

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

თათია ჭიქაშვილი

ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლსა და თირკმელში ცალმხრივი
ნეფრექტომიით გამოწვეული ორგანოთაშორისი,
კომპენსატორული მექანიზმების შედარებითი შესწავლა

სამაგისტრო პროგრამა ბიოლოგია

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის მაგისტრის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: პროფ. დიანა ძიძიგური
ასოც.პროფესორი ეკატერინე ბაკურაძე

თბილისი

2022წ.

სარჩევი

ანოტაცია	3
შესავალი	5
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა	7
1.1. კუპუმწოვრების შინაგანი ორგანოების რეგენერაციის ზოგადი მიმოხილვა.....	7
1.1.1. ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმები	8
1.1.2. ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურებები პათოლოგიის პირობებში	12
1.1.3. რეგენერაციის მექანიზმები თირკმელში	13
1.2. უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია და ბიოლოგიური მნიშვნელობა.....	14
1.2.1. პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნის გზები	17
1.3. კომპენსატორული პროცესები ღვიძლსა და თირკმელში	19
თავი 2. მასალა და მეთოდები	21
2.1. კვლევის ობიექტები და მოდელები.....	21
2.2. სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება	21
2.3. კოლექციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა.....	21
2.4. უჯრედების ბირთვებში დნმ-ს რაოდენობის განსაზღვრის მიზნით პრეპარატების მომზადება და მათი შეღებვა.....	22
2.5. პლოიდობის განსაზღვრა კომპიუტერული პროგრამის - Image.J-ს საშუალებით.....	22
2.6. უჯრედების და ბირთვების ფართობის მორფომეტრიული ანალიზი.....	23
თავი 3. შედეგები და მათი განხილვა	24
3.1. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმლის ეპითელიოციტების მორფო-ფუნქციური აქტიურობის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან სხვადასხვა ვადაზე	24
3.2. ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა თირკმლის პარენქიმული უჯრედების პოლიპლოიდიზაციაზე დინამიკაში	30
3.3. ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების მორფოფუნქციურ აქტიურობაზე.....	33
3.4. ცალმხრივი ნეფრექტომია და ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია	38
დასკვნები.....	42
გამოყენებული ლიტერატურა:	43

ანოტაცია

ორგანოთაშორის კომპენსატორულ-შეგუებითი პროცესების აქტივაციის თავისებურებების დადგენის მიზნით, ჩატარებულია ცალმხრივი ნეფრექტომიის საპასუხოდ, ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლისა და თირკმლის სტრუქტურული და ფუნქციური ცვლილებების შედარებითი შესწავლა.

ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე ცალმხრივი ნეფრექტომიით განპირობებული სტრუქტურული ცვლილებები და შესაბამისად, ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვა, ჰეპატოციტებში გენომის ჯერადად ზრდის ინიცირებას იწვევს. კერძოდ, ოპერაციიდან 72-ე სთ-ზე მცირდება დიპლოიდური (2c) უჯრედების რაოდენობა და იზრდება ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების (2cx2) რაოდენობა. 2cx2 უჯრედების მატება იმაზე მიუთითებს, რომ მათი წარმოქმნა არასარული მიტოზით მიმდინარეობს, და სრულდება მხოლოდ კარიოკინეზით, ციტოკინეზის გარეშე (პოლიპლოიდიზაცია).

დადგინდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან საწყის ეტაპზე (48სთ) დარჩენილი თირკმლის ქსოვილში აღინიშნება მხოლოდ მცირედი სტრუქტურული ცვლილებები. ამავე დროს, საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით ასევე მცირედ, მაგრამ სარწმუნოდ იზრდება მიტოზური ინდექსი და ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობა. თირკმელში ღვიძლთან შედარებით, 24 საათით ადრე ორბირთვიანი უჯრედების რაოდენობრივი მატება იმით აიხსნება რომ წყვილი ორგანოდან ერთ-ერთის რეზექციის საპასუხოდ, ფუნქციური დატვირთვა პირველ რიგში დარჩენილ თირკმელზე იზრდება.

Comparative study of inter-organ compensatory mechanisms induced by unilateral nephrectomy in a rat liver and kidney

A comparative study of the structural and functional changes in the liver and kidneys of adult white rats to response an unilateral nephrectomy has been performed to determine the characteristics of activation of compensatory-adaptive processes.

It has been shown that structural changes due to unilateral nephrectomy on rat histoarchitectonics and consequently increased functional load on the liver, initiate a multiple increase the genome in hepatocytes. In particular, the number of diploid (2c) cells decreases and 2cx2 tetraploid cells increases at 72 h after surgery. Quantitative increase in dual-core tetraploid cells (2cX2) indicates that their division is by non-mitotic mitosis, and ends only in karyokinesis not citokinesis (poliploidization).

It was found that only minor structural changes were observed in the renal tissue remaining at the initial stage (48 h) after unilateral nephrectomy. At the same time, the mitotic index and the number of dual-core tetraploid cells also increase slightly but reliably compared to the control. The increase in the number of dual-nucleated cells in the kidney compared to the liver 24 hours earlier is explained by the fact that resection of one of the organs of the pair primarily increases the functional load on the remaining kidney.

შესავალი

თანამედროვე ეტაპზე განსაკუთრებული მნიშვნელობა შეიძინა როგორც ცალკეულ ორგანოთა, ასევე ორგანოთა შორის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მექანიზმების შედარებითმა შესწავლამ. პრობლემის აქტუალობა კიდევ უფრო იზრდება მისი სოციალური ხასიათიდან გამომდინარე, რადგან ამ მექანიზმების ღრმად შესწავლა მკურნალობის შემდგომ ასეთი ადამიანების რაციონალურად დასაქმების შესაძლებლობას იძლევა. ამ თვალსაზრისით, განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება ისეთ ორგანოებს, როგორებიც არის: ღვიძლი და თირკმელები. ამ ორგანოებში მიმდინარე როგორც რთული მეტაბოლიტური გარდაქმნები, ასევე დეტოქსიკაციისა და ფილტრაციის პროცესები, როგორც ცნობილია, უზრუნველყოფენ ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (Хвастунов Р.А. 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. აღწერილია სინდრომის ორი ტიპი (სწრაფად და ნელა მიმდინარე) და მკურნალობის არაერთი მეთოდი. მიუხედავად ამისა, დღემდე ლეტალობის მაჩვენებელი საკმაოდ მაღალია. (E.B. Митина, и др. 2010 , Wadei H.M., et al. 2006; Ruiz-del-Arbol L. et al. 2005).

დღეისათვის განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ასევე, თირკმლის სხვადასხვა პათოლოგიის ან რეზექციის შემდეგ ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვის საპასუხოდ აღძრულ კომპენსატორული მექანიზმების შესწავლას. კერძოდ, ექსპერიმენტულ ცხოველებსა და ასევე პაციენტებზე დაკვირვებით, გამოვლენილია თირკმლის რეზექციის საპასუხოდ ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვით გამოწვეული ფარული ჰეპატოპათია. უფრო მეტიც, ნაჩვენებია, რომ დარჩენილი თირკმლის ნაწილობრივი რეზექციის საპასუხოდ აღძრული მორფოფუნქციური ცვლილებები ვლინდება მიკროცირკულაციური და დისტროფიული დარღვევებით (Слесаренко, Е. Г., 1985). აქედან გამომდინარეობს, რომ ამ ორგანოების ფუნქციონირებაში ნებისმიერი სახის, მათ შორის ქირურგიული ჩარევით გამოწვეული ცვლილებები, ზრდის მძიმე გართულებების რისკებს და გარდაუვლად იწვევს სისტემურ დარღვევებს. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე ნათელია ორგანოთაშორისი კომპენსატორულ-შეგუებლობითი მექანიზმების პრობლემის აქტუალობა და ამ მიმართულებით ინტენსიური კვლევების წამართვის მიზანშეწონილობა.

უახლესი გამოკვლევებით მოპოვებულია შედარებით მწირი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ ღვიძლის კომპენსატორული და ადაპტაციური ზრდა, ყოველთვის არ მიმდინარეობს

მკაცრად რეგულირებადი თანამიმდევრული პროცესებით, როგორებიც არის: პროლიფერაცია, ჰიპერტროფია და პოლიპლოიდიზაცია. მაგალითად, დადგენილია, რომ, ალიმენტარული დისლიპიდემიის დროს, ჰეპატოგენური რაციონის გამოყენების ხანგრძლივობასა და დაზიანების ხარისხზე დამოკიდებული რეგენერაციის რომელი მექანიზმით მოხდება ორგანოს განახლება. კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ საწყის ეტაპზე ქსოვილის განახლება ძირითადად ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების პლოიდობის ზრდის ხარჯზე მიიღწევა. დესტრუქციული ღვიძლის პარენქიმაში უჯრედების პლოიდობის ზრდა ნაჩვენებია ასევე ნაღვლის საერთო სადინარის ლიგირებიდან 4 დღის შემდეგ (ე. ბაკურაძე 2006). პოლიპლოიდიზაციის ხარისხი ზრდა დადგენილია ასევე, რადიაციული და ოქსიდაციური სტრესის ფონზე. ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე, საინტერესოა, ხომ არ მიმდინარეობს ანალოგიური გზით კომპენსატორულ-შეგუებლობით რეაქცია ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ. ასევე, არ არის შესწავლილი ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდგომ კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესები როგორ მიმდინარეობს დარჩენილ თირკმელში და მიმდინარეობს თუ არა იგი კარგად ცნობილი მკაცრად რეგულირებადი თანამიმდევრული პროცესებით.

სამუშაოს მიზანია თეთრი ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლსა და თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული კომპენსატორული-შეგუებითი მექანიზმების აქტივაციის თავისებურებების შედარებითი შესწავლა.

თავი1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. ძუძუმწოვრების შინაგანი ორგანოების რეგენერაციის ზოგადი მიმოხილვა

ორგანოებსა და ქსოვილებში სტრუქტურათა აღდგენის პროცესებს, რომლებიც მიმდინარეობს პათოლოგიის ან ტრამული ფაქტორების შედეგად, რეგენერაცია ეწოდება. მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებისათვის დამახასიათებელ ძირითად სასიცოცხლო პროცესებს შორის რეგენერაციას ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს. ამ დროს მიმდინარე პროცესების მოლეკულური მექანიზმები გენეტიკურადაა დეტერმინირებული. რეგენერაციის პროცესი (ფიზიოლოგიური და რეპარაციული), რომელიც მოიცავს ქსოვილურ, უჯრედულ და მოლეკულურ დონეებს, დამახასიათებელია ფილოგენეზური ხის თითქმის ყველა განშტოების ინდივიდისათვის, დაწყებული უმარტივესებიდან უმაღლესი ძუძუმწოვრების ჩათვლით. რეგენერაციას, რომელიც მიმდინარეობს მთლიანი ორგანოს ან ორგანოს ნაწილის დაკარგვით ან დაზიანებით რეპარაციული რეგენერაცია ეწოდება. აღდგენითი პროცესები განსხვავდება არა მარტო მასშტაბებითა და ხერხებით, არამედ საბოლოო შედეგებითაც და აგრეთვე რეგენერირებული ორგანოების რაოდენობითა და ხარისხით (A. H. Лычиков, A. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов. 2001). ყველა ორგანიზმში, მთელი ცხოვრების მანძილზე მიმდინარეობს განახლებისა და აღდგენის პროცესები, მაგალითად: ადამიანში მუდმივად მიმდინარეობს კანის ეპითელური უჯრედების აქერცვლა, ნაწლავის ლორწოვანი გარსის უჯრედების ჩამოფრცქვნა, ფრინველებში პერიოდულად ხდება ბუმბულის ახლით ჩანაცვლება ხოლო ძუძუმწოვრები იცვლიან ბეწვის საფარველს, სწორედ მსგავს პროცესებს მოიცავს ფიზიოლოგიური რეგენერაცია (Долматов И. Ю., Машанов В. С. 2007. — 208 с).

რეგენერაციის უნარი ფართოდ არის გავრცელებული ცოცხალ ორგანიზმებში. ნაჩვენებია, რომ ძუძუმწოვრებში ღვიძლის ქსოვილის რეგენერაცია ძირითადად პროლიფერაციის ხარჯზე მიმდინარეობს, მაშინ როცა თირკმლის ქსოვილის უჯრედებში სჭარბობს ჰიპერტროფია და სინთეზური პროცესების გაძლიერება. რეგენერაციული ჰიპერტროფიისას ორგანოს ზომა, მასა და ფუნქცია აღდგება მაგრამ მისი ფორმის აღდგენა არ ხდება. რეგენერაციის უნარი ძუძუმწოვრების თითქმის ყველა ორგანოს გააჩნია, რომელთა მაგალითზეც მიმდინარეობს კვლევა-ძიება აღდგენითი პროცესების ზოგადი კანონზომიერების დასადგენად. ამ მიზნით კვლევები მიმდინარეობს მღრღნელების ღვიძლზე. 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. მასის მატების მიზნით, პროლიფერაცია იწყება მაშინ როდესაც ქსოვილმა განიცადა რაიმე საახის ქიმიური, მექანიკური ან ვირუსული დაზიანება. მასის მატების რეგულაცია მიმდინარეობს აპოპტოზის გზით. ღვიძლის ქსოვილს რეპოპულაციის და რეპლიკაციის დიდი უნარი გააჩნია. ზრდასრული მღრღნელების ღვიძლი შეიცავს უჯრედების ორ ცნობილ პოპულაციას, რომელთაც აქვთ ღერო უჯრედების თვისება და მონაწილეობენ რეპარაციულ და ფიზიოლოგიურ რეგენერაციაში. ესენია: უნიპოტენტური წინამორბედი უჯრედები (დიფერენცირებული ჰეპატოციტები, ნაღვლის სადინრის ეპითელიური უჯრედები) და მულტიპოტენტური არაპარენქიმული წინამორბედი უჯრედები, მაგ : ოვალური უჯრედები (E.B. Митина, O.C. Аришева, И.В. Гармаш, П.П. Огурцов.).

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. თირკმელი არ წარმოადგენს სტატიკურ ორგანოს, თირკმლის ქსოვილები მუდმივად ახალგაზრდავდებიან და წარმოქმნიან სპეციფიურ უჯრედებს. თირკმლის ღერო უჯრედები არ შემოიფარგლებიან მხოლოდ ერთი ტიპით, რომელსაც აქვს უნარი აღადგინოს ნებისმიერი დაზიანება ქსოვილში, არამედ საუბარია რამდენიმე სპეციალიზებულ ღეროვან უჯრედზე, რომლებიც თირკმლების სხვადასხვა ნაწილში მდებარეობს, საიდანაც სხვადასხვა ტიპის უჯრედები წარმოიქმნებიან. ახალი უჯრედების წარმოქმნის გადაწყვეტილებას ღერო უჯრედები ახორციელებენ უჯრედთა აქტივაციის გზით, რომელშიც მონაწილეობს ცილა Wnt. (K. Вилли ; Н.П. наумов. 2007)

1.1.1. ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმები

ღვიძლის რეგენერაციასთან და კომპენსატორულ-ადაპტაციურ პროცესებთან დაკავშირებული მოლეკულური მექანიზმები მღრღნელებში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის მოდელებზეა შესწავლილი. (Michalopoulos 1990, Fausto et al. 2006, Fujiyoshi and Ozaki 2011).

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 ძირითადად შედგება ჰეპატოციტებისგან, რომლებიც უჯრედული კომპონენტების დაახლოებით 60%-ს შეადგენს (მაგრამ ეს არის ღვიძლის მასის დაახლოებით 80-90%, იმის გათვალისწინებით, რომ ჰეპატოციტები საკმაოდ დიდი უჯრედებია - დიამეტრით 30 მიკრონი)(С.Т. Варшавский., Амбулаторная Урология. 1987г). უჯრედული ელემენტებიდან განარჩევენ ღვიძლის ვარსკვლავურ უჯრედებს (სტრომული უჯრედები, რომლებიც წარმოქმნიან და სეკრეტირებენ ზრდის ფაქტორებს და არაუჯრედულ მატრიქსს, ინახავენ ლიპიდებს და ცხიმში ხსნად ვიტამინებს), კუპფერის უჯრედები (ღვიძლის მაკროფაგები), სინუსოიდული ენდოთელური უჯრედები და ქოლანგიოციტები (ბილიარული ეპითელური უჯრედები). ყველა მათგანი ხელს უწყობს უჯრედული ელემენტების რაოდენობისა და დარჩენილი ღვიძლის მასის შენარჩუნებას (Слесаренко, Елена Григорьевна 14.01.16).

