

Физиология человека и животных / Human and Animal Physiology

Научная статья

Original article

DOI: [10.12731/2658-6649-2027-19-1-1756](https://doi.org/10.12731/2658-6649-2027-19-1-1756)

EDN: SSCDIG

УДК 619:616:591.4:636.2:616.61



Морфологические изменения и экспрессия каспаз в почках крупного рогатого скота в возрастном аспекте

И.М. Петрова, М.В. Бытов, Е.А. Цепелева, С.Л. Хацко,
Л.И. Дроздова, И.А. Шкуратова

*ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный
научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии
наук», Екатеринбург, Российская Федерация*

Аннотация

Обоснование. Ввиду высокой метаболической нагрузки почки коров особенно подвержены воздействию факторов промышленного содержания и претерпевают морфологические изменения, проявляющиеся в том числе гибелью клеток. В современной литературе не представлено данных по изучению ферментов, играющих важную роль в апоптозе клеток почек крупного рогатого скота разных возрастных групп. В настоящей статье описаны результаты морфологического анализа и иммуногистохимического окрашивания на выявление каспазы-3, -6, -8 в почках крупного рогатого скота разных возрастных групп.

Цель – оценить возрастные морфологические изменения в почках крупного рогатого скота и их взаимосвязь с экспрессией каспаз.

Материалы и методы. Работу выполняли в Уральском НИВИ – структурном подразделении ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН. Для изучения морфологических изменений почек постмортально был отобран материал от крупного рогатого скота следующих возрастов: телята 2,5–10 месяцев; коровы 2–5 лет; коровы 6–8 лет. Проводили иммуногистохимическое окрашивание образцов с антителами к каспазам-3, -6, -8 для оценки интенсивности апоптоза в органе. В почках измеряли количество и площадь почечных телец, площадь почечного клубочка и пространства капсулы Боумена-Шумлянского, долю площади, занимаемую ими в почечном телеце, а также долю поврежденных почечных телец.

Результаты. Развитие патологических процессов в почках крупного рогатого скота начинается в раннем возрасте. Морфометрический анализ препаратов почек выявил прогрессирующие с возрастом патологические нарушения, ассо-

цированные с высоким уровнем экспрессии каспаз, особенно исполнительных – каспазы-3 и -6.

Ключевые слова: каспаза-3; каспаза-6; каспаза-8; почки; морфометрия; крупный рогатый скот

Для цитирования. Петрова, И. М., Бытов, М. В., Цепелева, Е. А., Хацко, С. Л., Дроздова, Л. И., & Шкуратова, И. А. (2027). Морфологические изменения и экспрессия каспаз в почках крупного рогатого скота в возрастном аспекте. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 19(1), 4001-4019. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2027-19-1-1756>

Morphological changes and expression of caspases in cattle kidneys in age-related maner

I.M. Petrova, M.V. Bytov, E.A. Tsepeleva, S.L. Khatsko,
L.I. Drozdova, I.A. Shkuratova

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract

Background. Due to the high metabolic load, cow kidneys are particularly susceptible to industrial factors and undergo morphological changes, including cell death. Current literature lacks data on caspases in the kidneys of cattle of different age groups. This article presents morphological analysis and immunohistochemical staining results to detect caspase-3, -6, and -8 in the kidneys of cattle of different age groups.

Purpose. Evaluate morphological changes in the kidneys of cattle of different ages and their relationship with the expression of caspases.

Materials and methods. The study was conducted at the Ural Scientific Research Veterinary Institute – structural subdivision of Ural Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. To study morphological changes in the kidneys, postmortem specimens were collected from animals aged 2.5–10 months, 2–5 years, and 6–8 years. Immunohistochemical staining of the specimens with antibodies to caspases-3, -6, and -8 was performed to assess the intensity of apoptosis in the organ. The number and area of renal corpuscles, the area of the renal glomerulus and the space of the Bowman-Shumlyansky capsule, the proportion of area occupied by these cells within the renal corpuscle, and the proportion of damaged renal corpuscles were measured.

Results. The development of pathological processes in the kidneys of cattle begins at an early age. Morphometric analysis of kidney specimens revealed age-related

pathological changes associated with high levels of caspase expression, particularly the effector caspases 3 and 6.

Keywords: caspase-3; caspase-6; caspase-8; kidneys; morphometry; cattle

For citation. Petrova, I. M., Bytov, M. V., Tsepeleva, E. A., Khatsko, S. L., Drozdova, L. I., & Shkuratova, I. A. (2027). Morphological changes and expression of caspases in cattle kidneys in age-related maner. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 19(1), 4001-4019. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2027-19-1-1756>

Введение

У коров молочных пород часто возникают многофакторные метаболические нарушения на фоне погрешностей в кормлении. Одним из следствий высокой продуктивности становится ацидоз, который негативно сказывается на работе почек [1]. Ранее нами было показано, что после первого отела у коров начинают прогрессировать патологические процессы в почках, что проявляется развитием нефросклероза, гломерулита, появлением очагов некроза [3]. Нарушение структуры почек и, как следствие, их функций ассоциировано как с некрозом, так и с запрограммированной гибелью клеток – апоптозом [15]. Классическими маркерами апоптоза клеток являются ферменты семейства каспаз. Однако, для исследования роли каспаз в развитии нефропатологий необходимо учитывать не только отсутствие или сверхэкспрессию их в тканях, но и морфологический контекст (наличие дистрофических процессов, кист, микроциркуляторных нарушений и пр.), а также какие клетки экспрессируют конкретные каспазы. Например, у трансгенных мышей со сверхэкспрессией Ngal (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) отмечен высокий уровень экспрессии каспазы-3 клетками эпителия почечных канальцев, но только теми, что претерпевали апоптоз, ассоциированный с поликистозом [13]. Показано, что при хроническом воспалении и повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (таких как TNF- α) для *Pkd2*^{+/-} мышей (модель поликистоза почек) наблюдается повышенная экспрессия проапоптотических белков внешнего пути активации апоптоза [11].

