

## РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ



Орипов Фирдавс Суръатович, Жураева Барно Гулом кизи

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАЪСИРЛАР НАТИЖАСИДА ЖИГАР ТЎҚИМАСИНИНГ РЕАКТИВ ЎЗГАРИШЛАРИ: ГИСТОЛОГИК, ИММУНОГИСТОХИМИК ВА МОДЕЛ АСПЕКТЛАРИ

Орипов Фирдавс Суръатович, Жураева Барно Гулом кизи

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### REACTIVE CHANGES IN LIVER TISSUE RESULTING FROM EXPERIMENTAL EXPOSURES: HISTOLOGICAL, IMMUNOHISTOCHEMICAL AND MODEL ASPECTS

Oripov Firdavs Suratovich, Juraeva Barno Gulom kizi

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [barnojuraeva9303@gmail.com](mailto:barnojuraeva9303@gmail.com)

**Резюме.** Мақолада турли хил кимёвий агентларнинг экспериментал таъсирлари натижасида жигар тўқимасида юзага келадиган реактив ўзгаришлар бўйича замонавий адабиёт маълумотларининг таҳлили келтирилган. Гистологик ўзгаришларнинг асосий турлари: дистрофик (ёғли, гидротик, баллонли), некротик, яллиғланиш ва фибробластик жараёнлар муҳокама қилинган. Апоптоз (Каспаза-3, Вах, Bcl-2), пролиферация (Ki-67, PCNA), яллиғланиш (CD4, CD8, CD68, TNF- $\alpha$ , IL-6), фиброгенез (TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -SMA, I/III коллаген) ва оксидатив стресс (8-OHdG, 4-HNE)нинг иммуногистохимёвий маркерларига алоҳида эътибор қаратилган. Шиншилла зотли қуёнлар, каламушлар ва сичқонларни ўз ичига олган лаборатория ҳайвонларидаги асосий экспериментал моделлар таҳлил қилиниб, уларнинг афзалликлари ва чекловлари баҳоланган. Гистологик ва иммуногистохимёвий усуллари биргаликда қўллаш жигарнинг дори воситалари таъсирида шикастланиш босқичлари ва механизмларини батафсил тавсифлаш имконини бериши кўрсатилган.

**Калит сўзлар:** жигарнинг реактив ўзгаришлари, гистология, иммуногистохимё, апоптоз, яллиғланиш, фиброз, экспериментал моделлар, тажриба ҳайвонлари.

**Abstract.** The article presents a review of current literature data on reactive changes in liver tissue induced by experimental exposures to various chemical agents. The main types of histological changes are discussed: degenerative (fatty, hydropic, ballooning), necrotic, inflammatory and fibroblastic processes. Special attention is paid to immunohistochemical markers of apoptosis (Caspase-3, Bax, Bcl-2), proliferation (Ki-67, PCNA), inflammation (CD4, CD8, CD68, TNF- $\alpha$ , IL-6), fibrogenesis (TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -SMA, collagen I/III) and oxidative stress (8-OHdG, 4-HNE). Major experimental models in laboratory animals, including Chinchilla rabbits, rats and mice, are analyzed with assessment of their advantages and limitations. It is shown that combined use of histological and immunohistochemical methods allows detailed characterization of the stage and mechanisms of drug-induced liver injury.

**Keywords:** reactive liver changes, histology, immunohistochemistry, apoptosis, inflammation, fibrosis, experimental models, experimental animals.

**Введение.** Печень является центральным органом метаболизма ксенобиотиков, включая лекарственные препараты, токсины и другие химические соединения. Именно поэтому при любом экспериментальном воздействии, сопровождающемся системной абсорбцией агента, печень становится одной из наиболее частых мишеней повреждающего действия. Реактивные изменения ткани печени представляют собой комплекс структурно-функциональных нарушений, развивающихся в ответ на повреждение и включающих дистрофические, некротические, воспалительные,

пролиферативные и фибропластические процессы [8, 21].