ძუძუმწოვრების ღვიძლში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის საპასუხოდ ხდება ყველა უჯრედული პოპულაციის პროლიფერაცია ჰეპატექტომიიდან 2-3 დღის შემდეგ. ამ დროისთვის ღვიძლის ჰისტოლოგიისთვის დამახასიათებელია კაპილარების შემომსახვრელი მცირე ზომის ჰეპატოციტების ჯგუფები, რომლებიც ჩაერთვებიან ტრანსეპულეზში. ოპერაციიდან მე-7 დღისათვის შეინიშნება უფრო დიდი ზომის წილების არსებობა, ვიდრე ოპერაციამდე. ფორფიტები ანუ ტრანსეპულეზი შედგებიან ორი უჯრედული ფენისაგან (განსხვავებით ერთუჯრედიანი ფენისაგან ნორმალურ ღვიძლში). ქსოვილის მასის მატება ხდება როგორც წილების ზომაში გაზრდით, ასევე წილაკების რაოდენობის ზრდით ((Е.В. Митина, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, П.П. Огурцов.).

მაგალითად, ვირთაგვებში ჰეპატექტომიის შემდგომ დნმ-ის სინთეზი ჰეპატოციტებში იწყება დაახლოებით 12 საათის შემდგომ, ხოლო მკაფიო პიკი ფიქსირდება 24 საათზე. დნმ-ის სინთეზის მეორე პიკი აღინიშნება დაახლოებით 48 საათის შემდგომ. ღვიძლის უჯრედების სხვა პოპულაციებში დნმ-ის სინთეზი მოგვიანებით ხდება, დნმ-ის სინთეზი კუპფერის უჯრედებში, ვარსკვლავურ უჯრედებსა და ქოლანგიოციტებში აღწევს მაქსიმუმს ჰეპატექტომიიდან– 48, 72 საათის შემდეგ, ხოლო დნმ-ის რეპლიკაციის პიკი - ოპერაციიდან მე-3 მე-4 დღეს (Хвастунов Р.А. Тамазян Т.С. Никольский И.В. 2015).

ღვიძლის რეგენერაციის პროცესი, რომელიც სრულდება 7-14 დღის განმავლობაში, შეიძლება დაიყოს 3 ეტაპად: 1) ინიციაცია, პრაიმინგი (გრძელდება ოპერაციიდან 12 საათი), 2) პროლიფერაცია (ჰეპატექტომიიდან 12სთ-4 დღე, ჰეპატოციტები სინთეზირებენ დნმ-ს, ასრულებენ უჯრედის ციკლს და ხელახლა შედიან G0 ფაზაში), 3) ტერმინაცია (მე -4დან მე -7 დღემდე და შემდეგ ,მიმდინარეობს ინჰიბიტორული სიგნალების განახლება, ღვიძლის მასის შევსება და ორგანიზმში ჰომეოსტაზის აღდგენა) (Baena E, Gandarillas A, Vallespinos M, Zanet J, Bachs O, Redondo C, Fabregat I, et al 2005)(Benvenuti S, Comoglio PM 2007)(Слесаренко, Елена Григорьевна, 2016).

ღვიძლის აღდგენითი ზრდის განხორციელებაში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს კუპფერის უჯრედების მიერ პროდუცირებული ციტოკინები - გენების ექსპრესიის ცვლილებები, რომლებიც რეგენერაციასთანაა დაკავშირებული, აღმოჩენილია რამდენიმე წუთში ჰეპატექტომიის შემდეგ. დამტკიცებულია, რომ HGF, TGF, EGF, TNF-alfa, IL-1 და IL-6 არიან, ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც სეკრეტირდება ღვიძლის და დაზიანებისას, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ბირთვული ფაქტორი kappaB და სიგნალის ტრანსდუქცია, რომლებიც ახდენენ სპეციფიკური გენების პრომოტირებას ღვიძლის რეგენერაციისთვის. ამ პროცესში მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ინსულინი და ნორადრენალინი. Stat3 და ბირთვული ფაქტორის kB (PHF\NF-kB) ინდუცირება ხდება სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორით (TNF-a), ინტერლეიკინ-1 (IL-1) და IL-6-ის საშუალებით. აღნიშნული ფაქტორების ფოსფორილირების შემდეგ ხდება მათი ტრანსლოკაცია ბირთვში და ტრანსკრიპციის გააქტიურება. ნაჩვენებია, რომ IL-6-ის გენის დელეცია განაპირობებს დნმ-ის სინთეზის დაქვეითებას რეგენერაციის დროს. არსებობს მონაცემები, რომ აქტიური ჟანგბადის ფორმები და გლუტათიონის შემცველობა განსაზღვრავს TNF-ის ეფექტს, რომელიც გამოიხატება აპოპტოზის ან პროლიფერაციის ინდუცირებაში (E.B. Митина, O.C. Аришева, И.В. Гармаш, П.П. Огурцов.2010). stat3-ის აქტიური ექსპრესია, რომელიც რეზექციიდან 30 წუთის განმავლობაში მიმდინარეობს, პიკს მე-3 საათზე აღწევს, Stats, PHENE-KB, AP-ს და სხვა ფაქტორების ინდუქცია ემსახურება ზრდას და ადრეული პასუხის გენების აქტივაციას. ადრეული პასუხის გენები იყოფა ორ ჯგუფად დაუყოვნებელი (Immediate) და, დაყოვნებული (delayed). ადრეული დაუყოვნებელი პასუხის გენები ახდენენ როგორც ტრანსკრიპციული ფაქტორების, ისე რეცეპტორების, პროტეინკინაზების და ზრდის ფაქტორების კოდირებას. ისინი მიეკუთვნებიან პროტონკოგენებს. მათი ექსპრესიის გააქტიურება ხდება რეზექციიდან ოთხი საათის განმავლობაში და კასკადურ ხასიათს ატარებს. მათ მიეკუთვნება c myc, c-Jun და c-fos პროტონკოგენები. ახლადსინთეზირებული c-Jun და e-fos-ის ხარჯზე სწრაფად იზრდება

მათი კომპლექსური პროდუქტის, AP-1-ს აქტიურობა. დაუყოვნებელი პასუხის გენთა ექსპრესიის პროდუქტები დაყოვნებული ადრეული პასუხის გენების აქტივაციას ინდუცირებს. მათი აქტიურობა პიკს ოპერაციიდან მე-6 საათზე აღწევს. დაყოვნებული პასუხის გენების ჯგუფს მიეკუთვნება P53, c-ras, რიბოსომული გენები და სხვა. დაუყოვნებელი გენების ექსპრესია შესწავლილია ენდოთელურ, გულის, თირკმლის, ცნს-ის და წვრილი ნაწლავის უჯრედებში. ნაჩვენებია, რომ პროლიფერაციული სტიმულის საპასუხოდ c-fos და c-Jun გენების ექსპრესიის გაზრდა უჯრედების პროგრამირებულ კვდომასა და პროლიფერაციის ინტენსიურობასთან. Stat3, NF-kB AP-1 CEBPB არის ღვიძლისთვის დამახასიათებელი ტრანსკრიპციული ფაქტორები, რომლებიც შესაძლებელია მოქმედებენ ზრდის მაინდუცირებელ ფაქტორებთან ერთად და ხელს უწყობენ რეგენერაციის დროს ღვიძლის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (E.B. Митина, O.C. Аришева, И.В. Гармаш, П.П. Огурцов.2011)..უჯრედულ კულტურაში ჰეპატოციტები პროლიფერაციისთვის საჭიროებენ HGF. TGF α და EGF ზრდის ფაქტორებს (Celton-Morizur S, Merlen G, Couton D, Margall-Ducos G, Desdouets C 2009), HGF წარმოადგენს რეგენერაციის მთავარ ზრდის ფაქტორს ჰეპატოციტებისათვის. მისი კონცენტრაციის გაზრდა ადამიანის სისხლის პლაზმაში აღინიშნება ღვიძლის მასის შემცირებისას, ჰეპატექტომიიდან 1 საათის შემდეგ მისი კონცენტრაცია ვირთაგვების სისხლში 20-ჯერ იზრდება, HGF დონე სისხლში შედარებით მაღალი რჩება 72 საათის განმავლობაში, HGF-ის ინექცია ინტაქტური ვირთაგვას კარის ვენაში ჰეპატოციტებში იწვევს დნმ-ის სინთეზს. მაგრამ ასეთი ჰეპატოციტების რიცხვი მცირეა და მოიცავს მხოლოდ კარის ვენის მიმდებარე უბანს. მსგავსი შედეგები იქნა მიღებული EGF-ის და TNF-ის ინექციის დროს. ეს იმაზე მიუთითებს, რომ ჰეპატოციტები ინტაქტურ ღვიძლში არ არიან მზად პროლიფერაციისთვის. პროლიფერაციული სტიმულის შემდეგ HGF-ის კონცენტრაციის გაზრდა განპირობებულია შემდეგი მექანიზმით: ჰეპატექტომიიდან 5 წუთის შემდეგ იზრდება უროკინაზას აქტიურობა. იგი ახდენს პროტეოლიზური ფერმენტების აქტივაციას, რომლებსაც პლაზმინოგენი პლაზმინში გადაჰყავს. ეს უკანასკნელი ააქტიურებს მატრიქსის დეგრადაციის ფერმენტს მეტალოპროტეინაზას. ჰეპატოციტების ბიომატრიქსი დიდი რაოდენობით შეიცავს HGF-ს, რომელიც მატრიქსის დაშლის შედეგად გამონთავისუფლდება. გარდა ამისა, უროკინაზას HGF-ის არააქტიური ერთჯაჭვიანი ფორმა აქტიურ ორჯაჭვიან ფორმაში გადაჰყავს. ჰეპატოციტების პროლიფერაციაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე ეპიდერმისის ზრდის ფაქტორი (EGF- რომელიც გამომუშავდება ბრუნერის ჯირკვლების მიერ), ჰეპატექტომიის შემდეგ დაუყოვნებლივ ხდება თიროზინის

ფოსფორილირება და EGF-ის რეცეპტორების down რეგულაცია, რაც მის მიტოგენურ როლზე მიუთითებს (E.B. Митина, O.C. Аришева, И.В. Гармаш, 2010).

1.1.2 ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურებები პათოლოგიის პირობებში

ღვიძლი არის ორგანო, რომელიც ასრულებს მრავალ ფუნქციას. ამიტომაც, უჯრედულ და მოლეკულურ მექანიზმებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ ღვიძლის ფუნქციონირებას, ენიჭებათ უდიდესი მნიშვნელობა. WNT სასიგნალო გზა წარმოადგენს ერთ-ერთს იმ სასიგნალო გზებიდან, რომლებიც უზრუნველყოფენ ღვიძლის ჰომეოსტაზს და მონაწილეობს ისეთ უნიკალურ ფუნქციებში, როგორცაა რეგენერაცია და მეტაბოლიზმის შენარჩუნება (Jacquelyn O. Russell at all 2018). Wnt/ β -catenin სასიგნალო გზა ღვიძლის ფუნქციონირების თითქმის ყველა ასპექტში თამაშობს როლს. ამას გარდა, მისი აბერენტული აქტივაცია ასევე წარმოადგენს განმასხვავებელ მახასიათებელს ღვიძლის სხვადასხვა პათოლოგიებში. თავის სასიგნალო ფუნქციასთან ერთად β -catenin ადგეზიურ შეერთებებშიც თამაშობს გარკვეულ როლს. Wnt/ β -catenin სასიგნალო გზა ასევე მოქმედებს სხვადასხვა ტიპის უჯრედების ფუნქციონირებაზე, ამის გამო Wnt/ β -catenin სასიგნალო გზა წარმოადგენს რთულ გზას, რომელიც მკაცრად რეგულირდება (Jacquelyn O. Russell at all 2018).

აღსანიშნავია, რომ ნორმალური უჯრედული ცვლა და ღვიძლის რეგენერაცია, მძიმე დაზიანებების შემდეგაც ირიბად დაკავშირებულია უკვე არსებულ დიფერენცირებულ ჰეპატოციტებთან (Thorgerirsson S.S. 1996). Wnt/ β -catenin სასიგნალო გზა წარმოადგენს მთავარ მამოძრავებელ ძალას ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდგომ. ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდგომ, რამოდენიმე წუთში ვირთავას ღვიძლში აღინიშნება მოკლევადიანი β -catenin-ის 2,5-ჯერ ზრდა, რომელიც მალევე ბირთვში გადაინაცვლებს (Monga SP. et all 2001). ბირთვული β -catenin-ის ზრდა ეხმარება ჰეპატოციტებს პროლიფერაციის სტიმულირებაში, ასევე ხდება უჯრედული ციკლის მარეგულირებელი cyclin D1 -ის ექსპრესია რაც თავის მხრივ ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 6 საათში ზრდის მის ექსპრესიას (Nelsen CJ. Et all 2001). საინტერესოა, რომ იმ თავგებში, რომელსაც ჰეპატოციტ-სპეციფიურ უჯრედებში β -catenin-ის ნაკლებობა შეიმჩნეოდა, აღენიშნათ შეფერხება რეგენერაციაში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ, რადგანაც აღინიშნა პროლიფერირებადი ჰეპატოციტების რაოდენობის ორჯერადი შემცირება 40 საათის განმავლობაში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის

შემდეგ (რაც წარმოადგენს პროლიფერაციის პიკს ნორმაში). თუმცა, ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 3 დღის შემდეგ აღინიშნებოდა ჰეპატოციტების პროლიფერაციის შემდგომი ზრდა, რაც მიუთითებდა იმაზე, რომ გააქტიურდა კომპენსატორული სასიგნალო გზა. (Tan X, at all 2006).

ბოლოდროინდელი კვლევებით ნაჩვენებია იქნა, რომ ღვიძლის სხვადასხვა ხარისხით დაზიანებისას რეგენერაცია მიმდინარეობს განსხვავებულად, კერძოდ ღვიძლის 30% რეზექციისას ჰიპერტროფია წინ უძღვის პროლიფერაციას უჯრედების გაყოფის გარეშე, ხოლო ღვიძლის 70%-იანი რეზექციისას ჰიპერტროფია და პროლიფერაცია მიმდინარეობს თითქმის თანაბარი ინტენსივობით (Miyaoaka et al. 2012). ასევე საინტერესოა ის ფაქტი, რომ რეგენერაციის დროს მცირდება ორბირთვიანი ჰეპატოციტების რაოდენობა (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, სწორედ ეს პროცესი წარმოადგენს ჰეპატოციტების ზომაში მატებისა და პოლოპლოიდიზაციის საფუძველს (Miyaoaka et al. 2012). ეს დაკვირვებები ცხადყოფს, რომ ღვიძლის რეგენერაციისას ჰეპატოციტების გაყოფა განსხვავებულად მიმდინარეობს, რაც გულისხმობს, რომ უჯრედის S ფაზაში შესვლა ყოველთვის არ ნიშნავს უჯრედის გაყოფას. ის ფაქტი, რომ S ფაზას ყოველთვის არ მოყვება ნორმალური M ფაზა შეიძლება გამოწვეული იყოს ღვიძლში ჰეპატოციტების პლოიდობის ზრდით (Minamishima et al. 2002, Satyanarayana et al. 2003).

