

## БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ПЕЧІНКИ: РОЛЬ ФАКТОРІВ РОСТУ ТА КЛІТИН-ПОПЕРЕДНИКІВ

Циганенко А., Гордієнко Ю. А.

Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна  
alina.tsyganenko@gmail.com

**Вступ.** Однією із захисних реакцій організму є унікальна здатність печінки регулювати свій розмір і масу. За фізіологічних умов гепатоцити, перебуваючи у стані спокою, діляться зрідка, проте їхньої проліферативної здатності цілком достатньо для забезпечення регенерації печінки внаслідок ушкодження. Але це не регенерація як така з точним відтворенням анатомічної форми, як у деяких тварин, що відрошують кінцівки, а компенсаторна гіперплазія, що забезпечує відновлення функцій печінки. Це надскладний процес, який контролюється мережею молекулярних сигналів і базується на чіткій взаємодії між різними типами клітин печінки [1, 6].

Першими на ушкодження тканини печінки, приміром, при частковій гепатектомії або токсичному ураженні, реагують резидентні макрофаги – клітини Купфера. Вони ініціюють підготовчий етап регенерації, вивільняючи прозапальні цитокіни, серед яких провідне значення мають інтерлейкін 6 (IL6) і фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). IL6 запускає JAK/STAT3, MAPK і PI3K/AKT шляхи, що стимулює вихід гепатоцитів зі стану спокою, тоді як TNF $\alpha$  активує сигнальний шлях, унаслідок функціонування якого відбувається транслокація фактора транскрипції NF- $\kappa$ B в ядро і увімкнення генів, необхідних для забезпечення наступного етапу – проліферації [5].

Проліферація характеризується вивільненням факторів росту, які безпосередньо стимулюють гепатоцити до синтезу ДНК та клітинного поділу. Фактор росту гепатоцитів (HGF) є найважливішим мітогеном, що переважно секретується зірчастими клітинами (клітинами Іто) та ендотелійними клітинами кровоносних судин (синусоїдів) печінки, а також нирками, легеньми, селезінкою. Зв'язуючись з рецептором Met на поверхні гепатоцитів, HGF запускає сигнальні шляхи PI3K/Akt і Ras/MAPK, що призводить до проліферації гепатоцитів. Посилюють проліферацію епідермальний (EGF) та трансформувальний (TGF $\alpha$ ) фактори росту. До того ж, зірчасті клітини та ендотеліїні клітини синусоїдів також проліферують, щоб забезпечити ангиогенез, що зумовлює знаходження кисню та поживних речовин до нової тканини печінки [7].

Також було встановлено, що після ушкодження печінки гепатоцити схильні посилювати утворення екзосом, що являють собою нановезикули, які містять компоненти мембран, мікроРНК, мРНК та низку регуляторних білків. Регенеративний ефект екзосом пов'язують з наявністю нейтральної керамідази та сфінгозинкінази 2 (SK2), необхідних для синтезу сфінгозин-1-фосфату, який задіяний у проліферації гепатоцитів [3].

Інсулін, глюкагон та норадреналін відіграють допоміжну роль у підтриманні метаболізму та забезпеченні енергією процесу поділу клітин. Коли маса печінки відновлюється до необхідного розміру, процес регенерації має бути зупинений, щоб запобігти неконтрольованому розростанню тканини. Завершальний етап – фаза термінації – полягає у гальмуванні процесів регенерації. Потужним інгібітором росту гепатоцитів є трансформувальний фактор росту  $\beta$  (TGF $\beta$ ) [4].

Крім того, коли клітини печінки знову заповнюють простір і починають тиснути одна на одну, це також є сигналом про повернення їх у фазу спокою. Контактне гальмування реалізується Hippo шляхом, який відіграє ключову роль в контролі розміру печінки, регулюючи проліферацію гепатоцитів [7]. Функціонування шляху забезпечується протеїнкіназами MST1/2 та LATS1/2. Активовані кінази фосфорилують коактиватори транскрипції YAP і TAZ, які утримуються в цитоплазмі і зрештою деградують, що запобігає активації генів і, відповідно, клітинному росту [8].

При масивному ураженні печінки або зниженні проліферативного потенціалу гепатоцитів також може відбуватись мобілізація гетерогенної групи печінкових клітин-попередниць, які за морфогенетичними властивостями належать до стовбурових, зокрема овальних, епітелійних, мезенхімоподібних клітин печінки [2]. Вважають, що всі вони належать до біпотентних епітелійних клітин, здатних диференціюватись і в гепатоцити, і у холангіоцити, забезпечуючи резервний механізм регенерації.

