

УДК: 612.357:616.36-004.6-085.28

## ВЛИЯНИЕ ТИОЦИНА НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРОЛИКОВ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

**Сабирова Рихси Абдукадировна** – д.м.н профессор Ташкентского Государственного медицинский университет.

**Нишанов Дониёр Анорбаевич** – д.м.н профессор Ташкентского Государственного медицинский университет.

**Нуралиева Зарнигор Саминжон кизи** – соискатель кафедры Ташкентского Государственного медицинский университета.

**Цель исследования:** Изучение морфологических изменений в печени кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией

**Материалы и методы.** Изучение морфологических изменений печени при атеросклерозе имеет важное значение для понимания патогенеза заболевания и разработки эффективных терапевтических подходов. Печень играет ключевую роль в метаболизме липидов и холестерина, а её функциональное состояние напрямую влияет

на развитие атеросклеротических поражений сосудов. В настоящем экспериментальном исследовании была проведена оценка морфологии печени у кроликов с индуцированной гиперхолестеринемией, а также изучено влияние тиоцина и его сочетания с левазо на патологические изменения. Животные были распределены на 6 групп: интактная (контроль), гиперхолестеринемия без лечения, группа с лечением левазо (0,057 мг/кг), две группы с различными дозами тиоцина (35 и 70 мг/кг), и группа с комбинированной терапией. Лечение проводилось в течение 30 дней на фоне продолжающегося введения холестерина. По завершении курса терапии проводился гистологический анализ ткани печени с использованием окраски гематоксилин-эозином и толуидиновым синим.

**Заключение.** Результаты показали, что применение тиоцина, особенно в сочетании с левазо, способствует снижению выраженности жировой дистрофии, воспалительных и деструктивных изменений в гепатоцитах. Дополнительный анализ уровня желчных кислот позволил оценить состояние гепатобилиарной функции и дал более полную картину метаболических нарушений при гиперхолестеринемии.

**Ключевые слова:** Тиоцин, гиперхолестеринемия, атеросклероз, морфология печени, гистологическое исследование, левазо, жёлчные кислоты, стеатоз, экспериментальная модель.

### *Annotatsiya*

**Materiallar va usullar.** Aterosklerozning rivojlanish mexanizmlarini chuqur tushunish va samarali davolash usullarini ishlab chiqishda jigar morfologiyasini o'rganish muhim ahamiyatga ega. Jigar lipidlar va xolesterin almashinuvining markaziy organi bo'lib, uning funksional holati tomir devorlarida aterosklerotik o'zgarishlarning shakllanishiga bevosita ta'sir ko'rsatadi. Ushbu tadqiqotda eksperimental giperxolesterinemiya modeli asosida quyonlarda jigarda yuz beradigan morfologik o'zgarishlar, shuningdek, tiotsin va uning levazo bilan birgalikdagi qo'llanilishining terapevtik samaradorligi baholandi. Tajribada 6 ta eksperimental guruh shakllantirildi: sog'lom (intakt) nazorat guruhi, giperxolesterinemiya bilan og'rigan nazoratsiz guruh, levazo bilan

davolangan guruh (0,057 mg/kg), tiotsin qabul qilgan guruhlar (35 va 70 mg/kg) hamda kombinatsiyali terapiya guruhi. 30 kunlik davolashdan so'ng, barcha hayvonlarning jigarlari gistologik jihatdan tahlil qilindi. Gistologik kesmalar gematoksilin-eozin va toluidin ko'k bo'yog'i yordamida bo'yaldi.

**Xulosa.** Natijalar shuni ko'rsatdiki, tiotsin va uning kombinatsiyalangan shakllari jigarda yuz beradigan yog'li distrofiyalar, yallig'lanish va hujayra degeneratsiyasi darajasini kamaytirishga yordam berdi. Shu bilan birga, safro kislotalari darajasining baholanishi orqali jigar funksiyasining metabolik o'zgarishlari aniqlanib, giperxolesterinemiya fonidagi gepatobiliar disfunktsiyani ham yoritishga xizmat qildi.

**Kalit so'zlar:** Tiotsin, giperxolesterinemiya, ateroskleroz, jigar morfologiyasi, gistologik tahlil, levazo, safro kislotalari, steatoz, eksperimental model.

**Purpose of the study:** Study of morphological changes in the liver of rabbits with experimental hypercholesterolemia.

**Materials and methods:** Studying the morphological changes in the liver during atherosclerosis is essential for understanding the pathogenesis of the disease and developing effective treatment strategies. The liver plays a key role in lipid and cholesterol metabolism, and its functional state significantly affects the progression of atherosclerotic lesions in blood vessels. This experimental study aimed to assess liver morphology in rabbits with induced hypercholesterolemia and to evaluate the therapeutic effect of thiocin, both alone and in combination with levazo. The animals were divided into six groups: an intact control group, a hypercholesterolemia group without treatment, a group treated with levazo (0.057 mg/kg), two groups treated with thiocin at doses of 35 and 70 mg/kg, and a group receiving combined therapy. Treatment lasted for 30 days while cholesterol administration continued in all groups except the control. Liver samples were collected after treatment and examined histologically using hematoxylin-eosin and toluidine blue staining.

**Conclusion.** The results showed that thiocin, particularly in combination with levazo, reduced the severity of hepatic steatosis, inflammation, and degenerative changes in hepatocytes. Additional analysis of bile acid levels provided insights into hepatobiliary function and helped to better characterize the metabolic disturbances associated with hypercholesterolemia.

**Keywords:** Thiocin, hypercholesterolemia, atherosclerosis, liver morphology, histological analysis, levazo, bile acids, steatosis, experimental model.

Изучение морфологии печени при атеросклерозе имеет большое значение для понимания развития и прогрессирования заболевания, а также для разработки новых методов лечения [2]. Печень играет ключевую роль в метаболизме липидов и холестерина, и ее состояние может влиять на развитие атеросклеротических изменений в сосудах [1]. Нарушения в работе печени, такие как дислипидемия, могут приводить к увеличению уровня "плохого" холестерина и триглицеридов в крови, что способствует формированию атеросклеротических бляшек в сосудах [3].

Печень является основным органом, отвечающим за метаболизм холестерина и других липидов [4]. Изучение морфологии печени позволяет выявить нарушения в этом процессе, такие как накопление жира (стеатоз) или воспаление (гепатит), которые могут способствовать развитию атеросклероза [8, 9, 7].

Морфологические изменения в печени, такие как наличие стеатоза, могут служить предикторами развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Понимание морфологии печени может помочь в выборе наиболее эффективных методов лечения атеросклероза, включая диетотерапию, лекарственную терапию и другие вмешательства [6].

Изучение морфологии печени может выявить новые терапевтические мишени для разработки препаратов, направленных на коррекцию липидного обмена и предотвращение прогрессирования атеросклероза.