1.1.3 რეგენერაციის მექანიზმები თირკმელში

თირკმელი წარმოადგენს წყვილ ორგანოს, რომლებშიც მიმდინარეობს ფილტრაციის პროცესი, ამიტომ მათი დაზიანებისას აქტიურდება მეტაბოლური ჰომეოსტაზის პროცესი. თირკმელი შედგება ასეული ათასობით დამოუკიდებელი ფუნქციური ერთეულისგან - ნეფრონისგან, რომლის შემადგენლობაში შედის კაპილარული გორგალი, ბოუმენის კაფსულა

და თირკმლის მილაკები. ნეფრონი ხასიათდება მაღალი სტრუქტურულ-ფუნქციური სპეციალიზაციით. 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, რაც გამოიხატება იმით რომ 50% ნეფრონის დაღუპვასაც კი არ მოყვება არანაირი კლინიკური გამოვლინება (Тареева 1995). დიდი ხნის მანძილზე ითვლებოდა, რომ ორგანიზმის ზრდის დასრულების შემდგომ თირკმლები კარგავდნენ რეგენერაციის უნარს, მაგრამ ახალი კვლევებით დასტურდება, რომ 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 ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც სხვადასხვა ტიპის უჯრედებად დიფერენცირდებიან. ახალი უჯრედების წარმოქმნის გადაწყვეტილებას ღერო უჯრედები ახორციელებენ უჯრედთა აქტივაციის გზით, რომელშიც მონაწილეობს ცილა Wnt (Wnt- სასიგნალო გზის გამაქტივებელი გლიკოპროტეინი) (Вилли и Детье 1973). თირკმელში ადგილობრივი პროგენიტორული უჯრედები აღადგენენ დაკარგული პარენქიმულ უჯრედებს. თუმცა მკვლევარების აზრით, თუ თირკმლების პარენქიმული უჯრედები დაიწყებენ ფართომასშტაბურ პროლიფერაციას, ეს კიდევ უფრო შეამცირებს ორგანოს ფუნქციურ მუშაობას, რამაც შეიძლება კრიტიკული შედეგები გამოიწვიოს (Lasagni et al. 2013). არსებობს მწირი ინფორმაცია იმის შესახებ, რომ, თირკმელში დაზიანებული ნაწილის აღსადგენად ირთვება პოლიპლოიდიზაციის და ჰიპერტროფიის მექანიზმი. კერძოდ, შესაძლოა თირკმლის მილაკების პროგენიტორების პროლიფერაცია და დიფერენცირებული მილაკოვანი ეპითელიური უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია ხდება სინერგიულად თირკმლების ფუნქციის სწრაფად აღსადგენად (Lazzeri et al. 2019).

1.2 უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია და ბიოლოგიური მნიშვნელობა

პოლიპლოიდია არის ქრომოსომული ნაკრების ჯერადად გაზრდილი რაოდენობის მდგომარეობა, იგი ფართოდ გავრცელებული ფიზიოლოგიური ფენომენია, რომელსაც ვხვდებით: მცენარეებში, სოკოებში, მწერებში, თევზებში, ამფიბიებში და ძუძუმწოვრებში (S. P. Otto et. al. 2007). აღსანიშნავია, რომ პოლიპლოიდური უჯრედები დიპლოიდური

უჯრედებისაგან წარმოიქმნება. პოლიპლოიდია დამახასიათებელია ტერმინალურად დიფერენცირებული უჯრედებისათვის, მაგალითად: მეგაკარიოციტები (16n-128n), კარდიომიოციტები (4n), ტროფობლასტის გიგანტური უჯრედები (8n-64n), პურკინიეს ნეირონები, რეტინოგანგლიოციტები (S. M. Morillo et. al. 2010) და ჰეპატოციტები (4n-8n) ღვიძლის პარენქიმაში. გარდა ამისა, სტრესისა და დაზიანების დროს ნაჩვენებია პოლიპლოიდური უჯრედების მატება. საშვილოსნოს გლუვი კუნთები ორსულობის დროს, გულის კუნთი და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურა ჰიპერტენზიის დროს და თიროიდული უჯრედები ჰიპერთირეოიდიზმისას მიდრეკილნი არიან პლოიდობის მატებისკენ. ქრომოსომების არასტაბილურობით პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნა ასევე დამახასიათებელია კანცეროგენეზისათვის (T. Davoliand et. al. 2011).

პოლიპლოიდია შეიძლება წარმოიშვას როგორც ორგანიზმულ, ასევე სუბორგანიზმულ დონეზე. ორგანიზმის დონეზე, პოლიპლოიდია წარმოიქმნება მეიოზის დროს არარედუცირებული გამეტებიდან. მაგ., ჰაპლოიდურის ნაცვლად დიპლოიდური გამეტები შეიძლება შეერწყას და წარმოქმნას მთელი ორგანიზმის პოლიპლოიდია. სუბორგანიზმულ დონეზე კი პლოიდობის მატება მოიცავს უჯრედული ციკლის ისეთ ვარიანტებს, როგორცაა: ენდორედუბლიკაცია და უჯრედ-უჯრედის შერწყმა (Aguilar et al. 2013, Edgar et al. 2014). გარემო პირობების შეცვლამ როგორცაა: მაღალი ან დაბალი ტემპერატურა, წყლის ხელმისაწვდომობა და მარილიანობა შეიძლება დიპლოიდური გამეტების წარმოქმნა გამოიწვიოს მეიოზის პროცესში. (Ramsey and Schemske 1998, Mason et al. 2011) ასევე შეიძლება გამოიწვიოს ორგანიზმის გენომის გაორმაგება, რის შედეგადაც მიიღება პოლიპლოიდური ხაზი. მცენარეებში პოლიპლოიდის გზით სოფლის მეურნეობაში და მებაღეობაში ახალი პოლიპლოიდური სახეობები და, საბოლოოდ, პოლიპლოიდურ ხაზები წარმოიქმნება. ფრინველებში და ძუძუმწოვრებში კი პირიქით, პოლიპლოიდია დამლუპველია ინდივიდისთვის. ქსოვილოვანმა სტრესებმა, როგორცაა ღია ჭრილობა ან ვირუსული ინფექცია, შეიძლება გამოიწვიოს პოლიპლოიდია უჯრედულ დონეზე, რაც ზრდის ქსოვილის მასას უჯრედების ზომაში მატების გზით. ქსოვილოვან სტრესზე ეს პასუხი წარმოადგენს უჯრედების დაყოფის გზით ახალი უჯრედების წარმოქმნის ალტერნატივას.

პოლიპლოიდური უჯრედები, რომლებიც შეიცავს ორზე მეტი გენომის ასლს, ხშირად გვხვდება ბუნებაში. პოლიპლოიდიზაციის როლი მდგომარეობს უჯრედის ზომისა და მეტაბოლური აქტივობის გაზრდაში, პოლიპლოიდური უჯრედები ასევე ხშირად რეაგირებენ გარემოს სტრესებზე, დიპლოიდური უჯრედებისგან განსხვავებით (K. P. Schoenfelder and D.T. Fox 2015). პოლიპლოიდური უჯრედები გვხვდება ცოცხალ ორგანიზმთა მრავალ

ტაქსონში (Fox and Duronio, 2013; Edgar et al., 2014) კერძოდ, მთელი ორგანიზმები შეიძლება იყოს პოლიპლოიდური, ან პოლიპლოიდური უჯრედები შეიძლება არსებობდნენ დიპლოიდურ ორგანიზმებში (ენდოპოლიპლოიდი). ადამიანებში პოლიპლოიდური უჯრედები გვხვდება სხვადასხვა ქსოვილში (critical tissues), მაგალითად, ღვიძლში და პლაცენტაში. ზოგადი ტერმინი, რომელიც ხშირად გამოიყენება პოლიპლოიდური უჯრედების თაობის აღსაწერად, არის ენდორეპლიკაცია, რომელიც ეხება გენომის მრავალჯერადი დუბლირებას, გაყოფის, ციტოკინეზის გარეშე (Davoli and de Lange, 2011; Calvi, 2013; Fox and Duronio, 2013; Edgar et al., 2014).

სომატური ეუკარიოტული უჯრედები, როგორც წესი, დიპლოიდურია, ანუ აქვს წყვილი (2n) ქრომოსომის თითოეული ნაკრებისთვის. უჯრედებს შეიძლება ჰქონდეთ ქრომოსომის ორზე მეტი ნაკრებიც, მდგომარეობა, რომელსაც პოლიპლოიდია უწოდებს. ასეთი პოლიპლოიდური უჯრედები შეიძლება იყოს მონონუკლეარული ან ბირთვული (Clemens Kreutz. Et al. 2017).

პოლიპლოიდიზაციის მოვლენა საუკუნეზე მეტი ხნის წინ იქნა აღმოჩენილი (შესწავლილი) და წარმოადგენს უნივერსალურ ბიოლოგიურ ფენომენს (Comai, 2005; Otto et al., 2012). მცენარეებში გენის აქტივაციის მოდულირების გზით, პოლიპლოიდი განიხილებოდა, როგორც ევოლუციური ადაპტაცია გარემოს ცვლილებებთან (Masterson, 2011). ყველა სომატური უჯრედის პოლიპლოიდი იშვიათია თანამედროვე ძუძუმწოვრებში (Svartman et al., 2005), სავარაუდოდ, გენომური შეუთავსებლობის გამო (Mable, 2004). ამასთან, გენომის დუბლირება ითვლება მამოძრავებელ ძალად ხერხემლიანთა ადრეულ ევოლუციაში (Panopoulou and Poustka, 2005), მათ შორის პრიმატების ჩათვლით (Bailey et al., 2002). მოზრდილ ძუძუმწოვრებს შეუძლიათ წარმოქმნან პოლიპლოიდური უჯრედები სტრესის პირობებში, როგორცაა ჭრილობის შეხორცება (Ermis et al., 1998), ჰიპერტენზია (Vliegen et al., 1995), ან ნაწილობრივი ჰეპექტექტომიის შემდეგ (Tamura et al., 1992). უჯრედების აბერენტული პოლიპლოიდია, რომელიც წარმოიქმნება პათოლოგიის დროს, ითვლება კანცეროგენეზის შესაძლო მიზეზად. პოლიპლოიდური უჯრედებს აღმოჩენა შესაძლებელია ონკოგენეზის ადრეულ სტადიაზე და წინ უძღვის ანეუპლოიდური უჯრედების განვითარებას, კერძოდ იმ უჯრედების რომლებიც დნმ-ს შეიცავენ (Storchova and Pellman, 2004; Ganem et al., 2007). მხოლოდ ძუძუმწოვრების ზოგიერთ ქსოვილს შეუძლია პლოიდობის გარკვეული დონის დემონსტრირება (ჯანმრთელ ქსოვილებშიც კი) მაგალითად: გული, კუნთები და ღვიძლი (Carriere, 1967; Guidotti et al., 2003; Engel et al., 2006). დაბადებისას ჰეპატოციტები დიპლოიდურები არიან და დროთა განმავლობაში, ზრდასრულ ასაკამდე განიცდიან

მნიშვნელოვან ცვლილებებს: დიპლოიდური ჰეპატოციტები (2n) ან მიყვებიან ნორმალურ უჯრედულ ციკლს, ან უჯრედის ადაპტურ ციკლს არასრული ციტოკინეზით, რასაც მიყვავართ გაორმაგებულ დიპლოიდურ უჯრედებამდე (2x2n), ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს TGFbeta1 (De Santis Puzzonina et al., 2016).

უჯრედებში გენების ჯერად ზრდას სწორედ პოლიპლოიდიზაციის მექანიზმი იწვევს, ამით იზრდება ფუნქციური დატვირთვა და შენარჩუნებულია სპეციალიზებული ფუნქციები. მნიშვნელოვანია, რომ არსებობს პროპორციული რეაქცია ქსოვილის დაზიანებაზე ანუ პლოიდობა, რაც მიუთითებს, რომ უჯრედები რეაგირებენ დაზიანებაზე და მისი სიმძიმისგან 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, ეს ყოველივე კი გამოწვეულია ზოგიერთ ორგანოში მიტოზური აქტივობის დაქვეითებით. ღვიძლის ქსოვილის უჯრედების ნაწილის პოლიპლოიდიზაცია ორგანოს ზრდაში დისბალანსის აღმოფხვრას 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). პლოიდობის მატება სუბორგანიზმულ დონეზე მოიცავს უჯრედული ციკლის ისეთ ვარიანტებს, როგორცაა ენდორედუბლიკაცია და უჯრედ-უჯრედის შერწყმა (Aguilar et al. 2013, Edgar et al. 2014). გარემო პირობების შეცვლამ მაგალითად: წყლის ხელმისაწვდომობამ, მარილიანობამ ან ტემპერატურის ცვალებადობამ 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.

1.2.1. პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნის გზები

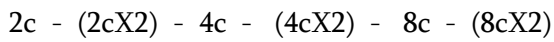
ცნობილია რომ პათოლოგიური და ფიზიოლოგიური პროცესების დროს იზრდება პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა (Gerhard et al. 1973). განვითარების და განახლების პროცესში უჯრედების ნაწილი გაივლის სრულ მიტოზურ ციკლს, ნაწილი კი არა, რის

შედეგადაც წარმოიქმნება პოლიპლოიდური უჯრედები. პოლიპლოიდიზაცია წარმოადგენს პროლიფერაციის იმ ვარიანტს, რომლის დროსაც მიტოზური ციკლი სრულად ვერ ხორციელდება (Бродский и Уриваева 1981).

უჯრედის ციკლი წარმოადგენს გზას, რომლის დასრულების შემთხვევაში შეიძლება უჯრედი გაიყოს. უჯრედის ციკლი მოიცავს ოთხ მკაცრად კონტროლირებად ფაზას: G_0 , G_1 , S , G_2 და M (საკუთფრივ მიტოზი) ფაზა. G_0 ფაზაში უჯრედები ასრულებენ თავიანთ ფიზიოლოგიურ ფუნქციებს. მაგალითად, ჰომეოსტაზის დროს თირკმლის უჯრედების უმეტესობა G_0 - ში რჩება. G_1 - ში გენების ტრანსკრიფცია და ცილების სინთეზი იწყება G_1 - ფაზაში. S ფაზაში ხდება დნმ-ის სინთეზი, რაც წარმოადგენს ორ დიპლოიდურ შთამომავალ უჯრედად დაყოფის წინაპირობას. რაც შეეხება G_2 ფაზას ახასიათებს უჯრედის ზომის ზრდა, მეტი ცილის სინთეზი და უჯრედის გაყოფისთვის მზადება. უჯრედის სიკვდილი ან გადარჩენა დამოკიდებულია საკუთრივ უჯრედის ციკლზე. უჯრედის ციკლის უზრუნველსაყოფად, უჯრედი იყენებს კონტროლის მექანიზმებს, რომლებსაც საკონტროლო წერტილები ეწოდება. ეს წერტილები ამოწმებენ უჯრედული ციკლის თითოეულ ფაზას და მასში მიმდინარე პროცესებს შემდეგ ეტაპზე გადასვლამდე. პირველი საკონტროლო წერტილია G_1/S , რომელიც ამოწმებს დნმ - ის დაზიანებას და ნორმალური გენომის მქონე უჯრედებს საშუალებას აძლევს უჯრედული ციკლის შემდგომ ფაზაში გადავიდნენ. თუ დნმ-ის დაზიანება გადაურჩა G_1/S წერტილს და მოხდა S ფაზის დროს, უჯრედული ციკლი შეიძლება შეჩერდეს შიდა S ფაზის საკონტროლო წერტილის მიერ. G_2/M საკონტროლო წერტილი განსაზღვრავს, დასრულდება თუ არა მიტოზი. შესაძლოა არ მოხდეს ციტოკინეზი და კარიოკინეზი და უჯრედი დარჩეს G_2 ფაზაში გაყოფის სიგნალის მიღებამდე. აქედან გამომდინარე, ამ ფაზაში დარჩენილი უჯრედი გენომის გაორმაგებულ რაოდენობას შეიცავს.

არსებობს რამდენიმე გზა პოლიპლოიდური უჯრედების ფორმირებისა: ენდორედუპლიკაცია - ეს არის პროცესი, როდესაც უჯრედები S და G ფაზაში აჩერებენ უჯრედულ ციკლს და ფორმირდება აუტოპლოიდური უჯრედები. ამ გზით ემბრიოგენეზის პროცესში ყალიბდება ტროფობლასტები. ენდომიტოზი - ამ პროცესის დროს უჯრედები შედიან M ფაზაში, აღწევენ მეტაფაზამდე ან ანაფაზამდე, მაგრამ ციტოკინეზი და კარიოკინეზი არ ხდება; დაუსრულებელი ციტოკინეზი - ამ პროცესის შედეგად ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედები წარმოიქმნებიან. 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.

