

**Адаптація. Регенерація. Репарація.
Склероз.**



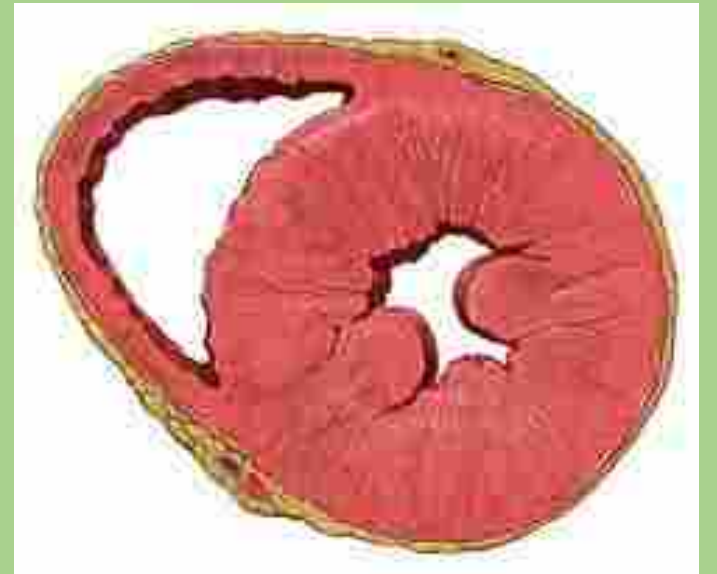
Лектор: д.мед.н, доц. Роман Москаленко

Адаптація клітин

- Оборотні зміни кількості, розміру, фенотипу, метаболічної активності або функцій у відповідь на зміни їх середовища
- Фізіологічна адаптація – при вагітності, тренуваннях
- Патологічна адаптація – у відповідь на несприятливий вплив (плоскоклітинна метаплазія у курців)

Гіпертрофія

- Збільшення розмірів клітин (кількості структурних білків та органел), що обумовлює збільшення органа. Може бути фізіологічною (ендометрій, скелетні м'язи) та патологічною (міокард)



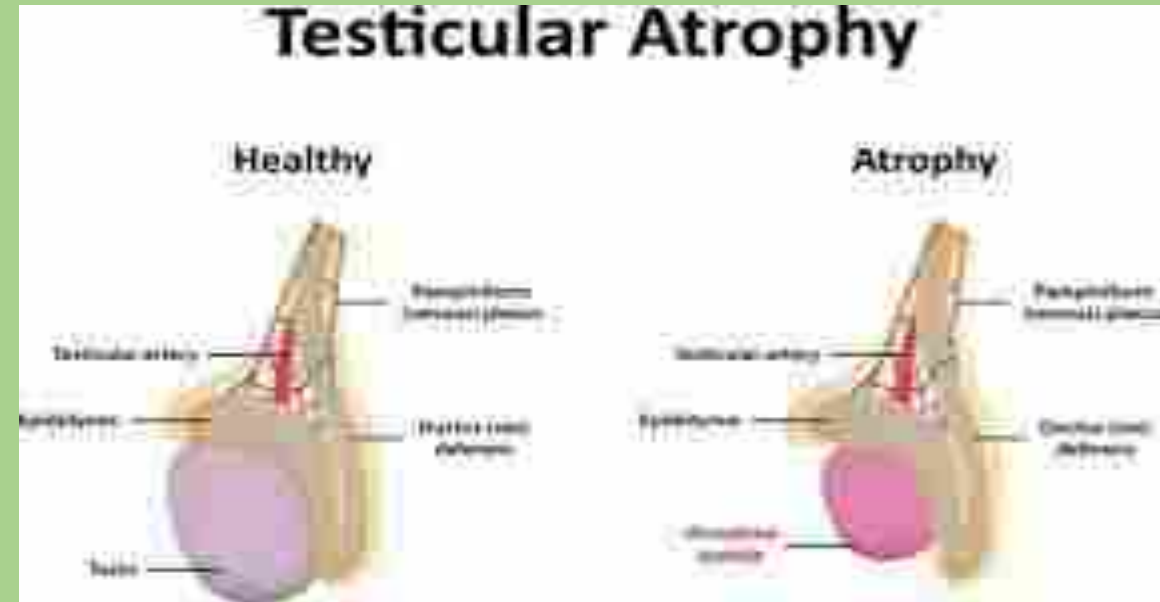
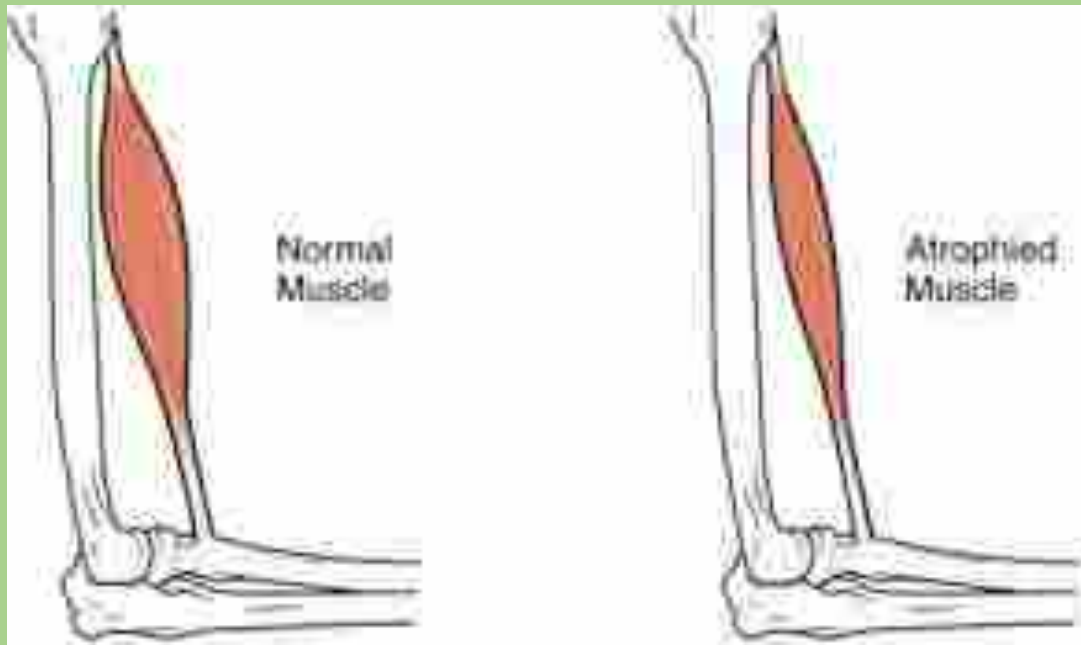
Гіперплазія

- Збільшення кількості клітин в органі внаслідок посилення проліферації або кількості диференційованих клітин (іноді – менш диференційованих клітин-попередників). Аналогічно може бути фізіологічною (грудна залоза жінок, печінка після часткового видалення) та патологічною (аденома простати, гіперплазія ендометрію)



Атрофія

- Зменшення розміру клітин внаслідок втрати клітинних білків
- Причини/механізми:
 - -Знижена метаболічна активність
 - -Активація убіквітин-протеасомного шляху
 - -Аутофагія



Метаплазія

- Заміна одного типу дорослої клітини (епітеліального або мезенхімального) іншим зрілим типом клітини.
- Виникає внаслідок перепрограмування стовбурових клітин, дає можливість клітинам краще протистояти стресу.





