

JIGAR REGENERATSIYASI: ILDIZ HUJAYRALARI VA BIOTEXNOLOGIYANING ROLI

Liver regeneration: the role of stem cells and biotechnology

Регенерация печени: роль стволовых клеток и биотехнологий

Kamoliddinov Dilshodjon Xusniddin o'g'li

Alfraganus Universiteti Tibbiyot fakulteti, Davolash ishi talabasi

Tojmirzayev Nodirbek Ravshanbek o'g'li

Alfraganus Universiteti Tibbiyot fakulteti, Davolash ishi talabasi

DOLZARBLIGI:

Bugungi kunda jigar kasalliklarining global miqyosda keng tarqalganligi va o'lim darajasining yuqoriligi uni tibbiyotdagi eng muhim muammolardan biriga aylantirgan. Gepatitlar, sirroz va jigar yetishmovchiligi kabi kasalliklar nafaqat bemorning hayot sifatini keskin pasaytiradi, balki yuqori darajadagi tibbiy xarajatlarni talab qiladi. Klassik transplantatsiya usuli donor tanqisligi, immunologik xavflar va iqtisodiy murakkabliklar bilan cheklangan.

Jigarning o'ziga xos xususiyatlaridan biri shikastlanishga qaramasdan doimiy hajmni saqlab turish qobiliyatidir. Jigar hajmini saqlashda ishtirok etadigan aniq molekulalar signallar to'liq ma'lum bo'lmasa-da, jigar regeneratsiyani haddan tashqari o'sish bilan nozik muvozanatlashi aniq. Sutemizuvchilar, masalan, umumiy jigar massasining 75% jarrohlik yo'li bilan olib tashlanishi mumkin. Jigar rezektsiyasidan keyin 1 hafta ichida jigar hujayralarining umumiy soni tiklanadi. Bundan tashqari, jigarning haddan tashqari o'sishi turli xil signallar, jumladan hepatotsitlar o'sish omili yoki peroksisoma proliferatorlari tomonidan qo'zg'atilishi mumkin; proliferativ signal olib tashlanganda jigar tezda normal hajmiga qaytadi. Jigar ildiz hujayralarining jigar regeneratsiyasiga vositachilik qilish darajasi qizg'in munozaralarga sabab bo'ldi. Ushbu bahs-munozaralarning asosiy sabablaridan biri jigar ildiz hujayralari uchun bir nechta ta'riflardan foydalanishdir. Jigar ildiz hujayralarining ta'riflari quyidagilarni o'z ichiga oladi: (1) normal to'qimalar almashinuvi uchun mas'ul bo'lgan hujayralar, (2) qisman gepektomiyadan keyin regeneratsiyaga olib keladigan hujayralar, (3) progenitörge bog'liq regeneratsiya uchun javob beradigan hujayralar, (4) hepatotsitlar va o't yo'llarining epitelial fenotiplarini in vitro ishlab chiqaradigan hujayralar va (5) transplantatsiya qilinadigan tirik hujayralar. Ushbu sharhda jigar ildiz hujayralari har bir ta'rif kontekstida ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: Jigar regeneratsiyasi, Stam hujayralar (stem cells), Biotexnologiya, Hujayra terapiyasi, Regenerativ tibbiyot

Актуальность: Сегодня глобальная распространенность и высокая смертность от заболеваний печени сделали их одной из важнейших проблем

медицины. Такие заболевания, как гепатит, цирроз и печеночная недостаточность, не только резко снижают качество жизни пациента, но и требуют больших медицинских затрат. Классический метод трансплантации ограничен нехваткой доноров, иммунологическими рисками и экономическими сложностями.

Одной из определяющих особенностей печени является способность поддерживать постоянный размер, несмотря на травму. Хотя точные молекулярные сигналы, участвующие в поддержании размера печени, полностью не известны, ясно, что печень тонко балансирует регенерацию с разрастанием. Млекопитающие, например, могут пережить хирургическое удаление до 75% от общей массы печени. В течение 1 недели после резекции печени общее количество клеток печени восстанавливается. Более того, разрастание печени может быть вызвано различными сигналами, включая фактор роста гепатоцитов или пролифераторы пероксисом; печень быстро возвращается к своему нормальному размеру, когда пролиферативный сигнал удаляется. Степень, в которой стволовые клетки печени опосредуют регенерацию печени, является предметом горячих споров. Одной из основных причин этого противоречия является использование нескольких определений для стволовой клетки печени. Определения для стволовых клеток печени включают следующее: (1) клетки, отвечающие за нормальный оборот тканей, (2) клетки, дающие начало регенерации после частичной гепатэктомии, (3) клетки, отвечающие за регенерацию, зависящую от прогениторных клеток, (4) клетки, которые производят фенотипы гепатоцитов и эпителия желчных протоков *in vitro*, и (5) трансплантируемые клетки, репопулирующие печень. В этом обзоре будут рассмотрены стволовые клетки печени в контексте каждого определения.