Каспазы – это ферменты из группы протеаз, участвующие в клеточном апоптозе. Апоптотические каспазы делятся на две группы: исполнительные (executioner) и иницирующие (initiator) [2]. Примерами исполнительных каспаз служат каспаза-3 и -6, а иницирующей – каспаза-8. Анализ исследований показывает, что каспазы не действуют изолированно, а образуют сложные сигнальные сети не только внутри своего семейства. Например, в исследовании на человеческих клетках тубулярного эпителия и почечной

ткани мышей показано, что активированная каспаза-3 расщепляет газдермин E (GSDME), превращая его в N-концевую фракцию (GSDME-NT), которая запускает пироптоз – провоспалительный тип гибели клеток. Ингибирование каспазы-3 блокирует этот процесс [14]. Для интерпретации результатов исследований необходимо учитывать не только экспрессию конкретных представителей семейства каспаз, но также и тех белков, что взаимосвязаны с ними в процессах клеточной гибели: например, экспрессия каспазы-3, сопровождаемая экспрессией Ngal, свидетельствует скорее о пироптозе, чем классическом апоптозе [13]. Обсуждается также, что некроз может развиваться не как случайный процесс, а в тесной связи с апоптическими путями, таким образом становясь регулируемым [5]. Более того, известно, что апоптоз при некоторых условиях может переходить в некроз, что еще раз подчеркивает важность морфологического контекста, а также тесную связь между всеми путями гибели клеток и тканей [9].

Почечными тканями повышается экспрессия каспаз в ответ на воздействие нефротоксичными агентами (например, цисплатином и мочевого кислотой) [4; 16], а в обзоре Kaushal подчеркивается, что каспазы играют решающую роль в патогенезе острой почечной недостаточности [6]. Однако исследования о роли каспаз в развитии почечных патологий у крупного рогатого скота отсутствуют, в том числе и в возрастном аспекте.

Цель исследования – оценить морфологические изменения в почках крупного рогатого скота разного возраста и их взаимосвязь с экспрессией каспаз.

Материалы и методы

Работу выполняли в Уральском НИВИ – структурном подразделении ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН. Для изучения морфологических изменений почек телят и коров постмортально был отобран материал от животных следующих возрастов: 2,5–10 месяцев (n=4), 2–5 лет (n=10), 6–8 лет (n=7). Для гистологических исследований кусочки тканей толщиной не более 0,5 см фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине в соотношении 1:20. После фиксации в формалине образцы промывали в проточной воде, обезвоживали, затем пропитывали парафином и готовили парафиновые блоки. Изготавливали парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм. Срезы депарафинизировали и окрашивали гематоксилином и эозином (ООО «Биовитрум», Россия) в соответствии с указаниями производителя.

Проводили иммуногистохимическое окрашивание образцов с антителами к каспазам-3, -6, -8 для оценки интенсивности апоптоза в органе.

Для иммуногистохимического исследования срезы помещали на стекла с адгезивным покрытием (superfrost), далее – на сушильный столик (60 °С) до визуального расплавления парафина. Иммуногистохимическое исследование проводили по следующему протоколу:

1. Срезы помещали в буферный раствор трис-ЭДТА, нагретый на водяной бане до 96 °С на 15 минут для проведения температурной демаскировки антигенов (HIER, pH=6; «ПраймБиоМед», Россия);
2. После инкубации на водяной бане срезы оставляли в буфере остывать до комнатной температуры, после чего промывали срезы дистиллированной водой;
3. Срезы инкубировали в растворе H_2O_2 в течение 10 минут, после чего помещали в дистиллированную воду на 2 минуты;
4. Срезы обсушивали, обводили гидрофобным маркером;
5. Срезы заливали буфером TBST на 1 минуту;
6. На срезы наносили первичные антитела и инкубировали во влажной камере в течение 1 часа при 30 °С;
7. Срезы трижды промывали буфером TBST;
8. На срезы наносили вторичные антитела и инкубировали во влажной камере в течение 30 минут при 30 °С;
9. Срезы трижды промывали TBST;
10. На срезы наносили хромоген DAB и инкубировали в течение 60 секунд;
11. Срезы промывали в дистиллированной воде;
12. Срезы окрашивали гематоксилином в течение 10 секунд;
13. Срезы промывали в дистиллированной воде, осветляли и заключали в бальзам.

В качестве первичных антител использовали антитела к каспазам-3, -6, -8 (арт. PAA626Bo01, PAC340Bo01, PAA853Bo01 «Cloud-Clone», Китай) в разведении 1:100. В качестве вторичных использовали антитела к иммуноглобулину IgG кролика (арт. SAA544Rb19 «Cloud-Clone», Китай) в разведении 1:400 с использованием DAB (арт. 170-6535 «Bio-Rad», США) в качестве субстрата пероксидазы хрена в соответствии с рекомендациями производителя.