В экспериментальной фармакологии и токсикологии оценка состояния печени является обязательным компонентом доклинических исследований. При этом классическая гистология остаётся «золотым стандартом» морфологической диагностики, однако её возможности существенно расширяются при дополнении иммуногистохимическими методами, позволяющими визуализировать молекулярные маркеры апоптоза, пролиферации, воспаления и фиброгенеза [29, 33].

Выбор адекватной экспериментальной модели имеет ключевое значение для экстраполяции полученных результатов на клиническую практику. Наряду с наиболее распространёнными лабораторными животными - грызунами, в частности крысами и мышами, - в ряде исследований используются кролики породы шиншилла, обладающие рядом преимуществ. К ним относятся достаточный объём печени для многократного забора материала, хорошо изученные физиологические параметры, а также промежуточное филогенетическое положение между грызунами и приматами [26, 31].

**Цель исследования.** Провести систематизацию современных данных о гистологических и иммуногистохимических изменениях печени при экспериментальных воздействиях, а также проанализировать используемые модельные системы, включая кроликов породы шиншилла.

**Гистологические изменения печени при экспериментальных воздействиях.** Дистрофические изменения гепатоцитов являются наиболее ранним и распространённым типом реактивных изменений печени. По данным многочисленных экспериментальных исследований, жировая дистрофия, или стеатоз, развивается уже через 7–14 дней после начала воздействия многих гепатотоксических агентов [13, 25]. Морфологически стеатоз проявляется появлением в цитоплазме гепатоцитов вакуолей различного размера, которые при окраске гематоксилином и эозином выглядят как оптически пустые округлые образования, а при окраске суданом III или масляным красным O - как оранжево-красные включения.

**Некротические процессы.** Некроз гепатоцитов является более тяжёлой формой повреждения по сравнению с дистрофией. В зависимости от локализации некротических очагов выделяют фокальный некроз, представляющий собой мелкие очаги, разбросанные по дольке; зональный некроз, характеризующийся поражением определённых зон ацинуса, чаще централобулярной зоны 3, наиболее чувствительной к токсическим воздействиям вследствие высокой активности системы CYP450; мостовидный, или субмассивный, некроз, при котором происходит слияние соседних очагов; а также массивный некроз, сопровождающийся поражением всей дольки или значительной части органа [17, 18].

При экспериментальных воздействиях наиболее часто встречается централобулярный некроз, что объясняется максимальной концентрацией ферментов биотрансформации в данной зоне. Морфологически некротизированные гепатоциты выглядят как эозинофильные бесструктурные массы с пикнотическими или лизированными ядрами, что проявляется кариопикнозом, кариорексисом или кариолизисом. Вокруг некротических очагов формируется демаркационный вал из воспалительных клеток [19].

**Воспалительная инфильтрация.** Воспалительный ответ на повреждение печени, как правило, развивается вслед за дистрофическими и некротическими изменениями. Инфильтрат состоит преимущественно из лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и, в меньшей степени, эозинофилов. По локализации выделяют портальную, лобулярную и смешанную инфильтрацию [7].

В ряде экспериментальных исследований показано, что характер инфильтрата зависит от этиологии повреждения. Для хронических воздействий характерна лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью фибробластов [16, 40].

**Фиброз и ремоделирование ткани печени.** Фиброз печени является исходом хронического повреждения и характеризуется избыточным отложением внеклеточного матрикса, главным образом коллагена I и III типов. В основе фиброгенеза лежит активация звёздчатых клеток печени, или клеток Ито, которые трансформируются в миофибробласты, экспрессирующие  $\alpha$ -гладкомышечный актин ( $\alpha$ -SMA) и активно синтезирующие коллаген [1, 15].

В экспериментальных моделях фиброз может развиваться через 4–12 недель воздействия в зависимости от дозы и длительности введения повреждающего агента. Морфологически фиброз оценивается полуколичественно с использованием шкал METAVIR и Ishak либо с помощью морфометрии площади коллагеновых волокон после окраски по Ван Гизону, пикросириусом красным или трихромом по Маллори [3].

