

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამა - „ტრანსლაციური ბიომედიცინა
(მიმართულება „ჰეპატოლოგია“)

ნინო ქარუმიძე

**სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში
კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმების აქტივაციის
თავისებურებები**

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: პროფესორი დიანა ძიძიგური
პროფესორი დიმიტრი კორძია

კვლევა ჩატარდა შოთა რუსთაველის ეროვნული სამეცნიერო ფონდის მხარდაჭერით (DP2016_22)

თბილისი
2021 წელი

აბსტრაქტი

შესწავლილია ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმების აქტივაციის თავისებურებები სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის, ქოლესტაზის და ცალმხრივი ნეფრექტომიის მოდელზე. დადგენილია, რომ სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში მასის დაკარგვის გარეშე გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას ღვიძლი საწყის ეტაპზე გენომის ჯერადად ზრდის განსხვავებული მექანიზმების აქტივაციით პასუხობს. ნაჩვენებია, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლი ენდორედულბლიკაციის მექანიზმის აქტივაციით და შესაბამისად, უჯრედების G_2 -0 პოპულაციის წარმოქმნით პასუხობს. რეპარაციული რეგენერაციის საწყის ეტაპზე ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიით გამოწვეული პროლიფერაციული აქტიურობის შეფერხება არ ახდენს ზეგავლენას აღდგენითი პროცესების თანამიმდევრობაზე. ნსს-ის ლიგირების შედეგად განვითარებული დესტრუქციული პროცესებით გამოწვეული გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვის საპასუხოდ ქოლესტაზურ ღვიძლში რეზექციურულთან შედარებით კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესები განსხვავებული კინეტიკით მიმდინარეობს. ცალმხრივი ნეფრექტომიით ინიცირებული მაღალპლოიდური უჯრედების მატება ღვიძლში პოლიპლოიდიზაციის ანუ არასრული მიტოზის გზით მიიღწევა.

Abstract

The peculiarities of activation of compensatory-adaptive mechanisms in adult rat liver under the model of subdiaphragmatic vagotomy, cholestasis and unilateral nephrectomy was researched. It has been established that under various pathological conditions, the liver responds to increased functional load without losing weight by activating different mechanisms of genome growth at an early stage. It has been shown that the increased functional load under subdiaphragmatic vagotomy responds to the adult rat liver by activating the liver endoreduction mechanism and, consequently, by generating a G_{2-0} cell population. Inhibition of proliferative activity induced by subdiaphragmatic vagotomy in the liver of adult rats at the initial stage of reparative regeneration does not affect the sequence of regenerative processes. Compensatory-adaptive processes with different kinetics take place in response to the increased functional load caused by the destructive processes resulted from the CBD ligation in the cholestatic liver. Unilateral nephrectomy-induced hyperploid cell proliferation is achieved by liver polyploidy or incomplete mitosis.

სარჩევი

აბსტრაქტი.....	I
Abstract	II
შესავალი.....	1
1 თავი. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	4
1.1 რეგენერაციის ზოგადი მიმოხილვა.....	4
1.1.1 ძუძუმწოვართა ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურებები	6
1.1.2 ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმები	12
1.1.3 პროგენიტორული უჯრედების როლი ღვიძლის რეგენერაციაში	16
1.2 პოლიპლოიდიის ზოგადი მიმოხილვა.....	17
1.2.1 პოლიპლოიდიის ბიოლოგიური მნიშვნელობა.....	19
1.2.2 ძუძუმწოვრების ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის თავისებურებები	20
1.2.3 პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნის გზების მოკლე მიმოხილვა	22
1.3 ავტონომიური ნერვული სისტემის როლი ღვიძლის რეგენერაციაში	26
1.3.1 ვაგოტომია და მისი გავლენა ღვიძლის რეგენერაციაზე	29
1.4 ქოლესტაზი და მისი გავლენა ღვიძლის რეგენერაციაზე.....	31
1.5 თირკმლის და ღვიძლის ორგანოთათმორისი კომპენსატორული პროცესები ..	33
2 თავი. კვლევის მეთოდოლოგია	37
2.1 კვლევის ობიექტები.....	37
2.2 კვლევის მოდელები.....	37
2.2.1 სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის მოდელი.	37
2.2.2 ქოლესტაზური ღვიძლის ექსპერიმენტული მოდელი.	38
2.2.3 ცალმხრივი ნეფრექტომიის ექსპერიმენტული მოდელი.....	39
2.3 სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება	40
2.4 კოლხიციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა	40
2.5 უჯრედების ბირთვებში დნმ-ს რაოდენობის განსაზღვრის მიზნით პრეპარატების მომზადება და მათი შეღებვა.....	40

2.6	პლოიდობის განსაზღვრა კომპიუტერული პროგრამის - Image J -ს საშუალებით.....	41
2.7	უჯრედების და ბირთვების ფართობის გაზომვა მორფომეტრიით	42
2.8	სტატისტიკური ანალიზი	42
3	თავი. შედეგები და მათი განხილვა	43
3.1	სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის მორფო-ფუნქციურ აქტიურობაზე დინამიკაში.....	43
3.2	ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის პარენქიმული უჯრედებში ქოლესტაზის შედეგად გამოწვეული კომპენსატორულ-ადაპტაზიური მექანიზმები	57
3.3	ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების აქტივაციის თავისებურებები ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში	62
	დასკვნები	78
	ბიბლიოგრაფია	79
	დისერტაციის თემასთან დაკავშირებული სამეცნიერო პუბლიკაციების ჩამონათვალი	94

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილები

ცხრილი 1. ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრული მაჩვენებლები სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან სხვადასხვა ვადაზე.

ცხრილი 2. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები რეზექციიდან 22-ე და 32-ე-სთ-ზე.

ცხრილი 3. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები ოპერაციიდან 48-ე, 56-ე და 72-ე სთ-ზე.

ცხრილი 4. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები ოპერაციიდან 48-ე და 56-ე და 72-ე სთ-ზე.

სურათები

სურათი 1. ზრდასრული ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა.

სურათი 2. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე სთ-ზე.

სურათი 3. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 32-ე სთ-ზე.

სურათი 4. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილებაზე ოპერაციიდან 22-ე და 32-ე სთ-ზე.

სურათი 5. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე და 32-ე სთ-ზე.

სურათი 6. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილება: 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები;

2. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22-ე სთ-ზე; 3. პარციალური ჰეპატექტომია 22 სთ-იანი სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან მე-6 სთ-ზე.

სურათი 7. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვას ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის და ჰეპატექტომიის შემდეგ: 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; 2. I საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22 სთ; 3. II საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია (22 სთ) + ჰეპატექტომია 6 სთ.

სურათი 8. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე.

სურათი 9. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა პარციალური ჰეპატექტომიიდან 32-ე სთ-ზე.

სურათი 10. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე.

სურათი 11. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 32სთ-ზე.

სურათი 12. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში აღდგენითი ზრდის საწყის ეტაპზე სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის გავლენა ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე. 1. კონტროლი; 2. პარციალური ჰეპატექტომია 22 სთ; 3. პარციალური ჰეპატექტომია 32 სთ; 4. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომია 22სთ; 5. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომია 32სთ.

სურათი 13. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე.

სურათი 14. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 32-ე სთ-ზე.

სურათი 15. ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა: ა, ბ - ქოლესტაზური ღვიძლი 24-ე სთ-ზე; გ, დ - ქოლესტაზური ღვიძლი 48-ე სთ-ზე.

სურათი 16. ქოლესტაზის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის პროლიფერაციულ აქტივობაზე ოპერაციიდან 24-ე და 48-ე სთ-ზე.

სურათი 17. ქოლესტაზის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე ოპერაციიდან 24-ე და 48-ე სთ-ზე.

სურათი 18. ზრდასრული ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა.

სურათი 19. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 48-ე სთ-ზე.

სურათი 20. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 56-ე სთ-ზე.

სურათი 21. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 72-ე სთ-ზე.

სურათი 22. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე დინამიკაში.

სურათი 23. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე დინამიკაში.

სურათი 24. ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა.

სურათი 25. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 48-ე სთ-ზე.

სურათი 26. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 56-ე სთ-ზე.

სურათი 27. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 72-ე სთ-ზე.

სურათი 28. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე დინამიკაში.

სურათი 29. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე დინამიკაში.

აბრევიატურების ჩამონათვალი

პკ - პარციალური ჰეპატექტომია;

სვ - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია;

ნსს - ნაღვლის საერთო სადინარი;

დნმ - დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა;

ც - პლოიდობის მაჩვენებელი.

შესავალი

მწვავე დაზიანებით გამოწვეული ორგანოების უკმარისობა არის თანამედროვე მედიცინის გლობალური გამოწვევა, რადგან არსებობს სიკვდილიანობის მაღალი რისკი, მაგალითად, ინტენსიური თერაპიის და ხელოვნური ორგანოებით ჩანაცვლების პროცესში. ამ მხრივ განსაკუთრებული ინტერესით გამოირჩევა მუშუმიწოვრების ღვიძლი, რადგან ნორმასა და პათოლოგიის პირობებში მისი განახლების მექანიზმები უზრუნველყოფს, როგორც ორგანოს ჰისტოარქიტექტონიკის და ფუნქციური აქტიურობის, ასევე მთლიანი ორგანიზმის მეტაბოლიზმის და საბოლოო ჯამში, ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას. ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში ღვიძლის როლი მრავალი ათეული წელია ინტენსიური კვლევის საგანს წარმოადგენს. არანაკლებია მისი მნიშვნელობა სტრესული დატვირთვის დროს, როდესაც დესტრუქციული პროცესებთან ერთად ღვიძლში აღიმკვრება ადაპტაციურ-კომპენსატორული მექანიზმები ალოსტაზის (ორგანიზმის შინაგანი გარემოს სტაბილურობის შენარჩუნება) მისაღწევად. აღნიშნული მექანიზმების დარღვევას თან სდევს ორგანოს ფუნქციების და საბოლოოდ ჰომეოსტაზის დარღვევა (Anderson et al. 2017, Hoste et al. 2018). აქედან გამომდინარე, ორგანოს მწვავე უკმარისობაზე პასუხისმგებელი უჯრედული და მოლეკულური მექანიზმების კვლევა დღემდე აქტუალურ პრობლემად რჩება. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, რეგენერაციის ძირითად ექსპერიმენტულ მოდელებზე (რეზექციურული და ქიმიურად ინდუცირებული ღვიძლის რეგენერაცია) დადგენილია ღვიძლის აღდგენითი ზრდის განსხვავებული მექანიზმებითა და კინეტიკით მიმდინარეობა (Minamishima et al. 2002, Miyaoka et al. 2012). უახლესი გამოკვლევებით მოპოვებულია შედეგებით მწირი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ სხვადასხვა პათოლოგიის და განსაკუთრებით ქრონიკული დაავადებების დროს, ღვიძლის განახლება აღდგენითი ზრდის საწყის ეტაპზე განსხვავებულად წარიმართება. მაგალითად, დადგენილია, რომ ალიმენტარული დისლიპიდემიის დროს, ჰეპატოგენური რაციონის გამოყენების ხანგრძლივობასა და დაზიანების ხარისხზე დამოკიდებული რეგენერაციის რომელი მექანიზმით მოხდება ორგანოს განახლება (Bivalkevich et al. 2009)

საინტერესოა როგორ განაგრძობენ ორგანოები ფუნქციონირებას სხვადასხვა პათოლოგიურ პირობებში და რომელი მექანიზმები უწყობს ხელს დაკარგული

ფუნქციის აღდგენას უჯრედულ დონეზე. მაგალითად, ლიტერატურიდან ცნობილია, ღვიძლის რეგენერაციაში ავტონომიური ნერვული სისტემის მონაწილეობა, როგორც რეგენერაციის სტიმულაციაში, ასევე ჰომეოსტაზის შენარჩუნებაში. ამ სისტემის დარღვევა იწვევს ღვიძლის დაავადებების დროს პაციენტთა დამძიმებას და ზოგჯერ სიკვდილსაც კი. ასევე ცნობილია, რომ თირკმლის დაზიანების დროს ირღვევა ორგანიზმის ჰომეოსტაზი და ნებისმიერი ცვლილება, რომელიც თირკმელში ხდება ასევე პარალელურად აისახება ღვიძლზეც. უფრო მეტიც, გამოვლენილია თირკმლის რეზექციის საპასუხოდ ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვით გამოწვეული ფარული ჰეპატოპათია. ასევე ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვებში ორმხრივი ადრენალექტომიის შემდეგ ფუნქციის აღდგენის მიზნით ღვიძლში ირთვება პოლიპლოიდიზაციის მექანიზმი (Dzidziguri et al. 2005). პოლიპლოიდიზაციის ხარისხის ზრდა აღწერილია რადიაციული და ოქსიდაციური სტრესის ფონზეც (Gorla et al. 2001).

ყოველივე ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში, საწყის ეტაპზე ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა, ვინაიდან ამ პროცესების უფრო სრულად გამოკვლევა ხელს შეუწყობს თერაპიული ჩარევების პოტენციური მიზნების გარკვევას ღვიძლის უკმარისობის დასაძლევად ისეთ ექსტრემალურ კლინიკურ პირობებში, როგორცაა მასიური ჰეპატექტომია ან ღვიძლის გადანერგვა, ასევე ღვიძლის დაავადებების დროს.

მიზნის მისაღწევად დავსახეთ ამოცანები და დასახული მიზნის მისაღწევად შევარჩიეთ სამი ექსპერიმენტული მოდელი ამ ამოცანების გადასაჭრელად:

1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში საწყის ეტაპზე ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური ზრდის თავისებურებების შესწავლა (სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის მოდელი მიღებული იყო დიაფრაგმის ქვეშ საყლაპავის გასწვრივ ცთომილი ნერვის გადაჭრის გზით);

2. ქოლესტაზის ზეგავლენის შესწავლა ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობაზე ადრეულ ვადებზე (ქოლესტაზური ღვიძლის მოდელი მივიღეთ ნაღვლის საერთო სადინარის გადაკეცვის გზით);

3. ცალმხრივი ნეფრექტომიის ზეგავლენის შესწავლა კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობაზე ღვიძლის და თირკმლის ქსოვილში (ცალმხრივი ნეფრექტომიის მოდელის მისაღებად ჩავატარეთ მარჯვენა თირკმლის სრული რეზექცია).

1 თავი. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1 რეგენერაციის ზოგადი მიმოხილვა

მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებისათვის დამახასიათებელ ძირითად სასიცოცხლო პროცესებს შორის რეგენერაციას ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს. რეგენერაცია წარმოადგენს ორგანიზმში მიმდინარე მუდმივად განახლებად პროცესს და ამავდროულად რეგენერაცია არის ორგანოებისა და ქსოვილის უნარი აღადგინოს ნორმალური ფორმა, ზომა და ფუნქცია დაზიანების შემდეგ. ქსოვილების განახლება მიმდინარეობს, როგორც ფიზიოლოგიურ ასევე პათოლოგიურ პირობებში. ამის მიხედვით გამოყოფენ ფიზიოლოგიურ და რეპარაციულ რეგენერაციას. ყველა ორგანიზმში, მთელი ცხოვრების მანძილზე მინდინარეობს განახლებისა და აღდგენის პროცესები, მაგალითად: ადამიანში მუდმივად მიმდინარეობს კანის ეპითელიური უჯრედების აქერცვლა, ნაწლავის ლორწოვანი გარსის უჯრედების ჩამოფრცქვნა, ფრინველებში პერიოდულად ხდება ბუმბულის ახლით ჩანაცვლება ხოლო მუშუმწოვრები იცვლიან ბეწვის საფარველს, ასევე ხდება ერითროციტების ცვლა, ადამიანის სხეულში მუდმივად ხდება მათი შევსება ახლით ძვლის წითელი ტვინის საშუალებით. სწორედ მსგავს პროცესებს მოიცავს ფიზიოლოგიური რეგენერაცია (Долматов и Машанов 2007). ტრავმების, სხვადასხვა პათოლოგიების დროს ორგანოს დაზიანებისას ირთვება რეპარაციული რეგენერაცია (Лиюзнер 1977). რეგენერაციას, რომელიც მინდინარეობს მთლიანი ორგანოს ან ორგანოს ნაწილის დაკარგვით ან დაზიანებით რეპარაციული რეგენერაცია ეწოდება.

რეგენერაციის პროცესის დასაწყებად ქსოვილმა უნდა იგრძნოს დეფიციტი, ხოლო რეგენერაციის შემდეგ, ქსოვილმა უნდა იგრძნოს მისი აღდგენა. ამ დროს მიმდინარე პროცესების მოლეკულური მექანიზმები გენეტიკურადაა დეტერმინირებული. არსებობს მოსაზრება, რომ აღმდგენი ორგანო და ქსოვილი უნდა შეიცავდეს გარკვეულ "მეხსიერებას" ფორმისა და ზომის შესახებ. აღდგენითი პროცესები განსხვავდება არა მარტო მასშტაბებითა და ხერხებით, არამედ საბოლოო შედეგებით და ხარისხით (Лызииков и др. 2015). დაკარგული მასის აღდგენის მიზნით პროლიფერაცია იწყება მაშინ როდესაც ქსოვილმა განიცადა რაიმე სახის ქიმიური, მექანიკური ან ვირუსული დაზიანება. მასის მატების რეგულაცია მიმდინარეობს

აპოპტოზის გზით. დროზოფილას ფრთაში უჯრედები განიცდიან ატროფიას ან ჰიპერტროფიას, რათა კომპენსაცია მოახდინონ უჯრედის რიცხვის ცვლილებებზე და უცვლელი დატოვონ წარმოსახვითი დისკების ზომები (Neufeld et al. 1998). გარდა ამისა გამოკვლეული იქნა, რომ სხვადასხვა ძუძუმწოვრების ორგანოს ზომებს შორის განსხვავება განპირობებულია უჯრედის რიცხვის გამო და არა უჯრედების ზომის გამო (Savage et al. 2007). თუმცა, ჯერ კიდევ შესასწავლია თუ როგორ იცვლება უჯრედების ზომა და რიცხვი რეგენერაციის პროცესში.

ასევე თანამედროვე მედიცინის ინტერესის სფეროს წარმოადგენს მასის მატების გარეშე სხვადასხვა პათოლოგიურ პირობებში ორგანიზმის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა, ვინაიდან მწვავე უკმარისობის ეპიზოდს გადალახვის შემდგომაც, დაზიანებული ქსოვილის რეგენერაცია ხშირად იწვევს ორგანოს ქრონიკული დაავადებას, რაც მნიშვნელოვნად აისახება გრძელვადიან ავადობაზე, სიკვდილიანობასა და ჯანდაცვის ხარჯებზე (Anderson et al. 2017, Hoste et al. 2018).

ორგანოს მწვავე უკმარისობის დროს ფუნქციის დაკარგვის სწრაფი კომპენსაცია უზრუნველყოფს მის გადარჩენას. თუმცა, გადარჩენილი პარენქიმული უჯრედების დედიფერენცირება და/ან პროლიფერაცია შეიძლება ნიშნავდეს დარჩენილი ქსოვილის ფუნქციურ დაქვეითებას. ამასთან, ევოლუციის პროცესში სიცოცხლის გადასარჩენად ირთვება სხვადასხვა მექანიზმი, რომლებიც სინერგიულად მოქმედებს ორგანოს აღსადგენად. უჯრედების გაყოფის გარეშე დაზიანებული ქსოვილის ფუნქციის შენარჩუნება შესაძლებელია, როდესაც ნარჩენი დიფერენცირებული პარენქიმული უჯრედები არ ფუნქციურად იტვირთებიან ენდორედუპლიკაციის გზით და ჰიპერტროფიის ხარჯზე, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პოლიპლოიდური უჯრედები (Lazzeri et al. 2019).

ევოლუციამ თვითონ უზრუნველყო არაერთი კომპენსატორული მექანიზმი, რომ შემცირდეს ინფექციების, მოწამვლის ან ჰიპოვოლემიის გამო ორგანოს მწვავე უკმარისობით გამოწვეული სიკვდილიანობის რისკი, რაც მოიცავს იმუნორეგულატორულ სასიგნალო გზებს, რომლებიც ზღუდავს ზედმეტ ანთებას, ანტიოქსიდანტური სასიგნალო გზებს უჯრედების სტრესის შესამცირებლად და ნეიროჰუმორულ რეაქციებს სისხლის წნევის და ორგანოს შენარჩუნების მიზნით

(Linkermann et al. 2014). დაზიანებულმა ქსოვილებმა ასევე უნდა აღიდგინონ დაკარგული ფუნქციები, რომ არ გამოიწვიოს ორგანოს გაჩერება. მაგალითად, კარდიომიოციტების, ჰეპატოციტებისა და ნეფროციტების დაზიანებასთან დაკავშირებული ნეკროზი პირდაპირ იწვევს გულის, ღვიძლის ან თირკმლის მწვავე უკმარისობას.

რეგენერაციის უნარი ძუძუმწოვრების თითქმის ყველა ორგანოს გააჩნია, რომელთა მაგალითზეც მიმდინარეობს კვლევა-ძიება აღდგენითი პროცესების ზოგადი კანონზომიერების დასადგენად. ამ მიზნით კვლევები აქტიურად მიმდინარეობს მღრღნელების ღვიძლზე.

1.1.1 ძუძუმწოვართა ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურებები

ღვიძლი, როგორც ვიცით ყველაზე დიდი ზომის ორგანოა. მიუხედავად ამისა, ორგანოს აქვს უნარი რეზექციიდან ათი დღის შემდეგ სრულად აღიდგინოს დაკარგული ქსოვილის მასა ანუ ღვიძლის ქსოვილს აქვს მასის რეგულაციისა და ზრდის უნარი (Michalopoulos 2007). ღვიძლს აქვს უნიკალური უნარი სრულად რეგენერირდეს და ამით განსხვავდება სხვა ორგანოებისაგან, რომლებიც დაზიანების შემდეგ ნაწიბურით ხორცდება, თუმცა ამ დროს არ აღდგება მისი თავდაპირველი ანატომიური სტრუქტურა (Fausto et al. 2006).

ზრდასრული მღრღნელების ღვიძლი შეიცავს უჯრედების ორ ცნობილ პოპულაციას. ესენია: უნიპოტენტური უჯრედები (მაგ: დიფერენცირებული ჰეპატოციტები, ნაღვლის სადინრის ეპითელიური უჯრედები) და მულტიპოტენტური არაპარენქიმული წინამორბედი უჯრედები (მაგ: ოვალური უჯრედები). ამ უჯრედებს აქვთ ღერო უჯრედების თვისება და მონაწილეობენ რეპარაციულ და ფიზიოლოგიურ რეგენერაციაში.

ღვიძლის ძირითადად შედგება ჰეპატოციტებისგან, რომლებიც უჯრედული კომპონენტების დაახლოებით 60%-ს შეადგენს (თუმცა ეს არის ღვიძლის მასის დაახლოებით 80-90%, ვინაიდან ჰეპატოციტები საკმაოდ დიდი უჯრედებია - დიამეტრით 30 მიკრონი). ღვიძლის უჯრედული ელემენტებიდან ასევე განარჩევენ:

ვარსკვლავისებრ უჯრედებს (სტრომული უჯრედები, რომლებიც წარმოქმნიან და სეკრეტირებენ ზრდის ფაქტორებს და არაუჯრედულ მატრიქსს, ინახავენ ლიპიდებს და ცხიმში ხსნად ვიტამინებს), კუპფერის უჯრედებს (ღვიძლის მაკროფაგები), სინუსოიდული ენდოთელური უჯრედებს და ქოლანგიოციტებს (ბილიარული ეპითელური უჯრედები). რეგენერაციის დროს ყველა მათგანი ხელს უწყობს უჯრედების რაოდენობისა და ღვიძლის მასის შენარჩუნებას.

ღვიძლის რეგენერაციის შესწავლისთვის შემოთავაზებულია რამდენიმე მოდელი. ყველაზე კარგად შესწავლილი მოდელი არის ღვიძლის ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ მისი რეგენერაცია. 1931 წელს ჰიგინსის მიერ შემოთავაზებული იქნა 2/3 ჰეპატექტომიის მოდელი (Higgins and Anderson 1931). მღრღნელების ღვიძლი მრავალწილიანია, ქირურგიული მანიპულაციით მისი 2/3 ანუ საშუალოდ 3-5 წილის მოცილება ხდება. დარჩენილი ღვიძლის მასა 8-10 დღის განმავლობაში აღდგება და აღწევს თავდაპირველ ზომებს. ეს არის ღვიძლის რეგენერაციის პირველი და ამ პერიოდისთვის ყველაზე პოპულარული მოდელი, ვინაიდან ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ ორგანიზმში დარჩენილი ღვიძლი არ არის დაზიანებული. ძალიან მნიშვნელოვანია, რომ ღვიძლის რეგენერაციას ნორმალურ პირობებში არ ახლავს თან ანთებითი პროცესები და ნეკროზი და არ იწვევს ღვიძლის ფიბროზულ პროცესებს.

განვითარებად ბიოლოგიაში ექსპერიმენტული კვლევებისთვის რეგენერაციის პროცესების შესასწავლად მნიშვნელოვანი მოდელად აღიარებულია დანიონები. ეს არსებები უნიკალურია იმით, მათი ემბრიონების განვითარება ხდება გამჭირვალე გარსში. შესაძლებელია მუდმივი ვიზუალიზაცია და ექსპერიმენტული მანიპულირება. გარდა ამისა, თითქმის ყველა ძირითადი სისტემის ორგანოგენეზი ხდება ძალიან სწრაფად - განაყოფიერებიდან 2 დღეში. ღვიძლის ვიზუალიზაცია შესაძლებელია განაყოფიერებიდან 5 დღეში სტანდარტული სინათლის მიკროსკოპით (Chu and Sadler 2009).

ღვიძლის რეგენერაციის მოდელს წარმოადგენს აგრეთვე ქიმიური საშუალებებით, მათ შორის ნახშირბადის ტეტრაქლორიდით (CCL4) გამოწვეული ჰეპატოტოქსიური დაზიანების შემდეგ ღვიძლის აღდგენითი პროცესები. CCL4-ით მოწამვლა იწვევს ღვიძლის წილაკების ზონების ნეკროზს, რაც მწვავე ანთებითი

რეაქციისკენ მიდის. ლეიკოციტები და მაკროფაგები მიისწრაფიან დაზიანების ადგილისკენ ნეკროზული ჰეპატოციტების მოსაცილებლად. ინტენსიური ანთებითი პასუხი გავლენას ახდენს ღვიძლის რეგენერაციული პროცესებზე (Michalopoulos 2007).

გალაქტოზამინი ცნობილია, როგორც ღვიძლის მწვავე დაზიანების გამომწვევი ცხოველების მოდელებში. D-გალაქტოზამინის ჰეპატოტოქსიურობის მექანიზმი სრულად არ არის გამოკვლეული, მაგრამ მიიჩნევენ, რომ D-გალაქტოზამინი იწვევს ურიდინის მეტაბოლიტების შიდა უჯრედულ დეფიციტს (Decker et al. 1972), რაც იწვევს ღვიძლის მწვავე უკმარისობას. ღვიძლის უჯრედების ჰეპატოტოქსიური საშუალებებით (D-გალაქტოზამინი და აცეტამინოფენი) მწვავე დაზიანება ამცირებს ჰეპატოციტების ფუნქციურ უნარს, იწვევს ნარჩენების დაგროვებას (როგორცაა ამიაკი სისხლში), სისტემურ ანთებას და რეგენერაციის პროცესის დარღვევას. აცეტამინოფენით მოწამვლა წარმოადგენს ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მთავარ კლინიკურ მიზეზს (Rahman and Hodgson 2000).

ღვიძლის რეგენერაციის მოდელს წარმოადგენს ასევე გენეტიკურად მოდიფიცირებული ცხოველები, დაბადებულები მეტაბოლიზმის დეფიციტით. ყველაზე შთამბეჭდავი შეიძლება იყოს ფუმარილ აცეტოაცეტატი ჰიდროლაზა დეფიციტური (FAH) თაგვის მოდელი. ცნობილია, რომ ფუმარილ აცეტოაცეტატი ჰიდროლაზას დეფიციტი იწვევს თიროზინემიას (თიროზინის მეტაბოლიზმის დარღვევას). ასეთი გენეტიკურად მოდიფიცირებული თაგვის ღვიძლს ქსენოგენური ტრანსპლანტაციის შემდგომ შეუძლია ადამიანის ჰეპატოციტებით რეპოპულაცია (Azuma et al. 2007). ნიბერგმა და სხვებმა გამოიყვანეს (FAH) – დეფიციტური ღორის ჯიში, რომ გადანერგვის შემდეგ ადამიანის ჯანსაღი ჰეპატოციტების რეპროდუქცია მოხდინათ (Hickey et al. 2011). ეს მოდელები საშუალებას იძლევა პირველადი ჰეპატოციტები დაემორჩილონ ღვიძლის რეგენერაციისათვის საჭირო კომპლექსურ სასიგნალო გზებს, რომელიც ვერ მიიღწევა ინ ვიტრო გარემოში. ბისიგმა და მისმა კოლეგებმა მიაღწიეს FAH-იმუნოდეფიციტური თაგვის ღვიძლის 95%-მდე რეპოპულაციას ადამიანის ჰეპატოციტებით (Bissig et al. 2010).

