

جامعة المنارة الخاصة

كلية طب الأسنان

التشريح المرضي العام

العام الدراسي ٢٠٢٤ - ٢٠٢٥

المحاضرة السادسة :

١ - التجدد Regeneration

Repair ,Healing , Fibrosis

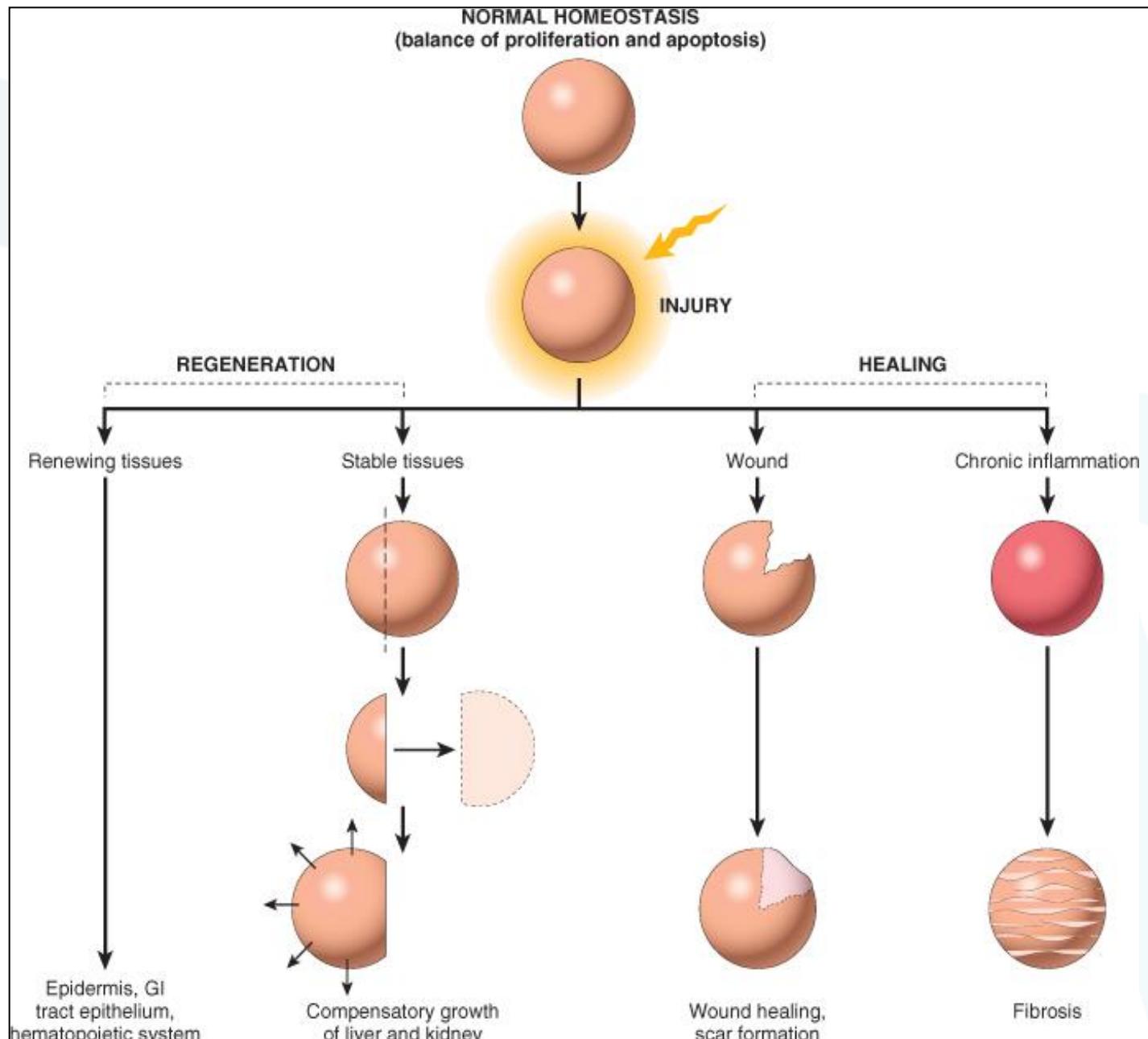
٢ - الترميم وشفاء الجروح

٣ - التندب

الدكتور علي داود

تعريف التجدد والترميم

- العوامل المؤذية تؤدي إلى تخرُّب الخلايا والأنسجة هذا يثير حدوث ارتِكَام التهابي أو تشكُّل نسيج حبيبي التهابي يتلوه حدوث تجدد أو ترميم أو تليف
- **تعريف التجدد:** هو تكاثر الخلايا ونمو الأنسجة لتستبَّد البُنى المفقودة ، يتوقف التجدد على قدرة خلايا النسيج المصاَب على التكاثر وعلى سلامَة النسيج الضام الداعِم لهذا النسيج . عندما يقتصر التخرُّب النسيجي على الخلايا البرانشيمية مع بقاء الهيكل الضام سليماً هنا تتكاثر هذه الخلايا وتعوض الخلايا المفقودة ويعود البناء الهندسي للنسيج المصاَب طبيعياً.
- أمثلة : تجدد التسخنات السطحية في المخاطيات (جهاز الهضم ، جهاز التنفس ، الجهاز البولي ، الجهاز التناسلي) ، اندماج الجروح السطحية النظيفة ، تجدد الخلايا الكبدية المصابة بالتهاب فيروسي أو أذى كيميائي مع بقاء هيكل الفصيصات سليماً وغيرها .
- **تعريف الترميم:** هو استجابة نسيجية كولاجينية تعويضية تحصل عند عدم قدرة الخلايا على التكاثر وعندما يكون التخرُّب النسيجي عميقاً يؤدي إلى تخرُّب الهيكل الضام مع الخلايا البرانشيمية هذا يؤدي لتشكل كتلة من نسيج حبيبي التهابي تملأ المكان المتأذى ثم تتحول إلى ندبة كولاجينية ولا تتمكن الخلايا البرانشيمية من التكاثر أو تتكاثر بشكل عشوائي.
- أمثلة : الجروح الواسعة مع ضياع مادي ، الحروق العميقَة ، تشمع الكبد ، احتشاء العضلة القلبية ، أو الكلية ، شفاء القرحة المعدية العميقَة وغيرها .



قدرة الأنسجة المختلفة على التكاثر

يمكن تقسيم خلايا انسجة العضوية لثلاث مجموعات حسب قدرتها على التكاثر:

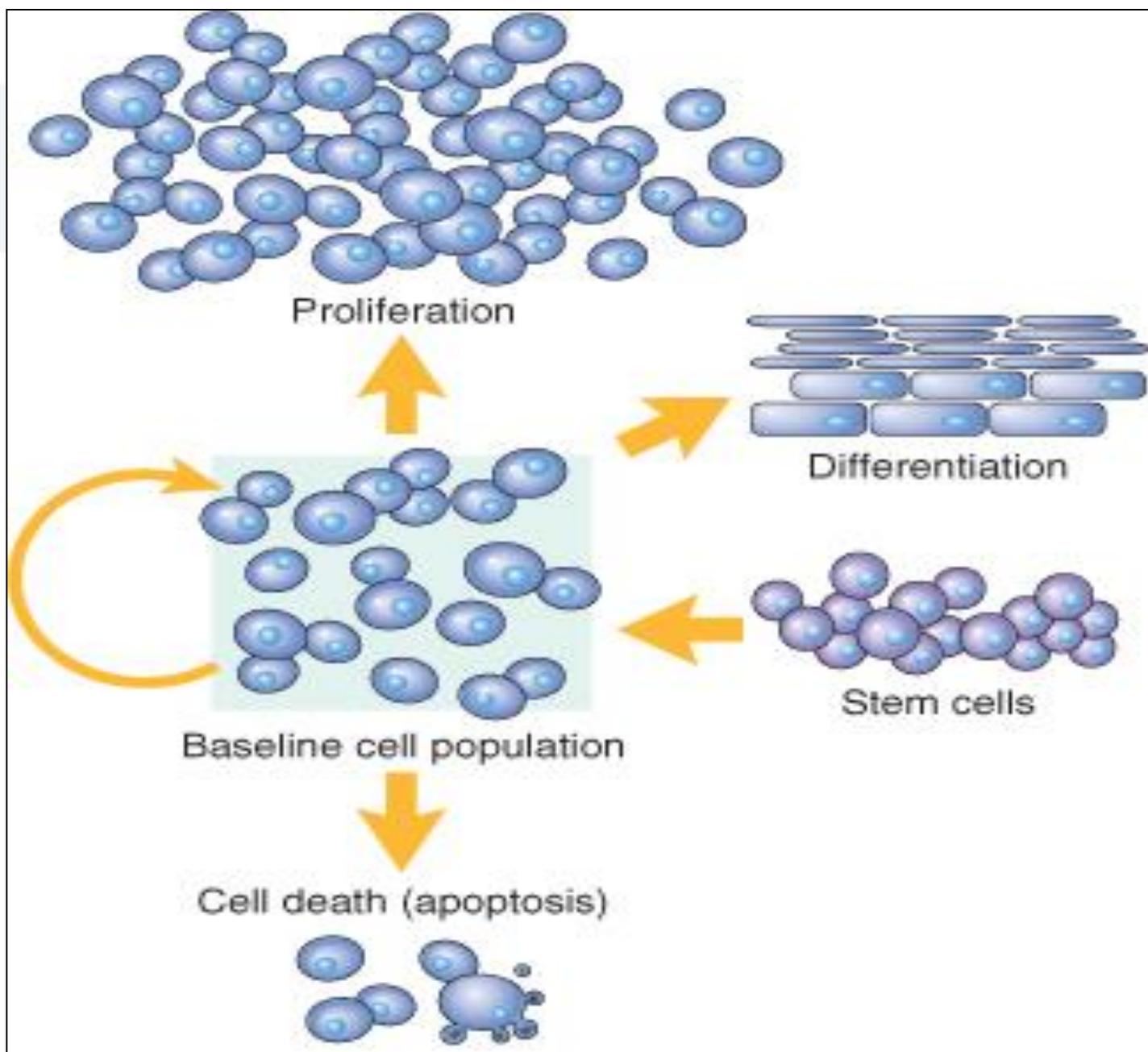
١- **الأنسجة المتكاثرة بشكل دائم:** وهي فيزيولوجيا تتجدد باستمرار ولو لم تتعرض للأذى و تستطيع التجدد بعد الأذية مباشرة. أمثلة: البشرات الساترة بمختلف أنواعها (الجلد، بطانة أنبوب الهضم، الجهاز البولي، جهاز التنفس وغيرها)، البشرات المبطنة للقنوات المفرزة للغدد ، خلايا الدم.

٢- **الأنسجة الساكنة:** لا تتكاثر بالوضع الطبيعي ولكنها تملك القدرة على التكاثر بعد التعرض للأذى مثل الخلايا البرانشيمية للكبد والرئة والكلية وعنبرات بعض الغدد. والخلايا الميزانشيمية مثل : الخلايا العضلية الملساء ، الأرومات الليفية ، الخلايا البطانية الوعائية .

٣- **الأنسجة الدائمة أو غير المنقسمة** وهي خلايا ذات مستوى تميز عالي لا تستطيع الانقسام أو التجدد حتى لو تعرضت للأذى مثل الخلايا العصبية ، خلايا العضلة القلبية ، الألياف العضلية الهيكيلية.

الأستقرار النسيجي (الأستتاب النسيجي)

- تتم المحافظة على تعداد الخلايا في نسيج ما بواسطة الموازنة بين معدل التكاثر الخلوي والتميز ومرة بقاء الخلايا حية ، وبآلية الموت المبرمج.
- الموت المبرمج للخلايا هو عملية فيزيولوجية طبيعية يحافظ بواسطتها النسيج على تعداد الخلايا ، مثلاً تموت الخلايا البشرية السطحية بشكل مدروس ومنظم لتبقى سماكة البشرة ضمن الحدود الطبيعية أيضاً تموت الخلايا الدموية عندما تصل إلى عمر معين لكي يبقى تعداد الخلايا الدموية طبيعي.
- يمكن أن يحصل خلل مرضي في هذا التوازن فتصاب الأنسجة بفرط التصنيع أو الضمور مثلاً تصاب البطانة الرحمية بفرط التصنيع عند الحث الأستروجيني الزائد ، تصاب الدرق بالضخامة عند زيادة الحالات النخامية الدرقية ، تصمر الخصية أو المبيض عند نقص إفراز الحالات التناسلية .



مُحِضَّات التكاثر الخلوي (منظِّمات الاستتابِب النسيجي)

- حاثات
- هرمونات
- عوامل النمو
- السيتوكينات

الخلايا الجذعية Stem cells

تعريف : هي خلايا بدائية غير متمايزة تملك القدرة على التمايز إلى أنماط نسيجية متنوعة ، توجد في الأنسجة الجنينية والتي تعطي كل خلايا الجسم . وتوجد في الأنسجة الناضجة بشكل خلايا كامنة أواحتياطية يمكن لها أن تفعل وتعطي خلايا متميزة ، وتوجد في نقي العظم.

