



"PARAZITAR KASALLIKLAR DIAGNOSTIKASIDA MOLEKULAR GENETIK USULLARNI QO'LLASH, DAVOLASH VA PROFILAKTIKASINING ZAMONAVIY JIHALTLARI"

MAVZUSIDAGI XALQARO ILMIY-AMALIY KONFERENSIYA · SAMARQAND, 2026-YIL 9-10-OKTYABR

O'zbek tilida

UDK: 615.37:616-091.8:616-076.5

B. 26-34

A'ZO VA TO'QIMALARDA IMMUNODEPRESSANTLAR TA'SIRIDA KUZATILADIGAN MORFOFUNKSIONAL VA IMMUNOGISTOKIMYOVIIY O'ZGARISHLAR

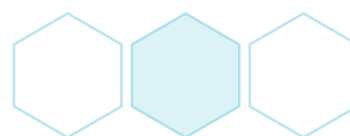
F.S Oripov, B.G' Jurayeva

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

DOI <https://doi.org/10.66073/ReFocus-Conf/260904>

IQTIBOS UCHUN · ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ · FOR CITATION

F.S Oripov, B.G' Jurayeva. A'zo va to'qimalarda immunodepressantlar ta'sirida kuzatiladigan morfofunktsional va immunogistokimyoviy o'zgarishlar // Parazitar kasalliklar diagnostikasida molekulyar genetik usullarni qo'llash, davolash va profilaktikasining zamonaviy jihatlari: xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari (Samarqand, 9-10-oktyabr 2026-y.). – Samarqand, 2026. – B. 26-34. – DOI: <https://doi.org/10.66073/ReFocus-Conf/260904>



UDK: 615.37:616-091.8:616-076.5

**A'ZO VA TO'QIMALARDA IMMUNODEPRESSANTLAR TA'SIRIDA
KUZATILADIGAN MORFOFUNKSIONAL VA
IMMUNOGISTOKIMYOVIY O'ZGARISHLAR****F.S Oripov – t.f.d., prof.****B.G' Jurayeva- tayanch doktorant***barnojuraeva9303@gmail.com**Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston*

Annotatsiya. Ushbu sharh maqolada antiblastom immunodepressantlarning (siklofosfamid, metotreksat, azatioprin) turli farmakologik guruhlarida qo'llanilishida a'zo va to'qimalarda (jigar, buyrak, taloq, limfa tugunlari, suyak ko'migi) yuzaga keladigan morfofunktsional va immunogistokimyoviy o'zgarishlar bo'yicha zamonaviy adabiyotlar ma'lumotlarining umumiy tahlili keltirilgan. Toksiklikning asosiy mexanizmlari: ksenobiotiklar metabolizmining buzilishi, oksidlovchi stressning faollashishi, apoptoz induksiyasi, mitoxondrial disfunktsiya, sitokinlar orqali boshqariladigan yallig'lanish reaksiyalari va fibrogenez jarayonlari ko'rib chiqilgan. Immunogistokimyoviy markerlarning (Caspase-3, Ki-67, CD4, CD8, CD68, TNF- α , IL-6, TGF- β , 8-OHdG, 4-HNE, MDA) strukturaviy-funksional o'zgarishlarni batafsil baholash va dori-induktsiyali shikastlanishlarni erta tashxislashdagi roliga alohida e'tibor qaratilgan.

Kalit so'zlar: immunodepressantlar, antiblastom preparatlar, siklofosfamid, metotreksat, azatioprin, jigar, buyrak, taloq, limfa tugunlari, morfofunktsional o'zgarishlar, immunogistokimyo, apoptoz, oksidlovchi stress, fibroz, sitokinlar

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ
ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ****Ф.С. Орипов – д.м.н., проф.;****Б.Г. Джураева – базовый докторант.***Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Узбекистан*

Аннотация. В данной обзорной статье представлен обобщённый анализ современных данных о морфофункциональных и иммуногистохимических изменениях в органах и тканях (печень, почки, селезенка, лимфатические узлы, костный мозг) при применении антибластомных иммунодепрессантов различных фармакологических групп, включая циклофосфамид, метотрексат и азатиоприн. Рассматриваются основные механизмы токсичности: нарушения метаболизма ксенобиотиков, активация оксидативного стресса, индукция апоптоза, митохондриальная дисфункция, цитокин-опосредованные воспалительные реакции и процессы фиброгенеза. Особое внимание уделено роли иммуногистохимических маркеров (Caspase-3, Ki-67, CD4, CD8, CD68, TNF- α , IL-6, TGF- β , 8-OHdG, 4-HNE, MDA) в детализации структурно-функциональных изменений и ранней диагностике лекарственно-индуцированных поражений.