ძუძუმწოვრების ღვიძლში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 2-3 დღის შემდეგ ხდება ყველა უჯრედული პოპულაციის პროლიფერაცია. ამ დროისთვის ღვიძლის ჰისტოლოგიისთვის დამახასიათებელია კაპილარების შემომსახვრელი მცირე ზომის

ჰეპატოციტების ჯგუფები, რომლებიც ჩაერთვებიან ტრანსკულეზში (Martinez-Hernandez and Amenta 1995). ოპერაციიდან მე-7 დღისათვის შეინიშნება უფრო დიდი ზომის წილების არსებობა, ვიდრე ოპერაციამდე. ფირფიტები ანუ ტრანსკულეზი შედგებიან ორი უჯრედული ფენისაგან (განსხვავებით ერთუჯრედიანი ფენისაგან ნორმალურ ღვიძლში). ქსოვილის მასის მატება ხდება როგორც წილების ზომაში გაზრდით, ასევე წილაკების რაოდენობის ზრდით (Ogawa et al. 1979). ცნობილია, რომ ჰეპატექტომირებულ ვირთაგვებში დნმ-ის სინთეზი ჰეპატოციტებში იწყება დაახლოებით 12 საათის შემდგომ, ხოლო მკაფიო პიკს აღწევს 24 საათზე (Michalopoulos 1997). დნმ-ის სინთეზის მეორე პიკი აღინიშნება დაახლოებით 48 საათის შემდგომ. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, ჰეპატოციტების შორის არის გარკვეული ორგანიზებულობა, კერძოდ დნმ-ის სინთეზი იწყება კარის ვენასთან ახლოს და გრძელდება ცენტრალური ვენის მიმდებარე უჯრედებში (Grisham et al. 1962). ღვიძლის უჯრედების სხვა პოპულაციებში დნმ-ის სინთეზი მოგვიანებით ხდება. დნმ-ის სინთეზი კუბფერის უჯრედებში, ვარსკვლავურ უჯრედებსა და ქოლანგიოციტებში აღწევს მაქსიმუმს ჰეპატექტომიიდან – 48, 72 საათის შემდეგ, ენდოთელური უჯრედების პროლიფერაცია იწყება 2-3 დღეში და მთავრდება დაახლოებით 4-5 დღეში. ვარსკვლავისებრი უჯრედების პროლიფერაციის კინეტიკა კი ბოლომდე შესწავლილი არ არის (Michalopoulos 2007).

ღვიძლის რეგენერაციის პროცესი სრულდება 7-14 დღის განმავლობაში და შეიძლება დაიყოს 3 ეტაპად:

- 1) ინიციაცია, პრაიმინგი (გრძელდება ოპერაციიდან 12 საათი);
- 2) პროლიფერაცია (გრძელდება ჰეპატექტომიიდან 12სთ-დან 4 დღემდე, ჰეპატოციტები სინთეზირებენ დნმ-ს, ასრულებენ უჯრედის ციკლს და ხელახლა შედიან G0 ფაზაში);
- 3) ტერმინაცია (მიმდინარეობს მე-4 დან მე-7 დღემდე და შემდეგ ხდება ინჰიბიტორული სიგნალების განახლება, ღვიძლის მასის შევსება და ორგანიზმში ჰომეოსტაზის აღდგენა) (Zimmermann 2004).

რეზექციის საპასუხოდ ღვიძლის რეგენერაციისას მასის აღდგენა ჰეპატოციტების პროლიფერაციით, ჰიპერტროფიით და პოლიპლოიდიზაციით ხდება. ამ პროცესების ჩართულობა ასე ნაწილდება: პროლიფერაციაზე მოდის 50%, ჰიპერტროფიაზე - 20%,

პოლიპლოიდიაზე – 30%. თუმცა, არსებობს შედარებით მწირი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ ღვიძლის განახლება სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში განსხვავებულად მიმდინარეობს. ღვიძლის ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ მიმდინარე რეპარაციული პროცესებისაგან განსხვავებით რეგენერაციული უნარი არასაკმარისია სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროს, მაგალითად, ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტით დაინფიცირებისას ან ხანგრძლივად ალკოჰოლის გამოყენების შემდეგ დაზიანებულ ღვიძლში. ეს პროცესები ხშირად იწვევენ ღვიძლის ციროზს, რომელსაც ახასიათებს ფუნქციური ეპითელიური ქსოვილის ჩანაცვლება არაფუნქციური შემაერთებული ქსოვილით. უარეს შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს ღვიძლის უკმარისობაც.

ნაჩვენებია, რომ ღვიძლის რეგენერაცია ძირითადად მიმდინარეობს ჰეპატოციტების პროლიფერაციით (Si-Tayeb et al. 2010), თუმცა ნაჩვენებია უჯრედების ჰიპერტროფიაც (Haga et al. 2005). ჰიპერპლაზიის პროცესში ორგანიზმში დარჩენილი დაუზიანებელი ორგანოს ნაწილი ფართოვდება, რომ დააკმაყოფილოს ორგანიზმის მეტაბოლური საჭიროებები. თუმცა, გაფართოებულ ღვიძლში არ აღდგება მისი თავდაპირველი უხეში ანატომიური სტრუქტურა (Farber et al. 1984). ეს პროცესი შეიძლება განსაზღვრული იყოს, როგორც კომპენსაციური ჰიპერპლაზია. ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ღვიძლის სხვადასხვა ხარისხით დაზიანებისას რეგენერაცია განსხვავებულად მიმდინარეობს, კერძოდ ღვიძლის 30% რეზექციისას ჰიპერტროფია წინ უძღვის პროლიფერაციას უჯრედების გაყოფის გარეშე, ხოლო ღვიძლის 70%-იანი რეზექციისას ჰიპერტროფია და პროლიფერაცია თითქმის თანაბარი ინტენსივობით მიმდინარეობს (Miyaoaka et al. 2012). ასევე აღსანიშნავია, რომ ზრდასრულ ღვიძლში ბევრი ორბირთვიანი ჰეპატოციტია, რომელთა რაოდენობა რეგენერაციის დროს მცირდება (Gerlyng et al. 1993). რეგენერაციის შედეგად არსებული დიპლოიდური და ტეტრაპლოიდური მონონუკლეარული ჰეპატოციტები არასტანდარტული უჯრედული ციკლით, სავარაუდოდ ენდორედუპლიკაციით დასაბამს აძლევენ ტეტრაპლოიდურ და ოქტაპლოიდურ მონონუკლეარულ უჯრედებს. ასევე ნანახია, რომ ორბირთვიანი ჰეპატოციტები იყოფიან მარტივი დაყოფით და წარმოქმნიან ორ მონონუკლეარულ შვილეულ ჰეპატოციტს. ღვიძლის რეგენერაციის დროს, ყველა ეს პროცესი

ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიზაციისა და ზომაში მატების საფუძველია (Miyaoaka et al. 2012). ეს დაკვირვებები ცხადყოფს, რომ ღვიძლის რეგენერაციისას ჰეპატოციტების უჯრედების გაყოფა ნორმალურ პროცესებისგან განსხვავებულად მიმდინარეობს, რომ უჯრედის S ფაზაში შესვლა ყოველთვის არ ნიშნავს უჯრედის გაყოფას. ცნობილია, რომ რეგენერაციულ ღვიძლში იზრდება ჰეპატოციტების პლოიდობა, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ S ფაზას ყოველთვის არ მოყვება ნორმალური M ფაზა (Minamishima et al. 2002, Satyanarayana et al. 2003). ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ პროლიფერაციის გარეშე ღვიძლის მასის აღდგენა აღწერილია - S ფაზის კინაზასთან ასოცირებული ცილა 2 დეფიციტურ (Skp2) თაგვებში. ამ შემთხვევაშიც ნაჩვენებია ჰეპატოციტების პლოიდობის გაზრდა (Minamishima et al. 2002). ტრავმის საპასუხოდ დნმ-ის პლოიდობის ზრდა ასევე აღწერილია ძუძუმწოვრების სხვადასხვა ორგანოს (გული, რქოვანა) ქსოვილებშიც (Losick et al. 2016).

ვინაიდან ღვიძლი ასრულებს მნიშვნელოვან ფუნქციებს, მისი დაზიანება სწრაფად და ეფექტურად უნდა გამოსწორდეს. ცნობილია, რომ ორგანიზმში პათოლოგიური პირობებში ჰომეოსტაზის დარღვევის შედეგად ირთვება სხვადასხვა კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესი, რაც უზრუნველყოფილია ავტონომიური ნერვული სისტემით. მაგალითად, ალიმენტარული დისლიპიდემიის მოდელზე დადგენილია, რომ ჰეპატოგენური რაციონის გამოყენების ხანგრძლივობასა და დაზიანების ხარისხზეა დამოკიდებული რეგენერაციის რომელი მექანიზმით მოხდება განახლება. სტეატოზის (ჰეპატოციტების ცხიმოვანი ინფილტრაცია) დროს (30-ე დღე) აღინიშნება მხოლოდ უჯრედების ჰიპერტროფია, სტეატოჰეპატიტის დროს (90-ე დღე) - უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია და ფიბროზის დროს (180-ე დღე) - მოუმწიფებელი უჯრედების პროლიფერაცია (Bivalkevich et al. 2009).

ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმები ემსახურება სწორედ ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში და სხვადასხვა პათოლოგიების დროს ორგანოს ფუნქციის და მთლიანი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას, თუმცა არ არის ბოლომდე ცნობილი კონკრეტულ შემთხვევაში რომელი კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმს ენიჭება უპირატესობა.

1.1.2 ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმები

ღვიძლის რეგენერაციასთან და კომპენსატორულ-ადაპტაციურ პროცესებთან დაკავშირებული მოლეკულური მექანიზმების უმრავლესობა შესწავლილია მღრღნელებში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის მოდელებზე.

ცნობილია, რომ ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ აქტიურდება 100-მდე ადრეული გენი, რომლებიც მანამდე არააქტიურ მდგომარეობაში იმყოფებოდნენ (Arai et al. 2003). მათი კასკადური ექსპრესია ორგანოს რეზექციიდან 30 წუთში იწყება. ადრეული პასუხის გენების აქტიურობა პიკს ღვიძლის ნაწილობრივი რეზექციიდან ექვს საათში აღწევს (Dzidziguri et al. 1997). ადრეული გენების გააქტივება იწვევს მთელ რიგ ცვლილებებს, მათ შორის დნმ-ის სინთეზს და უჯრედების ზომაში ზრდას რამდენიმე დღის განმავლობაში. სწორედ ადრეული გენების აქტივაცია განაპირობებს ღვიძლის ძირითადი მეტაბოლური ფუნქციის შენარჩუნებას რეგენერაციის პროცესში (Stolz et al. 1999).

ღვიძლის რეგენერაციაში ჩართული სასიგნალო გზები კომპლექსურია და ურთიერთდაკავშირებული. ეს გზები მოდულირდება ციტოკინებით, ზრდის ფაქტორებით და მეტაბოლური ქსელებით (Fausto et al. 2006). სასიგნალო გზების ეს ქსელი აუცილებელია ღვიძლის რეგენერაციისათვის, რათა მიღწეული იქნას ოპტიმალური შედეგი ღვიძლის მასის აღდგენისათვის (Michalopoulos 2007).

ციტოკინები

ღვიძლის რეგენერაციაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუპფერის უჯრედების მიერ პროდუცირებული ციტოკინები. ციტოკინები მცირე ზომის ცილებია, რომლებიც აუტოკრინული ან პარაკრინული გზით მოქმედებს. ციტოკინები ანტიგენსპეციფიურობით არ ხასიათდება, მაგრამ მათი წარმოქმნა ყოველთვის განპირობებულია ანტიგენის მოქმედებით. შემდეგ ციტოკინები უკავშირდება სამიზნე უჯრედების ზედაპირზე არსებულ სპეციფიურ რეცეპტორებს და იწვევს შესაბამისი გენების აქტივობის ინდუქციას, გაძლიერებას, ან დათრგუნვას. ციტოკინების ყველაზე მნიშვნელოვანი ფუნქციაა მათი მონაწილეობა იმუნური სისტემის სხვადასხვა კომპონენტებს შორის კომუნიკაციაში და ინფორმაციის გაცვლა ამ კომპონენტებსა და სხეულის სხვა უჯრედებს შორის. დღეისათვის ადამიანის ორგანიზმში 100-მდე ციტოკინია იდენტიფიცირებული. ციტოკინებს მიეკუთვნება: ინტერლეიკინები,

ინტერფერონები, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორები. ისინი ჰეპატექტომიის შემდეგ რამდენიმე წუთშია აღმოჩენილი. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ ტრანსკრიფციის ფაქტორებით მალევე აქტიურდება ადრეული გენები. ერთ-ერთი ციტოკინი - ინტერლეიკინი-6 (IL-6) პასუხისმგებელია ამ გენების დაახლოებით 40%-ის გააქტიურებაზე (Li et al. 2001). მაშასადამე, ღვიძლის რეგენერაცია ინიცირდება ციტოკინების გათავისუფლებით. ციტოკინები: სიმსივნის ნეკროზული ფაქტორი (TNF), ბირთვული ტრანსკრიფციული ფაქტორი (NF-κB) და ინტერლეიკინი-6 (IL-6) მნიშვნელოვანი მედიატორებია, რომლებიც ააქტივებს STAT3-ის გზას ჰეპატოციტებში. ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ, TNF მიუერთდება TNF 1 რეცეპტორს არაპარენქიმულ უჯრედებში, ძირითადად კუბურის უჯრედებში. ეს იწვევს ბირთვული ტრანსკრიფციული ფაქტორის - NF-κB გააქტიურებას და IL-6-ის პროდუცირებას (FitzGerald et al. 1995). IL-6 მოქმედებს ჰეპატოციტებზე IL-6 რეცეპტორის მეშვეობით როგორც მედიატორი ტრანსკრიფციის სასიგნალო - STAT3 გზის და არაუჯრედული - ERK1/2 გზის აქტივაციისა (Cressman et al 1995). ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდგომ აქტიურდება ასევე ანტი-TNF ანტისხეულები, რომლებიც ახდენს IL-6-ის პროდუქციის და დნმ-ის რეპლიკაციის ინჰიბირებას ვირთაგვებში (Akerman et al. 1992). გამოკვლევებით ნაჩვენებია იქნა, რომ IL-6 დეფიციტურ თაგვებში ადგილი აქვს ღვიძლის რეგენერაციის შეფერხებას (Cressman et al. 1996). თუმცა მხოლოდ IL-6 არ მონაწილეობს ღვიძლის რეგენერაციის დაწყებაში, რადგან პროცესი მხოლოდ შეფერხებულია IL-6-ის არარსებობის შემთხვევაში. ჰეპატოციტებზე IL-6-ის რეცეპტორთან შეკავშირების შემდეგ, აქტიურდება გლიკოპროტეინ 130 (GP130) სუბერთეული, რის შედეგადაც ხდება თიროზინკინაზას გააქტივება. გლიკოპროტეინ 130 არის ტრანსმემბრანული ცილა და მიეკუთვნება ციტოკინების რეცეპტორების კლასს. GP130-ის და IL-6-ის კომპლექსის აქტივაციას მიყვარს MAPK სასიგნალო კასკადის ჩართვისკენ (Heinrich et al. 2003). MAPK სასიგნალო გზები მეტად მნიშვნელოვანია უჯრედების პროლიფერაციისთვის. ექსპერიმენტული კვლევების შედეგად ნაჩვენებია იქნა, რომ STAT3-დეფიციტიან თაგვებში MAPK სასიგნალო გზების აქტივაცია ხდებოდა, რაც ამყარებს თეორიას იმის შესახებ, რომ ჰეპატოციტების პროლიფერაციაში IL-6 არ მონაწილეობს მხოლოდ STAT3-ის შუამდგომლობით (Mao et al. 2014).

ზრდის ფაქტორები

მიტოგენული ზრდის ფაქტორების აქტივაციით ჰეპატოციტები ჩაერთვებიან უჯრედული ციკლში. ამ ზრდის ფაქტორებს ჰეპატოციტები შეყავთ S ფაზაში.

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის ოჯახი (EGF) და ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორი (HGF) მნიშვნელოვანი ზრდის ფაქტორებია ღვიძლის რეგენერაციის პროცესში (Michalopoulos et al. 2005). HGF წარმოადგენს რეგენერაციის მთავარ ზრდის ფაქტორს ჰეპატოციტებისათვის. HGF წარმოიქმნება ვარსკვლავისებრ უჯრედებში და ჰეპატოციტებზე მოქმედებს პარაკრინული და ენდოკრინული ფორმით. მისი კონცენტრაციის გაზრდა ადამიანის სისხლის პლაზმაში აღინიშნება ღვიძლის მასის შემცირებისას. ჰეპატექტომიიდან 1 საათის შემდეგ მისი კონცენტრაცია ვირთაგვების სისხლში 20-ჯერ იზრდება და შედარებით მაღალი რჩება 72 საათის განმავლობაში. HGF და c-Met (იგივე HGFR - ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორის რეცეპტორის გენი) აუცილებელია ღვიძლის რეგენერაციისთვის. HGF/c-Met აქტიურებს არაუჯრედულ ERK1/2 გზას (Borowiak et al. 2004). ERK1/2 სასიგნალო გზა იწვევს ჰეპატოციტების პროლიფერაციას. სხვა კვლევებით ნაჩვენებია, რომ HGF/c-Met ის სასიგნალო გზა მნიშვნელოვან ჰეპატოპროტექტორულ როლს ასრულებს ანუ მონაწილეობს უჯრედების გადარჩენაში კინაზების, კერძოდ ფოსფოინოზიდ 3 კინაზას (PI3K) და პროტეინკინაზა B (AKT) გააქტივებით (Ozaki et al. 2003).

ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის (EGF) რეცეპტორების ლიგანდების ოჯახი მოიცავს ეპიდერმულ ზრდის ფაქტორს (EGF), ტრანსფორმაციული ზრდის ფაქტორ ალფას (TGF α), ჰეპარინდამოკიდებული ეპიდერმულის მსგავს ზრდის ფაქტორს (HBEGF) და ამფირეგულინს (AR). ეს ლიგანდები ერთმანეთისგან განსხვავებულია, მაგრამ ხშირად თანმხვედრი ფუნქციები აქვს. EGF გამომუშავდება თორმეტგოჯა ნაწლავში ბრუნერის ჯირკვლებში (Olsen et al. 1988). TGF α წარმოიქმნება ჰეპატოციტებში უჯრედული პროლიფერაციის საპასუხოდ და ფუნქციონირებს აუტოკრინულ რეჟიმში (Mead et al. 1989). TGF α -ის მომატებული რაოდენობა ჰეპატოციტებში მიმდინარე პროლიფერაციის შედეგია (Webber et al. 1994). გამოკვლევების თანახმად, ცხოველების TGF α დეფიციტიან მოდელებში გამოვლინდა ნორმალური რეგენერაციის პროცესი ღვიძლის ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ. ეს ხაზს უსვამს მრავლობითი EGF რეცეპტორების ლიგანდების არსებობას (Russell et

al. 1996). ცხოველების HBEGF დეფიციტიან მოდელებში კი გამოხატულია ღვიძლის რეგენერაციის პროცესის შეფერხება და TGF α -ს, როგორც კომპენსატორულ მექანიზმის ადრეული ექსპრესია. ცნობილია, რომ ჰეპარინდამოკიდებული ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი HBEGF ექსპრესირდება ღვიძლის რეგენერაციის პროცესის დაწყებისთანავე (Kiso et al. 1995).

EGF რეცეპტორების ლიგანდის ოჯახში კომპენსაციური მექანიზმების გარდა არსებობს გარკვეული მტკიცებულებები, რომ EGF რეცეპტორისა და HGF/c-Met სასიგნალო გზებმა შეიძლება ერთმანეთის კომპენსაცია მოახდინონ. ზრდის ფაქტორისა და ციტოკინური შუამავლობით მიმდინარე რეგენერაციის პროცესის გზებს შორისაც არსებობს გარკვეული კომპენსაცია. IL-6, HGF და ზოგიერთი EGF ლიგანდის რეცეპტორები გამოვლინდა, როგორც რეგენერაციის ERK1/2 გზის ხელშემწყობი (Leu et al. 2001).

მეტაბოლური გზები

ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ ღვიძლში იზრდება მეტაბოლური მოთხოვნილებები. რეგენერაციული პროცესის დროს ღვიძლმა უნდა განაგრძოს სრულფასოვანი ფუნქციონირება დნმ-ის რეპლიკაციისა და უჯრედის გაყოფისთვის საჭირო ენერჯის მოთხოვნის უზრუნველსაყოფად. მრავალი გამოკვლევა აჩვენებს, რომ ღვიძლისა და სისტემური მეტაბოლიზმი სწრაფად და კონკრეტულად იცვლება ამგვარი რეგენერაციული სტიმულის საპასუხოდ (Rudnick and Davidson 2012). მაგალითად, ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან რამდენიმე საათში თავგებში ვითარდება მნიშვნელოვანი ჰიპოგლიკემია, რაც რთავს რეგენერაციის სასიგნალო გზებს (Weymann et al. 2009). ამინომჟავები არეგულირებენ ჰეპატოციტების პროლიფერაციას ციკლინის D1 ექსპრესიის მოდულირების გზით (Nelsen et al. 2001). ვირთავებზე ჩატარებული გამოკვლევით აღმოჩნდა, რომ ამინომჟავების შეყვანა იწვევს ჰეპატოციტების რეპლიკაციას, მათი ნაკლებობა კი იწვევს რეგენერაციის შეფერხებას (McGowan et al. 1979).

1.1.3 პროგენიტორული უჯრედების როლი ღვიძლის რეგენერაციაში

ღვიძლის პროგენიტორული უჯრედები განიხილება როგორც თავდაცვის მეორე ხაზი ღვიძლის დაზიანების წინააღმდეგ. ისინი აქტიურდებიან, როდესაც ზრდასრულ ჰეპატოციტებს აღარ აქვთ გამრავლების უნარი.

ღვიძლის პროგენიტორული უჯრედები, რომელთა იდენტიფიცირებაც შესაძლებელია, აღწერილი იქნა 1956 წელს და ეწოდა ოვალური უჯრედები (Farber et al. 1956). ოვალური უჯრედები, რომლებსაც ეს სახელი ეწოდათ მათი ბირთვის ფორმის მიხედვით, ბიპოტენტურია. მათ აქვთ მაღალი ბირთვ-ციტოპლაზმური თანაფარდობა და შეუძლიათ დიფერენცირება ქოლანგიოციტებად და ჰეპატოციტებად (Lazaro et al. 1998). ოვალური უჯრედები პროლიფერირდება ღვიძლის წილაკების პერიპორტალურ ზონაში ვარსკვლავური უჯრედებში გააქტივებული ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორების HGF, ფიბრობლასტების ზრდის ფაქტორის (FGF1, FGF2) და ვასკულური ენდოთელური ზრდის ფაქტორის (VEGF) საშუალებით (Evarts et al. 1993). ოვალური უჯრედები, გადაიქცევა ბაზოფილურ ჰეპატოციტებად აქტივაციიდან ოთხ-ხუთ დღეში. საბოლოოდ ეს უჯრედები შეიძლება ჩამოყალიბდეს, როგორც მომწიფებული ჰეპატოციტები (Evarts et al. 1989).

დაავადებულ ცხოველებსა და ადამიანზე ჩატარებული ექსპერიმენტების საშუალებით შესწავლილი იქნა პროგენიტორული უჯრედების როლი ფიზიოლოგიურ და რეგენერირებად ღვიძლში. პროგენიტორული უჯრედების როლი ღვიძლის ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პროცესებში არ არის სრულიად გარკვეული, თუმცა, ვარაუდობენ, რომ ამაში პროგენიტორული უჯრედები ნაკლებად არიან ჩართულნი (Lowes et al. 1999). ჩატარებული კვლევები გვიჩვენებს, რომ სხვადასხვა დაავადების დროს (ქრონიკული ალკოჰოლიზმი, ვირუსული ჰეპატიტი ან პირველადი ბილიარული ციროზი), პროგენიტორული უჯრედების რიცხვი იზრდება (Lowes et al. 1999, Libbrecht et al. 2002). ნაჩვენებია იქნა, რომ ეს უჯრედები აქტივირდება, როდესაც ქიმიური ნივთიერებებით ღვიძლის დაზიანების გამო ნორმალურ ჰეპატოციტებში დათრგუნულია პროლიფერაციის პროცესები (Dunsford et al. 1989). ღვიძლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში ასევე აისახება პროგენიტორული უჯრედების პროლიფერაციის გააქტიურება. გამოითქვა ვარაუდი, რომ ჰეპატოციტების 50%-ის

დაკარგვის დროს ზრდასრული ჰეპატოციტების გამრავლების შემცირება იწვევს პროგენიტორული უჯრედების პროლიფერაციის მომატებას (Katoonizadeh et al. 2006).

1.2 პოლიპლოიდის ზოგადი მიმოხილვა

პოლიპლოიდია არის უჯრედში ქრომოსომების ჯერადად გაზრდილი შემცველობა. ის პირველად აღმოაჩინეს მცენარეებში დაახლოებით 100 წლის წინ. პლოიდობის ხარისხი დამოკიდებულია თითოეულ უჯრედში ბირთვის დნმ-ის შემცველობაზე (მაგალითად: ტეტრაპლოიდი - 4c, ოქტაპლოიდური - 8c და ა.შ.) და ასევე უჯრედში ბირთვის რაოდენობაზე (მაგალითად, ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური - 2cX2 ან ორბირთვიანი ოქტაპლოიდური - 4cX2 და ა.შ.) პოლიპლოიდია ბუნებაში ფართოდ გავრცელებული ფიზიოლოგიური მდგომარეობაა ზოგიერთი სახეობებისთვის და სხვადასხვა კლასის ორგანიზმებში განსხვავებულია (Otto 2007). პოლიპლოიდას უმეტესად ვხვდებით მცენარეებში (Ramsey and Schemske 1998), აგრეთვე თევზებში, ამფიბიებში (Otto 2007). ყველაზე მაღალი პლოიდობა დამახასიათებელია უმარტივესებისთვის. პოლიპლოიდია შედარებით იშვიათად გვხვდება მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში, რომელთა შორის მაღალპლოიდური უჯრედების შემცველობით გამოირჩევიან ჰერმაფროდიტი ორგანიზმები, როგორებიცაა, მაგალითად, მოლუსკები (128c). მკვეთრად განსხვავდებიან პოლიპლოიდის მიხედვით მცენარეული და ცხოველური ორგანიზმებიც. მუშუმწოვრებში მაღალპლოიდური უჯრედები გვხვდება ტერმინალურად დიფერენცირებულ უჯრედებში, როგორიცაა მეგაკარიოციტები, კარდიომიოციტები, ტროფობლასტის გიგანტური უჯრედები, პურკინიეს ნეირონები, რეტინოგანგლიოციტები და ჰეპატოციტები (Gentric et al. 2013).

პოლიპლოიდია შეიძლება წარმოიშვას როგორც ორგანიზმულ, ასევე სუბორგანიზმულ დონეზე. ორგანიზმის დონეზე, პოლიპლოიდია წარმოიქმება მეიოზის დროს არარეგულირებული გამეტებიდან. მაგ., ჰაპლოიდურის ნაცვლად დიპლოიდური გამეტები შეიძლება შეერწყას და წარმოქმნას მთელი ორგანიზმის პოლიპლოიდია. სუბორგანიზმულ დონეზე პლოიდობის მატება მოიცავს უჯრედული

ციკლის ისეთ ვარიანტებს, როგორცაა ენდორედუბლიკაცია და უჯრედ-უჯრედის შერწყმა (Aguilar et al. 2013, Edgar et al. 2014). გარემო პირობების შეცვლამ (მაგალითად, მაღალმა ან დაბალმა ტემპერატურამ, წყლის ხელმისაწვდომობამ ან მარილიანობამ) ორგანიზმში შეიძლება გამოიწვიოს მეიოზის პროცესში დიპლოიდური გამეტების წარმოქმნა (Ramsey and Schemske 1998, Mason et al. 2011) და ორგანიზმის გენომის გაორმაგება, რის შედეგადაც მიიღება პოლიპლოიდური ხაზი. მცენარეებში პოლიპლოიდის გზით სოფლის მეურნეობაში და მეზღვეობაში ახალი პოლიპლოიდური სახეობები და, საბოლოოდ, პოლიპლოიდურ ხაზები წარმოიქმნება. ფრინველებში და ძუძუმწოვრებში კი პირიქით, პოლიპლოიდია დამლუპველია ინდივიდისთვის. ასეთი ორგანიზმი დიდხანს ვერ ცოცხლობს. ქსოვილოვანმა სტრესებმა, როგორცაა ღია ჭრილობა ან ვირუსული ინფექცია, შეიძლება გამოიწვიოს პოლიპლოიდია უჯრედულ დონეზე, რაც თავის მხრივ ზრდის ქსოვილის მასას უჯრედების ზომაში მატების გამო. ქსოვილოვან სტრესზე ეს პასუხი წარმოადგენს უჯრედების დაყოფის გზით ახალი უჯრედების წარმოქმნის ალტერნატივას. ცხოველებში პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნის რამდენიმე მაგალითი აღწერილია ხერხემლიან ცხოველების ორგანოებში: პოლიპლოიდური უჯრედების მატება აღინიშნება საშვილოსნოს გლუვ კუნთებში ორსულობის დროს (Van der Heijden et al. 1975), გულის კუნთში და სისხლძარღვების გლუვ მუსკულატურაში - ჰიპერტენზიის დროს (Vliegen et al. 1995, Hixon and Gualberto 2003), თირეოიდულ უჯრედებში ჰიპერთირეოიდიზმისას (Auer et al. 1985). პოლიპლოიდური უჯრედები წარმოიქმნება ლაქტაციის პერიოდში ძუძუმწოვრების სარძევე ჯირკვლების ზრდის დროს (Rios et al. 2016). ასევე ძუძუმწოვრების თირკმლისა და შარდის ბუშტის ქსოვილის აღდგენისას (Wang et al. 2018, Lazzeri et al. 2018). მაღალპლოიდური უჯრედების წარმოქმნა დამახასიათებელია აგრეთვე კანცეროგენეზისათვის (Ganem et al. 2007), თუმცა ზოგიერთი მკვლევარის მონაცემებით პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა მცირდება ჰეპატოცელულარული კარცინომის დროს (Wang et al. 2017).

ბოლომდე გაურკვეველი რჩება პოლიპლოიდიით გამოწვეული უჯრედების ცვლილებები, მაგრამ არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ პოლიპლოიდიზაციის შემდეგ მრავალ უჯრედულ პროცესში ღრმა ცვლილებები ხორციელდება.