**Нормальна
клітина**



Гіперплазія



Гіпертрофія



Метаплазія

Регенерація

- **Регенерація** — відновлення структурних елементів тканини замість пошкоджених або загиблих.
- Розрізняють дві форми регенерації:
 - 1. Внутрішньоклітинна — молекулярна, внутрішньоорганоїдна та органоїдна регенерації.
 - 2. Клітинна регенерація — в основі має прямий та непрямий поділ клітин.
- **Фізіологічна регенерація**
- **Репаративна регенерація**
- **Патологічна регенерація**

Фізіологічна регенерація

процес постійного відновлення клітин багатоклітинного організму, у процесі нормальної життєдіяльності. Особливо інтенсивно ці процеси проходять для клітин крові та епідермальних структур (епідерміс, волосся, нігті).



Репаративна регенерація

відновлення пошкодженої або втраченої тканини. Ступінь і якість регенеративного процесу у різних тканин різні: чим вище диференціювання тканини (нервова, м'язова), тим менша у неї здатність до відновлення своєї структури.



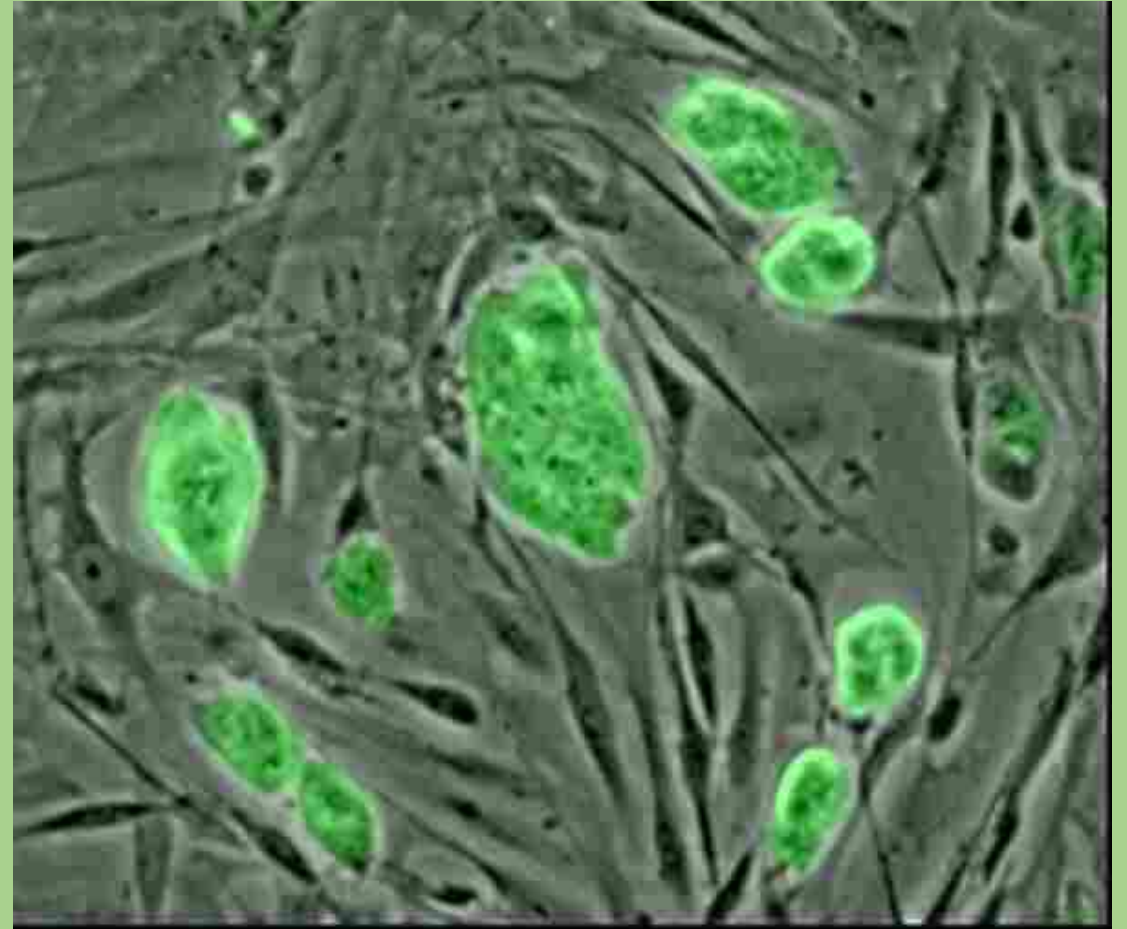
Патологічна регенерація

регенерація, при якій втрачені тканини заміщуються не ідентичними здоровим тканинам, які було пошкоджено.