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:



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

1.3 კომპენსატორული პროცესები ღვიძლსა და თირკმელში

კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების ორგანოთაშორისი მექანიზმების კვლევა დიდი ხანია მიმდინარეობს და მათი შესწავლისას განსაკუთრებული ყურადღება ენიჭება ისეთ ორგანოებს, როგორებიც არის: ღვიძლი და თირკმელები. ამ ორგანოებში მიმდინარე რთული მეტაბოლიტური გარდაქმნები, ასევე დეტოქსიკაციისა და ფილტრაციის პროცესები, უზრუნველყოფენ ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას (Хвастунов и др. 2015). ცნობილია, რომ ღვიძლის დაზიანების დროს ირღვევა თირკმლის ფუნქციები, რაც გამოიხატება მისი მწვავე უკმარისობით. ასეთი პათოლოგიური მდგომარეობა, რომელიც ვითარდება ღვიძლის დაზიანების დროს, ცნობილია სახელწოდებით ჰეპატორენალური სინდრომი. (Ruiz-del-Arbol et al. 2005, Wadei et al. 2006, Митина и др. 2010).

ღლეისათვის დიდი 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 განსაკუთრებით ღვიძლის ფუნქციონირებაზე. 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 განვითარებას იწვევს (Ng et al. 2007).

ამგვარად, ნებისმიერი ცვლილება, რომელიც თირკმელში ხდება პირდაპირპროპორციულად აისახება ღვიძლზეც.

თავი 2. მასალა და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტები და მოდელები

საკვლევ ობიექტად გამოვიყენეთ ზრდასრული თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვები (130–150გ.). ექსპერიმენტის მოდელად შევარჩიეთ ცალმხრივი ნეფრექტომია, ამისათვის ცხოველებს ეთერის ნარკოზის პირობებში ზურგის მხრიდან ვჭრიდით მარჯვენა თირკმლის პროექციაში, ვადებდით ლიგატურას და ვკვეთდით მარჯვენა თრკმელს.

ცხოველები დაყავით 2 ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი - ინტაქტური ვირთაგვები; 2. საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც ჩაუტარდათ ცალმხრივი ნეფრექტომია (მარჯვენა თირკმლის რეზექცია).

საკვლევ მასალას (ღვიძლის და თირკმლის ქსოვილებს) ვიღებდით ოპერაციიდან 48-ე, 56-ე და 72-ე საათებზე.

მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავებული იყო სტუდენტის t კრიტერიუმით. მონაცემებს სარწმუნოდ ვთვლიდით, $p < 0.5$ შემთხვევაში.

2.2. სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება

სინათლის მიკროსკოპში ქსოვილების (ღვიძლი და თირკმელი) შესასწავლად მასალის ფიქსაციას ვახდენდით Na/K ფოსფატურ ბუფერზე დამზადებულ ფორმალდეჰიდის 4%-იან ხსნარში. ფიქსაციის შემდეგ მასალის გაუწყლოება მიმდინარეობდა სხვადასხვა კონცენტრაციის სპირტების მზარდ რიგში. ქსოვილს ვაყალიბებდით ცვილ-პარაფინის ნარევიში. 5-7 მკმ-ის სისქის ანათლებს ვღებავდით ჰემატოქსილინ-ეოზინით. პრეპარატებს ვსწავლობდით სინათლის მიკროსკოპში.

2.3. კოლქიციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა

ღვიძლის ქსოვილის პროლიფერაციული აქტიურობის შესაფასებლად ვიყენებდით კოლქიციური მიტოზური ინდექსის მეთოდს. ვირთაგვებში შეგვყავდა კოლქიციინი (1მგ/კგ). დეკაპიტაციას ვახდენდით 2 საათის შემდეგ. ვახდენდით, სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაციას და ვამზადებდით პარაფინის ანათლებს. ვღებავდით

ჰემატოქსილინ-ეოზინით და სინათლის მიკროსკოპში ვითვლიდით 5000 უჯრედს, მათში ვსაზღვრავდით მიტოზური უჯრედების რაოდენობას 1000 უჯრედზე გადათვლით (პრომილე %).

2.4. უჯრედების ბირთვებში დნმ-ს რაოდენობის განსაზღვრის მიზნით პრეპარატების მომზადება და მათი შეღებვა

ვირთავგვას ღვიძლის (თირკმლის) ნაჭრებს (5მმ) ვათავსებდით ბუფერში (pH 8,0 - 5%-იანი საქაროზა 100მლ + 0,07 M Na_2HPO_4 95 მლ + 0,07 M KH_2PO_4 5მლ) 20 წთ-ის განმავლობაში. შემდეგ გადაგვქონდა II ბუფერში (pH 7,3 - 0,07 M Na_2HPO_4 80% + 0,07M KH_2PO_4 20%) და ვაყოვნებდით 5 წთ. გაჯირჯვებული ქსოვილიდან წვეთებს ვაწვეთებდით სასაგნე მინაზე და ვაკეთებდით ნაცხებს, რომელსაც ვაფიქსირებდით მეთანოლით.

დნმ-ს სპეციფიკურად შეღებვისათვის ვიყენებდით შიფის რეაქტივს (ფიოლგენის რეაქციას). პრეპარატებს ჰიდროლიზის მიზნით ვათავსებდით 10M LiCl-სა და 2 M HCl -ის ნარევი (9:1) (საბოლოო ხსნარში LiCl-9M და HCl - 0.2M) 30წთ-ის განმავლობაში, ვავლებდით HCl 0.01M ხსნარში. საღებავში პრეპარატებს ვაჩერებდით 1 სთ. შემდეგ ვავლებდით გოგირდოვანი წყლში (5გ $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ემატება 950მლ დისტილირებული წყალი 50მლ 1N HCL) 3-ჯერ. ამის შემდეგ ვავლებდით HCL 0.01M ხსნარში, ვატარებდით აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში და ვფარავდით საფარი მინით.

2.5. პლოიდობის განსაზღვრა კომპიუტერული პროგრამის - Image.J-ს საშუალებით

შიფის რეაქტივით შეღებილი პრეპარატების ფოტოგრაფირება ხდებოდა სინათლის მიკროსკოპში (Olimpus CZ 4040) (90X10). ინტერფერენციული ფილტრით, რომელიც მხოლოდ ერთი სიგრძის ტალღის (570ნმ) მქონე სინათლის სხივს ატარებდა. თითოეული სურათი მუშავდებოდა კომპიუტერულ პროგრამა Image J-ში. გადაგვყავდა 32 bit-ში, ვახდენდით ინვერტირებას (ფონი მუქდება, ხოლო ბირთვები ღია ფერს იღებს), ვხაზავდით თითოეულ

ბირთვის და ვზომავდით შეღებვის ინტენსიურობას. გაზომილი უჯრედების პლოიდობას ვადგენდით დიპლოიდური უჯრედების (ლიმფოციტები) შთანთქმიდან გადაანგარიშებით.

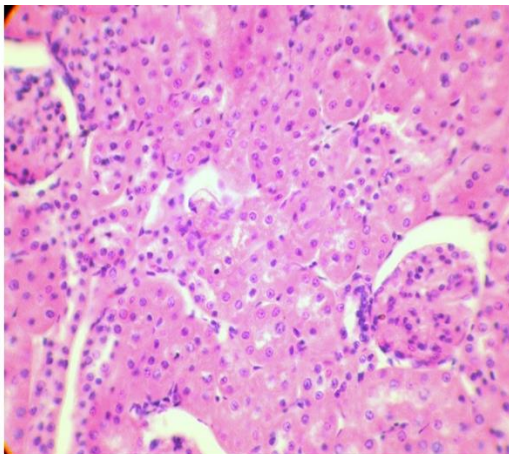
2.6. უჯრედების და ბირთვების ფართობის მორფომეტრიული ანალიზი

მორფომეტრიისათვის გამოვიყენეთ ჩვეულებრივი სინათლის მიროსკოპი (Zeiss 100X10), ოკულარმიკრომეტრი და ობიექტივმიკრომეტრი. ოკულარმიკრომეტრის კალიბრაცია მოვახდინეთ ობიექტივმიკრომეტრის 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).

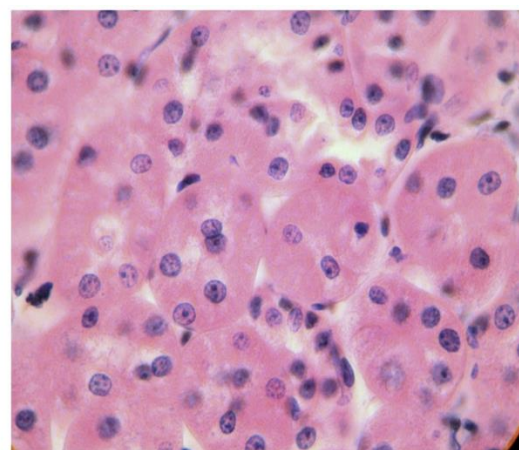
თავი 3. შედეგები და მათი განხილვა

3.1 ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმლის ეპითელიოციტების მორფო-ფუნქციური აქტიურობის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან სხვადასხვა ვადაზე

ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდგომ დარჩენილ თირკმელში კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობის შესაფასებლად ცხოველები დავეყავით ორ ჯგუფად: საკონტროლო - ინტაქტური ცხოველები; და საცდელი - ცხოველები, რომლთაც ჩაუტარდათ მარჯვენა თირკმლის რეზექცია. კვლევის საწყის ეტაპზე შევისწავლეთ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილებები და ნეფროციტების პროლიფერაციული აქტიურობა. პირველ სურათზე წარმოდგენილია საკონტროლო ჯგუფის ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა (სურ. 1 ა და ბ).



ა

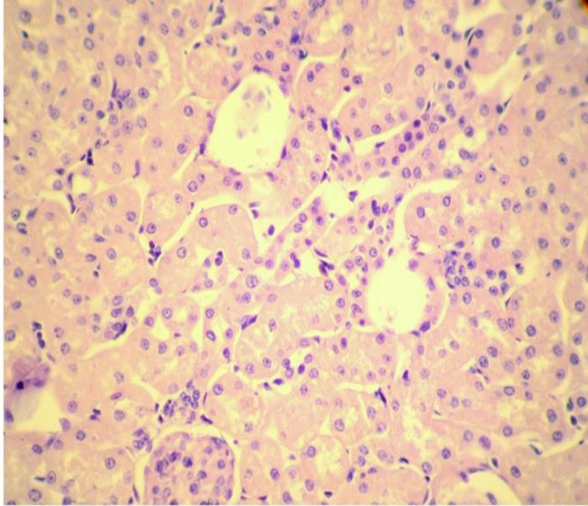


ბ

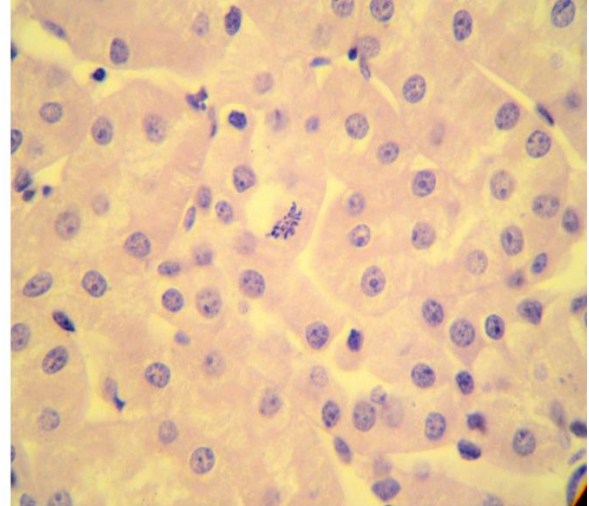
სურ. 1 ა და ბ. ზრდასრული ვირთაგვას ინტაქტური თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა. გადიდება: ა-10x4, ბ-40x4..

მცირე გადიდებაზე ჩანს სივრცეში თირკმლის მილაკების და სისხლძარღვოვანი გორგლის ტიპური განაწილება (1ა). სურათიდან 1ბ ჩანს, რომ ნეფრონების დისტალური და პროქსიმალური მილაკების სტრუქტურა არ არის დარღვეული. მათ სანათურებში კარგად განირჩევა თირკმლის ეპითელიოციტები ეუქრომატინული ბირთვითა და ზომიერად აქტიური ბირთვაკებით (სურ.1ბ).

დადგინდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან საწყის ეტაპზე (48სთ) დარჩენილი თირკმლის ქსოვილში აღინიშნება მხოლოდ მცირედი სტრუქტურული ცვლილებები. შენარჩუნებულია ნეფრონების დისტალური და პროქსიმალური მილაკების სტრუქტურა, აღინიშნება ეპითელიოციტების პროლიფერაცია, რაზეც მიუთითებს მეტაფაზური ქრომოსომების არსებობა (სურ.2ბ)



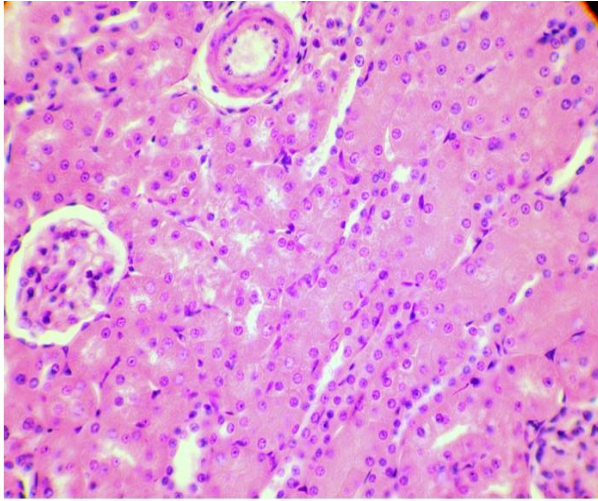
ა



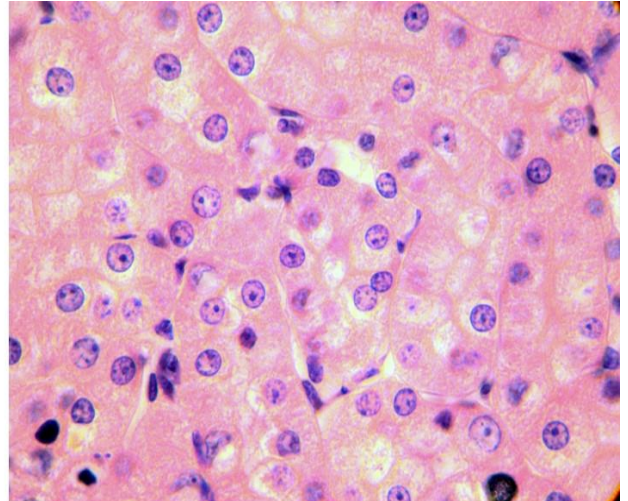
ბ

სურათი 2. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე.გადიდება: ა-10x4, ბ-40x4.

ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 56 -ე და 72-ე საათებზე დარჩენილი თირკმლის ქსოვილში აღინიშნება მცირედი სტრუქტურული ცვლილებები, თუმცა აშკარად გამოხატული დესტრუქცია არ ვლინდება, (სურ. 3 და 4).

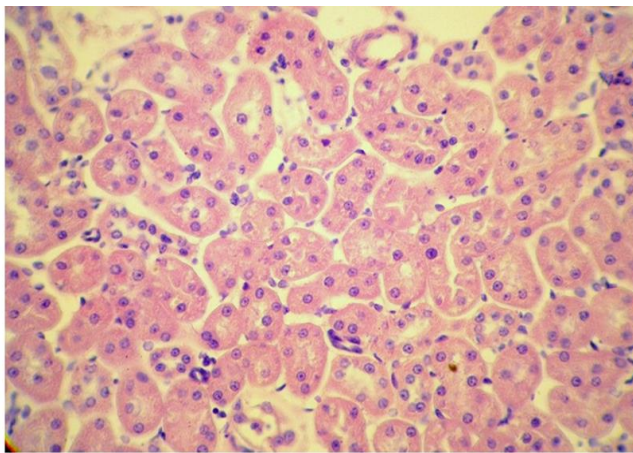


ა

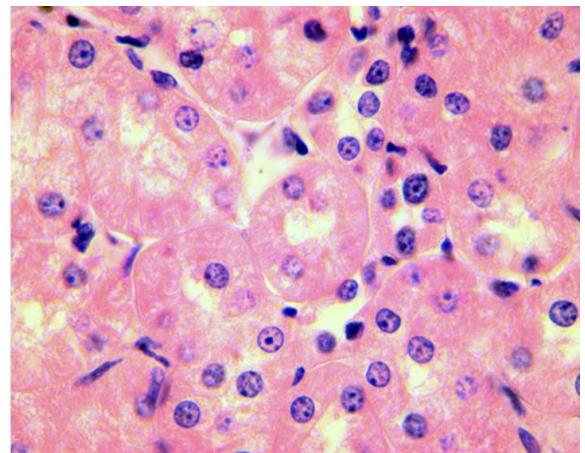


ბ

სურ. 3 ა და ბ. ზრდასრული ვირთაგვას თირკმლის ჰისტოარქიტექტონიკა ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 56-ე სთ-ზე. ა-10x4, ბ-40x4.