Ключевые слова: иммунодепрессанты, антибластомные препараты, циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн, печень, почки, селезенка, лимфатические узлы, морфофункциональные изменения, иммуногистохимия, апоптоз, оксидативный стресс, фиброз, цитокины

MORPHOFUNCTIONAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN ORGANS AND TISSUES UNDER THE INFLUENCE OF IMMUNOSUPPRESSANTS

F.S. Oripov – Dr. of Med. Sci., Prof.;

B.G. Jurayeva – Doctoral Candidate.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Abstract. This review article provides a comprehensive analysis of current data on morphofunctional and immunohistochemical changes in organs and tissues (liver, kidneys, spleen, lymph nodes, bone marrow) following the use of antitumor immunosuppressants of various pharmacological groups, including cyclophosphamide, methotrexate, and azathioprine. The main mechanisms of toxicity are discussed: xenobiotic metabolism disturbances, activation of oxidative stress, induction of apoptosis, mitochondrial dysfunction, cytokine-mediated inflammatory responses, and fibrogenesis processes. Special attention is given to the role of immunohistochemical markers (Caspase-3, Ki-67, CD4, CD8, CD68, TNF- α , IL-6, TGF- β , 8-OHdG, 4-HNE, MDA) in detailing structural-functional changes and early diagnosis of drug-induced injuries.

Keywords: immunosuppressants, antitumor drugs, cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, liver, kidneys, spleen, lymph nodes, morphofunctional changes, immunohistochemistry, apoptosis, oxidative stress, fibrosis, cytokines

Kirish. Soʻnggi oʻn yilliklarda immunodepressiv preparatlarni qoʻllashning barqaror oʻsishi kuzatilmoqda. Bu, bir tomondan, transplantologiyaning jadal rivojlanishi, ikkinchi tomondan esa oʻsma kasalliklari tarqalishining ortishi bilan bogʻliq. Klinik amaliyotda immunodepressantlar transplantantlarning rad etilishining oldini olishda, shuningdek tizimli va aʼzoga xos oʻsma kasalliklarda patologik immun faollikni nazorat qilishda asosiy oʻrinni egallaydi [10, 13, 20, 32]. Shu bilan birga, ularni qoʻllash muddati va spektrining kengayishi ichki aʼzolarining, ayniqsa jigarining dori-induktsiyali shikastlanishlari chastotasining ortishi bilan tabiiy ravishda birga kechadi.

Shu nuqtai nazardan, immunodepressantlarning gepatotoksikligi muammosi alohida dolzarblik kasb etadi. Ularning taʼsiri ostida jigarda turli reaktiv oʻzgarishlar rivojlanishi mumkin, jumladan distrofik, yalligʻlanishli va nekrotik jarayonlar, shuningdek mikrosirkulyatsiyaning buzilishi va fibrogenez [9, 18, 29]. Shuni taʼkidlash kerakki, ushbu oʻzgarishlarning xarakteri va ogʻirligi koʻp jihatdan preparatning sinfiga, dozasiga, terapiya davomiyligiga va organizmning individual xususiyatlariga bogʻliq.

Immunodepressantlarni qoʻllashning farmakologik va klinik jihatlariga bagʻishlangan koʻplab tadqiqotlar mavjud boʻlishiga qaramay, aʼzo va toʻqimalardagi morfofunktsional oʻzgarishlar yetarlicha toʻliq oʻrganilmagan. Ayniqsa, bu apoptoz, yalligʻlanish jarayonlarini aks ettiruvchi immunogistokimyoviy xususiyatlarga taalluqlidir. Mavjud maʼlumotlarning yetarlicha tizimlashtirilmaganligi dori-induktsiyali aʼzo shikastlanishlari patogenezini kompleks tushunishni qiyinlashtiradi va asoratlarni erta tashxislash hamda oldini olish imkoniyatlarini cheklaydi.