Ключевые слова: Регенерация печени, Стволовые клетки, Биотехнология, Клеточная терапия, Регенеративная медицина

Relevance:

Today, the global prevalence and high mortality of liver diseases have made it one of the most important problems in medicine. Diseases such as hepatitis, cirrhosis and liver failure not only significantly reduce the patient's quality of life, but also require high medical costs. The classical transplantation method is limited by donor shortage, immunological risks and economic difficulties.

One of the defining features of the liver is the capacity to maintain a constant size despite injury. Although the precise molecular signals involved in the maintenance of liver size are not completely known, it is clear that the liver delicately balances regeneration with overgrowth. Mammals, for example, can survive surgical removal of up to 75% of the total liver mass. Within 1 week after liver resection, the total number of liver cells is restored. Moreover, liver overgrowth can be induced by a variety of

signals, including hepatocyte growth factor or peroxisome proliferators; the liver quickly returns to its normal size when the proliferative signal is removed. The extent to which liver stem cells mediate liver regeneration has been hotly debated. One of the primary reasons for this controversy is the use of multiple definitions for the hepatic stem cell. Definitions for the liver stem cell include the following: (1) cells responsible for normal tissue turnover, (2) cells that give rise to regeneration after partial hepatectomy, (3) cells responsible for progenitor-dependent regeneration, (4) cells that produce hepatocyte and bile duct epithelial phenotypes in vitro, and (5) transplantable liver-repopulating cells. This review will consider liver stem cells in the context of each definition.

Keywords: Liver regeneration, Stem cells, Biotechnology, Cell therapy, Regenerative medicine

Kirish: O'rtacha, kattalar odamlari hayoti davomida, ayniqsa fiziologik sharoitda, ko'p marta jigar shikastlanishiga duch kelishadi. Jigar ajoyib ta'mirlash va qayta tiklash qobiliyatiga ega noyob organ bo'lib, turli xil shikastlanishlardan keyin omon qolish va tiklanish bilan bog'liq jarayonlardir. Oldingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, jigarni tiklash nafaqat ajratilgan gepatotsitlarning yangilanishiga, balki turli xil hujayrali o'zaro ta'sirlarga ham bog'liq. Signal yo'llari - bu ichki mexanizmlarni ishga tushirish uchun jigarning tashqi muhitidan signallarni uzatuvchi, ta'mirlash va regeneratsiya jarayonlarini samarali boshqaradigan molekulalarning murakkab tarmoqlari. Bu yo'llarning murakkab jihatlari, jumladan, ularning faollashuvi, o'zaro ta'siri va tartibga solinishi jigarning shikastlanishga qanday munosabatda bo'lishini va tiklanish jarayonini boshlashini tushunish uchun markaziy o'rinni egallaydi.² Metabolik qayta dasturlashning molekulyar mexanizmlarini o'rganish jigarni tiklash va regeneratsiya qilish haqida yangi tushunchalarni beradi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, hujayralardagi metabolik o'zgarishlar hujayra o'sishi, yashashi va faoliyatini tartibga soluvchi signal yo'llari bilan chambarchas bog'liqdir.^{3,4} Jigar nafaqat murakkab signalizatsiya tarmog'ining markazi, balki metabolik gomeostazning markazi hamdir. Jigar ko'plab metabolik jarayonlarni, shu jumladan glyukoza almashinuvini, lipid almashinuvini va aminokislotalar almashinuvini tartibga solishda ishtirok etadi.

JIGAR ILDIZ HUJAYRALARI VA ULARNING REGENERATSIYADAGI AHAMIYATI

Jigar — yuqori darajada regenerativ salohiyatga ega bo'lgan a'zodir. Uning o'z-o'zini tiklash qobiliyati, boshqa ko'plab to'qimalardan farqli o'laroq, keng ko'lamli hujayraviy va molekulyar mexanizmlar orqali amalga oshadi. Ushbu jarayonning muhim omillaridan biri — **jigar ildiz hujayralari** hisoblanadi. Ular patologik sharoitlarda, ayniqsa hujayra darajasidagi chuqur zararlanish yuzaga kelganda, faollashib, jigar to'qimasining strukturaviy va funksional tiklanishida ishtirok etadi. Jigar ildiz hujayralari, asosan, **safro yo'llari va jigar parenximasi o'rtasidagi**

