

ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ЖИГАР ЦИРРОЗИДА TGF-В ЭКСПРЕССИЯСИ ВА ГЕПАТОЦИТЛАР РЕГЕНЕРАЦИЯСИНING MORFOЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ



Сипатдинова Мияссар Мирзабаевна, Жураева Гулбахор Бахшуллаевна
Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

MORFOLOGICHESKIE OSOBNOSTI EKSPRESSII TGF- β I REGENERACII GEPATOCITOV PRI EKSPERIMENTAL'NOM CIRROZE PECHENI

Сипатдинова Мияссар Мирзабаевна, Жураева Гулбахор Бахшуллаевна
Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент

MORPHOLOGICAL FEATURES OF TGF- β EXPRESSION AND HEPATOCYTE REGENERATION IN EXPERIMENTAL LIVER CIRRHOSIS

Sipatdinova Miyassar Mirzabaevna, Jurayeva Gulbakhor Bakhshullaevna
Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: gjurayeva20@gmail.com

Резюме. Ушбу тадқиқотда экспериментал жигар циррози моделида трансформацияловчи ўсиш омили β (TGF- β) экспрессияси ҳамда гепатоцитлар регенерациясининг морфологик хусусиятлари ўрганилди. Таъриба 120 та Wistar линиясига мансуб оқ каламушларда амалга оширилди. Цирроз холин танқис парҳез асосида моделлаштирилди. Жигар тўқималарида гистологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий текиширувлар ўтказилди. Экспериментал циррозда жигар архитектоникасининг бузилиши, септал фиброз, псевдодолкалар шаклланиши, гепатоцитлар дистрофияси ва некрози ҳамда яллигланиш инфильтрацияси кузатилди. Иммуногистокимёвий таҳлилда TGF- β экспрессиясининг сезиларли ошиши фиброз даражаси билан тўғридан-тўғри боғлиқ эканлиги аниқланди. Гепатоцитлар регенерацияси компенсатор хусусиятга эга бўлишига қарамасдан, юқори даражадаги TGF- β экспрессияси шароитида унинг самарадорлиги пасайиши кузатилди.

Калит сўзлар: жигар циррози, TGF- β , гепатоцит, регенерация, иммуногистокимё, морфометрия, эксперимент.

Abstract. The present study evaluated morphological features of transforming growth factor-beta (TGF- β) expression and hepatocyte regeneration in experimental liver cirrhosis. One hundred twenty Wistar rats were included in the study. Liver cirrhosis was induced using a choline-deficient diet. Histological, morphometric and immunohistochemical examinations were performed. Experimental cirrhosis was characterized by severe architectural distortion of the liver, fibrous septa formation, pseudobulbs, hepatocyte degeneration, necrosis and inflammatory infiltration. Immunohistochemical analysis demonstrated significantly increased TGF- β expression, which positively correlated with the severity of fibrosis and negatively correlated with hepatocyte regenerative activity.

Keywords: liver cirrhosis, TGF-beta, hepatocyte, regeneration, fibrosis, immunohistochemistry, morphometry.

Долзарблиги. Жигар циррози бутун дунёда меҳнатга лаёқатли аҳоли ўртасида ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Ушбу касалликда жигар тўқимасининг фиброзланиши, архитектоникасининг бузилиши ва функционал етишмовчиликнинг ривожланиши организмнинг ҳаётий муҳим вазифаларига салбий таъсир кўрсатади. Шу билан бирга, жигар юқори регенератив қобилятга эга аъзо ҳисобланади. Бироқ цирроз шароитида регенерация жараёнининг самарадорлиги сезиларли даражада пасаяди, бу эса унинг молекуляр ва морфологик меха-

низмларини чуқур ўрганишни тақозо қилади [1, 2, 4].

Сўнгги йилларда жигар фибрози ва регенерацияси механизмларида трансформацияловчи ўсиш омили - TGF- β нинг муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланган. Ушбу цитокин хужайраларнинг пролиферацияси, дифференциацияси, апоптози ҳамда хужайрадан ташқари матрикс синтезини бошқаришда иштирок этади. Айниқса, TGF- β сигнал йўли жигар юлдузсимон хужайраларининг фаоллашувини кучайтириб, фибрознинг

ривожланишига туртки беради ва шу билан бирга гепатоцитлар регенерациясини чеклаши мумкин. Шу боис TGF- β нинг экспериментал цирроз шароитида жигар регенерациясига таъсирини морфологик жиҳатдан баҳолаш муҳим илмий ва амалий аҳамиятга эга [3, 5].