ა

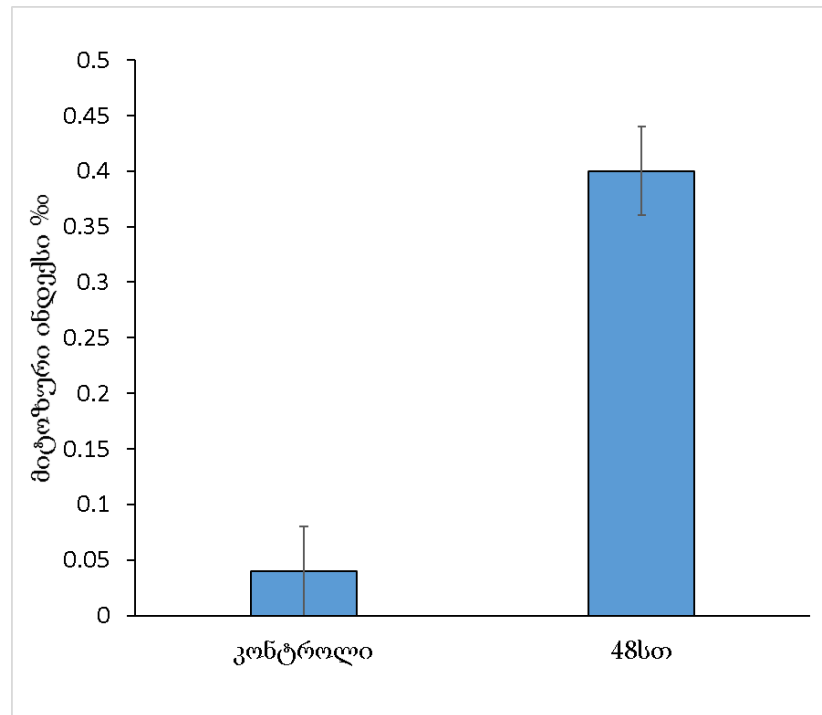


ბ

სურათი 4 ა და ბ. ნეფროციტების პროლიფერაციური აქტიურობის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 72-ე საათზე. ა-10x4, ბ-40x4..

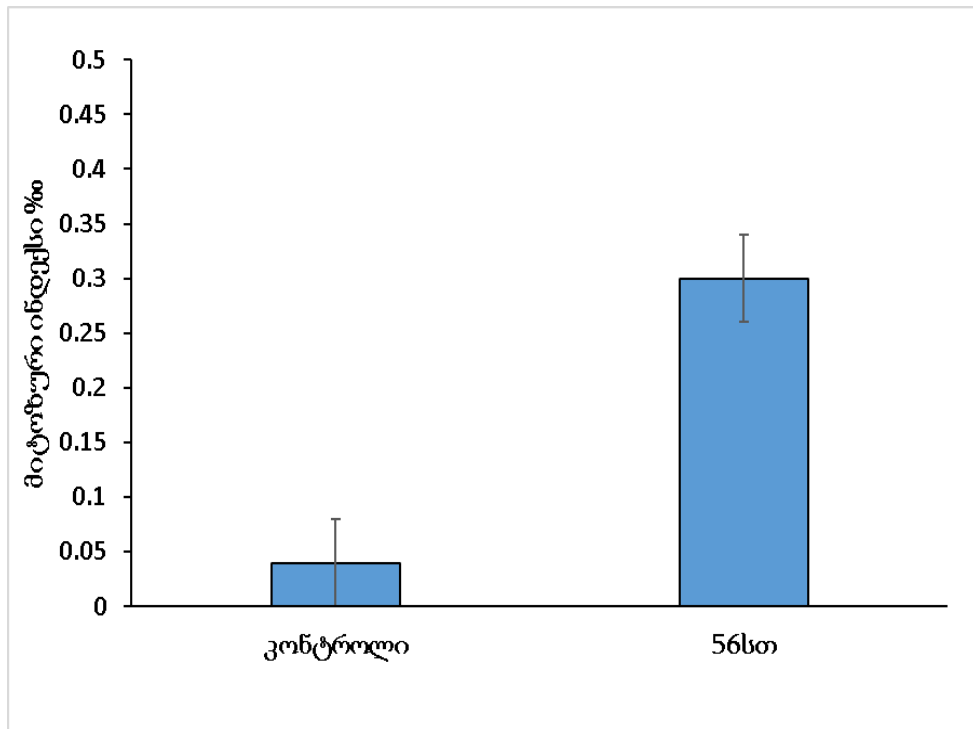
ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ, საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით ასევე მცირედ, მაგრამ სარწმუნოდ იზრდება მიტოზური ინდექსი და ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობა. (Phillips and Leong 1967). ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევებით კიდევ ერთხელ ნაჩვენები იქნა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომია დარჩენილ თირკმლში იწვევს ნეფროციტების მიტოზური აქტიურობის სტიმულაციას. აქედან გამომდინარე, საცდელი ჯგუფის ცხოველებში ინტექტურ ცხოველებთან შედარებით

ოპერაციიდან 48-ე სთ-ზე სარწმუნოდ იზრდება თირკმლის ეპითელიოციტების მიტოზური ინდექსი (სურ. 5)

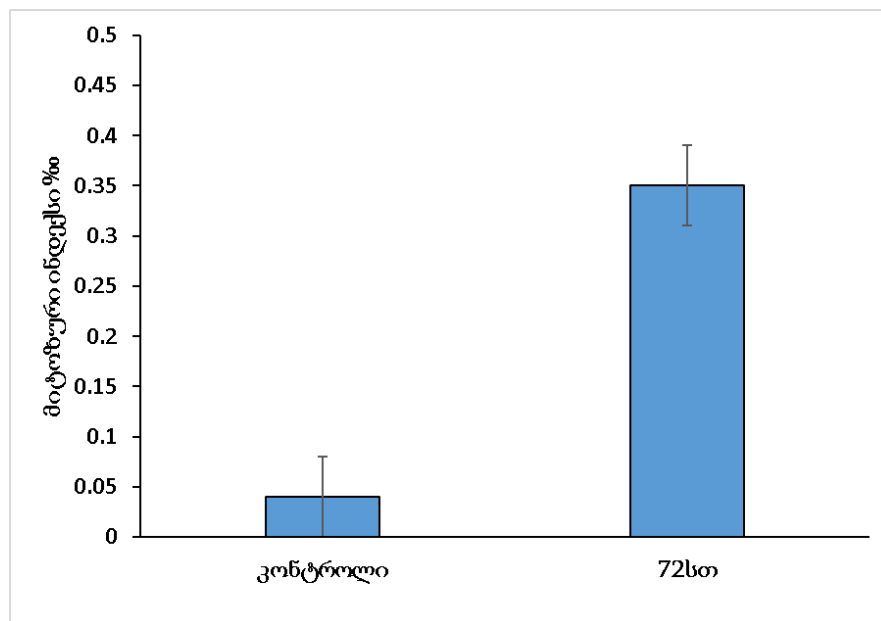


სურათი 5. თეთრი ზრდასრული ვირთაგვების ნეფროციტების მიტოზური აქტიურობის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე ($p < 0.01$).

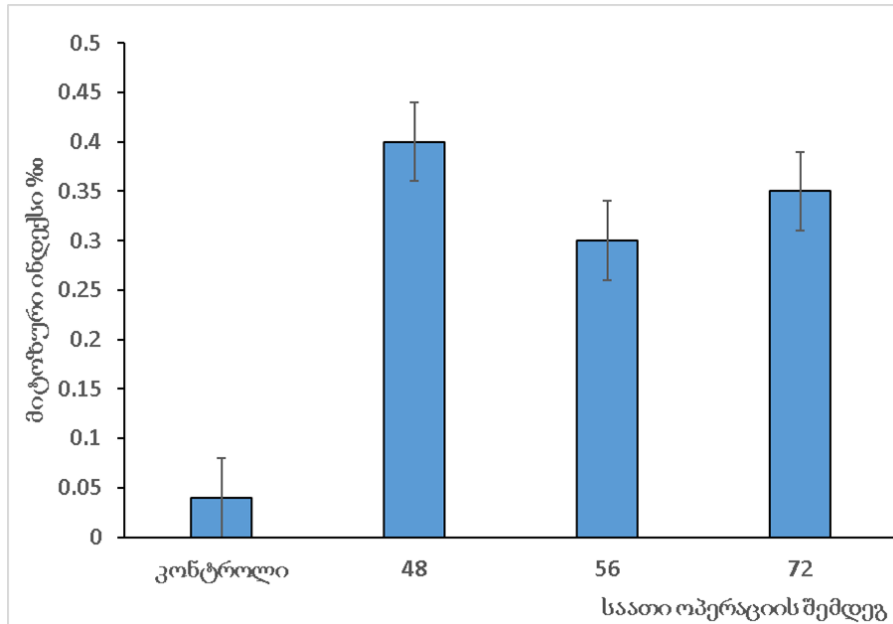
საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, როგორც სურათებიდან 6 და 7 ჩანს, მიტოზური ინდექსის გაზრდილი მნიშვნელობა შენარჩუნებულია გვიან ვადებზეც, ოპერაციიდან 56-ე და 72-საათებზე (სურ.6 და 7).



სურათი 6. თეთრი ზრდასრული ვირთაგვების ნეფროციტების პროლიფერაციური აქტიურობა ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 56-ე საათზე ($p < 0.01$).



სურათი 7. ნეფროციტების პროლიფერაციური აქტიურობის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 72-ე საათზე ($p < 0.01$).



სურათი 8. ნეფროციტების პროლიფერაციური აქტიურობის ცვლილება ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან სხვადასხვა ვადებზე ($p < 0.01$).

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომია თეთრი ზრდასრული ვირთაგვას დარჩენილ თირკმელში სტიმულირებს თირკმლის ეპითელიოციტების პროლიფერაციას.

ორგანოს რეგენერაციაში, როგორც ცნობილია, ჩართულია რამდენიმე თანამიმდევრული პროცესი: ჰიპერტოფია, პროლიფერაცია და პოლიპლოიდიზაცია. ცალმხრივი ნეფრექტომიის ფონზე დარჩენილ თირკმელში უჯრედების ჰიპერტოფიის პროცესის შესაფასებლად ჩავატარეთ ნეფროციტების და მათი ბირთვების მორფომეტრიული ანალიზი. აღმოჩნდა, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე თირკმელში კონტროლთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ნეფროციტების ფართობი. ამასთან, აღსანიშნავია, რომ იზრდება არა მარტო მთელი უჯრედის, არამედ, ბირთვის ფართობიც. სტატისტიკურად სარწმუნოდ იზრდება ნეფროციტების ფართობი ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე საათებზეც (ცხრილი 9).

ცხრილი 9. ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილში ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული მორფომეტრიული ცვლილებები ოპერაციიდან 48-ე და 56-ე და 72-ე სთ-ზე (* $p < 0.05$).

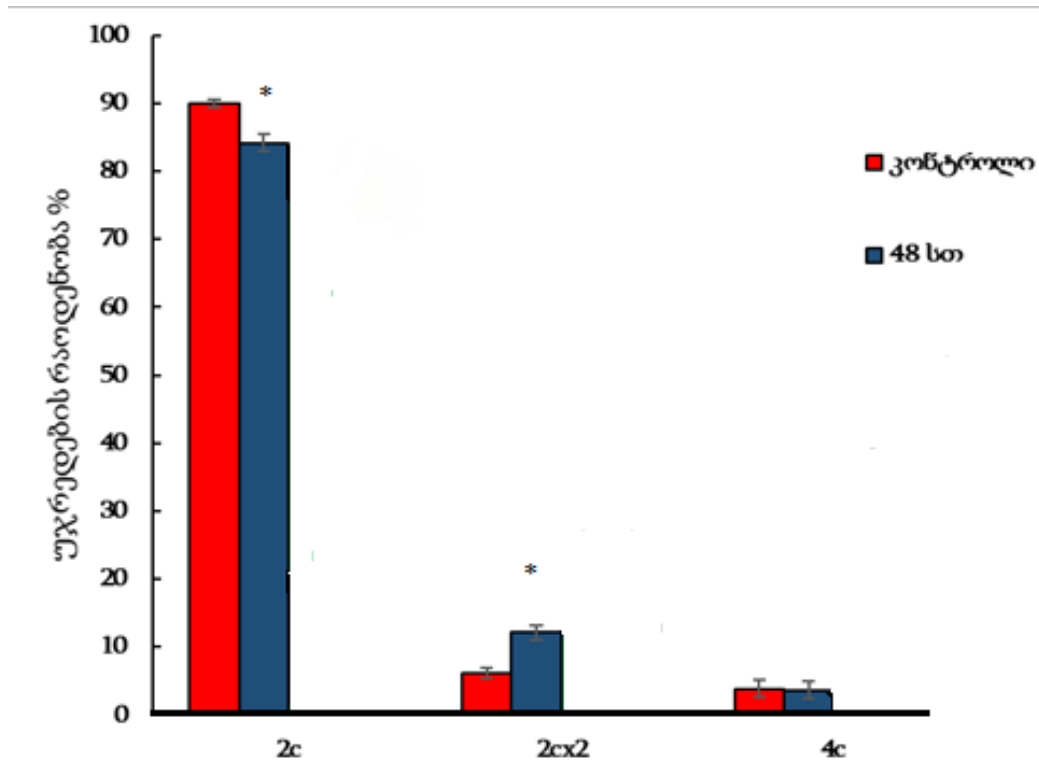
	ნეფროციტების ფართობი (მკმ) ²	ნეფროციტების ბირთვის ფართობი (მკმ) ²
ინტაქტური	112±4	29±1
48 სთ-ზე	139±4*	35±1*
56 სთ-ზე	170±2*	37±1*
72 სთ-ზე	182±11*	39±2*

ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემებზე დაყრდნობით, შეგვიძლია, ვთქვათ, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შედეგად დარჩენილ თირკმელში პარენქიმული უჯრედები გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას პროლიფერაციისა და ჰიპერტროფიის მექანიზმებით პასუხობენ.

3.2 ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა თირკმლის პარენქიმული უჯრედების პოლიპლოიდიზაციაზე დინამიკაში

ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ დარჩენილ თირკმელში პოლიპლოიდიის ხარისხის შესაფასებლად ჩავატარეთ საკონტროლო და საცდელი ჯგუფის ცხოველების იზოლირებულ ნეფროციტებში დნმ-ის რაოდენობრივი ანალიზი.

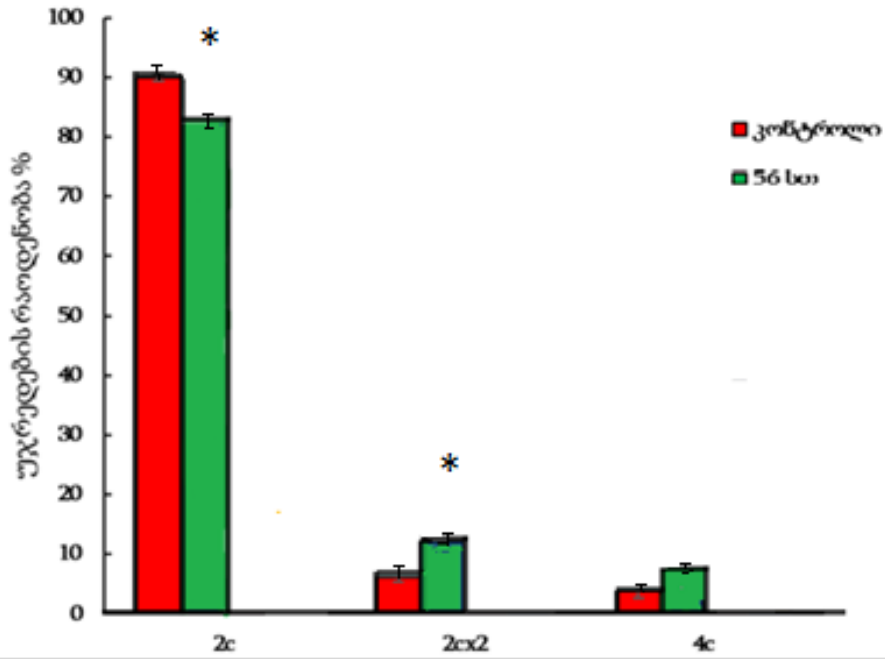
დადგინდა, რომ ცალმხრივ ნეფრექტომიიდან უკვე 48-ე სთ-ზე ინტაქტურთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ მცირდება დიპლოიდური (2c) და იზრდება მხოლოდ ტეტრაპლოიდური (2cx2) უჯრედების პროცენტული შემცველობა (სურ.10) .