١- الخلايا الجذعية الجنينية : هي خلايا جنинية عديدة الأمكانيات لديها القدرة على التمايز واعطاء كل خلايا أنسجة الجسم ، يمكن عزل هذه الخلايا من الأجنة والمحافظة عليها في المزارع الخلوية بشكلها غير المتمايز ، ويمكن تحريضها على التمايز إلى العديد من السلالات المختلفة . كشفت بروتينات تحافظ على هذه الخلايا بشكل خلايا جذعية غير متمايزة مثل بروتين Wnt-b-catenin وكشفت عوامل نمو وحاثات تتمكن من قيادة هذه الخلايا إلى التمايز إلى أنماط خلوية ناضجة محددة .

٢- الخلايا الجذعية الناضجة (الخلايا الجذعية النسيجية) : هي خلايا جذعية تتواجد في الأنسجة خارج نقي العظم ، وهي خلايا احتياطية لها القدرة على التكاثر والتمايز إلى خلايا ناضجة محددة خاصة عند تعرض النسيج للأذى.

٣- الخلايا الجذعية النقوية : توجد في نقي العظم وهي نوعان:

- خلايا جذعية مولدة للدم : وهي التي تعطي في الوضع الفيزيولوجي الطبيعي كل خلايا الدم الناضجة الحمراء والبيضاء . وبرغم أنها لا تسهم في صيانة الأنسجة في الحالة الطبيعية يمكنها أن تتمايز إلى خلايا أخرى مثل الخلايا الكبدية أو الخلايا العصبية أو الخلايا العضلية وذلك عند تعرض هذه الأنسجة للأذى .

- خلايا جذعية سدودية: وهي نوع من الخلايا الجذعية النقوية يمكنها أن تتمايز وتعطي خلايا غضروفية، أرومات عظمية ، خلايا شحمية ، أرمومات عضلية ، طلائع الخلايا البطانية .

تفعل الخلايا الجذعية السدودية بواسطة حاثات وعوامل نمو تطلق عند تعرض النسيج للأذى وتحرك هذه الخلايا باتجاه النسيج المتأذى وتسهم في تجدد وإصلاح النسج المتأذية

الخلايا الجذعية Stem cells

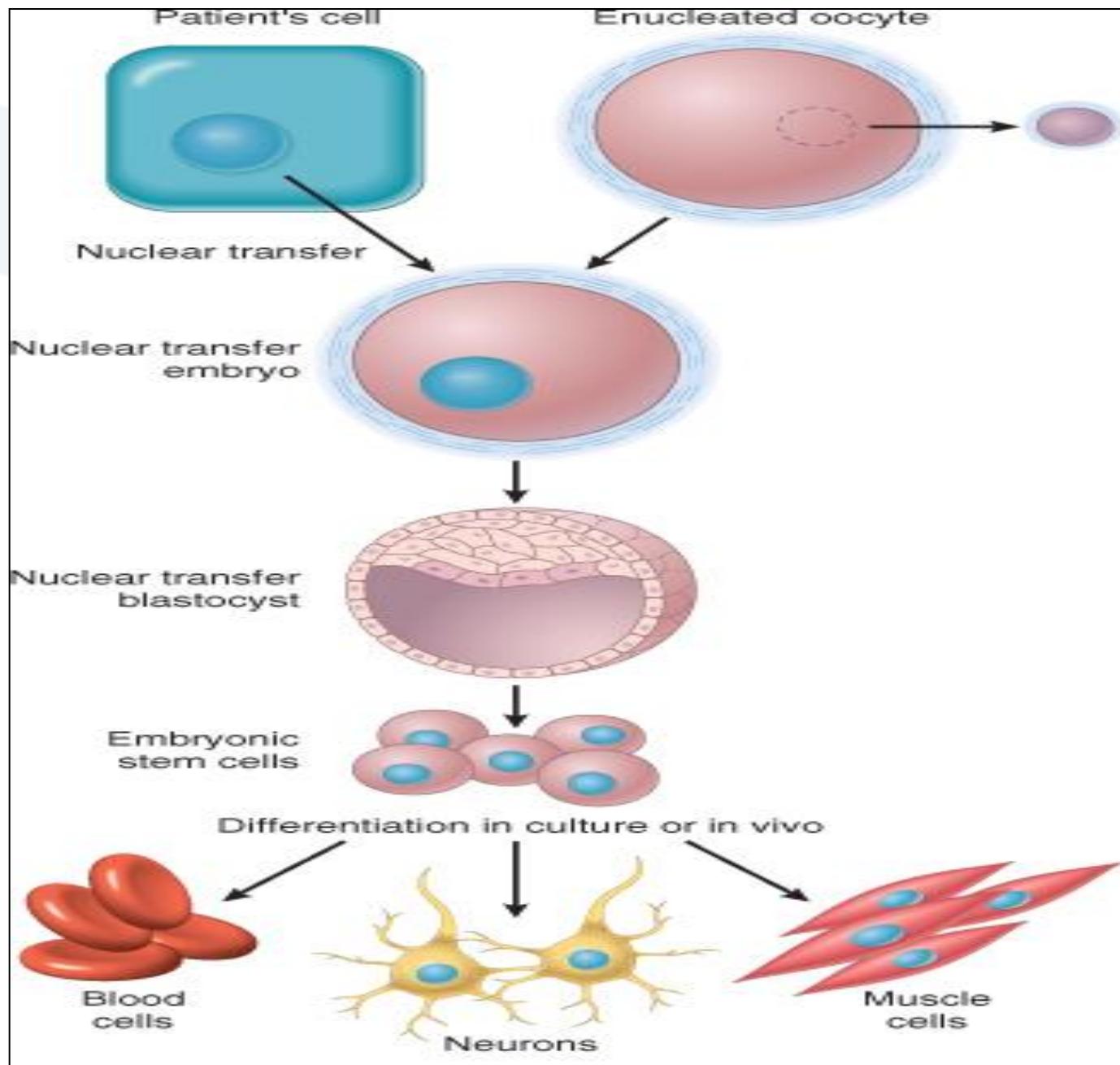
يطلق مصطلح تحول التميز على قدرة الخلايا الجذعية على التمايز الى نمط خلوي آخر ومثلا تمايز الخلايا الجذعية المولدة للدم الى خلايا كبدية أو عضلية .

ويطلق مصطلح **الرَّأْبُ التَّطَوُّرِي** على طيف التحول أو خيارات التميز العديدة للخلايا الجذعية.

٤- الأُسْلَافُ عَدِيدَةُ الْأَمْكَانَاتِ : وهي خلايا جذعية توجد في الأنسجة المختلفة مثل العضلات والدماغ والجلد وهي تملك امكانية تطورية واسعة الطيف وهي تتکاثر في المزارع الخلوية دونشيخوخة ويمكن لها أن تتمايز الى انماط خلايا الوریقات الجینیة الثلاث ولها أشكال جینیة متباينة يفترض أصلها المشترک.

تطبيقات الخلايا الجذعية في الطب والبيولوجيا

- ١- دراسة الإشارات الخاصة ومراحل التميز الالزمة لتطور العديد من الانسجة .
- ٢- تقدم معلومات أساسية حول وظيفة الجين في الأحياء ، من خلال حقن هذه الخلايا الى خلايا أرومية وزرعها في أجنة فئران ودراسة تطورها الى جنين كامل .
- ٣- تشكل جوهر بحوث **الطب التجدي** ، يمكن أن تستخدم في اعادة تكاثر الأعضاء المتخرية مثل الكبد بعد نخر الخلية الكبدية ، العضلة القلبية بعد الاحتشاء ، انتاج خلايا منتجة للأنسولين وغيرها.