Maqsad antitumor immunodepressantlar (siklofosfamid, metotreksat, azatioprin) taʼsirida aʼzo va toʻqimalarda (jigar, buyrak, taloq, limfa tugunlari, suyak

ko'migi) kuzatiladigan morfofunktsional va immunogistokimyoviy o'zgarishlar bo'yicha adabiyotlar ma'lumotlarini tahlil qilish va umumlashtirishdan iborat.

Asosiy qism. Immunodepressantlarning asosiy guruhlari va ularning molekulyar mexanizmlari- Antiblastom immunodepressantlar bir necha asosiy farmakologik guruhlariga bo'linadi: alkillovchi vositalar (siklofosfamid, xlorambusil), antimetabolitlar (metotreksat, azatioprin, mikofenolat mofetil), mTOR ingibitorlari (sirolimus, everolimus) va biologik preparatlar (monoklonal antitanalar, anti-TNF α , anti-IL-2R va boshqalar). Har bir guruh o'ziga xos molekulyar nishonlarga ega bo'lib, a'zo va to'qimalarda xarakterli o'zgarishlarni keltirib chiqaradi [10, 14, 33]. **Siklofosfamid** — alkillovchi vositadir. U jigarda sitoxrom P450 tizimining CYP2B6 va CYP3A4 izofermentlari orqali oksidlanib, akrolein va fosfor amid mustaq kabi faol metabolitlarga aylanadi. Bu metabolitlar DNKn i alkillaydi, hujayra siklini S va G2/M fazalarida to'xtatadi va apoptozni keltirib chiqaradi. Tez bo'linadigan hujayralar (limfotsitlar, suyak ko'migi hujayralari, oshqozon-ichak trakti epiteliysi) ayniqsa sezgir hisoblanadi [5, 19, 32]. **Metotreksat** — folat antagonisti. U dihidrofolat reduktazani qaytarilmas inhibe qilib, tetrahidrofolat sintezini bloklaydi. Natijada timidin va purin nukleotidlari sintezi buziladi, bu esa hujayra proliferatsiyasining to'xtashiga olib keladi. Metotreksatning uzoq muddatli ta'siri jigarda mitoxondrial disfunktsiya va oksidlovchi stress orqali steatoz va fibrozga sabab bo'ladi [14, 19, 28]. **Azatioprin** — tiopurin analogi. U 6-merkaptopuringa metabollanadi, keyinchalik tiopurin metiltransferaza va ksantin oksidaza orqali faol nukleotid metabolitlarga aylanadi. Bu metabolitlar purin sintezini buzadi va limfotsitlar proliferatsiyasini inhibe qiladi. Azatioprin uzoq muddat qo'llanilganda jigarda sinusoidal obstruktiv sindrom va nodulyar regenerativ giperplaziyaga olib kelishi mumkin [15, 25].

Jigarda morfofunktsional va immunogistokimyoviy o'zgarishlar. Jigar immunodepressantlar metabolizmining markaziy organi bo'lib, u ksenobiotiklarning biotransformatsiyasi va inaktivatsiyasining asosiy joyi hisoblanadi. Peroral qabul qilinganidan so'ng preparatlar enterotsitlar va hepatotsitlarda sitoxrom P450 tizimi (asosan CYP3A4/5) va P-glikoprotein kabi transport oqsillari ishtirokida birinchi o'tish effektiga uchraydi, bu ularning bioavailability va tizimli ta'sirini belgilaydi [2, 12, 29, 35, 36]. **Siklofosfamid ta'sirida jigar o'zgarishlari-** Siklofosfamid ta'sirida jigar to'qimalarida bir qancha xarakterli o'zgarishlar rivojlanadi. Eksperimental tadqiqotlarda (kalamushlar, quyonlar) 15-30 mg/kg dozada 21-28 kun davomida qo'llanilganda hepatotsitlarning gidropik va ballonli distrofiyasi, markaziy venalar atrofida limfogistiotsitar infiltratsiyalar va fokal nekrozlar qayd etilgan. 30 mg/kg dozada nekroz maydoni 25-30% gacha yetishi mumkin [1, 32]. Masson trixrom bo'yog'i bilan periportal zonalarda yengil va o'rtacha darajadagi fibroz (1-3 ball) aniqlangan.