Экспериментал цирроз моделларида жигар тўқимасида рўй берадиган морфологик ўзгаришларни, регенерация жараёнининг хусусиятларини ҳамда TGF- β экспрессияси билан уларнинг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш жигар касалликлари патогенезини янада чуқурроқ англаш имконини беради. Олинган натижалар жигар циррозини эрта ташхислаш, унинг кечишини баҳолаш ва патогенетик даволашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш учун назарий ва амалий асос бўлиб хизмат қилиши мумкин. [3, 5, 6, 7].

Тадқиқотнинг мақсади: Оқ зотсиз каламушларда жигар регенерациясининг морфологик кўрсаткичлари билан **TGF- β** экспрессияси ўртасидаги корреляцион боғлиқликни аниқлаш ва олинган натижалар асосида экспериментал циррозда жигар регенерациясининг морфологик механизмини илмий жиҳатдан асослаш.

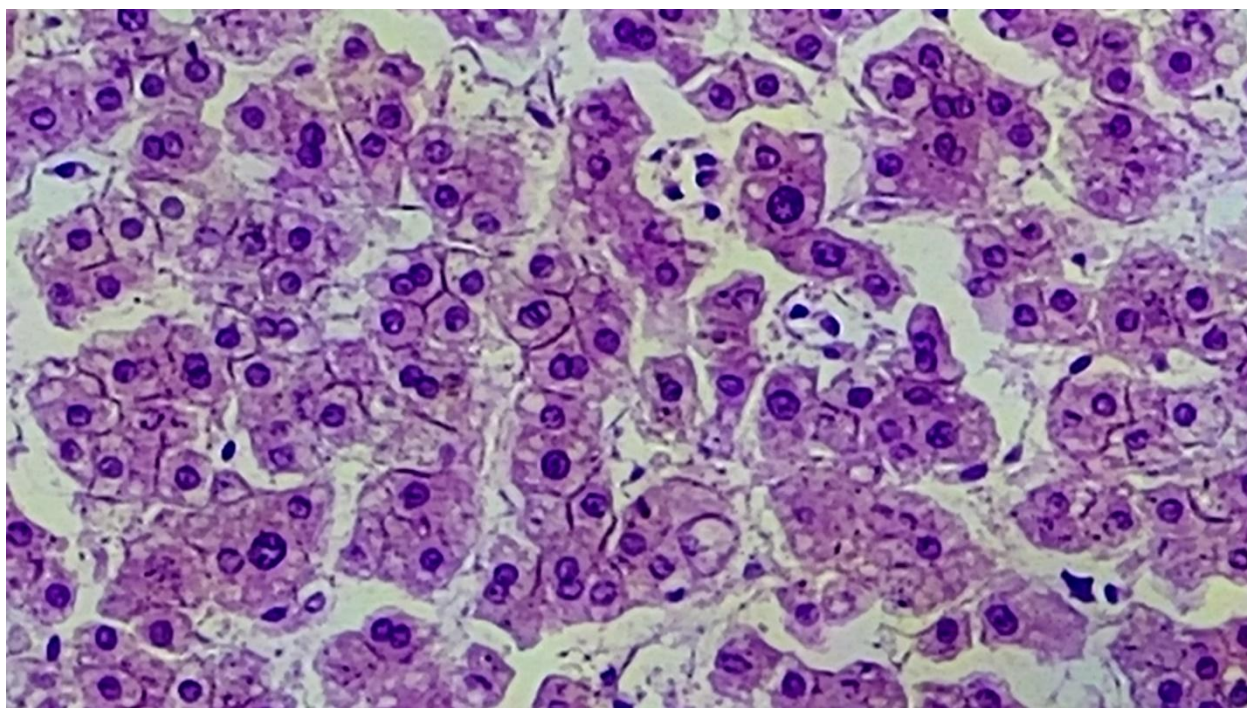
Материал ва усуллар сифатида тажриба остидаги оқ зотсиз каламушлар жигар тўқимасининг умумий макропрепарати ва экспериментал каламушлар жигар тўқимасининг турли қисмларидан олинган гистологик материаллар хизмат қилган. Тадқиқот вазибаларини бажариш мақсадида тадқиқотда

экспериментал, морфологик, морфометрик, ва статистик усуллар қўлланилган.