1.2.1 პოლიპლოიდის ბიოლოგიური მნიშვნელობა

პოლიპლოიდია, რომელიც წარმოიქმნება ორგანიზმის ან უჯრედის მთელი გენომის დუბლირების შედეგად, მნიშვნელოვნად მოქმედებს გენებზე და გენომებზე, უჯრედებსა და ქსოვილებზე, ორგანიზმებზე და მთელ ეკოსისტემებზეც კი (Fox et al. 2020). პოლიპლოიდია დღემდე არ არის შესწავლილი მრავალ კონტექსტში და გაურკვეველია მისი როლები და გავლენა ბიოლოგიურ პროცესებში და ფილოგენიაში. ორგანიზმული პოლიპლოიდია ბიომრავალფეროვნების მთავარი მამოძრავებელია, რომელიც ვრცელდება მთელ სიცოცხლეში, ღრმა ისტორიიდან დაწყებული უახლოესი წარსულით დამთავრებული (Soltis et al. 2009). არსებულ სახეობების უმეტესობა შესაძლოა წარმოშობილი იყოს მთელი გენომის დუბლიკაციის შედეგად (Van De Peer et al. 2017). უჯრედული და ორგანიზმული პოლიპლოიდია შეიძლება გამოვლინდეს როგორც გარემო ეკოლოგიური სტრესის ეფექტი და გარემოსთან ადაპტაცია. სტრესთან ასეთი მჭიდრო კავშირი სულ უფრო მნიშვნელოვანს ხდის პოლიპლოიდის შესწავლას, რადგან უჯრედებმა, ქსოვილებმა და მთელმა ორგანიზმებმა რეაგირება უნდა მოახდინონ ბიოტიკურ და აბიოტიკურ გარემოში სწრაფ ცვლილებებზე (Fox et al. 2020).

ბევრს მსჯელობენ ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის პროცესებზე, თუმცა მისი ბიოლოგიური მნიშვნელობა ჯერ კიდევ აუხსნელია. არსებობს რამდენიმე ჰიპოთეზა ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის შესახებ:

ერთი ჰიპოთეზა ვარაუდობს, რომ ღვიძლის პოლიპლოიდიზაცია დაკავშირებულია ჰეპატოციტების სიმწიფესთან და ტერმინალურ დიფერენცირებასთან (Gerlyng et al. 1993, Gupta et al. 2000, Gandillet et al. 2003).

მეორე ჰიპოთეზა გულისხმობს, რომ ღვიძლის პლოიდობის მომატებით იზრდება ჰეპატოციტების ფუნქციური აქტივობა. ღვიძლი მონაწილეობს ცილის სინთეზში, სეკრეციაში, მეტაბოლიზმში და დეტოქსიკაციაში. პოლიპლოიდიზაციით მიიღება ზოგიერთი გენების/პროტეინების ორი ან ოთხჯერ გაზრდილი რაოდენობა და ამით ძლიერდება კონკრეტული მეტაბოლური ფუნქციები. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, პოლიპლოიდიზაცია ხელს უწყობს უჯრედის გადარჩენას სტრესულ პირობებში. (Anatskaya et al. 2007, Anatskaya et al. 2010).

მესამე ჰიპოთეზა აღნიშნავს, რომ პოლიპლოიდიზაცია უზრუნველყოფს ჰეპატოციტების დაცვას ოქსიდაციური სტრესისა და გენოტოქსიური დაზიანებისგან. ქრომოსომების ჯერად რაოდენობას შეუძლია შეასრულოს ბუფერის როლი და მოახდინოს მუტაგენის ინაქტივაცია. მაგალითად, ღვიძლში ადრეული სიმსივნური დაზიანებები ხასიათდება დიპლოიდური უჯრედების გაზრდით, რომლებიც ნაკლებად არიან დაცული მუტაციებისგან, ვიდრე პოლიპლოიდური ღვიძლის უჯრედები (Pandit et al. 2013).

პოლიპლოიდიზაცია იწვევს უჯრედში გენების ჯერად ზრდას და ამით იზრდება ფუნქციური დატვირთვა, ამავდროულად ნარჩუნდება უჯრედების სპეციალიზებული ფუნქციები. მნიშვნელოვანია, რომ არსებობს პროპორციული რეაქცია ქსოვილის დაზიანებაზე - პლოიდობა, რაც მიუთითებს, რომ უჯრედები რეაგირებენ დაზიანებაზე და მისი სიმძიმიდან გამომდინარე, აღადგენენ გენომის და არა უჯრედების რაოდენობას (Lazzeri et al. 2019). ითვლება, რომ პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობის ზრდა ორგანიზმის ასაკის მატებასთან ერთად არის ორგანოთა სისტემების არათანაბარი ზრდის შედეგი, რაც გამოწვეულია ზოგიერთ ორგანოში მიტოზური აქტივობის დაქვეითებით. ღვიძლის ქსოვილის უჯრედების ნაწილის პოლიპლოიდიზაცია ორგანოს ზრდაში დისბალანსის ლიკვიდაციას ახდენს. ცნობილია, რომ ღვიძლის რეგენერაციის დროს, დიპლოიდური ჰეპატოციტები უფრო სწრაფად პროლიფერირებენ და გაივლიან მიტოზურ ციკლს, ვიდრე პოლიპლოიდური უჯრედები. აქედან შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პოლიპლოიდიზაცია მოქმედებს, როგორც პროლიფერაციის პროცესების შემაფერხებელი და ამით ხელს უშლის ორგანოს ზომაში მომატებას (Wilkinson et al. 2019).

1.2.2 ძუძუმწოვრების ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის თავისებურებები

ძუძუმწოვრებში პოლიპლოიდია ყველაზე ინტენსიურად შეისწავლება ღვიძლის მაგალითზე, რადგან ის, იმ მცირერიცხოვან ორგანოთა რიცხვს მიეკუთვნება, რომლისთვისაც ნორმაში დამახასიათებელი პოლიპლოიდია (Celton-Morizur et al.

2010) ღვიძლში ისედაც არის გარკვეული რაოდენობით პოლიპლოიდური უჯრედები და დამატებითი პოლიპლოიდიზაცია იძლევა უნიკალურ შესაძლებლობებს დაზიანების საპასუხოდ სწრაფად და ეფექტურად აღდგეს ორგანოს ფუნქციები.

ღვიძლის ფიზიოლოგიური პოლიპლოიდიზაცია განიხილება, როგორც ასაკზე დამოკიდებული. პოსტნატალური განვითარების დროს თანდათან იმატებს პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა (Wang et al. 2017). დაბადებიდან პირველი 3 კვირის განმავლობაში მღრღნელების ღვიძლი ძირითადად წარმოდგენილია დიპლოიდური უჯრედებით (2n). მე-4 კვირიდან მათი პროპორციული რაოდენობა მცირდება და ჩნდებიან ორბირთვიანი და ერთბირთვიანი ტეტრაპლოიდური (2x2n, 4n) უჯრედები. ოქტაპლოიდური (ორბირთვიანი 2x4n და ერთბირთვიანი 8n) უჯრედები მნიშვნელოვნად მატულობს დაბადებიდან 2-დან 3 თვემდე პერიოდში (Gerlyng et al. 1993, Guidotti et al. 2003, Celton-Morizur et al. 2009), სხვადასხვა ინდივიდებში დაბერებისას შეინიშნება მაღალპლოიდური ღვიძლის უჯრედების განსხვავებული მატება. პოლიპლოიდური ჰეპატოციტების პროცენტული რაოდენობა ზრდასრული თაგვებში ჰეპატოციტების 80-90%-ია, ვირთაგვებში - 70-80% და ზრდასრული ადამიანის ღვიძლში - 20%-ზე მეტია (Wang et al. 2017). ადამიანში პოლიპლოიდური უჯრედები ჩნდება ღვიძლის განვითარების პოსტნატალურ პერიოდში (ჰეპატოგენეზის დროს), მათი რაოდენობა მეტ-ნაკლებად სტაბილურია მომწიფების პერიოდში, ხოლო დაბერებისას შეინიშნება მაღალპლოიდური ღვიძლის უჯრედების მკვეთრი მატება (Kudryavtsev et al. 1993).

ზრდასრულ ძუძუმწოვრებში ღვიძლის პლოიდობა იმატებს არამხოლოდ ფიზიოლოგიური პროცესების დროს, არამედ სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროსაც (Gentric et al. 2012). პათოლოგიურ პროცესებად მიიჩნევა ღვიძლის მექანიკური დაზიანება (მაგ. ჰეპატექტომია), ღვიძლის ქიმიური დაზიანება (სხვადასხვა ტოქსიური ნივთიერებებით), რადიაციული და ოქსიდაციური სტრესი, სიმსივნური პროცესები. ცნობილია, რომ პარციალური ჰეპატექტომია იწვევს ცვლილებას ღვიძლში შიდაუჯრედულ დონეზე, მათ შორის პლოიდობის მომატებას (Sigal et al. 1999). ზრდასრულ ძუძუმწოვრებში ღვიძლის პლოიდობა იმატებს როგორც ღვიძლის მასის დაკარგვისას, ასევე ღვიძლის დაზიანების შედეგად (Gentric et al. 2012). ცნობილი გახდა, რომ ვირთაგვებში ვილსონის დაავადების დროს ღვიძლში რკინის და

სპილენძის დაგროვების შედეგად, ჰეპატოციტებში გაიზარდა პლოიდობა (Yamada et al. 1998). გარდა ამისა, პოლიპლოიდიზაცია კიდევ მეტად გაიზარდა რადიაციული და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე (Gorla et al. 2001). ცნობილია, რომ ზრდასრულ ვირთაგვების ქოლესტაზურ ღვიძლში მნიშვნელოვნად იზრდება HGF კონცენტრაცია, რასაც თან სდევს მიტოზური აქტივობის და მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობის მატება (Bakuradze et al. 2006, Kiparoidze et al. 2014). ალიმენტარული დისლიპიდემიის მოდელზე დადგენილია, რომ უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია მატულობს სტეატოჰეპატიტის დროს (90-ე დღე). ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარეობს, რომ ზოგიერთი პათოლოგიის დროს ღვიძლის განახლება მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობრივი მატებით მიიღწევა (Bivalkevich et al. 2009).

1.2.3 პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნის გზების მოკლე მიმოხილვა

ცნობილია, რომ ჰეპატოციტების რეგენერაციის პროცესში იმატებს პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა (Gerhard et al. 1973). რეგენერაციის პროცესში ყველა უჯრედი რომ გაყოფილიყო, მაშინ პლოიდობის ინდექსი არ შეიცვლებოდა. აქედან ცხადია, რომ რეგენერაციის პროცესში უჯრედების ნაწილი გაივლის სრულ მიტოზურ ციკლს, ნაწილი კი არა, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პოლიპლოიდური უჯრედები. პოლიპლოიდიზაცია პროლიფერაციის ის ვარიანტია, რომლის დროსაც მიტოზური ციკლი ვერ ხორციელდება სრულად (Бродский и Уриваева 1981).

უჯრედის ციკლი არის ცალმხრივი გზა, რომლის დასრულების შემთხვევაში შეიძლება მოხდეს უჯრედის გაყოფა. უჯრედის ციკლი მოიცავს ოთხ მკაცრად კონტროლირებულ ფაზას, ანუ G₀ ფაზა, G₁ ფაზა, S ფაზა, G₂ ფაზა და M (მიტოზი) ფაზა. G₀ არის მშვიდი ეტაპი, როდესაც უჯრედები ასრულებენ თავიანთ ფიზიოლოგიურ ფუნქციებს. მაგალითად, ზრდასრული თირკმლის უჯრედების უმეტესობა G₀ - ში რჩება ჰომეოსტაზის დროს. G₁ - ში უჯრედები იწყებენ გენების ტრანსკრიფციას და ცილების სინთეზს. S ფაზაში ხორციელდება დნმ-ის სინთეზი, რაც არის წინაპირობა

ორ დიპლოიდურ შთამომავალ უჯრედებად დაყოფისა. G₂ ფაზას ახასიათებს უჯრედის ზომის ზრდა, მეტი ცილის სინთეზი და უჯრედის გაყოფისთვის მზადება. უჯრედის ციკლზე დამოკიდებულია უჯრედის გადარჩენა და უჯრედის სიკვდილი. უჯრედის ციკლის უზრუნველსაყოფად, უჯრედი ფლობს საკონტროლო მექანიზმებს, რომლებსაც საგუშაგოები ეწოდება. ეს გამშვები პუნქტები ამოწმებენ, დასრულებულია თუ არა პროცესები უჯრედული ციკლის თითოეულ ფაზაში, შემდეგ ეტაპზე გადასვლამდე. პირველი გამშვები პუნქტია G₁/S გამშვები პუნქტი, რომელიც ამოწმებს დნმ - ის დაზიანების არსებობას და საშუალებას აძლევს ნორმალური გენომის მქონე უჯრედებს უჯრედული ციკლის შემდეგ ფაზაში გადასვლა, ეს მექანიზმი ძალზე მნიშვნელოვანია კანცეროგენეზის დროს. თუ დნმ-ის დაზიანება გადაურჩა G₁/S საგუშაგოს ან მოხდა S ფაზის დროს, უჯრედული ციკლი შეიძლება შეჩერდეს შიდა S ფაზის საგუშაგოს მიერ. G₂/M საგუშაგო განსაზღვრავს, მიდის თუ არა უჯრედი მიტოზის დასრულებამდე. შესაძლოა არ მოხდეს ციტოკინეზი და კარიოკინეზი და უჯრედი დარჩეს G₂ ფაზაში გაყოფის სიგნალის მიღებამდე. მაშასადამე, ამ ფაზაში დარჩენილი უჯრედი შეიცავს გენომის გაორმაგებულ რაოდენობას.

პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნა შეიძლება მოხდეს პროლიფერაციის გარეშე, პათოლოგიური ვირუსული ინფექციების შედეგად, უჯრედ-უჯრედული ურთიერთქმედებით. მაგალითად ასე ყალიბდება პოლიპლოიდური ოსტეკლასტები და ჩონჩხის კუნთის უჯრედები, ასეთივე გზით წარმოიქმნება პოლიპლოიდური უჯრედები პაპილომავირუსის, მონონუკლეოზის, ჰეპატიტების დროს (Duelli and Lazebnik 2007). ასევე პოლიპლოიდური უჯრედები ყალიბდება პროლიფერაციული პროცესების შედეგად, როდესაც უჯრედული ციკლი ირღვევა, რის შედეგადაც მიიღება ორბირთვიანი დიპლოიდური ან ერთბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედი. მაგალითად, დაუსრულებელი ციტოკინეზის შედეგად მიიღება კარდიომიოციტების პოლიპლოიდური უჯრედები (Li et al. 1996).

ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ კონტექსტში არსებობს რამდენიმე გზა პოლიპლოიდური უჯრედების ფორმირებისა:

1. ენდორედუპლიკაცია - ამ პროცესის დროს უჯრედები S და G ფაზაში აჩერებენ უჯრედულ ციკლს და შედეგად ფორმირდება აუტოპლოიდური უჯრედები. ამ გზით

ემბრიოგენეზის პროცესში ყალიბდება ტროფობლასტები - ჩანასახის გარეთა შრის თეთრი უჯრედები;

2. ენდომიტოზი - ამ პროცესის დროს უჯრედები შედიან M ფაზაში, აღწევენ მეტაფაზამდე ან ანაფაზამდე, მაგრამ არ ხდება ციტოკინეზი და კარიოკინეზი;

3. დაუსრულებელი ციტოკინეზი - ამ პროცესის შედეგად წარმოიქმნებიან ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედები.

ცნობილია, რომ 3-4 კვირის თაგვებში მიტოზურ ციკლში შედიან პირველ რიგში დიპლოიდური (2c) ბირთვები. 5 კვირის თაგვებში უკვე იმატებს მიტოზური აქტივობა სხვადასხვა ქრომოსომული ნაკრების (4c, 8c) ბირთვებშიც. უფრო დეტალური ანალიზის შედეგად შეიქმნა დიპლოიდური ჰეპატოციტების პოლიპლოიდურ უჯრედებად გარდაქმნის მოდელი (Бродский и Уриваева 1981), რომლის მიხედვითაც ვირთაგვებში პოლიპლოიდიზაციის ძირითადი გზა მიდის ერთბირთვიანი და ორბირთვიანი უჯრედების წარმოქმნის მონაცვლეობით:

2c - (2cX2) - 4c - (4cX2) - 8c - (8cX2)...

სხვა კვლევებიდანაც ცნობილი გახდა, რომ ღვიძლის რეგენერაციის დროს, დიპლოიდური ჰეპატოციტები უფრო სწრაფად პროლიფერირებენ და გაივლიან მიტოზურ ციკლს, ვიდრე პოლიპლოიდური უჯრედები (Wilkinson et al. 2019).

ამგვარად მივიღეთ, რომ ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიზაცია - არის შედეგი აციტოკინეტიკური და სრული მიტოზების მონაცვლეობისა (Бродский и Уриваева 1981). ღვიძლის პარენქიმული ან ქიმიური დაზიანების შემთხვევაში, კვების რეჟიმის დარღვევის ან ჰორმონალური უკმარისობისას აციტოკინეტიკური მიტოზის შეფერხების გამო ტეტრაპლოიდური ბინუკლეარული უჯრედებისგან (2cX2) წარმოიქმნება ტეტრაპლოიდური მონონუკლეარული უჯრედები (Wheatley et al. 1972).

ლიტერატურაში აღწერილია აგრეთვე ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიზაციის რევერსიული ფენომენი. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ასაკის ზრდასთან ერთად ღვიძლს ახასიათებს ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიის მომატება (Gerlyng et al. 1993, Hsu et al. 2016). თუმცა კვლევებით ნაჩვენებია იქნა, რომ 18-თვიანი დონორი თაგვის ჰეპატოციტების ტრანსპლანტირებიდან ახალგაზრდა რეციპიენტში 10-კვირის შემდეგ მათი დიპლოიდური, ტეტრაპლოიდური და ოქტაპლოიდური უჯრედების

თანაფარდობა ისეთივე იყო, როგორც ორთვიანი თაგვებისა. კერძოდ, ოქტაპლოიდური ჰეპატოციტების პროცენტული მაჩვენებელი შემცირდა, ხოლო დიპლოიდური ჰეპატოციტების პროცენტული მაჩვენებელი გაიზარდა. 10 კვირის შემდგომ ჰეპატოციტების ანალიზმა აჩვენა, რომ ოქტაპლოიდურმა უჯრედებმა დასაბამი მისცა 2c და 4c შვილეულ უჯრედებს. პოლიპლოიდურ უკუცვლილებასთან ერთად ჰეპატოციტებში გამოვლინდა გაახალგაზრდავება გაზრდილ პროლიფერაციასთან ერთად (Wang et al. 2017). ამ მონაცემების მიხედვით, პლოიდობის უკუცვლილების მოვლენამ პოტენციური თვალსაზრისით შესაძლებელია გზა გაუხსნას ახალი სტრატეგიების დასახვას ასაკთან დამოკიდებული დაავადებების თერაპიული მკურნალობის პროცესში.

ჯერ კიდევ ბოლომდე გაურკვეველია რეგენერაციის რომელი მექანიზმით რეგულირდება პოლიპლოიდიზაციის პროცესი. გამოკვლევებით ნაჩვენებია, რომ ოქსიდაციური სტრესის დროს პათოლოგიური პოლიპლოიდიზაცია სტიმულირდება ATR/p53/p21 სასიგნალო გზის აქტივირებით, რაც თავის მხრივ გამოწვეულია ამ გზის მაინიცირებელი დნმ-ის დაზიანებით (Wang et al. 2017). ამასთან პლოიდობის მომატება აღინიშნება სისხლში ინსულინის დეფიციტით გამოწვეული p53/p21 სასიგნალო გზების აქტივაციისას (Celton-Morizur et al. 2010). ციტოკინეზის პროცესი რეგულირდება ინსულინის სიგნალით, რომელიც შეიძლება რეგულირდებოდეს ფოსფოინოზიტიდ 3-კინაზას (PI3K) - პროტეინკინაზა B (Akt) - ციტოსკელეტონის PI3K/Akt გზებით. კვლევები გვიჩვენებს, რომ სისხლში ინსულინის დონის შემცირებამ გამოიწვია ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური ჰეპატოციტების შემცირება, ხოლო ინსულინის დონის მომატებისას ორბირთვიანი ტეტრაპოლიური ჰეპატოციტების რიცხვმა მოიმატა. PI3K/Akt ფოსფორილირების პროცესის დათრგუნვა ციტოკინეზის პროცესის დაბლოკვას და ნორმალური ციტოკინეზის პროცესის დარღვევას იწვევს (Celton-Morizur et al. 2009, Celton-Morizur et al. 2010).

E2F ტრანსკრიპციის ფაქტორი ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციაში პოსტნატალური განვითარების დროს. E2F8-ის დეფიციტი იწვევს E2F-ის გენის ინდუქციას, ხელს უწყობს ციტოკინეზს და აფერხებს ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციას. ამის საპირისპიროდ, E2F1 დეფიციტი ხელს უშლის ციტოკინეზს და აძლიერებს ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციას (Wong et al. 2011, Pandit et al.

2012, Chen et al. 2012). ბოლო დროს ჩატარებულმა კვლევით დადგინდა, რომ მიკრო-რნმ (miR-122) აუცილებელია ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციისთვის. miR-122-ის რეგულაციის შესუსტება აფერხებს პოლიპლოიდიზაციას ჰეპატოციტებში (Hsu et al. 2016).

1.3 ავტონომიური ნერვული სისტემის როლი ღვიძლის რეგენერაციაში

ნერვული სისტემა შედგება ცენტრალური და პერიფერიული ანუ ვეგეტატიური, იგივე ავტონომიური ნაწილებისგან. ცენტრალურ ნაწილს მიეკუთვნება თავისა და ზურგის ტვინი; პერიფერიულს – ნერვული კვანძები, მათგან გამომავალი ნერვები და ნერვული წნულები. ავტონომიური ნერვული სისტემა გავლენას ახდენს კარდიოვასკულური, საჭმლის მომნელებელი, უროგენიტალური და ენდოკრინული სისტემების ორგანოების მრავალ ფუნდამენტური ფუნქციაზე (Ikeda et al. 2009, Yi et al. 2010, Goldberger et al. 2019). მათ შორის ღვიძლი პირდაპირ არის ინერვირებული და რეგულირებული ავტონომიური ნერვული სისტემაში შემავალი ნერვებით (Kiba 2002).

ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ერთიანი ცენტრები მოთავსებულია თავის ტვინის ჰემისფეროების ქერქში, ზოლიან სხეულში და ჰიპოთალამუსის მიდამოს ბირთვებში. ვეგეტატიური ნერვული სისტემის ნერვული ბოჭკოები ფუნქციის მიხედვით შეიძლება იყოს - მგრძნობიარე (აფერენტული), მამომრავებელი (ეფერენტული) და სეკრეციული. ნერვული სისტემა შინაგანი გარემოდან მიღებული იმპულსების (აფერენტული იმპულსები სხვადასხვა ორგანოდან) საპასუხოდ, არეგულირებს თითოეული ორგანოს ფუნქციონირებას. ვეგეტატიური იგივე ავტონომიური ნერვული სისტემა წარმოდგენილია სიმპატიკური და პარასიმპატიკური ნაწილებით. მათ ერთმანეთის ანტაგონისტური მოქმედება აქვთ. მაგალითად, ღვიძლის ციროზიან ავადმყოფებზე დაკვირვებით აღმოჩნდა, რომ მათი პარასიმპატიკური სისტემა და თრგუნულია, სიმპატიკური კი გააქტიურებული (Miyajima et al. 2001). სწორედ ამიტომ ასეთი ინფორმაციული, ორგანოთაშორისი ქსელი, რომელიც უზრუნველყოფილია ავტონომიური ნერვული სისტემით, მნიშვნელოვანია ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში და სხვადასხვა

პათოლოგიების დროს ორგანოს ფუნქციის და ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად (Yi et al. 2010, Kenya et al. 2018). ვეგეტატიური ნერვული სისტემა პირველად 1916 წელს ჯონ ნ. ლანგლიმ დაახასიათა, როგორც ორგანიზმში ჰომეოსტაზის შემანარჩუნებელი მნიშვნელოვანი მექანიზმი (Langley et al. 1916).

ავტონომიური ნერვული სისტემის მოქმედება განსაკუთრებით იგრძნობა და მნიშვნელოვანია სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესების დროს. მაგალითად, აღმოჩენილი იქნა, რომ ჰეპატექტომიის შემდეგ ვეგეტატიური ნერვული სისტემის აქტივაციით პანკრეასის ბეტა უჯრედების გამრავლება იწყება (Imai et al. 2008, Araújo et al. 2015).

ბოლო ათწლეულის განმავლობაში კვლევებმა აჩვენა, რომ ნერვული სისტემა გავლენას ახდენს ღვიძლში გლუკოზისა, ლიპიდური მეტაბოლიზმის, საკვების მიღების რეგულაციაზე და რეგენერაციის პროცესებზე. ნერვული სისტემა ასევე მონაწილეობს ღვიძლის დაავადებების პათოგენეზში (Kandilis et al. 2015). ავტონომიური ნერვული სისტემის მიერ ღვიძლის ინერვაციის საკითხისა და ენერგეტიკის მეტაბოლიზმის კონტროლში მისი ფუნქციის შესახებ სამეცნიერო ინტერესი შეიძლება შეინიშნოს ჯერ კიდევ იმ დროში, როდესაც მეორე ტიპის შაქრიანი დიაბეტის მსგავსი მეტაბოლური დაავადებების პათოფიზიოლოგიის შესწავლის აუცილებლობა გაცილებით ნაკლები იყო, ვიდრე თანამედროვე საზოგადოებაში. დიდმა ფრანგმა ფიზიოლოგმა კლოდ ბერნარმა პირველმა აღმოჩინა და აღწერა ღვიძლის უნარი მოიმარაგოს და გამოყოს გლუკოზა და მანვე დაარქვა გლუკოზის ასეთ სამარაგო ფორმას გლიკოგენი (Yi et al. 2010).

კვლევების დიდი ნაწილი შეისწავლის ღვიძლისა და ტვინის უშუალო უკუკავშირს. ღვიძლიდან სიგნალები აფერენტული ნერვული სისტემის მეშვეობით იგზავნება ჰიპოთალამუსის ვენტრომედიალურ უბანში, ხოლო შემდეგ ჰიპოთალამუსის გვერდით (ალტერალურ) უბნებში; შემდეგ ისინი გაივლიან მოგრძო ტვინის ცთომილი ნერვის დორსალურ ბირთვს და ბოლოს ეფერენტული სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ბოჭკოების მეშვეობით ღვიძლში ბრუნდება (Kiba 2002). ღვიძლის პარენქიმას გააჩნია როგორც სიმპათიკური ასევე პარასიმპათიკური ინერვაცია (Carobi and Magni 1981, Rogers and Herman 1983). მაგალითად, გლუკოზის რეცეპტორიდან ღვიძლის ტოტით (აფერენტული ბოჭკო) სიგნალი გადაეცემა

ჰიპოთალამუსს. ჰიპოთალამუსის გააქტივების შედეგ სიგნალი უბრუნდება ღვიძლს ეფერენტული სიმპათიკური ან პარასიმპათიკური ბოჭკოების მეშვეობით, რასაც მოყვება გლუკოზის შეთვისება ან გადმოტანა სისხლში (Noma and Saito 1986).

ავტონომიური ნერვული სისტემის ფუნქციების დარღვევა ხშირად იწვევს ღვიძლის დაავადების დამძიმებას, რაც ზოგჯერ ლეტალური შედეგითაც მთავრდება (Hendrickse et al. 1992, Dillon et al. 1994). თუმცა კლინიკური ინფორმაცია მწოლიარე ავადმყოფების შესახებ გვაჩვენებს, რომ ადამიანის ღვიძლის წარმატებული ტრანსპლანტაცია (რაც გულისხმობს ღვიძლის სრულ ვეგეტატიურ დენერვაციას) არ იწვევს სიცოცხლისათვის საშიშ მეტაბოლურ დარღვევებს, თუ სახეზე არ გვაქვს ისეთი მძიმე შემთხვევები, როგორცაა მაგალითად ჰიპოგლიკემია (Yi et al. 2010).

ღვიძლის პარასიმპათიკური ინერვაცია ცთომილი (Vagus) ნერვის მეშვეობით ხორციელდება. ცთომილი ნერვი თავის ტვინის მე-10 წყვილი ნერვია. ცნობილია, რომ ცთომილი ნერვის ბოჭკოების 90% აფერენტულია (Sawchenko and Friedman 1979). ცთომილი ნერვის მამოძრავებელი ბოჭკოები ანერვირებს რბილი ხახის, ხორხის, საჭმლის მომნელებელი ტრაქტის, ბრონქებისა და ზოგიერთი სისხლძარღვის კუნთებს. ცნობილია, რომ აფერენტული ნერვების შემადგენლობაში შედის გლუკოზა-სპეციფიური ბოჭკოები (Sakaguchi and Iwanaga 1982), ამონომჟავა მგრძნობიარე ნერვულ ბოჭკოები (Torii and Niiijima 2001), ლიპიდების მიმართ მგრძნობიარე ბოჭკოები (Randich et al. 2001), ოსმომგრძნობიარე ბოჭკოები (Niiijima 1996).

ცთომილი ნერვი ასტიმულირებს ღვიძლის რეგენერაციას და მისი ეფექტი პირდაპირ და სპეციფიკურად დამოკიდებულია ვაგუსურ ფაქტორებზე (Ohtake et al. 1993). გამოითქვა ვარაუდი, რომ სრულიად შესაძლებელია, რომ HGF და სხვა ზრდის ფაქტორები ასოცირდებოდეს ცთომილ ნერვთან (Siu 2004). ცთომილი ნერვი შესაძლებელია მონაწილეობდეს ციტოკინების სასიგნალო გზებსა და ცენტრალურ ნერვულ სისტემას შორის კავშირში, თუმცა ციტოკინების და თავის ტვინის კავშირში მისი ჩართულობა ჯერ კიდევ საკამათოა (Hansen et al. 2000). გამოკვლევების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ანთების დროს ცთომილი ნერვი, მსგავსად მაკროფაგებისა, ახდენს ანთებითი რეაქციების სუპრესიას ციტოკინების სინთეზის გზით. ასევე, ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის დროს, ცთომილი ნერვი ასტიმულირებს კუჭფერის უჯრედებს, რომლებიც თავის მხრივ გამოყოფენ ინტერლეიკინებს, რაც ააქტივებს

პროლიფერაციის მთავარ ფაქტორს STAT3-ს (Fausto 2000, Ikeda et al. 2009, Wang et al. 2011). სხვა კვლევების მიხედვით ღვიძლის მაკროფაგებში ცთომილი ნერვის შუამავლობით წარმოიქმნილი IL-6 არეგულირებს ჰეპატოციტებში FoxM1 სასიგნალო გზას (Tomohito et al. 2018), რაც იწვევს ღვიძლის რეგენერაციას და უზრუნველყოფს გადარჩენას. FoxM1 გავლენას ახდენს უჯრედული ციკლის რამდენიმე ეტაპზე, მაგალითად, ხელს უწყობს: G₁ დან S ფაზაში გადასვლას (Wang et al. 2002, Tan et al. 2006), G₂-დან M ფაზაში გადასვლას (Zhao et al. 2006).