Biokimyoviy jihatdan ALT 2.0-3.5 baravar, AST 1.8-3.1 baravar, umumiy bilirubin 1.7-2.8 baravar oshadi [1, 6]. Siklofosfamidning hepatotoksikligi uning metaboliti akrolein bilan bog'liq bo'lib, akrolein hepatotsitlarda glutation zahiralarini kamaytiradi, oksidlovchi stress va mitoxondrial disfunktsiyani keltirib

chiqaradi. **Metotreksat ta'sirida jigar o'zgarishlari**- Metotreksat uzoq muddat (6 oy va undan ortiq) qo'llanilganda jigarda yanada jiddiy o'zgarishlar rivojlanadi. Mikro- va makrovezikulyar steatoz (gepatotsitlarning 50% gacha qismida), ballonli degeneratsiya, yallig'lanish infiltratlari va perisinusoidal fibroz kuzatiladi. Metotreksat induktsiyalagan jigar shikastlanishi patogenezi mitoxondrial disfunktsiya, oksidlovchi stress va endoplazmatik retikulum stressi muhim rol o'ynaydi [14, 19, 28]. Metotreksat dozasi va qo'llash davomiyligi bilan fibroz darajasi o'rtasida to'g'ri korrelyatsiya mavjud. **Azatioprin ta'sirida jigar o'zgarishlari**-Azatioprin qo'llanilganda ko'pincha xolestatik gepatit rivojlanadi. Biokimyoviy jihatdan ishqoriy fosfataza va gammaglutamiltransferaza darajalari oshadi, aminotransferazalar esa o'rtacha ko'tariladi. Kam hollarda sinusoidal obstruktiv sindrom (VOD/SOS) va nodulyar regenerativ giperplaziya rivojlanishi mumkin [15, 25]. Ushbu o'zgarishlar odatda uzoq muddatli terapiya (6-12 oy) fonida yuzaga keladi.

Immunogistokimyoviy o'zgarishlar-Immunogistokimyoviy (IGX) tekshirishlar dori-induktsiyali jigar shikastlanishlarini erta bosqichda aniqlashda muhim ahamiyatga ega. Siklofosamid va metotreksat ta'sirida hepatotsitlarda quyidagi IGX o'zgarishlar qayd etilgan: **Caspase-3** (apoptozning asosiy effektor kaspazasi) ekspressiyasi 3-4 baravar oshadi. Caspase-3 aktivatsiyasi apoptozning mitoxondrial (ichki) va reseptor (tashqi) yo'llari orqali amalga oshadi [4, 21, 22]. Caspase-3 pozitiv hepatotsitlar soni bilan ALT darajasi o'rtasida to'g'ri korrelyatsiya mavjud. **Ki-67** (proliferatsiya markeri) ekspressiyasi dastlab (terapiyaning dastlabki 7-14 kunida) kompensator ravishda oshadi, ammo uzoq muddatli (28 kundan ortiq) ta'sirda hepatotsitlarning proliferativ qobiliyati susayishi tufayli kamayadi [13, 27]. Ki-67 indeksining pasayishi jigar regeneratsiyasining buzilishini ko'rsatadi. **TNF- α** va **IL-6** kabi yallig'lanish oldi sitokinlarning ekspressiyasi oshadi. TNF- α asosan faollashgan makrofaglar va Kupfer hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi va NF- κ B yo'lini faollashtirib, yallig'lanish kaskadini kuchaytiradi [3, 26, 31]. **TGF- β** (transforming growth factor beta) ekspressiyasi fibrogenezni faollashtiradi. TGF- β yulduzsimon hujayralarni miofibroblastlarga transformatsiya qiladi, ular esa kollagen I va III tiplarni sintez qiladi [7, 11]. **α -SMA** (smooth muscle actin) miofibroblastlarning markeri bo'lib, uning ekspressiyasi fibroz rivojlanishi bilan korrelyatsiya qiladi. Oksidlovchi stress markerlaridan: **8-OHdG** (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) — DNKning oksidlovchi shikastlanishi markeri. Uning darajasi siklofosamid va metotreksat ta'sirida 2-3 baravar oshadi [3, 26]. **4-HNE** (4-hydroxynonenal) — lipid peroksidlanishining oxirgi mahsuloti. U hepatotsitlarning sitoplazmasida va yadrosida to'planadi [24]. **MDA** (malondialdegid) — yana bir lipid peroksidlanishi markeri bo'lib, uning darajasi oksidlovchi stress og'irligini aks ettiradi.

