

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

თორნიკე გოგოლაური

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის საპასუხოდ, საწყის
ეტაპზე, ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში კომპენსატორულ-ადაპტაციური
მექანიზმების აქტივაციის თავისებურების შესწავლა

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი,

საბაკალავრო პროგრამა ბიოლოგია

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის ბაკალავრის ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: ბიოლოგიის მეც. დოქტორი,

სრული პროფესორი, დიანა ძიძიგური

თბილისი

2022წ.

სარჩევი

ანოტაცია.....	4
Annotation.....	5
შესავალი.....	6
თავი 1. ლიტერატურის მომხილვა.....	7
1.1. რეგენერაციის ზოგადი მიმოხილვა.....	7
1.1.1. ძუძუმწოვართა ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურებები.....	9
1.1.2. ღვიძლის რეგენერაციის მექანიზმები.....	13
1.2. პოლიპლოიდის ზოგადი მიმოხილვა.....	16
1.2.1. პოლიპლოიდის ბიოლოგიური მნიშვნელობა.....	18
1.2.2. ძუძუმწოვრების ღვიძლის პოლიპლოიდიზაციის თავისებურებები.....	20
1.2.3. პოლიპლოიდური უჯრედების წარმოქმნის გზების მოკლე მიმოხილვა.....	21
1.3. ავტონომური ნერვული სისტემის როლი ღვიძლის რეგენერაციაში.....	24
1.3.1. ვაგოტომია და მისი გავლენა ღვიძლის რეგენერაციაზე.....	26
თავი 2. კვლევის მასალა და მეთოდები.....	28
2.1. კვლევის ობიექტი და მასალა.....	28
2.2. კვლევის მოდელები.....	28
2.2.1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიისა და ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის მოდელი.....	29
2.3. სინათლის მიკროსკოპში შესწავლისათვის მასალის ფიქსაცია და პრეპარატების მომზადება.....	29
2.4. კოლხიციური მიტოზური ინდექსის განსაზღვრა.....	30
2.5. უჯრედების ბირთვებში დნმ-ს რაოდენობის განსაზღვრის მიზნით პრეპარატების მომზადება და მათი შეღებვა.....	30
2.7. უჯრედების და ბირთვების ფართობის მორფომეტრიული ანალიზი.....	31
თავი 3. შედეგები და მათი განხილვა.....	32
3.1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის მორფო-ფუნქციურ აქტიურობაზე დინამიკაში.....	32
3.2. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურების შესწავლა აღდგენითი ზრდის საწყის ეტაპზე.....	36
3.3. აღდგენითი პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებები ცდომილი ნერვის და ღვიძლის ერთდროულად რეზექციის პირობებში.....	39

დასკვნები	46
გამოყენებული ლიტერატურა	47

ანოტაცია

შესწავლილია სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების აქტივაციის თავისებურებები. კერძოდ, სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ექსპერიმენტულ მოდელზე ნაჩვენებია, რომ მასის დაკარგვის გარეშე, გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვის პირობებში საწყის ეტაპზე ღვიძლის ადაპტაცია გენომის ჯერადად ზრდის მექანიზმის აქტივაციით მიიღწევა. კერძოდ, სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში გაზრდილი ფუნქციური დატვირთვის საპასუხოდ ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლში ენდორეპლიკაციის მექანიზმის აქტივაცია და შესაბამისად, მაღალპლოიდური G₂-ოუჯრედების პოპულაციის წარმოქმნა ხდება. ჩატარებული გამოკვლევებიდან გამომდინარეობს, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში მასის დაკარგვის გარეშე გაზრდილ ფუნქციურ დატვირთვას ღვიძლი საწყის ეტაპზე გენომის ჯერადად ზრდის ენდორედუბლიკაციის მექანიზმების აქტივაციითა და მაღალპლოიდური უჯრედიების რაოდენობის ზრდით პასუხობს.

Annotation

The peculiarities of the compensatory-adaptive processes activation in the liver of the adult rats at subdiaphragmatic vagotomy were studied. In particular, it was shown on the experimental model of subdiaphragmatic vagotomy that the liver adaptation at early stage under the conditions of increased functional load without weight loss is achieved due to the genome growth mechanism activation. In particular, in response to the increased functional load during subdiaphragmatic vagotomy the endoreplication mechanism in the adult rat liver is activated and, as a consequence, a population of highly ploidy G2-0 cells is formed. Studies have shown that during subdiaphragmatic vagotomy the liver responds to the increased functional load without initial mass loss by increasing the genome by activating endoreplication mechanisms and increasing the number of high-ploidy cells.

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 ძუძუმწოვრების ღვიძლი, რადგან ნორმასა და პათოლოგიის პირობებში მისი განახლების მექანიზმები უზრუნველყოფს, როგორც ორგანოს ჰისტოარქიტექტონიკისა და ფუნქციური აქტიურობის, ასევე მთლიანი ორგანიზმის მეტაბოლიზმისა და საბოლოოდ, 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 აღიძვრება 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 (რეზექცირებული 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 ნაჩვენებია, რომ ვირთაგვებში ორმხრივი ადრენალექტომიის შემდეგ ფუნქციის აღდგენის მიზნით ღვიძლში ირთება 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 სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში, საწყის ეტაპზე ღვიძლის კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებების შესწავლა.

თავი 1. ლიტერატურის მომიხილვა

1.1. რეგენერაციის ზოგადი მიმოხილვა

მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებისათვის დამახასიათებელ ძირითად სასიცოცხლო პროცესებს შორის რეგენერაციას ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს. (Min et al. 2006, Carlson 2011). რეგენერაცია წარმოადგენს ორგანიზმში მიმდინარე მუდმივად განახლებად პროცესს, რომლის დროსაც დაზიანებული ორგანოები და ქსოვილები აღიდგენენ ფორმას, ზომასა და ფუნქციას. ქსოვილების განახლება მიმდინარეობს, როგორც ფიზიოლოგიურ, ასევე პათოლოგიის პირობებში (Brookes and Kumar 2008). ამის მიხედვით გამოყოფენ ფიზიოლოგიურ და რეპარაციულ რეგენერაციას. ყველა ორგანიზმში, მთელი ცხოვრების მანძილზე მინდინარეობს განახლებისა და აღდგენის პროცესები (Reddien and Alvarado 2004). 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 ადამიანის სხეულში მუდმივად ხდება ერთროციტების შეცვლა ახალი უჯრედებით ძვლის წითელი ტვინის საშუალებით (Carlson 2011, Gawriluk et al. 2016). სწორედ მსგავს პროცესებს მოიცავს ფიზიოლოგიური რეგენერაცია (Долматов и Машанов 2007). ტრავმების, სხვადასხვა პათოლოგიების დროს ორგანოს დაზიანების ან მისი ნაწილის დაკარგვის შემდეგ ორგანოს დაზიანებისას ირთვება რეპარაციული რეგენერაცია (Лиознер 1977).

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 ხარისხითაც (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 მოახდინონ უჯრედიების რიცხვობრივი ცვლილებების კომპენსაცია და უცვლელი დატოვონ წარმოსახვითი დისკების ზომები (Neufeld et al. 1998). გარდა ამისა,

გამოკვლევული იქნა, რომ სხვადასხვა ძუძუმწოვრის ორგანოს ზომებს შორის განსხვავება განპირობებულია უჯრედების რაოდენობით და არა უჯრედების ზომით (Savage et al. 2007). თუმცა, ჯერ კიდევ შესასწავლია, თუ როგორ იცვლება უჯრედების რაოდენობა და ზომები რეგენერაციის პროცესში.

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 ავადობასა და სიკვდილიანობაზე (Anderson et al. 2017, Hoste et al. 2018). ორგანოს მწვავე უკმარისობის გამო დაქვეითებული ან დაკარგული ფუნქციის სწრაფი კომპენსაცია უზრუნველყოფს მის გადარჩენას. თუმცა, გადარჩენილი პარენქიმული უჯრედების დედიფერენცირება და/ან პროლიფერაცია შეიძლება ნიშნავდეს დარჩენილი ქსოვილის ფუნქციის დაქვეითებასაც. ამასთან, ევოლუციის პროცესში სიცოცხლის გადასარჩენად ირთვება სხვადასხვა მექანიზმი, რომლებიც სინერგიულად მოქმედებს ორგანოს აღსადგენად. უჯრედების გაყოფის გარეშე დაზიანებული ქსოვილის ფუნქციის შენარჩუნება შესაძლებელია, როდესაც დარჩენილი დიფერენცირებული პარენქიმული უჯრედები ფუნქციურად იტვირთებიან (Lazzeri et al. 2019).