**Иммуногистохимические маркеры реактивных изменений печени.** Иммуногистохимия значительно расширяет диагностические возможности морфологического исследования, позволяя не только идентифицировать клеточные популяции, но и оценивать функциональную активность клеток на молекулярном уровне.

**Таблица 1.** Экспериментальные модели и их сравнительная характеристика

| Параметр                            | Кролики (шиншилла)    | Крысы        | Мыши        |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|-------------|
| Масса тела                          | 2,5–4,5 кг            | 200–500 г    | 20–40 г     |
| Объём печени                        | около 80–120 г        | около 8–15 г | около 1–2 г |
| Возможность многократной биопсии    | Да                    | Ограниченно  | Нет         |
| Стоимость содержания                | Высокая               | Средняя      | Низкая      |
| Метаболическое сходство с человеком | Среднее или умеренное | Умеренное    | Низкое      |
| Использование в хронических опытах  | Предпочтительно       | Возможно     | Ограниченно |

**Маркеры апоптоза.** Апоптоз, или программируемая клеточная гибель, играет ключевую роль в поддержании тканевого гомеостаза, однако его чрезмерная активация приводит к патологической потере паренхимы печени.

Бах, обладающий проапоптотическим действием, и Bcl-2, обладающий антиапоптотическим действием, являются регуляторными белками митохондриального пути апоптоза. Соотношение Бах/Bcl-2 определяет порог чувствительности клетки к апоптотическим стимулам. При экспериментальных воздействиях, индуцирующих апоптоз, экспрессия Бах повышается, тогда как экспрессия Bcl-2 снижается [34].

**Маркеры пролиферации.** Ki-67 представляет собой ядерный белок, экспрессирующийся во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M) и отсутствующий в покоящихся клетках (G0). Индекс Ki-67, то есть процент позитивных ядер, отражает пролиферативную активность гепатоцитов. В экспериментальной гепатологии его повышение наблюдается как при компенсаторной регенерации, так и при предраковых состояниях [12, 23].

**Маркеры воспаления.** CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, или Т-хелперы, и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, или цитотоксические Т-клетки, являются ключевыми регуляторами иммунного ответа в печени. Соотношение CD4/CD8 имеет прогностическое значение: его снижение отражает преобладание цитотоксических механизмов и хронизацию воспаления [14, 36].

CD68 является маркером макрофагов, включая резидентные клетки Купфера и инфильтрирующие моноциты. Повышение числа CD68-позитивных клеток наблюдается при активации врождённого иммунитета, накоплении оксидативного стресса и развитии фиброгенеза [39, 41].

Фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (IL-6) являются провоспалительными цитокинами, продуцируемыми активированными макрофагами и повреждёнными гепатоцитами. В высоких концентрациях TNF- $\alpha$  индуцирует апоптоз и некроз, тогда как IL-6 может оказывать как провоспалительное, так и регенераторное действие [37, 42].

**Маркеры фиброгенеза.** TGF- $\beta$ , или трансформирующий фактор роста бета, является центральным профиброгенным цитокином. Он активирует звёздчатые клетки печени и стимулирует синтез коллагена. Иммуногистохимически TGF- $\beta$  выявляется в цитоплазме гепатоцитов, макрофагов и активированных звёздчатых клеток [9].

$\alpha$ -SMA является маркером активированных миофибробластов. В нормальной печени  $\alpha$ -SMA экспрессируется только в стенках сосудов. При развитии фиброза появляются  $\alpha$ -SMA-позитивные

звёздчатые клетки и фибробласты в портальных трактах и септах [6, 43].

Коллаген I и III типов представляет собой основные компоненты фибротической ткани. Их иммуногистохимическое выявление позволяет более точно, чем общие гистологические окраски, оценить степень фиброза и динамику его развития.

**Экспериментальные модели и их сравнительная характеристика.** Выбор биологического вида для экспериментального изучения гепатотоксичности определяется целями исследования, требуемыми объёмами биоматериала, длительностью эксперимента, а также возможностью экстраполяции полученных данных на человека.