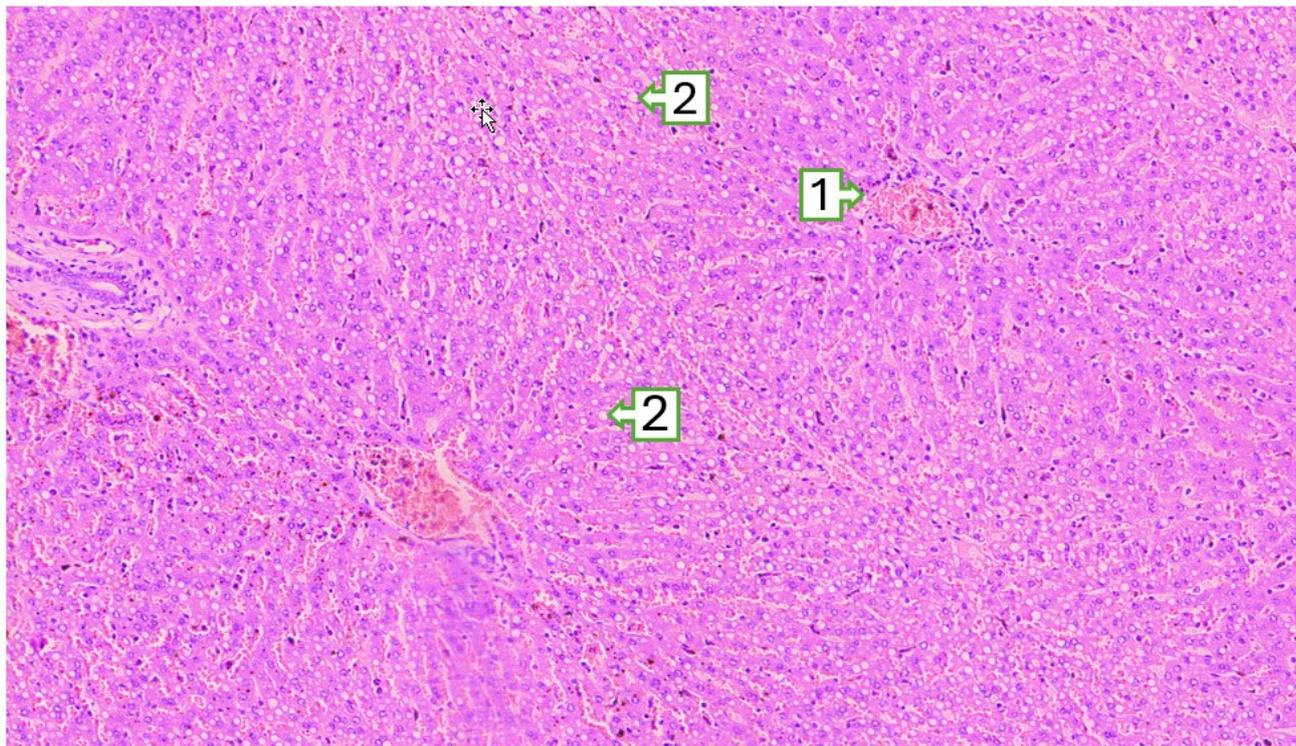
В целом, изучение морфологии печени при атеросклерозе является важным инструментом

для понимания патогенеза заболевания, выявления факторов риска и разработки новых подходов к его лечению и профилактике.

**Целью данного исследования** является комплексная оценка морфологических изменений в печени кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией, а также изучение воздействия тиоциана и его сочетания с левазо на морфологическую картину гиперхолестеринемии, включая оценку изменений на клеточном и тканевом уровнях. Дополнительно планируется анализ уровней желчных кислот как индикатора нарушений гепатобилиарной функции и метаболизма холестерина, что позволит более глубоко охарактеризовать патофизиологические изменения при гиперхолестеринемии и эффективность терапевтического воздействия.

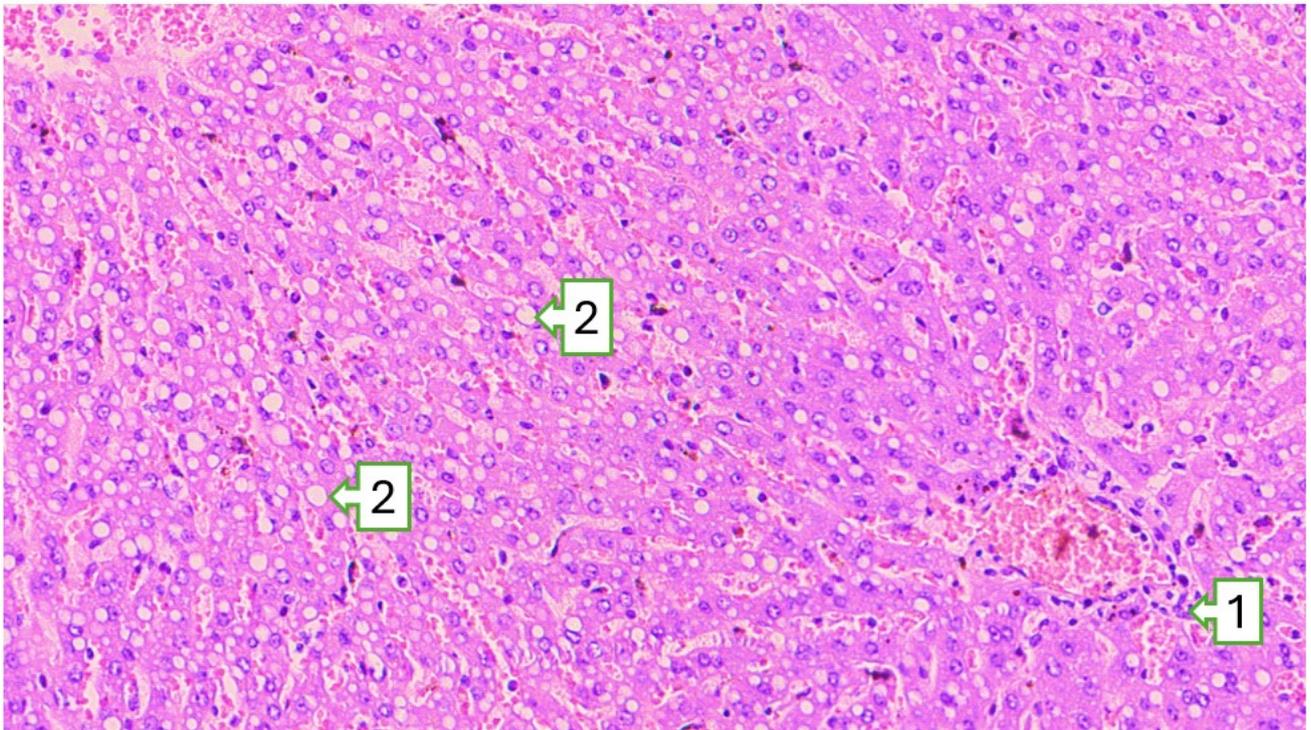
**Материал и методы исследования.** Экспериментальный атеросклероз воспроизводили ежедневным внутрижелудочным введением холестерина по 0,2 г на кг массы тела в течение 3 месяцев [10]. После 3-х месячного введения холестерина животных разделили на 5 групп: 1-я- интактная (норма), 2-я- кролики с экспериментальным атеросклерозом, 3-я- лечение левазо 0,057 мг/кг веса, 4-5-я - лечение тиоцином 35 и 70 мг/кг веса, 6-я - получала микст лечение. 3; 4 и 5-ю группы животных лечили в течение 30 сут. Все животные, кроме интактной группы, продолжали получать холестерин. Для морфологического анализа использовалась ткань печени кроликов, полученные после 30-дневного курса лечения. В ходе эксперимента были использованы стандартные методы фиксации тканей (10% раствор формалина) и парафиновой инкрустации. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались по методике гематоксилин-эозином, а также толуидиновым синим. Морфологические исследования проведены в лаборатории DDS PATHOLOGY под руководством д.м.н. проф. Нишанов Д.А.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В печени интактных кроликов не было отмечено признаков нарушений (рис.1-3). Гепатоциты имели нормальную структуру с ярко выраженными ядрами, организованной цитоплазмой и без признаков клеточной дегенерации. Межклеточные пространства были минимальными, а кровеносные сосуды, присутствующие в органе, не демонстрировали никаких признаков воспаления или других патологических изменений.