ითვლება რომ, ევოლუციის პროცესში ჩამოყალიბდა არაერთი კომპენსატორული მექანიზმი, რომელთა მეშვეობითაც შესაძლებელი გახდა ინფექციების, მოწამელის ან ჰიპოვოლემიის გამო ორგანოს მწვავე უკმარისობით გამოწვეული სიკვდილიანობის შემცირება. აღნიშნულ მექანიზმებში განიხილება: იმუნორეგულატორული სასიგნალო გზები, რომლებიც ზღუდავს ძლიერ ანთებით პროცესს; ანტიოქსიდანტური სასიგნალო გზები - უჯრედების სტრესის შესამცირებლად და ნეიროჰუმორულ რეაქციები სისხლის წნევის და ორგანოს შენარჩუნების მიზნით (Linkermann et al. 2014). აღნიშნული მექანიზმებით შესაძლებელია კარდიომიოციტების, ჰეპატოციტებისა და ნეფროციტების დაზიანებით გამოწვეული გულის, ღვიძლის ან თირკმლის მწვავე უკმარისობის თავიდან აცილება.

ძუძუმწოვრებში რეგენერაციის პროცესების შესწავლა აქტიურად მიმდინარეობს მღრღნელების მაგალითზე და ამ მხრივ განსაკუთრებით ინტენსიური კვლევის საგანია ღვიძლი.

1.1.1 ძუძუმწოვართა ღვიძლის რეგენერაციის თავისებურებები

ღვიძლი, როგორც ვიცით, ყველაზე დიდი ზომის ორგანოა. მიუხედავად ამისა, მას აქვს უნარი რეგენერაციიდან ათი დღის შემდეგ სრულად აღიდგინოს დაკარგული ქსოვილის მასა (Michalopoulos 2007, Miyaoka and Miyajima 2013). ღვიძლს აქვს უნიკალური უნარი სრულად რეგენერირდეს და ამით განსხვავდება სხვა ორგანოებისაგან, რომლებიც დაზიანების შემდეგ ნაწიბურით ხორცდება, თუმცა ამ დროს არ ხდება მისი თავდაპირველი ფორმის აღდგენა (Fausto et al. 2006).

ღვიძლის პარენქიმა 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, თუმცა ყველაზე ფართოდ გამოიყენება ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის ექსპერიმენტული მოდელი, რომელიც 1931 წელს ჰიგინსის მიერ იქნა შემოთავაზებული (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, ამასთან არ იწვევს ღვიძლის ფიბროზულ პროცესებს.

ძუძუმწოვრების ღვიძლში ნაწილობრივი ჰეპატექტომიიდან 2-3 დღის შემდეგ ხდება ყველა უჯრედული პოპულაციის პროლიფერაცია. ამ დროისთვის ღვიძლის

ჰისტოლოგიისთვის დამახასიათებელია კაპილარებით შემოსაზღვრული მცირე ზომის ჰეპატოციტების ჯგუფები, რომლებიც ერთვებიან ტრაბეკულებში (Martinez-Hernandez and Amenta 1995). ოპერაციიდან მე-7 დღისათვის შეინიშნება უფრო დიდი ზომის წილების არსებობა, ვიდრე ოპერაციამდე. ფირფიტები ანუ ტრაბეკულები შედგება 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-ე საათზე (Michalopoulos 1997). დნმ-ის სინთეზის მეორე პიკი აღინიშნება ჰეპატექტომიიდან დაახლოებით 48 საათის შემდგომ. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, ჰეპატოციტების შორის არის გარკვეული ორგანიზებულობა, კერძოდ დნმ-ის სინთეზი თავდაპირველად იწყება კარის ვენასთან ახლოს მყოფ უჯრედებში და შემდგომ ცენტრალური ვენის მიმდებარე ჰეპატოციტებში (Grisham et al. 1962). ღვიძლის უჯრედების სხვა პოპულაციებში დნმ-ის სინთეზი მოგვიანებით ხდება. დნმ-ის სინთეზი კუპფერის უჯრედებში, ვარსკვლავისებრ უჯრედებსა და ქოლანგიოციტებში მაქსიმუმს აღწევს 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 7-10 დღის განმავლობაში, ზოგიერთი ავტორის მიხედვით ეს პროცესი გრძელდება 14 დღემდე (Michalopoulos 2007, Miyaoka 2013), და შეიძლება დაიყოს 3 ეტაპად:

- 1) ინიციაცია, პრაიმინგი - გრძელდება ოპერაციიდან 12 საათი;
- 2) პროლიფერაცია - გრძელდება ჰეპატექტომიიდან მე-12 სთ-დან მე-4 დღემდე, ჰეპატოციტები სინთეზირებენ დნმ-ს, ასრულებენ უჯრედის ციკლს და ხელახლა შედიან G₀ ფაზაში;
- 3) ტერმინაცია - იწყება მე-4 დღეს და მიმდინარეობს მე-7 დღემდე. 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%, პოლიპლოიდიზაციაზე – 30% (Sakuta et al. 2005, Eidi et al. 2015). 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. ეს პროცესები ხშირად იწვევენ ღვიძლის ციროზს, რომელსაც ახასიათებს ფუნქციური ეპითელიური ქსოვილის ჩანაცვლება არაფუნქციური შემაერთებული ქსოვილით. უარეს შემთხვევაში შეიძლება განვითარდეს ღვიძლის უკმარისობაც. (Michalopoulos and Bhushan 2021).

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 (Miyaoka et al. 2012). რეგენერაციის შედეგად არსებული დიპლოიდური და ტეტრაპლოიდური მონონუკლეარული ჰეპატოციტები არასტანდარტული უჯრედული ციკლით, სავარაუდოდ ენდორედუპლიკაციით დასაბამს აძლევენ ტეტრაპლოიდურ და ოქტაპლოიდურ მონონუკლეარულ უჯრედებს. ასევე აღსანიშნავია, რომ ზრდასრულ ღვიძლში ბევრი ორბირთვიანი ჰეპატოციტია, რომელთა რაოდენობა რეგენერაციის დროს მცირდება (Gerlyng et al. 1993). 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 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 ხარისხზე 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 ორგანოს ფუნქციის და მთლიანი ორგანიზმის ჰომეოსტაზის შენარჩუნებას ნორმალურ ფიზიოლოგიურ პირობებში და სხვადასხვა პათოლოგიების დროს, 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 (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 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).

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 ფაქტორი. 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 კუჭფერის 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 ვირთავებში ახდენს IL-6-ის პროდუქციის და დნმ-ის რეპლიკაციის ინჰიბირებას (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 მიყვავართ 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).

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).

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).

1.2. პოლიპლოიდის ზოგადი მიმოხილვა

პოლიპლოიდია არის უჯრედში ქრომოსომების ჯერადად გაზრდილი შემცველობა. ის პირველად აღმოაჩინეს მცენარეებში დაახლოებით 100 წლის წინ. (Ramsey and Schemske 1998, Blanc and Wolfe 2004, Adams et al. 2005). პლოიდობის ხარისხი დამოკიდებულია თითოეულ უჯრედში ბირთვის დნმ-ის შემცველობაზე (მაგალითად: ტეტრაპლოიდი - 4c, ოქტაპლოიდური - 8c და ა.შ.) და ასევე უჯრედში ბირთვების 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). პოლიპლოიდიას უმეტესად ვხვდებით მცენარეებში (Ramsey and Schemske 1998), აგრეთვე თევზებსა და ამფიბიებში (Otto 2007). პოლიპლოიდია შედარებით იშვიათად გვხვდება მრავალუჯრედიან ორგანიზმებში, რომელთა შორის მაღალპლოიდური უჯრედების შემცველობით გამოირჩევიან ჰერმაფროდიტი ორგანიზმები, როგორებიცაა, მაგალითად, მოლუსკები (128c). მკვეთრად განსხვავდებიან პოლიპლოიდიის მიხედვით მცენარეული და ცხოველური ორგანიზმებიც. ძუძუმწოვრებში 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 ისეთ ვარიანტებს, როგორიცაა 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 პოლიპლოიდიის გზით სოფლის მეურნეობაში და მებალეობაში ახალი პოლიპლოიდური სახეობები და, საბოლოოდ, პოლიპლოიდურ ხაზები წარმოიქმნება. ფრინველებში და ძუძუმწოვრებში კი პირიქით, პოლიპლოიდია დამლუპველია ინდივიდისთვის. ასეთი ორგანიზმი დიდხანს ვერ ცოცხლობს. ქსოვილოვანმა სტრესებმა, როგორიცაა 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 ორგანიზმში: 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 ჰიპერთირეოდიზმისას (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).