Проводили гистологическое описание и морфо-количественный анализ препаратов с использованием микроскопа U300B с камерой PRO05 (ADF, Китай). С помощью программы TourView (Китай) в почках измеряли количество и площадь почечных телец, площадь почечного клубочка и пространства капсулы Боумена-Шумлянского, долю площади, занимаемую ими

в почечном тельце, а также долю поврежденных почечных телец. Статистическую обработку результатов проводили в программах «Microsoft Excel» и «Statistica 12.0». Выборки данных сравнивали с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с последующим post-hoc тестом Данна; данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me [Q1;Q3]. Значение уровня значимости p было принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В корковой зоне почек телят уже с 2,5-месячного возраста превалируют клубочки с уплотненной капиллярной сетью, что характерно для гломерулита. В некоторых участках коркового слоя видны очаги некроза, где просматриваются только очертания клеток и не определяется их структура. В извитых канальцах первого порядка наблюдается процесс зернистой дистрофии (рисунок 1, А). В мозговом слое почки многие канальцы деформированы, определяются участки полного их отсутствия. В системе расположения прямых канальцев наблюдается микрокистоз. На всем протяжении паренхимы органа видны очаги склероза почечной ткани.

При изучении коркового слоя почек коров в возрасте 2–5 лет обнаружены значительные изменения клубочков: они лапчатые; клетки эндотелия в состоянии размножения, но наряду с этим наблюдаются атрофические процессы в системе капилляров; капсула Боумена-Шумлянского утолщена. Соединительная ткань от клубочков распространяется на территорию проксимальных канальцев, что характеризуется как склеротический процесс. При этом в одних извитых канальцах первого порядка видны дистрофические процессы по типу белковой дистрофии, в других – признаки жировой дистрофии. В некоторых эпителиоцитах наблюдается очаговый некроз (рисунок 1, Б). В мозговой зоне почек тубулярный эпителий прямых канальцев местами вакуолизирован, в некоторых нефроцитах ядра не просматриваются, просветы с наличием белковых цилиндров. В ряде участков почек выявлены значительные очаги нефросклероза и лимфоидно-клеточной инфильтрации.

В корковом слое почек коров в возрасте 6–8 лет, в гломерулярном аппарате, видны процессы пролиферации эндотелия капилляров, проявляется выпотевание фибрина. Значительная часть клубочков деформирована. В капсуле Боумена-Шумлянского обнаружены тяжи соединительной ткани, переходящие на пространство между канальцами. В извитых канальцах первого порядка просвет резко сужен за счёт набухания нефроцитов, находящихся в состоянии зернистой дистрофии. В просвете канальцев видно

отложение белка, в эпителиоцитах наблюдаются микронекрозы (рисунок 1, В). Между извитыми канальцами первого порядка в некоторых участках видна пролиферация соединительнотканых элементов, что свидетельствует о продуктивном воспалении. В тубулярной зоне в просвете одних канальцев – белковые цилиндры, в других – липоциты. Прослеживаются массивные очаги разрастания и огрубения соединительной ткани. В некоторых очагах нефросклероза соединительная ткань в состоянии фибриноидного набухания. В периваскулярных зонах обнаружены отложения липоцитов. Повсеместно обнаруживаются кистозные полости, свидетельствующие о почечной недостаточности.

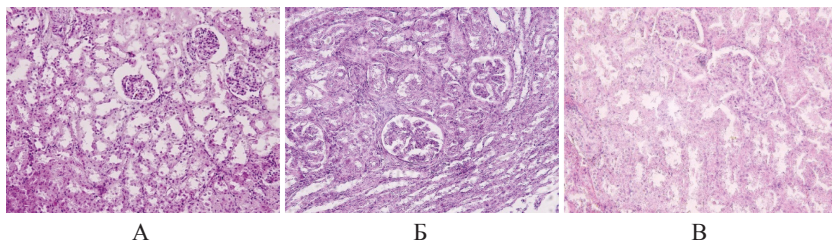


Рис. 1. А: Структура коркового вещества почек телят в возрасте 2,5 месяцев; Б: Изменение формы почечных клубочков и склеротический процесс в корковом слое почек коровы в возрасте 2,5 лет; В: Картина интракапиллярного гломерулита и зернистая дистрофия канальцев почек коров в возрасте 8 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Увелич. $\times 200$.

Fig. 1. A: Structure of the renal cortex in 2.5-month-old calves; Б: Altered shape of the renal glomeruli and sclerotic changes in the cortical layer of the kidneys of a 2.5-year-old cow; В: Findings of intracapillary glomerulitis and granular dystrophy of the renal tubules in an 8-year-old cow. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 200$.

Наряду с морфологическими изменениями, в почках крупного рогатого скота отмечается экспрессия проапоптических белков – каспазы-3, каспазы-6 и каспазы-8. Слабая экспрессия каспазы-3 обнаруживается в нефроцитах канальцев коркового вещества в почках у телят (рисунок 2, А). У коров в возрасте 2–5 лет каспаза-3 экспрессируется также в нефроцитах канальцев коркового вещества, однако уровень ее экспрессии выше (рисунок 2, Б). У коров в возрасте 6–8 лет отмечается интенсивная реакция эпителия канальцев на каспазу-3. Положительная реакция также отмечается в сосудистом клубочке, а также в клетках наружного листка капсулы нефрона (рисунок 2, В). В интерстиции, вокруг кистозных полостей, также определяется большое количество клеток, имеющих положительную реакцию на каспазу-3.