1.3.1 ვაგოტომია და მისი გავლენა ღვიძლის რეგენერაციაზე

მუცლის ნაწილში ცთომილი ნერვი წარმოდგენილია წინა და უკანა ღეროებით. ორივე ღერო დიაფრაგმის ქვევით ჩაუყვება საყლაპავს და კუჭის დასაწყისში იტოტება. უკანა ღერო (rr. gastrici posteriores) - გზავნის ნერვებს კუჭისკენ. ანერვირებს მუცლის ღრუს ორგანოებს. წინა ღერო (rr. gastrici anteriores) – გზავნის ტოტებს ღვიძლისკენ (1-3 ტოტს)(rr. Hepatici), 1. პირველი ტოტის გაფართოვებული ბოჭკოების დაბოლოებები უპირატესად გარს ეკვრის (არ შედის მასში) ღვიძლის შიდა და ღვიძლის გარე ნაღვლის სადინარებში პერიბილიარულ კვანძებს; 2. მეორე ტოტი შედის დიდი ფიალის ფორმის ტერმინალებით თითქმის ყველა პარაგანგლიუმში; 3. მესამე ტოტი მიემართება პორტული ვენის ადვენტიციაში გაფართოებული დაბოლოებებით (Berthoud 1992).

ვაგოტომია წარმოადგენს ცთომილი ნერვის გადაჭრის ქირურგიულ პროცედურას. სახელწოდებაში „სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია“ იგულისხმება ცთომილი ნერვის ორივე ღეროს გადაჭრა დიაფრაგმის ქვედა ნაწილში. მას ღეროვანი ვაგოტომიის (Truncal vagotomy) ტიპს მიაკუთვნებენ. ამ დროს ხდება ვაგუსის ცენტრალური ღეროს, მათ შორის მუცლის და ღვიძლის ტოტების გადაჭრა. განსხვავება სუბდიაფრაგმულ და ღვიძლის ტოტის ვაგოტომიას შორის არის ის, რომ სუბდიაფრაგმულის დროს არა მხოლოდ ღვიძლის ინერვაცია ითიშება, არამედ სხვა ორგანოებისაც.

ღვიძლის რეგენერაციის დროს მიმდინარე სხვადასხვა პროცესები შესწავლილია სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის და ასევე ცთომილი ნერვის ღვიძლის ტოტის

რეზექციის შემდეგ. გამოკვლევებით გამოიკვეთა გარკვეული მსგავსება და განსვავება მათ ფუნქციონირებაში. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია და ღვიძლის ტოტის რეზექცია აფერხებს დნმ-ის სინთეზს და თიმიდინკინაზას აქტიურობას ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ. ღვიძლის ტოტის რეზექცია არ ცვლის ცხოველებში საკვების მოთხოვნილებას და კვებით პროცესებს, ხოლო სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია მოქმედებს სხეულის წონაზე და იწვევს მის შემცირებას. გამოკვლევების მიხედვით, ღვიძლის მასის პროცენტული შეფარდება სხეულის მასასთან მნიშვნელოვნად შემცირდა ვაგოტომიიდან 7 დღის შემდეგ კონტროლთან შედარებით. ეს ცვლილებები იმითაა განპირობებული, რომ სუბდიაფრაგმულ ვაგოტომიას შესაძლოა მოჰყვეს გვერდითი ეფექტები, რადგან ამ ნერვით არა მხოლოდ ღვიძლის არამედ სხვა ორგანოების ინერვაციაც ხდება (Tanaka et al. 1987, Ohtake et al. 1993, Ikeda et al. 2009). ასევე ცნობილი გახდა, რომ ღვიძლის ტოტის ვაგოტომია არ იწვევს მნიშვნელოვან ცვლილებებს სისხლის შემადგენლობაში. ვაგოტომიზირებული და საკონტროლო ვირთაგვების სისხლის შრატში ღვიძლის ფუნქციების ამსახველ ცილებს შორის განსხვავება არ შეიმჩნეოდა გარდა ტუტე ფოსფატაზისა. ასევე არ შეიცვალა ინსულინის რაოდენობა სისხლში (Ohtake et al. 1993). სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია კი იწვევს ინსულინის დაქვეითებას პორტულ ვენაში (Lima et al. 1994).

ღვიძლის რეგენერაციის მოდელზე შესწავლილი იქნა ვაგოტომიის შესაძლო ეფექტები. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ვაგოტომია არ არის ხელსაყრელი ღვიძლის რეგენერაციისა და კუჭის წყლულის პრევენციისთვის ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ ციროზიან ვირთაგვებში, ვინაიდან ის იწვევს კუჭის კედლის სისხლძარღვების სისხლით მომარაგების შემცირებას და ღვიძლის რეგენერაციის შეფერხებას (Urakawa et al. 1987).

ცნობილია, რომ ჰეპატოციტებში ვაგოტომიის შედეგად ითრგუნება პროლიფერაციული პროცესები, კერძოდ ნაჩვენებია იქნა, რომ ღვიძლის ტოტის გადაჭრის შემდეგ ვირთაგვებში მიტოზური ინდექსი შემცირდა ჰეპატექტომიიდან 2 დღის შემდეგ (Sakaguchi et al. 2002). ნაწილობრივ ჰეპატექტომირებულ ვირთაგვებში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიამ შეაფერხა და დათრგუნა დნმ სინთეზის სიჩქარე და თიმიდინკინაზის აქტივობა. ცხოველებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჰეპატექტომია და ვაგოტომია, პოსტოპერაციულად 3H-თიმიდინის მოხმარება და თიმიდინ კინაზის

აქტივობა კონტროლთან შედარებით შემცირდა. ცხოველებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ ჰეპატექტომია და ვაგოტომია, მიტოზური ინდექსი და ღვიძლის რეგენერაციის აქტივობა კონტროლთან შედარებით დაქვეითებული იყო. ასევე სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის დროს დნმ-ის რაოდენობის აღდგენა დაგვიანდა და დაითრგუნა (Tanaka et al. 1987). თუმცა გამოკვლევები გვიჩვენებს, რომ ვაგუსსპეციფიური ეფექტი აფერხებს, მაგრამ არ თრგუნავს ღვიძლის რეგენერაციას. კვლევებიდან ცნობილია, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია მხოლოდ პირველი 70 საათის მანძილზე ანელებს ღვიძლის რეგენერაციის პროცესს (Qemoklidze et al. 2009).

1.4 ქოლესტაზი და მისი გავლენა ღვიძლის რეგენერაციაზე

ქოლესტაზი იგივე ნალვლის შეგუბება არის სინდრომი (სპეციალისტთა ნაწილი მას დაავადებად განიხილავს), რომლის დროსაც თორმეტგოჯა ნაწლავში ნალვლის გადასვლა მნიშვნელოვნად შემცირებულია მისი ექსკრეციის, წარმოქმნის ან გამოყოფის დარღვევის გამო. ქოლესტაზი იწვევს ღვიძლში ნალვლის კომპონენტების და მათთან ერთად ნალვლის მჟავების დაგროვებას (Greim et al. 1972). ცნობილია, ქოლესტაზი იგივე ნალვლის შეგუბება იწვევს ღვიძლის ქრონიკულ დაავადებებს ადამიანებში (Trauner et al. 1994, Kaplan 1997). ეტიოლოგიურ თავისებურებებზე დამოკიდებულებით განასხვავებენ ღვიძლშიდა და ღვიძლგარე ქოლესტაზს. მიმდინარეობის მიხედვით გამოყოფენ მწვავე და ქრონიკულ, სიყვითლით და სიყვითლის გარეშე მიმდინარე ფორმებს. ღვიძლშიდა ქოლესტაზს უწოდებენ ჰეპატოციტებში ნალვლის არსებობას, რაც სინამდვილეში ვლინდება ნალვლის წვეთების სახით, ღვიძლგარე ქოლესტაზი მექანიკური წინააღმდეგობის წარმოქმნის შემთხვევაში ვითარდება (ნალველ-კენჭოვანი დაავადებები, პანკრეასის თავის სიმსივნე, სანალვლე გზების კიბო, ქრონიკული ან მწვავე პანკრეატიტი, თორმეტგოჯა ნაწლავის პოლიპოზი, პერიქოლედექტური ლიმფადენიტი და სხვა). ამ დროს ნალველი დაგროვილია წილაკთაშუა გაფართოებულ ნალვლის სადინარებში (ე.წ. დუქტულური ქოლესტაზი), ასევე ღვიძლის პარენქიმაში, სადაც ნალველს ე.წ. ნალვლის ტბების სახე

აქვს. ქოლესტაზის დროს ღვიძლის პათანატომიური სურათი უმეტესად ღვიძლის წილაკის ცენტრში არსებული ჰეპატოციტების ციტოპლაზმაში ნაღვლის პიგმენტის გრანულების დაგროვებაში გამოიხატება. ასევე აღინიშნება ჰეპატოციტების დისტროფიული და ნეკროზული ცვლილებების განვითარება, ანთება და სანაღვლე გზების დესტრუქცია (Большая мед. Энцикл. 1986).

ნორმაში ნაღვლის ფორმირება დამოკიდებულია ენტეროჰეპატური გზის (ჰეპატოციტები, ქოლანგიოციტები, ენტეროციტები) მემბრანული სატრანსპორტო სისტემების ნორმალურად ფუნქციონირებაზე და ბირთვული რეცეპტორებით ტრანსკრიპციისა და პოსტტრანსკრიპციული რეგულაციის კოორდინირებულ მოქმედებაზე (Geier et al. 2003, Kulla-Ublick et al. 2003). ჰეპატოციტებს შორის მჭიდრო კავშირების გაწყვეტა ნაღვლის შემადგენელი ნივთიერებების პლაზმაში გადასვლას და ნაღვლის სადინარებში ოსმოსური გრადიენტების მოშლას იწვევს, რაც ნორმაში ნაღვლის სეკრეციის მამოძრავებელ ძალას წარმოადგენს (Jansen et al. 2001).

ღვიძლის რეგენერაციაზე შემაფერხებლად მოქმედებს ენტეროჰეპატიკური ცირკულაციის დარღვევა (Yokohama et al. 2007). ნაჩვენებია, რომ ნაწილობრივი ჰეპატექტომიისას ობსტრუქციული სიყვითლის ფონზე მნიშვნელოვნად შემცირდა დნმ პოლიმერაზა α -ს აქტიურობა, მიტოზური ინდექსი და H^3 თიმიდინის ჩართვის ინტენსიურობა (Lyomasa et al. 1992). ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის დროს ქოლესტაზურ ცხოველებში ღვიძლის მასის მატება, საკონტროლო (მხოლოდ ჰეპატექტომირებულ) ცხოველებთან შედარებით ნელა ხდება. ღვიძლის ნაწილობრივი რეზექციის შემდეგ ქოლესტაზურ ცხოველებში (მხოლოდ ჰეპატექტომირებულ ცხოველებთან შედარებით) იკლებს მიტოზური ინდექსი. ქოლესტაზი ღვიძლის რეგენერაციაში მონაწილე ფაქტორების წარმოქმნაზე ახდენს გავლენას. ცნობილია, რომ ერთ-ერთი ტრანსკრიპციის ფაქტორის - C-myc-ის ექსპრესია ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის დროს წინ უძღვის მიტოზების აღმოცენებას. ქოლესტაზის დროს კი მისი ინჰიბირება ხდება (Tracy et al. 1991). ქოლესტაზურ ღვიძლში არ აღინიშნება ღვიძლის რეგენერაციაში მონაწილე მნიშველოვანი ფაქტორების EGF-ის და IL-6-ის მატებაც (Bissig et al. 2000). დადგენილია, რომ სწორედ HGF-ის კონცენტრაცია იზრდება ძალიან სწრაფად (პიკს მე-2 დღეს აღწევს) ნაღვლის საერთო სადინარის გადაკეტვის შემდეგ (Li et al. 2007). ასევე დადგენილია, რომ ღვიძლის საერთო სადინარის ლიგირებიდან მე-4

დღეს ქოლესტაზურ ღვიძლში მნიშვნელოვნად იზრდება უჯრედების მიტოზური აქტივობა და მაღალპლოიდური უჯრედების შემცველობა (Bakuradze 2006). სავარაუდოდ ამ დროს მიტოზური აქტივობა მაღალპლოიდური უჯრედების წარმოქმნას ემსახურება.

კვლევების თანახმად, ქოლესტაზის დროს ნაღვლის მჟავების კონცენტრაციის მომატებამ ჰეპატოციტების აპოპტოზის ინდუქცია გამოიწვია (Patel et al. 1998). ქოლესტაზიდან 5 დღის შემდეგ ნაწილობრივი ჰეპატექტომიისას ადრეული პასუხის გენების ექსპრესიის პროდუქტები გამოვლინდა, მაგრამ გაძლიერდა აპოპტოზის პროცესი და არა ჰეპატოციტების პროლიფერაცია (Kanno et al. 2001). როგორც ცნობილია, ღვიძლის ნორმალური რეგენერაციისას ბირთვულ ფაქტორი - NF-κB-ის, TNF-α-ისა და IL-6-ის ანტიაპოპტოზური ეფექტის გამო აპოპტოზის ხარისხი მინიმუმამდეა დასული. ნაჩვენები იქნა, რომ ვირთაგვებში გარკვეული ნაღვლის მჟავები ააქტიურებენ ბირთვულ ფაქტორს (NF-κB) – რომელიც მონაწილეობს ჰეპატოციტების გადარჩენის სიგნალიზაციის კასკადის აქტივაციაში (Miyoshi et al. 2001). გამოითქვა ჰიპოთეზა, რომ ქოლესტაზის დროს აპოპტოზის სტიმულატორს წარმოადგენენ ღვიძლის უჯრედებში დაგროვილი გლიცინის კონიუგატები და ჰიდროფობური ნაღვლის მჟავები (Faubion et al. 1999). ღვიძლის უჯრედებში დაგროვილი შეუცვლელი ამონომჟავა ტაურინის კონიუგატები კი, ნაღვლის მჟავებთან ერთად იწვევს ანტიაპოპტოზური ბირთვულ ფაქტორის - NF-κB-ის აქტივაციის ინდუცირებას და მოქმედებს როგორც ადაპტაციის მექანიზმი: იწვევს ჰეპატოციტების დაზიანების და აპოპტოზის პროცესების შეფერხებას. სავარაუდოდ ირთვება თავდაცვითი მექანიზმი ქოლესტაზის პირობებში ღვიძლის გადასარჩენად (Miyoshi et al. 2001).

1.5 თირკმლის და ღვიძლის ორგანოთაშორისი კომპენსატორული პროცესები

ორგანოთა შორის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მექანიზმების კვლევა დიდი ხანია მიმდინარეობს და მათი შესწავლისას განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება ისეთ ორგანოებს, როგორებიც არის: ღვიძლი და თირკმელები. ამ ორგანოებში მიმდინარე როგორც რთული მეტაბოლიტური გარდაქმნები, ასევე

დეტოქსიკაციისა და ფილტრაციის პროცესები, უზრუნველყოფენ ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (Хвастунов и др. 2015). ცნობილია, რომ ღვიძლის დაზიანების დროს ირღვევა თირკმლის ფუნქციები მწვავე უკმარისობის ჩათვლით. ასეთი პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც ვითარდება ღვიძლის დაზიანების დროს, ცნობილია სახელწოდებით ჰეპატორენალური სინდრომი. არსებობს სინდრომის ორი ტიპი (სწრაფად და ნელა მიმდინარე) და მკურნალობის არაერთი მეთოდი. მიუხედავად ამისა, დღემდე არ არის მიღწეული ლეტალობის მაჩვენებლის თვალსაჩინო შემცირება (Ruiz-del-Arbol et al. 2005, Wadei et al. 2006, Митина и др. 2010).

დღეისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ასევე, თირკმლის სხვადასხვა პათოლოგიის ან რეზექციის შემდეგ ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვის საპასუხოდ აღძრულ კომპენსატორული მექანიზმების შესწავლას.

კლინიკური გამოკვლევებით დადგენილია, რომ ნებისმიერი მიზეზით ჩატარებული ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ, პაციენტები საჭიროებენ მუდმივ დისპანსერულ მეთვალყურეობას, რადგან დარჩენილ თირკმელში წლების განმავლობაში განვითარებული ცვლილებები აისახება სხვა ორგანოების და პირველ რიგში ღვიძლის ფუნქციონირებაზე. ასე მაგალითად, ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ პაციენტებს აღენიშნებათ დიურეზის და გორგლისმიერი ფილტრაციის შემცირება, რაც იწვევს ღვიძლის ე.წ. ფარულ ჰეპატოპათიას (Варшавский 1987). სხვა კვლევებშიც აღწერილია, რომ თირკმელების ფუნქციონირების შეწყვეტისას ვითარდება თირკმლის უკმარისობა რაც შარდის გამოყოფის შემცირებით აღინიშნება და ამ დროს ორგანიზმში ტოქსიკური ნივთიერებების, მათ შორის კრეატინინის კონცენტრაცია მატულობს, რასაც საბოლოოდ, ღვიძლის უკმარისობის განვითარება მოსდევს (Ng et al. 2007).

ამგვარად, ნებისმიერი ცვლილება, რომელიც თირკმელში ხდება ასევე პარალელურად აისახება ღვიძლზეც.

თირკმელები წარმოადგენენ წყვილ ორგანოს, რომლებშიც მიმდინარეობს დეტოქსიკაციისა და ფილტრაციის პროცესები, ამიტომ მათი დაზიანება საჭიროებს გამოჯანმრთელების სტრატეგიას, რომელიც უზრუნველყოფს ისეთი უწყვეტი სასიცოცხლო მუშაობის გარანტიას, როგორცაა მეტაბოლური ჰომეოსტაზი. ამ ორგანოს გადარჩენა დამოკიდებულია მაღალდიფერენცირებულ პარენქიმულ

უჯრედებზე, რომლებიც, ჩვეულებრივ, აღარ იყოფა ან, თუ გაყოფილია, შეიძლება დაიღუპოს.

თირკმელი შედგება ასეული ათასობით დამოუკიდებელი ფუნქციური ერთეულისგან - ნეფრონისგან, რომლის შემადგენლობაში შედის კაპილარული გორგალი, ბოუმენის კაფსულა და თირკმლის მილაკები. ნეფრონი მაღალი სტრუქტურულ-ფუნქციური სპეციალიზაციით ხასიათდება. თირკმლის დაზიანება ერთნაირად არ მოქმედებს ყველა ნეფრონზე, ამიტომ დაუზიანებელმა ნეფრონმა უნდა აანაზღაუროს დაკარგული ან დაზიანებული ნეფრონების ფუნქცია. აღსანიშნავია, რომ, თირკმლის ქსოვილს უდიდესი კომპენსატორული შესაძლებლობები გააჩნია და ზოგჯერ 50% ნეფრონის დაღუპვასაც კი არ მოყვება არანაირი კლინიკური გამოვლინება (Тареева 1995). დიდი ხნის მანძილზე ითვლებოდა, რომ თირკმლები კარგავდნენ თვითაღდგენის უნარს ორგანიზმის ზრდის დასრულების შემდგომ, მაგრამ ახალი კვლევების თანახმად თვითაღდგენისა და რეგენერაციის პროცესები თირკმელში მთელი სიცოცხლის მანძილზე მიმდინარეობს. ცნობილია, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ, დარჩენილი თირკმლის ქსოვილში აღინიშნება მიტოზური აქტიურობის ზრდა, რომელიც პიკს ოპერაციიდან 48-ე საათზე აღწევს (Phillips and Leong 1967). თირკმლების სხვადასხვა ნაწილში მდებარეობს სპეციალიზებული ღეროვან უჯრედები, საიდანაც სხვადასხვა ტიპის უჯრედები წარმოიქმნებიან. ახალი უჯრედების წარმოქმნის გადაწყვეტილებას ღერო უჯრედები ახორციელებენ უჯრედთა აქტივაციის გზით, რომელშიც მონაწილეობს ცილა Wnt (Wnt- სასიგნალო გზის გაამაქტივებელი გლიკოპროტეინი) (Вилли и Детье 1973). თირკმელში ადგილობრივი პროგენიტორული უჯრედები აღადგენენ დაკარგული პარენქიმულ უჯრედებს პროლიფერაციის და დიფერენცირების გზით. თუმცა მკვლევარების აზრით, თუ თირკმლების პარენქიმული უჯრედები დაიწყებენ ფართომასშტაბურ პროლიფერაციას, ეს კიდევ უფრო შეამცირებს ორგანოს ფუნქციურ მუშაობას, რამაც შეიძლება კრიტიკული შედეგები და უარეს შემთხვევაში სიკვდილი გამოიწვიოს (Lasagni et al. 2013). არსებობს მწირი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ, თირკმელში ირთვება პოლიპლოიდიზაციის და ჰიპერტროფიის მექანიზმი დაზიანებული ორგანოს მუშაობის აღსადგენად, კერძოდ შესაძლოა თირკმლის მილაკების პროგენიტორების პროლიფერაცია და დიფერენცირებული მილაკოვანი

ეპითელური უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია ხდება სინერგიულად თირკმელების ფუნქციის სწრაფად აღსადგენად (Lazzeri et al. 2019).

2 თავი. კვლევის მეთოდოლოგია

2.1 კვლევის ობიექტები

ექსპერიმენტებში საკვლევ ობიექტად გამოვიყენეთ 150 ზრდასრული თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვა (130-150გ).

ექსპერიმენტამდე ვირთაგვები იმყოფებოდნენ ერთნაირ ვივარიულ პირობებში და უზრუნველყოფილი იყვნენ ნორმალური კვებით (შეუზღუდავად) და აერაციით; მუდმივი ტემპერატურით (21°C); ტენიანობით (50-60%); დღე-ღამის ციკლით და ჰიგიენური პირობებით. ოპერაციის დღეს ცხოველებს არ მიეწოდათ საკვები. ოპერაციები განვახორციელეთ სტანდარტული მეთოდით ეთერის ნარკოზის გამოყენებით. ექსპერიმენტული კვლევის ჩატარებისას დაცული იყო ევროპის გაერთიანების საბჭოს მიერ დაწესებული ყველა აუცილებელი პირობა (86/609/EEC).

საკვლევ მასალას, ღვიძლის და თირკმლის ქსოვილებს ვიღებდით ეთერის ნარკოზის პირობებში ცხოველების დეკაპიტაციის შემდეგ.

2.2 კვლევის მოდელები

2.2.1 სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის მოდელი.

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის მოდელის მისაღებად ვირთაგვებში ცთომილი ცთომილ ნერვის ორივე ტოტს, რომლებიც საყლაპავს მიუყვება, ვჭრიდით დიაფრაგმის ქვემოთ.

ოპერაციის აღწერა:

საოპერაციო მაგიდაზე ოთხივე კიდურით ფიქსირებული ვირთაგვას მუცელი გავკრიჭეთ მოხრილი ქირურგიული მაკრატლით, დავამუშავეთ სპირტით და ბეტადინით. მუცლის ღრუ გავხსნით შრეობრივად (კანი, კუნთები თეთრ ხაზზე, პერიტონეუმი).

მუცლის ღრუს გახსნის შემდეგ მცირე ლაბორატორიული ცხოველების გამაგანიერებლით გავწიეთ ჭრილობის კიდეები, სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ჩასატარებლად მოვძებნეთ საყლაპავი, ფარაბების ბლაგვი კავით საყლაპავი ოდნავ ამოვწიეთ ვერტიკალური მიმართულებით ცთომილი ნერვის იდენტიფიკაციის

მიზნით. ორი პინცეტის საშუალებით მოვძებნეთ ცთომილი ნერვის ორივე ტოტი, რომლებიც მიუყვება საყლაპავს და გადავჭრით სუბდიაფრაგმულად რიგ-რიგობით წვრილკიდებიანი მაკრატილის საშუალებით.

ჰეპატექტომიის ჩასატარებლად ვირთაგვების თეთრ ხაზზე გაჭრის შედეგად გავხსენით პერიტონეუმის ღრუ, მოვძებნეთ ღვიძლი. დავადეთ ლიგატურა რეზექციის ადგილთან ახლოს და მოვჭერით ორგანოს 2/3 ნაწილი.

მუცლის ღრუ პერიტონეუმის ღრუსთან ერთად დავხურეთ ყრუდ კვანძოვანი ნაკერით. კანის გაკერვის დროს ვირთაგვებს აღარ ეძლეოდათ ეთერის ნარკოზი. ცხოველებმა გაიღვიძეს ოპერაციის დამთავრებისთანავე.

ოპერაციის შემდგომი პერიოდის მოვლა ხორციელდებოდა არსებული პროტოკოლის დაცვით.

2.2.2 ქოლესტაზური ღვიძლის ექსპერიმენტული მოდელი.

ქოლესტაზური ღვიძლის მოდელის მისაღებად ვირთაგვებში ვახდენდით ნაღვლის საერთო სადინარის (ნსს) გადაკეტვას.

ოპერაციის აღწერა:

საოპერაციო მაგიდაზე ოთხივე კიდურით ფიქსირებული ვირთაგვის მუცელი გავკრიჭეთ მოხრილი ქირურგიული მაკრატილით, დავამუშავეთ სპირტით და ბეტადინით. მუცლის ღრუ გავხსენით შრეობრივად (კანი, კუნთები თეთრ ხაზზე, პერიტონეუმი).

მუცლის ღრუს გახსნის შემდეგ მცირე ლაბორატორიული ცხოველების გამაგანიერებლით გაივწიეთ ჭრილობის კიდეები, ხოლო ფარაბების ბლაგვი კავით ღვიძლი გადავწიეთ კრანიული მიმართულებით. ორი პინცეტის საშუალებით მოვძებნეთ კუჭი და წვრილი ნაწლავის დასაწყისი ნაწილი (ნომენკლატურულად ვირთგვაში არ გამოყოფენ თორმეტგოჯა ნაწლავს), რომელიც პინცეტით ამოვწიეთ და მსუბუქად დავეჩაჩეთ კაუდალური მიმართულებით, რის შედეგადაც დავჭიმეთ პერიტონეუმის დუბლიკატურა. აღნიშნულ დუბლიკატურაში, ცხიმოვანი ქსოვილისა და პანკრეასის სტრუქტურების ფონზე, იდენტიფიცირებულ იქნა ნაღვლის საერთო

სადინარი. მას დავადეთ ლიგატურა, რომლითაც გადაიკეტა სადინარი. ლიგატურის ბოლოები მოვჭერთ (დარჩა 2-2 მმ-ის სიგრძის).

მუცლის ღრუ დავხურეთ შრეობროვად, უწყვეტი ნაკერით. კანის გაკერვის დროს ვირთაგვებს აღარ ეძლეოდა ეთერის ნარკოზი. ცხოველებმა გაიღვიძეს ოპერაციის დამთავრებისთანავე.

ოპერაციის შემდგომი პერიოდის მოვლა ხორციელდებოდა არსებული პროტოკოლის დაცვით.

2.2.3 ცალმხრივი ნეფრექტომიის ექსპერიმენტული მოდელი.

ცალმხრივი ნეფრექტომიის ექსპერიმენტული მოდელის მისაღებად ვახდენდით მარჯვენა თირკმლის სრულ რეზექციას.

ოპერაციის აღწერა:

საოპერაციო მაგიდაზე ოთხივე კიდურით დაფიქსირებული ვირთაგვას ზურგის მხარეს მარჯვენა ფერდის ზონა გავკრიჭეთ მოხრილი ქირურგიული მაკრატლით, დავამუშავეთ სპირტით და ბეტადინით. მარჯვენა ფერდის ნაწილი გავხსენით შრეობროვად (კანი, კუნთები).

ფერდის ზონის გახსნის შემდეგ მცირე ლაბორატორიული ცხოველების გამაგანიერებლით გადავწიეთ ჭრილობის კიდეები, მოვძებნეთ მარჯვენა თირკმელი, დავადეთ ლიგატურა მარჯვენა შარდსაწვეთს. ორგანო ამოვჭერთ სრულად.

ფერდის მხარე დავხურეთ შრეობროვად, უწყვეტი ნაკერით. კანის გაკერვის დროს ვირთაგვებს აღარ ეძლეოდათ ეთერის ნარკოზი. ცხოველებმა გაიღვიძეს ოპერაციის დამთავრებისთანავე.

ოპერაციის შემდგომი პერიოდის მოვლა ხორციელდებოდა არსებული პროტოკოლის დაცვით.

2.3 სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება

სინათლის მიკროსკოპში ღვიძლის და თირკმლის ქსოვილის შესასწავლად მასალის ფიქსაცია მოვახდინეთ Na/K ფოსფატურ ბუფერზე დამზადებულ ფორმალდეჰიდის 4%-იან ხსნარში (ე.წ. ტელესნიცკის ხსნარი: ეთილის სპირტი, ფორმალინი, ყინულოვანი ძმარმჟავა თანაფარდობით 8,5/1/0,5). ფიქსაციის შემდეგ მასალის გაუწყლოება მოვახდინეთ სხვადასხვა კონცენტრაციის სპირტების მზარდ რიგში. ქსოვილი ჩავაყალიბეთ ცვილ-პარაფინის ნარევეში. 5-7 მკმ-ის სისქის ანათლები შევღებეთ ჰემატოქსილინ-ეოზინით (Cardiff et al. 2014).

2.4 კოლხიციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა

ღვიძლის ქსოვილის პროლიფერაციული აქტიურობის შესაფასებლად გამოვიყენეთ კოლხიციური მიტოზური ინდექსის მეთოდი. ვირთაგვებს დეკაპიტაციამდე 2 საათით ადრე გავუკეთეთ კოლხიცინის ინექციები (Sigma, USA) (1მგ/კგ). საექსპერიმენტო ცხოველების საკვლევი მასალა ავიღეთ ინექციებიდან ორი საათის შემდეგ.

ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილ პრეპარატში დავთვლეთ მიტოზების რაოდენობა სინათლის მიკროსკოპში (Zeiss 100X10). სულ დავთვალეთ 5000 უჯრედი, მათში განვსაზღვრეთ მიტოზური უჯრედების რაოდენობა 1000 უჯრედზე გადათვლით (პრომილე ‰).