У відповідь на комплекс сигналів, що виникають унаслідок травми або хронічного ушкодження печінки, зірчасті клітини вивільняють HGF, фактор росту ендотелію судин VEGF, фактор стромальних клітин SDF-1, соматостатин, які спонукають збільшення популяції овальних клітин, що локалізуються у перипортальних ділянках печінкових часточок [7, 2]. Морфологічно цей процес

супроводжується формуванням нових печінкових балок, синусоїдів і відновленням архітекtonіки часточок. Але критичним фактором, який визначає наслідки хронічного ушкодження печінки, є баланс між регенерацією та фіброзуванням. Наприклад, надмірна активація зірчастих клітин при вірусному гепатиті може спричинити накопичення компонентів міжклітинного матриксу, головно колагену I та III типів, та формування рубцевої тканини, що зрештою зумовлює розвиток цирозу.

Таким чином, регенерація печінки залежить від динамічного балансу між прозапальними цитокінами, що ініціюють процес, факторами росту, що стимулюють проліферацію, та інгібувальними цитокінами, що його завершують, а також від тонкої регуляції процесів регенерації та фіброгенезу.

### Література

1. Fujiyoshi M., Ozaki M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2010. Vol. 18, No. 1. P. 13–22.
2. Han J., Sung A., Jeong H. et al. Liver Progenitor Cells: Cellular Origins, Plasticity, and Signaling Pathways in Liver Regeneration. *Biology*. 2025. Vol. 14, No. 10.
3. Kleuser B. Divergent Role of Sphingosine 1-Phosphate in Liver Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, No. 3.
4. Tao Y., Wang M., Chen E. et al. Liver Regeneration: Analysis of the Main Relevant Signaling Molecules. *Mediators of Inflammation*. 2017. Vol. 2017. P. 1–9.
5. Wang N. IL-6-Mediated Liver Regeneration: Exploring Key Signaling Pathways and Cellular Mechanisms. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 2024. Vol. 123. P. 417–422.
6. Wen Y. The Role of Immune Cells in Liver Regeneration. *Livers*. 2023. Vol. 3, No. 3. P. 383–396.
7. Zhang C., Sun C., Zhao Y. et al. Signaling pathways of liver regeneration: Biological mechanisms and implications. *iScience*. 2024. Vol. 27, No. 1.
8. Zhong Z., Jiao Z., Yu F.-X. The Hippo signaling pathway in development and regeneration. *Cell Reports*. 2024. Vol. 43, No. 3.

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В КРОВІ КОТІВ ЗА АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

Чілік М.

*Одеський державний аграрний університет, м. Одеса, Україна  
chiliknikolai@gmail.com*

**Вступ.** В даний час спостерігається збільшення частоти діагностування алергічних захворювань як у тварин, так і у людей, можливо, внаслідок змін у навколишньому середовищі, впливу мікробів та паразитів, а також інших змін способу життя [2]. Уражена шкіра кішок з алергічним дерматитом має клітинний інфільтрат і співвідношення CD4/CD8, які можна порівняти з такими у людей з atopічним дерматитом. CD4<sup>+</sup> Т-хелперні клітини, і зокрема клітини, що належать до підтипу Th2, відіграють важливу роль у патогенезі захворювання. У кішок гістопатологічні ознаки atopічного дерматиту включають периваскулярну або дифузну дермальну інфільтрацію Т-лімфоцитів, активованих антигенпрезентуючих клітин, еозинофілів, макрофагів і велику кількість опасистих клітин. У шкірі кішок з atopічним дерматитом було виявлено значне збільшення кількості CD4<sup>+</sup> Т-клітин, IL-4 та CD1a<sup>+</sup> дендритних клітин, що вказує на Th2-опосередковану імунну дисфункцію [4]. Окрім змін в імунній системі, що характерні в перебігу atopічного дерматиту, на його тяжкість ймовірно впливають і інші фактори, такі, як вік, стать, порода тощо. Різноманітні рівні доказів підтверджують роль генетики та навколишнього середовища в патогенезі atopічного дерматиту (АД) у собак. Проте в літературі обмаль інформації щодо впливу віку на прояв atopічного дерматиту у котів.

**Метою дослідження** було встановити залежність між показниками клітинної ланки імунітету в крові котів з atopічним дерматитом та їх віком.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження проведені в умовах ветеринарних клінік м. Одеси. В дослід були залучені коти різного віку з клінічним діагнозом atopічний дерматит. Експеримент проведений на 38 котах, які були поділені залежно від віку на основі класифікації, запропонованої Шоном Сандерсом у 2015 році [5]: до 6 років (n= 18) та старші за 6 років (n=20). Для дослідження використовували стабілізовану кров, яку відбирали з підшкірної вени передпліччя натщесерце. Визначення вмісту абсолютної кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій проводили