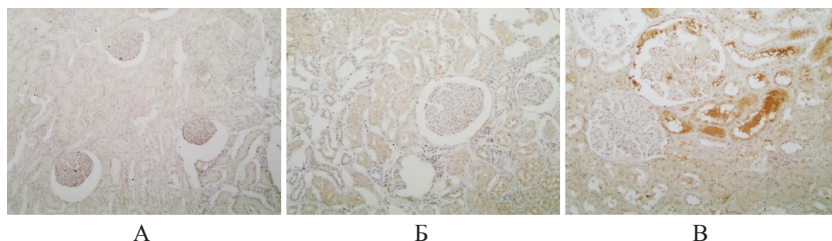


Рис. 2. Экспрессия каспазы-3 в почках крупного рогатого скота:

А – в возрасте 2,5 месяцев; Б – в возрасте 3 лет; В – в возрасте 8 лет.

Докраска гематоксилином. Увелич. $\times 100$

Fig. 2. Caspase-3 expression in bovine kidneys: А – at 2.5 months of age; Б – at 3 years of age; В – at 8 years of age. Stained with hematoxylin. Magnification $\times 100$

Нефроны канальцев как коркового, так и мозгового вещества почки интенсивно окрашены в коричневый цвет, что говорит о высокой степени экспрессии в них каспазы-6 (рисунки 3, А и 3, Б). Особенно высокая экспрессия наблюдается в корковом слое почек коров в возрасте 6–8 лет (рисунок 3, В). При этом почечные тельца, сохранившие свою структуру, не экспрессируют каспазу-6, в отличие от погибающих, разрушающихся клубочков. Вокруг формирующихся кистозных полостей окраска эпителия более интенсивная.

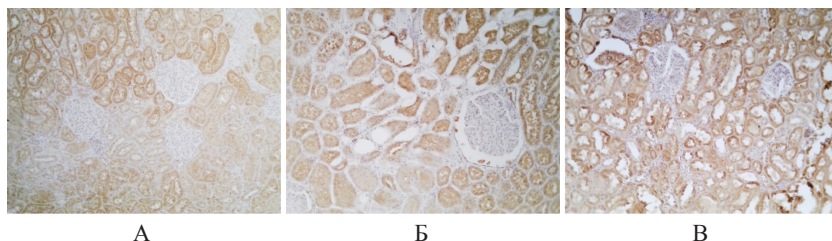


Рис. 3. Экспрессия каспазы-6 в почках крупного рогатого скота:

А – в возрасте 10 месяцев; Б – в возрасте 3 лет; В – в возрасте 6 лет.

Докраска гематоксилином. Увелич. $\times 100$

Fig. 3. Caspase-6 expression in cattle kidneys: А – at 10 months of age; Б – at 3 years of age; В – at 6 years of age. Stained with hematoxylin. Magnification $\times 100$

В почках телят наблюдается слабая реакция окрашивания на каспазу-8 на уровне эпителия почечных канальцев. Некоторые канальцы имеют тем не менее интенсивное темно-коричневое окрашивание, указывающее на высокий уровень экспрессии каспазы в них (рисунок 4, А и рисунок 5, А). У коров в возрасте 2–5 лет наблюдается аналогичная картина (рисунок 4,

Б и рисунок 5, Б). У коров в возрасте 6–8 лет окрашивание почечных канальцев интенсивнее – четко выделяются каналцы темно-коричневого цвета. В сосудистых клубочках определяются отдельные клетки, имеющие положительную реакцию на каспазу-8 (рисунок 4, В и рисунок 5, В).

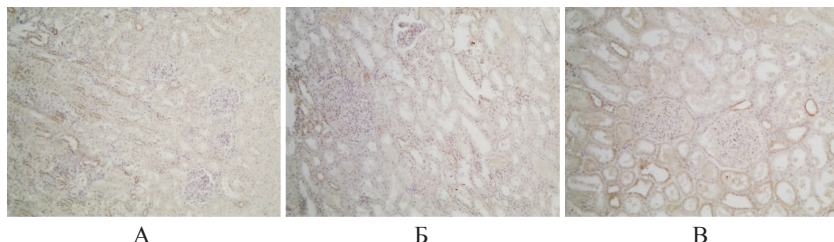


Рис. 4. Экспрессия каспазы-8 в корковой зоне почек крупного рогатого скота: А – в возрасте 2,5 месяцев; Б – в возрасте 3 лет; В – в возрасте 8 лет. Докраска гематоксилином. Увелич. $\times 100$

Fig. 4. Caspase-8 expression in the cortical zone of cattle kidneys: А – at 2.5 months of age; Б – at 3 years of age; В – at 8 years of age. Stained with hematoxylin. Magnification $\times 100$

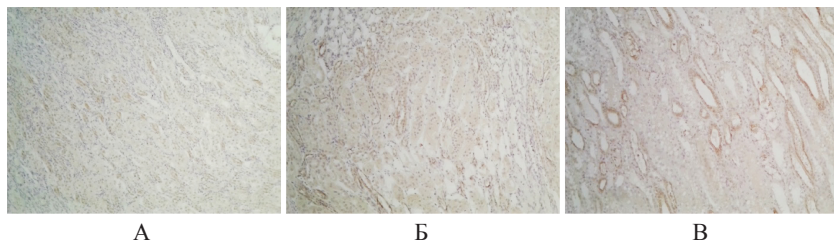


Рис. 5. Экспрессия каспазы-8 в мозговой зоне почек коров: А – в возрасте 2,5 месяцев; Б – в возрасте 3 лет; В – в возрасте 8 лет. Докраска гематоксилином. Увелич. $\times 100$

Fig. 5. Caspase-8 expression in the cerebral zone of cow kidneys: А – at 2.5 months of age; Б – at 3 years of age; В – at 8 years of age. Stained with hematoxylin. Magnification $\times 100$

Несмотря на слабую реакцию окрашивания канальцев мозговой зоны почек на каспазу-8 у коров в возрасте 2–5 лет, в участках разрастания соединительной ткани – очагах нефросклероза – прямые каналцы и собирающие трубочки имеют интенсивную положительную реакцию. Контур таких канальцев четко очерчен на фоне неокрашенной соединительной ткани (рисунок 6).