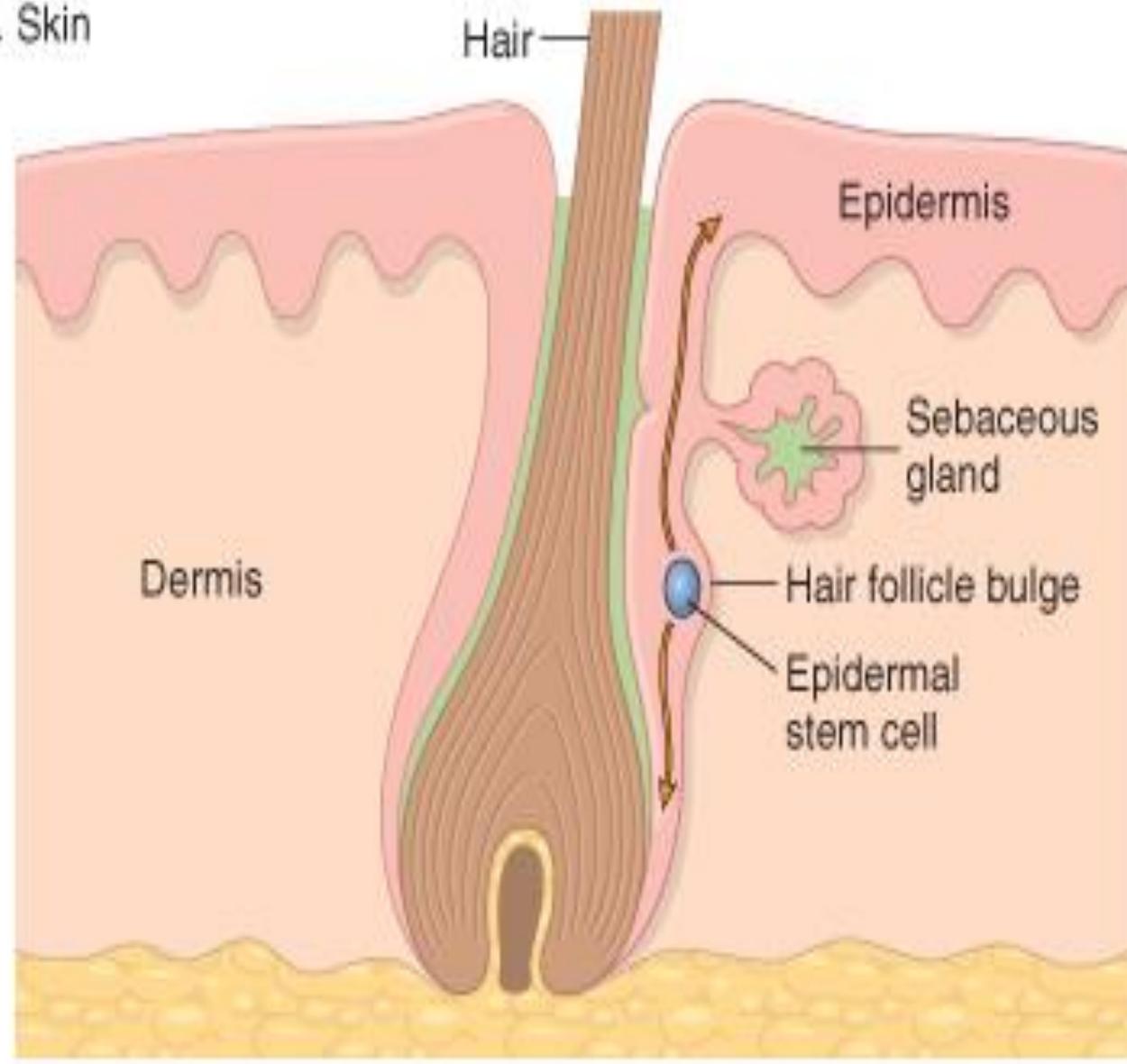


دور الخلايا الجذعية في الاستئباب النسيجي

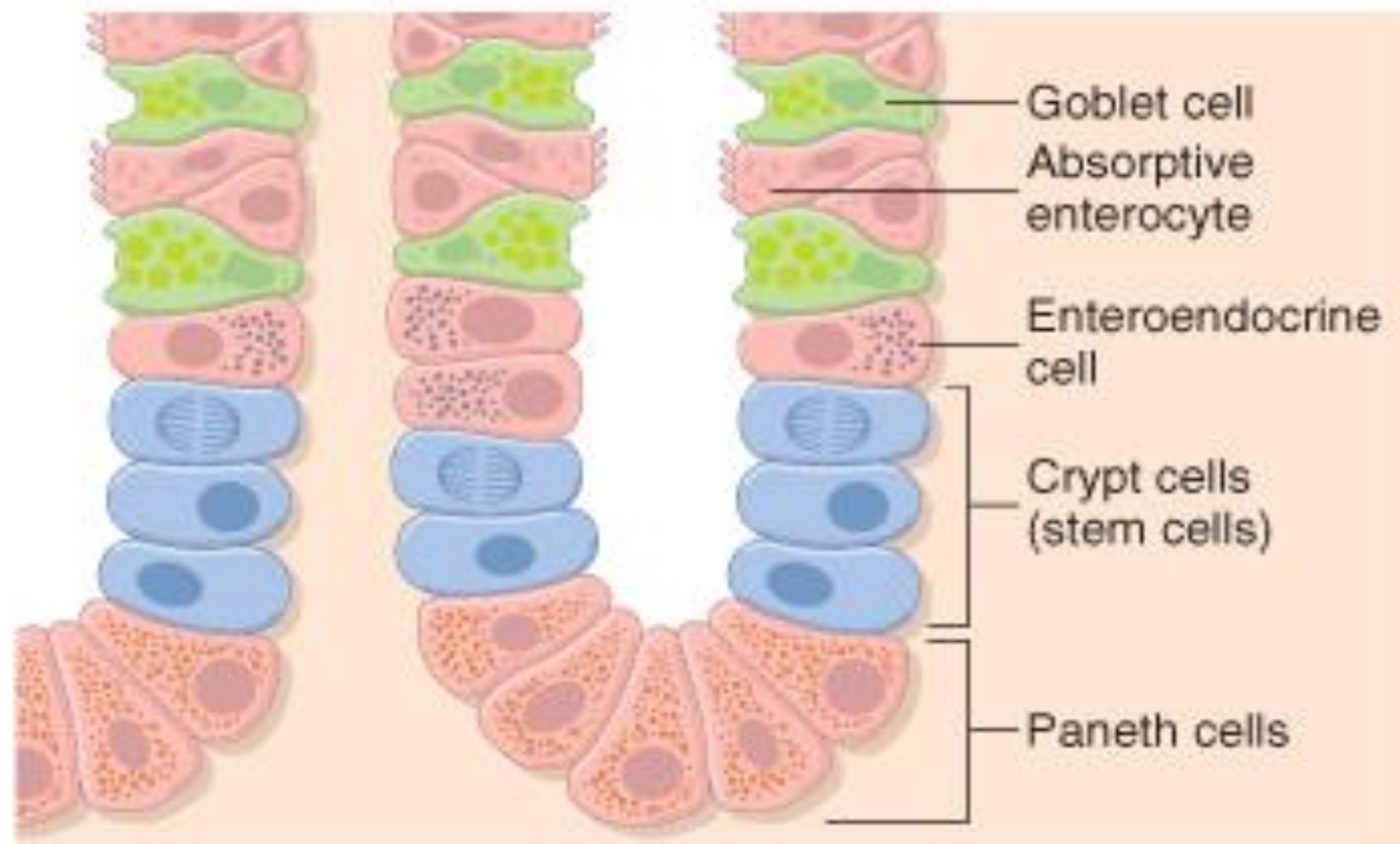
تهاجر خلايا نقي العظم الى أنسجة مختلفة بعد الأذية ، وتنمو خلايا جذعية الناضجة في معظم الأعضاء ، تسمى **الخلايا الجذعية النسيجية** . تسهم هذه الخلايا في التجدد عن طريق تميزها بما يتناسب مع الأنسجة المنفرسة فيها.

- يحتوي الكبد خلايا جذعية في **أقنية هيرينك** وهي تتمايز الى خلايا كبدية أو خلايا صفراوية بعد تعرض الكبد للأذى بسبب التهاب فيروسي أو سمي أو غيرها.
- يوجد خلايا جذعية عصبية كطلاع الخلايا العصبية في بعض مناطق الدماغ والتي تتکاثر وتتمايز الى خلايا عصبية عند التعرض للأذى.
- يوجد خلايا جذعية تسمى **الخلايا النجمية** تحت الصفيحة القاعدية الخلوية العضلية وهي تتمايز لتعوض خلايا عضلية عند تعرض العضلة للأذى
- يتجدد النسيج الظهاري بعد الأذية بواسطة تكاثر وتتمايز خلايا جذعية ظهارية توجد في قاعدة الظهارة .