ბოლომდე გაურკვეველი რჩება პოლიპლოიდიით გამოწვეული უჯრედული 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 ეკოსისტემაზეც კი (Fox et al. 2020). პოლიპლოიდია დღემდე არ არის შესწავლილი მრავალ კონტექსტში და გაურკვეველია მისი როლი, გავლენა ბიოლოგიურ პროცესებსა და ფილოგენიაში. ორგანიზმული პოლიპლოიდია ბიომრავალფეროვნების მთავარი მამოძრავებელია, რომელიც ვრცელდება მთელს ცოცხალ სამყაროში, ღრმა ისტორიიდან დაწყებული უახლოესი წარსულით დამთავრებული (Soltis et al. 2009). არსებულ სახეობების უმეტესობა შესაძლოა წარმოშობილი იყოს მთელი გენომის დუბლირაციის 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 ბიოტურ და აბიოტურ 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, თუმცა დამატებითი პოლიპლოიდიზაცია იძლევა უნიკალურ შესაძლებლობებს დაზიანების საპასუხოდ სწრაფად და ეფექტურად აღდგეს ორგანოს ფუნქციები.

ღვიძლის ფიზიოლოგიური პოლიპლოიდიზაცია განიხილება, როგორც ასაკზე დამოკიდებული. პოსტნატალური განვითარების დროს თანდათან მატულობს 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 ჩნდება 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 ცვლილებს 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

როგორც ცნობილია, პოლიპლოიდური უჯრედების რაოდენობა იზრდება ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ პროცესების დროს (Gerhard et al. 1973). აქედან ცხადია, რომ განვითარების და განახლების პროცესში უჯრედების ნაწილი გაივლის სრულ მიტოზურ ციკლს, ნაწილი კი არა, რის შედეგადაც წარმოიქმნება პოლიპლოიდური უჯრედები. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, 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 ოსტეოკლასტები და ჩონჩხის კუნთის უჯრედები, ასეთივე გზით წარმოიქმნება პოლიპლოიდური უჯრედები პაპილომავირუსის, მონონუკლეოზის, ჰეპატიტების დროს (Duelli and Lazebnik 2007). პოლიპლოიდური უჯრედები მიიღება ასევე არასრული მიტოზის გზით, როდესაც არ ხდება ციტოკინეზი ან კარიოკინეზი. ამ გზით მიიღება კარდიომიოციტების პოლიპლოიდური უჯრედები (Li et al. 1996).

ფიზიოლოგიურ და პათოლოგიურ კონტექსტში არსებობს რამდენიმე გზა პოლიპლოიდური უჯრედების ფორმირებისა:

1. ენდორედუპლიკაცია - ამ პროცესის დროს უჯრედები ჩერდებიან S ფაზის ბოლოს ან G₂ ფაზაში და შედეგად ფორმირდება აუტოპლოიდური უჯრედები. ეს მექანიზმი აღწერილია ემბრიოგენეზის პროცესში ტროფობლასტებში;

2. ენდომიტოზი - ამ პროცესის დროს უჯრედები შედიან M ფაზაში, აღწევენ მეტაფაზამდე ან ანაფაზამდე, მაგრამ არ ხდება ციტოკინეზი და კარიოკინეზი; დაუსრულებელი ციტოკინეზი - ამ პროცესის შედეგად წარმოიქმნებიან ორბირთვიანი ტეტრაპლოიდური უჯრედები; არასრული კარიოკინეზის შედეგად კი წარმოიქმნება ტეტრაპლოიდური ან ოქტაპლოიდური უჯრედები.

ცნობილია, რომ 3-4 კვირის თაგვებში მიტოზურ ციკლში შედიან პირველ რიგში დიპლოიდური უჯრედები. 5 კვირის თაგვებში უკვე იმატებს მიტოზური აქტივობა სხვადასხვა პლოიდობის (4c, 8c) უჯრედებში. 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:

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

სხვადასხვა კვლევებით დადასტურდა, რომ ღვიძლის რეგენერაციის დროს, დიპლოიდური ჰეპატოციტები უფრო სწრაფად პროლიფერირებენ და გაივლიან მიტოზურ ციკლს, ვიდრე პოლიპლოიდური უჯრედები (Wilkinson et al. 2019).

ამგვარად, 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 ბინუკლეარული უჯრედებისგან (2cX2) წარმოიქმნება ტეტრაპლოიდური მონონუკლეარული უჯრედები (Wheatley et al. 1972).

ლიტერატურაში აღწერილია აგრეთვე, ჰეპატოციტების პოლიპლოიდიზაციის რევერსიული ფენომენი. ცნობილია, რომ ასაკის ზრდასთან ერთად ღვიძლში მატულობს მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობა (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.

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 იგივე ავტონომიური ნერვული სისტემა წარმოდგენილია სიმპათიკური და პარასიმპათიკური ნაწილებით. მათ ერთმანეთის ანტაგონისტური მოქმედება აქვთ. მაგალითად, ღვიძლის ციროზიან ავადმყოფებზე დაკვირვებით აღმოჩნდა, რომ მათი პარასიმპათიკური სისტემა დათრგუნულია, სიმპათიკური 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).

აქტიური კვლევების საგანია ღვიძლისა და ტვინის უშუალო უკუკავშირი. 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 შემდეგ სიგნალი უბრუნდება ღვიძლს ეფერენტული სიმპათიკური ან პარასიმპათიკური ბოჭკოების მეშვეობით, რასაც მოყვება გლუკოზის შეთვისება ან გადმოტანა სისხლში (Noma and Saito 1986).

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 Nijijima 2001), ლიპიდების მიმართ მგრძნობიარე ბოჭკოები (Randich et al. 2001), ოსმომგრძნობიარე ბოჭკოები (Nijijima 1996).

ცთომილი ნერვი ასტიმულირებს ღვიძლის რეგენერაციას და მისი ეფექტი პირდაპირ და სპეციფიკურად დამოკიდებულია ვაგუსურ ფაქტორებზე (Ohtake et al. 1993). გამოითქვა მოსაზრება, რომ სრულიად შესაძლებელია 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 გაფართოებული 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 გადაჭრის

შემდეგ. გამოკვლევებით გამოიკვეთა გარკვეული მსგავსება და განსვავება მათ ფუნქციონირებაში. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია და ღვიძლის ტოტის გადაჭრა აფერხებს დნმ-ის სინთეზს და თიმიდინკინაზას აქტიურობას ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის შემდეგ. ღვიძლის ტოტის გადაჭრა 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 სუბდიაფრაგმული 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. ვაგოტომირებულ 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, 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).

თავი 2. კვლევის მასალა და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტი და მასალა

ექსპერიმენტებში საკვლევ ობიექტად გამოვიყენეთ ზრდასრული თეთრი არახაზოვანი ვირთაგვები (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 მასალა: ღვიძლის ქსოვილი; ქსოვილებს ვიღებდით ეთერის ნარკოზის პირობებში ცხოველების დეკაპიტაციის შემდეგ.

2.2. კვლევის მოდელები

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია და ნაწილობრივი ჰეპატექტომია

2.2.1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიისა და ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის მოდელი.

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის მოდელის მისაღებად ვირთაგვებში გადავჭერთ დიაფრაგმის ქვემოთ ცთომილი ნერვის ორი ტოტი.

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 გადავჭერთ სუბდიაფრაგმულად რიგ-რიგობით წვრილკიდეებიანი მაკრატლის საშუალებით.

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

მუცლის ღრუ პერიტონეუმის ღრუსთან ერთად დავხურეთ ყრუდ კვანძოვანი ნაკერით. კანის გაკერვის დროს ვირთაგვებს აღარ ეძლეოდათ ეთერის ნარკოზი. ცხოველებმა გაიდვიძეს 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 ნარევიში. 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 განსაზღვრის მეთოდი. ვირთაგვებს დეკაპიტაციამდე 2 საათით ადრე გავუკეთეთ კოლხიციინის (Sigma, USA) ინექციები (1მგ/კგ). საკვლევი მასალა ავიღეთ ინექციიდან 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 შეღებვა

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 $K_2S_2O_5$ (10 მლ 10% $K_2S_2O_5$, 10 მლ 1 N HCl და 100 მლ H_2O); დავტოვეთ დამით ბნელ ადგილას.

პრეპარატები მოვათავსეთ სულფოსალიცილის 5% ხსნარში 10წთ და გავავლეთ DH_2O -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 $K_2S_2O_5$ დაემატა 950მლ დისტილირებული წყალი 50მლ 1N HCl) 3-ჯერ. ამის შემდეგ გავავლეთ HCl 0.01M ხსნარში, გავატარეთ აღმავალი კონცენტრაციის სპირტებში და დავფარეთ საფარი მინით.