При оценке общей картины экспрессии каспаз, независимо от возраста, отмечена наиболее активная окраска на каспазу-6 в почках коров. Наименьшая степень экспрессии отмечается для каспазы-8, за исключением

участков в мозговой зоне, граничащих с очагами нефросклероза. Каспаза-3 занимает промежуточное значение, и окраска на её выявление особенно ярко просматривается в белковых цилиндрах внутри канальцев.

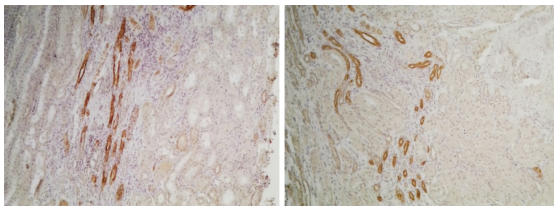


Рис. 6. Экспрессия каспазы-8 в мозговой зоне почек коров в возрасте 3 лет. Докраска гематоксилином. Увелич. $\times 100$

Fig. 6. Caspase-8 expression in the renal medulla of 3-year-old cows. Stained with hematoxylin. Magnification $\times 100$

Интересно отметить, что чаще всего в исследованиях каспаза-3 имеет более повсеместную экспрессию по сравнению с каспазой-6 [10], поскольку этот фермент активируется первым из исполнительных каспаз. При этом каспаза-6 вызывает активацию каспазы-8, запуская таким образом регуляторную петлю обратной связи. В полученных нами результатах, напротив, каспаза-6 имеет высокий уровень экспрессии, свидетельствующий, вероятно, об альтернативном пути её активации. Каспаза-6 может иметь высокий уровень экспрессии в том числе и ввиду разнообразия её функций, например, она участвует в апоптозе и ферментативных реакциях при ремоделировании кист и эпителия почечных канальцев [6-8]. Кроме того, каспаза-6 по сравнению с каспазой-3 имеет больший период клиренса, поэтому её выраженная экспрессия может быть связана с более длительным присутствием в клетках [12]. Существует р53-опосредованный путь активации именно каспазы-6, а не -3, несмотря на то, что обе являются исполнительными. р53 активируется, например, в ответ на окислительный стресс и, поскольку, является транскрипционным фактором гена, кодирующего каспазу-6 (в отличие от каспазы-3), усиливает её экспрессию. Интересно отметить, что такая активация свойственна для моделей острой почечной недостаточности на фоне воздействия нефротоксичным агентом цисплатином, но не для моделей ишемии-реперфузии [16]. Наблюдаемая нами повышенная экспрессия каспазы-6 может, вероятно, свидетельствовать о задействовании селективного р53-активируемого сигнального пути при воздействии нефротоксичных агентов.

Каспаза-8 имеет быстрый клиренс (путём убиквитинирования), а также экспрессируется «при необходимости» и не накапливается в клетках. К тому же низкий уровень экспрессии каспазы-8 может свидетельствовать о доминировании внутреннего пути апоптоза, р53-зависимого, в котором инициаторной является каспаза-9 [17]. Экспрессия каспазы-8 может быть более выражена на ранних стадиях повреждения почек, а с развитием болезни становится незначительной на фоне тотального оксидативного стресса.

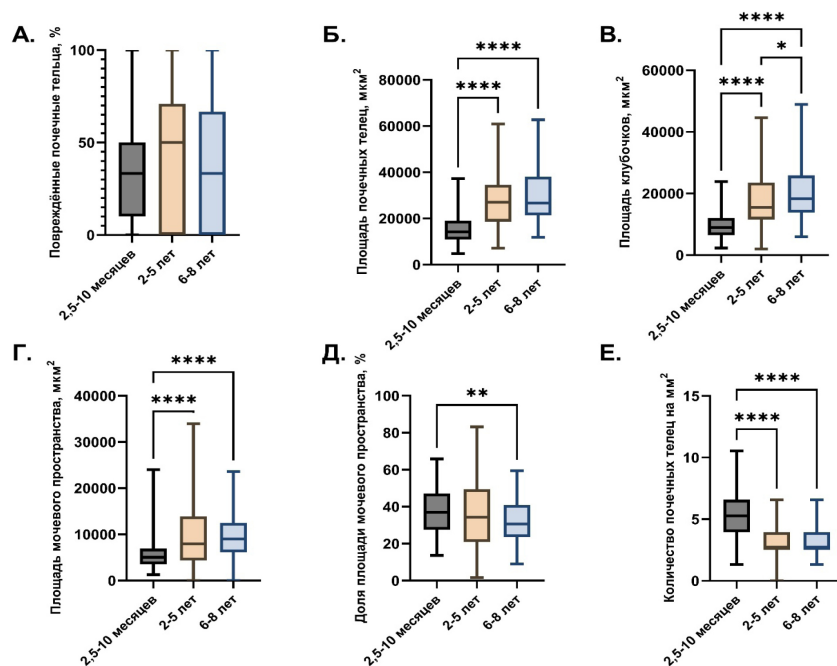


Рис. 7. Результаты морфометрического анализа препаратов почек крупного рогатого скота