Buyrakda morfofunktsional va immunogistokimyoviy o'zgarishlar. Nefrotoksiklik immunodepressantlarning, ayniqsa siklofosamidning eng jiddiy asoratlaridan biridir. Asosan proksimal kanalchalar (PCT) zararlanadi, chunki ular dori moddalari va metabolitlarining reabsorbsiyasi va konsentratsiyasi joyi

hisoblanadi [3, 5, 8]. **Siklofosfamid ta'sirida buyrak o'zgarishlari**-Siklofosfamid ta'sirida proksimal kanalcha epiteliysida vakuolizatsiya, brush chegara mikrovorsinkalarining yo'qolishi, hujayralar deskvamatsiyasi va nekroz kuzatiladi. 30 mg/kg dozada 21 kun davomida kreatinin darajasi 2.5-3.2 baravar, mochevina esa 2.0-2.7 baravar oshadi [1, 3]. Glomerulyarlarda mezangial matriksning kengayishi, bazal membrananing qalinlashuvi va ayrim glomerulyarlarda skleroz (25-30% gacha) rivojlanadi [8, 9]. Interstitsial fibroz va limfoplazmotsitar infiltratlar surunkali ta'sir natijasida yuzaga keladi. **Metotreksat ta'sirida buyrak o'zgarishlari**- metotreksat nefrotoksikligi kamroq uchraydi. Asosan preparatning kristallari kanalchalarda cho'kib, obstruktiv nefropatiyaga olib keladi. Yuqori dozalarda interstitsial nefrit va glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi kuzatilishi mumkin [18, 29]. **Immunogistokimyoviy o'zgarishlar**- buyrak to'qimalarida siklofosfamid ta'sirida. **KIM-1** (kidney injury molecule-1) — proksimal kanalcha shikastlanishining erta markeri. **NGAL** (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) — yana bir erta nefrotoksiklik markeri. **Caspase-3** pozitiv kanalcha epiteliysi soni oshadi [4, 21, 22]. **CD68** pozitiv makrofaglar interstitsial infiltratlarda aniqlanadi [30, 34].

Taloq va limfa tugunlarida morfofunktsional va immunogistokimyoviy o'zgarishlar. Immunodepressantlarning limfoid to'qimalarga ta'siri ularning asosiy farmakologik ta'siri hisoblanadi. Taloq immun tizimining periferik organi sifatida birinchi navbatda zararlanadi [11, 16]. **Taloqdagi o'zgarishlar**-siklofosfamid ta'sirida (15-30 mg/kg, 21-28 kun): Oq pulpa hajmining 50-70% gacha kamayishi. Limfoid follikullar soni va o'lchamining qisqarishi. Germinal markazlarning yo'qolishi. Qizil pulpada makrofaglarning faollashishi, gemorragiyalar va gemosideroz. Taloq massasining 45-60% ga kamayishi [11, 16]. Metotreksat ta'sirida oq pulpada limfoid gipoplaziya rivojlanadi, biroq o'zgarishlar siklofosfamidga nisbatan kamroq og'ir kechadi [14].

Limfa tugunlaridagi o'zgarishlar:

- Parakortikal zona (T-zona) va follikullar (B-zona) depopulyatsiyasi.
- Limfa tugunlari hajmining qisqarishi.
- Limfoid hujayralar apoptozi.
- Limfa tugunlari arxitektonikasining buzilishi [17].