o'tish zonasida, ya'ni **Hering kanallarida** joylashgan bo'lib, oddiy holatda sust holatda saqlanadi. Biroq og'ir toksik, virusli yoki metabolik zararlanish sharoitida bu hujayralar proliferatsiyalanib, ikki xil yo'nalishda — **hepatotsitlar** va **xolangiositlarga** — differentsiallasadi. Ushbu **bipotensial** xususiyat ularni regenerativ biologiyada muhim hujayraviy manba sifatida ko'rsatadi. Zamonaviy biotibbiyotda jigar ildiz hujayralarining klinik qo'llanilishi bo'yicha istiqbolli yo'nalishlar mavjud. **Hujayra terapiyasi, bioinjining, va iPSC (induktsiyalangan pluripotent stem hujayralar)** asosidagi yondashuvlar orqali ushbu hujayralarni regenerativ davo strategiyalarida qo'llash imkoniyatlari o'rganilmoqda. Bu, ayniqsa, jigar yetishmovchiligi, sirroz yoki irsiy metabolik kasalliklarda yangi terapevtik alternativalarining yuzaga chiqishiga turtki bermoqda.

Jigar Biotexnologiyasi: Perspektivalari va Zamonaviy Paradigmalar

Jigar biotexnologiyasi - jigar kasalliklarining patogenetik mexanizmlariga molekulyar va hujayraviy darajada ta'sir etish orqali terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishga qaratilgan transdistsiplinar fan sohasi. Zamonaviy biotexnologik yondashuvlar jigar transplantatsiyasiga muqobil davolash usullarini izlash, surunkali jigar kasalliklarining progressiyasini sekinlashtirish va jigar regeneratsiyasini rag'batlantirish kabi global sog'liqni saqlash muammolarini hal qilishga qaratilgan. Asosiy Terapevtik Paradigmalar: Hujayra-asoslangan Terapiya: Hujayra transplantatsiyasi, xususan hepatotsitlar transplantatsiyasi jigar yetishmovchiligining o'tkir va surunkali shakllarida jigar funksiyasini qo'llab-quvvatlash uchun klinik tadqiqotlarda qo'llanilmoqda. Biroq, donor organlarning cheklanganligi va immunitet reaksiyasi kabi muammolar bu usulning keng qo'llanilishini cheklaydi. Shuning uchun, stem hujayralardan, xususan embriyonik stem hujayralardan (ESCs) va induktsiyalangan pluripotent stem hujayralardan (iPSCs) foydalanish hepatotsitlarning muqobil manbai sifatida o'rganilmoqda. Ushbu hujayralarning differentsiatsiya potentsiali ularni jigar regeneratsiyasi uchun istiqbolli terapevtik vosita sifatida ko'rsatadi. Jigar To'qima Muhandisligi: Jigar to'qima muhandisligi uch o'lchovli (3D) jigar konstruktlerini yaratish uchun hujayralar, biomateriallar va signal molekulalarini birlashtiradi. 3D-bioprinting texnologiyasi jigar to'qimasining murakkab tuzilishini takrorlash va funksional jigar birliklarini yaratish imkonini beradi. Dekellyarizatsiya va rekellyarizatsiya usullari donor organlarning skaffoldini (hujayralardan xoli matritsa) yaratish va uni реципиент (qabul qiluvchi) hujayralari bilan qayta kolonizatsiya qilish imkonini beradi, bu esa immunitet reaksiyasi xavfini kamaytiradi. Gen Terapiyasi: Gen terapiyasi jigar kasalliklarini davolashda genetik modifikatsiyalangan virusli vektorlar yoki virusli bo'lmagan yetkazib berish tizimlari orqali terapevtik genlarni jigar hujayralariga kiritishni o'z ichiga oladi. Adeno-assotsiatsiyalangan viruslar (AAV) jigar yo'nalishiga ega bo'lganligi sababli, gen terapiyasida keng qo'llaniladi. Gen terapiyasi, ayniqsa, metabolik kasalliklar (masalan,