2.7 უჯრედების და ბირთვების ფართობის მორფომეტრიული ანალიზი

მორფომეტრიისათვის გამოვიყენეთ ჩვეულებრივი სინათლის მიროსკოპი (Zeiss 100X10), ოკულარმიკრომეტრი და ობიექტივიკრომეტრი. 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).

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

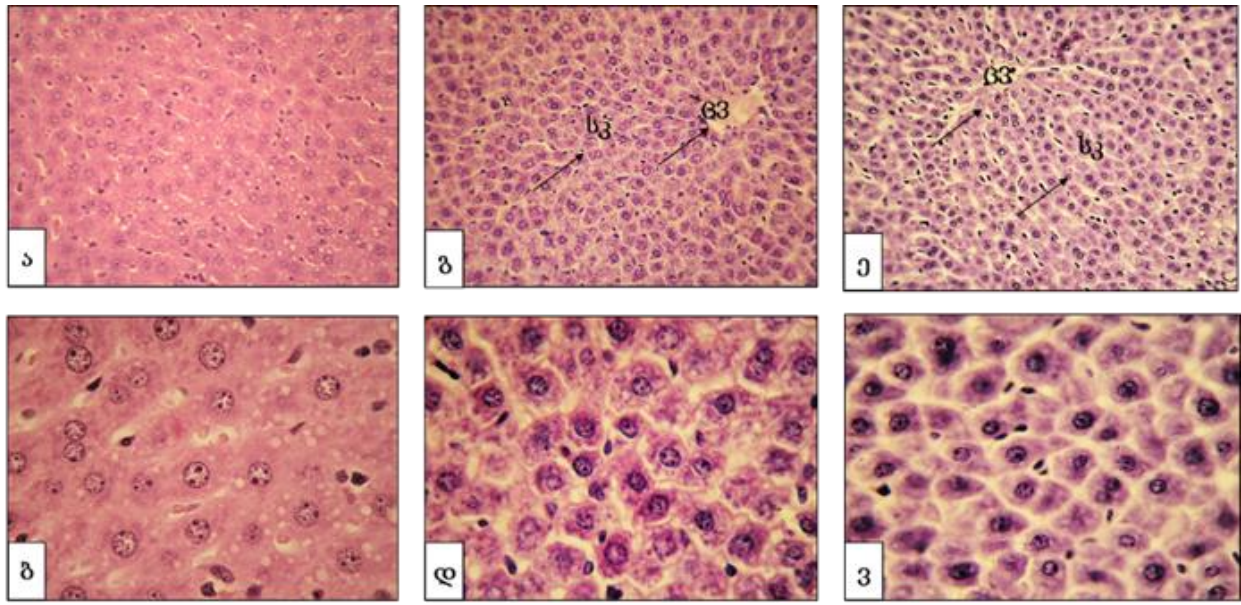
თავი 3. შედეგები და მათი განხილვა

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

ავტონომიური ნერვული სისტემით აქტიურად რეგულირდება სხვადასხვა ორგანოების, მათ შორის ღვიძლის ფუნქციები (Kiba 2002, Ikeda et al. 2009, Yi et al. 2010, Goldberger et al. 2019). ავტონომიური ნერვული სისტემის ფუნქციების დარღვევა ხშირად იწვევს ღვიძლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტის დამძიმებას (Hendrickse et al. 1992, Dillon et al. 1994). ამავე დროს, კლინიკური ინფორმაცია გვიჩვენებს, რომ წარმატებულად ტარდება ადამიანის ღვიძლის ტრანსპლანტაცია და რეციპიენტ ორგანიზმში ინერვაციის გარეშე დარჩენილი ღვიძლი განაგრძობს ფუნქციონირებას. აქედან გამომდინარე, შევისწავლეთ კომპენსატორულ-ადაპტაციური პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებები 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).

ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში, როგორც სურათი 1 წარმოდგენილი მიკროფოტოებიდან ჩანს, მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ ვლინდება. აღინიშნება მხოლოდ, ცენტრალური ვენის ირგვლივ სინუსოიდური კაპილარების მცირედი შევიწროვება და უჯრედებში ეოზინით შეღების ინტენსიურობის შემცირება. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 32-ე სთ-ზე ასევე არ ვლინდება ღვიძლის ქსოვილის დესტრუქციის ხარისხის არსებითი ცვლილება (სურ. 1).



სურათი 1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე დინამიკაში. ა, ბ - კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; გ, დ - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22-ე სთ-ზე; ე, ვ - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 32-ე სთ-ზე; (ა,გ,ე - 40x10; ბ,დ,ვ - 100x10); სკ - სინუსოიდური კაპილარი; ცვ - ცენტრალური ვენა.

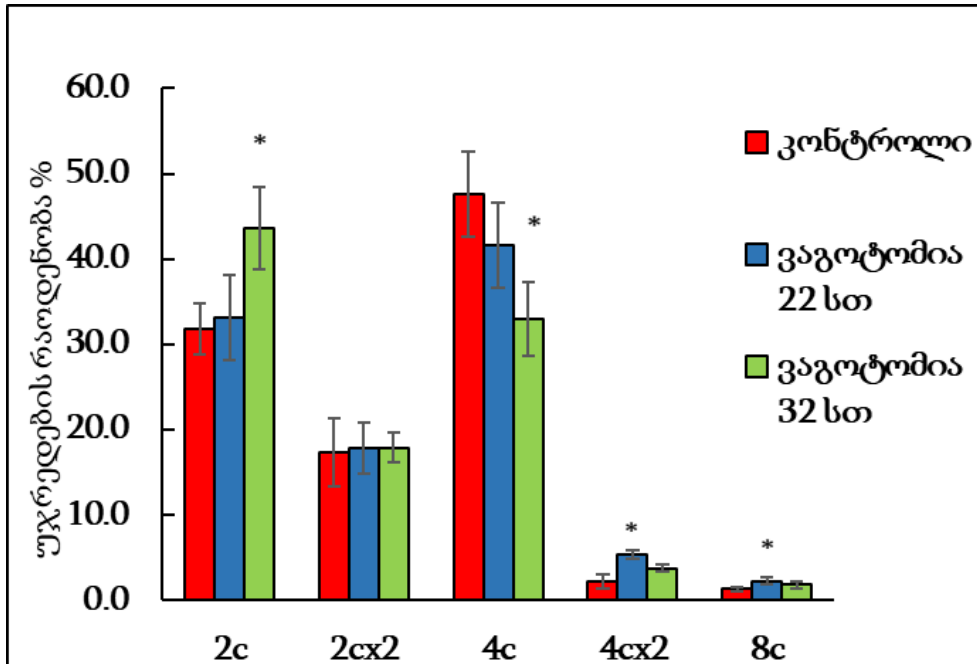
სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან ორივე ვადაზე ჩავატარეთ იმავე ცხოველების ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრული ანალიზი. გამოვლინდა, რომ ოპერაციიდან 22-ე საათზე საცდელი ცხოველების ღვიძლის ქსოვილში კონტროლთან შედარებით იზრდება ჰეპატოციტების ბირთვების ფართობი. ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე ჰეპატოციტების ბირთვის ფართობის საშუალო მაჩვენებელი უცვლელი რჩება. ოპერაციიდან 22-ე სთ-ზე ბირთვების ფართობის ზრდა, შეიძლება დაკავშირებული იყოს რეპლიკაციის პროცესის აქტივაციასთან (ცხრილი 1).

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

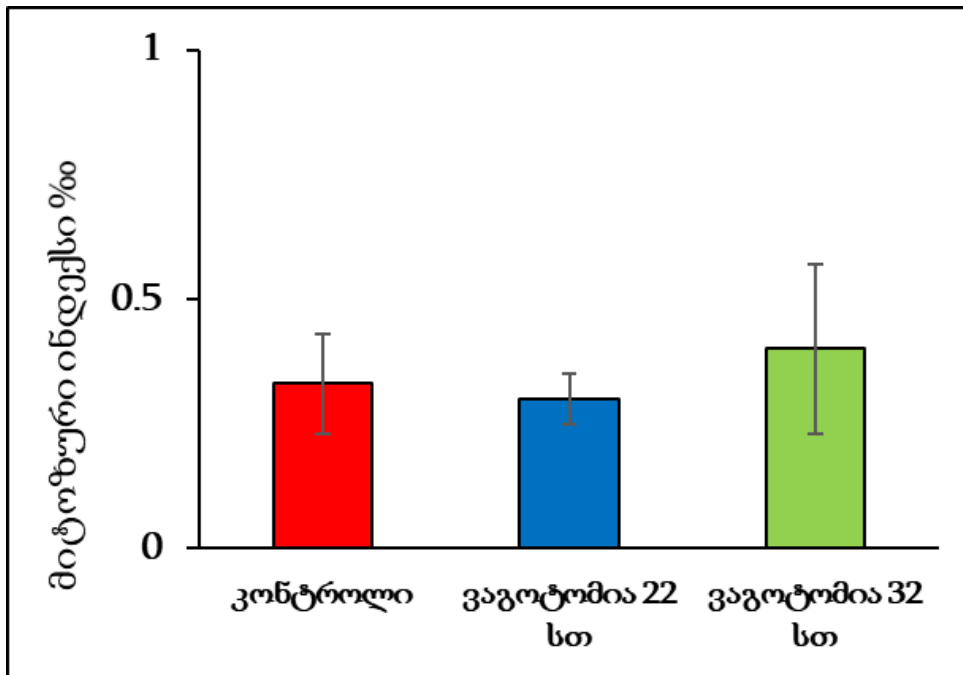
ცხრილი 1. ღვიძლის ქსოვილის მორფომეტრული მაჩვენებლები სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან სხვადასხვა ვადაზე (* p<0.05).