Patogenetik mexanizmlar va ularning immunogistokimyoviy korrelyatsiyasi. Immunodepressantlarning a'zo va to'qimalarda keltirib chiqaradigan o'zgarishlarining asosiy mexanizmlari: **Oksidlovchi stress** — hujayralarda ROS hosil bo'lishining kuchayishi, lipid peroksidlanishi va mitoxondrial disfunksiya [3, 24]. IGX markerlari: 8-OHdG, 4-HNE, MDA. **Apoptoz induksiyasi** — kaspaza-3 aktivatsiyasi, mitoxondrial membrana potentsialining pasayishi [4, 20, 21]. IGX markerlari: aktiv kaspaza-3, Annexin V, TUNEL. **Hujayra siklini to'xtatish** — DNK alkillanishi yoki folat sintezining blokadasini [23]. IGX markerlari: p21, p53, Ki-67. **Yallig'lanish reaksiyasi** — TNF- α , IL-6, IL-8 kabi sitokinlarning chiqarilishi [26, 31]. IGX markerlari: TNF- α , IL-6, CD45, CD68. **Fibrogenez** — TGF- β orqali yulduzsimon hujayralarning

aktivatsiyasi va kollagen sintezi [7, 11]. IGX markerlari: TGF- β , α -SMA, kollagen I, III tiplar.

Xulosa

1. Antiblastom immunodepressantlar (siklofosfamid, metotreksat, azatioprin) turli farmakologik guruhlariga mansub bo'lib, ularning har biri o'ziga xos molekulyar mexanizmlar orqali a'zo va to'qimalarda dozaga va vaqtga bog'liq jiddiy morfofunktsional o'zgarishlarni keltirib chiqaradi [1, 5, 14, 19, 28, 32].

2. Jigar to'qimalarida asosiy o'zgarishlar: gepatotsitlarning distrofiyasi, nekrozi (25-30% gacha), steatoz (50% gacha), xolestaz va fibroz (1-3 ball) bilan xarakterlanadi [1, 14, 15, 25, 32].

3. Buyrakda proksimal kanalchalar (vakuolizatsiya, deskvamatsiya, nekroz) va glomerulyar apparat (skleroz 25-30% gacha) zararlanadi. Kreatinin 2.5-3.2 baravar oshadi [1, 3, 8, 9].

4. Limfoid a'zolar (taloq, limfa tugunlari) va suyak ko'migidagi o'zgarishlar: oq pulpa atrofiyasi (50-70% gacha), limfoid follikullar depopulyatsiyasi, mielosupressiya [11, 14, 16, 17, 18].

5. Immunogistokimyoviy markerlar (Caspase-3, Ki-67, CD4, CD8, CD68, TNF- α , IL-6, TGF- β , α -SMA, 8-OHdG, 4-HNE, MDA) a'zo va to'qimalardagi shikastlanish mexanizmlarini molekulyar darajada tahlil qilish va erta tashxis qo'yish imkonini beradi [3, 4, 7, 11, 12, 13, 21, 22, 24, 26, 27, 30, 31, 34].

6. Kompleks morfologik, biokimyoviy va immunogistokimyoviy monitoring immunodepressantlar bilan davolashda a'zo va to'qimalarning shikastlanishini o'z vaqtida aniqlash va asoratlarning oldini olish uchun zarurdir.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Abraham P., Sugumar E. Cyclophosphamide induced hepatotoxicity in experimental animals // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – 2015. – Vol. 25, No. 5. – P. 373-380.
2. Barbarino J. M. et al. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2013. – Vol. 23, No. 10. – P. 563-585.
3. Allameh A. et al. Oxidative stress in liver pathophysiology and disease // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12, No. 9. – P. 1653.
4. Chakraborty J. B., Oakley F., Walsh M. J. Mechanisms and biomarkers of apoptosis in liver disease and fibrosis // *International journal of hepatology*. – 2012. – Vol. 2012, No. 1. – P. 648915.
5. 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. – Vol. 12, No. 6. – P. 2627.
6. Czaja A. J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis // *Digestive diseases and sciences*. – 2011. – Vol. 56, No. 4. – P. 958-976.
7. de Lédinghen V. et al. Sinusoidal obstruction syndrome // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. – 2020. – Vol. 44, No. 4. – P. 480-485.
8. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2012. – Vol. 2, No. 3. – P. 247-259.
9. Ezhilarasan D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms // *Toxicology*. – 2021. – Vol. 458. – P. 152840.