2.5 უჯრედების ბირთვებში დნმ-ს რაოდენობის განსაზღვრის მიზნით პრეპარატების მომზადება და მათი შეღება

ვირთაგვას ღვიძლის (თირკმლის) ნაჭრები (5მმ) მოვათავსეთ I ბუფერში (pH 8,0 - 5%-იანი საქაროზა 100მლ + 0,07 M Na₂HPO₄ 95 მლ + 0,07 M KH₂PO₄ 5მლ) 20 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გადავიტანეთ II ბუფერში (pH 7,3 - 0,07 M Na₂HPO₄ 80% + 0,07M KH₂PO₄ 20%) და დავაყოვნეთ 5 წთ. გაჯირჯვებული ქსოვილიდან მიღებული სითხის

წვეთები დავაწვეთეთ სასაგნე მინაზე და გავაკეთეთ ნაცხები, რომლებიც დავაფიქსირეთ მეთანოლით.

დნმ-ს სპეციფიკურად შეღებვისათვის გამოვიყენეთ შიფის რეაქტივი (ფიოლგენის რეაქცია). შიფის რეაქტივი მომზადდა შემდეგნაირად: 200 გრ გამოხდილი მდულარე H₂O დაემატა 1 გრ ფუკსინის ფხვნილი; 50°C-მდე გაცივების შემდეგ, ხსნარი გაიფილტრა და დაემატა 20 მლ 1N HCl, 25°C-მდე გაგრილების შემდეგ დაემატა 2გ K₂S₂O₅ (10 მლ 10% K₂S₂O₅, 10 მლ 1 N HCl და 100 მლ H₂O); დავტოვთ ღამით ბნელ ადგილას.

პრეპარატები მოვათავსეთ სულფოსალიცილის 5% ხსნარში 10წთ და გავავლეთ DH₂O-ში. შემდეგ ჰიდროლიზის მიზნით მოვათავსეთ 10M LiCl-სა და 2M HCl-ის ნარევი (9:1) (საბოლოო ხსნარში LiCl-9M და HCl-0.2M) 30წთ-ის განმავლობაში, გავავლეთ HCl 0.01M ხსნარში. საღებავში პრეპარატები დავაყოვნეთ 1 სთ. შემდეგ გავავლეთ გოგირდოვანი წყალში (5გ K₂S₂O₅ დაემატა 950მლ დისტილირებული წყალი 50მლ 1N HCl) 3-ჯერ. ამის შემდეგ გავავლეთ HCl 0.01M ხსნარში, გავატარეთ აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში და დავფარეთ საფარი მინით.

2.6 პლოიდობის განსაზღვრა კომპიუტერული პროგრამის - Image J -ს საშუალებით

შიფის რეაქტივით შეღებილი პრეპარატებს გადავუღეთ სურათები ციფრული ფოტოაპარატით (Olimpus) სინათლის მიკროსკოპში (Zeiss 100X10) ინტერფერენციული ფილტრით, რომელიც მხოლოდ ერთი სიგრძის ტალღის (570ნმ) მქონე სინათლის სხივს ატარებს. თითოეული სურათი დავამუშავეთ კომპიუტერულ პროგრამა Image J-ში. გადავიყვანეთ 32 bit-ში, შემდეგ მოვახდინეთ ინვერტირება (ფონი მუქდება, ხოლო ბირთვები ღია ფერს იღებს), კურსორის საშუალებით მოვნიშნეთ ბირთვების კიდეები და თითოეულ ბირთვში გავზომეთ შეღებვის ინტენსიურობა. გაზომილი უჯრედების პლოიდობა დავადგინეთ დიპლოიდური უჯრედების (ლიმფოციტები) შთანთქმიდან გადაანგარიშებით.

2.7 უჯრედების და ბირთვების ფართობის გაზომვა მორფომეტრით

მორფომეტრიისათვის გამოვიყენეთ ჩვეულებრივი სინათლის მიროსკოპი (Zeiss 100X10), ოკულარმიკრომეტრი და ობიექტივ მიკრომეტრი. ოკულარმიკრომეტრის კალიბრაცია მოვახდინეთ ობიექტივ მიკრომეტრის მეშვეობით (ოკულარმიკრომეტრზე მოცემული დანაყოფის ზომის დადგენა შესაბამის გადიდებაზე). გაზომვისათვის გამოვიყენეთ იმერსიული ობიექტივი (X100) და ჰემატოქსილინ-ეოზინით შეღებილი პრეპარატები. თითოეული სტრუქტურისათვის გავზომეთ სირძე და სიგანე და განვსაზღვრეთ ფართობის მაჩვენებელი. თითოეული ნიმუშისათვის გავზომეთ 300 უჯრედი (Hunter et al. 2005, Adili et al. 2013).

2.8 სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები სტატისტიკურად დავამუშავეთ სტუდენტის t კრიტერიუმით. მონაცემებს სარწმუნოდ ვთვლიდით $p < 0.05$ შემთხვევაში.

3 თავი. შედეგები და მათი განხილვა

3.1 სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის მორფო-ფუნქციურ აქტიურობაზე დინამიკაში

ღვიძლის რეგენერაციაში ავტონომიური ნერვული სისტემის მონაწილეობა საკმაოდ კარგად არის შესწავლილი. ამავე დროს, კლინიკური ინფორმაცია გვიჩვენებს, რომ ადამიანის ღვიძლის წარმატებული ტრანსპლანტაცია (რაც გულისხმობს ღვიძლის სრულ ვეგეტატიურ დენერვაციას) არ იწვევს სიცოცხლისათვის საშიშ მეტაბოლურ დარღვევებს. აქედან გამომდინარე, საინტერესოა კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის შემდეგ ადრეულ ეტაპზე?

ღვიძლის მორფოფუნქციურ აქტიურობაზე სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზემოქმედების შესაფასებლად ცთომილი ნერვის გადაჭრის შემდეგ ადრეულ ვადებზე შევისწავლეთ ინტაქტური და საცდელი ცხოველების ორგანოს ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილებები დინამიკაში (22-ე სთ, 32-ე სთ).

სურათზე 1 მოყვანილია ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკის ამსახველი ფოტოები. ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური ღვიძლის კლასიკურ წილაკში განირჩევა ოვალური ფორმის ღრუ: ცენტრალური ვენა. პორტული წილაკის ცენტრში განთავსებულ ტრიადაში კარგად განირჩევა წილაკთაშორისი ვენა, არტერია და ნაღვლის სადინარი (სურ. 1).

ცთომილი ნერვის სუბდიაფრაგმული რეზექციიდან 22-ე სთ-ზე ღვიძლის ქსოვილის მიკროსკოპული სურათი ნორმასთან შედარებით მცირედ შეცვლილია. მე-2 სურათზე წარმოდგენილია ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილის ამსახველი მიკროფოტოები სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე სთ-ზე, სადაც აღინიშნება მხოლოდ, ცენტრალური ვენის ირგვლივ სინუსოიდური კაპილარების მცირედი შევიწროვება და უჯრედებში ეოზინით შეღებვის ინტენსიურობის შემცირება (სურ. 2). სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 32-ე სთ-ზე ასევე არ ვლინდება ღვიძლის ქსოვილის დესტრუქციის ხარისხის არსებითი ცვლილება (სურ. 3).

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან ორივე ვადაზე ჩავატარეთ იმავე ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრული შესწავლა. გამოვლინდა, რომ ოპერაციიდან 22-ე საათზე საცდელი ცხოველების ღვიძლის ქსოვილში კონტროლთან შედარებით

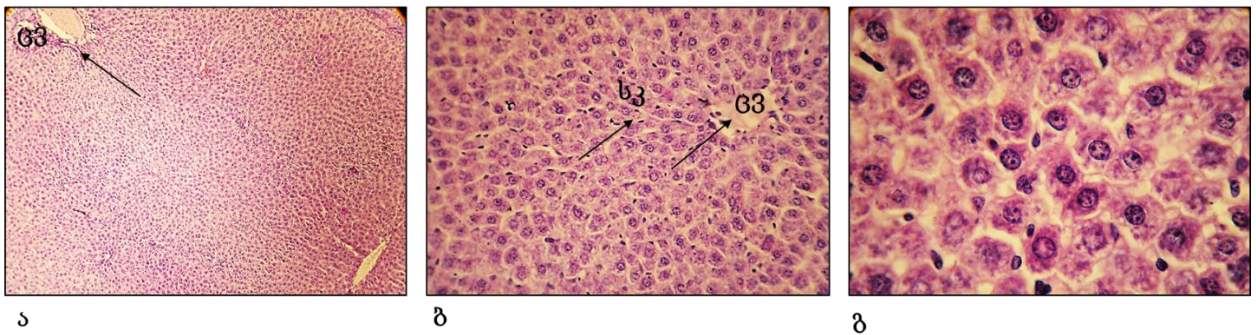
გაიზარდა ჰეპატოციტების ბირთვების ფართობი. ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე ჰეპატოციტების ბირთვის ფართობის საშუალო მაჩვენებელი უცვლელი რჩება. ოპერაციიდან 22-ე სთ-ზე ბირთვების ფართობის ზრდა, შეიძლება დაკავშირებული იყოს რეპლიკაციის პროცესის აქტივაციასთან (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრული მაჩვენებლები სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან სხვადასხვა ვადაზე (* $p < 0.05$).

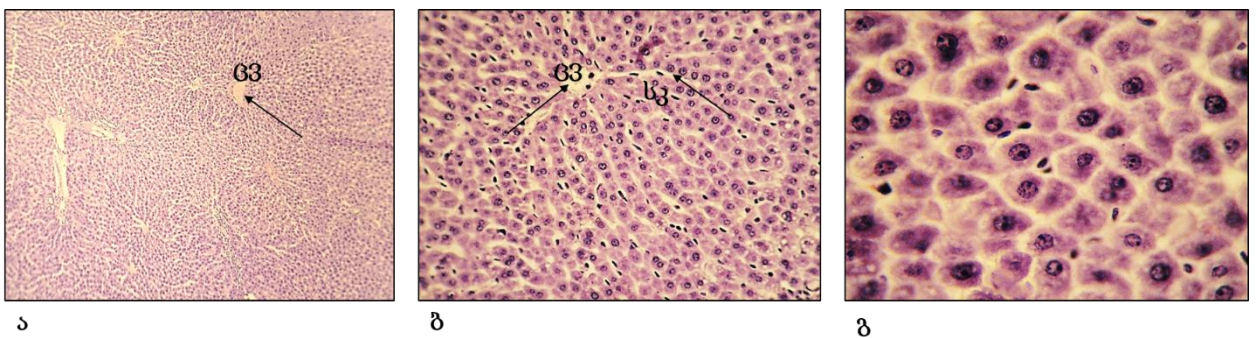
ჯგუფები	ინტაქტური	ვაგოტომია 22 სთ	ვაგოტომია 32 სთ
ჰეპატოციტების ფართობი (მკმ) ²	306±11	302±12	261±11*
ჰეპატოციტების ბირთვების ფართობი (მკმ) ²	44±3	49±2*	40±3



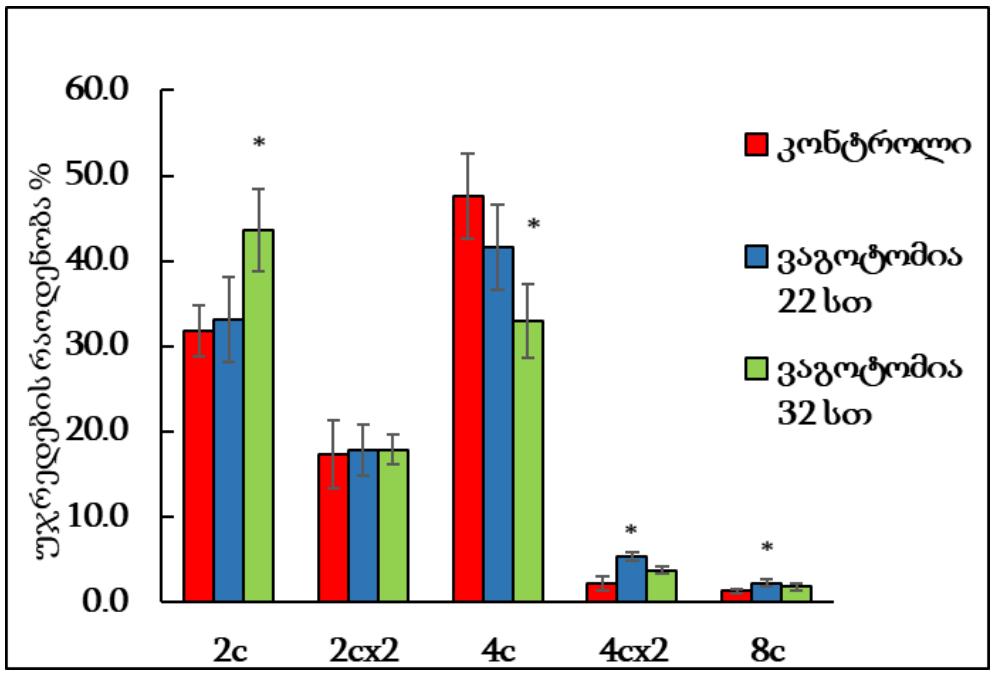
სურათი 1. ზრდასრული ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; წტ - წილაკთაშორისი ტრიადა.



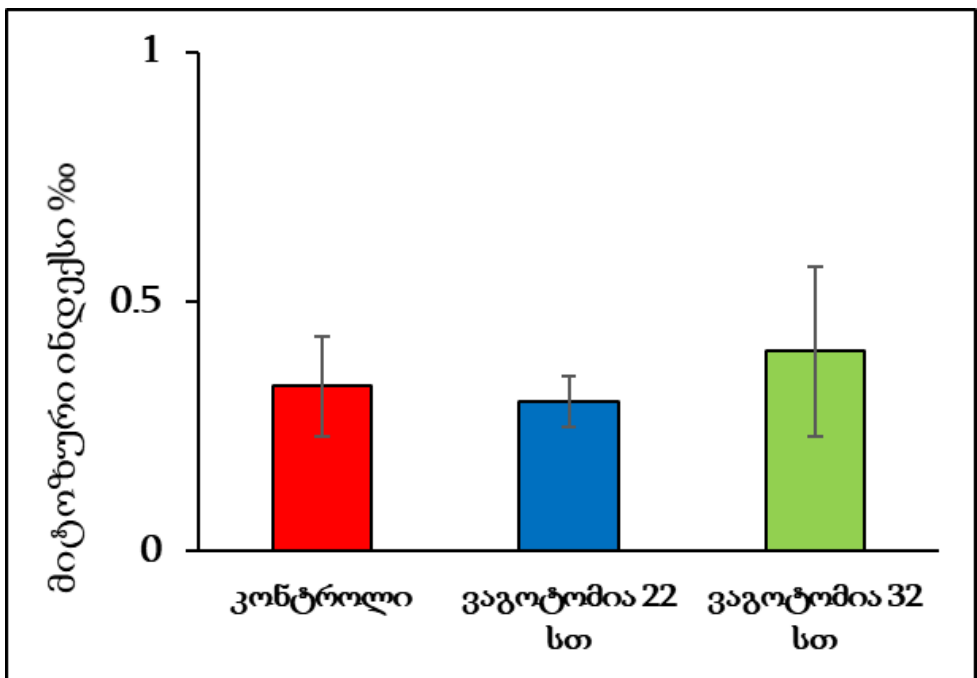
სურათი 2. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი.



სურათი 3. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 32-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი.



სურათი 4. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილებაზე ოპერაციიდან 22-ე და 32-ე სთ-ზე (* $p < 0.05$).



სურათი 5. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე და 32-ე სთ-ზე.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, პარალელურად შევაფასეთ, როგორც საკონტროლო, ასევე, საცდელი ჯგუფის ცხოველების ღვიძლში სხვადასხვა პლოიდობის ჰეპატოციტების რაოდენობრივი თანაფარდობის ცვლილება. გამოკვლევებით დადგინდა, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22 სთ-ში კონტროლთან შედარებით, ღვიძლის პარენქიმაში საშუალოდ ორჯერ იზრდება უჯრედები რაოდენობა დნმ-ის მაღალი შემცველობით (მაღალპლოიდური უჯრედები: 4cx2 და 8c). აღსანიშნავია, რომ ოპერაციიდან 32-ე საათზე, სავარაუდოდ სწორედ ამ უჯრედების გაყოფის გზით ხდება მათი რაოდენობის შემდგომი შემცირება და იზრდება უჯრედების რიცხვი დნმ-ის შემცველობით 2c (სურ. 4).

ამ მოსაზრების შესამოწმებლად, ზემოთ აღნიშნულ ვადებზე შევაფასეთ ღვიძლის ქსოვილის პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებები ჰეპატოციტების კოლხიციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრის გზით. აღმოჩნდა, რომ ოპერაციიდან როგორც 22-ე, ასევე, 32-ე საათებზე ჰეპატოციტების მიტოზური ინდექსი არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, რომელიც ზრდასრული ვირთაგვების ინტაქტურ ღვიძლში ჩვეულებრივ მერყეობს დიაპაზონში 0-1% (სურ. 5).

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიით გამოწვეულ ცვლილებებს სავარაუდოდ თან სდევს ორგანოზე ფუნქციური დატვირთვის გაზრდა. ამის საპასუხოდ ღვიძლში ოპერაციიდან უკვე 22-ე საათზე მცირედ, მაგრამ სარწმუნოდ იზრდება პარენქიმაში მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობა. ის ფაქტი, რომ მიტოზური აქტიურობის ზრდის გარეშე 22 სთ-ში მატულობს მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობა, უფლებას გვაძლევს ვივარაუდოთ, რომ ჰეპატოციტებში დნმ-ს კონცენტრაციის ჯერადი ზრდა ალტერნატიული მექანიზმით მიიღწევა. კერძოდ, პოლიპლოიდიზაციის კლასიკური მექანიზმის ანუ არასრული მიტოზის ნაცვლად, ჰეპატოციტებში აქტიურდება ე.წ. ენდორედუბლიკაციის მექანიზმი. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, დადგენილია, რომ სწორედ ამ მექანიზმს იყენებს ღვიძლი ჰორმონული დისბალანსის პირობებში, რომელიც ყალიბდება ორმხრივი ადრენალექტომიის შემდეგ. ავტორთა მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ ადრენალექტომიიდან 4 დღის შემდეგ ღვიძლის რეზექციიდან მე-6 საათზე ჰეპატოციტების მიტოზური ინდექსის მაჩვენებელი 40% -ს აღწევს. ოპერაციიდან 6 სთ-ში მიტოზური ინდექსის მნიშვნელოვანი გაზრდა G2-0 -

ფაზაში დაყოვნებულ უჯრედების საკუთრივ მიტოზის ფაზაში გადასვლით იქნა ახსნილი (Dzidziguri et al. 2005).

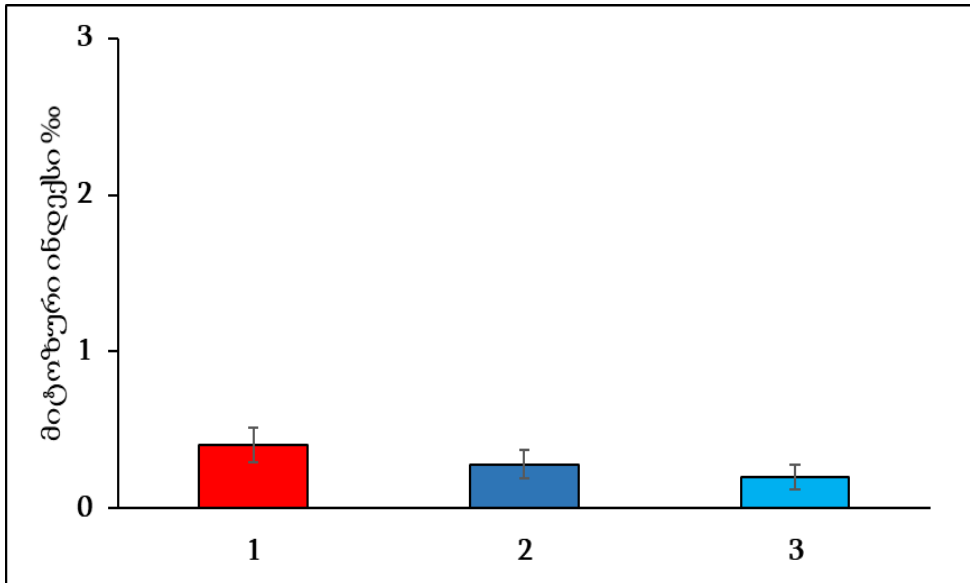
ამ მოსაზრების დასამტკიცებლად, ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში გამოვიყენეთ რეზეცირებული ღვიძლის მოდელი და ცხოველებს სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე სთ-ზე ჩავუტარეთ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია.

ამ მიზნით ცხოველები დავყავით სამ ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი - ინტაქტური ვირთაგვები; 2. I საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც ჩაუტარდათ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია (22სთ); 3. II საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე სთ-ზე ჩაუტარდათ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია (22სთ+6სთ).

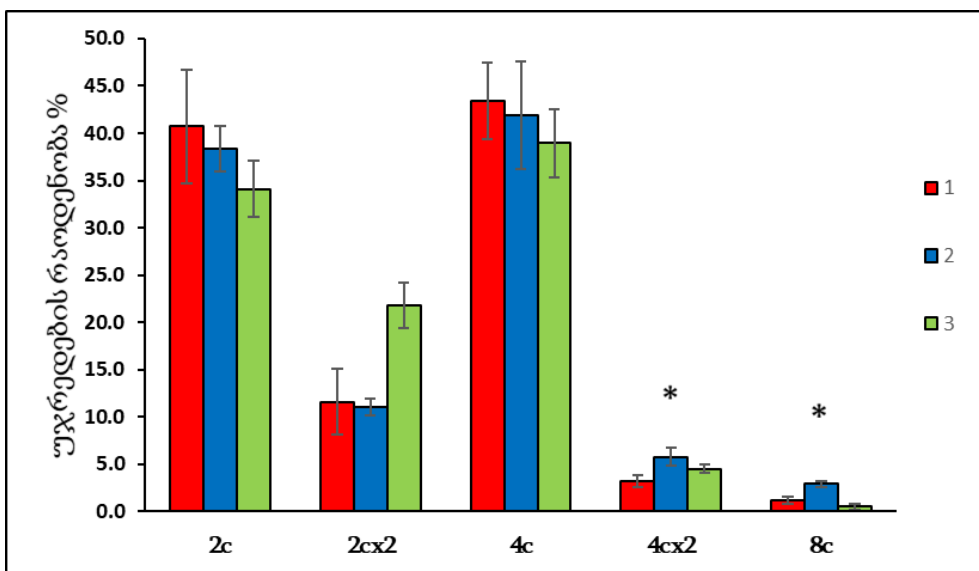
შევაფასეთ ღვიძლის პროლიფერაციული აქტიურობა. ექსპერიმენტების ამ სერიაში აღნიშნულ ჯგუფების ცხოველების ღვიძლში მიტოზური ინდექსის ცვლილება არ გამოვლი (სურ. 6).

ღვიძლის რეზექციიდან 6 სთ-ში არ იცვლება ასევე, სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის საპასუხოდ ღვიძლის პარენქიმაში აღმოცენებული მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობაც (სურ. 7).

რატომ არ გაიზარდა ამ შემთხვევაში ენდორედუბლიკაციის მექანიზმით მიღებული მაღალპლოიდური უჯრედების ხარჯზე მიტოზური ინდექსი, როგორც ეს მოხდა ორმხრივი ადრენალექტომიის მოდელზე? სავარაუდოდ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში ენდორედუბლიკაციის გზით წარმოქმნილი G_{2+0} უჯრედების M ფაზაში გადასვლა შეფერხდა, რაც შესაძლოა ღვიძლის პროლიფერაციული აქტიურობის დათრგუნვით არის გამოწვეული. ვინაიდან ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ ჰეპატოციტებში ღვიძლის ტოტის გადაჭრის შედეგად ითრგუნება პროლიფერაციული პროცესები, კერძოდ ნაჩვენებია, რომ ვაგოტომირებულ ვირთაგვებში მიტოზური ინდექსი მცირდება ჰეპატექტომიიდან 2 დღის შემდეგ (Sakaguchi and Liu 2002). თუმცა გამოკვლევები გვიჩვენებს, რომ ვაგუსსპეციფიური ეფექტი მხოლოდ აფერხებს და სრულად არ თრგუნავს ღვიძლის რეგენერაციას. კვლევებიდან ცნობილი გახდა, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია მხოლოდ პირველი 70 საათის მანძილზე ანელებს ღვიძლის რეგენერაციის პროცესს (Qemoklidze et al. 2009).



სურათი 6. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილება: 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; 2. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22სთ; 3. პარციალური ჰეპატექტომია 22 სთ-იანი სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან მე-6 სთ-ზე.



სურათი 7. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვას ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის და ჰეპატექტომიის შემდეგ: 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; 2. I საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22 სთ; 3. II საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია (22 სთ) + ჰეპატექტომია 6 სთ; (* p<0.05).

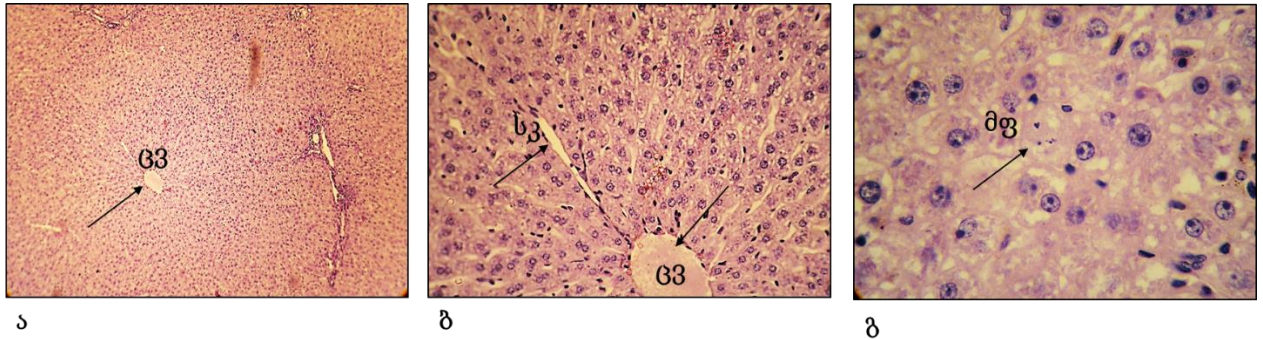
ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შევისწავლეთ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ღვიძლში რეზექციის საპასუხოდ (ნაწილობრივი ჰეპატექტომია) აღძრულ რეგენერაციულ პროცესებზე ადრეულ ვადებზე, კერძოდ ოპერაციიდან 22-ე და 32-ე საათებზე. ამისათვის ექსპერიმენტისთვის ცხოველები დაყავით 3 ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი - ინტაქტური ცხოველები; 2. I საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც ჩავუტარეთ მხოლოდ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია; 3. II საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც ერთდროულად ჩავუტარეთ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია და ღვიძლის ნაწილობრივი რეზექცია.

მე-8 სურათზე მოყვანილი მიკროფოტოებიდან ნათლად ჩანს, რომ I საცდელი ჯგუფის ცხოველებში (რომელთაც ჩავუტარეთ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია) რეზექციიდან 22-ე ღვიძლის ქსოვილს რადიალური შენება შენარჩუნებულია. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის კლასიკურ წილაკში განირჩევა ოვალური ფორმის ღრუ: ცენტრალური ვენა. ცენტრალური ვენიდან გამომავალი სინუსოიდური კაპილარები გაფართოვებულია. იკვეთება რეზექციის შედეგად აღმოცენებული პირველი მიტოზური ფიგურები (სურ. 8).

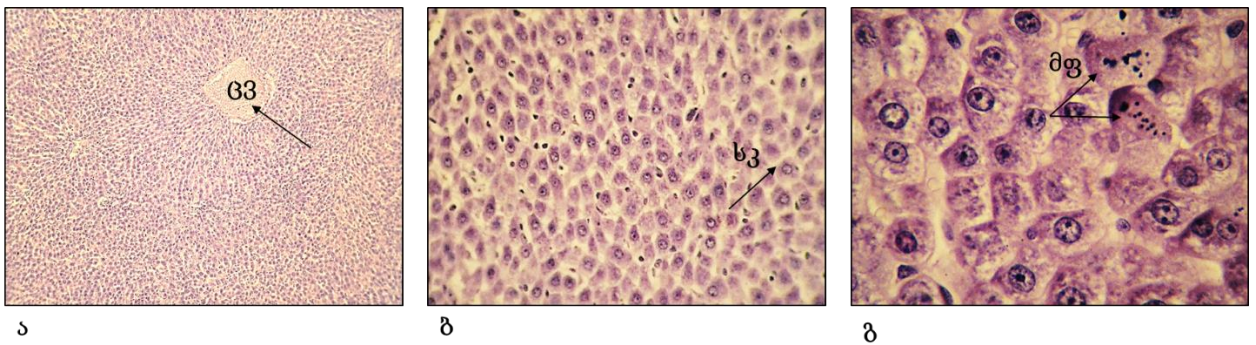
I საცდელი ჯგუფის ცხოველებში ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში ნათლად ჩანს მიტოზური ფიგურები (სურ. 9).

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის შედეგად რეზექცირებულ ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში არსებითი ცვლილებები არ შეინიშნება. მე-10 სურათზე წარმოდგენილია ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილის ამსახველი მიკროფოტოები ერთდროულად ჩატარებული პარციალური ჰეპატექტომიის და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომის ოპერაციიდან 22-ე სთ-ზე. ღვიძლის წილაკს შენარჩუნებული აქვს რადიალური არქიტექტონიკა. ჰეპატოციტები ინარჩუნებენ ტიპურ სტრუქტურას (სურ. 10).

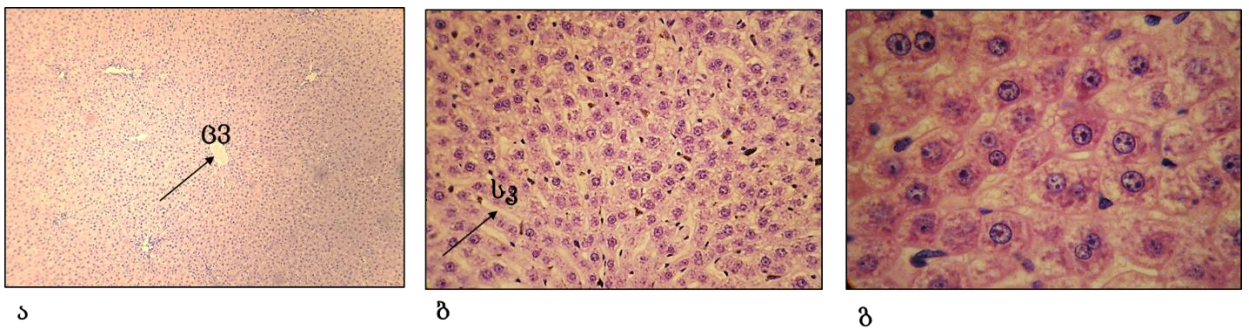
ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში არსებითი ცვლილებები არ ვლინდება მაგრამ იკვეთება მაღალპლოიდური უჯრედების მიტოზური ფიგურები (სურ. 11).