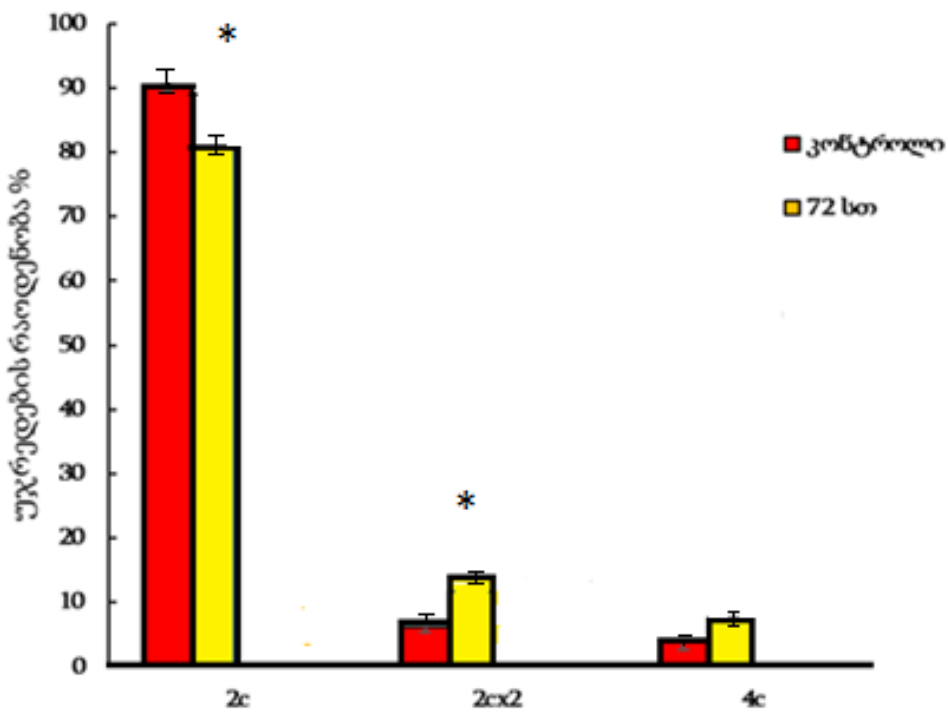
სურათი 10. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე 48სთ(* $p < 0.05$).

ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობა მომატებულია ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე საათებზეც (სურ. 11 და 12).

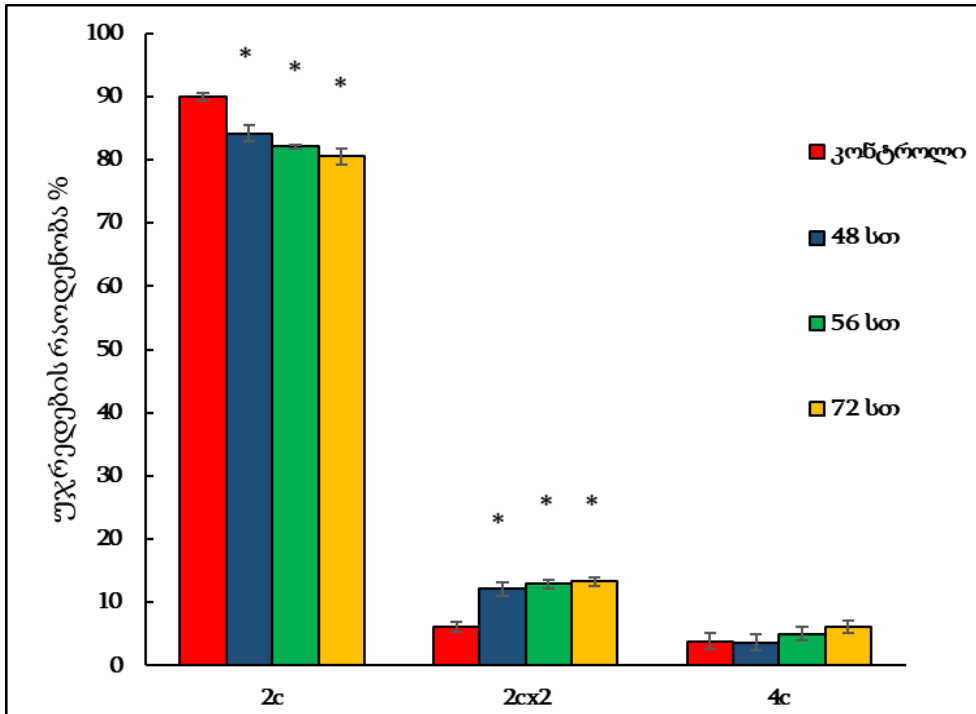
აღსანიშნავია, რომ ღვიძლთან შედარებით, თირკმელში ორბირთვიანი უჯრედების რაოდენობა 24 საათით ადრე მატულობს, რაც იმით აიხსნება რომ წყვილი ორგანოდან ერთ-ერთის რეზექცია, პირველ რიგში დარჩენილ თირკმელზე ფუნქციური დატვირთვის გაზრდას იწვევს.



სურათი 11. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე 56 სთ (* $p < 0.05$).



სურათი 12. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების თირკმელში ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ნეფროციტების პოლიპლოიდიზაციის ცვლილებაზე 72 სთ (* $p < 0.05$).



სურათი 13. 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 პასუხობს მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობის გაზრდით. მაღალპლოიდური უჯრედების მატება პოლიპლოიდიზაციის (არასრული მიტოზის) გზით მიიღწევა.

3.3. ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების მორფოფუნქციურ აქტიურობაზე

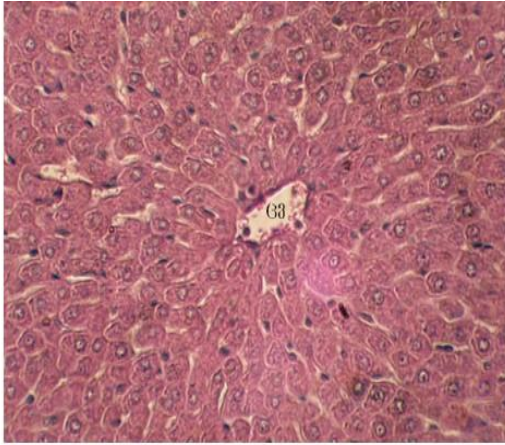
კლინიკური გამოკვლევებით დადგენილია, რომ ნებისმიერი მიზეზით ჩატარებული ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ, პაციენტები საჭიროებენ მუდმივ დისპანსერულ მეთვალყურეობას, რადგან დარჩენილ თირკმელში წლების განმავლობაში განვითარებული ცვლილებები აისახება სხვა ორგანოების და პირველ რიგში ღვიძლის ფუნქციონირებაზე. ასე მაგალთად, ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ პაციენტებს აღენიშნებათ დიურეზის და

გორგლისმიერი ფილტრაციის შემცირება, რაც იწვევს ღვიძლის ე.წ.ფარულ ჰეპატოპათიას (С.Т. Варшавский., 1987).

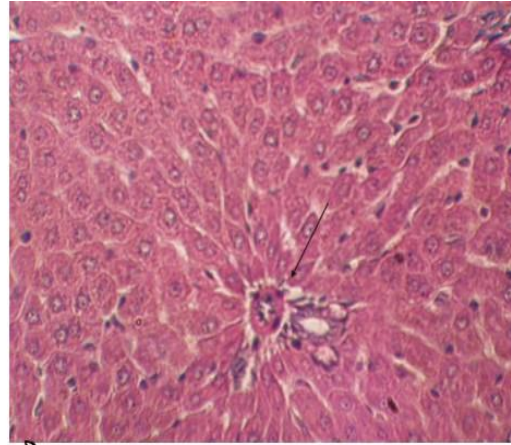
ამავე, დროს ჯერ კიდევ არ არის ცნობილი ღვიძლი ცალმხრივი ნეფრექტომიის შედეგად განვითარებული დისფუნქციის საპასუხოდ ადაპტაციური ზრდის რომელ მექანიზმს იყენებს. აქედან გამომდინარე, კვლევის საწყის ეტაპზე შევისწავლეთ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის და ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკის ცვლილებები.

სურათებზე 14 ა და ბ წარმოდგენილია ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლისთვის დამახასიათებელი ტიპური 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; ბაგირაკებს ერთ ან ორ რიგად შეკრებილ პოლიგონურ ფორმის პარენქიმულ უჯრედებს - ჰეპატოციტებს (როგორც ერთ-, ისე ორბირთვიანები); ღვიძლის ფირფიტებს შორის განთავსებულ სინუსოიდურ კაპილარებს (სურ. 14ა და ბ).

როგორ იცვლება საცდელი ჯგუფის ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა მარჯვენა თირკმლის ამოკვეთის შემდეგ? ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე ცალმხრივი ნეფრექტომიის ზეგავლენა სამი დღის განმავლობაში მორფოლოგიურად მხოლოდ სინუსოიდების და ღვიძლის ბაგირაკების სივრცითი ურთიერთობის ცვლილებაში გამოიხატება. (სურ.15ა). ამასთან, აღინიშნება სინუსოიდების და ღვიძლის ფირფიტების ურთიერთობის ცვლილება. კერძოდ, ცენტრალური ვენის ირგვლივ კარგად ჩანს მცირედ გაფართოებული სინუსოიდები (სკ). მიუხედავად ამისა, ჰეპატოციტების ტიპური სტრუქტურის რღვევა არ აღინიშნება (სურ.15ბ).

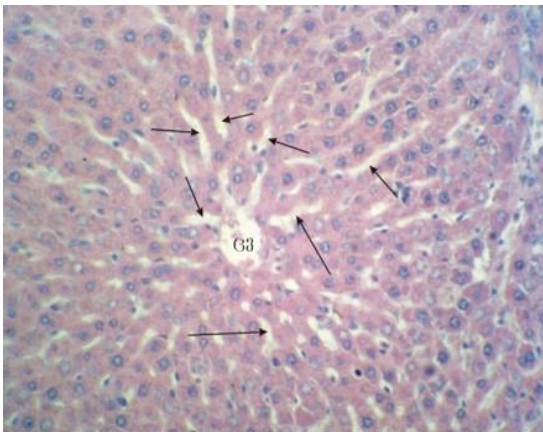


ა

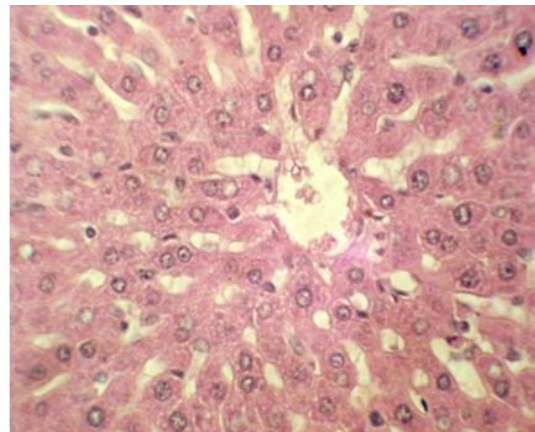


ბ

სურათი 14ა და ბ. ზრდსრული ინტაქტური ვირთაგვას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა.
გადიდება: ა - 20x5, ბ - 40x5



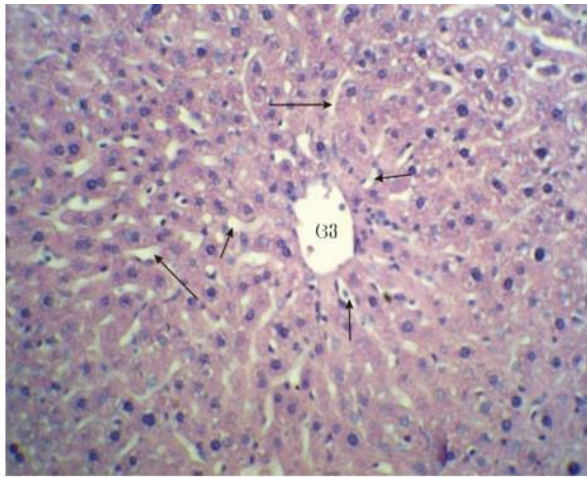
ა



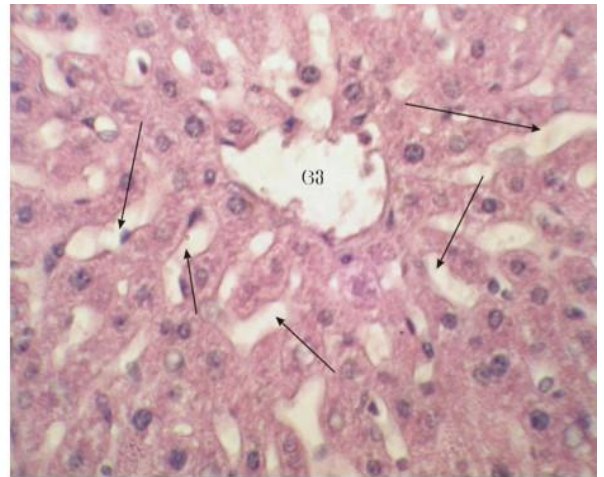
ბ

სურათი 15, ა და ბ. ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე საათზე. გადიდება ა - 20x5, ბ - 40x5.

ღვიძლის ქსოვილში ანალოგიური ცვლილებები აღინიშნება ოპერაციიდან 56-ე და 72-ე საათებზე (სურ. 16 და 17). ამასთან, უფრო თვალსაჩინოდ არის გამოხატული სინუსოიდების გაფართოება ოპერაციიდან 72-ე საათზე (სურ. 17ა და ბ).

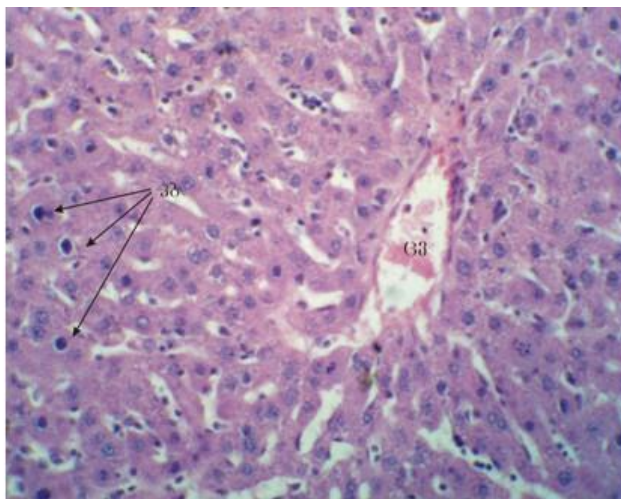


ა

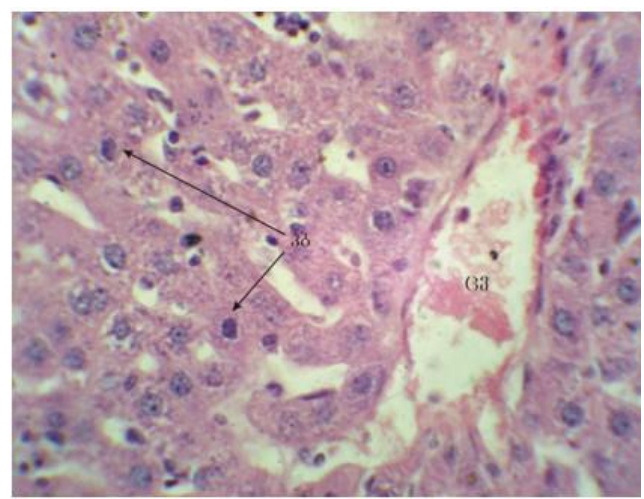


ბ

სურ. 16 ა და ბ. ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 56-ე საათზე. გადიდება ა - 20x5, ბ - 40x5.