Примечание : *, **, **** – уровень статистической значимости различий $p < 0,05$

Fig. 7. Results of the morphometric analysis of cattle kidney specimens

Note: *, **, **** – level of statistical significance for differences: $p < 0.05$

У телят в возрасте от 2,5 до 10 месяцев площадь почечных телец статистически значимо меньше по сравнению с этим показателем у коров (рисунок 7, Б). При этом процент повреждённых почечных телец не отличается от других возрастных групп (рисунок 7, А), что в раннем возрасте

компенсируется большим количеством почечных телец на мм^2 (рисунок 7, Е). Интересно отметить, что несмотря на меньшую абсолютную площадь мочевого пространства нефрона у телят (рисунок 7, Г), соотношение мочевого пространства к общей площади почечного тельца больше, особенно по сравнению с возрастной группой 6–8 лет (рисунок 7, Д). Это противоречие объясняется тем, что абсолютная площадь телец у телят достоверно меньше по сравнению с остальными группами (рисунок 7, Б). Такую разницу, а также разницу для площади клубочка (рисунок 7, В), можно объяснить процессом естественного становления органа в онтогенезе: рост органа сопровождается уменьшением количества почечных телец и увеличением их объёма. Более того, если сравнивать почки коров в возрасте 2–5 и 6–8 лет, с возрастом уменьшается количество повреждённых почечных телец, вероятно, в связи с их атрофией и замещением паренхимы соединительной тканью. Площадь клубочка также может увеличиваться у коров в возрасте 6–8 лет в связи с хронизацией гломерулита. С этим же связано уменьшение относительной площади в почечном тельце, занимаемой мочевым пространством (рисунок 7, Д). То есть помимо физиологических процессов онтогенеза органа, мы можем наблюдать интенсификацию патологического процесса и объяснить обнаруженные закономерности именно хронизацией этих процессов для животных в возрасте от 2 лет.

Заключение

Уже в раннем возрасте у крупного рогатого скота молочного направления продуктивности в почках начинается развитие патологических процессов. У коров в возрасте 2–5 лет на фоне лактации патологические процессы усугубляются, затрагивая более значительную часть паренхимы органа, проявляются признаки нарушения белкового обмена. Наряду с этим у коров в возрасте 6–8 лет интенсифицируется воспалительный процесс и развивается жировая дистрофия. Почки находятся в состоянии нефросклероза, процесс формирования кистозных полостей свидетельствует о почечной недостаточности. Морфометрический анализ препаратов почек выявил как физиологические возраст-ассоциированные изменения в органе, так и патологические нарушения, связанные, по всей видимости, с продуктивной и метаболической нагрузкой на организм. Для коров уже с возраста 2 лет в условиях промышленного содержания наблюдаются значимые структурно-функциональные нарушения, которые приобретают хронический характер и не нивелируются компенсаторно-приспособительными возможностями органа.

На фоне деструктивных изменений в тканях отмечена экспрессия апоптических протеаз – каспаз – в возраст-зависимой манере. Если у телят каспаза-3 экспрессируется только в почечных канальцах, то у коров в возрасте 6–8 лет обнаруживается также и в почечных тельцах, и интерстиции, что, вероятно, указывает не только на интенсивность апоптических процессов, но и на количество клеточных структур, претерпевающих апоптоз. Экспрессия каспазы-6 в канальцах выявлена у всех возрастных групп, но у коров старше 2 лет она проявляется более интенсивно, и, кроме того, наблюдается в деградирующих почечных тельцах. Экспрессия каспазы-8 для всех возрастных групп менее интенсивная, что вероятно, обусловлено её инициаторной ролью в апоптозе. Каспазы также могут быть маркерами не только апоптоза, но и некроптоза, который по морфологическим характеристикам не отличим от некроза. Например, степень активации каспазы-8 определяет путь клеточной гибели: путём апоптоза или некроптоза, вызывая воспалительное повреждение тканей. Изучение вклада каспаз в реализацию клеточной гибели в тканях органов сельскохозяйственных животных ещё предстоит, а определение активных сигнальных путей клеточной гибели (апоптоз, пироптоз, некроз, ферроптоз и другие) требует анализа экспрессии других специфичных для них маркеров.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Информация о спонсорстве. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-16-00117-П, <https://rscf.ru/project/23-16-00117-П/>.

Список литературы

1. Евглевский, А. А., Евглевская, Е. П., & Михайлова, И. И. (2017). Нарушение кислотно-основного состояния в организме коров: причины, последствия, пути решения. *Ветеринарная патология*, 1(59), 53–58. EDN: <https://elibrary.ru/ZATEOR>.
2. Шишкина, В. В., Мошуров, И. П., & Атякшин, Д. А. (2024). Семейство каспаз: молекулярные основы взаимодействия при апоптозе и пироптозе. *Гены и Клетки*, 19(1), 153–168. <https://doi.org/10.17816/gc569246>. EDN: <https://elibrary.ru/MLLOWZ>.
3. Шкуратова, И. А., Дроздова, Л. И., & Бытов, М. В. (2025). Характеристика структурно-функциональных изменений внутренних органов коров в разные возрастные периоды. *Международный вестник ветеринарии*, (4), 411–422. <https://doi.org/10.52419/ISSN2072-2419.2025.4.411>. EDN: <https://elibrary.ru/YVFZHC>.