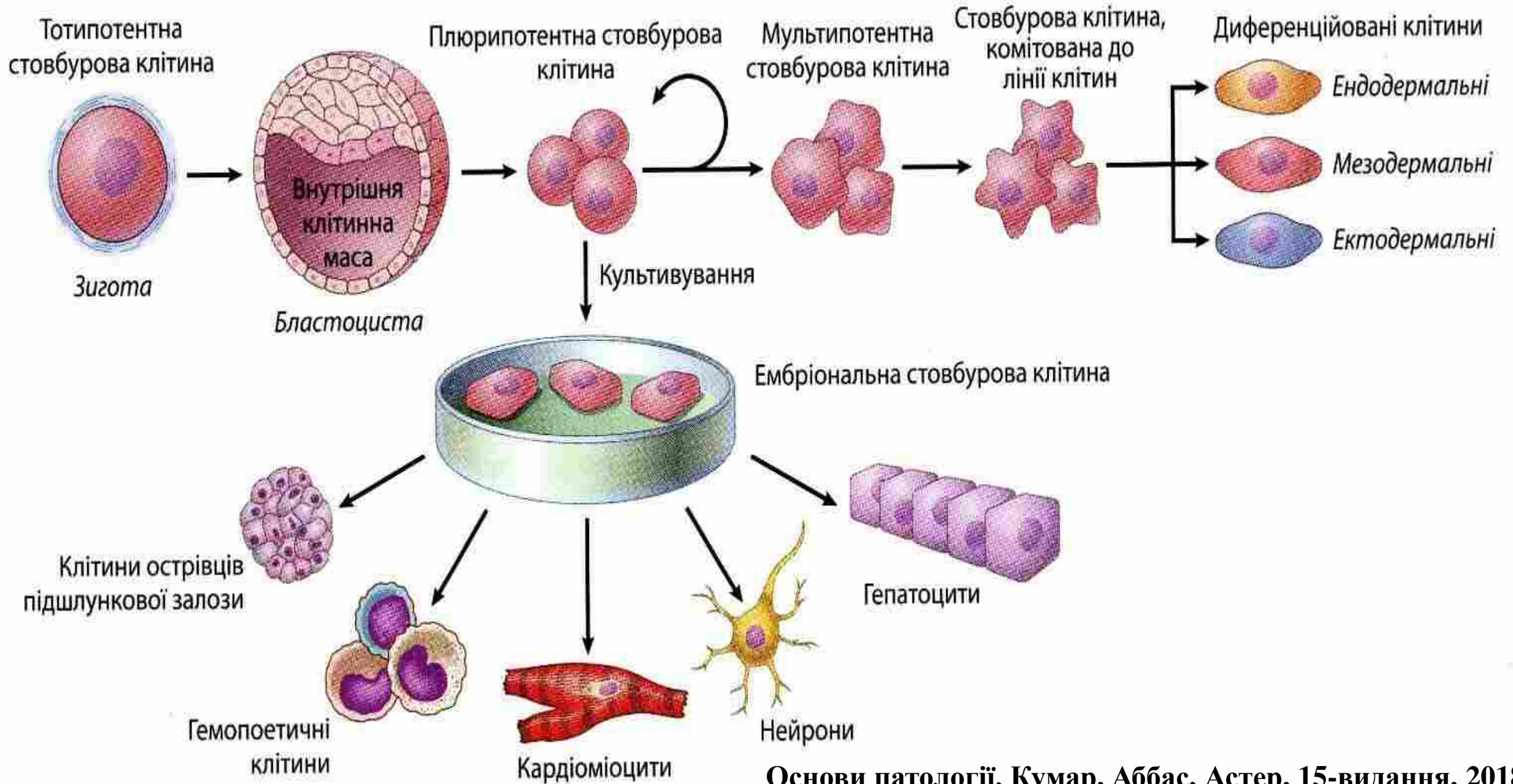
Стовбурові клітини

первинні клітини, що зустрічаються в усіх багатоклітинних організмах. Ці клітини можуть самовідновлюватися шляхом поділу клітини, а також можуть диференціюватися в досить велику кількість спеціалізованих типів клітин. Дослідження стовбурових клітин людини розпочалося з відкриття канадських учених (Ернеста Мак Кулоха та Джеймса Тілла) у 1960 р. Термін «стовбурава клітина» вперше запропонований у 1909 (нім. Stammzelle) А. Максимовим (америк-рос. вчений) в доповіді про лімфоцити.