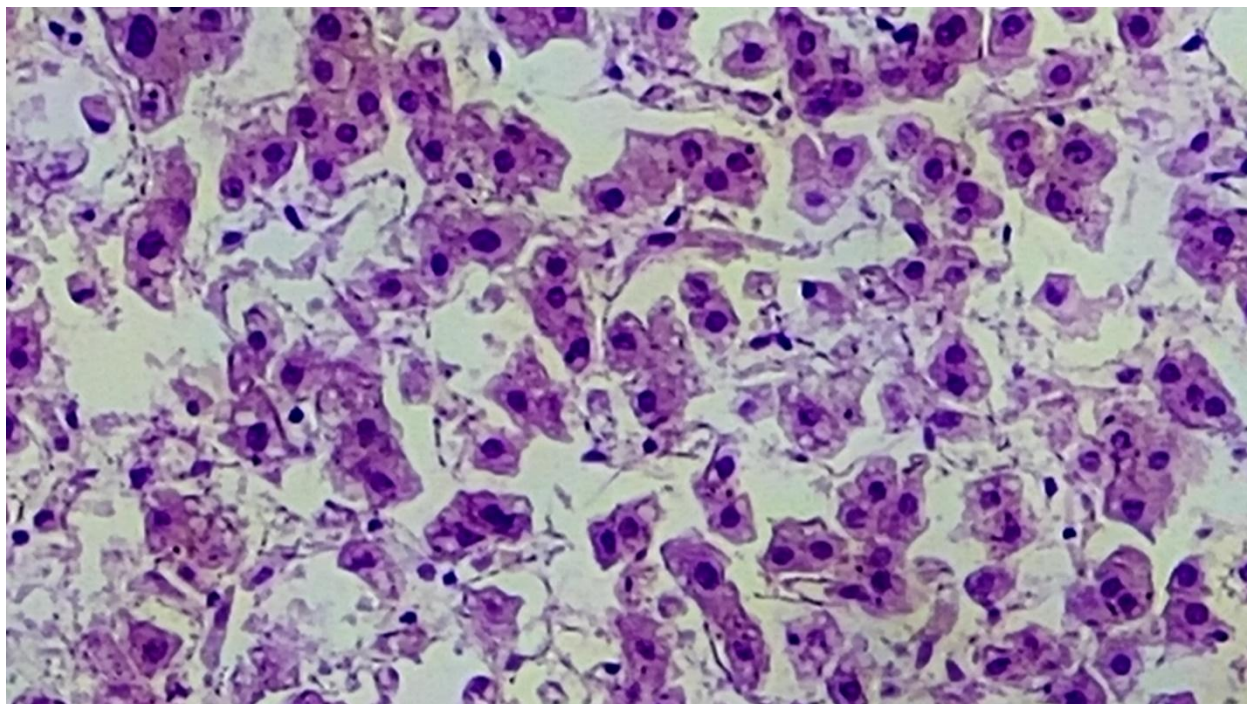
Натижалар ва муҳокама. Тажриба учун Бухоро давлат тиббиёт институти стандарт виварий шароитидаги 120 та 3 ойлик оқ зотсиз каламушлар олинган. Экспериментал цирроз шаклланган ҳайвонларда жигарнинг макроскопик кўринишида орган ҳажмининг қисман кичрайиши, ташқи юзанинг ноҳамислиги, зичлигининг ортиши ҳамда капсула остида фиброз ўчоқлар кузатилди. Гистологик таҳлилда жигар архитектоникасининг жиддий бузилиши, марказий ва портал соҳаларни боғловчи кенг фиброз септалар шаклланиши, регенератор тугунчалар ҳосил бўлиши ҳамда псевдодолкалар ривожланиши қайд этилди (1-расм).