4. Ding, Z., Zhao, J., & Gao, K. (2022). Total extract of *Abelmoschus manihot* L. alleviates uric acid-induced renal tubular epithelial injury via inhibition of caspase-8/caspase-3/NLRP3/GSDME signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 907–980. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.907980>. EDN: <https://elibrary.ru/ZIHPSM>.
5. Havasi, A., & Borkan, S. C. (2011). Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney International*, 80(1), 29–40. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.120>.
6. Kaushal, G. P. (2003). Role of caspases in renal tubular epithelial cell injury. *Seminars in Nephrology*, 23(5), 425–431. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00086-x](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00086-x).
7. Lebherz-Eichinger, D., Krenn, C. G., & Roth, G. A. (2013). Keratin 18 and heat-shock protein in chronic kidney disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 62, 123–149. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800096-0.00003-2>.
8. Ruchaud, S., Korfali, N., & Earnshaw, W. C. (2002). Caspase-6 gene disruption reveals a requirement for lamin A cleavage in apoptotic chromatin condensation. *The EMBO Journal*, 21(8), 1967–1977. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.8.1967>. EDN: <https://elibrary.ru/LTIXYT>.
9. Sanz, A. B., Sanchez-Niño, M. D., & Ramos, A. M. (2023). Regulated cell death pathways in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 19, 281–299. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00694-0>. EDN: <https://elibrary.ru/ETNIVJ>.
10. Slee, E. A., Adrain, C., & Martin, S. J. (2001). Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(10), 7320–7326. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008363200>.
11. Torres, V. E., & Harris, P. C. (2009). Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney International*, 76(2), 149–168. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.128>.
12. Vaidya, S., & Hardy, J. A. (2011). Caspase-6 latent state stability relies on helical propensity. *Biochemistry*, 50(16), 3282–3287. <https://doi.org/10.1021/bi2001664>.
13. Wang, E., Chiou, Y. Y., & Hsieh-Li, H. M. (2017). Overexpression of exogenous kidney-specific Ngal attenuates progressive cyst development and prolongs lifespan in a murine model of polycystic kidney disease. *Kidney International*, 91(2), 412–422. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.005>.
14. Xia, W., Li, Y., & Wu, M. (2021). Gasdermin E deficiency attenuates acute kidney injury by inhibiting pyroptosis and inflammation. *Cell Death & Disease*, 12(2), 139. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03431-2>. EDN: <https://elibrary.ru/OEJEMW>.
15. Yang, B., Lan, S., Dieudé, M., Sabo-Vatasescu, J. P., & Hébert, M. J. (2018). Caspase-3 is a pivotal regulator of microvascular rarefaction and renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 29(7), 1900–1916. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050581>.

16. Yang, C., Kaushal, V., & Haun, R. (2008). Transcriptional activation of caspase-6 and -7 genes by cisplatin-induced p53 and its functional significance in cisplatin nephrotoxicity. *Cell Death & Differentiation*, 15, 530–544. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402287>.
17. Zhang, H., Deng, Z., & Deng, F. (2024). CHIP drives proteasomal degradation of NUR77 to alleviate oxidative stress and intrinsic apoptosis in cisplatin-induced nephropathy. *Communications Biology*, 7(1), 1403. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07118-0>. EDN: <https://elibrary.ru/YFRPDB>.

References

1. Evglevsky, A. A., Evglevskaya, E. P., & Mikhailova, I. I. (2017). Disruption of acid-base balance in the cow organism: causes, consequences, solutions. *Veterinary Pathology*, 1(59), 53–58. EDN: <https://elibrary.ru/ZATEOR>.
2. Shishkina, V. V., Moshurov, I. P., & Atyakshin, D. A. (2024). The caspase family: molecular basis of interaction in apoptosis and pyroptosis. *Genes and Cells*, 19(1), 153–168. <https://doi.org/10.17816/gc569246>. EDN: <https://elibrary.ru/MLOWZ>.
3. Shkuratova, I. A., Drozdova, L. I., & Bytov, M. V. (2025). Characteristics of structural and functional changes in the internal organs of cows at different age periods. *International Veterinary Bulletin*, (4), 411–422. <https://doi.org/10.52419/ISSN2072-2419.2025.4.411>. EDN: <https://elibrary.ru/YVFZHC>.
4. Ding, Z., Zhao, J., & Gao, K. (2022). Total extract of *Abelmoschus manihot* L. alleviates uric acid-induced renal tubular epithelial injury via inhibition of caspase-8/caspase-3/NLRP3/GSDME signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 907–980. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.907980>. EDN: <https://elibrary.ru/ZIHPSM>.
5. Havasi, A., & Borkan, S. C. (2011). Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney International*, 80(1), 29–40. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.120>.
6. Kaushal, G. P. (2003). Role of caspases in renal tubular epithelial cell injury. *Seminars in Nephrology*, 23(5), 425–431. [https://doi.org/10.1016/s0270-9295\(03\)00086-x](https://doi.org/10.1016/s0270-9295(03)00086-x).
7. Leberherz-Eichinger, D., Krenn, C. G., & Roth, G. A. (2013). Keratin 18 and heat-shock protein in chronic kidney disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 62, 123–149. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800096-0.00003-2>.
8. Ruchaud, S., Korfali, N., & Earnshaw, W. C. (2002). Caspase-6 gene disruption reveals a requirement for lamin A cleavage in apoptotic chromatin condensation. *The EMBO Journal*, 21(8), 1967–1977. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.8.1967>. EDN: <https://elibrary.ru/LTIXYT>.
9. Sanz, A. B., Sanchez-Niño, M. D., & Ramos, A. M. (2023). Regulated cell death pathways in kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 19, 281–299. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00694-0>. EDN: <https://elibrary.ru/ETNIVJ>.