A. Skin

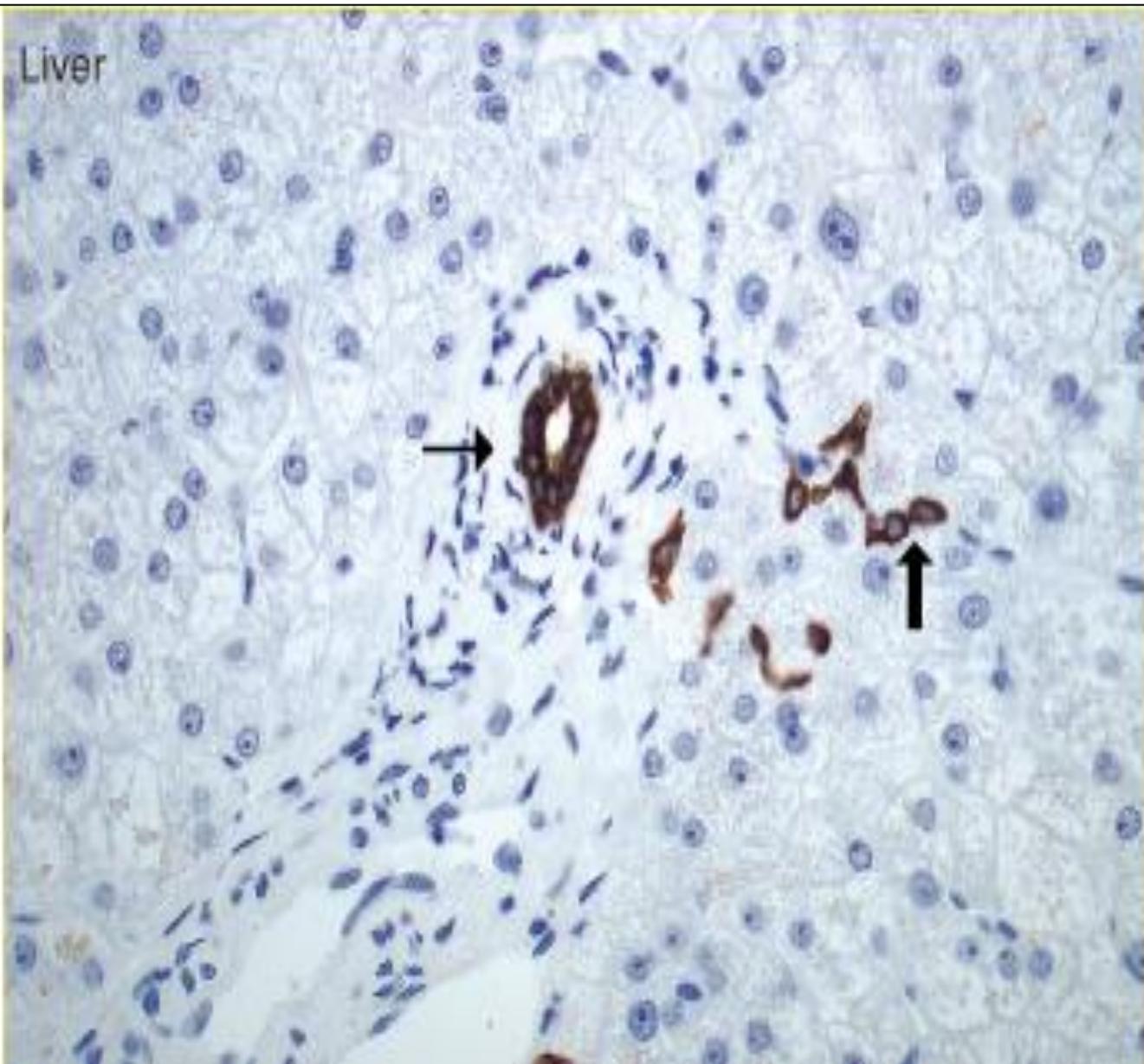


B. Intestine

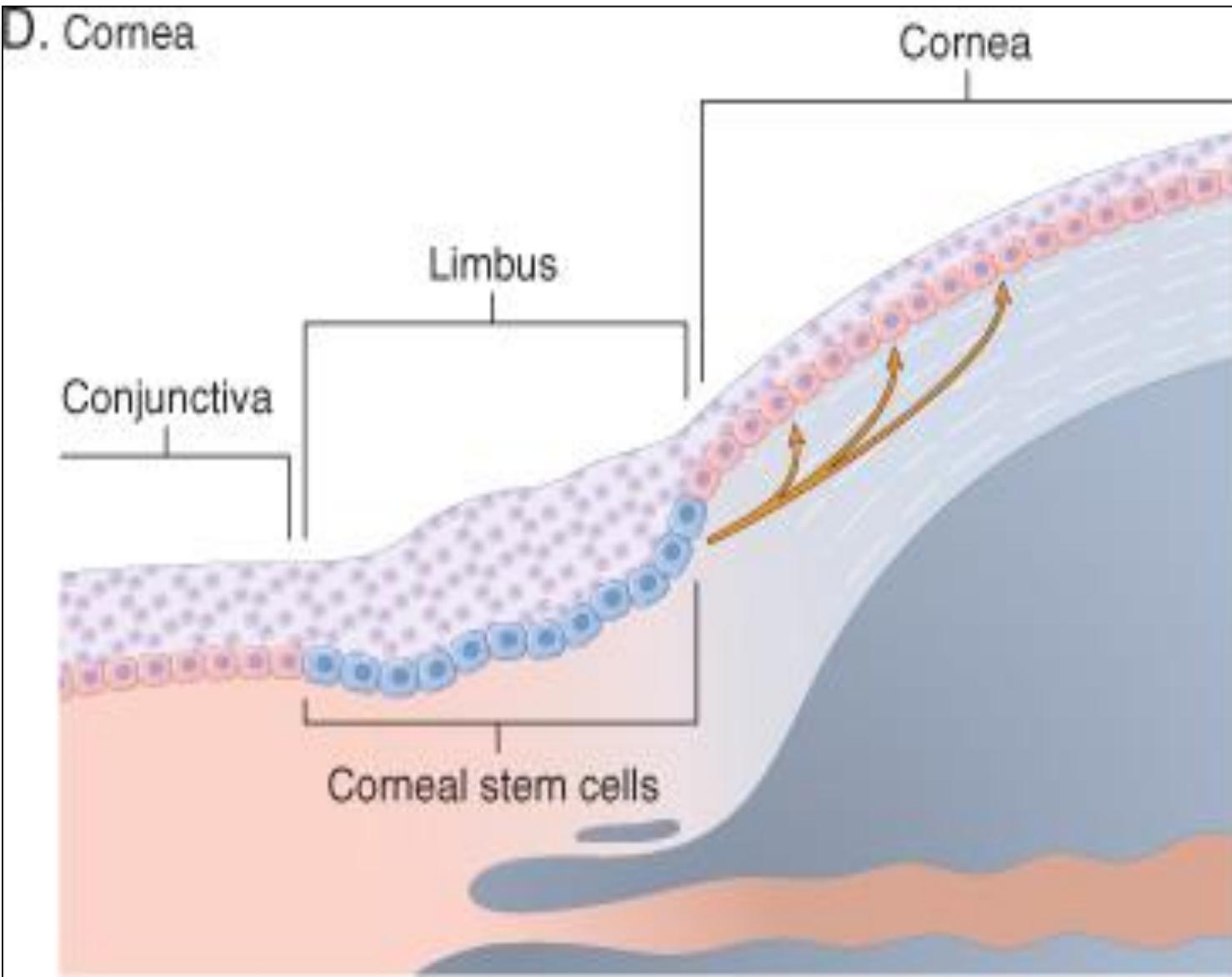


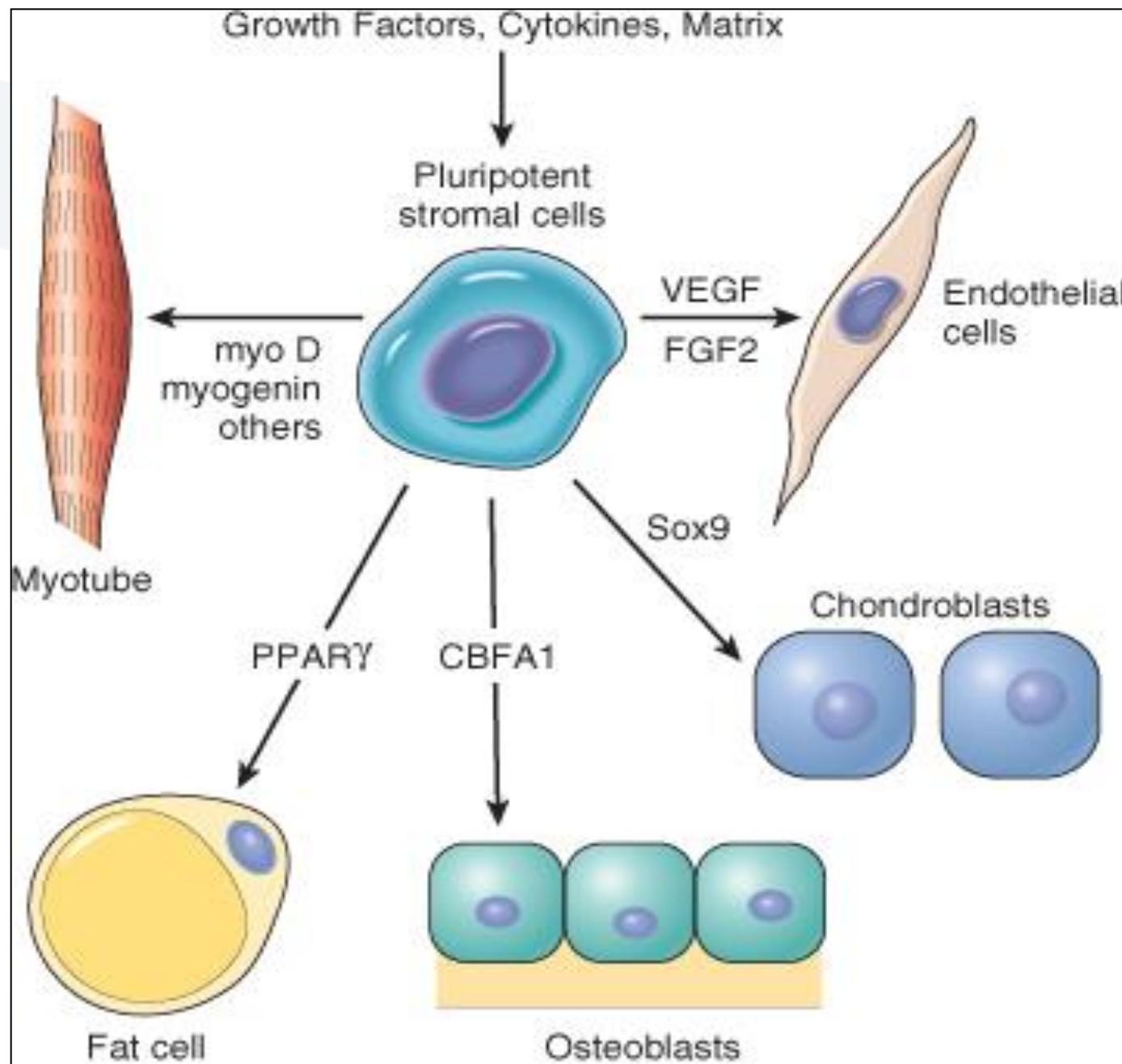
Intestinal stem cells

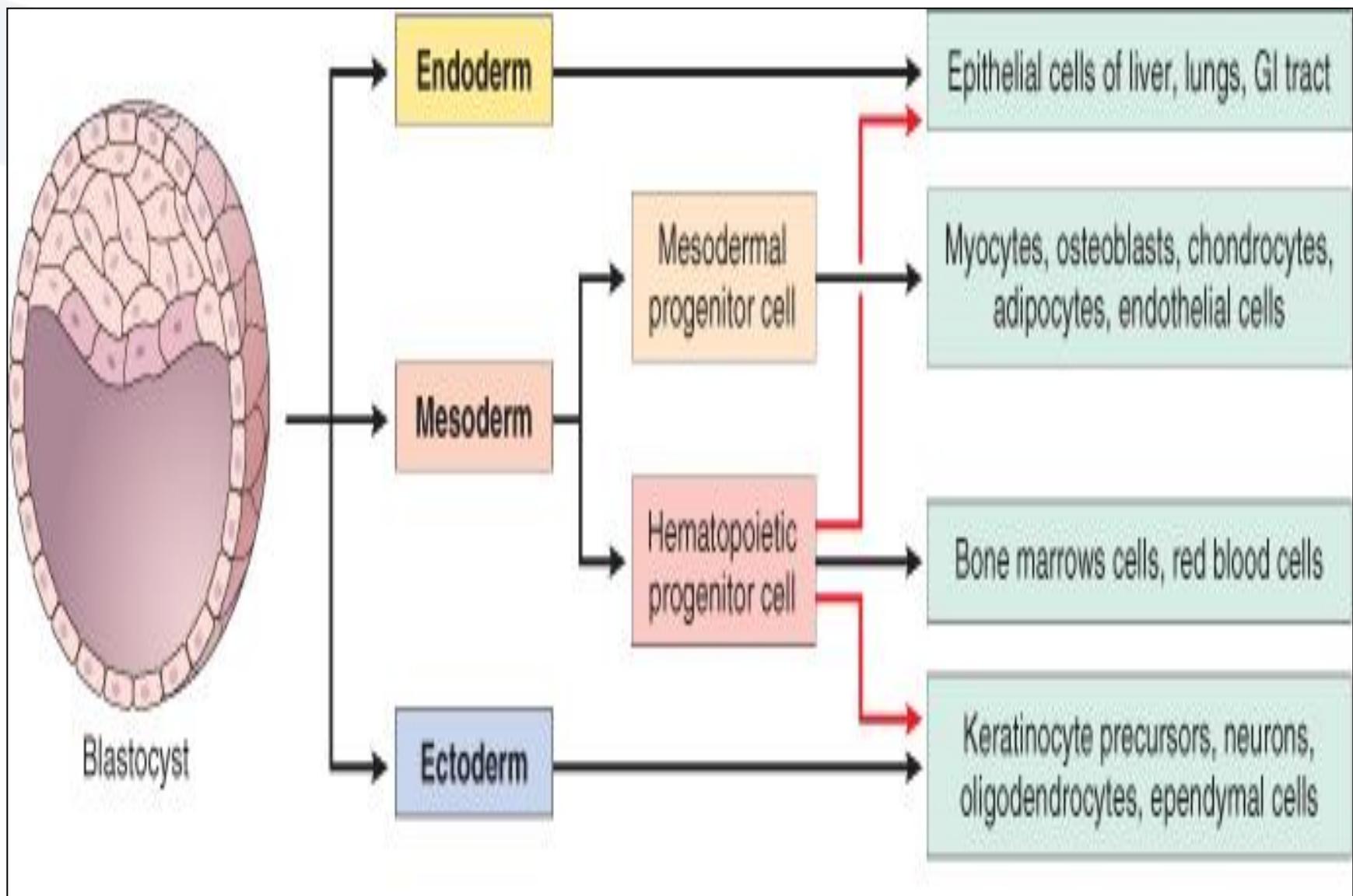
C. Liver



D. Cornea







عوامل النمو Growth Factors

يوجد عدد كبير من عوامل النمو عديدة الببتيدات، بعضها يؤثر على العديد من أنواع الخلايا وبعضها الآخر يؤثر على خلايا هدفية معينة.

تأثيرات عوامل النمو : حث الخلايا على التكاثر، تحريك الخلايا ، التمايز ، التنشؤ الوعائي.

أمثلة :

١- عامل النمو الظهاري الجلدي **EGF** مصدره الصفيحات ، البلاعم ، اللعاب ، البول ، الحليب ، البلازما.

وظائفه : يحث هجرة وتكاثر الخلايا الكيراتينية ، يحث تشكل النسيج الحبيبي وتكاثر الأرومات الليفية.

٢- الأنترافيرونات **Interferons** مصدرها المفاويات والأرومات الليفية

وظائفها : تفعل البلاعم وتثبط تكاثر أرومات الليف وتنظم السيتوكينات.

٣- عامل النمو المتحول الفا **TGF-A** مصدره البلاعم والمفاويات التائية والخلايا الكيراتينية والعديد من الأنسجة.

وظائفه : يحث تضاعف الخلايا الكبدية وخلايا ظهارية معينة

٤- عامل النخر الورمي **TNF**

مصدره البلاعم والخلايا البدنية والتائيات

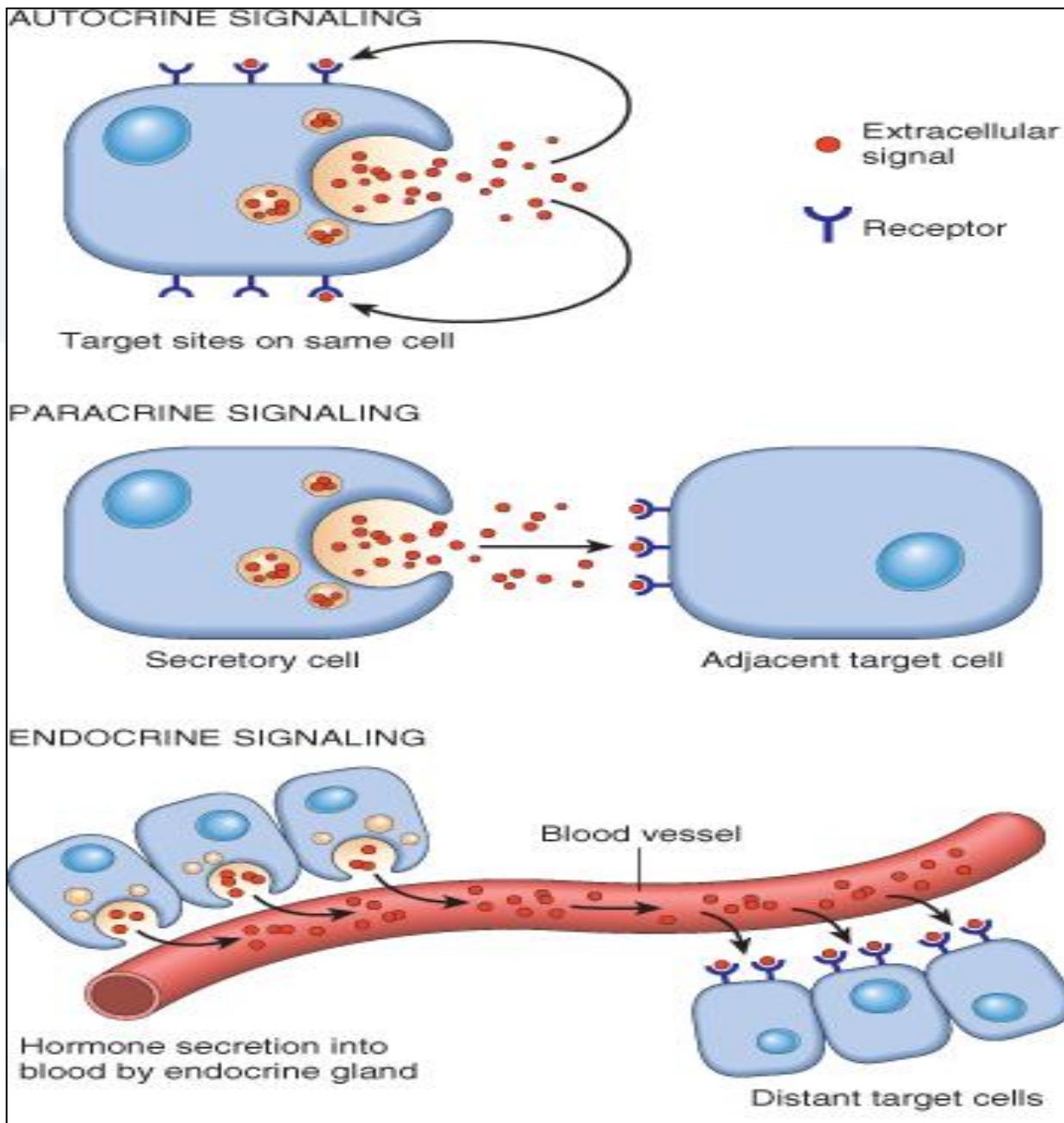
وظائفه : تفعيل البلاعم ، تنظيم السيتوكينات .