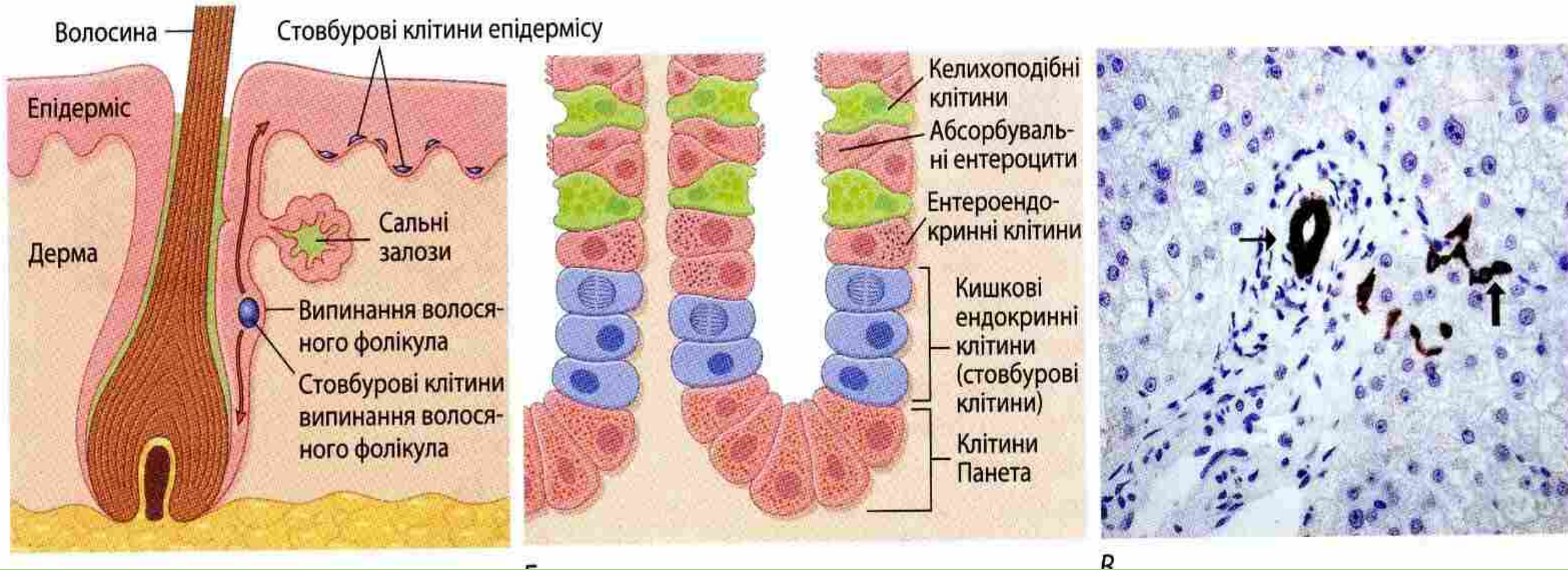


Види стовбурових клітин

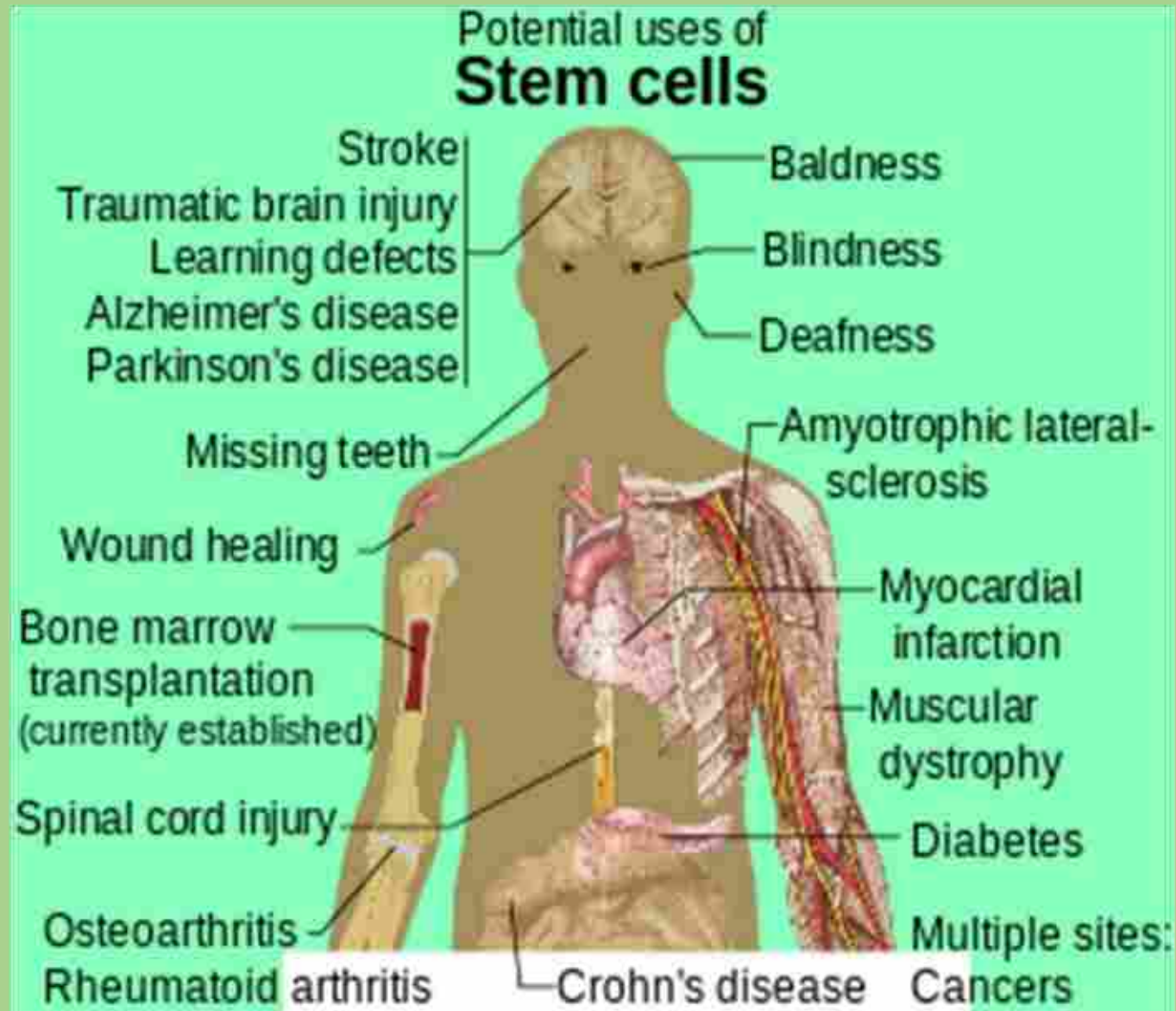
- **Ембріональні стовбурові клітини** (ЕС) або **тотипотентні клітини** – мають безмежну здатність до відновлення клітин. Можуть зберігатися впродовж тривалого часу без диференціювання, характерний асиметричний поділ (одна клітина залишається ЕС, інша може дозрівати).
- **Стовбурові клітини тканин** – тісно зв'язані з диференційованими клітинами тканини, локалізовані в нішах стовбурових клітин (кістковий мозок – периваскулярні простори), випинання волосяних фолікулів, кант рогівки, кишкові крипти, каналці Герінга, субвентрикулярні зони головного мозку). У цих випадках утворюються клітини-складники тканини-господаря ніші.



Тканинні ніші стовбурових клітин

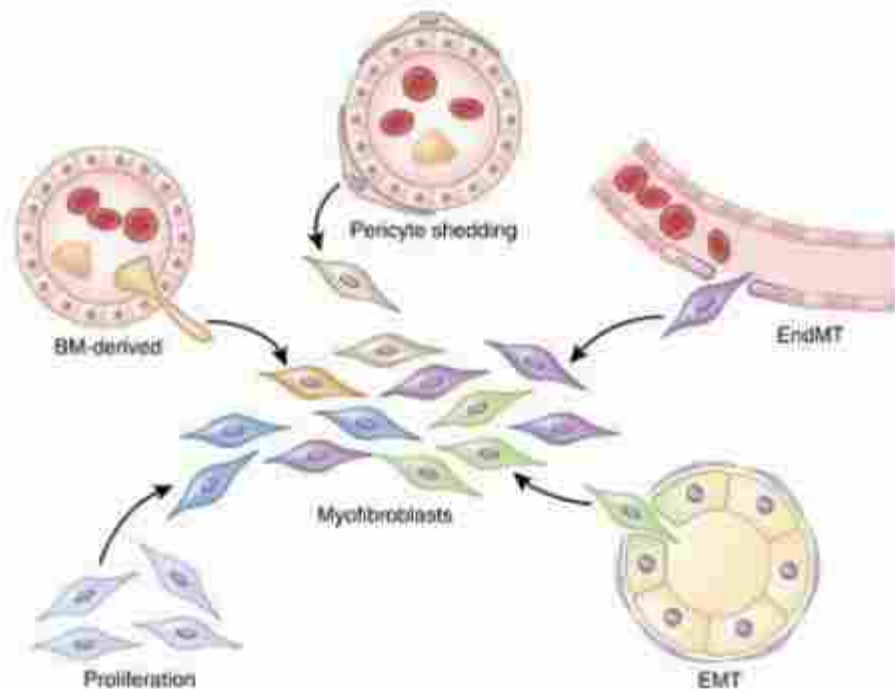


Регенеративна медицина



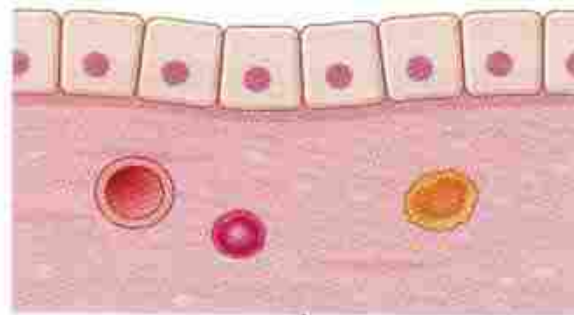
Репарація

- Репарація складається з двох процесів:
- **Регенерація** – заміна втрачених клітин клітинами того ж типу можлива лише при незначних пошкодженнях тканин.
- **Фіброплазія** – розростання сполучної тканини.

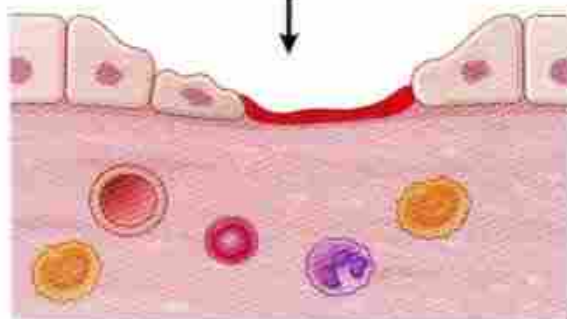


- **Регенерація** і **фіброплазія** здійснюються в осередку запалення як шляхом підсилення проліферації (розмноження клітин), так і за рахунок пригнічення апоптозу клітин. Необхідною передумовою активації проліферації клітин є зменшення концентрації кейлонів і зняття контактного гальмування. Кейлони — глікопротеїдні тканеспецифічні інгібітори росту, що виробляються зрілими клітинами. При загибелі клітин їх концентрація зменшується. Це ж стосується і контактного гальмування клітинного поділу, яке не дає можливості розмножуватись клітинам при їх щільному контакті з сусідніми клітинами.