Жигар паренхимасида гепатоцитлар балкалари архитектоникасининг бузилиши, гепатоцитларнинг ҳажми ва шакли бўйича полиморфизми, цитоплазманинг донали ва вакуоляр дистрофияси кузатилади. Айрим гепатоцитларда икки ядролилик ҳамда гиперхром ядролар аниқланиб, бу компенсатор регенерация жараёнини ифодалайди. Синусоид капиллярлари нотекис кенгайган, уларда қонга тўлиш белгилари мавжуд. Гепатоцитлар орасида айрим некробиотик ўзгаришлар ва яллиғланиш хужайраларининг кам миқдордаги инфильтрацияси кузатилади.

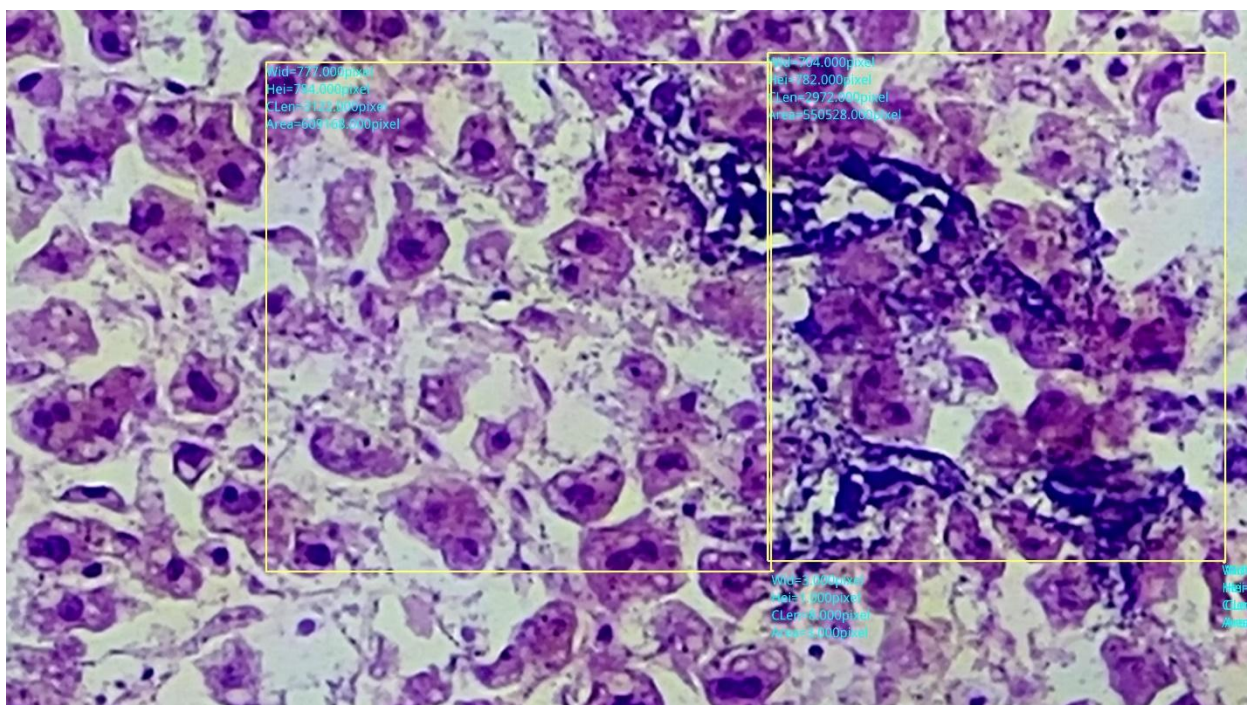
Жигар паренхимасида гепатоцитлар балкалари дезорганизацияланган, хужайраларнинг шакли ва ҳажми бўйича аниқ полиморфизм кузатилади.



Расм 1. Экспериментал циррознинг эрта босқичида гепатоцитларнинг дистрофик ва регенератив ўзгаришлари. Бўёк: гем- еозин. Об.40х10



Расм 2. Экспериментал жигар циррозида гепатоцитларнинг оғир дистрофик ўзгаришлари. Бўёк: гем- эозин. Об.40x10



Расм 3. Экспериментал жигар циррозида паренхиманинг оғир деструктив ўзгаришлари. Бўёк: гем- эозин. Об.40x10

Гепатоцитлар цитоплазмасида вакуоляр ва донали дистрофия белгилари, цитоплазманинг оптик равшанлашиши ҳамда айрим хужайраларда некробиотик ўзгаришлар аниқланади. Ядроларнинг гиперхромияси, кариопикноз ва айрим жойларда кариорексис белгилари кузатилади. Синусоидлар кенгайган ва нотекис қонга тўлган. Айрим икки ядроли гепатоцитлар компенсатор регенерация жараёни сақланиб қолаётганлигини кўрсатади, бироқ жигар

паренхимасининг тузилиши сезиларли даражада бузилган.