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. 2).

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. 3).



სურათი 2. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილებაზე ოპერაციიდან 22-ე და 32-ე სთ-ზე. (* p<0.05).



სურათი 3. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე და 32-ე სთ-ზე. (* p<0.05).

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.

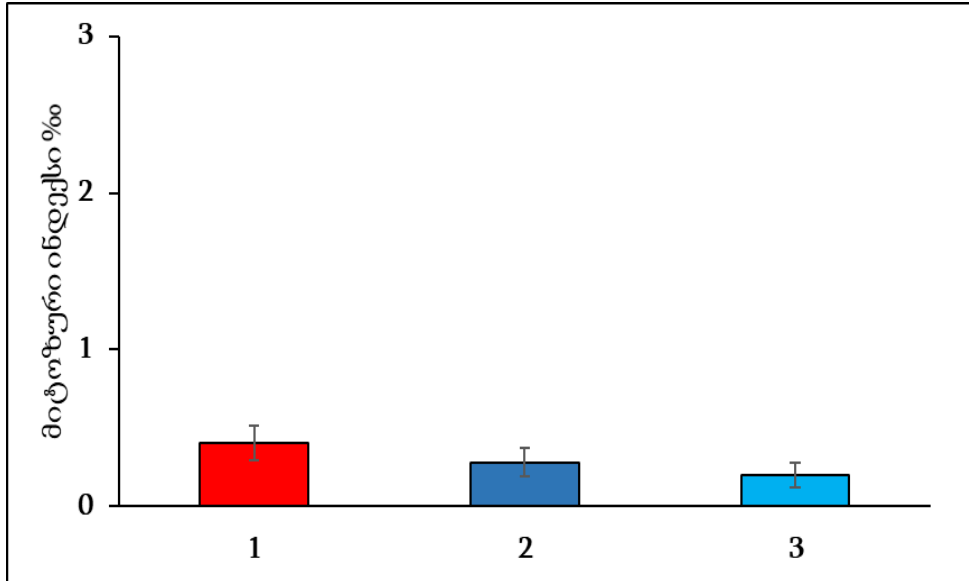
3.2 სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ღვიძლის რეგენრაციის თავისებურების შესწავლა აღდგენითი ზრდის საწყის ეტაპზე.

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 G_{2+0} -ფაზაში დაყოვნებულ უჯრედების საკუთრივ მიტოზის ფაზაში გადასვლით იქნა ახსნილი (Dzidziguri et al. 2005).

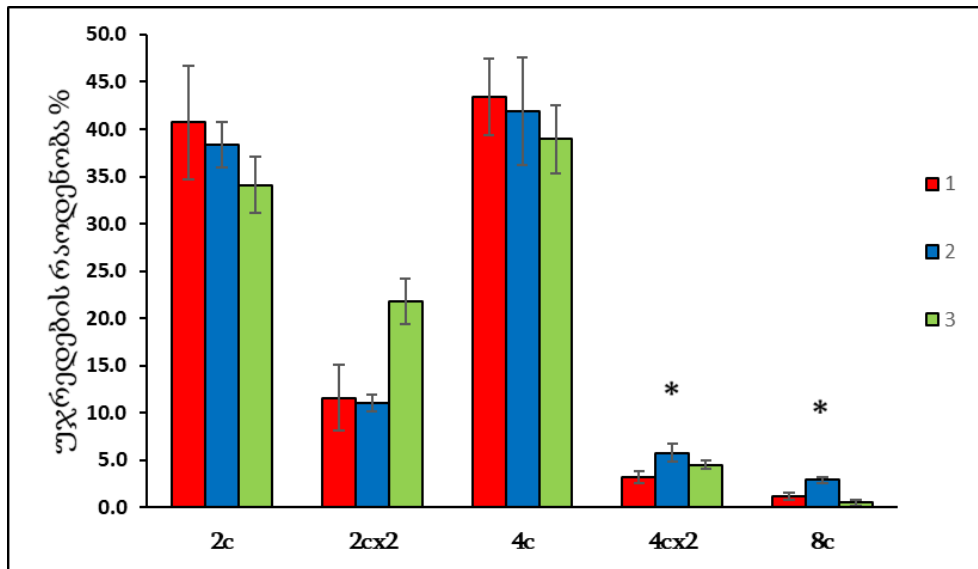
ამ მიზნით ცხოველები დავყავით სამ ჯგუფად: 1. საკონტროლო ჯგუფი - ინტაქტური ვირთაგვები; 2. I საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც ჩავუტარეთ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია (22სთ); 3. II საცდელი ჯგუფი - ცხოველები, რომელთაც სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან 22-ე სთ-ზე ჩავუტარეთ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია (22სთ+6სთ).

შევაფასეთ ღვიძლის პროლიფერაციული აქტიურობა. ექსპერიმენტების ამ სერიაში აღნიშნულ ჯგუფების ცხოველების ღვიძლში მიტოზური ინდექსის ცვლილება არ გამოვლინდა (სურ. 4).

ღვიძლის რეზექციიდან 6 სთ-ში არ იცვლება ასევე, სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის საპასუხოდ ღვიძლის პარენქიმაში აღმოცენებული მაღალპლოიდური უჯრედების რაოდენობაც (სურ. 5).



სურათი 4. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტივობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში პარციალური ჰეპატექტომიიდან მე-6 სთ-ზე. 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; 2. I საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22 სთ; 3. II საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22 სთ + ჰეპატექტომია 6 სთ. (* $p < 0.05$).



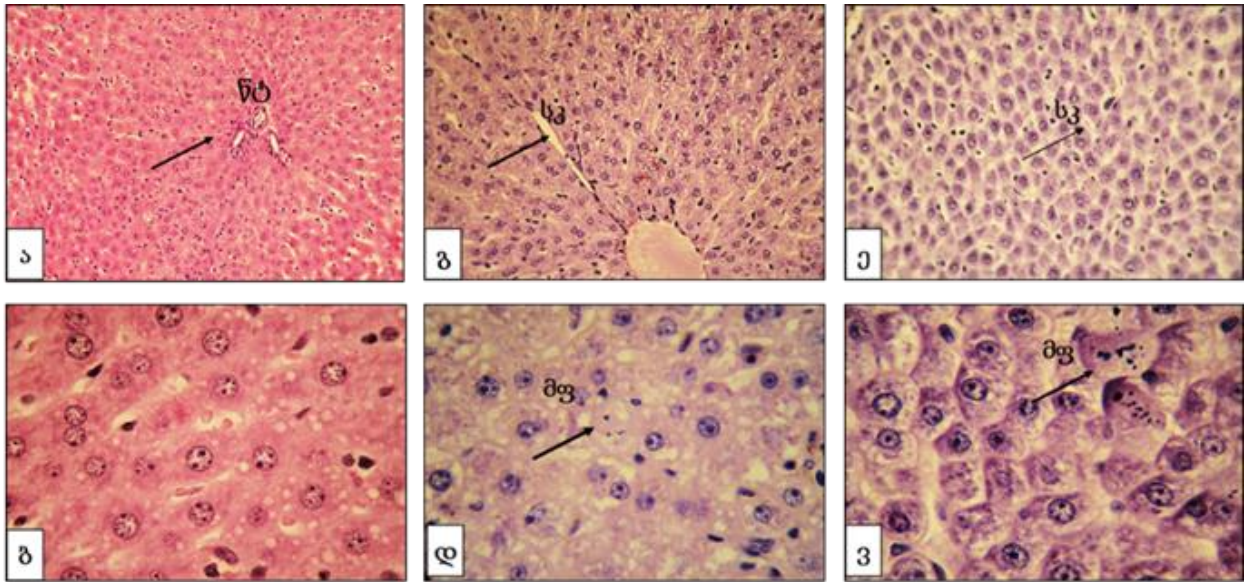
სურათი 5. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის პირობებში პარციალური ჰეპატექტომიიდან მე-6 სთ-ზე. 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; 2. I საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22 სთ; 3. II საცდელი ჯგუფი - სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია 22 სთ + ჰეპატექტომია 6 სთ. (* $p < 0.05$).