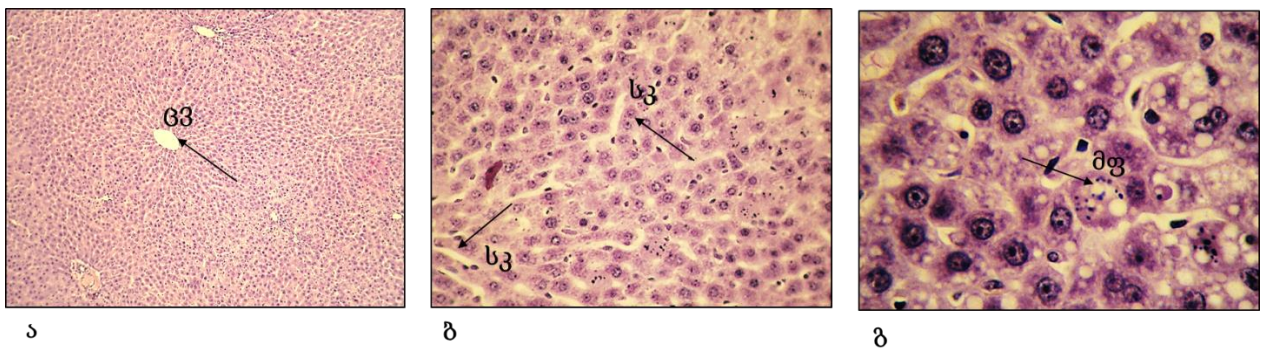
სურათი 8. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი; მფ - მიტოზური ფიგურა.



სურათი 9. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა პარციალური ჰეპატექტომიიდან 32-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი, მფ - მიტოზური ფიგურა.



სურათი 10. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი.



სურათი 11. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 32სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი; მფ - მიტოზური ფიგურა.

ჩავატარეთ ასევე აღნიშნული ჯგუფის ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრიული ანალიზი (ცხრილი 2).

ცხრილი 2. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები რეზექციიდან 22-ე და 32-ე-სთ-ზე (* p<0.05).

ჯგუფები	ინტაქტური	პპ 22სთ	პპ 32სთ	სვ+პპ 22სთ	სვ+პპ 32სთ
ჰეპატოციტების ფართობი (მკმ) ²	306±11	334±12*	310±6	331±10	316±13
ჰეპატოციტების ბირთვების ფართობი (მკმ) ²	44±3	50±2*	54±2*	50±2*	48±2

ღვიძლის ქსოვილის უჯრედების და ბირთვების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, რომ პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22სთ-ში კონტროლთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა ჰეპატოციტების და მათი ბირთვების ფართობები. ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე კი კონტროლთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა მხოლოდ ბირთვების ფართობი. სუბდიაფრაგმულ ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე კონტროლთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა მხოლოდ ბირთვების ფართობი. ამავე საცდელ ჯგუფში ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე კონტროლთან შედარებით უჯრედების და ბირთვების ფართობი არ იცვლება (ცხრილი 2).

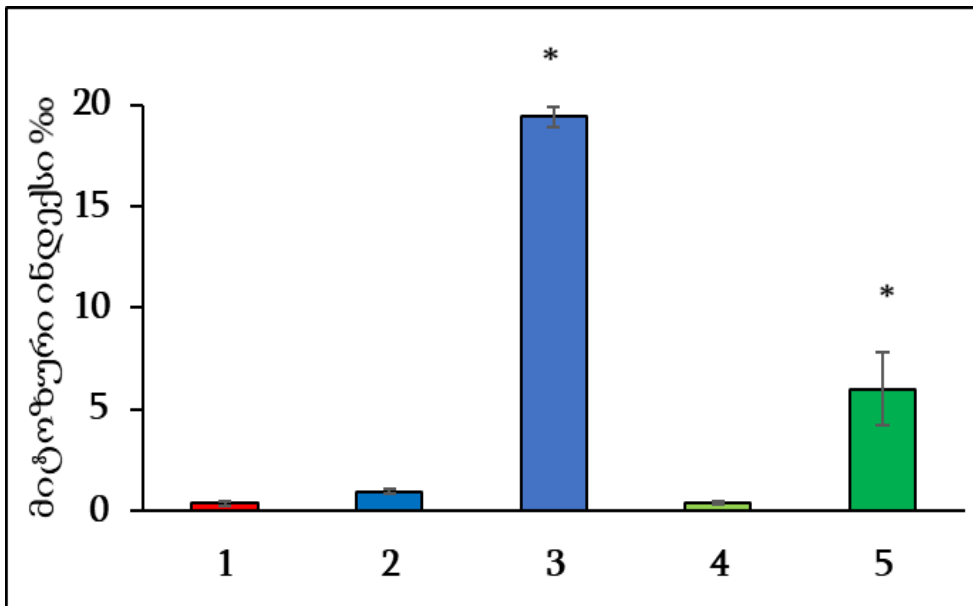
აღნიშნული შედეგებიდან გამომდინარე შევისწავლეთ ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობა. ღვიძლის პროლიფერაციული აქტიურობის შესაფასებლად განვსაზღვრეთ ჰეპატოციტების მიტოზური ინდექსი. ნაჩვენები იქნა, რომ ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის მაჩვენებელი, რომელიც ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე იწყებს მატებას, 32სთ-ზე სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაზრდილია საკონტროლო მაჩვენებელთან

შედარებით. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის შედეგად კი ღვიძლში შეფერხებულია პროლიფერაციული პროცესები. 32 სთ-ის შედეგებით მიტოზური ინდექსი შედარებით დაბალია ვაგოტომირებულ და ჰეპატექტომირებულ ვირთაგვებში იმ ცხოველებთან შედარებით, რომელთაც ჩაუტარდათ მხოლოდ ღვიძლის ნაწილობრივი რეზექცია (სურ. 12).

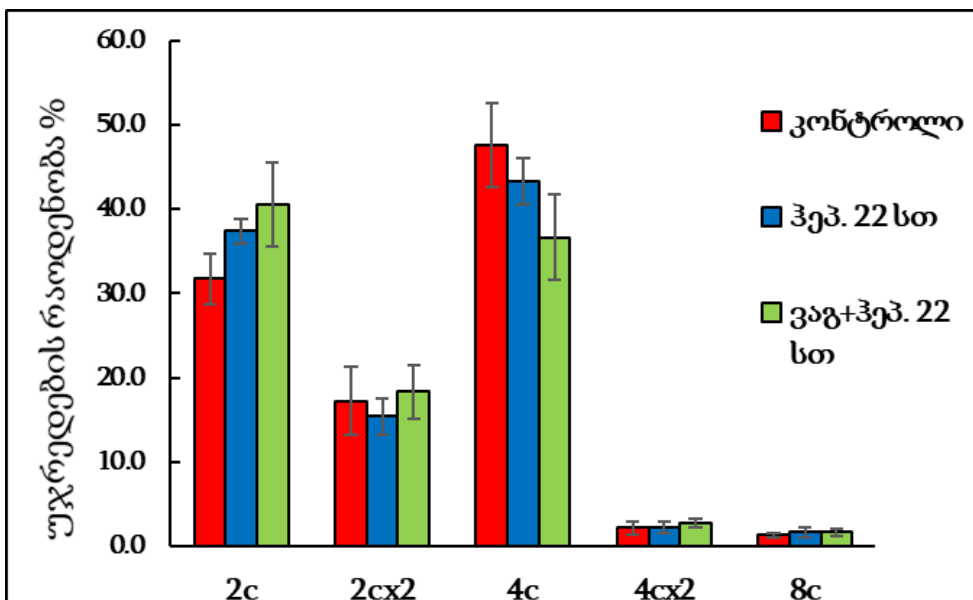
ჩვენს მიერ მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია აფერხებს ღვიძლში რეზექციის საპასუხოდ (ნაწილობრივი ჰეპატექტომია) აღძრულ რეგენერაციულ პროცესებს, როგორც ეს აღწერილია ლიტერატურაში (Ohtake et al. 1993). ლიტერატურიდან ასევე, ცნობილია, რომ როგორც ღვიძლის, ასევე სხვა ორგანოების (თირკმელები, პანკრეასი და სხვა) რეგენერაცია ცთომილი ნერვიდან გამონთავისუფლებული ჰეპატოციტების ზრდის ფაქტორით რეგულირდება (Siu 2004). გარდა ამისა, ცთომილი ნერვის, მაკროფაგების და ჰეპატოციტების კავშირით აქტიურდება FoxM1 სასიგნალო გზა, რომელიც უზრუნველყოფს უჯრედულ ციკლის სხვადასხვა ფაზებში გადასვლას, მათ შორის G₂-M-ში (Izumi et al. 2018). ყოველივე ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე, ჩვენს მიერ მიღებული და ასევე ლიტერატურული მონაცემებით შეიძლება აიხსნას სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში ენდორედუბლიკაციის გზით წარმოქმნილი G₂-0 უჯრედების M ფაზაში გადასვლის შეფერხება.

საინტერესოა პროლიფერაციის შეფერხების გამო ხომ არ ირთვება ღვიძლში რეგენერაციის ალტერნატიული გზა - პოლიპლოიდია.

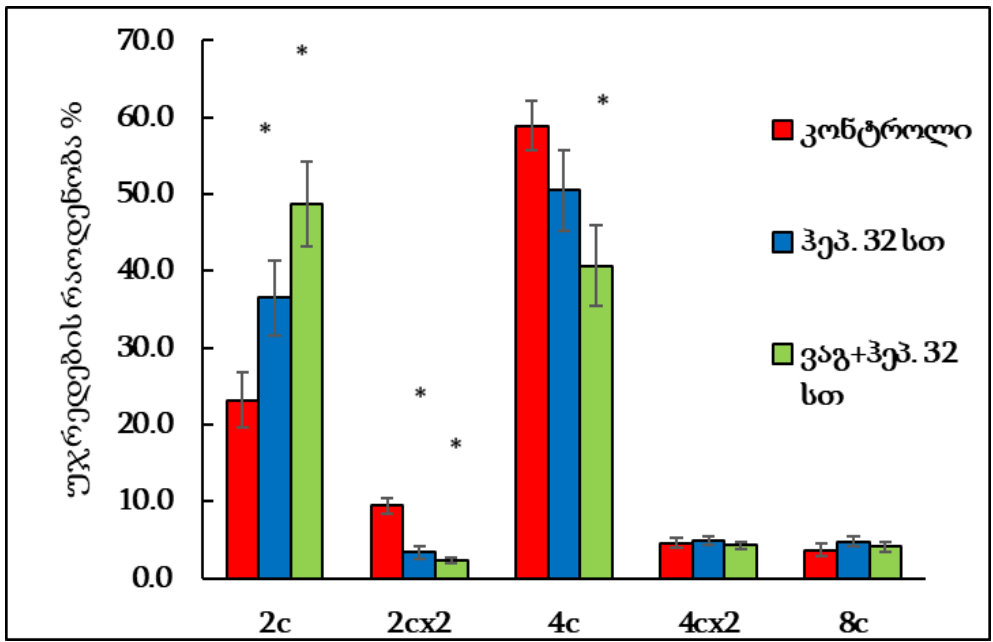
ღვიძლის უჯრედებში დნმ-ის რაოდენობის შეფასების შედეგად ოპერაციებიდან 22-ე სთ-ზე პოლიპლოიდური უჯრედების სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება საცდელ ჯგუფებში არ გამოვლინდა (სურ. 13). ოპერაციებიდან 32-ე სთ-ზე როგორც I ასევე, II საცდელი ჯგუფის ცხოველებში საკონტროლო ჯგუფის ცხოველების შესაბამის მაჩვენებელთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ გაიზარდა დიპლოიდური (2c) უჯრედების რაოდენობა და შემცირდა 2cx2 უჯრედები (სურ. 14).



სურათი 12. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში აღდგენითი ზრდის საწყის ეტაპზე სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის გავლენა ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე. 1. კონტროლი; 2. პარციალური ჰეპატექტომია 22 სთ; 3. პარციალური ჰეპატექტომია 32 სთ; 4. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომია 22სთ; 5. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომია 32სთ; (* p<0.05).



სურათი 13. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პროლიფერაციის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე.



სურათი 14. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 32-ე სთ-ზე (* p<0.05)..

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში ჰეპატოციტების მიტოზური აქტიურობის მხოლოდ ნაწილობრივი შეფერხება და მათი ბირთვების ფართობების ზრდა იმაზე მიუთითებს, რომ ცოთმილი ნერვის რეზექციის პირობებში ღვიძლში მასის და ფუნქციის აღდგენა უჯრედების პროლიფერაციის და ჰიპერტროფიის პროცესების აქტივაციით მიიღწევა (რეგენერაციის კლასიკური მოდელი).

3.2 ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის პარენქიმული უჯრედებში ქოლესტაზის შედეგად გამოწვეული კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმები

სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების ძირითადი კანონზომიერებების დასადგენად, კვლევის შემდგომ ეტაპზე შევარჩიეთ ქოლესტაზური ღვიძლის ექსპერიმენტული მოდელი. ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, თეთრი ზრდასრული ვირთაგვების მაგალითზე ნაჩვენებია, რომ ნაღვლის საერთო სადინარის ლიგირებიდან მე-4 დღეს ქოლესტაზურ ღვიძლში იზრდება ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობა. კერძოდ, მიტოზური ინდექსი ოთხ დღეში 40 %-ს აღწევს. აღსანიშნავია, რომ აღნიშნულ ვადაზე ღვიძლის პარენქიმაში ასევე იზრდება მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობრივი შემცველობა, რაც იმაზე მუთითებს, რომ ნაღვლის საერთო სადინარის ლიგირებით ღვიძლში განვითარებული დესტრუქციული პროცესების საპასუხოდ, შეიძლება ვიფიქროთ, რომ ქსოვილის განახლება რეგენერაციის კლასიკური გზით ხორციელდება (Bakuradze 2006). ამავე დროს, არ არის შესწავლილი უფრო ადრეული ეტაპები. აქედან გამომდინარე, კვლევის შემდგომ ეტაპზე გამოვიყენეთ ქოლესტაზური ღვიძლის ექსპერიმენტული მოდელი და შევეცადეთ გამოგვევლინა ოპერაციიდან პირველი ორი დღის განმავლობაში ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმების აქტივაციის თავისებურებები.

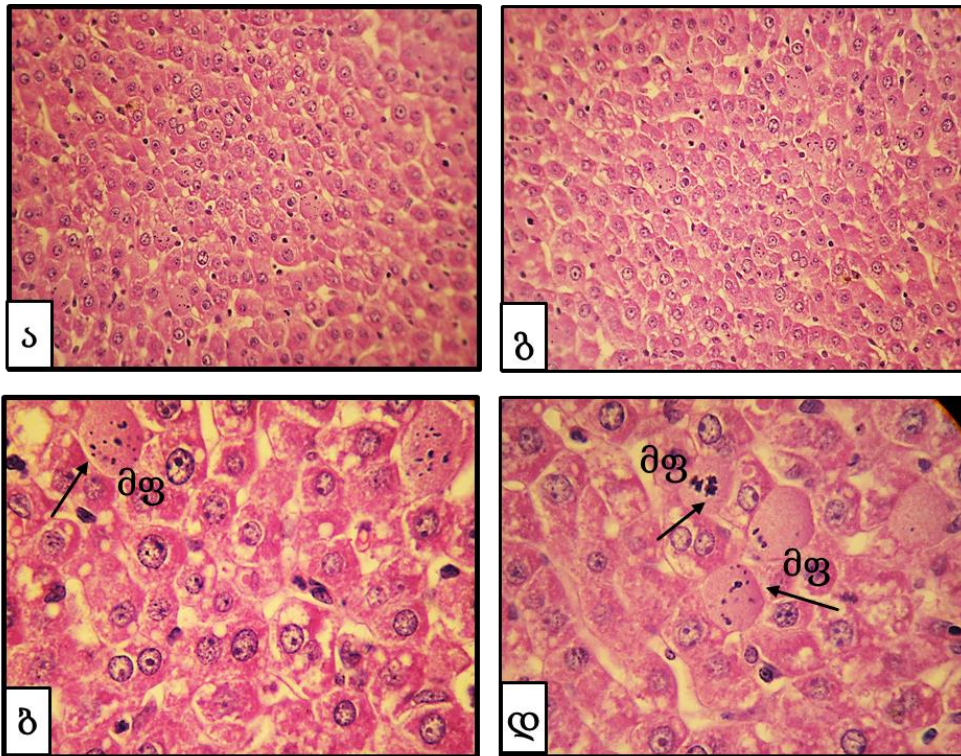
ღვიძლის მორფოფუნქციურ აქტიურობაზე ქოლესტაზის ზემოქმედების შესაფასებლად ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში ცხოველები დაყვავით ორ ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი - ინტაქტური ვირთაგვები; 2. საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც ჩავუტარეთ ნაღვლის საერთო სადინარის ლიგირება. საკვლევი მასალა - ღვიძლის ქსოვილი ავიღეთ ოპერაციიდან 24-ე და 48-ე საათებზე.

ლიტერატურული მონაცემებით ნსს ლიგირება ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში ჰეპატოციტების დისტროფიული და ნეკროზული ცვლილებების განვითარებას განაპირობებს (Большая мед. энцикл. 1986). აქედან გამომდინარე, თავდაპირველად ღვიძლის ქსოვილის პარაფინის ანათლებიდან დამზადებულ პრეპარატების მიკროსკოპული გამოკვლევებით ჩატარდა ინტაქტური და საცდელი ცხოველების ორგანოს ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილებების შედარებითი შეფასება. გამოვლინდა, რომ ქოლესტაზური ღვიძლისთვის

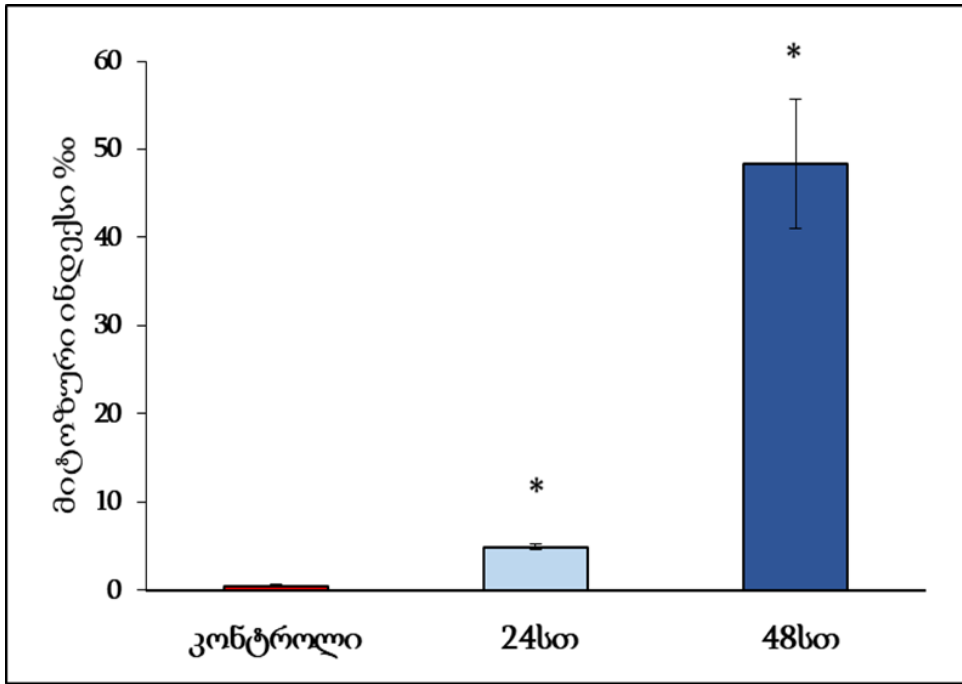
დამახასიათებელი სინოსოიდური კაპილარების სანათურის ცვლილებასთან ერთად, ცალკეული ჰეპატოციტების ციტოპლაზმაში აღინიშნება დისეს სივრცის გაფართოება. ოპერაციიდან 48-სთ-ზე ჰისტოარქიტექტონიკაში განვითარებული ცვლილებები კიდევ უფრო მკვეთრად არის გამოხატული. გარდა ამისა, ოპერაციიდან ორივე ვადაზე იკვეთება მიტოზური ფიგურები (სურ. 15).

ნსს-ის გადაკეტიდან 24-ე საათზე ღვიძლში აღინიშნება პარენქიმული უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის მცირე, მაგრამ სტატისტიკურად სარწმუნო მატება. აღსანიშნავია, რომ ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობა მნიშვნელოვნად იზრდება ოპერაციიდან 48-ე საათზე (სურ. 16).

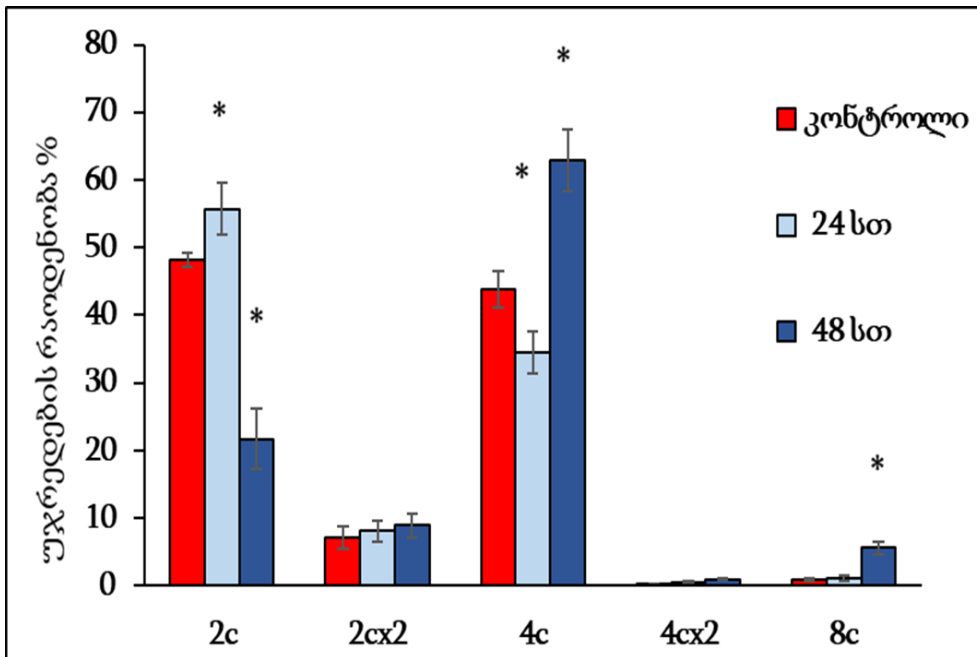
აქედან გამომდინარე, შევისწავლეთ სხვადასხვა პლოიდობის ჰეპატოციტების რაოდენობრივი თანაფარდობის ცვლილება. გამოვლინდა, რომ ნსს-ის ლიგირებიდან 24 სთ-ში იზრდება დიპლოიდური უჯრედების პროცენტული წილი და მცირდება ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობა (4c), რითიც აიხსნება აღნიშნულ ვადაზე მიტოზური ინდექსის მცირე, მაგრამ სარწმუნო მატება. ნაღვლის საერთო სადინარის ლიგირება იწვევს პროლიფერაციის პროცესების სტიმულაციას ღვიძლში ქოლესტაზიდან უკვე 24-ე სთ-ზე. გამოკვლევებით ასევე დადგინდა, რომ საცდელი ჯგუფის ცხოველების ღვიძლის პარენქიმულ უჯრედებში ნაღვლის საერთო სადინარის ლიგირებიდან 48 სთ-ში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება დიპლოიდური უჯრედების (2c) რაოდენობა და მატულობს ტეტრაპლოიდური (4c) და ოქტაპლოიდური (8c) უჯრედების რაოდენობა (სურ. 17).



სურათი 15. ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა (ა, გ-40X10, ბ, დ-100X10): ა, ბ - ქოლესტაზური ღვიძლი 24-ე სთ-ზე; გ, დ - ქოლესტაზური ღვიძლი 48-ე სთ-ზე.



სურათი 16. ქოლესტაზის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის პროლიფერაციულ აქტივობაზე ოპერაციიდან 24-ე და 48-ე სთ-ზე (* p<0.05).



სურათი 17. ქოლესტაზის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე ოპერაციიდან 24-ე და 48-ე სთ-ზე (* p<0.05).

კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ქოლესტაზის საწყის ეტაპზე ღვიძლში განვითარებული დესტრუქციული პროცესების ხარისხიდან გამომდინარე, რაც სავარაუდოდ უჯრედული მასის გარკვეული ნაწილის დაკარგვას გამოიწვევდა, კომპენსატორული პროცესები უჯრედების გაყოფის ანუ პროლიფერაციის სტიმულაციით იწყება. ორგანოზე გაზრდილ ფუნქციური დატვირთვის უკვე 48-ე სთ-ზე თან სდევს მაღალპლოიდური (4c და 8c) უჯრედების რაოდენობრივი მატება (სურ. 17). ამ ვადაზე ჰეპატოციტების მიტოზური ინდექსის ძალიან მაღალი მაჩვენებელი სავარაუდოდ პოლიპლოიდიზაციის კლასიკური გზით (არასრული მოტოზი) მიმდინარეობაზე მიუთითებს.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ნსს-ის ლიგირების შედეგად განვითარებული დესტრუქციული პროცესებით გამოწვეული გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვის საპასუხოდ ქოლესტაზურ ღვიძლში რეზექციურულთან შედარებით კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესები განსხვავებული კინეტიკით მიმდინარეობს.

3.3 ცალმხრივი ნეფრექტომით გამოწვეული კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების აქტივაციის თავისებურებები ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში

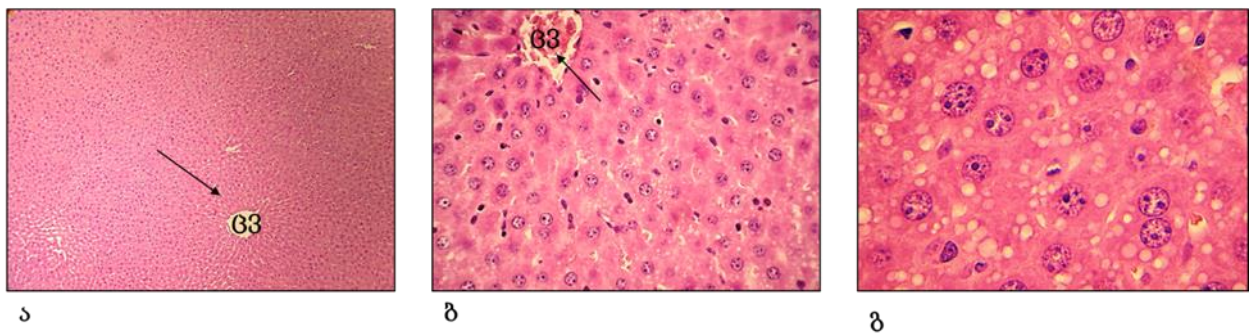
თანამედროვე ეტაპზე განსაკუთრებული მნიშვნელობა შეიძინა როგორც ცალკეულ ორგანოთა, ასევე ორგანოთა შორის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მექანიზმების კვლევამ. მათი შესწავლისას განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება ისეთ ორგანოებს, როგორებიც არის: ღვიძლი და თირკმელები. ამ ორგანოებში მიმდინარე როგორც რთული მეტაბოლიტური გარდაქმნები, ასევე დეტოქსიკაციისა და ფილტრაციის პროცესები, უზრუნველყოფენ ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას. (Хвастунов и др. 2015). პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც ვითარდება ღვიძლის დაზიანების დროს და ვლინდება თირკმლის ფუნქციების დარღვევაში მწვავე უკმარისობის ჩათვლით, დაახლოებით 100 წელია ცნობილია სახელწოდებით ჰეპატორენალური სინდრომი (Митина и др. 2010). ასევე, ექსპერიმენტულ ცხოველებსა და პაციენტებზე დაკვირვებით, გამოვლენილია თირკმლის რეზექციის საპასუხოდ ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვით გამოწვეული ფარული ჰეპატოპათია (Слесаренко 1985).

სწორედ ამიტომ გადავწყვიტეთ შეგვესწავლა მარჯვენა თირკმლის რეზექციის საპასუხოდ ღვიძლში აღძრული მორფოფუნქციური ცვლილებები. ცხოველები დავყავით ორ ჯგუფად: 1. საკონტროლო - ინტაქტური ცხოველები; 2. საცდელი - ცხოველები, რომლთაც ჩავუტარეთ მარჯვენა თირკმლის რეზექცია. სკვლევი მასალა - ღვიძლის და თირკმლის ქსოვილი ავიღეთ ოპერაციიდან 48-ე, 56-ე და 72-ე სთ-ზე.