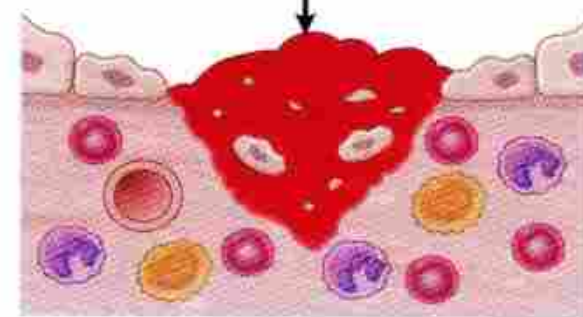
НОРМА



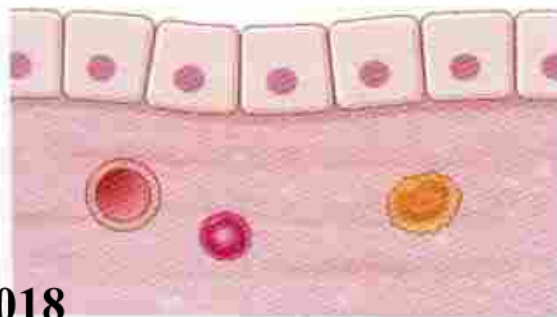
Незначне,
поверхнєве ушкодження



Тяжке ушкодження



РЕГЕНЕРАЦІЯ



УТВОРЕННЯ РУБЦЯ

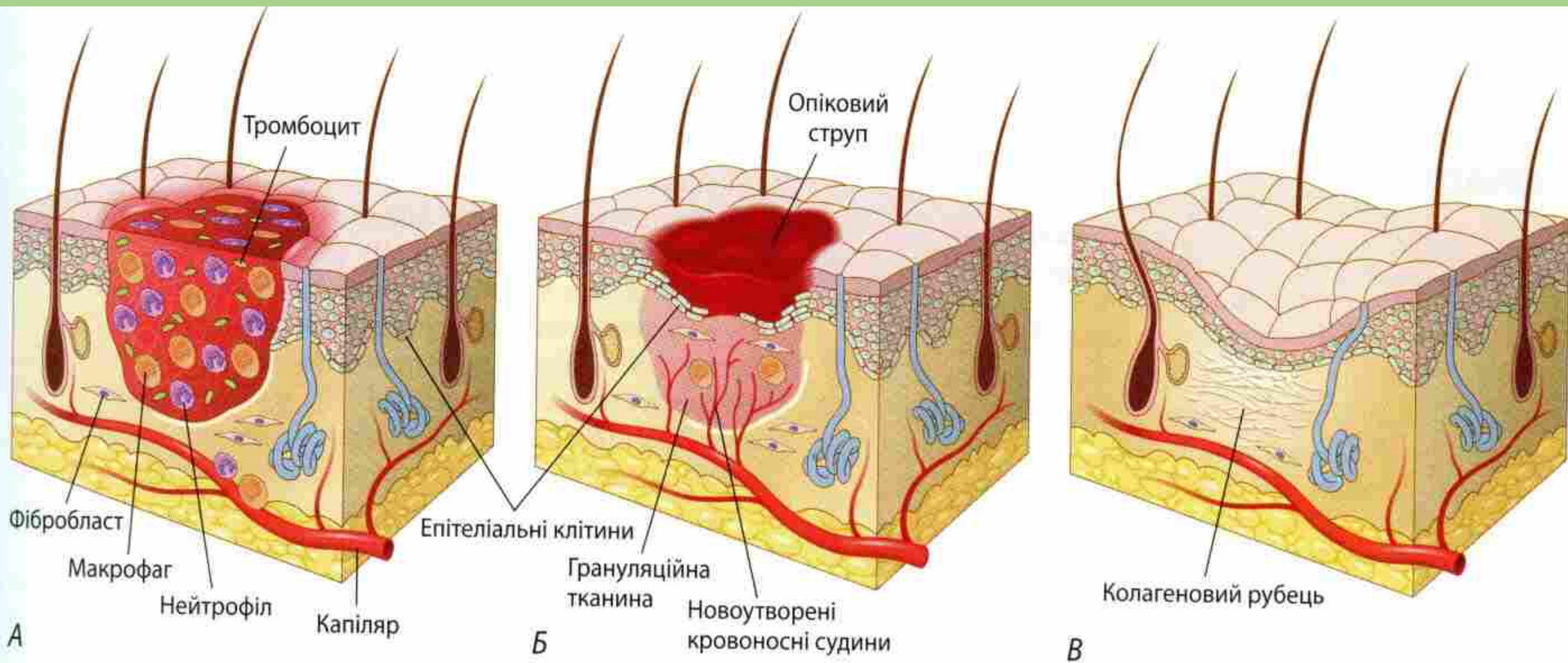


Фіброплазія

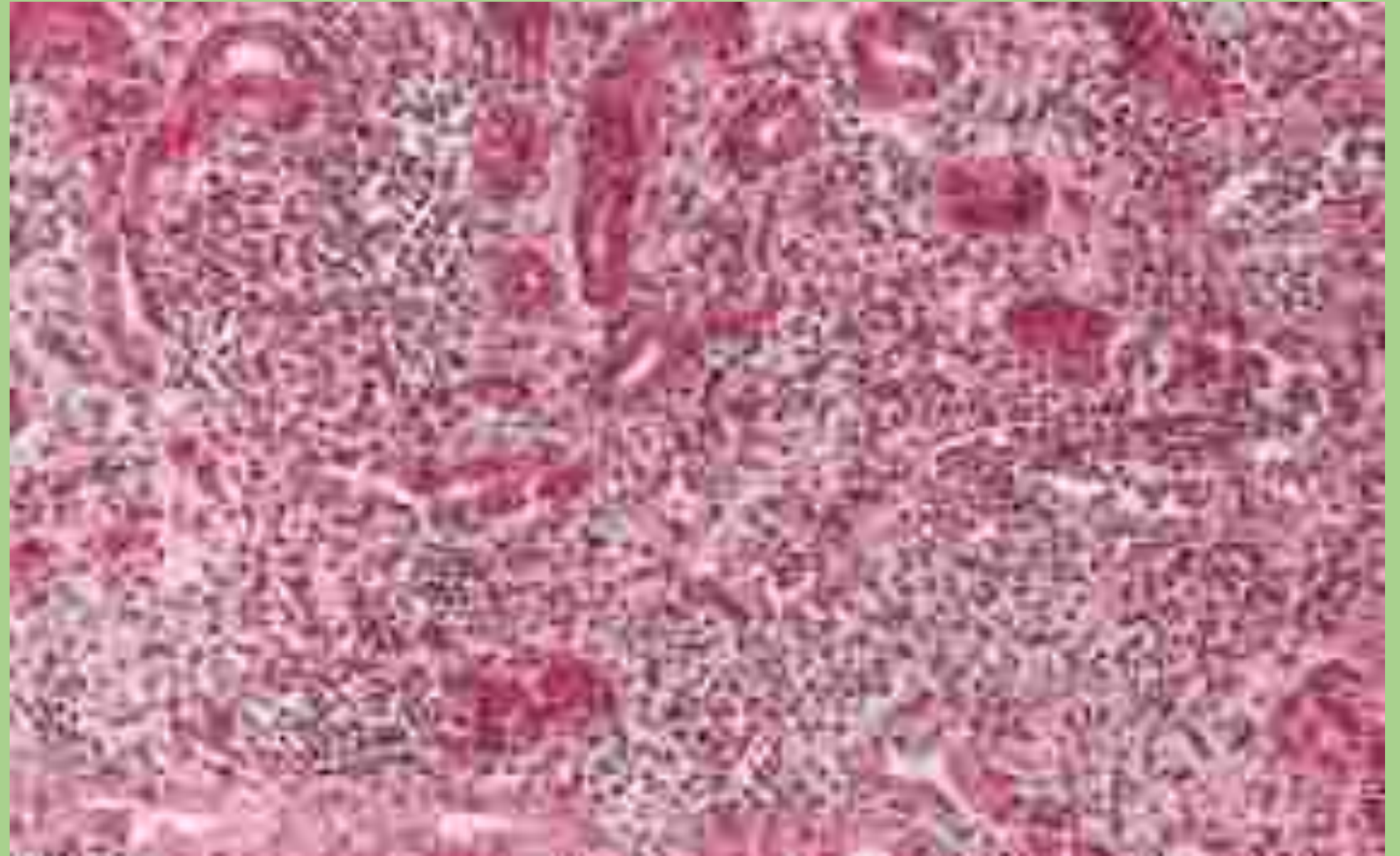
- При значних ураженнях повне відновлення не настає і репарація відбувається шляхом утворення значної кількості сполучної тканини – утворення **рубця**.
- **Фіброз** – термін застосовують для відкладення значної кількості колагену у внутрішніх органах (серце, легені, нирки).
- **Організація** – застосовують для описання розвитку сполучної тканин у тканинних просторах і порожнинах, наприклад з запальним ексудатом (плевральна порожнина, склерозування тромбів і тд).

Етапи утворення рубця

- **1. Гемостатична пробка** – кілька перших хвилин, зупиняє кровотечу , утворює каркас для запального інфільтрату
- **2. Запалення** – 6-48 годин, згасання гострої запальної відповіді, активація макрофагів (M1 – «брудна робота», M2 – продукція цитокінів)
- **3. Проліферація** – до 10 днів, залучені фібробласти, епітеліоцити, ендотелій.