Гепатоцитларда турли даражадаги гидропик ва ёғли дистрофия, цитоплазманинг вакуолизацияси, ядроларда кариопикноз, кариорексис ва кариолизис белгилари аниқланди. Айрим хужайраларда икки ядроли гепатоцитлар ва митоз фигуралари кузатилиб, улар компенсатор регенерация белгиси сифатида

баҳоланди. Бироқ регенерация жараёни фиброз туфайли чекланганлиги аниқланди (3-расм).

Жигар паренхимасида гепатоцитлар балкалари архитекtonикаси сезиларли даражада бузилган. Гепатоцитларда вакуоляр ва донали дистрофия, хужайралар шакли ўзгарган, цитоплазманинг вакуолизацияси ҳамда айрим хужайраларда кариопикноз ва кариорексис белгилари кузатилади. Синусоидлар нотекис кенгайган ва қонга тўлган. Паренхимада базофил бўялган деструкция ўчоқлари ва яллиғланиш хужайраларининг тўпланиши аниқланади. Айрим гепатоцитларда икки ядролилик сақланган бўлиб, бу компенсатор регенерация жараёнининг мавжудлигидан далолат беради. Шунингдек, майда ўчоқли лейкоцитлар инфильтрацияси аниқланади мушак толалар шишинган айрим жойларда склероз ўчоқлар кўзга ташланади. Микропрепаратларнинг кўрув майдонининг барча қисмида нотекис тўлақонли кузатилади. Мушаклар аро жойлашган артериялар кенгайган ва буралган ҳолатда кўринади. Интима қаватида жойлашган эндотелиоцитларнинг ҳажми ортган ядросида кариопикноз, кариолизис кариорексиси ҳолати аниқланади айрим препаратларда кон томирлар деворида склероз жараёни аниқланади. Портал трактларда лимфоцитлар, макрофаглар ва нейтрофиллардан ташкил топган яллиғланиш инфильтрацияси ҳамда синусоидларнинг кенгайиши кузатилди. Купфер хужайраларининг гиперплазияси ва жигар юлдузсимон хужайраларининг фаоллашиши фиброгенез жараёнининг кучайганлигини кўрсатди. Иммуногистокимёвий тадқиқотларда TGF- β экспрессияси асосан портал фиброз соҳаларида, жигар юлдузсимон хужайраларида ҳамда зарарланган гепатоцитларда юқори даражада ифодаланиши кузатилди. Назорат гуруҳига нисбатан цирроз моделларида TGF- β экспрессияси статистик жиҳатдан ишончли равишда юқори бўлди ($p < 0,05$). Морфометрик таҳлил натижалари TGF- β экспрессияси ошиши билан фиброз майдони улушининг ортиши ҳамда сақланган гепатоцитлар сонининг камайиши ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ($r = 0,71 - 0,84$; $p < 0,001$). Шу билан бирга, икки ядроли гепатоцитлар сонининг аввал ортиши, кейин эса цирроз чуқурлашиши билан пасайиши кузатилди. Бу ҳолат дастлабки компенсатор регенерация кейинчалик TGF- β таъсирида фиброз устун келиши натижасида сусайишини кўрсатади.

Олинган натижалар адабиёт маълумотлари билан мувофиқ бўлиб, TGF- β сигнал йўли жигар юлдузсимон хужайраларини фаоллаштириши, коллаген I ва III турларининг синтезини кучайтириши ҳамда гепатоцитлар пролиферациясини сусайтиришини тасдиқлайди.