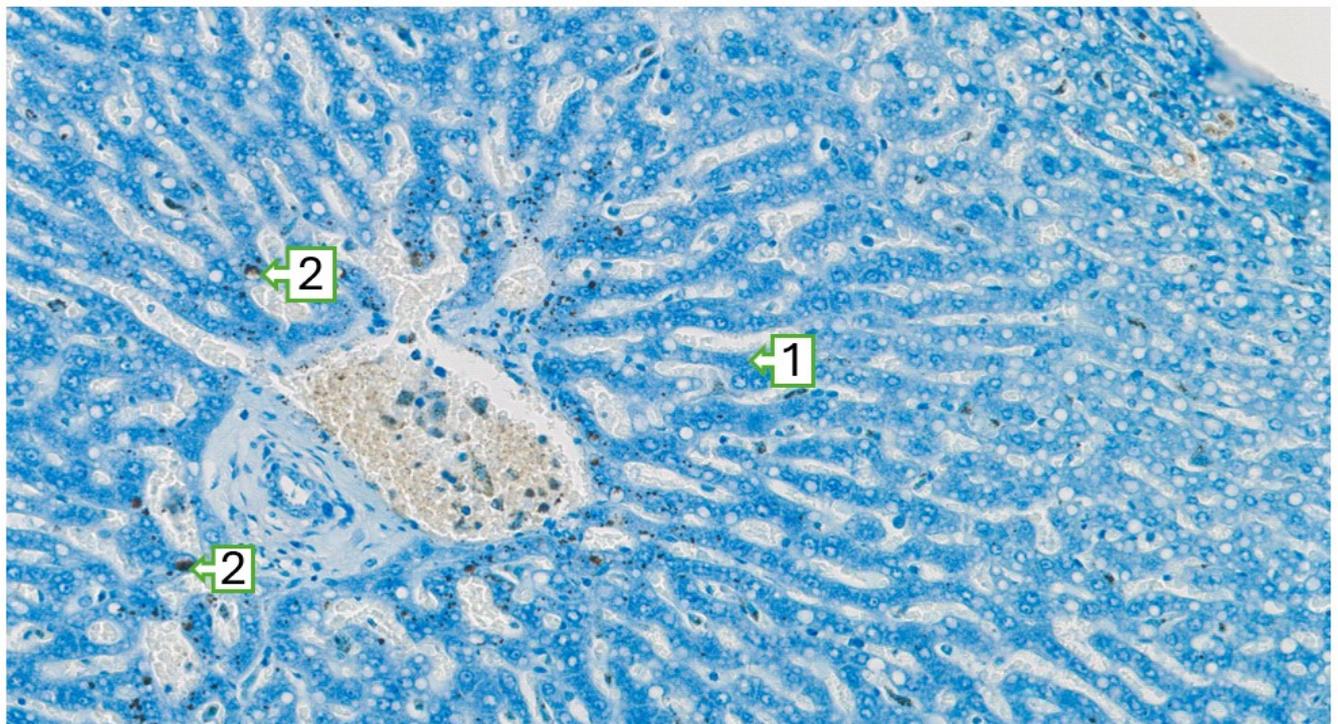


**Рис.1.** Ткань печени интактных кроликов. Гистоархитектоника печени сохранена. Печеночные балки

расположены радиально к посткапиллярной венеле. Вокруг веноцентриальной (посткапиллярной венулы) обнаруживается мононуклеарный иммунокомпетентный клеточный инфильтрат (1). В цитоплазме всех зон гепатоцитов по Раппапорту обнаруживаются жировые вакуоли средних и крупных размеров (2). Окр: Г-Э, Ув: ок. 10x10.



**Рис.2.** Вид жировых вакуолей средних и крупных размеров в цитоплазме гепатоцитов, диффузно распределенных во всех зонах по Раппапорту (2). Лимогистиоцитарный инфильтрат вокруг посткапиллярной венулы (веноцентрализа) (1). Окр: Г-Э, Ув: ок. 10x20.



**Рис.3.** Цитоплазма гепатоцитов, содержащих свободные жирные кислоты с темно-гомогенно окрашенной цитоплазмой в 1-й зоне, где происходит синтез желчных кислот и метаболизм жирных кислот (1). Повышение желчных пигментов и интрагепатический холестаз в цитоплазме гепатоцитов, расположенных преимущественно в перипортальной зоне (2). Окр: толуидиновый синий, Ув: ок. 10x20.

В группе животных, получавших экзогенный холестерин в течение 3 месяцев, в печени были выявлены значительные изменения, связанные с нарушением липидного обмена. Основные морфологические признаки, наблюдавшиеся в тканях печени представлены в рис.4-5. В цитоплазме гепатоцитов были обнаружены многочисленные крупные жировые капли, что указывает на развитие стеатоза печени. Выявлены дистрофические изменения: на фоне жировой инфильтрации наблюдалась клеточная дегенерация, что проявлялось в виде обесцвечивания цитоплазмы и уменьшения размеров клеток. Также наблюдались признаки клеточного стресса: в некоторых участках печени были отмечены признаки гипертрофии гепатоцитов, что может свидетельствовать о компенсаторной реакции на нарушенный обмен липидов.

Выявлена умеренная воспалительная реакция: в межклеточных пространствах печени встречались небольшие скопления воспалительных клеток, таких как макрофаги и лимфоциты, что подтверждает активацию иммунной системы в ответ на накопление липидов и возможные токсичные эффекты.

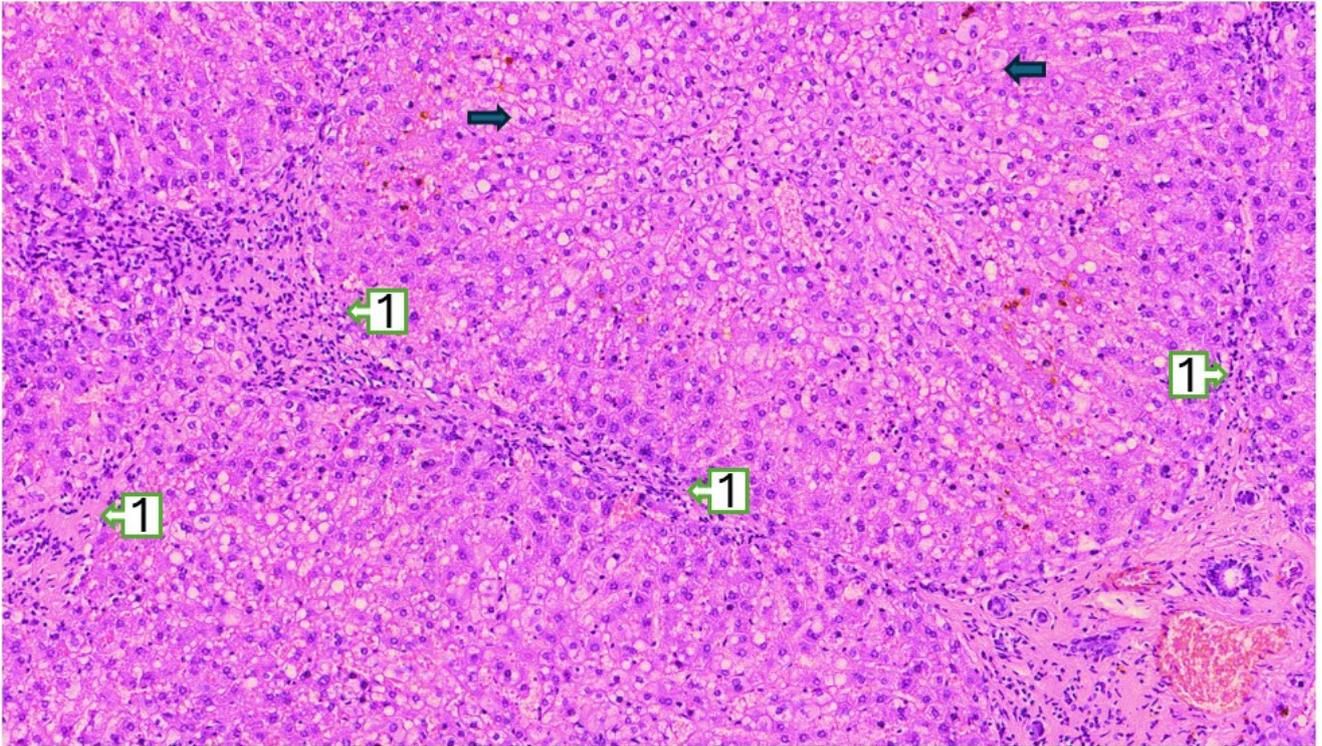
Результаты биохимических исследований выявили нарушения метаболизма желчных кислот, параллельно с морфологическими изменениями фиксировалось повышение уровней желчных кислот в плазме крови, что свидетельствует о нарушении функции гепатоцитов и возможной дисфункции системы выведения желчи. Данный показатель служит дополнительным маркером прогрессирующего повреждения печени на фоне гиперхолестеринемии.

Эти изменения были типичными для ранних стадий жирового гепатоза, что также указывает на нарушение обмена веществ в печени в условиях хронической гиперхолестеринемии.