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 აწელებს ღვიძლის რეგენერაციის პროცესს (Qemoklidze et al. 2009).

3.3 აღდგენითი პროცესების მიმდინარეობის თავისებურებები ცდომილი ნერვის და ღვიძლის ერთდროულად რეზექციის პირობებში

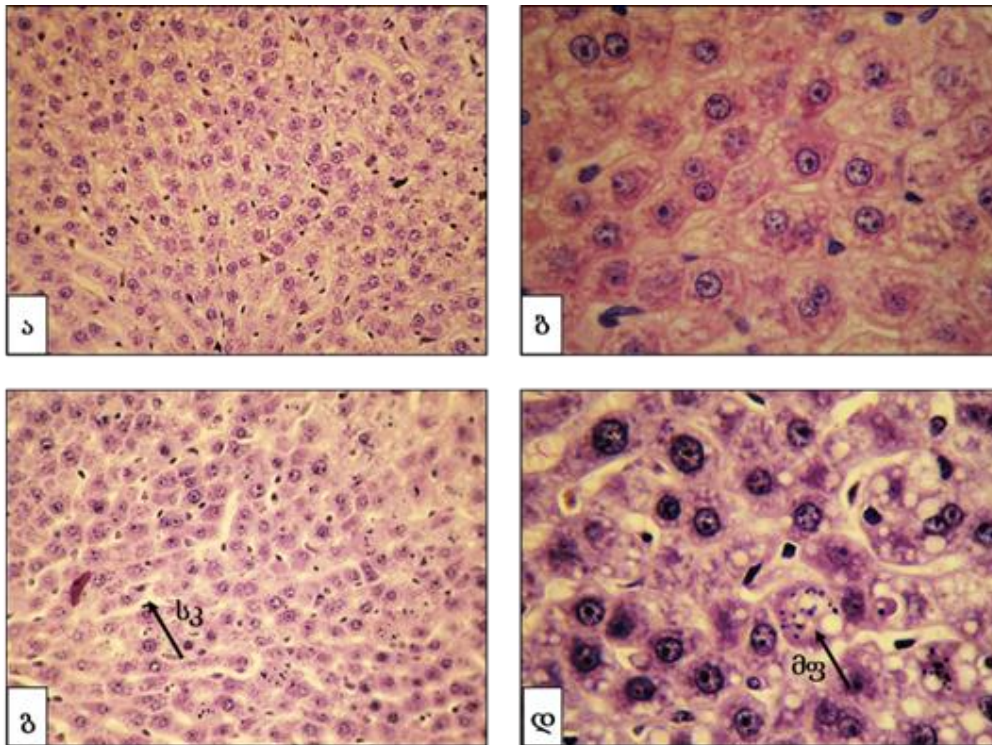
ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე ექსპერიმენტების შემდეგ სერიაში შევისწავლეთ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ღვიძლში რეზექციის საპასუხოდ (ნაწილობრივი ჰეპატექტომია) აღძრულ რეგენერაციულ პროცესებზე ადრეულ ვადებზე, კერძოდ ოპერაციიდან 22-ე და 32-ე საათებზე. ამისათვის ექსპერიმენტისთვის ცხოველები დავყავით 3 ჯგუფად: 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-6 სურათზე მოყვანილი მიკროფოტოებიდან ნათლად ჩანს, რომ I საცდელი ჯგუფის ცხოველებში (რომელთაც ჩავუტარეთ ნაწილობრივი ჰეპატექტომია) რეზექციიდან როგორც 22-ე ასევე 32-ე სთ-ზე ღვიძლის ქსოვილს რადიალური შენება შენარჩუნებულია, თუმცა ცენტრალური ვენიდან გამომავალი ღვიძლის სინუსოიდური კაპილარები გაფართოებულია. აღინიშნება მიტოზური ფიგურები (სურ. 6).



სურათი 6. ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე დინამიკაში. ა, ბ - კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; გ, დ - ჰეპატექტომია 22-ე სთ; ე, ვ - ჰეპატექტომია 32 სთ; (ა, გ, ე - 40x10; ბ, დ, ვ - 100x10); წტ - წილაკთაშორისი ტრიადა; სკ - სინუსოიდური კაპილარი; მფ - მიტოზური ფიგურა.

სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის შედეგად რეზექცირებულ ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში არსებითი ცვლილებები არ შეინიშნება. მე-7 სურათზე წარმოდგენილია ზრდასრული ვირთაგვას ღვიძლის ქსოვილის ამსახველი მიკროფოტოები ერთდროულად ჩატარებული ჰეპატექტომიის და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომის ოპერაციიდან 22-ე სთ-ზე. ღვიძლის წილაკს შენარჩუნებული აქვს რადიალური არქიტექტონიკა. ჰეპატოციტები ინარჩუნებენ ტიპურ სტრუქტურას. ოპერაციიდან 32-ე სთ-ზე ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაში არსებითი ცვლილებები არ ვლინდება მაგრამ ნათლად ჩანს მიტოზური ფიგურები (სურ. 7).



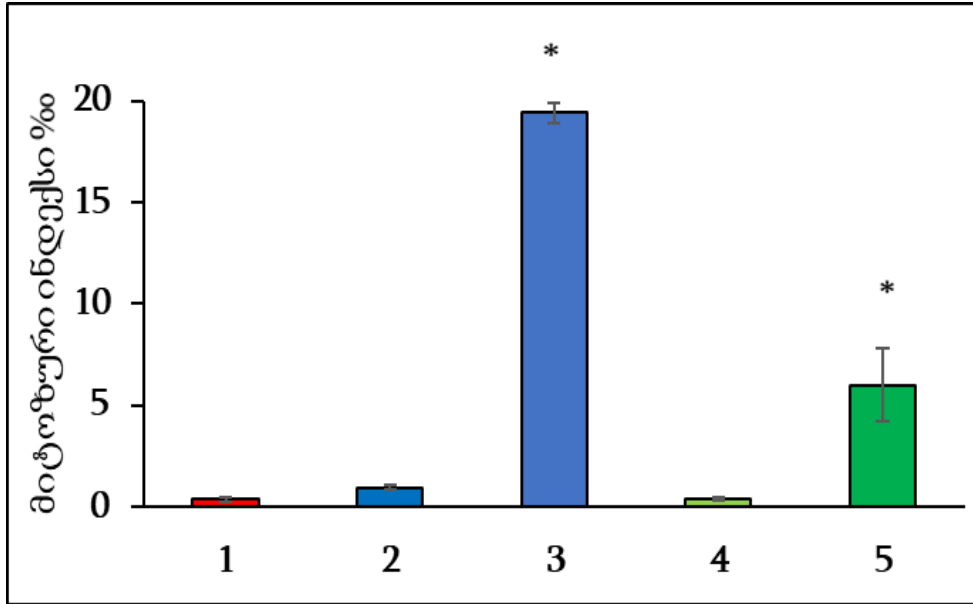
სურათი 7. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის და ნაწილობრივი ჰეპატექტომიის ზეგავლენა ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლის ჰისტოარქიტექტონიკაზე დინამიკაში. ა, ბ - ვაგოტომია+ჰეპატექტომია 22-ე სთ-ზე; გ, დ - ვაგოტომია+ჰეპატექტომია 32-ე სთ-ზე; (ა, გ - 40x10; ბ, დ - 100x10); სკ - სინუსოიდური კაპილარი; მფ - მიტოზური ფიგურა.

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

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

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

აღნიშნული შედეგებიდან გამომდინარე შევაფასეთ ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილება. 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, ოპერაციიდან 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. 8).