- **Грануляційна тканина** – унікальне поєднання проліферативних фібробластів, неоформленої сполучної тканини, нових кровоносних судин, клітин хронічного запалення.
- **4. Ремоделювання** – від 2-3 тижнів до місяців та років, утворення стійкого фіброзного рубця.



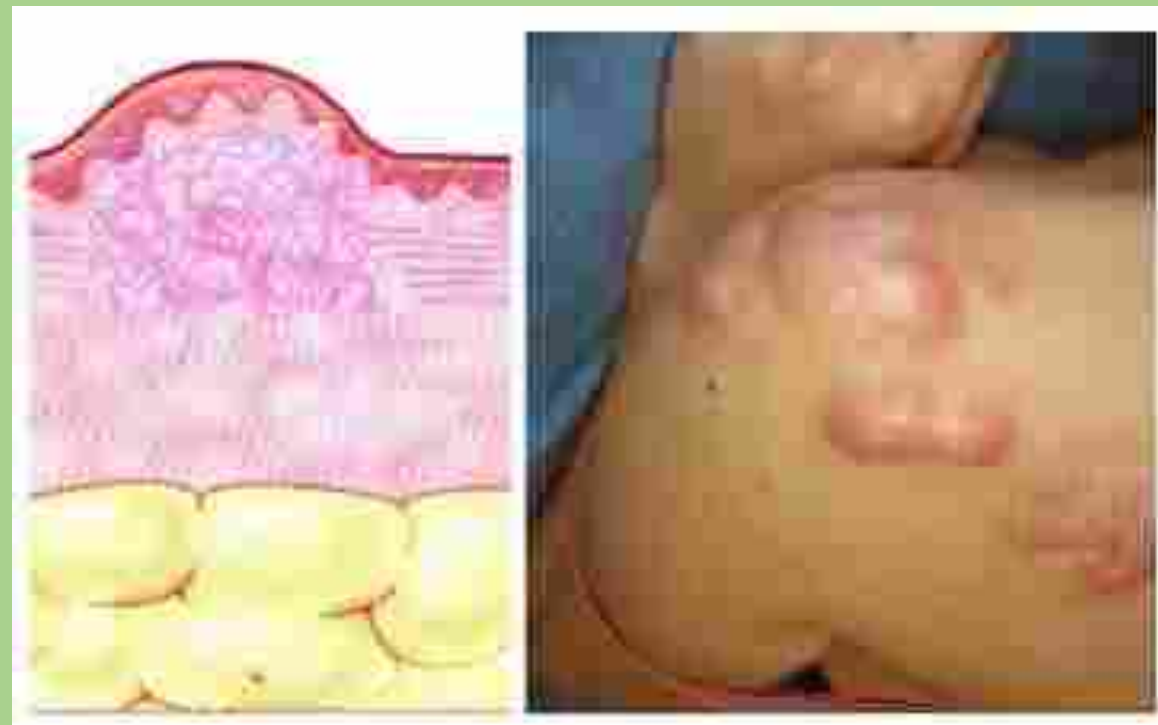
Грануляційна тканина



Формування рубця, асоційоване з надлишком TGFβ

Тип рубця	Гіпертрофічний	Келоїдний
Тип колагену	↑ I тип	↑↑↑ I і III тип
Організація волокон	паралельна	хаотична
Поширення рубця	в межах ураження	поширюється в сусідні тканини
Рецидив	рідкісний	часто
Схильність	не виявлено	люди з темною шкірою

Гіпертрофічний та келоїдний рубці



Ангіогенез

- Процес утворення судин з тих, які існують. Етапи:
- 1) розширення судин у відповідь на NO, ↑ проникності під VEGF
- 2) перицити відокремлюються від зовн поверхні і розщеплюється базальна мембрана
- 3) міграція ендотеліоцитів у вогнище ушкодження
- 4) проліферація ендотелію
- 5) ремоделювання в капілярні трубки
- 6) мобілізація перицитів для утворення зрілої судини
- 7) утворення базальної мембрани