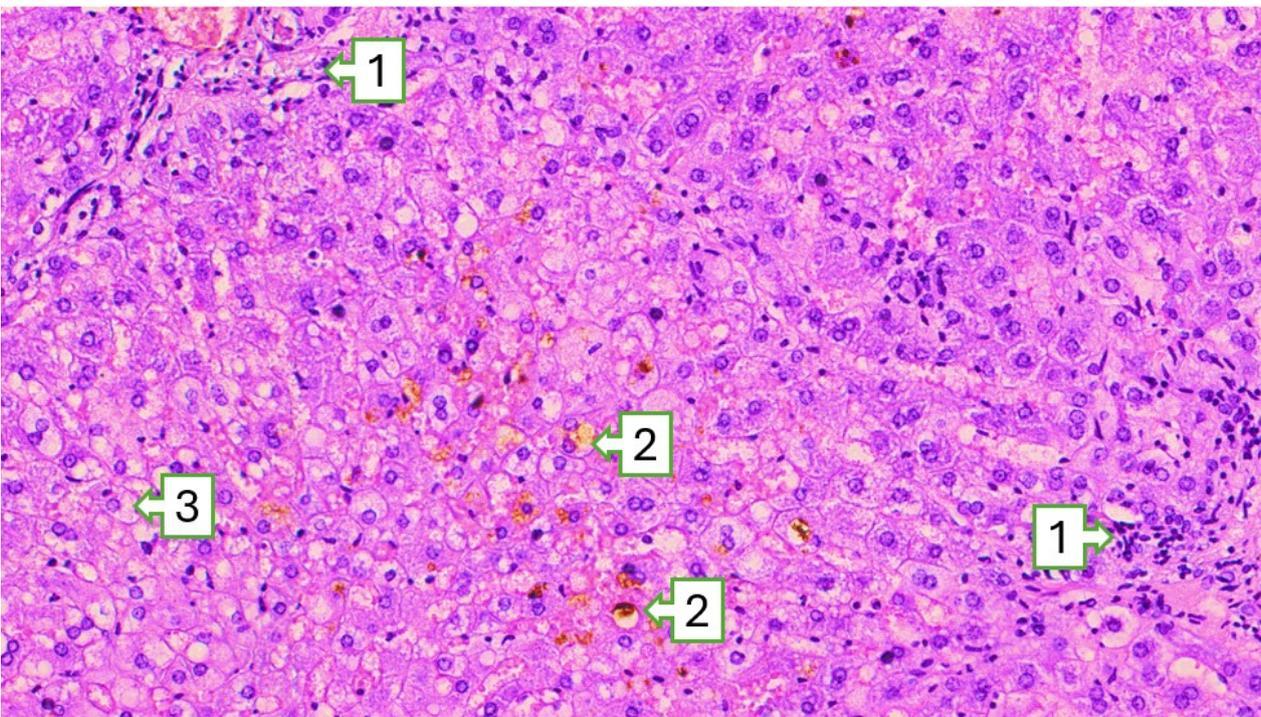
У животных с экспериментально вызванной гиперхолестеринемией, получавших экзогенный холестерин в течение 3 месяцев, при окраске срезов печени толуидиновым синим выявлялись следующие характерные морфологические изменения (рис.6-7):

- **Жировая инфильтрация (стеатоз):** цитоплазма гепатоцитов содержала многочисленные крупные вакуоли, вытеснявшие органеллы к периферии клетки. На фоне толуидинового синего жировые включения визуализировались как светлые округлые участки (артефакты «пустот»), поскольку жир не окрашивается данным красителем, в то время как остальная цитоплазма имела бледно-голубой оттенок.
- **Дистрофические изменения:** гепатоциты демонстрировали признаки дегенерации — обесцвечивание цитоплазмы, уменьшение клеточного объема, сглаживание границ клеток. Ядра становились менее отчетливыми, иногда пикнотичными или отсутствующими, при этом основная ткань имела неравномерную интенсивность окраски.
- **Признаки клеточного стресса:** в отдельных зонах наблюдались гипертрофированные гепатоциты с увеличенными ядрами и более интенсивным базофильным окрашиванием, что может быть связано с активацией синтетических процессов в условиях нарушенного обмена веществ.
- **Умеренная воспалительная реакция:** в интерстициальной ткани и портальных трактах выявлялись инфильтраты, представленные мелкими лимфоцитами и макрофагами. Эти клетки окрашивались в более насыщенный синий цвет за счет высокого содержания нуклеиновых кислот, типичного для толуидинового синего.
- **Косвенные признаки нарушения метаболизма желчных кислот:** в условиях гистологически подтвержденного повреждения гепатоцитов и воспаления вероятно также дисфункция секреции и транспорта желчи. Это подтверждается повышенными уровнями желчных кислот в крови, что может свидетельствовать о холестазах или нарушении гепатоцеллюлярного транспорта, происходящих на фоне гиперхолестеринемии. Такие изменения имеют патогенетическое значение и могут усугублять морфологические

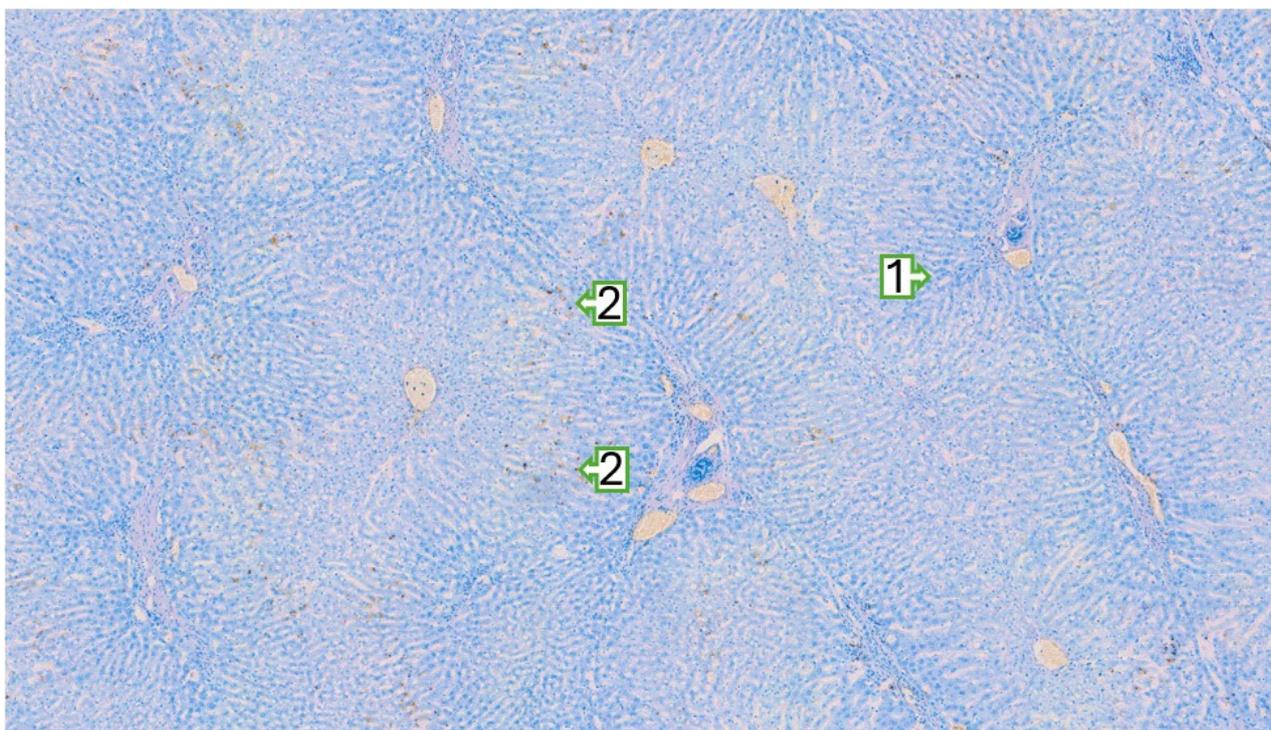
повреждения печени.