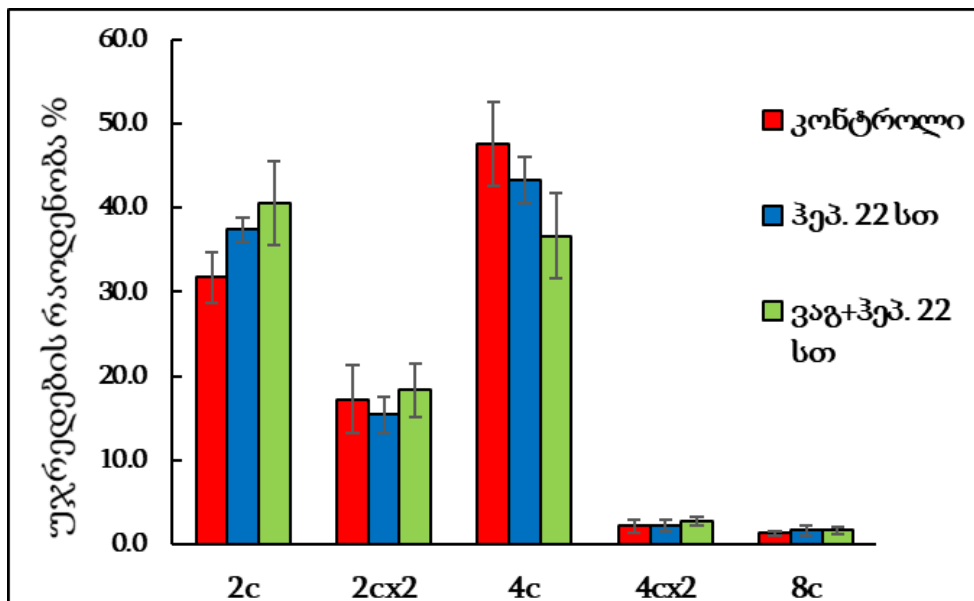


სურათი 8. აღდგენითი ზრდის საწყის ეტაპზე სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიის ზეგავლენა ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ჰეპატოციტების პროლიფერაციული აქტიურობის ცვლილებაზე დინამიკაში. 1. კონტროლი - ინტაქტური ცხოველები; 2. პარციალური ჰეპატექტომია 22 სთ; 3. პარციალური ჰეპატექტომია 32 სთ; 4. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომია 22სთ; 5. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომია 32სთ. (* $p<0.05$).

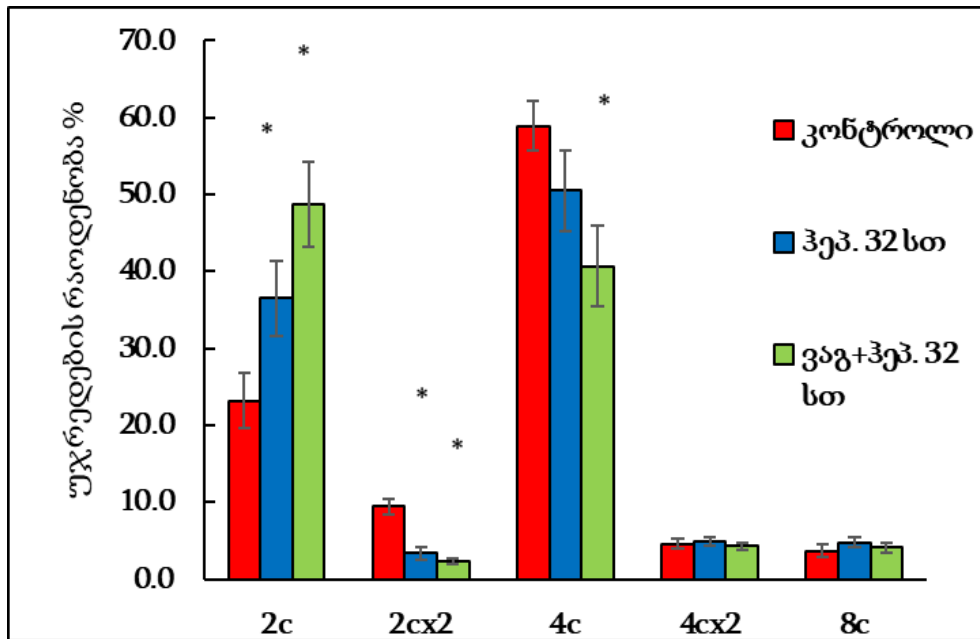
ჩვენს მიერ მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია აფერხებს ღვიძლში რეზერვის საპასუხოდ (ნაწილობრივი ჰეპატექტომია) მიმდინარე აღდგენით პროცესებს, როგორც ეს აღწერილია ლიტერატურაში (Ohtake et al. 1993). ლიტერატურიდან ასევე, ცნობილია, რომ როგორც ღვიძლის, ასევე სხვა ორგანოების (თირკმელები, 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-უჯრედების M ფაზაში გადასვლის შეფერხება.

საინტერესოა პროლიფერაციის შეფერხების გამო ხომ არ ირთვება ღვიძლში პოლიპლოიდიზაციის მექანიზმი.

ღვიძლის უჯრედებში დნმ-ის რაოდენობის შეფასების შედეგად ოპერაციებიდან 22-ე სთ-ზე პოლიპლოიდური უჯრედების სტატისტიკურად სარწმუნო ცვლილება საცდელ ჯგუფებში არ გამოვლინდა (სურ. 9). 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. 10).



სურათი 9. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების ჰეპატოციტების პლოიდობის ცვლილება სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან და სუბდიაფრაგმული ვაგოტომია+პარციალური ჰეპატექტომიიდან 22-ე სთ-ზე. (* p<0.05).



სურათი 10. ზრდასრული თეთრი ვირთაგვების 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 ცთომილი ნერვის რეზექციის პირობებში ღვიძლში მასის და ფუნქციის აღდგენა უჯრედების პროლიფერაციის და ჰიპერტროფიის პროცესების აქტივაციით მიიღწევა (რეგენერაციის კლასიკური მოდელი).

დასკვნები

1. სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიიდან, საწყის ეტაპზე, როგორც 4Cx2, ასევე, 8C უჯრედების რაოდენობის მატება, იმაზე მიუთითებს, რომ ღვიძლში გენომის ჯერადად ზრდა ერთდროულად ორი სხვადასხვა მექანიზმის აქტივაციით მიიღწევა.
2. ცდომილი ნერვისა და ღვიძლის ერთდროული რეზექცია რეპარაციული რეგენერაციის საწყის ეტაპზე, ზრდასრული ვირთაგვების ღვიძლში სუბდიაფრაგმული ვაგოტომიით გამოწვეული პროლიფერაციული აქტიურობის შეფერხების მიუხედავად, არ ახდენს ზეგავლენას აღდგენითი პროცესების მიმდინარეობის თანამიმდევრობაზე.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Adams, K.L. and Wendel, J.F., 2005. Polyploidy and genome evolution in plants. *Current opinion in plant biology*, 8(2), pp.135-141.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Anderson, J.L. and Morrow, D.A., 2017. Acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 376, 2053–2064.
8. 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
9. 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.
10. 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.
11. Bakuradze, E., 2006. The characteristics of the liver regeneration in conditions of cholestasis. The thesis for gaining degree of candidate of biological sciences 2006.
12. 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.
13. 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.
14. Bivalkevich, N., Karaman, U., 2009. Mechanisms of Rats Liver Regeneration During Alimentary Dyslipidemic Health. *Medical ecology. The science* 4-5 (38-40).
15. Blanc, G. and Wolfe, K.H., 2004. Widespread paleopolyploidy in model plant species inferred from age distributions of duplicate genes. *The plant cell*, 16(7), pp.1667-1678.