THE NOBEL PRIZE
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2019

Illustrations: Niklas Elmehed

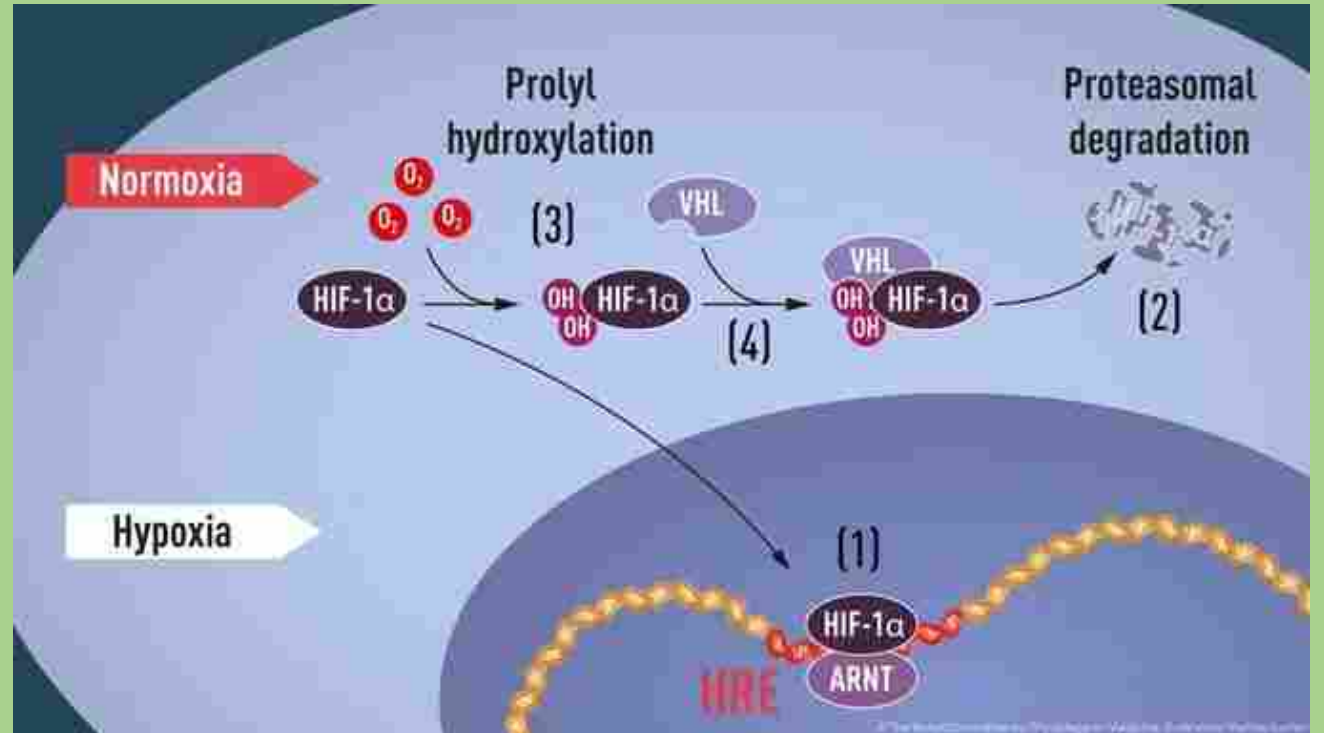


"How cells sense and adapt to oxygen availability". The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. NobelPrize.org. Nobel Media AB. 7 October 2019.

Вільям Келін, Пітер Раткліфф та Грегг Семенца

VEGF/HIF1

VEGF продукується під впливом гіпоксії. Клітини в умовах гіпоксії виробляють фактор транскрипції — фактор, й індукується гіпоксією (HIF).



Фактор росту судин та ендотелію

Тип	Функція
VEGF-A	<p>1. <u>Ангіогенез</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Міграція кліток <u>ендотелію</u>• <u>Мітоз</u> кліток <u>ендотелію</u>• Активність <u>метанмонооксигенази</u>• Активність <u>інтегрину</u> $\alpha_v\beta_3$• Створення просвітів в кровоносних судинах• Створення пор в клітинах <u>ендотелію</u> <p>1. <u>Хемотаксис</u> для <u>макрофагів</u> и <u>гранулоцитів</u></p> <p>2. <u>Вазодилатація</u></p>
VEGF-B	Ембріональний <u>ангіогенез</u> (тканини міокарду)
VEGF-C	<u>Ангіогенез</u> лімфатичних судин
VEGF-D	Розвиток <u>лімфатичних судин</u> в легенях

Ангіогенез (IFOM)