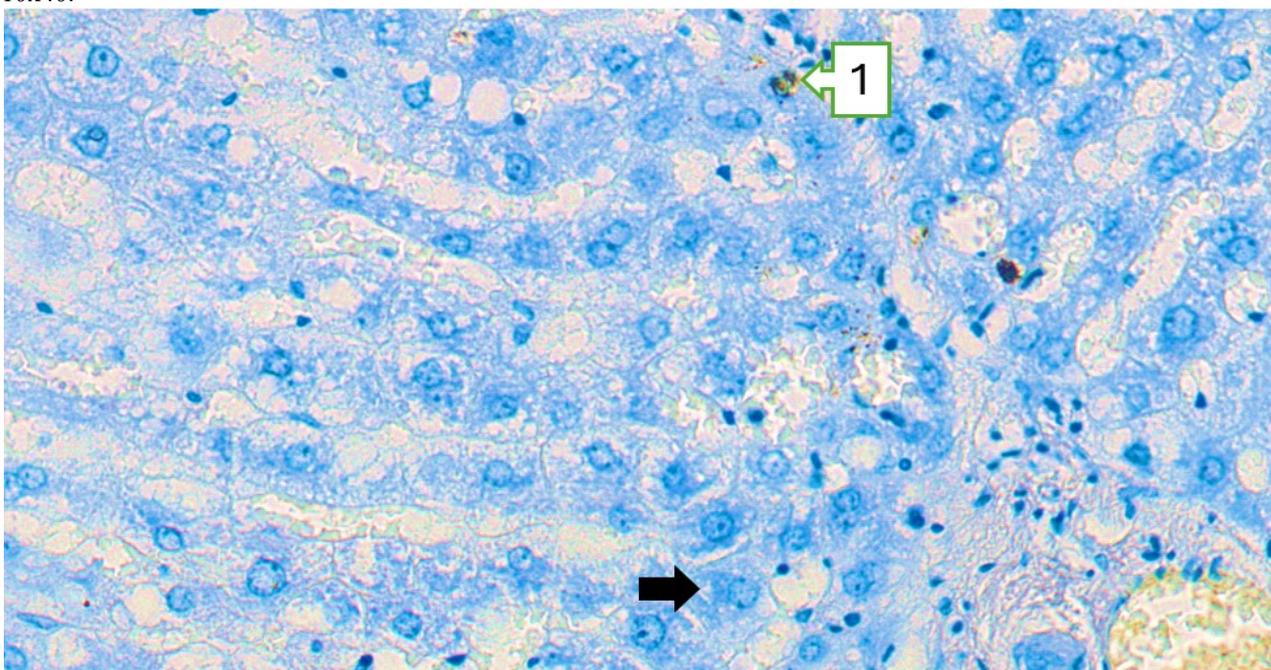
**Рис.4.** Появление межтриадных септ и диффузный лимфогистиоцитарный инфильтрат (1 фиброз) вокруг триад, между гепатоцитами. Очаговая гидропическая и жировая дистрофия гепатоцитов синяя стрелка). Окраска Г-Э, увеличение 10x10.



**Рис.5.** Очаги лимфогистиоцитарного инфильтрата (1). Интрагепатический холестаз, желчные кислоты в цитоплазме гепатоцитов (2). Жировая и гидропическая дистрофия в гепатоцитах и инфильтрат, состоящий из диффузных мононуклеарных иммунокомпетентных клеток (3). Окраска Г-Э, увеличение 10x20.



**Рис.6.** Цитоплазма гепатоцитов вокруг триад (зона 1) окрашивается темнее, чем в других зонах. Встречаемость желчнокислых пигментов в пределах 1-й зоны и во 2-й зоне (2). Окраска толуидиновый синий, увеличение 10x40.



**Рис.7.** Желчная кислота в цитоплазме гепатоцитов (1). Свободные жирные кислоты в цитоплазме гепатоцитов вокруг триады (черная стрелка). Окраска толуидиновый синий, увеличение 10x40.

При применении лезазо в дозе 0,057 мг/кг массы тела в течение 30 дней в ткани печени экспериментальных животных выявлено снижение степени жировой инфильтрации - уменьшение количества жировых капель в гепатоцитах, что свидетельствует о некотором улучшении обмена липидов. Уменьшение дистрофических изменений: структура гепатоцитов восстановилась, но в некоторых участках печени сохранялись признаки клеточной дегенерации, что указывает на неполное восстановление функции печени (рис. 8-9). Воспалительные инфильтраты в межклеточных пространствах были значительно уменьшены по сравнению с контрольной группой, что подтверждает противовоспалительный

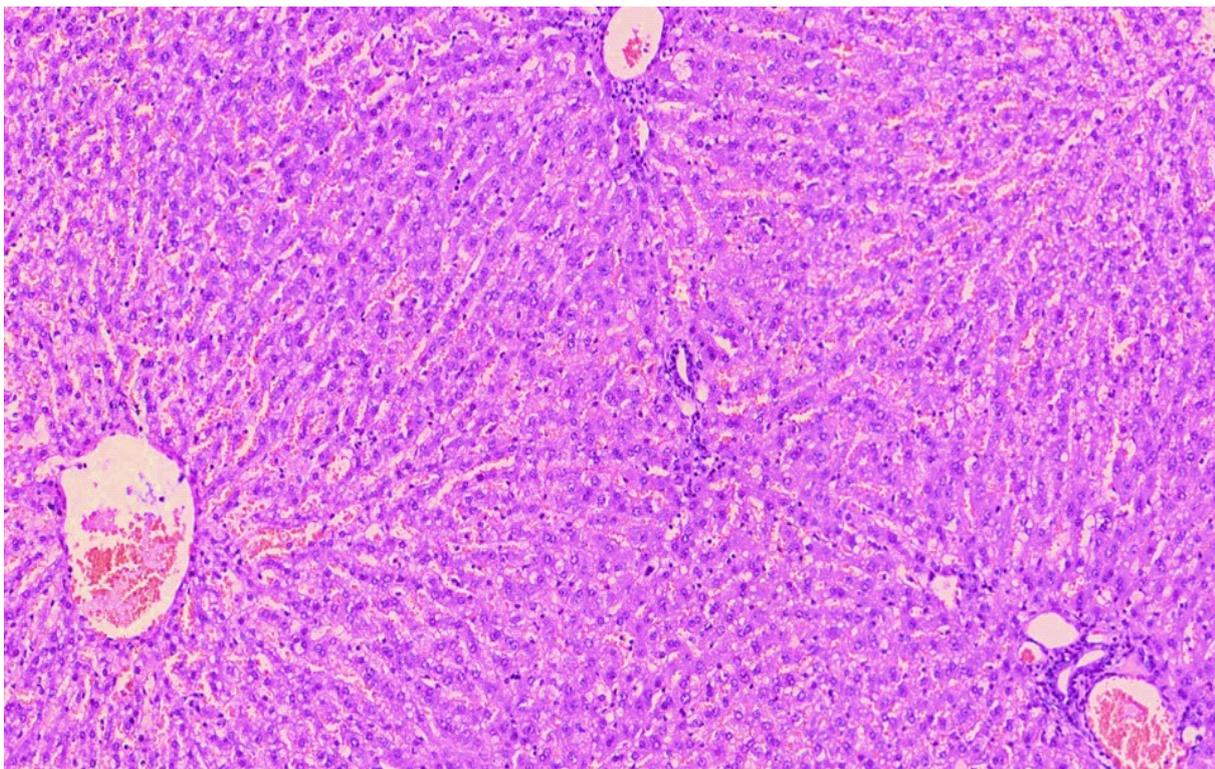
эффект Левазо. У животных этой группы наблюдалась тенденция к нормализации содержания желчных кислот в плазме крови, что свидетельствует об улучшении функционального состояния гепатоцитов и частичном восстановлении билиарной экскреторной функции. Это указывает на потенциальную способность левазо не только влиять на липидный обмен, но и улучшать желчевыделительную функцию печени.

У животных, получавших левазо в дозе 0,057 мг/кг массы тела в течение 30 дней, при гистологическом исследовании печени с окраской толуидиновым синим выявлялись следующие изменения по сравнению с контрольной группой с гиперхолестеринемией (рис. 10-11): снижение степени жировой инфильтрации: количество светлых вакуолей в цитоплазме гепатоцитов, характерных для стеатоза, было заметно ниже. При окраске толуидиновым синим эти участки оставались неокрашенными (в виде пустот), но их плотность и размеры значительно уменьшились, что указывает на частичное восстановление липидного обмена. Уменьшены дистрофические изменения: цитоплазма гепатоцитов приобрела более равномерное голубовато-фиолетовое окрашивание, что отражает улучшение структурной целостности клеток. Ядра стали более чёткими, с выраженной базофилией, что свидетельствует о восстановлении ядерной активности. Однако в отдельных зонах сохранялись клетки с признаками дегенерации — слабой окраской цитоплазмы и уменьшенными размерами.