16. Borowiak, M., Garratt, A.N., Wustefeld, T., et al., 2004. Met provides essential signals for liver regeneration. *PNAS*, 101(29), 10608-13.
17. Brockes, J.P. and Kumar, A., 2008. Comparative aspects of animal regeneration. *Annual review of cell and developmental biology*, 24, pp.525-549.
18. 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.
19. Carlson, B.M. ed., 2011. *Principles of regenerative biology*. Elsevier Inc. p. 400. ISBN 978-0-12-369439-3.
20. 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.
21. Celton-Morizur, S., Desdouets, C., 2010. Polyploidization of liver cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* 676, 123-35.
22. Celton-Morizur, S., Merlen, G., Couton, D., Desdouets, C., 2010. Polyploidy and liver proliferation: central role of insulin signaling. *Cell Cycle* 9, 460-466.
23. 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.
24. 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.
25. Chu, J., Sadler, K.C., 2009. New school in liver development: lessons from zebrafish. *Hepatology* 50(5), 1656-63.
26. Cressman, D.E., Diamond, R.H., Taub, R., 1995. Rapid activation of the Stat3 transcription complex in liver regeneration. *Hepatology* 21(5), 1443-1449.
27. 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.
28. Decker, K., Keppler, D., 1972. Galactosamine induced liver injury. *Progress in liver diseases* 4, 183-99.
29. 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.
30. Duelli, D., Lazebnik, Y., 2007. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 7, 968-976.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Eidi, A., Mortazavi, P., Moghadam, J.Z. and Mardani, P.M., 2015. Hepatoprotective effects of *Portulaca oleracea* extract against CCl₄-induced damage in rats. *Pharmaceutical biology*, 53(7), pp.1042-1051.
35. Farber, E., 1956. Similarities in the sequence of early histological changes induced in the liver of the rat by ethionine, 2-acetylaminofluorene, and 3'-methyl-4-dimethylaminoazobenzene. *Cancer research* 16(2), 142–8.
36. Farber, J.L., Gerson, R.J., 1984. Mechanisms of cell injury with hepatotoxic chemicals. *Pharmacological reviews* 36(2 Suppl), 71S–75S.
37. Fausto, N., Campbell, J.S., Riehle, K.J., 2006. Liver regeneration. *Hepatology* 43(2 Suppl 1), S45-53.
38. Fausto, N., 2000. Liver regeneration. *Journ. Hepatology* 32(1 Suppl), 19-31.
39. Fujiyoshi, M. and Ozaki, M., 2011. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*, 18(1), pp.13-22.
40. 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.
41. 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.
42. Gandillet, A., Alexandre, E., Holl, V., Royer, C., Bischoff, P., Cinqulbre, J., et al., 2003. Hepatocyte ploidy in normal young rat. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 134, 665–673.
43. Gawriluk, T.R., Simkin, J., Thompson, K.L., Biswas, S.K., Clare-Salzler, Z., Kimani, J.M., Kiama, S.G., Smith, J.J., Ezenwa, V.O. and Seifert, A.W., 2016. Comparative analysis of ear-hole closure identifies epimorphic regeneration as a discrete trait in mammals. *Nature communications*, 7(1), pp.1-16.
44. Gentric, G., Celton-Morizur, S., Desdouets, C., 2012. Polyploidy and liver proliferation. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol* 36(1), 29-34.
45. Gentric, G., Desdouets, C., 2013. Polyploidization in Liver Tissue. *The American journal of pathology* 184(2), 322–331.

46. Gerhard, H., Schultze, B., Maurer, W., 1973. Quantitative model of mouse liver regeneration after CCl₄ poisoning. *Virchows Arch. Zellpathol.* 14(4), 345-359.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Gupta, S., 2000. Hepatic polyploidy and liver growth control. *Semin. Cancer Biol.* 10, 161–171.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Hixon, M.L., Gualberto, A., 2003. Vascular smooth muscle polyploidization: from mitotic checkpoints to hypertension. *Cell Cycle* 2, 105–110.
59. 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.
60. 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.

61. 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).
62. 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.
63. 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.
64. Kiba, T., 2002. The role of the autonomic nervous system in liver regeneration and apoptosis--recent developments. *Digestion* 66, 79-88.
65. Kiparoidze, S., Dzidziguri, D., Bakuradze, E., Modebadze, I., Nebieridze, G., 2014. P419 HGF Signaling pathway and cell polyploidization in cholestatic liver. *Journal of Hepatology* 60 (1), 207-208.
66. 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.
67. 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.
68. Langley, J.N., 1916. Sketch of the progress of discovery in the eighteenth century as regards the autonomic nervous system. *Physiol.* 50, 225-258.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. Lima, S.O., Ceneviva, R., et al., 1994. Portal hiperinsulinemia after partial hepatectomy combined with vagotomy. *Acta Cirurgia Brasileira* 9, 166-168.
75. 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.
76. Losick, V.P., 2016. Wound-Induced Polyploidy Is Required for Tissue Repair. *Advances in Wound Care* 5(6), 271-278.
77. Mao, S., Glorioso, J., Nyberg, S., 2014. Liver regeneration. *Translational research* 163, 352-62.
78. Martinez-Hernandez. A., Amenta, P.S., 1995. The extracellular matrix in hepatic regeneration. *FASEB J.* 9, 1401-10.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. Michalopoulos, G.K., DeFrances, M.C., 1997. Liver Regeneration. *Science* 276, 60-66.
83. Michalopoulos, G.K., Khan, Z., 2005. Liver regeneration, growth factors, and amphiregulin. *Gastroenterology* 128(2), 503–506.
84. Michalopoulos, G.K., 2007. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 213, 286-300.
85. Michalopoulos, G.K. and Bhushan, B., 2021. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(1), pp.40-55.
86. and implications. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 18(1), pp.40-55.
87. 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.
88. Min, S., Wang, S.W. and Orr, W., 2006. *Graphic General Pathology: 2.2 Complete Regeneration. 2.3 Incomplete Regeneration. Pathology.*
89. Miyajima, H., Nomura, M., Muguruma, N., 2001. Relationship among gastric motility, autonomic activity, and portal hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 647-659.
90. 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.

91. Miyaoka, Y. and Miyajima, A., 2013. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration. *Cell division*, 8(1), pp.1-12.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Nijijima, A., 1996. Afferent discharges from osmoreceptors in the liver of the guinea pig. *Nutrition* 12(5), 390-393.
96. Noma, T., Saito, M., 1986. Chronic infusion of norepinephrine into the ventromedial hypothalamus induces obesity in rats. *Brain research* 369(1-2), 215-23.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Otto, S.P., 2007. The evolutionary consequences of polyploidy. *J. Cell* 131(3), 452-62.
101. 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.
102. Pandit, S.K., Westendorp, B., de Bruin, A., 2013. Physiological significance of polyploidization in mammalian cells. *Trends Cell Biol.* 23, 556–566.
103. 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.
104. 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.
105. Rahman, T.M., Hodgson, H.J., 2000. Animal models of acute hepatic failure. *International journal of experimental pathology* 81(2), 145–57.

106. 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.
107. 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.
108. Rios, A.C., et al., 2016. Essential role for a novel population of binucleated mammary epithelial cells in lactation. *Nat. Commun.* 7, 11400.
109. Reddien, P.W. and Alvarado, A.S., 2004. Fundamentals of planarian regeneration. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 20, pp.725-757.
110. 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.
111. Rudnick, D.A., Davidson, N.O., 2012. Functional relationships between lipid metabolism and liver regeneration. *Int. J. Hepatol.* (1), 549241.
112. Russell, W.E., Kaufmann, W.K., Sitaric, S., et al., 1996. Liver regeneration and hepatocarcinogenesis in transforming growth factor- α -targeted mice. *Mol. Carcinog.* 15(3), 183–9.
113. 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.
114. Sakuta, G.A. and Kudriavtsev, B.N., 2005. Cellular mechanisms of cirrhotic rat liver regeneration. II. Proliferation, polyploidization and hypertrophy after partial hepatectomy. *Tsitologiya*, 47(5), pp.379-387.
115. 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.
116. 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.
117. Sawchenko, P.E., Friedman, M.I., 1979. Sensory functions of the liver. *Am. J. Physiol.* 236, 5–20.
118. 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.
119. 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.
120. Si-Tayeb, K., Lemagre, F.P., Duncan, S.A., 2010. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell.* 18(2), 175-89.
121. Soltis, D.E., et al., 2009. Polyploidy and angiosperm diversification. *Am. J. Bot.* 96, 336–348.

122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Van De Peer, Y., et al., 2017. The evolutionary significance of polyploidy. *Nat. Rev. Genet.* 18, 411–424.
128. Van der Heijden, F.L., James, J., 1975. Polyploidy in the human myometrium. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* 89, 18–26.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Webber, E.M., Wu, J.C., Wang, L., et al., 1994. Overexpression of transforming growth factor- α causes liver enlargement and increased hepatocyte proliferation in transgenic mice. *Am. J. Pathol.* 145(2), 398–408.
135. 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.
136. Wheatley, D.N., 1972. Binucleation in mammalian liver. Studies on the control of cytokinesis in vivo. *Exp. Cell Res.* vol 74, P 455 –465.

137. Wilkinson, P., Delgado, E., Alencastro, F., 2019. The Polyploid State Restricts Hepatocyte Proliferation and Liver Regeneration in Mice. *Hepatology* 69(3), 1242-1258.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Zimmermann, A., 2004. Regulation of liver regeneration. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19(Suppl. 4), iv6–iv10.
143. Большая медицинская энциклопедия 1986, Т.27, с.47-48.
144. Бродский Л, В, Уриваева И, В, 1981. Клеточная полиплоидия пролиферации дифференцировка, Москва, Наука. 24-29стр.
145. Вилли К., Детье В., 1973. „От молекул до человека” Москва.
146. Лиознер Л., 1977. Новое в учении о регенерации. Москва. Медицина. стр. 33.
147. Лызииков А. Н., Скуратов, А. Г., Осипов Б. Б., 2015. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии. *Проблемы здоровья и экологии.* 1(43).