10. Slee, E. A., Adrain, C., & Martin, S. J. (2001). Executioner caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(10), 7320–7326. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008363200>.
11. Torres, V. E., & Harris, P. C. (2009). Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney International*, 76(2), 149–168. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.128>.
12. Vaidya, S., & Hardy, J. A. (2011). Caspase-6 latent state stability relies on helical propensity. *Biochemistry*, 50(16), 3282–3287. <https://doi.org/10.1021/bi2001664>.
13. Wang, E., Chiou, Y. Y., & Hsieh-Li, H. M. (2017). Overexpression of exogenous kidney-specific Ngal attenuates progressive cyst development and prolongs lifespan in a murine model of polycystic kidney disease. *Kidney International*, 91(2), 412–422. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.005>.
14. Xia, W., Li, Y., & Wu, M. (2021). Gasdermin E deficiency attenuates acute kidney injury by inhibiting pyroptosis and inflammation. *Cell Death & Disease*, 12(2), 139. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03431-2>. EDN: <https://elibrary.ru/OEJEMW>.
15. Yang, B., Lan, S., Dieudé, M., Sabo-Vatasescu, J. P., & Hébert, M. J. (2018). Caspase-3 is a pivotal regulator of microvascular rarefaction and renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 29(7), 1900–1916. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017050581>.
16. Yang, C., Kaushal, V., & Haun, R. (2008). Transcriptional activation of caspase-6 and -7 genes by cisplatin-induced p53 and its functional significance in cisplatin nephrotoxicity. *Cell Death & Differentiation*, 15, 530–544. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402287>.
17. Zhang, H., Deng, Z., & Deng, F. (2024). CHIP drives proteasomal degradation of NUR77 to alleviate oxidative stress and intrinsic apoptosis in cisplatin-induced nephropathy. *Communications Biology*, 7(1), 1403. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07118-0>. EDN: <https://elibrary.ru/YFRPDB>.

ВКЛАД АВТОРОВ

Шкуратова И.А., Дроздова Л.И.: концепция и дизайн исследования.

Петрова И.М., Бытов М.В., Хацко С.Л., Цепелева Е.А.: морфологическое исследование и морфометрический анализ материала.

Петрова И.М., Бытов М.В.: статистическая обработка материала, интерпретация данных, написание текста.

Шкуратова И.А., Дроздова Л.И.: финальное редактирование.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Irina A. Shkuratova, Lyudmila I. Drozdova: conceptualization and study design.

Irina M. Petrova, Maksim V. Bytov, Sergey L. Khatsko, Ekaterina A. Tsepeleva: morphological examination and morphometric analysis of the material.

Irina M. Petrova, Maksim V. Bytov: statistical processing of the material, data interpretation, writing the text.

Irina A. Shkuratova, Lyudmila I. Drozdova: final editing.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Петрова Ирина Михайловна, лаборант отдела геномных исследований и селекции животных

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

*ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
marygane6@mail.ru*

Бытов Максим Владимирович, аспирант, младший научный сотрудник отдела геномных исследований и селекции животных

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

*ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
bytovmaks@mail.ru*

Цепелева Екатерина Алексеевна, лаборант отдела геномных исследований и селекции животных

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

*ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
ekaterina_cepelova@bk.ru*

Хацко Сергей Леонидович, лаборант отдела геномных исследований и селекции животных

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

*ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
hardscore@mail.ru*

Дроздова Людмила Ивановна, доктор ветеринарных наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела экологии и незаразной патологии животных

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

*ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
drozdova43@mail.ru*

Шкуратова Ирина Алексеевна, член-корреспондент РАН, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экологии и незаразной патологии животных

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

ул. Белинского, 112а, г. Екатеринбург, 620142, Российская Федерация
shkuratova@bk.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Irina M. Petrova, Laboratory Assistant at the Department of Animal Genomics and Selection
Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

marygane6@mail.ru

SPIN-code: 1956-5887

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4358-5219>

Scopus Author ID: 56909627100

Maksim V. Bytov, Postgraduate Student, Junior Researcher at the Department of Animal Genomics and Selection

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

bytovmaks@mail.ru

SPIN-code: 7615-9206

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3622-3770>

Scopus Author ID: 57214093682

Ekaterina A. Tsepeleva, Laboratory Assistant at the Department of Animal Genomics and Selection

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

ekaterina_cepelava@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2567-2433>

Sergey L. Khatsko, Laboratory Assistant at the Department of Animal Genomics and Selection

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

hardscore@mail.ru

SPIN-code: 4973-7083

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5921-6680>

Scopus Author ID: 57202121635

Lyudmila I. Drozdova, DSc in Veterinary, Professor, Leading Researcher at the Department of Ecology and Non-Contagious Animal Pathology
Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

drozdova43@mail.ru

SPIN-code: 9785-0084

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9689-1781>

Irina A. Shkuratova, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, DSc in Veterinary, Professor, Chief Researcher at the Department of Ecology and Non-Contagious Animal Pathology

Ural Federal Agrarian Scientific Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

112a, Belinsky Str., Ekaterinburg, 620142, Russian Federation

shkuratova@bk.ru

SPIN-code: 4620-2373

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0025-3545>

Scopus Author ID: 57192078535

Поступила 27.07.2026

После рецензирования 28.09.2026

Принята 06.10.2026

Received 27.07.2026

Revised 28.09.2026

Accepted 06.10.2026