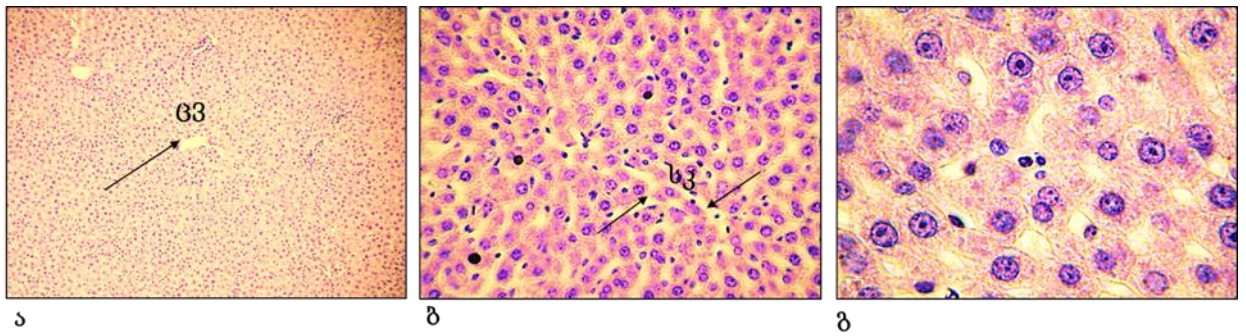
თავდაპირველად შევისწავლეთ ინტაქტური და საცდელი ცხოველების ღვიძლის და თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილებები დინამიკაში. სურათებზე 18 ა, ბ და გ წარმოდგენილია ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლისთვის დამახასიათებელი ტიპიური ჰისტოარქიტექტონიკა. კერძოდ, მიკროფოტოზე კარგად განირჩევა კლასიკური წილაკოვანი შენება, წილაკებში ვხედავთ: ოვალური ფორმის ღრუს - ცენტრალურ ვენას (ცვ), რომელიც წილაკის ცენტრში არის მოთავსებული; ცენტრალური ვენისკენ პერიფერიიდან მომავალი ღვიძლის ფირფიტების ჭიმებს, ბაგირაკებს; ბაგირაკებში ერთ ან ორ რიგად შეკრებილ პოლიგონურ ფორმის პარენქიმულ უჯრედებს - ჰეპატოციტებს (როგორც ერთი, ისე ორბირთვიანები); ღვიძლის ფირფიტებს შორის განთავსებულ სინუსოიდურ კაპილარებს (სურ. 18).

როგორ იცვლება საცდელი ჯგუფის ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის ამოკვეთის შემდეგ?

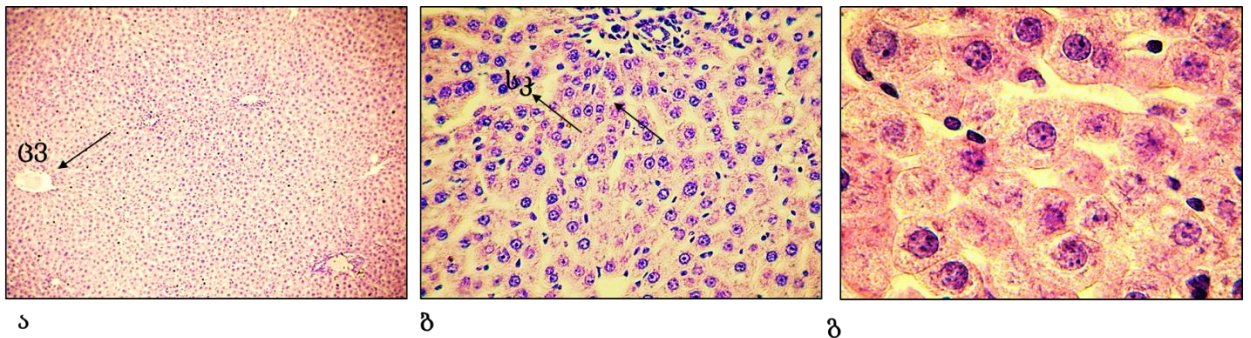
გამოკვლევებით დადგინდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48 საათში ინტაქტურთან შედარებით ღვიძლის მიკროსკოპული სურათი მცირედ, მაგრამ მაინც არის შეცვლილი. მთლიანობაში ორგანოს რადიალური შენება შენარჩუნებულია ამასთან, აღინიშნება სინუსოიდების და ღვიძლის ფირფიტების ურთიერთობის ცვლილება. კერძოდ, კარგად ჩანს მცირედ გაფართოებული სინუსოიდები (სურ. 19), რაც ოპერაციიდან რაც ოპერაციიდან 56-ე (სურ. 20) და 72-ე საათზე უფრო თვალსაჩინოდ არის გამოხატული (სურ. 21).



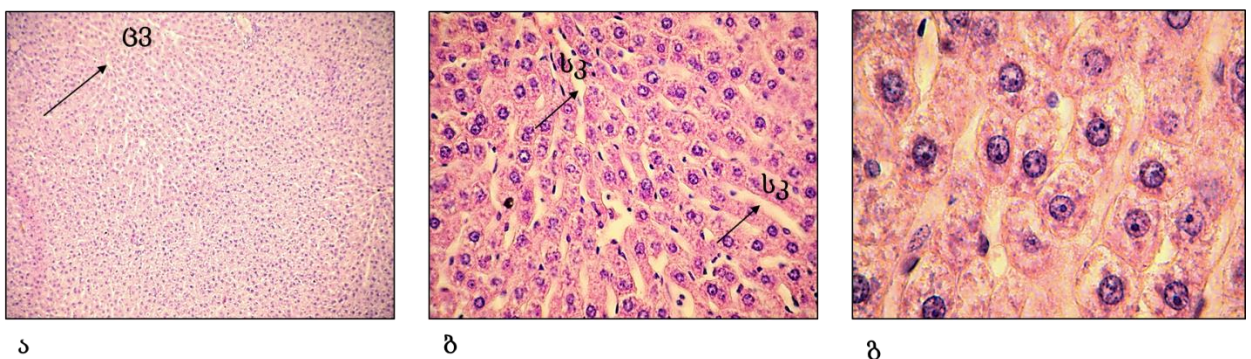
სურათი 18. ზრდასრული ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა.



სურათი 19. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 48-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი.



სურათი 20. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 56-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა.



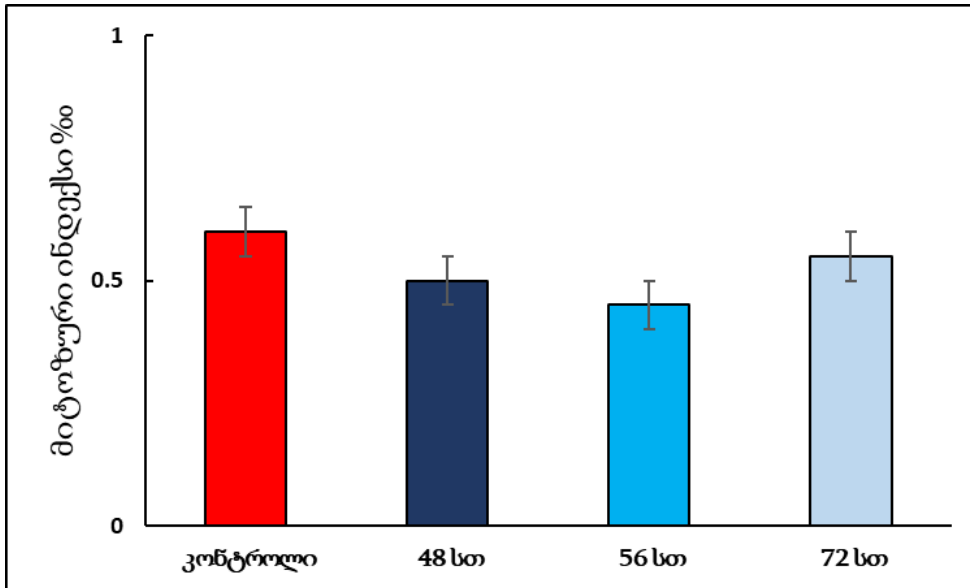
სურათი 21. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 72-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); ცვ - ცენტრალური ვენა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი.

აღნიშნული ცვლილებების ფონზე შევაფასეთ ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობა. გამოვლინდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომია პირველი სამი დღის განმავლობაში (48-ე, 56-ე და 72-ე სთ) არ იწვევს საცდელი ჯგუფის ცხოველების ღვიძლის უჯრედების კოლხიციური მიტოზური ინდექსის ცვლილებას (სურ. 22).

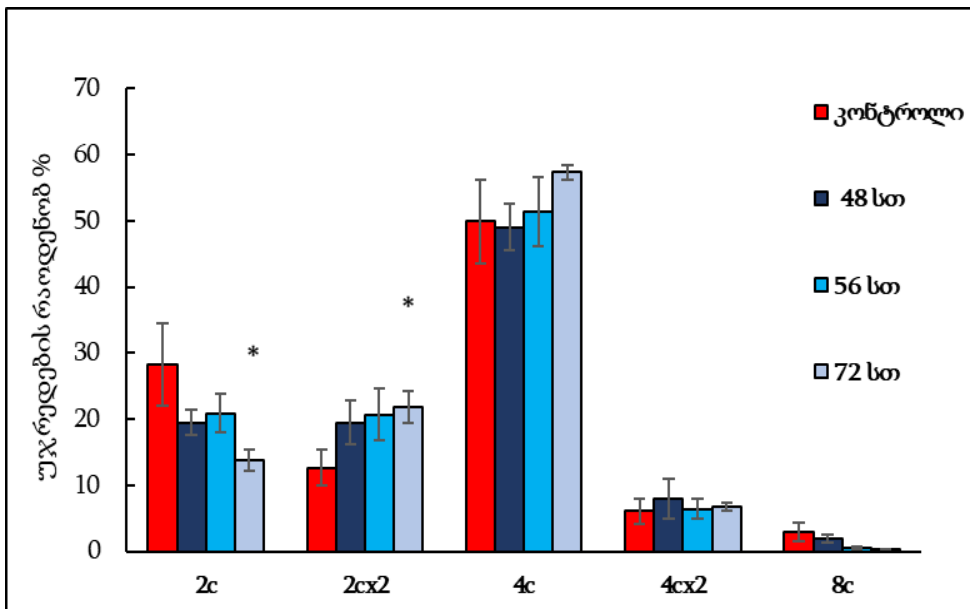
ამავე დროს, გარკვეული სტრუქტურული ცვლილებები გამოვლინდა ჰეპატოციტების და მათი ბირთვების მორფომეტრიული ანალიზის შედეგად. კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე ღვიძლში კონტროლთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ჰეპატოციტების და მათი ბირთვების ფართობები. აღნიშნული მაჩვენებლები უცვლელი რჩება ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე სთ-ზე (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები ოპერაციიდან 48-ე, 56-ე და 72-ე სთ-ზე (* p<0.05).

	ჰეპატოციტების ფართობი (მკმ) ²	ჰეპატოციტების ბირთვის ფართობი (მკმ) ²
ინტაქტური	259±2,7	35±1
48 სთ-ზე	372±9*	54±3,5*
56 სთ-ზე	360±9*	53±2,4*
72 სთ-ზე	381±21*	55±3,4*



სურათი 22. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე დინამიკაში.



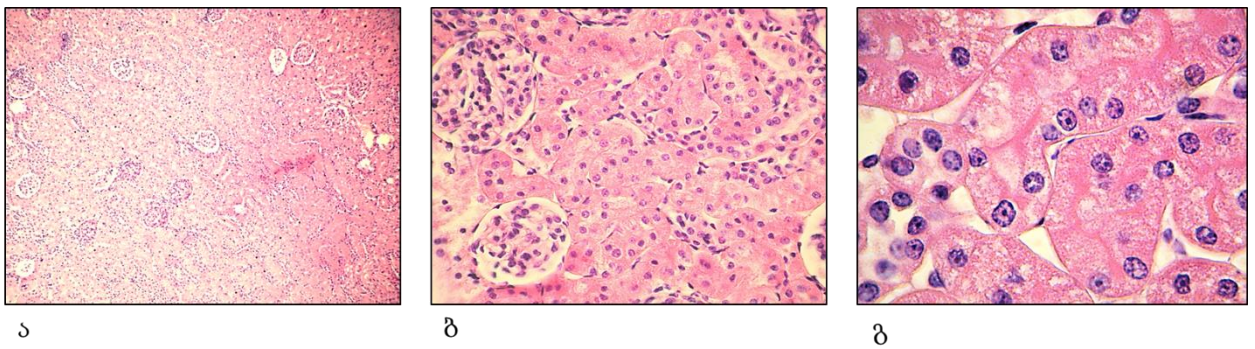
სურათი 23. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე დინამიკაში (* p<0.05).

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობით (მაგ. ალიმენტური დისლიპიდემის მოდელი) გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვა საწყის ეტაპზე ღვიძლში პოლიპლოიდიზაციის ინიცირებას იწვევს (Bivalkevich et al. 2009). აქედან გამომდინარე, შვეისწავლეთ საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველების ღვიძლში სხვადასხვა პლოიდობის ჰეპატოციტების რაოდენობრივი თანაფარდობის ცვლილება. გამოვლინდა, რომ ოპერაციიდან 48-ე და 56-ე სთ-ზე სხვადასხვა პლოიდობის ჰეპატოციტების თანაფარდობა ინტაქტურთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება. ოპერაციიდან 72-ე საათზე სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღინიშნება მხოლოდ დიპლოიდური და ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების შემთხვევაში. კერძოდ, სტატისტიკურად სარწმუნოდ შემცირდა დიპლოიდური (2c) და გაიზარდა ტეტრაპლოიდური (2cx2) უჯრედები, ხოლო უცვლელი დარჩა 4c, 4cx2 და 8c უჯრედების რაოდენობა (სურ. 23).

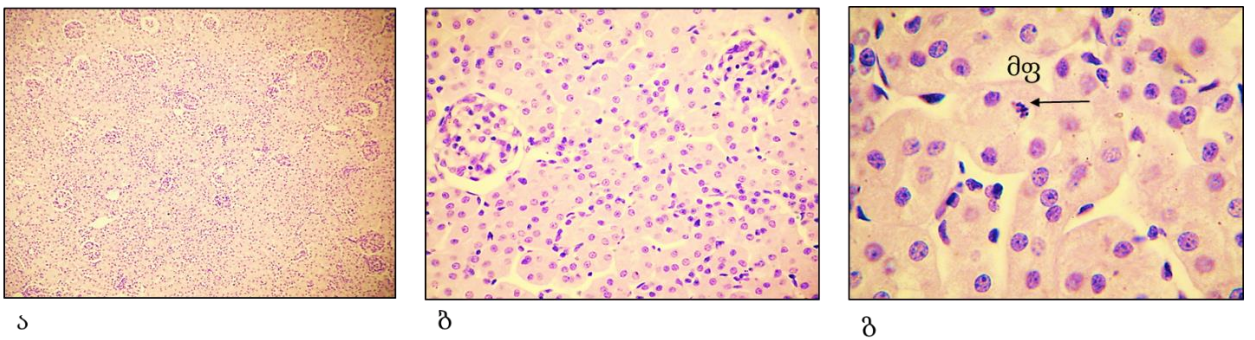
მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეულ ფუნქციურ დატვირთვას ღვიძლი მაღალპლოიდური უჯრედების (2cx2) რაოდენობის გაზრდით პასუხობს რაც პოლიპლოიდიზაციის კლასიკური გზით (არასრული მოტოზი) მიმდინარეობაზე მიუთითებს.

პარალელურად შევაფასეთ, თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან ზემოთ აღნიშნულ ვადებზე. სურათი 24 წარმოდგენილ მიკროფოტოებზე ნაჩვენებია ინტაქტური ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა. მცირე გადიდებაზე დაიმზირება სივრცეში თირკმლის მილაკების და სისხლძარღვოვანი გორგლის ტიპური განაწილება (სურ. 24 ა, ბ, გ). სურათიდან ჩანს, რომ ნეფრონების დისტალური და პროქსიმალური მილაკების სტრუქტურა არ არის დარღვეული. მათ სანათურებში კარგად განირჩევა თირკმლის ეპითელიოციტები ეუქრომატინული ბირთვითა და ზომიერად აქტიური ბირთვაკებით (სურ. 24 ბ და გ).

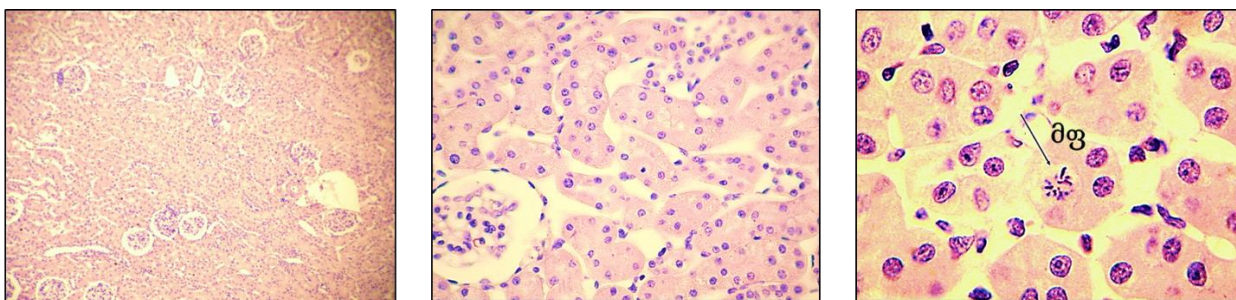
ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე თვალსაჩინო ცვლილებები არ ვლინდება, მაგრამ აღინიშნება ეპითელიოციტების პროლიფერაცია, რაზეც მიუთითებს მეტაფაზური ქრომოსომების არსებობა (სურ. 25), რაც შეიძლება ორგანოზე ფუნქციური დატვირთვის გაზრდით იყოს განპირობებული.



სურათი 24. ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10).



სურათი 25. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 48-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); მგ - მიტოზური ფიგურა.

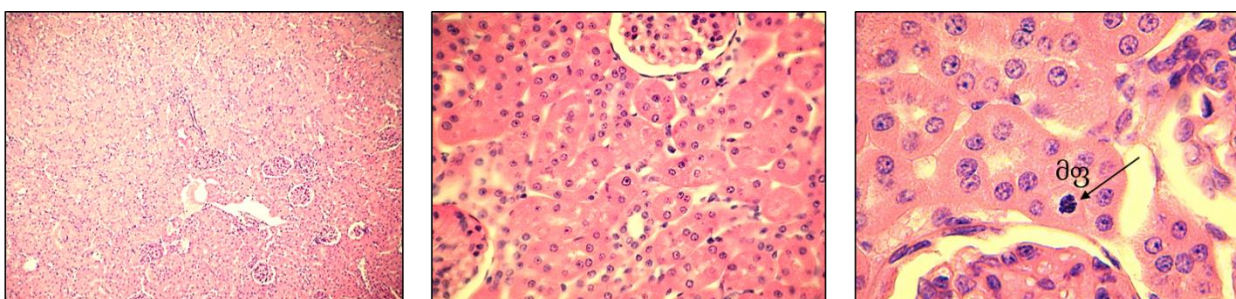


ა

ბ

გ

სურათი 26. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 56-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); მფ - მიტოზური ფიგურა.



ა

ბ

გ

სურათი 27. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან 72-ე სთ-ზე (ა-10X10, ბ-40X10, გ-100X10); მფ - მიტოზური ფიგურა.

ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე საათებზე დარჩენილი თირკმლის ქსოვილში აღინიშნება მცირედი სტრუქტურული ცვლილებები, თუმცა აშკარად გამოხატული დესტრუქცია არ ვლინდება (სურ. 26 და 27).

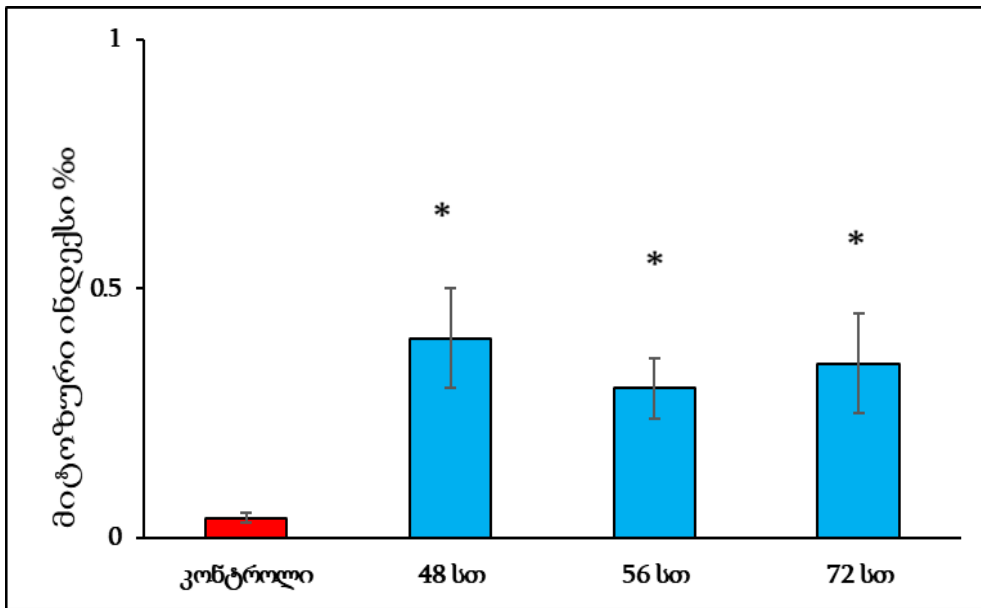
აღნიშნული ცვლილებების ფონზე შევაფასეთ თირკმლის პარენქიმული უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობა. ლიტერატურული მონაცემებით, ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ დარჩენილი თირკმლის ქსოვილში აღინიშნება მიტოზური აქტივობის ზრდა, რომელიც პიკს ოპერაციიდან 48-ე საათზე აღწევს (Phillips and Leong 1967). ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით კიდეც ერთხელ ნაჩვენები იქნა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომია დარჩენილ თირკმლში ნეფროციტების მიტოზური აქტიურობის სტიმულაციას იწვევს. კერძოდ, საცდელი ჯგუფის ცხოველებში ინტექტურ ცხოველებთან შედარებით ოპერაციიდან 48 სთ-ში სარწმუნოდ იზრდება თირკმლის ეპითელიოციტების მიტოზური ინდექსი და ეს მაჩვენებელი შენარჩუნებულია ოპერაციიდან შემდგომ ვადებზეც (სურ. 28).

აღნიშნული ცვლილებების ფონზე ჩავატარეთ თირკმლის ქსოვილში უჯრედების და ბირთვების მორფომეტრიული ანალიზი. გამოვლინდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე თირკმელში კონტროლთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ნეფროციტების ფართობი. ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ნეფროციტების ფართობი ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე საათებზე (ცხრილი 4).

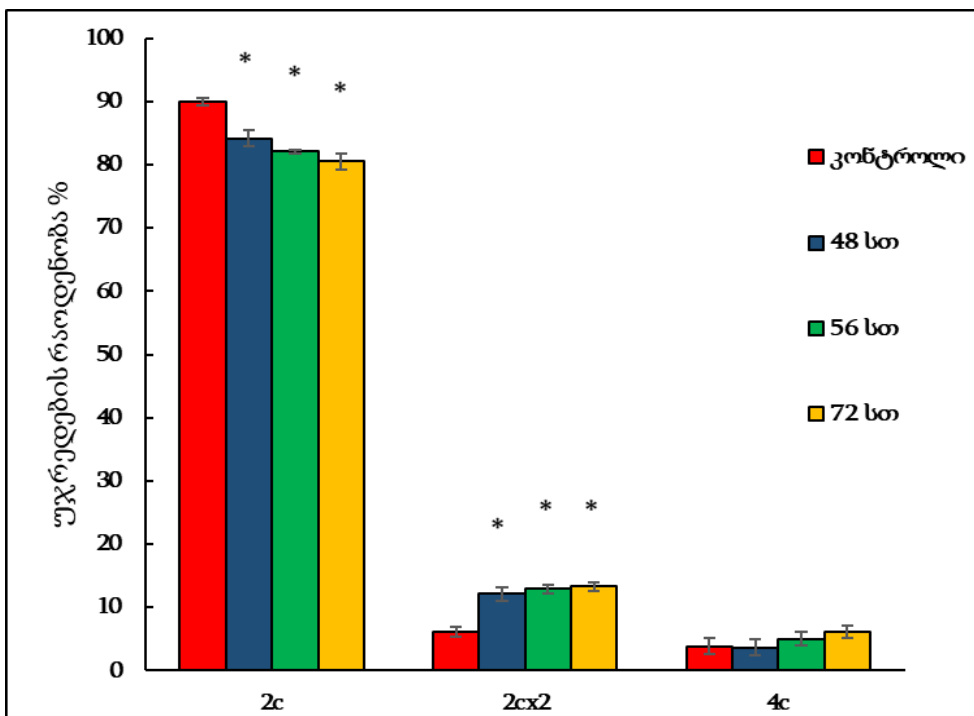
ცხრილი 4. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები ოპერაციიდან 48-ე და 56-ე და 72-ე სთ-ზე (* $p < 0.05$).

	ნეფროციტების ფართობი (მკმ) ²	ნეფროციტების ბირთვის ფართობი (მკმ) ²
ინტაქტური	112±4	29±1
48 სთ-ზე	139±4*	35±1*
56 სთ-ზე	170±2*	37±1*
72 სთ-ზე	182±11*	39±2*

მიღებული მონაცემებით შეგვიძლია ვიმსჯელოთ, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შედეგად დარჩენილ თირკმელში პარენქიმული უჯრედები გაზრდილ ფუნქციური დატვირთვას პროლიფერაციასთან ერთად ჰიპერტროფიითაც პასუხობენ. პოლიპლოიდიის ხარისხის შესაფასებლად ჩავატარეთ საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველების იზოლირებულ ნეფროციტებში დნმ-ის რაოდენობრივი ანალიზი. დადგინდა, რომ ცალმხრივ ნეფრექტომიიდან უკვე 48-ე სთ-ზე ინტაქტურთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება დიპლოიდური (2c) და იზრდება მხოლოდ ტეტრაპლოიდური (2cx2) უჯრედების პროცენტული შემცველობა. ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობა მომატებულია ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე საათებზეც (სურ. 29).



სურათი 28. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე დინამიკაში (* $p < 0.05$).



სურათი 29. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე დინამიკაში (* $p < 0.05$).

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეულ ფუნქციურ დატვირთვას დარჩენილი თირკმელი, ასევე მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობის გაზრდით პასუხობს. მაღალპლოიდური უჯრედების მატება პოლიპლოიდიზაციის ანუ არასრული მიტოზის გზით მიიღწევა. ის ფაქტი, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ ღვიძლთან შედარებით, თირკმელში პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა 24 საათით ადრე მატულობს, მეორე თირკმელზე ფუნქციური დატვირთვის უფრო სწრაფი ზრდით აიხსნება.

დასკვნები

1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლი ენდორედუბლიკაციის მექანიზმის აქტივაციით და შესაბამისად, უჯრედების G2-0 პოპულაციის წარმოქმნით პასუხობს;
2. რეპარაციული რეგენერაციის საწყის ეტაპზე ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიით გამოწვეული პროლიფერაციული აქტიურობის შეფერხება არ ახდენს ზეგავლენას ადდგენითი პროცესების თანამიმდევრობაზე;
3. ღვიძლში ცალმხრივი ნეფრექტომიით ინიცირებული მაღალპლოიდური უჯრედების მატება პოლიპლოიდიზაციის ანუ არასრული მიტოზის გზით მიიღწევა;
4. ნსს-ის ლიგირების შედეგად განვითარებული დესტრუქციული პროცესებით გამოწვეული გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვის საპასუხოდ ქოლესტაზურ ღვიძლში რეზექციურულთან შედარებით კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესები განსხვავებული კინეტიკით მიმდინარეობს;
5. სხვადასხვა პათოლოგიის პირობებში მასის დაკარგვის გარეშე გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას ღვიძლი საწყის ეტაპზე გენომის ჯერადად ზრდის განსხვავებული მექანიზმების აქტივაციით პასუხობს.

ბიბლიოგრაფია

1. Большая медицинская энциклопедия 1986, Т.27, с.47-48.
2. Бродский Л, В, Уриваева И, В, 1981. Клеточная полиплоидия пролиферации дифференцировка, Москва, Наука. 24-29стр.
3. Варшавский. С.Т., 1987. „Амбулаторная Урология”.
4. Вилли К., Детье В., 1973. „От молекул до человека” Москва.
5. Лиознер Л., 1977. Новое в учении о регенерации. Москва. Медицина. стр. 33.
6. Лызииков А. Н., Скуратов, А. Г., Осипов Б. Б., 2015. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии. Проблемы здоровья и экологии. 1(43).
7. Митина Е.В., Аришева О.С., Гармаш И.В., Огурцов П.П., 2010. Гепаторенальный синдром: диагностика, лечение Гепатология 34.
8. Слесаренко, Е. Г., 1985. Автореферат и диссертация по медицине (14.00.16) на тему: Органные и межорганные компенсаторно-приспособительные реакции при нефрэктомии и поэтапной резекции почки. Москва. 1985. Медицинские Диссертации.
9. Тареева Н. Е. 1995. Нефрология. руководство для врачей. Москва. „Медицина”.
10. Хвастунов Р.А., Тамазян Т.С., Никольский И.В., 2015. Одномоментная нефрэктомия и гемигепатэктомия при метастатическом раке почки. Волгоградский научно-медицинский журнал (2):58-61.
11. Adili, N., Melizi, M., Bennoune, O., 2013. The influence of age, sex and altitude on the morphometry of red blood cells in bovines. Vet World 6(8), 476-478.
12. Aguilar, P.S., Baylies, M.K, Fleissner, A., Helminget, L., et al. 2013. Genetic basis of cell-cell fusion mechanisms. Trends Genet. 29, 427-437.
13. Akerman, P., Cote, P., Yang, S.Q., et al., 1992. Antibodies to tumor necrosis factor-alpha inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 263(4), G579-G585.
14. Anatskaya, O.V., Vinogradov, A.E., 2007. Genome multiplication as adaptation to tissue survival: evidence from gene expression in mammalian heart and liver. Genomics 89, 70-80.