**Кролики породы шиншилла.** Кролики породы шиншилла занимают важное место в экспериментальной гепатологии, особенно при проведении длительных, хронических исследований. Преимущества данной модели включают достаточный размер печени для многократной биопсии или забора материала в динамике, хорошо изученные нормативные гистологические и биохимические параметры, а также устойчивость к стрессу, что особенно важно при длительном введении препаратов [38].

Вместе с тем использование кроликов требует больших затрат на содержание и большего объёма тестируемого вещества по сравнению с мышами или крысами. Тем не менее для ряда исследований, особенно при изучении дозозависимых эффектов или хронической токсичности, кролики породы шиншилла остаются оптимальной экспериментальной моделью.

**Заключение.** Проведённый анализ литературы позволяет сделать следующие выводы.

Реактивные изменения печени при экспериментальных воздействиях представляют собой динамический процесс, включающий последовательное или параллельное развитие дистрофических, некротических, воспалительных и фибропластических изменений. Наиболее ранними маркерами повреждения являются жировая дистрофия и гидропические изменения гепатоцитов. Иммуногистохимические методы существенно дополняют классическую гистологию, позволяя количественно оценивать апоптоз с использованием маркеров Caspase-3 и Бах/Bcl-2, измерять пролиферативную активность с помощью Ki-67 и PCNA, характеризовать воспалительный инфильтрат по экспрессии CD4, CD8 и CD68, выявлять ранние стадии фиброгенеза с помощью TGF- $\beta$  и  $\alpha$ -SMA, а также документировать оксидативное повреждение посредством маркеров 8-OHdG и 4-HNE. Многоцветная иммуногистохимия, предполагающая одновременное выявление двух-трёх маркеров, и компьютерная морфометрия являются современными подходами, позволяющими по-

лучать объективные и воспроизводимые результаты. Среди экспериментальных моделей кролики породы шиншилла занимают важное место при проведении хронических исследований и при необходимости многократного забора печёночной ткани. Их использование особенно оправдано в ситуациях, когда грызуны не позволяют адекватно моделировать дозозависимые эффекты или длительное накопление токсических метаболитов.

Комплексное применение гистологии, иммуногистохимии и адекватной экспериментальной модели обеспечивает высокую достоверность доклинической оценки гепатотоксичности и позволяет с большей уверенностью экстраполировать полученные результаты на клиническую практику.

Таким образом, представленный в обзоре подход, основанный на системном анализе гистологических и иммуногистохимических изменений печени на экспериментальных моделях, включая кроликов породы шиншилла, является методологической основой для планирования и интерпретации собственных экспериментальных исследований в рамках диссертационной работы.