Хулоса. Экспериментал жигар циррозида жигар архитекtonикасининг чуқур қайта қурилиши, септал фиброз ва регенератор тугунчалар шаклланиши кузатилди. Цирроз ривожланиши давомида гепатоцитларда дистрофик ва некротик ўзгаришлар кучайиб, регенерация жараёнининг самарадорлиги пасайди. TGF- β экспрессияси фиброз даражаси билан тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқ бўлиб, унинг юқори экспрессияси жигар юлдузсимон хужайралари фаоллашуви ва коллаген тўпланишининг кучайиши билан кечди. Морфометрик таҳлил TGF- β экспрессияси ортиши билан сақланган гепатоцитлар сони камайиши ҳамда регенерация индекси пасайиши ўртасида ишончли корреляция мавжудлигини кўрсатди. TGF- β экспериментал жигар циррозида фиброгенезнинг муҳим молекуляр маркери ҳисобланади ва унинг экспрессиясини баҳолаш касаллик оғирлиги ҳамда антифибротик даволаш самарадорлигини баҳолашда истикболли диагностик мезон бўлиши мумкин. Олинган натижалар адабиёт маълумотлари билан мувофиқ бўлиб, TGF- β сигнал йўли жигар юлдузсимон хужайраларини фаоллаштириши, коллаген I ва III турларининг синтезини кучайтириши ҳамда гепатоцитлар пролиферациясини сусайтиришини тасдиқлайди.

Адабиётлар:

- 1.Алейник В.А., Жураева М.А. ва ҳаммуаллифлар. Changes in immunological parameters and leucocyte DNA methylation in patients with liver fibrosis and cirrhosis related to chronic HCV infection. Russian Journal of Infection and Immunity. 2025.
2. Останькова Ю.В., Семёнов А.В., Файзуллаев Х.Н., Мусабаев Э.И. ва бошқалар. Molecular-biological markers of hepatitis B in patients with liver fibrosis/cirrhosis in Uzbekistan. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(5):34–43.
- 3.Файзуллаев Х.Н., Мусабаев Э.И. Молекулярно-биологические маркеры вируса гепатита В у больных с фиброзом и циррозом печени в Узбекистане. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;(5):34–43.
- 4.Парпиева Д.А., Мусаева М.А. Liver fibrosis and metabolic changes in non-alcoholic fatty liver disease: Modern approaches to diagnostics. *Central Asian Journal of Medicine*. 2024;1:42–49.
- 5.Юлаева И.А., Набиева Ф.С., Фатуллаева М.М. New Aspects of Laboratory Diagnostics of Liver Fibrosis. *Tadqiqotlar*. 2025;55(1):96–99.
- 6.Friedman S.L. Liver fibrosis - from bench to bedside. *Journal of Hepatology*. 2023;79(5):1142–1162.
- 7.Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(2):209–218.

- 8.Kisseleva T., Brenner D.A. Molecular mechanisms of hepatic fibrosis. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246(8):907–921.
- 9.Tacke F., Weiskirchen R. Update on hepatic stellate cells. *Journal of Hepatology*. 2024;80(2):430–447.
- 10.Dewidar B., Meyer C., Dooley S., Meindl-Beinker N.M. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis. *Cells*. 2019;8(11):1419.
- 11.Parola M., Pinzani M. Hepatic wound repair. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(6):331–349.
- 12.European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on liver fibrosis and cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2024.
- 13.Schuppan D., Kim Y.O. Evolving therapies for liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(5):1887–1901.
- 14.Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key targets for liver fibrosis therapy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(2):88–99.
- 15.Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *Journal of Pathology*. 2008;214(2):199–210.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ TGF- β И РЕГЕНЕРАЦИИ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Сипатдинова М.М., Жураева Г.Б.

Резюме. В работе изучены морфологические особенности экспрессии трансформирующего фактора роста, TGF- β и регенерации гепатоцитов при экспериментальном циррозе печени. Исследование выполнено на 120 лабораторных крысах линии Wistar. Цирроз моделировали с использованием холин-дефицитной диеты. Выполнены гистологические, морфометрические и иммуногистохимические исследования печени. Установлено, что развитие цирроза сопровождается выраженной перестройкой архитектоники печени, формированием фиброзных септ, псевдодолек, дистрофическими и некротическими изменениями гепатоцитов, а также воспалительной инфильтрацией. Повышение экспрессии TGF- β достоверно коррелировало с выраженностью фиброза и снижением эффективности регенерации гепатоцитов.

Ключевые слова: цирроз печени, TGF- β , гепатоциты, регенерация, иммуногистохимия, морфометрия, эксперимент.