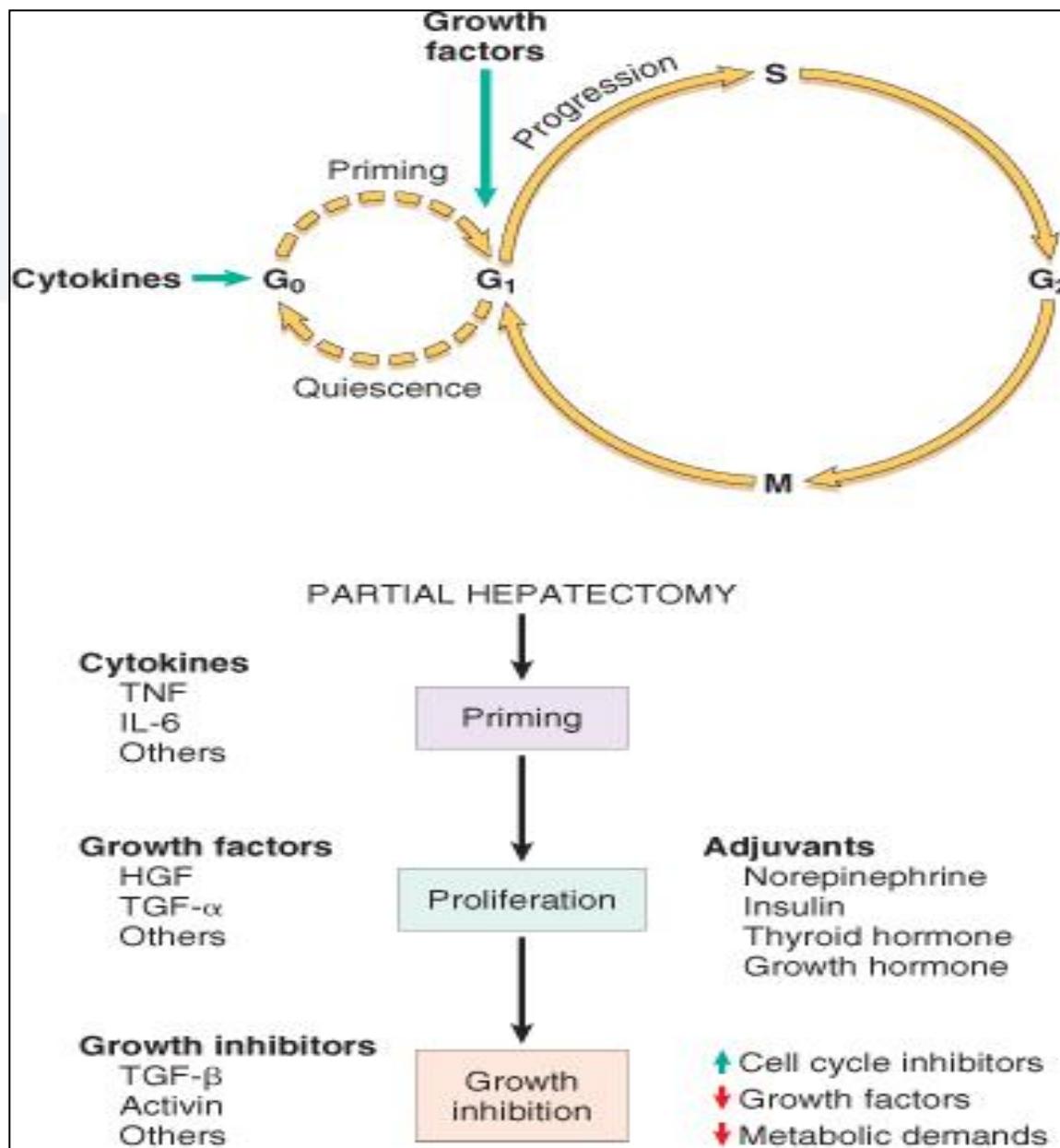
آليات الاشارة في التكاثر الخلوي

تحدد عوامل النمو مع مستقبلات نوعية هذا الأتحاد يؤدي لتحرر اشارات الى الخلايا الهدفية تحت هذه الخلايا على انتساخ جينات عديدة تكون صامته في الحالة العادية ، انتساخ هذه الجينات يؤدي الى دخول الخلية في الدورة الانقسامية

أشكال الاشارات :

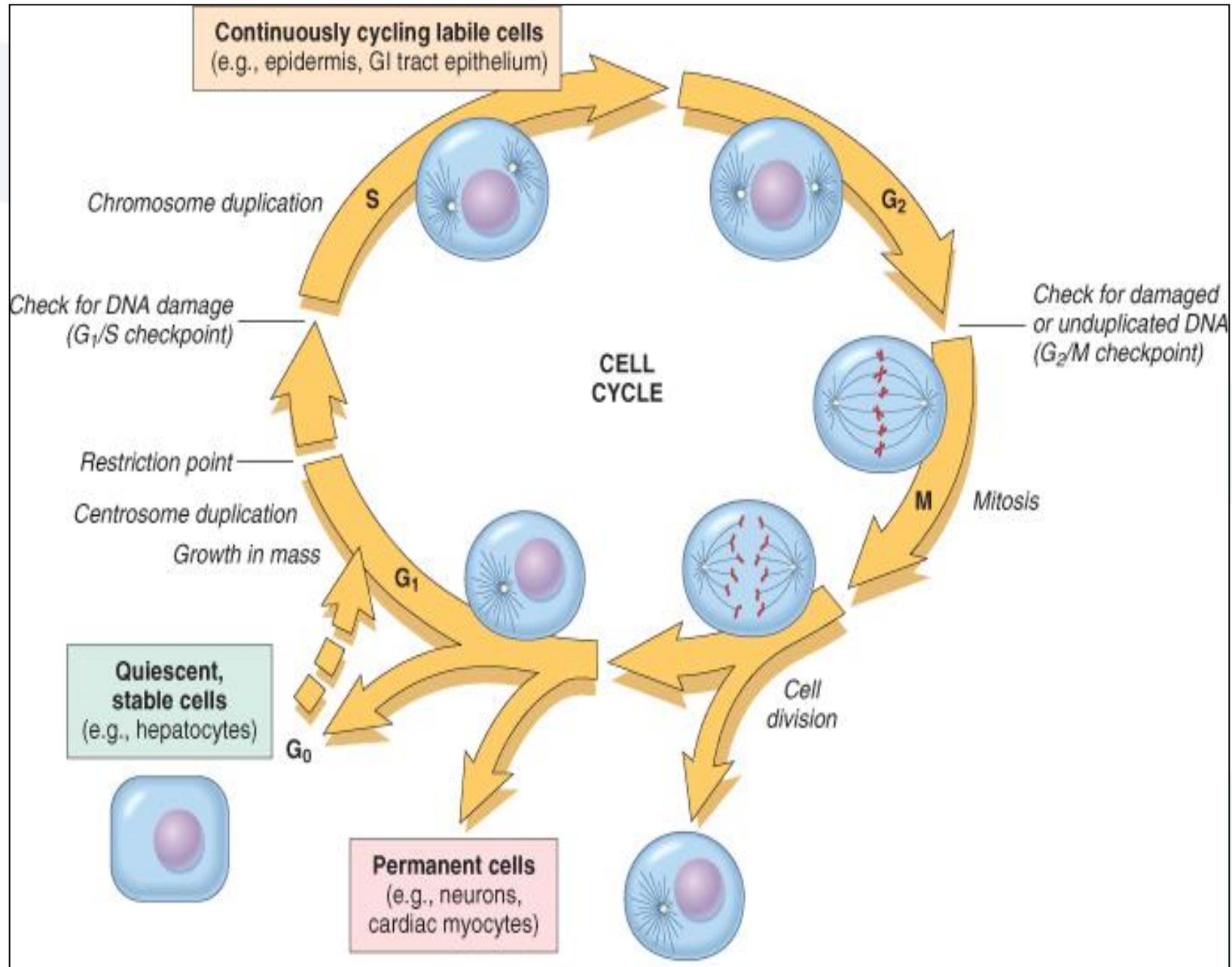
- ١ - اشارات ذاتية التأثير Autocrine تؤثر على الخلايا المطلقة للإشارة نفسها مثل تجدد الكبد ، نمو بعض الأورام .
- ٢ - اشارات مؤثرة على الخلايا المجاورة Paracrine مثلاً تفرز البلاعم عوامل نمو تؤثر على الأرومات الليفيية المجاورة
- ٣ - اشارات تؤثر على خلايا بعيدة Endocrine مثلاً عامل النمو المفرز من الغدة النخامية وبعض السيتوكينات المرافقة للالتهاب .





الدورة الخلوية وتنظيم التنسج الخلوي

- تستعمل الخلية جينات تسمى Proto-oncogenes تعتبر مفاتيح تنظيم التكاثر الخلوي وعندما تصاب هذه الجينات بعيوب ما تحول الى جينات ورمية oncogenes تدفع الخلية الى التكاثر الشاذ بدون ضابط وبدون الاستجابة لمثبطات التكاثر الخلوي والتي يعزى لها التكاثر السرطاني . تسير الخلية في سلسلة أحداث جزيئية عالية الدقة تسمى **الدورة الخلوية** تعتمد كل مرحلة على المرحلة التي تسبقها وتنشط المرحلة التي بعدها حتى تستكمل الدورة الخلوية يتم الانقسام . تملك الدورة الخلوية تحكمات عديدة (مفعولات ، مثبطات ، نقاط تفتيش) خلال العبور بين مراحل الانقسام . وتتوقف الدورة الخلوية بواسطة مثبطات هي ضرورية للاستتاباب النسيج واستقراره .

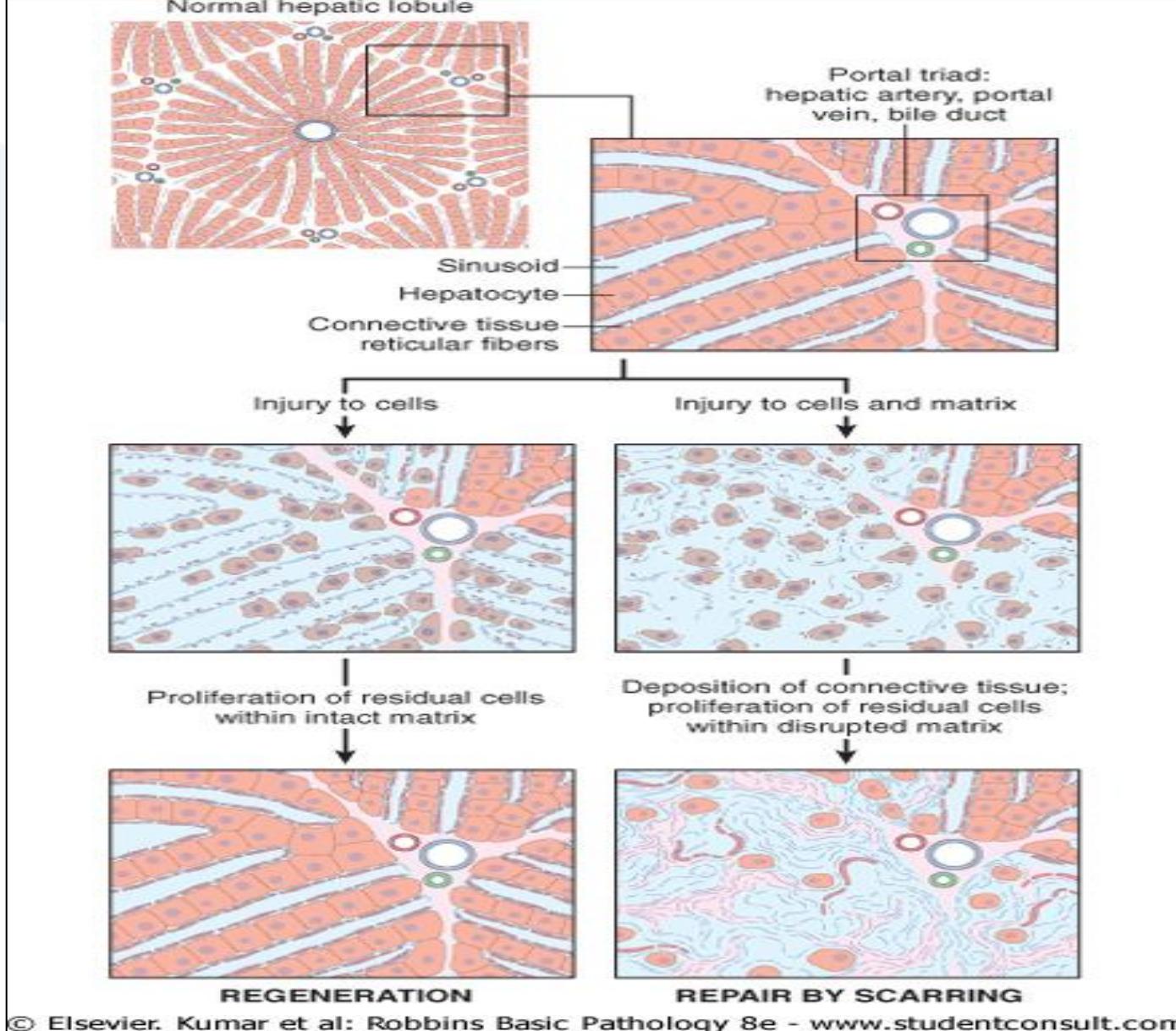


آليات التجدد النسيجي

تمكّن بعض الحيوانات خاصة البرمائيات من تجديد أجزاء مختلفة من جسدها ، هذه الامكانية تعزى الى :