Установлена минимизация воспалительной реакции: в междольковых и портальных зонах значительно сократилось количество воспалительных клеток. Лимфоциты и макрофаги, ранее образующие очаги инфильтрации, встречались лишь единично и окрашивались в тёмно-синий цвет за счёт высокой концентрации нуклеиновых кислот. Это говорит о снижении активности воспалительного процесса и возможном противовоспалительном действии левазо.

Установлены косвенные признаки улучшения обмена желчных кислот: уменьшение степени клеточной деструкции и воспаления может указывать на стабилизацию синтетической и экскреторной функции печени, включая выведение желчных кислот. Это соответствует биохимическим данным о снижении их уровней в крови, что отражает восстановление гепатобилиарного гомеостаза.

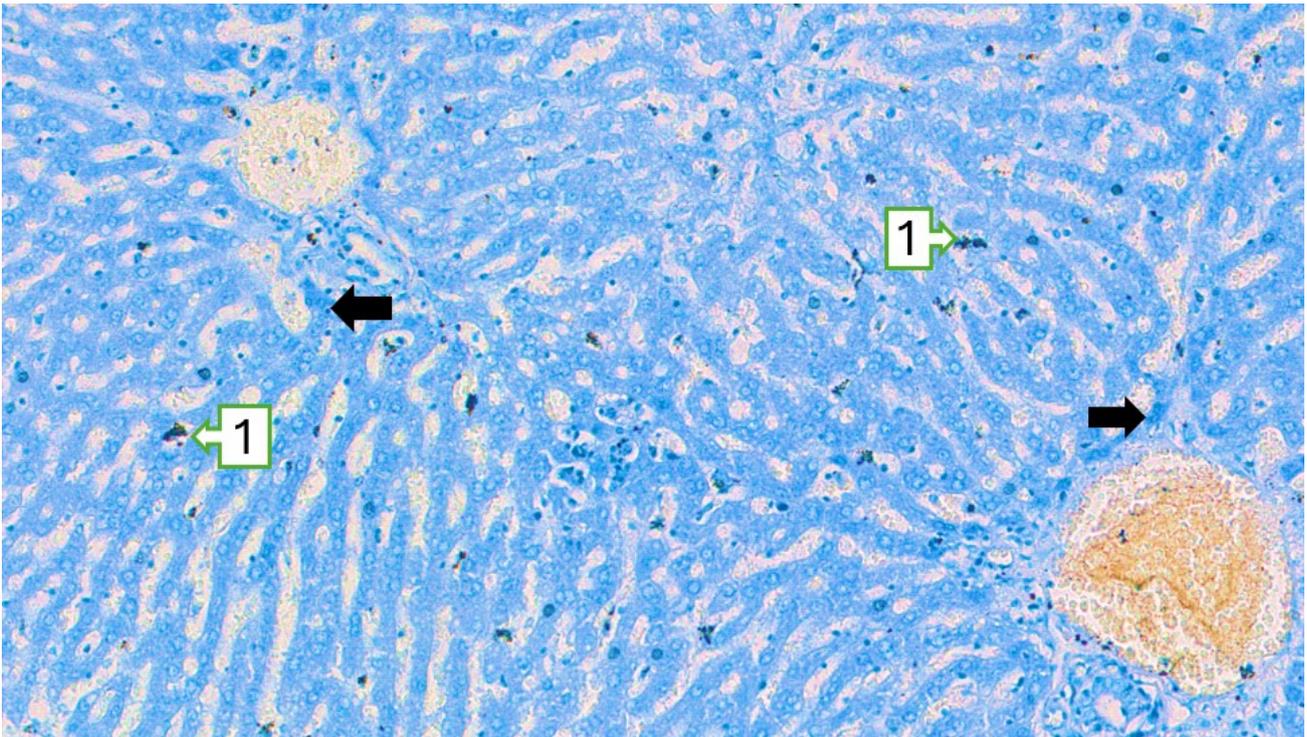
Таким образом, при окраске толуидиновым синим печень животных, получавших Левазо, демонстрировала морфологические признаки улучшения — снижение стеатоза, восстановление структуры гепатоцитов, уменьшение воспалительных реакций и возможное восстановление функции желчевыделения. Тем не менее, наличие очаговой дистрофии свидетельствует о том, что полное восстановление ещё не завершено.



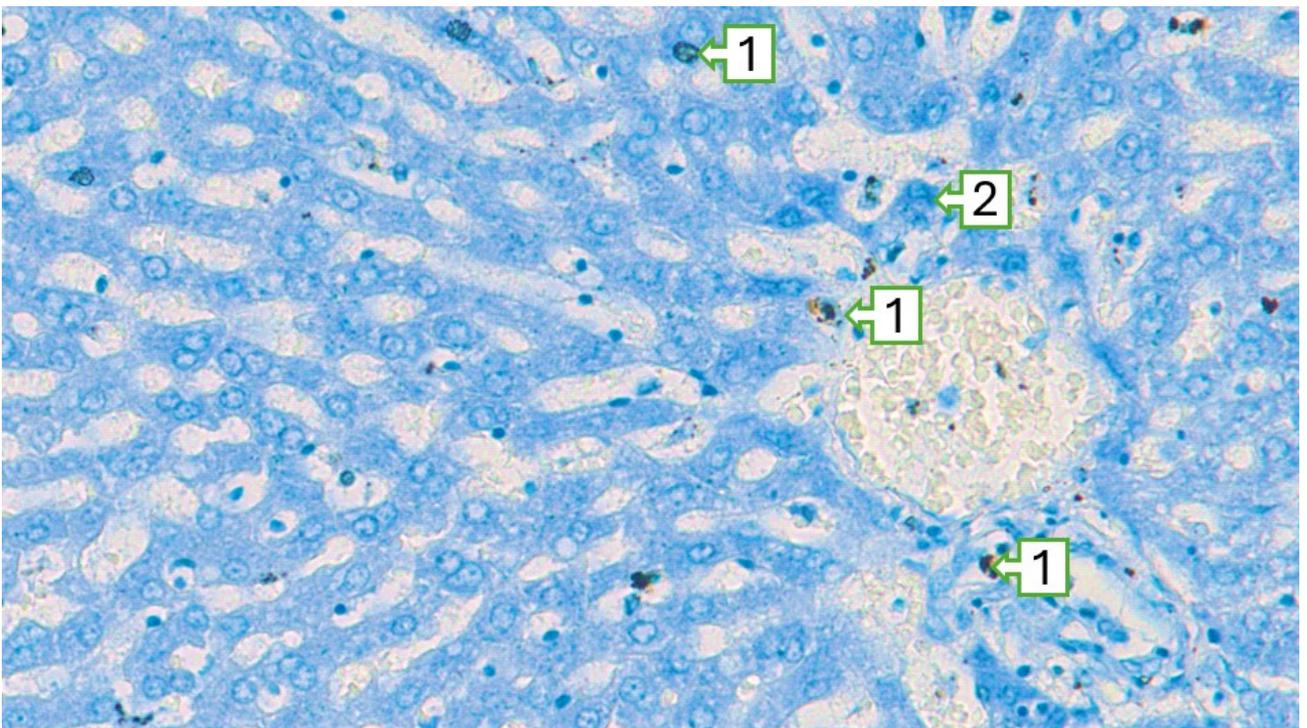
**Рис.8.** Гистоархитектоника сохранена, желчные кислоты в цитоплазме гепатоцитов не обнаруживаются. Встречаются очаговые жировые дистрофические изменения. Окраска Г-Э. Увеличение 10x10.



**Рис.9.** В центральной вене и синусоидных гемокапиллярах можно увидеть полнокровие и гиперхромные иммунные клетки с мелкими большими ядрами. В цитоплазме всех гепатоцитов диффузно распределены малые жировые вакуолы (1). Очаги фокального моноклеточного некроза (2). Окраска Г-Э. Увеличение 10x20.



**Рис.10.** Желчные кислоты в цитоплазме гепатоцитов (1 интрагепатический холестаз). Относительно темно окрашенные свободные жирные кислоты в цитоплазме гепатоцитов вокруг триады (зона 1) (черная стрелка). Окраска Толуидиновый синий. Увеличение 10x20.