#### Литература:

1. Абдувакилов Ж.У., Ризаев Ж.А. Биохимические маркеры соединительной ткани у больных хроническим воспалительным пародонтитом на фоне метаболического синдрома // *Стоматология*. - 2018. - № 1. - С. 15–18.
2. Абдувакилов Ж.У., Ризаев Ж.А. Оценка метаболических и гуморальных факторов крови у больных хроническим генерализованным пародонтитом, ассоциированным с метаболическим синдромом // *Вісник проблем біології і медицини*. - 2019. - № 4-1(153). - С. 275–278.
3. Ризаев Ж.А., Ризаев Э.А., Ахмадалиев Н.Н. Коронавирус касаллиги COVID-19: мелатонининг физиологик таъсири нуқтаи назаридан муаммонинг замонавий кўриниши // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2020. - № SI. - С. 7–18. DOI: 10.26739/2181-9300-2020-SI-1.
4. Ризаев Ж.А., Хазратов А.И. Канцерогенное влияние 1,2-диметилгидразина на организм в целом // *Биология*. - 2020. - Т. 1. - С. 116.
5. Acharya P. et al. Cellular mechanisms of liver fibrosis // *Frontiers in Pharmacology*. - 2021. - Т. 12. - С. 671640.
6. Allameh A. et al. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease // *Antioxidants*. - 2023. - Т. 12, № 9. - С. 1653.
7. Alshahrani M.Y., Oghenemaro E.F., Rizaev J., Kyada A., Roopashree R., Kumar S. et al. Exploring the modulation of TLR4 and its associated ncRNAs in cancer immunopathogenesis, with an emphasis on the therapeutic implications and mechanisms underlying drug resistance // *Human Immunology*. - 2025. - Vol. 86, No. 1. - Article 111188.
8. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C // *Hepatology*. - 1996. - Т. 24, № 2. - С. 289–293.
9. Begriche K. et al. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver // *Journal of Hepatology*. - 2011. - Т. 54, № 4. - С. 773–794.
10. Chakraborty J.B., Oakley F., Walsh M.J. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis // *International Journal of Hepatology*. - 2012. - Т. 2012, № 1. - С. 648915.
11. Choi Y.Y. et al. Co-administration of everolimus and N-acetylcysteine attenuates hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis // *American Journal of Translational Research*. - 2020. - Т. 12, № 6. - С. 2627.
12. Czaja A.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis // *Digestive Diseases and Sciences*. - 2011. - Т. 56, № 4. - С. 958–976.
13. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. - 2012. - Т. 2, № 3. - С. 247–259.
14. Dooley S., ten Dijke P. TGF- $\beta$  in progression of liver disease // *Cell and Tissue Research*. - 2012. - Т. 347, № 1. - С. 245–256.
15. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: understanding the possible toxicological molecular mechanisms // *Toxicology*. - 2021. - Т. 458. - С. 152840.
16. Fan C.Q., Crawford J.M. Sinusoidal obstruction syndrome hepatic veno-occlusive disease // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. - 2014. - Т. 4, № 4. - С. 332–346.
17. Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease from steatosis to cirrhosis // *Hepatology*. - 2006. - Т. 43, № S1. - С. S99–S112.
18. Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // *Gastroenterology*. - 2008. - Т. 134, № 6. - С. 1655–1669.
19. Gujral J.S. et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? // *Toxicological Sciences*. - 2002. - Т. 67, № 2. - С. 322–328.
20. Jaeschke H., Lemasters J.J. Apoptosis versus oncotic necrosis in hepatic ischemia reperfusion injury // *Gastroenterology*. - 2003. - Т. 125, № 4. - С. 1246–1257.
21. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity // *Nature Reviews Drug Discovery*. - 2005. - Т. 4, № 6. - С. 489–499.
22. Khazratov A.I., Rizaev J.A., Ganiev A.A. Epidemiological assessment of the incidence and mortality of oral cancer // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. - 2024. - Vol. 4, № 12. - P. 99–103. DOI: 10.5281/zenodo.14509370.