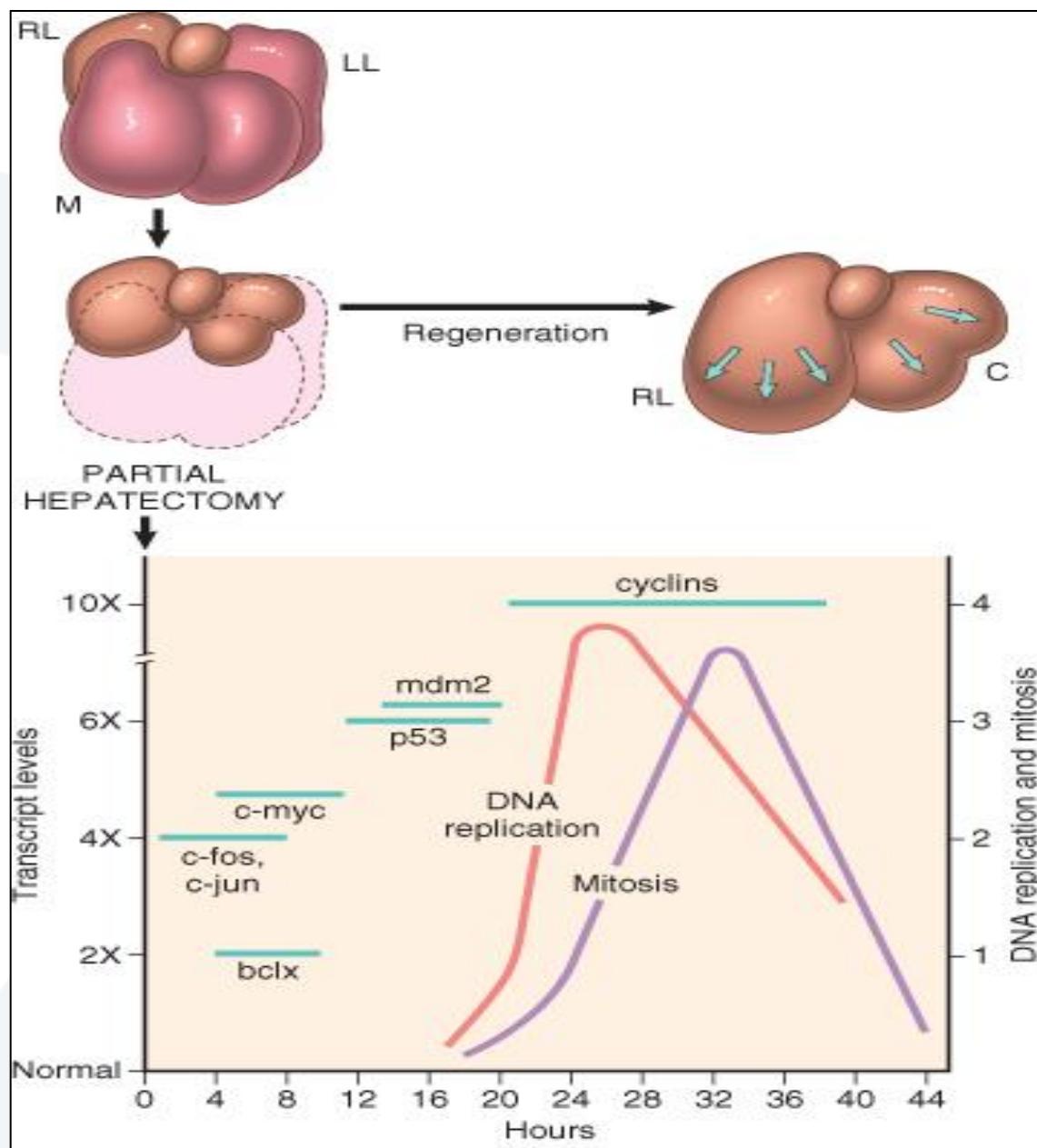
- ١ - امكانية عودة بعض الخلايا الساكنة الى دورة الخلية .
- ٢ - القدرة العالية للخلايا الجذعية على التكاثر والتمايز الى خلايا الأنسجة المختلفة .
أما عند الثدييات والإنسان تتم عملية التجدد بواسطة عملية **النمو المعاوض** التي تستعمل فرط التنسج والضخامة .

مثلاً تتضخم النفرونتات في الكلى عند استئصال الكلية الأخرى . تتضاعف خلايا الكبد وتكبر الفصوص الكبدية بعد استئصال جزء من الكبد.



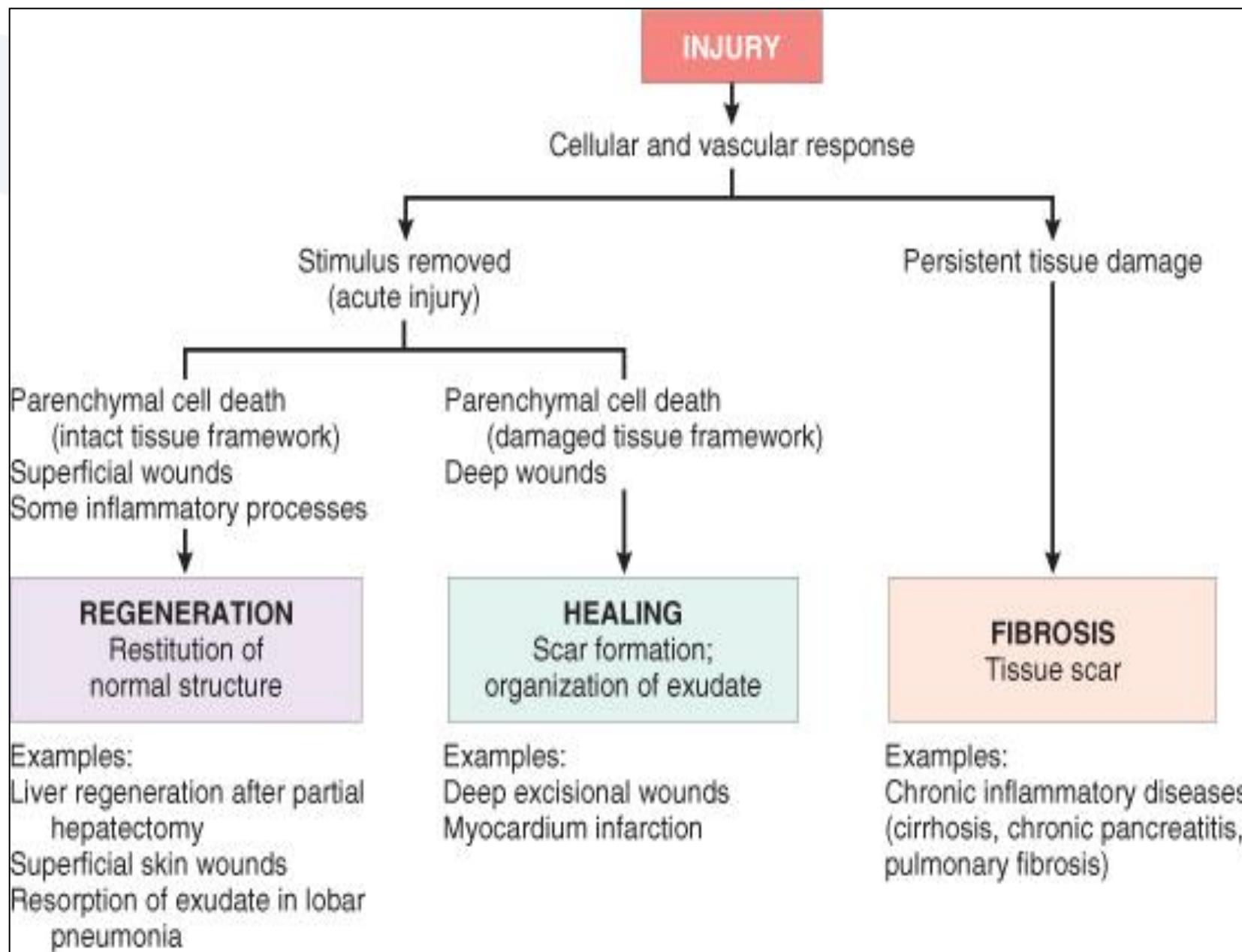
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Figure 3-1 Mechanisms of tissue repair. In this example, injury to the liver is repaired by regeneration if only the hepatocytes are damaged, or by laying down of fibrous tissue if the matrix is also injured.



التندب والتليف

- تعريف : التندب هو اصلاح مكان الأذى النسيجي بتشكيل نسيج ليفي كولاجيني بدل النسيج البرانشيمي المفقود
- تبدأ العملية الالتهابية كاستجابة للأذى البدئية وتملأ مكان الأذى خلايا التهابية متنوعة – عدلات لفاويات مصوريات وبالعات وغيرها ثم يبدأ تشكل النسيج الحبيبي الالتهابي وزيادة توضع أرومات الليف وأوعية فتية بالإضافة إلى الخلايا الالتهابية . مع تقدم الحالة يزداد توضع أرومات الليف وتشكل خلايا ليفية ويزداد توضع الكولاجين وبروتينات المطرق الخلالي وتتراجع كثافة الخلايا الالتهابية ويقل عدد الأوعية الفتية ثم يتشكل كتلة من نسيج ليفي كثيف غني بالكولاجين . ثم ينكمش الجرح ويكتسب مقاومة ضد الشد وبالتالي تكون تشكلت ندبة ليفية تملأ مكان الأذى وتعوض عن النسيج المفقود.



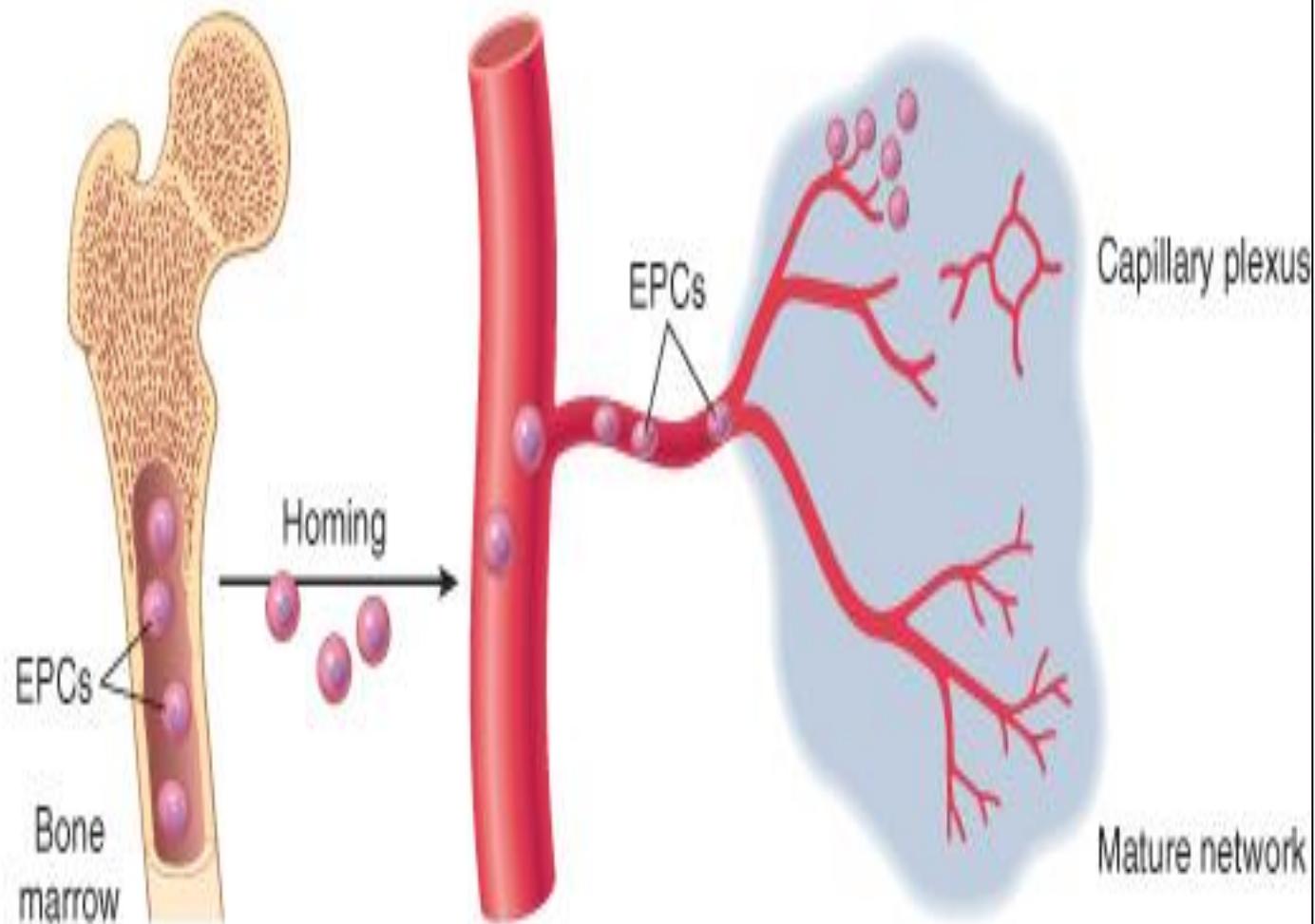
مراحل تشكيل الندبة

- ١- هجرة الأرمومات الليفية وتكاثرها.
- ٢- توضع الكولاجين وبروتينات المطرق الخلالي.
- ٣- اعادة التشكيل النسيجي بواسطة التوازن بين صنع وتفكيك عناصر المطرق الخلالي وتشكيل نسيج كولاجيني متين.