ა



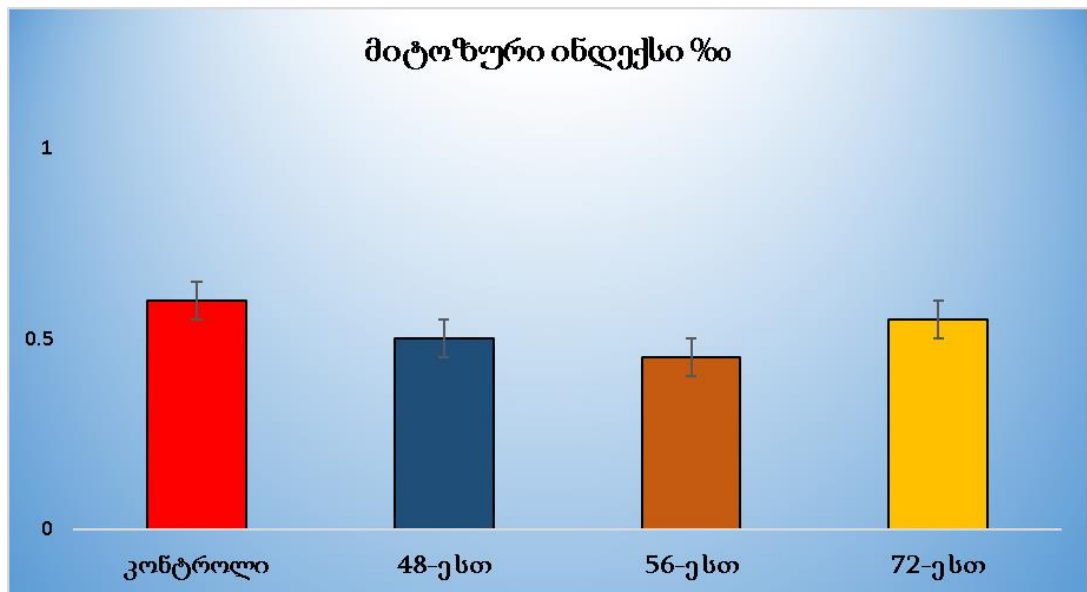
ბ

სურ.17 ა და ბ. ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკა ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 72-ე საათზე. გადიდება ა - 20x5, ბ - 40x5.

მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ ვირთავას ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე ცალმხრივი ნეფრექტომიის ზეგავლენა 72 საათის განმავლობაში მორფოლოგიურად სინუსოიდების და ღვიძლის ფირფიტების სივრცითი ურთიერთობის ცვლილებაში გამოიხატება.

რაც შეეხება პროლიფერაციულ აქტიურობას, მარჯვენა თირკმლის რეზექციიდან სხვადასხვა ვადებზე (ოპერაციიდან 48-ე, 56-ე და 72-ე საათებზე) საცდელი ჯგუფის

ცხოველებში, ჰეპატოციტების მიტოზური აქტიურობა სარწმუნოდ არ იცვლება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით, რომელიც ინტაქტურ ღვიძლში ჩვეულებრივ მერყეობს 0-დან 1%-მდე (სურ.18).



სურათი18. ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლში ჰეპატოციტების მიტოზური ინდექსის ცვლილებაზე (ოპერაციიდან 48-ე, 56-ე, 72-ე სთ) ($p < 0.01$).

ამავე, დროს ლიტერატურული მონაცემებით, ექსპერიმენტულ ცხოველებში თირკმლის 30 წუთიანი იშემიიდან 5 საათის შემდეგ, თავების ღვიძლის უჯრედებში აღინიშნება ციტოპლაზმის და ბირთვის დეგენერაციული ცვლილებები, წილაკის ცენტრში ნეკროზით, ჰეპატოციტები ვაკუოლიზებულია და შეშუპებული (Sang Won Park at all. 2011).

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე და ჩვენს მიერ მიღებული მონაცემების საფუძველზე შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან აღნიშნულ ვადებზე განპირობებული სტრუქტურული ცვლილებები და შესაბამისად ღვიძლზე გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვა, ჰეპატოციტებში გენომის ჯერადად ზრდის ინიცირებას იწვევს.

აღნიშნულ ვადებზე ღვიძლი ფუნქციის აღდგენის მიზნით შესაძლოა იყენებდეს სხვა კომპენსატორულ-შემგუებლობით მექანიზმს, რომელიც კერძოდ, უზრუნველყოფს მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობრივ ზრდას ანუ პოლიპლოიდიზაციას.

3.4. ცალმხრივი ნეფრექტომია და ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების პოლიპლოიდიზაცია

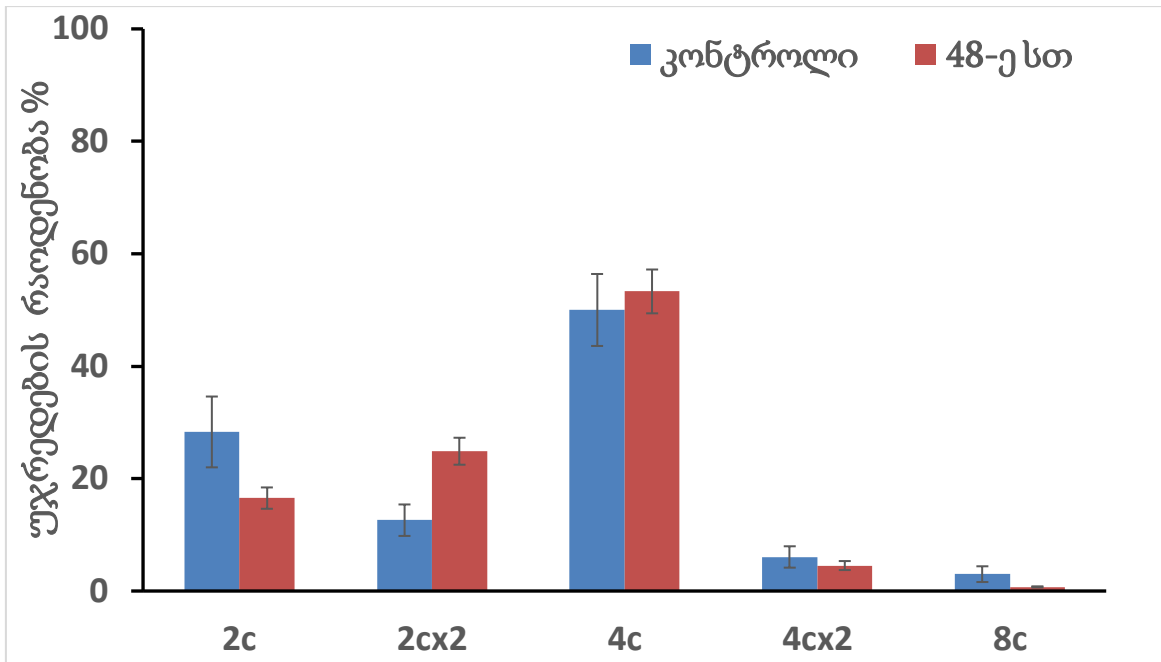
ლიტერატურული მონაცემებით, ცნობილია, რომ ჰეპატორენალური სინდრომი (HRS) არის თირკმელების პროგრესირებადი უკმარისობის ისეთი სახეობა, რომელიც აღინიშნება ღვიძლის მძიმე დაზიანების მქონე ადამიანებში, რომლებიც უმეტესად ციროზით არის გამოწვეული. თირკმელების ფუნქციონირების შეწყვეტისას ორგანიზმში ტოქსიკური ნვთიერებების კონცენტრაცია მატულობს, რასაც საბოლოოდ, ღვიძლის უკმარისობის განვითარება მოსდევს (Ng at all. 2007). აქედან გამომდინარე, ნებისმიერი ცვლილება, რომელიც თირკმელში ხდება ასევე პარალელურად აისახება ღვიძლზეც.

ვირთავს ღვიძლის ეპითელიოციტების პლოიდობის ცვლილებაზე ცალმხრივი ნეფრექტომიის გავლენის შესაფასებლად ცხოველები დავყავით ორ ჯგუფად: საკონტროლო - ინტაქტური ცხოველები; და საცდელი - ცხოველები, რომელთაც ჩაუტარდათ მარჯვენა თირკმლის რეზექცია; ღვიძლის ქსოვილი აღებული იყო 48-ე, 56-ე და 72-ე საათზე.

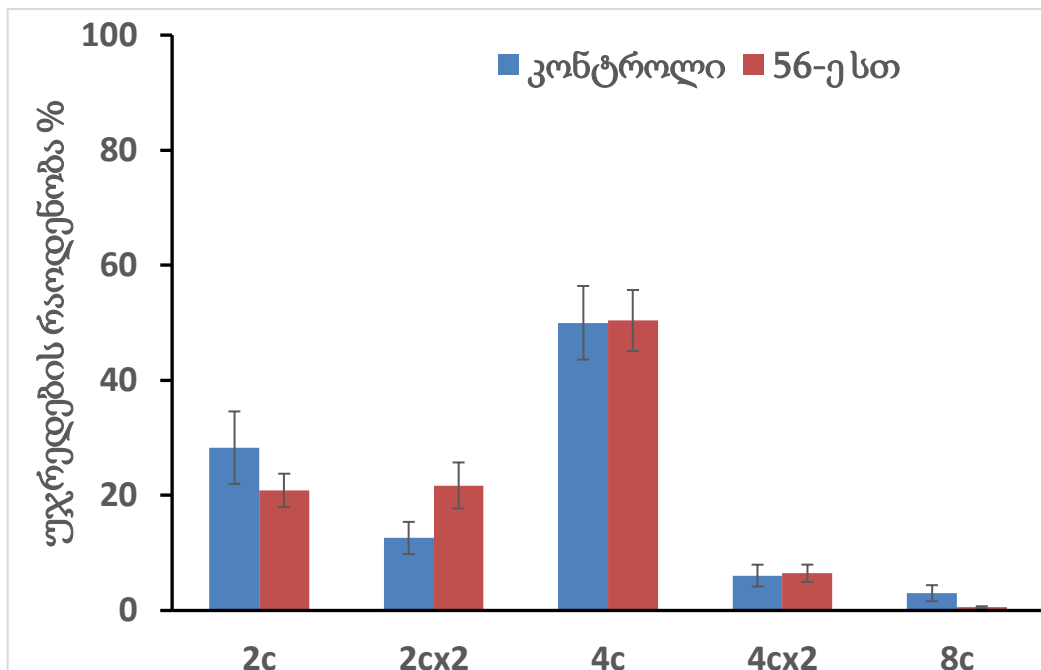
ფიოლგენის რეაქციით შეღებილი ნეფროციტების ბირთვებში დნმ-ს რაოდენობის შეფასებით დადგინდა, რომ საცდელი ჯგუფის ცხოველებში, რომელთაც ჩაუტარდათ მარჯვენა თირკმლის რეზექცია, ოპერაციიდან 48სთ-ში სხვადასხვა პლოიდობის ჰეპატოციტების თანაფარდობა ინტაქტურთან შედარებით სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება. (სურ.19).

ასევე არ შეინიშნება ინტაქტურთან შედარებით პლოიდობის სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები ჰეპატოციტებში ოპერაციიდან 56-ე სთ-ზე (სურ.20).

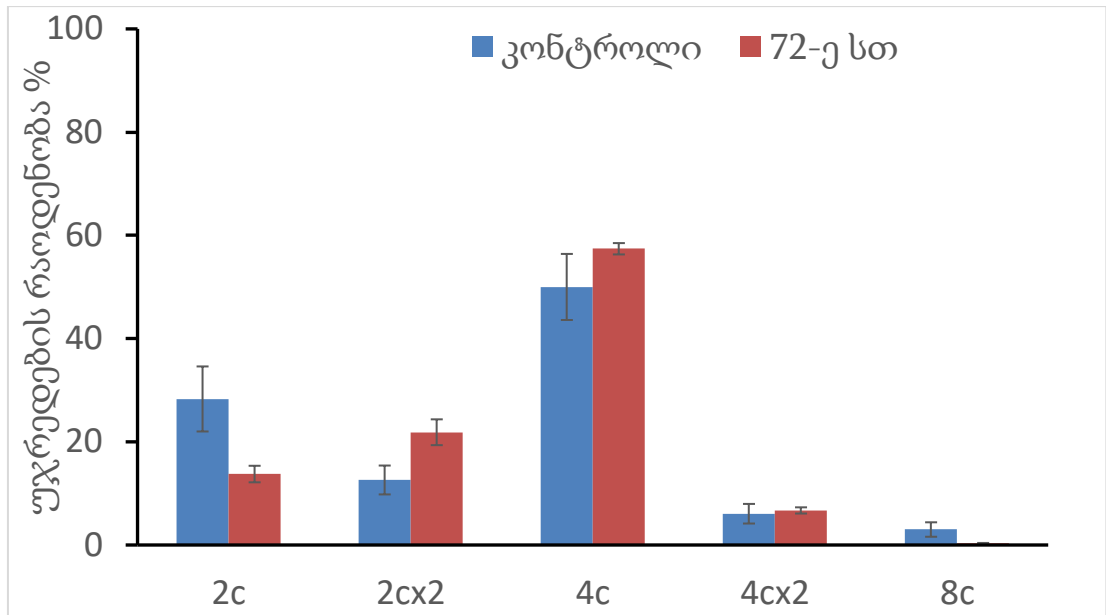
საცდელი ცხოველების ჯგუფში, ოპერაციიდან 72-ე სთ-ზე მცირდება დიპლოიდური (2c) უჯრედების რაოდენობა. ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების (2cX2) რაოდენობრივი მატება იმაზე მითითებს, რომ მათი გაყოფა არასარული მიტოზით მიმდინარეობს, და სრულდება მხოლოდ კარიოკინეზით (სურ.21).



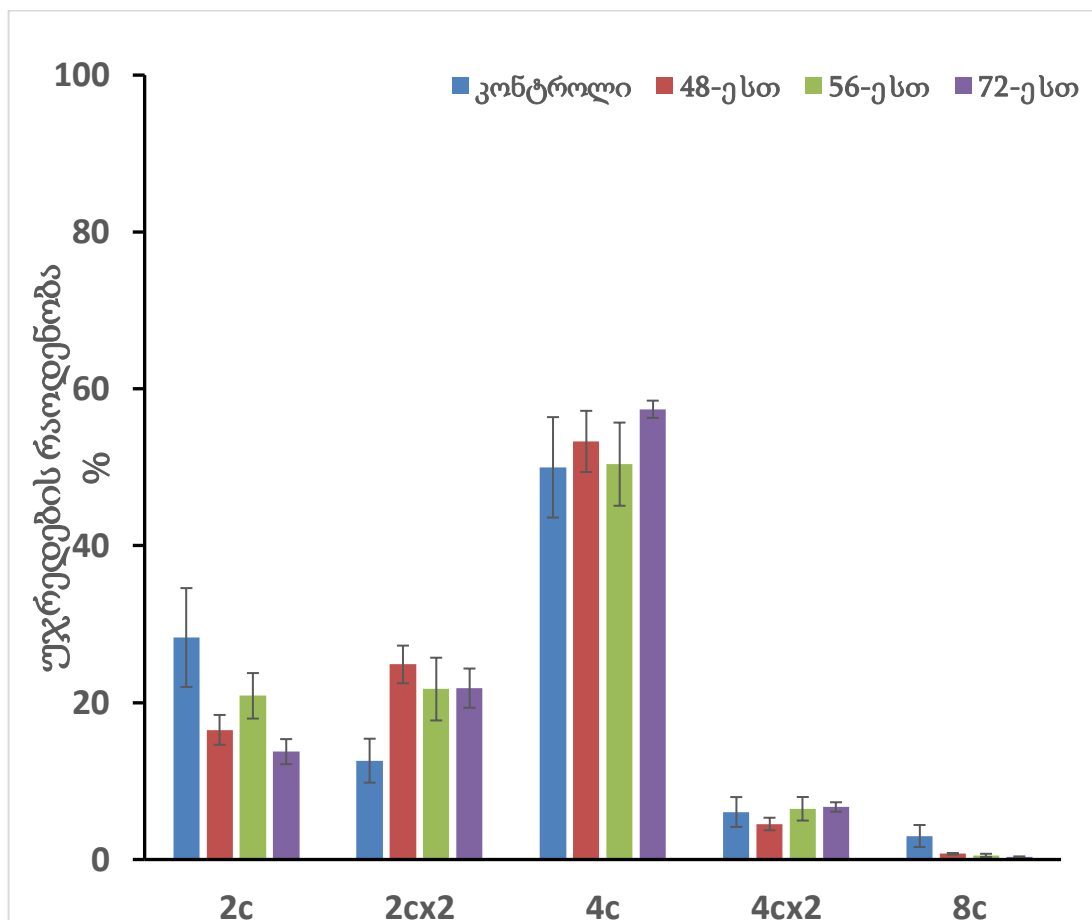
სურათი 19. ნეფრექტომიიდან 48სთ-ის შემდეგ ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება (* p<0.05)



სურათი 20. ნეფრექტომიიდან 56 სთ-ის შემდეგ ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება (* p<0.05)



სურათი 21. ნეფრექტომიიდან 72სთ-ის შემდეგ ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება (* p<0.05)



სურათი 22. ცალმხრივი ნეფრექტომია. ჰეპატოციტებში პლოიდობის ცვლილება დინამიკაში: 48სთ, 56სთ და 72 სთ-ის შემდეგ (* $p<0.05$)

ცალმხრივი ნეფრექტომიიდან 48-ე, 56-ე და 72-ე სთ-ზე ღვიძლში სვადასხვა პლოიდობის უჯრედების რაოდენობრივი ცვლილებების დინამიკური მაჩვენებლების შეჯერებით დადგინდა, რომ სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილებები საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით აღინიშნება მხოლოდ დიპლოიდური და ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების შემთხვევაში (სურ. 22).