**Рис.11.** Интрагепатический холестаз, желчные кислоты внутри цитоплазмы гепатоцитов (1). Гепатоциты с темно окрашенной цитоплазмой, содержащие жирные кислоты (2). Окраска толуидиновый синий. Увеличение 10x10.

В группах, получавших тиоцин в дозах 35 и 70 мг/кг, наблюдались более выраженные положительные изменения в тканях печени по сравнению с группой, получавшей только левазо (рис. 12-). Выявлено заметное улучшение структуры гепатоцитов: в гепатоцитах практически исчезли жировые включения, что свидетельствует о значительном улучшении

липидного обмена в печени. Снижены признаки клеточной дегенерации: в этих группах печеночные клетки сохраняли свою нормальную морфологию, без явных признаков дистрофии. В тканях печени не наблюдалось выраженных воспалительных реакций, что свидетельствует о снижении окислительного стресса и воспаления на фоне лечения тиоцином. Структура печени восстановлена, количество жирных капель в клетках значительно снизилось, а также нормализовалась архитектоника органа, что свидетельствует о стабилизации функции печени.

У животных, получавших тиоцин, особенно в дозе 70 мг/кг, отмечалось восстановление гепатоцеллюлярного транспорта и желчевыделительной функции, что свидетельствует о выраженном гепатопротекторном действии препарата.

Гистологическое исследование печени животных, получавших тиоцин в указанных дозах, с применением окраски толуидиновым синим выявило выраженные положительные морфологические изменения, свидетельствующие о восстановлении гепатопротекторной функции препарата (рис. 12). В цитоплазме печеночных клеток практически не наблюдалось светлых вакуолей — характерных признаков жировой инфильтрации. При окраске толуидиновым синим это проявлялось отсутствием «пустот» в цитоплазме и равномерным базофильным окрашиванием, что указывает на восстановление нормального липидного обмена.

Признаки клеточной дегенерации снижены, гепатоциты сохраняли правильную форму, четкие границы и нормальную окрашенность. Цитоплазма равномерно окрашивалась в светло-голубой или голубовато-фиолетовый цвет, ядра были округлые, с выраженным хроматином и четкими ядрышками — что свидетельствует об отсутствии дегенеративных процессов и восстановлении функциональной активности клеток.

Воспалительные изменения уменьшены, в портальных трактах и междольковых пространствах не выявлялось значимых скоплений воспалительных клеток. Единичные лимфоциты и макрофаги, окрашенные в насыщенный синий цвет, встречались редко, что указывает на снижение воспалительного и окислительного стресса на фоне действия тиоцина.

Структура и функция печени стабилизирована, архитектоника печёночных долек сохранялась, центральные вены и радиально расположенные балки гепатоцитов чётко прослеживались. Общая тканевая организация выглядела упорядоченной и однородной. При более высокой дозе (70 мг/кг) эти улучшения были выражены максимально: практически полное отсутствие патологических изменений и высокая степень сохранности клеточной структуры.

Отсутствие выраженной дегенерации гепатоцитов и восстановленная тканевая архитектоника указывают на нормализацию секреторной функции печени. Эти данные согласуются с биохимическим снижением уровня желчных кислот, что отражает улучшение состояния желчевыводящей системы.

**Вывод:** окраска толуидиновым синим показала, что лечение тиоцином приводит к значительному восстановлению морфологии печени — исчезновению жировой инфильтрации, нормализации клеточной структуры и снижению воспалительных реакций. Препарат продемонстрировал дозозависимый гепатопротекторный эффект, наиболее выраженный при дозе 70 мг/кг. Дополнительно, нормализация уровней желчных кислот подтверждает восстановление как метаболических, так и экскреторных функций печени.

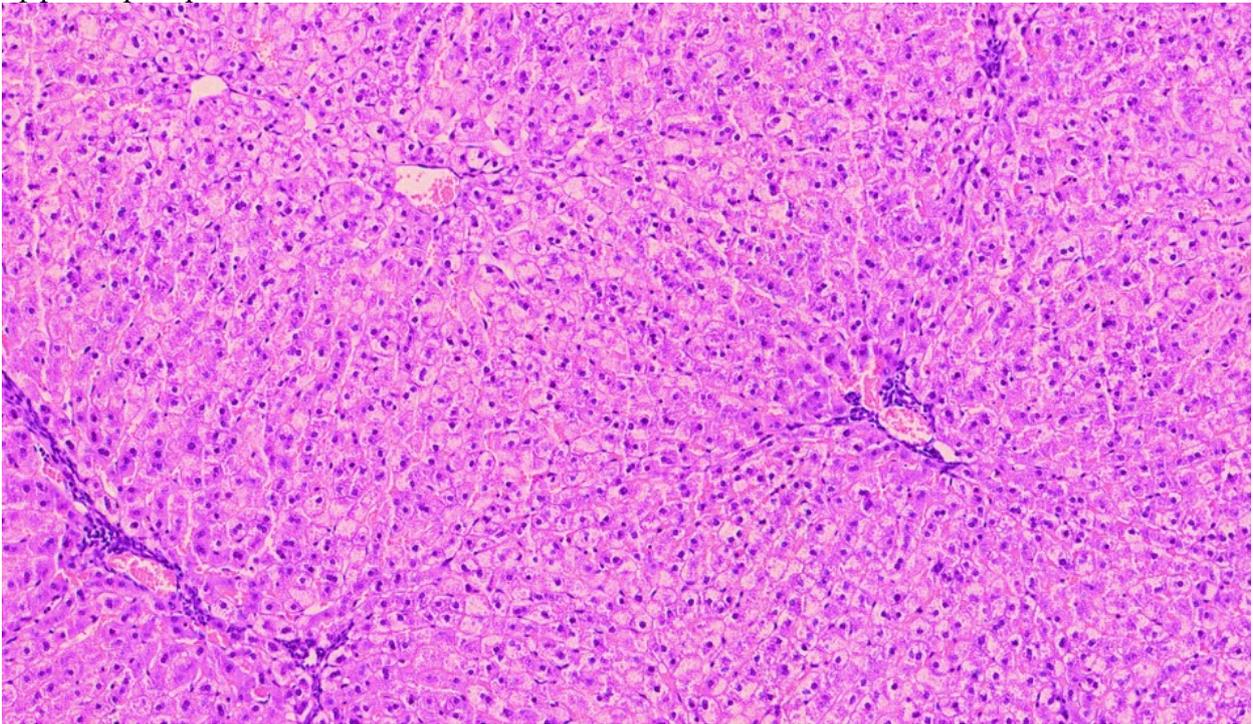
В группе, получавшей комбинированное лечение тиоцина и лезаво, были получены наилучшие результаты. Жировая инфильтрация была минимизирована. Архитектоника печёночных долек восстанавливалась, гепатоциты имели чёткие контуры, однородную цитоплазму и нормальные ядра (рис. 13).

Воспалительные инфильтраты были значительно уменьшены, что подтверждает эффективность комбинированной терапии в снижении воспалительных реакций и