15. Anatskaya, O.V., Vinogradov, A.E., 2010. Somatic polyploidy promotes cell function under stress and energy depletion: evidence from tissue-specific mammal transcriptome. *Funct Integr Genomics* 10, 433–446.
16. Anderson, J.L. and Morrow, D.A., 2017. Acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 376, 2053–2064.
17. Arai, M., Yokosuka, O., Chiba Tetsuhiro., 2003. Gene Expression Profiling Reveals the Mechanism and Pathophysiology of Mouse Liver Regeneration June 2, 2003 as Manuscript M212648200
18. Araújo, T.G., Oliveira, A.G., Saad, M.J., 2015. Partial-Hepatectomized (70%) Model Shows a Correlation between Hepatocyte Growth Factor Levels and Beta-Cell Mass. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015. 6, 20.
19. Azuma, H., Paulk, N., Ranade, A., et al., 2007. Robust expansion of human hepatocytes in *Fah^{-/-}/Rag2^{-/-}/Il2rg^{-/-}* mice. *Nature biotechnology* 25(8), 903–910.
20. Bakuradze, E., 2006. The characteristics of the liver regeneration in conditions of cholestasis. The thesis for gaining degree of candidate of biological sciences 2006.
21. Berthoud, H.R., 1992. An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system. *Anat. Embryol. (Berl)* 186(5), 431–42.
22. Bissig, K.D., Wieland, SF, Tran P, et al., 2010. Human liver chimeric mice provide a model for hepatitis B and C virus infection and treatment. *The Journal of Clinical Investigation* 120(3), 924–930.
23. Bissig, K. D., Marti, U., Solioz, 2000. Epidermal growth factor is decreased in liver of rats with biliary cirrhosis but does not act as paracrine growth factor immediately after hepatectomy. *J Hepatol.* 33(2), 275–81.
24. Bivalkevich. N., Karaman. U., 2009. Mechanisms of Rats Liver Regeneration During Alimentary Dyslipidemic Health. *Medical ecology. The science* 4-5 (38-40).
25. Borowiak, M., Garratt, A.N., Wustefeld, T., et al., 2004. Met provides essential signals for liver regeneration. *PNAS*, 101(29), 10608–13.
26. Cardiff, R.D., Miller, C.H., Munn, R.J., 2014. Manual hematoxylin and eosin staining of mouse tissue sections. *Cold Spring. Harb. Protoc.* 2014(6), 655–8.

27. Carobi, C., Magni, F., 1981. The afferent innervation of the liver: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience Letters*. vol: 23 (3), pp: 269-274.
28. Celton-Morizur, S., Desdouets, C., 2010. Polyploidization of liver cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 676, 123-35.
29. Celton-Morizur, S., Merlen, G., Couton, D., Desdouets, C., 2010. Polyploidy and liver proliferation: central role of insulin signaling. *Cell Cycle* 9, 460–466.
30. Celton-Morizur, S., Merlen, G., Couton, D., Margall-Ducos, G., Desdouets, C., 2009. The insulin/Akt pathway controls a specific cell division program that leads to generation of binucleated tetraploid liver cells in rodents. *J Clin. Invest.* 119, 1880–1887.
31. Chen, H.Z., Ouseph, M.M., Li, J., Pecot, T., Chokshi, V., Kent, L., et al., 2012. Canonical and atypical E2Fs regulate the mammalian endocycle. *Nat. Cell Biol.* 14, 1192–1202.
32. Chu, J., Sadler, K.C., 2009. New school in liver development: lessons from zebrafish. *Hepatology* 50(5), 1656–63.
33. Cressman, D.E., Diamond, R.H., Taub, R., 1995. Rapid activation of the Stat3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology* 21(5), 1443–1449.
34. Cressman, D.E., Greenbaum, L.E., De Angelis, R.A., et al., 1996. Liver Failure and Defective Hepatocyte Regeneration in Interleukin-6-Deficient Mice. *Science*. 274(5291), 1379–1383.
35. Decker, K., Keppler, D., 1972. Galactosamine induced liver injury. *Progress in liver diseases* 4, 183–99.
36. Dillon, J.F., Plevris, J.N., Nolan, J., Ewing, D.J., Neilson, J.M., Bouchier, I.A., Hayes, P.C., 1994. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. *Am. J Gastroenterol.* 89, 1544-1547.
37. Duelli, D., Lazebnik, Y., 2007. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7, 968–976.
38. Dunsford, H.A., Karnasuta, C., Hunt, J.M., et al., 1989. Different lineages of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats defined by monoclonal antibodies. *Cancer research* 49(17), 4894–900.

39. Dzidziguri, D., Chelidze, P., Kokrashvili, Z., Shavlakadze, T., Tumanishvili, G., 1997. In expression of genes regulating cell proliferation in regenerating liver cortizol dependent. AIRR conference at Cologne 1997, Germany, p.10.
40. Dzidziguri, D.V., Kudryavtsev, B.N., Modebadze, I.R., Arkadyeva, A.V., Bakuradze, E.D., 2005. Kinetic features of a white rat hepatocyte population under hormonal disbalance before and after partial hepatectomy. *Tsitologiya* 47(6), 501-504.
41. Edgar, B.A., Zielke, N., Gutiérrez, C., et al., 2014. Endocycles: a recurrent evolutionary innovation for post-mitotic cell growth. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15, 197–210.
42. Evarts, R.P., Hu, Z., Fujio, K., et al., 1993. Activation of hepatic stem cell compartment in the rat: role of transforming growth factor alpha, hepatocyte growth factor, and acidic fibroblast growth factor in early proliferation. *Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research* 4(7), 555–61.
43. Evarts, R.P., Nagy, P., Nakatsukasa, H., et al., 1989. *In Vivo* differentiation of rat liver oval cells into hepatocytes. *Cancer research* 49(6), 1541–7.
44. Farber, E., 1956. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetyl-amino-fluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer research* 16(2), 142–8.
45. Farber, J.L., Gerson, R.J., 1984. Mechanisms of cell injury with hepatotoxic chemicals. *Pharmacological reviews* 36(2 Suppl), 71S–75S.
46. Faubion, W., Guicciardi, M., Miyoshi, H., Bronk, S., Roberts, P., Svingen, P., Kaufmann, S., Gores, G., 1999. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *J Clin. Invest.* 103, 137-145.
47. Fausto, N., Campbell, J.S., Riehle, K.J., 2006. Liver regeneration. *Hepatology* 43(2 Suppl 1), S45-53.
48. Fausto, N., 2000. Liver regeneration. *Journ. Hepatology* 32(1 Suppl), 19-31.
49. FitzGerald, M., Webber, E., Donovan, J., et al., 1995. Rapid DNA binding by nuclear factor kappa B in hepatocytes at the start of liver regeneration. *Cell Growth Differ.* 6(4), 417–427.

50. Fox, D.T., Soltis, D.E., Soltis, P.S., Ashman, T.L., Yves Van de Peer., 2020. Polyploidy: A Biological Force from Cells to Ecosystems. *Trends Cell Biol.* 30(9), 688-694.
51. Gandillet, A., Alexandre, E., Holl, V., Royer, C., Bischoff, P., Cinqualbre, J., et al., 2003. Hepatocyte ploidy in normal young rat. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 134, 665–673.
52. Ganem, N.J., Storchova, Z., Pellman, D., 2007. Tetraploidy, aneuploidy and cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 17, 157–162.
53. Geier, A., Dietrich, C.G., Gerloff, T., Haendly, J., Kullak-Ublick, G.A., Stieger, B., Meier, P.J., Matern, S., Gartung, C., 2003. Regulation of basolateral organic anion transporters in ethinylestradiol-induced cholestasis in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 1609, 87–94.
54. Gentric, G., Celton-Morizur, S., Desdouets, C., 2012. Polyploidy and liver proliferation. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol* 36(1), 29-34.
55. Gentric, G., Desdouets, C., 2013. Polyploidization in Liver Tissue. *The American journal of pathology* 184(2), 322–331.
56. Gerhard, H., Schultze, B., Maurer, W., 1973. Quantitative model of mouse liver regeneration after CCl₄ poisoning. *Virchows Arch. Zellpathol.* 14(4), 345-359.
57. Gerlyng, P., Abyholm, A., Grotmol, T., Erikstein, B., Huitfeldt, H.S., Stokke, T., et al., 1993. Binucleation and polyploidization patterns in developmental and regenerative rat liver growth. *Cell Prolif.* 26, 557–565.
58. Goldberger, J.J., Arora, R., Buckley, U., et al., 2019. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology* 73, No.10.
59. Gorla, G.R., Malhi, H., Gupta, S., 2001. Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells. *Cell Sci.* 114(Pt 16), 2943-51.
60. Greim, H., Trulzsch, D., Czygan, P., Rudick, J., Hutterer, F., Schaffner, F., Popper, H., 1972. Mechanism of cholestasis. Bile acids in human livers with or without biliary obstruction. *Gastroenterology* 63, 846-850.
61. Grisham, J.W., 1962. A Morphologic Study of Deoxyribonucleic Acid Synthesis and Cell Proliferation in Regenerating Rat Liver. *Autoradiography with Thymidine-H³.* *Cancer Research* 22(7 Part 1), 842–849.

62. Guidotti, J.E., Bregerie, O., Robert, A., Debey, P., Brechot, C., Desdouets, C., 2003. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes. *Biol. Chem.* 278(21), 19095-101.
63. Gupta, S., 2000. Hepatic polyploidy and liver growth control. *Semin. Cancer Biol.* 10, 161–171.
64. Hansen, M, K., Nguyen, K.T., Fleshner, M., Goehler, L.E., et al., 2000. Watkins Effects of vagotomy on serum endotoxin, cytokines, and corticosterone after intraperitoneal lipopolysaccharide. *AJP Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 278(2), 331-6.
65. Haga, S., Ogawa, W., Inoue, H., 2005. Compensatory recovery of liver mass by Akt-mediated hepatocellular hypertrophy in liver-specific STAT3-deficient mice. *Hepatology* 43(5), 799-807.
66. Heinrich, P.C., Behrmann, I., Haan, S., et al., 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem.* 374(Pt 1), 1–20.
67. Hendrickse, M.T., Thuluvath, P.J., Triger, D.R., 1992. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet.* 339(8807), 1462-4.
68. Hickey, R.D., Lillegard, J.B., Fisher, J.E., et al., 2011. Efficient production of Fah-null heterozygote pigs by chimeric adeno-associated virus-mediated gene knockout and somatic cell nuclear transfer. *Hepatology* 54(4), 1351-9.
69. Higgins, G.M., Anderson, R.M., 1931. Experimental pathology of liver: restoration of liver of white rat following partial surgical removal. *AMA Arch. Pathol.* 12, 186–202.
70. Hixon, M.L., Gualberto, A., 2003. Vascular smooth muscle polyploidization: from mitotic checkpoints to hypertension. *Cell Cycle* 2, 105–110.
71. Hoste, E.A.J., Kellum, J.A., Selby, N.M., Zarbock, A., Palevsky, P.M., Bagshaw, S.M., et al., 2018. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* 14, 607–625.
72. Hsu, S.H., Delgado, E.R., Otero, P.A., Teng, K.Y., Kutay, H., Meehan, K.M., et al., 2016. MicroRNA-122 regulates polyploidization in the murine liver. *Hepatology* 64, 599–615.
73. Hunter, K.L., Hunter, R.B., 2004. Marigold cell size and polyploidy. Pages 125-133, in *Tested studies for laboratory teaching, Volume 25* (M. A. O'Donnell, Editor).

Proceedings of the 25th Workshop/Conference of the Association for Biology Laboratory Education (ABLE).

74. Ikeda, O., Ozaki, M., Murata, S., Matsuo, R., Nakano, Y., Watanabe, M., Hisakura, K., Myronovych, A., et al., 2009. Autonomic Regulation of Liver Regeneration After Partial Hepatectomy in Mice. *Journal of Surgical Research* 152, 218–223.
75. Imai, J., Katagiri, H., Yamada, T., 2008. Regulation of Pancreatic Cell Mass by Neuronal Signals from the Liver. *Science* vol. 322 (5905), 1250-1254.
76. Izumi, T., Imai, J., Yamamoto, J., Kawana, Y., Endo, A., Sugawara, H., Kohata, M., Asai, Y., Takahashi, K., Kodama, S., Kaneko, K., Gao, J., Uno, K., Sawada, S., Kalinichenko, V.V., Ishigaki, Y., Yamada, T., Katagiri, H., 2018. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nature* vol. 9, article: 5300.
77. Jansen, P.L.M., Muller, M., Sturm, E., 2001. Genes and Cholestasis. *Hepatology* 34, No. 6.
78. Kamimura, K., Inoue, R., Nagoya, T., Sakai, N., Goto, R., Ko, M., Niwa, Y., et al., 2018. Autonomic nervous system network and liver regeneration. *World J Gastroenterol* 24(15), 1616-1621.
79. Kandilis, A., Papadopoulou, I., Koskinas, J., et al., 2015. Liver innervation and hepatic function: new insights. *Journal of Surgical Research* 194(2), 511-519.
80. Kanno, H., Abe, T., Saito, T., Tsuchiya, T., 2001. Induction of immediate early genes after partial hepatectomy in cholestatic liver. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 8, 259–267.
81. Kaplan, M.M., 1994. Primary biliary cirrhosis: a first step in prolonging survival. *N Engl. J. Med.* 330, 1386-1387.
82. Katoonizadeh, A., Nevens, F., Verslype, C., et al., 2006. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study. *Liver international* 26(10), 1225–33.
83. Kiba, T., 2002. The role of the autonomic nervous system in liver regeneration and apoptosis--recent developments. *Digestion* 66, 79-88.

84. Kiparoidze, S., Dzidziguri, D., Bakuradze, E., Modebadze, I., Nebieridze, G., 2014. P419 HGF Signalind pathway and cell poliploidization in cholestatic liver. *Journal of Hepatology* 60 (1), 207-208.
85. Kiso, S., Kawata, S., Tamura, S., et al., 1995. Role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a hepatotrophic factor in rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology* 22(5), 1584–90.
86. Kulla-Ublick, G.A., 2004. Enterohepatic bile salt transporter in normal physiology and liver disease. *Gastroenterology* 126(1), 322–342.
87. Kudryavtsev, B.N., Kudryavtseva, M.V., Sakuta, G.A., Stein, G.I., 1993. Human hepatocyte polyploidization kinetics in the course of life cycle. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 64, 387–393.
88. Langley, J.N., 1916. Sketch of the progress of discovery in the eighteenth century as regards the autonomic nervous system. *Physiol.* 50, 225-258.
89. Lasagni, L., Lazzeri, E., Shankland, S.J., et al., 2013. Podocyte mitosis – a catastrophe. *Curr. Mol. Med.* 13, 13–23.
90. Lazaro, C.A., Rhim, J.A., Yamada, Y., et al., 1998. Generation of hepatocytes from oval cell precursors in culture. *Cancer research.* 58(23), 5514–22.
91. Lazzeri, E., Angelotti, M.L., Conte, C., Anders, H.J., Romagnani, P., 2019. Surviving Acute Organ Failure: Cell Polyploidization and Progenitor Proliferation. *Trends Cell Biol.* 25(5), 366-381.
92. Lazzeri, E., Angelotti, M.L., Peired, A., Conte, C., Marschner, J.A., Maggi, L., et al., 2018. Endocycle-related tubular cell hypertrophy and progenitor proliferation recover renal function after acute kidney injury. *Nat. Commun.* 9, 1344.
93. Leu, J.I., Crissey, M.A.S., Leu, J.P., et al., 2001. Interleukin-6-Induced STAT3 and AP-1 Amplify Hepatocyte Nuclear Factor 1-Mediated Transactivation of Hepatic Genes, an Adaptive Response to Liver Injury. *Molecular and Cellular Biology.* 21(2), 414–424.
94. Li, W., Liang, X., Leu, J.I., et al., 2001. Global changes in interleukin-6-dependent gene expression patterns in mouse livers after partial hepatectomy. *Hepatology* 33, 1377.

95. Li, Z., Mizuno, S., Nakamura, T., 2007. Antinecrotic and antiapoptotic effects of hepatocyte growth factor on cholestatic hepatitis in a mouse model of bile-obstructive diseases. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 292, 639–646.
96. Li, F., Wang, X., Capasso, J.M., Gerdes, A.M., 1996. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development. *Mol. Cell Cardiol.* 28, 1737–1746.
97. Libbrecht, L., Roskams, T., 2002. Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Seminars in cell and developmental biology* 13(6), 389–96.
98. Lima, S.O., Ceneviva, R., et al., 1994. Portal hiperinsulinemia after partial hepatectomy combined with vagotomy. *Acta Cirurgia Brasileira* 9, 166-168.
99. Linkermann, A., Stockwell, B.R., Krautwald, S., et al., 2014. Regulated cell death and inflammation: an auto-amplification loop causes organ failure. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 759–767.
100. Losick, V.P., 2016. Wound-Induced Polyploidy Is Required for Tissue Repair. *Advances in Wound Care* 5(6), 271-278.
101. Lowes, K.N., Brennan, B.A., Yeoh, G.C., et al., 1999. Oval cell numbers in human chronic liver diseases are directly related to disease severity. *The American journal of pathology* 154(2), 537–41.
102. Lyomasa, S., Terasaki, M., Kuriki, H., Nimura, Y., Shionoya, S., et al., 1992. Decrease in regeneration capacity of rat liver after external biliary drainage. *Eur. Surg. Res.* 24, 265-72.
103. Mao, S., Glorioso, J., Nyberg, S., 2014. Liver regeneration. *Translational research* 163, 352-62.
104. Martinez-Hernandez, A., Amenta, P.S., 1995. The extracellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB J.* 9, 1401-10.
105. Mason, A.S., Nelson, M.N., Yan, G., et al., 2011. Production of viable male unreduced gametes in *Brassica* interspecific hybrids is genotype specific and stimulated by cold temperatures. *BMC. Plant Biol.* 11, 103.
106. McGowan, J., Atryzek, V., Fausto, N., 1979. Effects of protein-deprivation on the regeneration of rat liver after partial hepatectomy. *Biochem. J.* 180(1), 25–35.

107. Mead, J.E., Fausto, N., 1989. Transforming growth factor alpha may be a physiological regulator of liver regeneration by means of an autocrine mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86(5), 1558–1562.
108. Michalopoulos, G.K., DeFrances, M.C., 1997. Liver Regeneration. *Science* 276, 60-66.
109. Michalopoulos, G.K., Khan, Z., 2005. Liver regeneration, growth factors, and amphiregulin. *Gastroenterology* 128(2), 503–506.
110. Michalopoulos, G.K., 2007. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 213, 286-300.
111. Minamishima, Y.A., Nakayama, K., Nakayama, K.I., 2002. Recovery of Liver Mass without Proliferation of Hepatocytes after Partial Hepatectomy in Skp2-deficient Mice. *Cancer Res.* 62, 995–999.
112. Miyajima, H., Nomura, M., Mugeruma, N., 2001. Relationship among gastric motility, autonomic activity, and portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 647-659.
113. Miyaoka, Y., Ebato, K., Kato, H., Arakawa, S., 2012. Hypertrophy and unconventional cell division of hepatocytes underlie liver regeneration. *Curr. Biol.* 22(13), 1166-75.
114. Miyoshi, H., Rust, C., Guicciardi M.E., Gores, G.J., 2001. NF- κ B Is Activated in Cholestasis and Functions to Reduce Liver Injury. *Am. J. Pathol.* 158(3), 967–975.
115. Nelsen, C.J., Rickheim, D.G., Timchenko, N.A., et al., 2001. Transient Expression of Cyclin D1 Is Sufficient to Promote Hepatocyte Replication and Liver Growth in Vivo. *Cancer Research* 61(23), 8564–8568.
116. Neufeld, T.P., de la Cruz, A.F., Johnston, L.A., Edgar, B.A., et al., 1998. Coordination of growth and cell division in the *Drosophila* wing. *J. cell* 93(7), 1183-93.
117. Ng, C.K.F., Chan, M.H.M., Tai, M.H.L., Lam, C.W.K. 2007. Hepatorenal Syndrome. *The Clinical Biochemist Reviews* 28(1), 11.
118. Nijjima, A., 1996. Afferent discharges from osmoreceptors in the liver of the guinea pig. *Nutrition* 12(5), 390-393.
119. Noma, T., Saito, M., 1986. Chronic infusion of norepinephrine into the ventromedial hypothalamus induces obesity in rats. *Brain research* 369(1-2), 215-23.

120. Ogawa, K., Medline, A., Farber, E., 1979. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis: the comparative architecture of preneoplastic, malignant, prenatal, postnatal and regenerating liver. *British Journal of Cancer* 40, 782–790.
121. Ohtake, M., Takeo S., Keisuke, Y., et al., 1993. Hepatic branch vagotomy can suppress liver regeneration in partially hepatectomized rats. *HPB Surgery* 6(4), 277–286.
122. Olsen, S.P., Boesby, S., Kirkegaard, P., et al., 1988. Influence of epidermal growth factor on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Hepatology* 8(5), 992–6.
123. Otto, S.P., 2007. The evolutionary consequences of polyploidy. *J. Cell* 131(3), 452–62.
124. Ozaki, M., Haga, S., Zhang, H.Q., Irani, K., Suzuki, S., 2003. Inhibition of hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in HGF-stimulated antiapoptotic signaling: role of PI3-K and Akt kinase upon rac. *Cell Death. Differ.* 10(5), 508–15.
125. Pandit, S.K., Westendorp, B., de Bruin, A., 2013. Physiological significance of polyploidization in mammalian cells. *Trends Cell Biol.* 23, 556–566.
126. Pandit, S.K., Westendorp, B., Nantasanti, S., van Liere, E., Tooten, P.C., Cornelissen, P.W., et al., 2012. E2F8 is essential for polyploidization in mammalian cells. *Nat. Cell Biol.* 14, 1181–1191.
127. Patel, T., Roberts, L.R., Jones, B.A., Gores, G.J, 1998. Dysregulation of apoptosis as a mechanism of liver disease: an overview. *Semin. Liver Dis.* 18, 105–114.
128. Phillips, T.L., Leong, G.F., 1967. Kidney Cell Proliferation after Unilateral Nephrectomy as Related to Age. *J. Cancer Research* 27(1), 286–292.
129. Qemoklidze, S., Bakuradze, E., Modebadze, I., Dekanoidze, D., Ninua, L., Dzidziguri, D.V., 2009. Influence of the Truncal Vagotomy on the liver Regeneration. Abstracts of the scientific board of 13th ESS Meeting. 2009. October 4th Tbilisi, Georgia.
130. Rahman, T.M., Hodgson, H.J., 2000. Animal models of acute hepatic failure. *International journal of experimental pathology* 81(2),145–57.
131. Ramsey, J., Schemske, D.W., 1998. Pathways, mechanisms and rates of polyploid formation in flowering plants. *Annual Review of Ecology and Systematics* 29, 467–501.
132. Randich, A., Spraggins, D.S., Cox, J.E., Meller, S.T., Kelm, G.R., 2001. Jejunal or portal vein infusions of lipids increase hepatic vagal afferent activity. *Neuroreport* 12, 3101–3105.

133. Rios, A.C., et al., 2016. Essential role for a novel population of binucleated mammary epithelial cells in lactation. *Nat. Commun.* 7, 11400.
134. Rogers, R., Herman, G., 1983. Central connections of the hepatic branch of the vagus nerve: a horseradish peroxidase histochemical study. *Journal of the Autonomic Nervous System* 7(2), 165-17.
135. Rudnick, D.A., Davidson, N.O., 2012. Functional relationships between lipid metabolism and liver regeneration. *Int. J. Hepatol.* (1), 549241.
136. Ruiz-del-Arbol, L., Monescillo, A., Arocena, C., et al., 2005. Circulatory function and Hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 42, 439–447.
137. Russell, W.E., Kaufmann, W.K., Sitaric, S., et al., 1996. Liver regeneration and hepatocarcinogenesis in transforming growth factor-alpha-targeted mice. *Mol. Carcinog.* 15(3), 183–9.
138. Sakaguchi, T., Liu, L., 2002. Hepatic branch vagotomy can block liver regeneration enhanced by ursodesoxycholic acid in 66% hepatectomized rats. *J. Autonomic neuroscience: basic and clinical.* 99(1), 54-7.
139. Sakaguchi, T., Iwanaga, M., 1982. Effects of D-glucose anomers on afferent discharge in the hepatic vagus nerve. *Experientia* 38, 475–476.
140. Satyanarayana, A., Wiemann, S.U., Buer, J., et al., 2003. Telomere shortening impairs organ regeneration by inhibiting cell cycle re-entry of a subpopulation of cells. *EMBO J.* 22, 4003.
141. Savage, V.M., Allen, A.P., et al., 2007. Scaling of number, size, and metabolic rate of cells with body size in mammals, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(11), 4718-4723.
142. Sawchenko, P.E., Friedman, M.I., 1979. Sensory functions of the liver. *Am. J. Physiol.* 236, 5–20.
143. Siu, D., 2004. Activity-dependent hepatocyte growth factor expression and its role in organogenesis and cancer growth suppression. *J. Med Hypotheses* 63(1), 62-70.
144. Sigal, S.H., Rajvanshi, P., Gorla, G.R., et al., 1999. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocyte replication and activates cell aging events. *Am. J. Physiol.* 276(5), 1260.

145. Si-Tayeb, K., Lemagre, F.P., Duncan, S.A., 2010. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell.* 18(2), 175-89.
146. Soltis, D.E., et al., 2009. Polyploidy and angiosperm diversification. *Am. J. Bot.* 96, 336–348.
147. Stolz, D.B., Mars, W.M., Petersen, B.E., Kim, T.H., Michalopoulos, G.K., 1999. Growth factor signal transduction immediately after two-thirds partial hepatectomy in the rat. *Res.* 59(16), 3954–60.
148. Tan, Y., Yoshida, Y., Hughes, D.E., Costa, R.H., 2006. Increased expression of hepatocyte nuclear factor 6 stimulates hepatocyte proliferation during mouse liver regeneration. *Gastroenterology* 130, 1283–1300.
149. Tanaka, K., S. Ohkawa, T., Nishino, A., et al., 1987. Role of the hepatic branch of the vagus nerve in liver regeneration in rats. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology.* Vol 253, Issue 4, 439-444.
150. Torii, K., Nijijima, A., 2001. Effects of lysine on afferent activity of the hepatic branch of the vagus nerve in normal and L-lysine-deficient rats. *Physiol Behav.* 72, 685–690.
151. Tracy, T.F., Bailey, P.V., Goerke, M.E., Sotelo-Avila, C., 1991. Cholestasis without cirrhosis alters regulatory liver gene expression and inhibits hepatic regeneration *Surgery* 110(2), 176-82.
152. Trauner, M., Meier, P.J., Boyer, J.L., 1998. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N. Engl. J. Med.* 339, 1217-1227.
153. Urakawa, T., Kumagai, K., Nagahata, Y., Matsui, S., Azumi, Y., Itoh, A., Saitoh, Y., 1987. Efficacy of vagotomy on liver regeneration in the prevention of stress ulcer after partial hepatectomy in the cirrhotic rat. *Nippon Geka Gakkai zasshi* 88(5), 577-83.
154. Van De Peer, Y., et al., 2017. The evolutionary significance of polyploidy. *Nat. Rev. Genet.* 18, 411–424.
155. Van der Heijden, F.L., James, J., 1975. Polyploidy in the human myometrium. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 89, 18–26.
156. Vliegen, H.W., Eulderink, F., Brusckhe, A.V., van der Laarse, A., and Cornelisse, C.J., 1995. Polyploidy of myocyte nuclei in pressure overloaded human hearts: a flow

- cytometric study in left and right ventricular myocardium. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 5, 27–31.
157. Wadei, H.M., Mai, L.M., Ahsan, N., et al., 2006. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 1, 1066–1079.
158. Wang, H., Fouad, L., Xiaoni, K., Bin, G., 2011. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Liver Diseases. A Novel Therapeutic Target. *Int. J. Biol. Sci.* 7(5), 536–550.
159. Wang, M.J., Chen, F., Lau, J., and Hu Y.P., 2017. Hepatocyte polyploidization and its association with pathophysiological processes. *Cell Death and Disease* 8, e2805.
160. Wang, J., et al., 2018. Polyploid superficial cells that maintain the urothelial barrier are produced via incomplete cytokinesis and endoreplication., *Cell Rep.* 25, 464–477 e4.
161. Wang, X., et al., 2002. Increased hepatic Forkhead Box M1B (FoxM1B) levels in old-aged mice stimulated liver regeneration through diminished p27Kip1 protein levels and increased Cdc25B expression. *J. Biol. Chem.* 277, 44310–44316.
162. Webber, E.M., Wu, J.C., Wang, L., et al., 1994. Overexpression of transforming growth factor-alpha causes liver enlargement and increased hepatocyte proliferation in transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 145(2), 398–408.
163. Weymann, A., Hartman, E., Gazit, V., Wang, C., Glauber, M., Turmelle, Y., Rudnick, D.A., 2009. p21 Is required for dextrose-mediated inhibition of mouse liver regeneration. *Hepatology.* 50, 207-215.
164. Wheatley, D.N., 1972. Binucleation in mammalian liver. Studies on the control of cytokinesis in vivo. *Exp. Cell Res.* vol 74, P 455 -465.
165. Wilkinson, P., Delgado, E., Alencastro, F., 2019. The Polyploid State Restricts Hepatocyte Proliferation and Liver Regeneration in Mice. *Hepatology* 69(3), 1242-1258.
166. Wong, J.V., Dong, P., Nevins, J.R., Mathey-Prevot, B., You, L., 2011. Network calisthenics: control of E2F dynamics in cell cycle entry. *Cell Cycle* 10, 3086–3094.
167. Yamada, T., Sogawa, K., Kim, J.K., Izumi, K., Suzuki, Y., Muramatsu, Y., Sumida, T., Hamakawa, H., Matsumoto, K., 1998. Increased polyploidy, delayed mitosis and reduced protein phosphatase-1 activity associated with excess copper in the Long Evans Cinnamon rat. *Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 99(3), 283-304.

168. Yi, C.X., la Fleur, S.E., Fliers, E., Kalsbeek, A., 2010. The role of the autonomic nervous liver innervation in the control of energy metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1802(4), 416-31.
169. Yokohama, Y., Nagino, M., Nimura, Y., 2007. Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver, *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 14, 159-166.
170. Zhao, Y.Y., et al., 2006. Endothelial cell-restricted disruption of FoxM1 impairs endothelial repair following LPS-induced vascular injury. *J. Clin. Invest.* 116, 2333–2343.
171. Zimmermann, A., 2004. Regulation of liver regeneration. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19(Suppl. 4), iv6–iv10.

1. Karumidze, N., Dzidziguri, D., 2019. The role of somatic polyploidy in various liver pathologies in rats. Translational and Clinical Medicine - Georgian Medical Journal. Vol 4, No 1, ISSN: 2346-8491. DOI: <http://dx.doi.org/10.29088/TCM-GMJ.2019-08>.
2. Karumidze, N., Bakuradze, E., Modebadze, I., Gogolauri, T., Dzidziguri, D., 2020. Peculiarities of activation of compensatory-adaptive processes in adult rat liver caused by unilateral nephrectomy. Georgian Medical News. (309):131-135. PMID: 33526742.
3. Kiparoidze, S., Karumidze, N., Bakuradze, E., Modebadze, I., Rusishvili, L., Kordzaia, D., Dzidziguri, D., 2021. Study of hepatocytes polyploidization peculiarities in cholestatic liver of adult rats. J. Molecular and cellular biomechanics. ISSN:1556-5300.