23. Kitada T. et al. In situ detection of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in chronic human liver disease // *Journal of Hepatology*. - 2001. - Т. 35, № 5. - С. 613–618.
24. Kleiner D.E. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury // *Clinical Liver Disease*. - 2014. - Т. 4, № 1. - С. 12–16.
25. Kolaric T.O. et al. Drug-induced steatohepatitis // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. - 2014. - Т. 2, № 1. - С. 54.
26. Lim E.J. et al. Effect of immunosuppressive agents on hepatocyte apoptosis post-liver transplantation // *PLoS One*. - 2015. - Т. 10, № 9. - С. e0138522.
27. Lushnikova E.L. et al. Ultrastructural picture of cyclophosphamide-induced damage to the liver // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2011. - Т. 151, № 6. - С. 751–756.
28. McGill M.R., Jaeschke H. Animal models of drug-induced liver injury // *Drug-induced Liver Disease*. - 2013. - С. 313–330.
29. Mohi-ud-din R. et al. Drug-induced hepatotoxicity // *The Liver*. - 2020. - С. 287–306.
30. Ozer J. et al. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity // *Toxicology*. - 2008. - Т. 245, № 3. - С. 194–205.
31. Pallathadka H., Khaleel A.Q., Zwamel A.H., Malathi H., Sharma S., Rizaev J.A. et al. Multi-drug resistance and breast cancer progression via Toll-like receptors signaling // *Cell Biochemistry and Biophysics*. - 2024. - Vol. 82, № 4. - P. 3015–3030. DOI: 10.1007/s12013-024-01418-2.
32. Peng X. et al. Rabbit as a model for studying liver fibrosis // *Experimental and Therapeutic Medicine*. - 2017. - Т. 14, № 5. - С. 4799–4804.
33. Podszun M.C. et al. 4-HNE immunohistochemistry and image analysis for detection of lipid peroxidation in human liver samples using vitamin E treatment in NAFLD as a proof of concept // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. - 2020. - Т. 68, № 9. - С. 635–643.
34. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease // *Journal of Clinical Pathology*. - 2009. - Т. 62, № 6. - С. 481–492.
35. Rizaev J.A., Khazratov A.I. Cytostructural changes in the oral mucosa in colon cancer // *Journal of Biomedicine and Practice*. - 2020. - Vol. 6, № 5.
36. Rizaev J.A., Khazratov A.I., Akhmedov A.A., Isaev U.I. Morphological picture of the resistance of experimental rats against the background of carcinogenesis // *Actual Problems of Dentistry and Maxillofacial Surgery*. - 2021. - P. 677–678.
37. Roth R.A., Ganey P.E. Animal models of idiosyncratic drug-induced liver injury current status // *Critical Reviews in Toxicology*. - 2011. - Т. 41, № 9. - С. 723–739.
38. Rudiansyah M., El-Sehrawy A.A., Ahmad I., Terefe E.M., Abdelbasset W.K., Bokov D.O., Salazar A., Rizaev J.A., Muthanna F.M.S., Shalaby M.N. Osteoporosis treatment by mesenchymal stromal/stem cells and their exosomes: emphasis on signaling pathways and mechanisms // *Life Sciences*. - 2022. - Vol. 306. - Article 120717.
39. Schmidt S. et al. Methotrexate-induced liver injury is associated with oxidative stress, impaired mitochondrial respiration, and endoplasmic reticulum stress in vitro // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2022. - Т. 23, № 23. - С. 15116.
40. Stine J.G., Northup P.G. Autoimmune-like drug-induced liver injury: a review and update for the clinician // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. - 2016. - Т. 12, № 11. - С. 1291–1301.
41. Suzuki A. et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. - 2011. - Т. 54, № 3. - С. 931–939.
42. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *New England Journal of Medicine*. - 2000. - Т. 343, № 20. - С. 1467–1476.
43. Zhu L. et al. Caspase-3/Treg and PI3K/AKT/mTOR pathway is involved in liver ischemia reperfusion injury protection by everolimus // *Transplant Immunology*. - 2022. - Т. 71. - С. 101541.

# **РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ: ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И МОДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ**

Орипов Ф.С., Жураева Б.Г.

**Резюме.** В статье представлен обзор современных литературных данных, посвящённых реактивным изменениям ткани печени при экспериментальных воздействиях различных химических агентов. Рассмотрены основные типы гистологических изменений: дистрофические (жировая, гидропическая, баллонная), некротические, воспалительные и фибробластические процессы. Особое внимание уделено иммуногистохимическим маркерам апоптоза (Caspase-3, Bax, Bcl-2), пролиферации (Ki-67, PCNA), воспаления (CD4, CD8, CD68, TNF-α, IL-6), фиброгенеза (TGF-β, α-SMA, коллаген I/III) и оксидативного стресса (8-OHdG, 4-HNE). Проанализированы основные экспериментальные модели на лабораторных животных, включая кроликов породы шиншилла, крыс и мышей, с оценкой их преимуществ и ограничений. Показано, что комбинированное применение гистологических и иммуногистохимических методов позволяет детально характеризовать стадийность и механизмы лекарственно-индуцированного поражения печени.

**Ключевые слова:** реактивные изменения печени, гистология, иммуногистохимия, апоптоз, воспаление, фиброз, экспериментальные модели, экспериментальные животные.