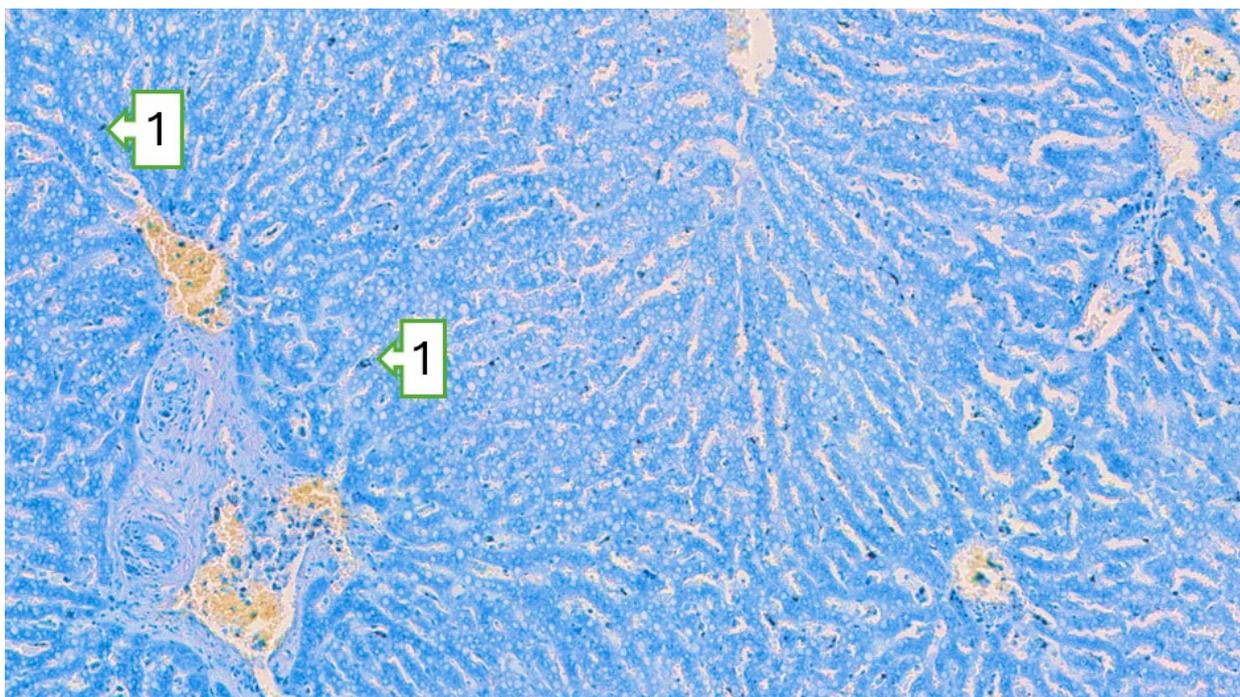
подавлении окислительного стресса.

Нормализация липидного обмена проявлялась в том, что ткань печени не содержала жировых капель, что свидетельствует о значительном улучшении липидного обмена в условиях комбинированной терапии.

На фоне сочетанного применения тиоцина и левазо наблюдалось возвращение уровней желчных кислот в плазме к значениям, характерным для здоровых животных. Это указывает на восстановление не только метаболической, но и детоксикационной и желчевыделительной функции печени, а также на синергетический гепатопротекторный эффект препаратов.



**Рис. 12.** Диффузно распределенные иммунокомпетентные клетки вокруг триад и внутри паренхимных клеток. По Раппапорту выявляются одинаково распространенная белковая гидропическая дистрофия, моноклеточный некроз, некробиоз. Окраска Г-Э, увеличение 10x10.



**Рис. 13.** По Раппапорту в цитоплазме гепатоцитов во всех зонах обнаруживаются жировые вакуоли мелких и средних размеров. В цитоплазме гепатоцитов вокруг триад обнаруживаются желчные кислоты (интрагепатический холестаз) (1). Окраска толуидиновый синий. Увеличение 10x10.

Гистологическое исследование печени животных, получавших комбинированную терапию тиоцином и левазо, с окраской толуидиновым синим выявило наиболее выраженные морфологические улучшения среди всех исследуемых групп. Гепатоциты сохраняли чёткую морфологию с равномерной, умеренно базофильной цитоплазмой. При окраске толуидиновым синим отсутствовали светлые вакуоли (признаки стеатоза), что указывает на исчезновение жировой инфильтрации. Ядра клеток были хорошо различимы, округлые, с чётко окрашенными ядрышками и интенсивной базофилией, что говорит о нормализации ядерной активности. Признаки дистрофии (обесцвечивание цитоплазмы, уменьшение клеток) и гипертрофии в срезах практически не выявлялись.

В междольковых и портальных зонах количество воспалительных клеток (макрофагов, лимфоцитов), окрашивающихся в насыщенный синий цвет, было минимальным. Отсутствие выраженных скоплений этих клеток свидетельствует о значительном снижении воспалительной активности. Архитектоника ткани была чёткой и упорядоченной, сосудистые структуры не сопровождалась перивазальной инфильтрацией.

Ткань печени выглядела морфологически здоровой — равномерная структура без вакуолей в цитоплазме, что при окраске толуидиновым синим проявлялось как однородное голубовато-фиолетовое окрашивание цитоплазмы гепатоцитов. Полное отсутствие жировых капель указывает на эффективное восстановление обмена липидов в условиях комбинированной терапии.

На фоне структурного восстановления и отсутствия воспалительных изменений можно предположить нормализацию билиарной функции печени. Это соответствует данным биохимического анализа, где отмечено возвращение уровней фракций желчных кислот к физиологическим значениям. Подобное сочетание морфологических и функциональных признаков указывает на полноценное восстановление гепатобилиарной системы под действием комбинированной терапии.

Окраска толуидиновым синим подтвердила, что сочетанное применение тиоцина и Левазо оказывает выраженный синергетический эффект, обеспечивая наиболее полное восстановление морфологии печени: исчезновение жировой инфильтрации, устранение

клеточной дегенерации, выраженное снижение воспаления и, что важно, нормализацию функциональных показателей, включая уровень желчных кислот. Микроскопическая картина печени соответствует практически нормальному гистологическому состоянию органа.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Морфологическое исследование показало, что лечение с использованием тиоцина, особенно в дозе 70 мг/кг, значительно улучшает морфологическую картину печени у кроликов с гиперхолестеринемией. Препарат не только снижает накопление жира в гепатоцитах, устраняя признаки стеатоза, но и стабилизирует клеточную структуру печени, уменьшает выраженность воспалительных реакций и способствует восстановлению липидного обмена.

Наиболее выраженный терапевтический эффект отмечен при сочетанном применении тиоцина и левазо, которое обеспечило практически полное восстановление морфологии печени. Комбинированное лечение привело к исчезновению дистрофических и воспалительных изменений, нормализации архитектоники ткани, а также к устойчивой нормализации уровня желчных кислот в крови, что свидетельствует о восстановлении не только морфологической, но и функциональной (включая желчевыделительную) активности печени.

Таким образом, комбинированная терапия тиоцином и левазо демонстрирует выраженный синергетический гепатопротекторный эффект, способствуя восстановлению как структурной целостности, так и обменных функций печени. Это подтверждает целесообразность применения данной комбинации в рамках комплексной терапии гиперхолестеринемии и атеросклероза.

### **Использованная литература**

- Chen J, Zhang X, Millican R, Sherwood J, Martin S, Jo H, Yoon YS, Brott BC, Jun HW. Recent advances in nanomaterials for therapy and diagnosis for atherosclerosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Mar;170:142-199;
- Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 26;24(9):7910;
- Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, Arai Y, Hosokawa K, Doi Y, Ninomiya T, Horiguchi H, Endo M, Tabata M, Tazume H, Tian Z, Takahashi O, Terada K, Takeya M, Hao H, Hirose N, Minami T, Suda T, Kiyohara Y, Ogawa H, Kaikita K, Oike Y. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Apr;34(4):790-800;
- Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2021 Jul;83:101109;
- Sultana N, Islam R, Akter A, Ayman U, Bhakta S, Aqter Rony S, Nahar A, Alam R. Biochemical and morphological attributes of broiler kidney in response to dietary glucocorticoid, dexamethasone. *Saudi J Biol Sci.* 2021 Dec;28(12):6721-6729
- Xinyi Y, Vladimirovich RI, Beeraka NM, Satyavathi A, Kamble D, Nikolenko VN, Lakshmi AN, Basappa B, Reddy Y P, Fan R, Liu J. Emerging insights into epigenetics and hematopoietic stem cell trafficking in age-related hematological malignancies. *Stem Cell Res Ther.* 2024 Nov 6;15(1):401,
- Xu C, Li H, Tang CK. Sterol carrier protein 2 in lipid metabolism and non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, molecular biology, and potential clinical implications. *Metabolism.* 2022 Jun;131:155180;
- Yang M, Liu Q, Huang T, Tan W, Qu L, Chen T, Pan H, Chen L, Liu J, Wong CW, Lu WW, Guan M. Dysfunction of estrogen-related receptor alpha-dependent hepatic VLDL secretion contributes to sex disparity in NAFLD/NASH development. *Theranostics.* 2020 Aug 29;10(24):10874-10891;

- Zhang C, Dai W, Yang S, Wu S, Kong J. Resistance to Cholesterol Gallstone Disease: Hepatic Cholesterol Metabolism. J Clin Endocrinol Metab. 2024 Mar 15;109(4):912-923
- Аничков, Н.Н., Халатов, С.С. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза (атеросклероза). Русский врач, 1913, № 8, с. 184-186.