მიღებული შედეგებიდან, შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ თირკმელზე ფუნქციური დატვირთვის გაზრდა, გამოწვეული ცალმხრივი ნეფრექტომიით, იწვევს ღვიძლის უჯრედებში ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების ზრდას.

დასკვნები

1. ცალმხრივი ნეფრექტომიით გამოწვეული ჰეპატოპათიის საწყის ეტაპზე გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლი ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობრივი მატებით პასუხობს.
2. ცალმხრივი ნეფრექტომიის საპასუხოდ განვითარებული ჰეპატოპათიის საწყის ეტაპზე, ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლში ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედების რაოდენობრივი მატება მხოლოდ დიპლოიდური უჯრედების რაოდენობრივი შემცირების ფონზე, იმაზე მიუთითებს, რომ ორგანოთაშორისი კომპენსატორულ-შეგუებითი პროცესებიდან უპირატესობა ენიჭება პოლიპლოდიზაციის მექანიზმს.
3. ცალმხრივი ნეფრექტომიის შედეგად დარჩენილ თირკმელში პარენქიმული უჯრედები გაზრდილ ფუნქციური დატვირთვას პროლიფერაციასთან ერთად ჰიპერტროფიით და მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობის გაზრდით პასუხობს. ის ფაქტი, რომ ცალმხრივი ნეფრექტომიის შემდეგ ღვიძლთან შედარებით, თირკმელში პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა 24 საათით ადრე მატულობს, მეორე თირკმელზე ფუნქციური დატვირთვის უფრო სწრაფი ზრდით აიხსნება.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. А. Н. Лызиков, А. Г. Скуратов, Б. Б. Осипов Гомельский государственный медицинский университет
2. Долматов И. Ю., Машанов В. С. Регенерация у голотурий. — Владивосток: Дальнаука, 2007. — 208 с.
3. Е.В. Митина, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, П.П. Огурцов. Гепаторенальный синдром: диагностика, лечение Гепатологияб 31.08.2010 20:16 Page 34.,
4. К. Вилли ; В. Детье :<<Биология>>(от молекул до человека)Н.П. наумов : “Общая биология”
5. С.Т. Варшавский., Амбулаторная Урология. 1987г
6. Слесаренко, Елена Григорьевна, Автореферат и диссертация по медицине (14.00.16) на тему: Органные и межорганные компенсаторно-приспособительные реакции при нефрэктомии и поэтапной резекции почки. Москва1985 Медицинские Диссертации <http://medical-diss.com/medicina/organnye-i-mezhorgannye-kompensatorno-prisposobitelnye-reaktsii-pri-nefrektomii-i-poetapnoy-rezeksii-pochki#ixzz6T5keSEvL>
7. Хвастунов Р.А. Тамазян Т.С. Никольский И.В. Одномоментная нефрэктомия и гемигепатэктомия при метастатическом раке почки. Волгоградский научно-медицинский журнал, 2015, (2):58-61
8. Baena E, Gandarillas A, Vallespinos M, Zanet J, Bachs O, Redondo C, Fabregat I, et al. c-Myc regulates cell size and ploidy but is not essential for postnatal proliferation in liver. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102:7286–7291.
9. Benvenuti S, Comoglio PM. The MET receptor tyrosine kinase in invasion and metastasis. J Cell Physiol. 2007;213:316–325. [PubMed] [Google Scholar]
10. Celton-Morizur S, Merlen G, Couton D, Margall-Ducos G, Desdouets C. The insulin/Akt pathway controls a specific cell division program that leads to generation of binucleated tetraploid liver cells in rodents. J Clin Invest. 2009; 119:1880–1887.
11. Chen HZ, Ouseph MM, Li J, Pecot T, Chokshi V, Kent L, Bae S, et al. Canonical and atypical E2Fs regulate the mammalian endocycle. Nat Cell Biol. 2012; 14:1192–1202.

12. Clemens Kreuzt. Sabine MacNelly, Marie Follo, Astrid Wäldin, „Hepatocyte Ploidy Is a Diversity Factor for Liver Homeostasis *Front. Physiol.*, 2017 (8):1-15
13. Conner EA, Lemmer ER, Sanchez A, Factor VM, Thorgeirsson SS. E2F1 blocks and c-Myc accelerates hepatic ploidy in transgenic mouse models. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 302:114–120
14. Daoust, R. The numerical proportions of cell types in rat liver during carcinogenesis by 4-dimethylaminoazobenzene (DAB) / R. Daoust, A. Cantero // *Cancer Res.* — 1959. — Vol. 19. — P. 757-762.
15. Duncan AW, Hanlon Newell AE, Smith L, Wilson EM, Olson SB, Thayer MJ, Strom SC, et al. Frequent aneuploidy among normal human hepatocytes. *Gastroenterology.* 2012; 142:25–28.
16. Duncan AW, Taylor MH, Hickey RD, Hanlon Newell AE, Lenzi ML, Olson SB, Finegold MJ, et al. The ploidy conveyor of mature hepatocytes as a source of genetic variation. *Nature.* 2010; 467:707– 710.
17. Fatma A Morsy, Manal A Badawy , Abdel Razik H. Farrag The Protective Effect of Melatonin against Fumonisin-Induced Renal Damage in Rats *International Journal of Toxicology*, 2006, 625(6):523-9
18. Guidotti JE, Bregerie O, Robert A, Debey P, Brechot C, Desdouets C. Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes. *J Biol Chem.* 2003; 278:19095–19101.
19. Hand NJ, Master ZR, Eauclaire SF, Weinblatt DE, Matthews RP, Friedman JR. The microRNA-30 family is required for vertebrate hepatobiliary development. *Gastroenterology.* 2009; 136:1081– 1090.
20. Jacquelyn O. Russell, Satdarshan P. Monga, Wnt/ β -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2018, 13:351-378.
21. Kevin P. Schoenfelder and Donald T. Fox The expanding implications of polyploidy *J Cell Biol.* 2015 May 25; 209(4): 485–491
22. Kurinna S, Stratton SA, Coban Z, Schumacher JM, Grompe M, Duncan AW, Barton MC. p53 regulates a mitotic transcription program and determines ploidy in normal mouse liver. *Hepatology.* 2013; 57:2004–2013
23. Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, Meyer J, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of tissuespecific microRNAs from mouse. *Curr Biol.* 2002; 12:735–739.

24. Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, Sewer A, Iovino N, Aravin A, Pfeffer S, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*. 2007; 129:1401–1414.
25. Liver regeneration / edited by Dieter Haussinger. — Walter de Gruyter GmbH & Co. K G, Berlin/Boston, 2011. — 232 p.
26. Margall-Ducos G, Celton-Morizur S, Couton D, Bregerie O, Desdouets C. Liver tetraploidization is controlled by a new process of incomplete cytokinesis. *J Cell Sci*. 2007; 120:3633–3639.
27. Mayhew CN, Bosco EE, Fox SR, Okaya T, Tarapore P, Schwemberger SJ, Babcock GF, et al. Liver-specific pRB loss results in ectopic cell cycle entry and aberrant ploidy. *Cancer Res*. 2005; 65:4568–4577.
28. Michalopoulos, G. K. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas / G. K. Michalopoulos // *Am. J. Pathol.* — 2010. — Vol. 176. — P. 2-13.
29. Monga SP, Padiaditakis P, Mule K, Stolz DB, Michalopoulos GK. Changes in WNT/ β -catenin pathway during regulated growth in rat liver regeneration. *Hepatology*. 2001;33:1098–109.
30. Nelsen CJ, Rickheim DG, Timchenko NA, Stanley MW, Albrecht JH. Transient expression of cyclin D1 is sufficient to promote hepatocyte replication and liver growth *in vivo*. *Cancer Res*. 2001;61:8564–68.
31. Ng, C. K. F., Chan, M. H. M., Tai, M. H. L., Lam, C. W. K. Hepatorenal Syndrome. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2007, 28(1):11-17
32. Palmes, D. Animal models of liver regeneration / D. Palmes, H. U. Spiegel // *Biomaterials*. — 2004. — Vol. 25. — P. 1601-1611
33. Pandit SK, Westendorp B, Nantasanti S, van Liere E, Tooten PC, Cornelissen PW, Toussaint MJ, et al. E2F8 is essential for polyploidization in mammalian cells. *Nat Cell Biol*. 2012; 14:1181–1191.
34. R. Bohman, C. T. Tamura, M. H. Doolittle, J. Cascarano Growth and aging in the rat: Changes in total protein, cellularity, and polyploidy in various organs *Journal of Experimental Zoology* 1985, 233, (3): 385-396
35. Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. Circulatory function and Hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology*. 2005. 42. 439–447
36. Sang Won Park, Sean WC Chen, Mihwa Kim, Kevin M Brown, Jay K Kolls, Vivette D D'Agati, H Thomas Lee Cytokines induce small intestine and liver injury after renal ischemia or nephrectomy *Laboratory Investigation* 2011: 91:63–84

37. Shu-hao Hsu, Evan R. Delgado, P. Anthony Otero Kun-yu Teng, Huban Kutay, Kolin M. Meehan, Justin B. Moroney, Jappmann K. Monga, Nicholas J. Hand, Joshua R. Friedman, Kalpana Ghoshal, Andrew W. Duncan MicroRNA-122 Regulates Polyploidization in the Murine Liver Hepatology. 2016 64(2): 599–615.
38. Tan X, Behari J, Cieply B, Michalopoulos GK, Monga SP. Conditional deletion of β -catenin reveals its role in liver growth and regeneration. Gastroenterology. 2006;131:1561–72
39. Thorgeirsson SS. Hepatic stem cells in liver regeneration. FASEB J. 1996;10:1249–56.
40. Vanessa Maillet, Nadia Boussetta, Jocelyne Leclerc, ..., Se´ verine Celton-Morizur, Christine Perret, Chantal Desdouets, LKB1 as a Gatekeeper of Hepatocyte Proliferation and Genomic Integrity during Liver Regeneration Cell Reports 2018, 22(8):1994-2005
41. Wadei H.M., Mai L.M. Ahsan N. et al. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2006. 1. 1066–1079.
42. Xu H, He JH, Xiao ZD, Zhang QQ, Chen YQ, Zhou H, Qu LH. Liver-enriched transcription factors regulate microRNA-122 that targets CUTL1 during liver development. Hepatology. 2010; 52:1431–1442.
43. Нефрология: руководство для врачей. Author, Ирина Евгеньевна Тареева. Publisher, Медицина, 1995
44. T. **Phillips**, G. F. Leong; Published 1 February 1967; Biology; Cancer research. Kidney cell proliferation after unilateral nephrectomy as related to age.
45. Renal progenitors: an evolutionary conserved strategy for kidney regeneration P Romagnani, L Lasagni, G Remuzzi - Nature Reviews Nephrology, 2013 - nature.com
46. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view..., RM Roperto, P Romagnani, E Lazzeri - International Journal of ..., 2019
47. The expanding implications of polyploidy KP Schoenfelder, DT Fox - The Journal of cell biology, 2015
48. Endoreplication and polyploidy: insights into development and disease DT Fox, RJ Duronio - Development, 2013
49. Global conservation outcomes depend on marine protected areas with five key features GJ Edgar, RD Stuart-Smith, TJ Willis, S Kininmonth... - Nature, 2014
50. Hepatocyte ploidy is a diversity factor for liver homeostasis C Kreutz, S MacNelly, M Follo, A Wäldin... - Frontiers in ..., 2017

51. Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging ..., DR DeMaso, RL Robertson Jr, C Dunbar-Masterson... - *Circulation*, 2011
52. Molecular cytogenetics discards polyploidy in mammals M Svartman, G Stone, R Stanyon - *Genomics*, 2005
53. Timing and mechanism of ancient vertebrate genome duplications—the adventure of a hypothesis G Panopoulou, AJ Poustka - *TRENDS in Genetics*, 2005
54. An assessment of maturity from anthropometric measurements RL Mirwald, ADG Baxter-Jones, DA Bailey... - *Medicine and science ...*, 2002
55. Estimation of the number of nucleotide substitutions when there are strong transition-transversion and G+ C-content biases K Tamura - *Mol Biol Evol*, 1992
56. From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer Z Storchova, D Pellman - *Nature reviews Molecular cell biology*, 2004
57. Marco De Santis Puzzon, Laetitia Gonzalez, Sonia Ascenzi, Enrico Cundari & Francesca Degrassi (2016) Tetraploid cells produced by absence of substrate adhesion during cytokinesis are limited in their proliferation and enter senescence after DNA replication, *Cell Cycle*, 15:2, 274-282,
58. *Psychiatric Institute, Department of Psychiatry, College of Medicine, University of Illinois, Chicago, IL 60612; and †Department of Pharmacology, Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama, 930-0194, Japan Liver cell polyploidization: a pivotal role for binuclear hepatocytes JE Guidotti, O Brégerie, A Robert, P Debey... - *Journal of Biological ...*, 2003
59. Otto, S.P., Whitton, J. 2000. Polyploid incidence and evolution. *Annu. Rev. Genet.* 34:401-437. View this article via: [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
60. The insulin/Akt pathway controls a specific cell division program that leads to generation of binucleated tetraploid liver cells in rodents S Celton-Morizur, G Merlen, D Couton... - *The Journal of ...*, 2009
61. M. Aguilar, Giovanni Alberti, B. Alpat, A. Alvino, G. Ambrosi, et al.. First Result from the Alpha Magnetic Spectrometer on the International Space Station: Precision Measurement of the Positron Fraction in Primary Cosmic Rays of 0.5-350 GeV. *Physical Review Letters*, American Physical Society, 2013, 110, pp.141102. [Ff10.1103/PhysRevLett.110.141102ff](#).

62. Pathways, mechanisms, and rates of polyploid formation in flowering plants J Ramsey, DW Schemske - Annual review of ecology and systematics, 1998
63. Ultrasonic measurement of dental enamel demineralization S Lees, FB Gerhard Jr, FG Oppenheim - Ultrasonics, 1973
64. Механизмы регенерации печени крыс при алиментарной дислипидемии НВ Бивалькевич, ЮК Караман - Здоровье. Медицинская экология ..., 2009
65. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer D Duelli, Y Lazebnik - Nature Reviews Cancer, 2007
66. Expression of the SM22alpha promoter in transgenic mice provides evidence for distinct transcriptional regulatory programs in vascular and visceral smooth muscle ... L Li, JM Miano, B Mercer, EN Olson - The Journal of cell biology, 1996
67. Механизмы регенерации печени крыс при алиментарной дислипидемии НВ Бивалькевич, ЮК Караман - Здоровье. Медицинская экология ...,1981
68. Inhibition of lipogenesis in rat liver by (-)-hydroxycitrate ..., JG Hamilton, ON Miller, VR Wheatley - Archives of biochemistry ..., 1972