α 1-antitripsin yetishmovchiligi) va jigar saratonini davolashda umid beradi. CRISPR/Cas9 kabi gen tahrirlash texnologiyalari genetik defektlarni to'g'rilash va saraton hujayralarining o'sishini nazorat qilish uchun ishlatilishi mumkin. Ekstrakorporal Jigar Yordam Tizimlari: Bioartifitsial jigar (BAL) qurilmalari jigar yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda jigar funksiyasini vaqtincha qo'llab-quvvatlash uchun ishlatiladi. BAL qurilmalari bemorning qonini ekstrakorporal kontur orqali o'tkazadi, bu erda toksinlar olib tashlanadi va jigar tomonidan sintez qilinadigan moddalar (masalan, albumin, koagulyatsiya faktorlari) qo'shiladi. BAL qurilmalari jigar transplantatsiyasi uchun ko'prik vazifasini o'taydi va jigar regeneratsiyasini rag'batlantirishi mumkin. Ichak Mikrobiotasini Modulyatsiya Qilish: Ichak mikrobiotasi va jigar o'rtasida ikki tomonlama aloqa mavjud (ichak-jigar o'qi). Ichak mikrobiotasining disbiozi (muvozanatning buzilishi) jigar kasalliklarining rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin. Probiotiklar, prebiotiklar va fekal mikrobiota transplantatsiyasi (FMT) ichak mikrobiotasini modulyatsiya qilish va jigar kasalliklarining progressiyasini sekinlashtirish uchun istiqbolli terapevtik strategiyalardir. Jigar biotexnologiyasi sohasidagi katta yutuqlarga qaramay, bir qator muammolar hal qilinishi kerak. Bularga hujayralar manbai, immunitet reaksiyasi, konstruktarning vaskulyarizatsiyasi (qon tomirlari bilan ta'minlanishi) va terapevtik vositalarni maqsadli yetkazib berish kiradi. Nanotexnologiyalar, mikrosistemalar va biomateriallar sohasidagi innovatsiyalar ushbu muammolarni hal qiladi.

Xulosa:

Voyaga etgan sutemizuvchilarda jigar ildiz hujayralarining roli bo'yicha to'liq konsensus mavjud bo'lmasa-da, so'nggi topilmalar etuk tabaqalangan epitelial jigar hujayralari va fakultativ ildiz hujayralari jigarni saqlash va o'sishiga vositachilik qiladigan ikki tomonlama fikrni qo'llab-quvvatlaydi. Shunday qilib, jigarning normal aylanishi, jarohatdan keyin regeneratsiya yoki transplantatsiyadan keyin repopulyatsiya kabi jarayonlar aniq holatlarga qarab har ikkala hujayra turiga bog'liq. Oval hujayralar bir hil, aniq belgilangan hujayra populyatsiyasi emas, balki har xil hujayra turlarining murakkab aralashmasini ifodalaydi, ularning barchasi progenitorga bog'liq regeneratsiya jarayonida faollashadi. Oval hujayralar hovuzida jigarda yashovchi oval hujayra prekursorlaridan olingan proliferativ hujayralar mavjud. Bu hujayralar, ehtimol, bipotentsialdir, chunki ular gepatotsitlar va o't yo'llari epiteliasini ishlab chiqarishi mumkin. Homila va kattalar jigarida bitta hujayra darajasida madaniyatda epiteliya koloniyalarini shakllantirishga qodir bo'lgan ECFC kabi noyob hujayralar mavjud. Ushbu ECFC'lar vijdonli jigar ildiz hujayralari uchun nomzodlarni ifodalaydi, ammo bu gipoteza uchun aniq dalil mavjud emas. Ko'pgina tadqiqotlar jigar ildiz hujayralari safro daraxtida joylashganligi va kanal hujayralarining bir qismi ekanligi haqidagi tushunchani qo'llab-quvvatlaydi. Jigardan tashqari hujayralar ham jigar epiteliasiga aylanish imkoniyatiga ega; ularning jigar

fiziologiyasidagi roli noaniq bo'lib qolsa-da, ular terapevtik hujayra transplantatsiyasida foydalanish uchun ishlab chiqilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. 1.Desmet, V.J.
2. **Organizational principles**
3. Arias, I.M.
4. **The liver—biology and pathobiology**
5. Raven, New York, NY, 1994; 3-14
6. Google Scholar
7. 2.Wisse, E.
8. **An electron microscopic study of the fenestrated endothelial lining of rat liver sinusoids**
9. *J Ultrastruct Res.* 1970; **31**:125-150
10. Crossref
11. Scopus (522)
12. PubMed
13. Google Scholar
14. 3.Sainero-Alcolado, L., Liaño-Pons, J., Ruiz-Pérez, M. V. & Arsenian-Henriksson, M. Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer. *Cell Death Differ.* **29**, 1304–1317 (2022).
15. 4.Auger, J. P. et al. Metabolic rewiring promotes anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Nature* **629**, 184–192 (2024).
16. 5. Petrowsky, H. et al. Effects of pentoxifylline on liver regeneration: a double-blinded, randomized, controlled trial in 101 patients undergoing major liver resection. *Ann. Surg.* **252**, 813–822 (2010).
17. Pan, C. et al. Hepatocyte CHRNA4 mediates the MASH-promotive effects of immune cell-produced acetylcholine and smoking exposure in mice and humans. *Cell Metab.* **35**, 2231–2249.e2237 (2023).