FGF – фактор росту

фібробластів

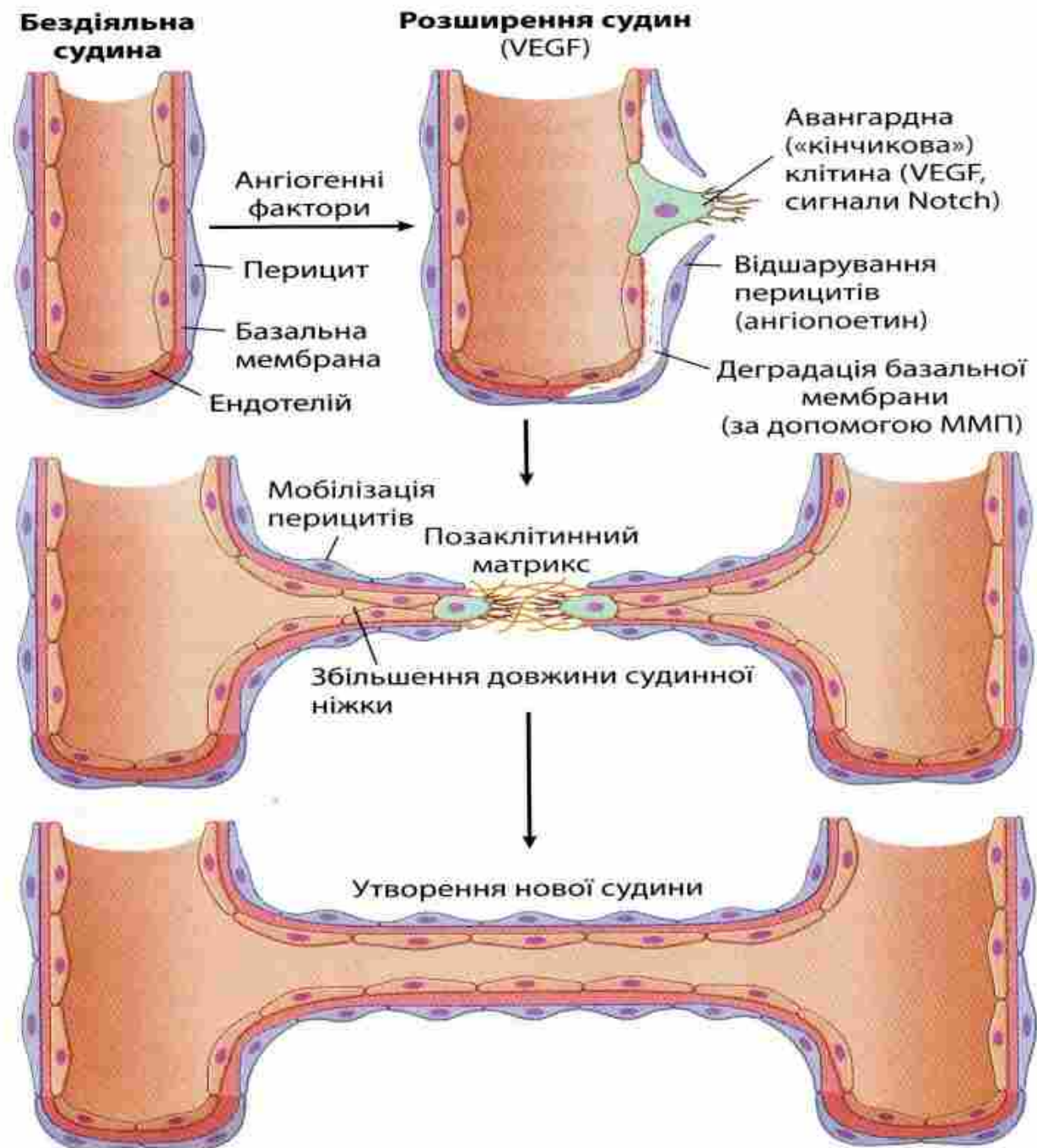
TGF β – трансформуючий
фактор бета

VEGF – фактор росту
ендотелію

PDGF – тромбоцитарний
фактор росту

MMP – ремоделювання
тканини

EGF – стимулятор росту
клітин через тирозинази



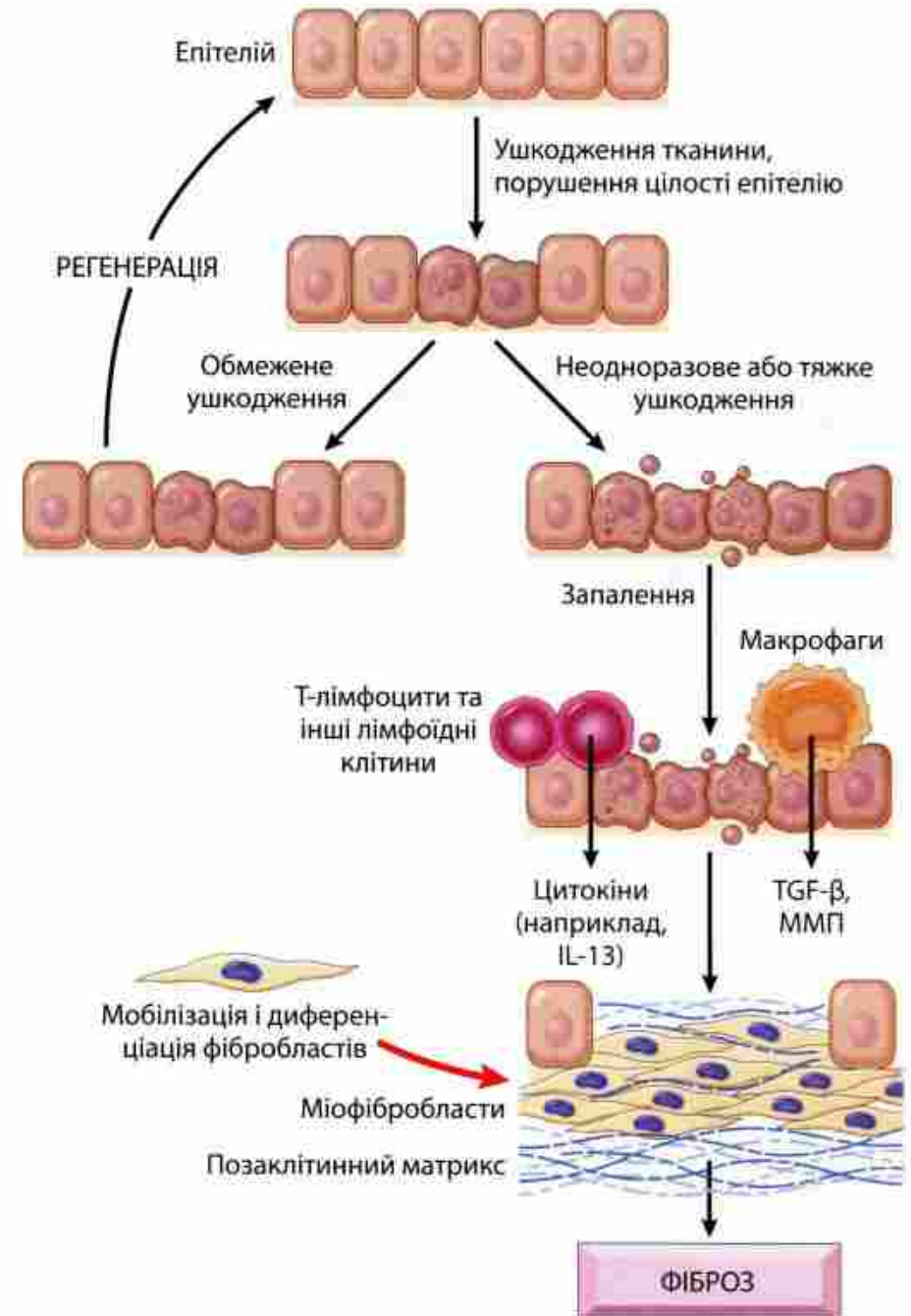
Чинники, які сповільнюють регенерацію тканин

- **Інфекції** - продовжують запальний процес
- **Цукровий діабет** – порушує метаболізм, глікозилювання мембран
- **Голодування** – недостаток протеїну і вітамінів
- **Глюкокортикоїди** – знижують фіброзування, слабкі рубці
- **Механічні чинники** – розходження рани
- **Недостатня перфузія** – гіпоксія
- **Сторонні тіла** – механічне травмування
- **Площа ураження** – чим більша, тим гірше
- **Локалізація ураження** – паренхіма/порожнина

Клінічні варіанти дефектів при загоєнні

- Варикозні виразки – похилий вік, венозна гіпертензія, застійна серцева недостатність, відкладення гемосидерину. Головна проблема – гіпоксія тканини.
- Артеріальні виразки – атеросклероз артерій + цукровий діабет.
- Пролежні – механічний тиск і місцева ішемія.
- Діабетичні виразки – патологія дрібних судин+нейропатія, вторинна інфекція, порушення метаболізму; в дермі поряд утворюється багато грануляційної тканини.

Резюме





Дякую за увагу