10. Fan C. Q., Crawford J. M. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease) // *Journal of clinical and experimental hepatology*. – 2014. – Vol. 4, No. 4. – P. 332-346.
11. Feuth T. et al. CD4/CD8 ratio is a promising candidate for non-invasive measurement of liver fibrosis in chronic HCV-monoinfected patients // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. – 2014. – Vol. 33, No. 7. – P. 1113-1117.
12. Gerussi A. et al. Immune-mediated drug-induced liver injury: immunogenetics and experimental models // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, No. 9. – P. 4557.
13. Guengerich F. P. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism // *Annual review of pharmacology and toxicology*. – 1999. – Vol. 39, No. 1. – P. 1-17.
14. Hernandez N., Bessone F. Hepatotoxicity induced by biological agents: clinical features and current controversies // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 486.
15. Kleiner D. E. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury // *Clinical Liver Disease*. – 2014. – Vol. 4, No. 1. – P. 12-16.
16. Lim E. J. et al. Effect of immunosuppressive agents on hepatocyte apoptosis post-liver transplantation // *Plos one*. – 2015. – Vol. 10, No. 9. – P. e0138522.
17. Lim E. J. et al. Hepatitis C-induced hepatocyte apoptosis following liver transplantation is enhanced by immunosuppressive agents // *Journal of viral hepatitis*. – 2016. – Vol. 23, No. 9. – P. 730-743.
18. Lushnikova E. L. et al. Ultrastructural picture of cyclophosphamide-induced damage to the liver // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 151, No. 6. – P. 751-756.
19. Merenkova E. A. (Меренкова Е. А.) Препараты иммуносупрессивной терапии больных интерстициальными заболеваниями легких // *Український пульмонологічний журнал*. – 2018. – № 1. – С. 33-38.
20. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US). LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
21. 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. – Vol. 68, No. 9. – P. 635-643.
22. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease // *Journal of clinical pathology*. – 2009. – Vol. 62, No. 6. – P. 481-492.
23. Ramos-Casals M. et al. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? // *Autoimmunity reviews*. – 2010. – Vol. 9, No. 3. – P. 188-193.
24. 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. – Vol. 23, No. 23. – P. 15116.
25. Staatz C. E., Tett S. E. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation // *Clinical pharmacokinetics*. – 2004. – Vol. 43, No. 10. – P. 623-653.
26. 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. – Vol. 12, No. 11. – P. 1291-1301.
27. Suzuki A. et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54, No. 3. – P. 931-939.
28. Turbayne A. K., Sparrow M. P. Low-dose azathioprine in combination with allopurinol: the past, present and future of this useful duo // *Digestive diseases and sciences*. – 2022. – Vol. 67, No. 12. – P. 5382-5391.

29. Wilkinson G. R. Drug metabolism and variability among patients in drug response // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 352. – P. 2211-2221.
30. Zanger U. M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation and clinical relevance // Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – Vol. 138, No. 1. – P. 103-141.
31. Zhu L. et al. Caspase-3/Treg and PI3K/AKT/mTOR pathway is involved in liver ischemia reperfusion injury (IRI) protection by everolimus // Transplant Immunology. – 2022. – Vol. 71. – P. 101541.
32. Есмембетов К. И., Калиаскарова К. С., Спатаев Ж. С. Иммуносупрессивная терапия после трансплантации печени: основные принципы и современное применение // Journal of clinical medicine of Kazakhstan. – 2018. – № 3 (49). – С. 6-14.
33. Коренская Е. Г., Парамонова О. В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 8. – С. 78-83.
34. Лазебник Л. Б. и др. Клинические рекомендации: лекарственные поражения печени у взрослых // Терапия. – 2020. – Т. 6. – № 4. – С. 52-76.
35. Мойсюк Я. Г. и др. Длительная иммуносупрессия после трансплантации печени в реальной клинической практике // Трансплантология. – 2025. – Т. 17. – № 4. – С. 368-384.
36. Эргашев Н. Х. Возможность прогнозирования выраженной нефро- и гепатотоксичности у онкобольных при химиотерапии // South Aral Region Medical Journal. – 2025. – Т. 1. – № 3. – С. 224-229.