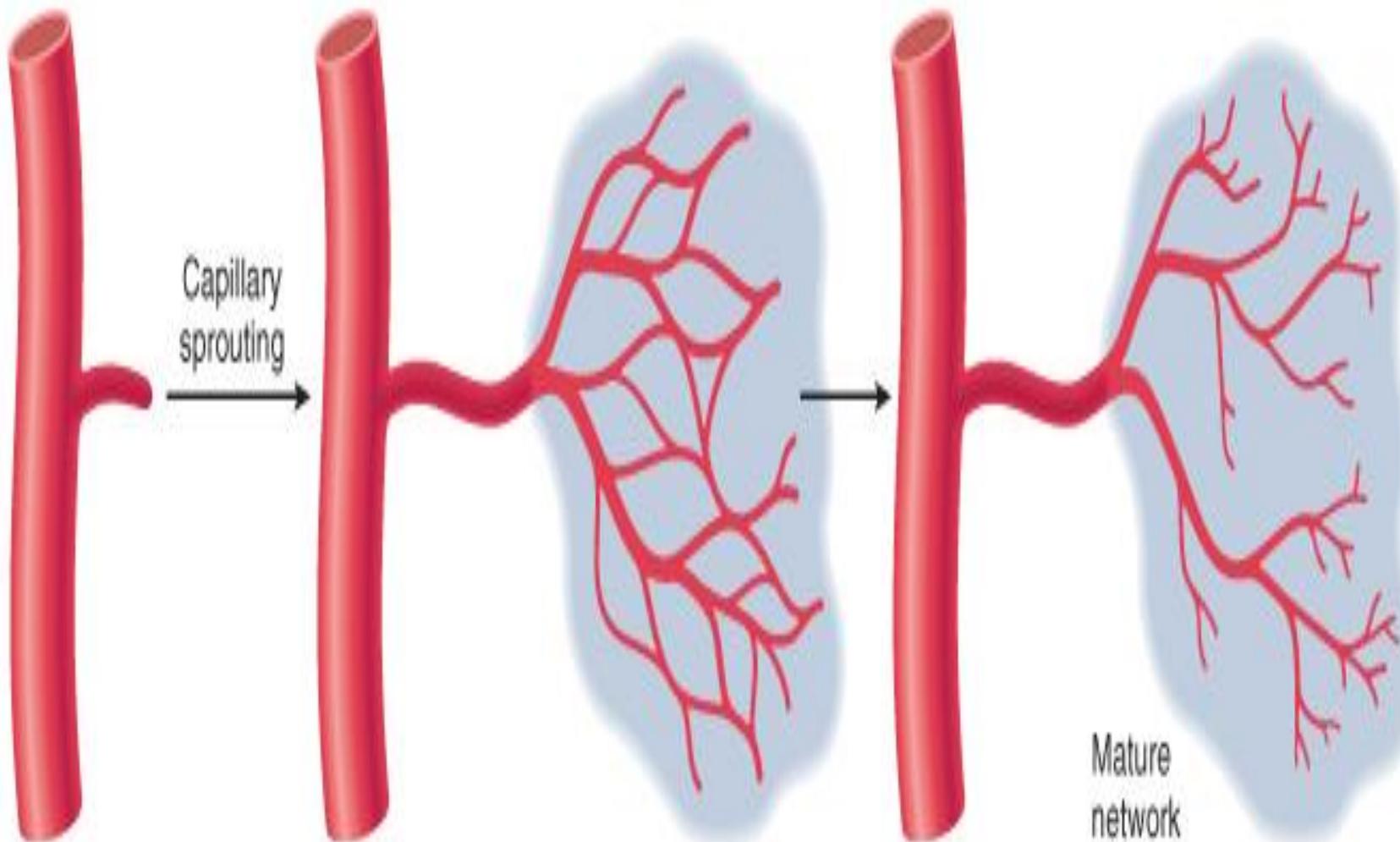
التنشـؤ الوعـائي

- يحصل تشكـل الأـوعـية الفتـية من طـلـائـع الخـلـاـيا البـطـانـيـة أـثـنـاء تـشـكـل الأـنـسـجـة الجـنـينـيـة وـعـنـدـ الـبـالـغـيـنـ . يـعـتـبـرـ التـنـشـؤـ الـوـعـائـيـ مـهـمـ فيـ تـقـدـمـ الـعـمـلـيـةـ الـالـتـهـابـيـةـ وـتـشـكـلـ التـلـيفـ وـالـنـمـوـ الـوـرـمـيـ وـتـوـعـيـةـ الـأـنـسـجـةـ الـأـقـفـارـيـةـ .
- التـنـشـؤـ الـوـعـائـيـ مـنـ طـلـائـعـ الخـلـاـياـ الـبـطـانـيـةـ : كـشـفـ أـنـ الـخـلـاـياـ شـبـهـ الـأـرـومـيـةـ الـوـعـائـيـةـ تـخـزـنـ فـيـ نـقـيـ الـعـظـمـ وـتـسـتـدـعـىـ إـلـىـ الـأـنـسـجـةـ لـتـبـدـأـ عـمـلـيـةـ التـنـشـؤـ الـوـعـائـيـ الـجـدـيدـ وـهـيـ لـهـ دـورـ فـيـ اـعـادـةـ تـشـكـلـ الـبـطـانـةـ الـوـعـائـيـةـ لـلـزـرـوعـ وـاعـادـةـ تـوـعـيـةـ الـأـعـضـاءـ الـأـقـفـارـيـةـ وـالـجـرـوحـ الـجـلـدـيـةـ وـالـأـوـرـامـ .
- التـنـشـؤـ الـوـعـائـيـ مـنـ أـوـعـيـةـ مـوـجـودـةـ مـسـبـقاـ : تـبـدـيـ العـدـيدـ مـنـ عـوـافـمـ النـمـوـ فـعـالـيـةـ مـوـلـدـةـ لـلـأـوـعـيـةـ خـاصـةـ عـاـمـلـ النـمـوـ VEGFـ وـ Angiopoietinsـ . يـحـصـلـ توـسـعـ وـعـائـيـ وـزـيـادـةـ نـفـوذـيـةـ الـوـعـاءـ ثـمـ تـفـكـكـ بـرـوتـينـيـ لـجـدارـ الـوـعـاءـ الـأـصـلـيـ بـالـخـمـائـرـ الـحـالـةـ لـلـبـرـوتـينـ ثـمـ هـجـرـةـ الـخـلـاـياـ الـبـطـانـيـةـ بـاتـجـاهـ الـمـنـبـهـ الـمـوـلـدـ لـلـأـوـعـيـةـ ثـمـ تـكـاثـرـ الـخـلـاـياـ الـبـطـانـيـةـ وـتـماـيـزـهـاـ خـلـفـ الـخـلـاـياـ الـمـتـقـدـمـةـ وـتـشـكـلـ وـعـاءـ شـعـريـ ثـمـ يـتـمـ اـسـتـدـعـاءـ الـخـلـاـياـ الـمـحـيـطـيـةـ وـالـعـضـلـيـةـ الـمـلـسـاءـ لـتـدـعـمـ مـحـيـطـ الـوـعـاءـ .

• A. Angiogenesis by mobilization of EPCs from the bone marrow



B. Angiogenesis from pre-existing vessels



اندماج الجروح الجلدية

اندماج الجروح هي استجابة ليفية تكافيرية تتوسط فيها عوامل النمو والسيتوكتينات

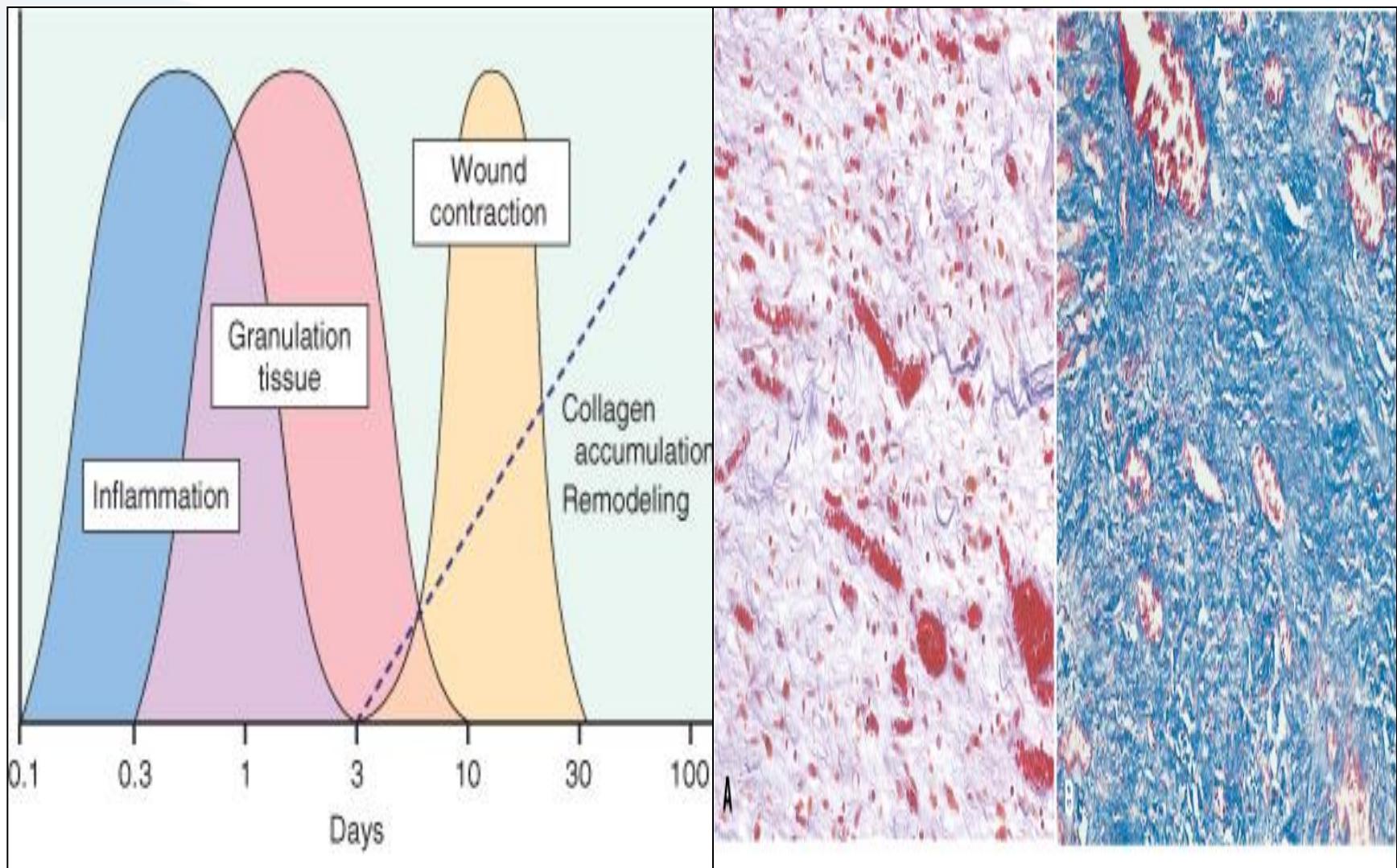
١- الالتام البدي (جروح ذات حواضن متقابلة) : عندما تكون حواضن الجرح متقابلة ونظيفة يملأ مكان الجرح بدم متاخر وفيبرين وعناصر دموية ثم تحدث سلسلة من الحوادث المشكلة للكولاجين وتغطى حافة الجرح بخلايا ظهارية متکاثرة ويتم الشفاء بدون تشكيل ندبة معيبة.

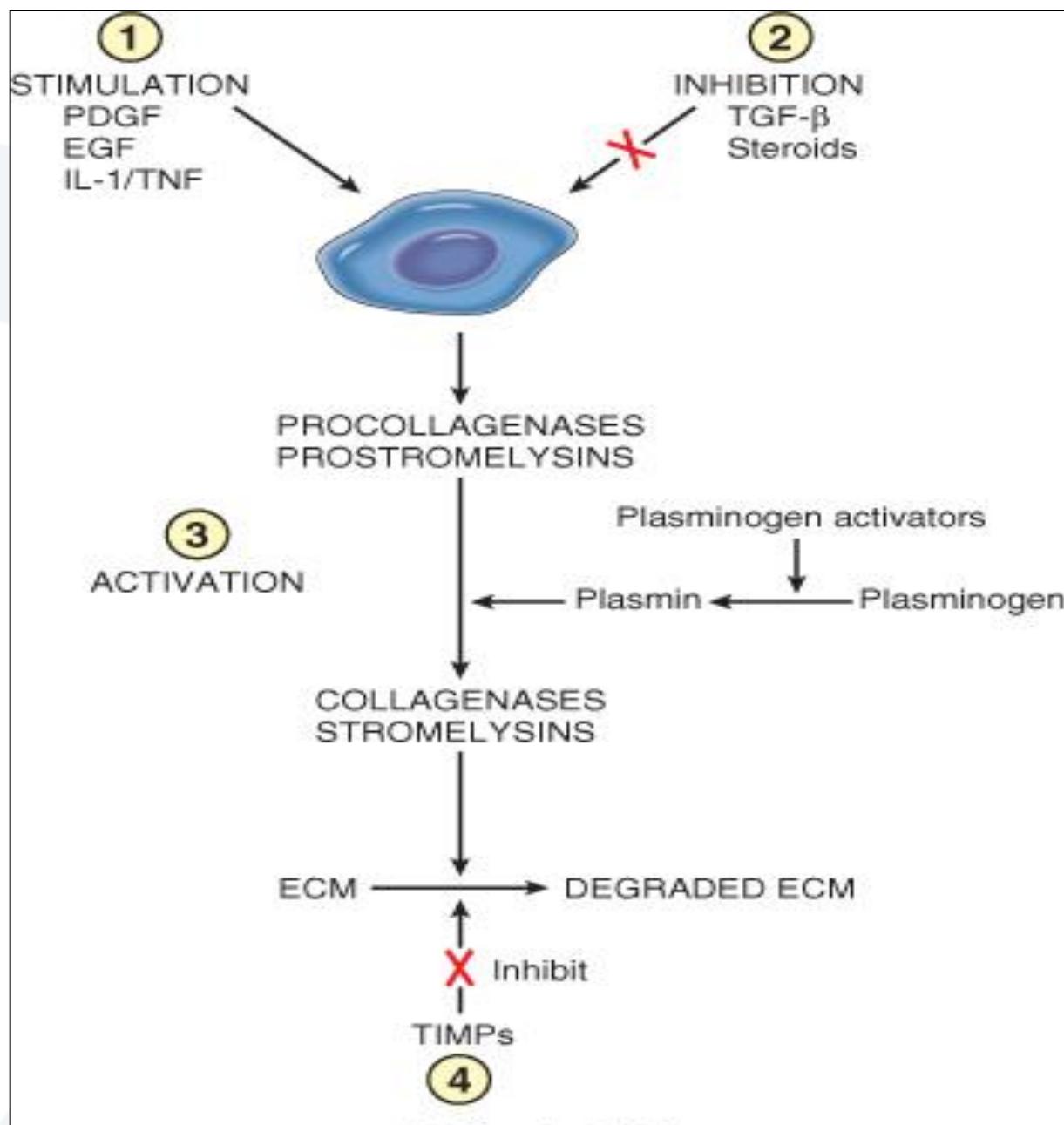
٢- الالتام الثانوي (جروح مع حواضن منفصلة أو ضياع مادي) : هنا يتوسط نسيج حبيبي التهابي الذي ينتج ندبة كولاجينية وانكماس الجرح ثم تغطى الندبة ظهارة جلدية رقيقة.

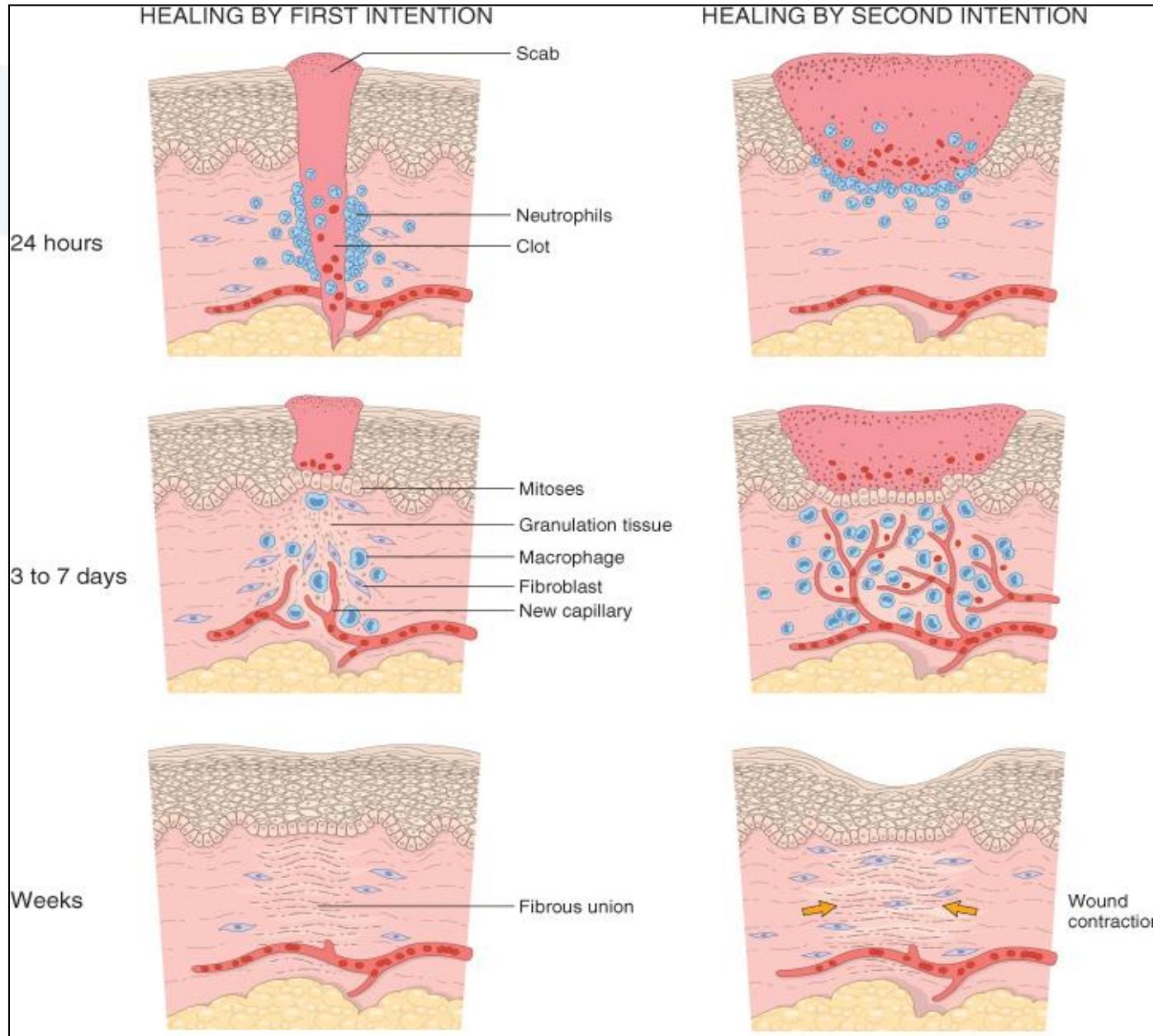
العوامل الجمازية المؤثرة على اندماج الجروح :

نقص التغذية (نقص البروتينات ، نقص الفيتامين C) ، مرض السكري ، عدم كفاية التروية الدموية ، الهرمونات الستيروئيدية.

العوامل الموضعية المؤثرة على اندماج الجروح : الانタン ، الاعاقة الميكانيكية ، أجسام أجنبية ، شكل الجرح (وموضعه)







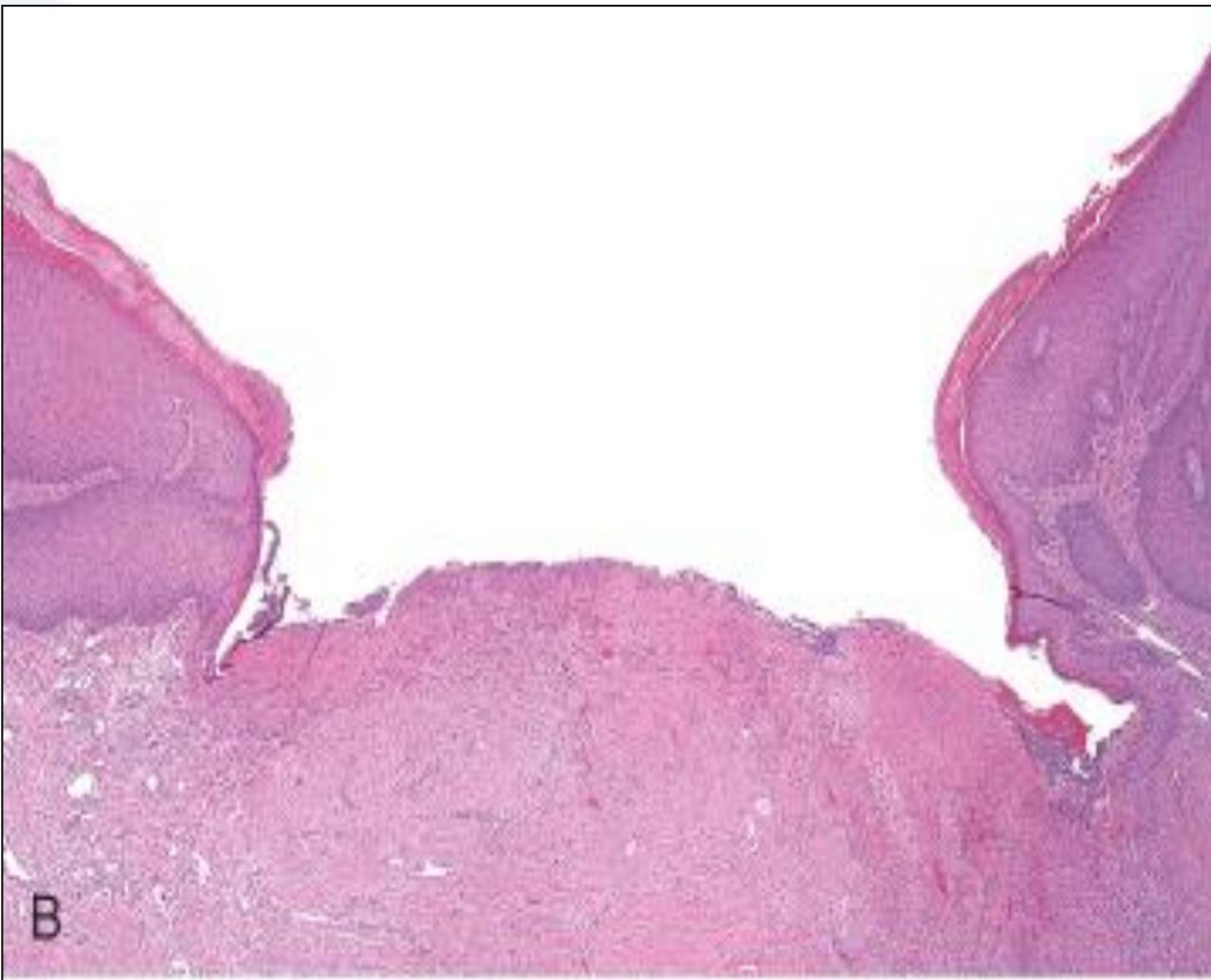
اختلاطات اندمال الجروح

- ١- **نقص تشكل الندبة:** تقرح الجرح ، تمزق الجرح (مثل العمليات الجراحية على جدار البطن) ، تقرح الجروح في المناطق الفاقدة للتعصيب .
- ٢- **فرط تشكل النسيج الكولاجيني :** في بعض الحالات يحصل تكون زائد لمركبات النسيج الندي ويمتد الخارج حدود الجرح وهذا يسمى الجدرة (Keloid) وهي تظهر عند اشخاص لديهم استعداد بنيوي لتشكيل الجدرة
- ٣- **قد يحصل مبالغة في تشكيل النسيج الحبيبي** الذي يبرز فوق مستوى الجلد بشكل كتلة حمراء طرية تنزف عند الرض .
- ٤- **قد يتشكل ندبة نامية تنكس بعد الاستئصال** ناتجة عن تكاثر أرومات ليفية غير طبيعية.
- ٥- **تشكل الانكمashات :** قد تؤدي عملية الاندمال الى تقلص زائد في منطقة الأذية يؤدي لتشوهات جلدية والأنسجة المجاورة أو اعاقة عمل المفاصل . يحصل الانكماش عادة في راحة اليد وأخمص القدم وفي جدار الصدر ، والانكمashات شائعة أيضا بعد الحروق الشديدة .

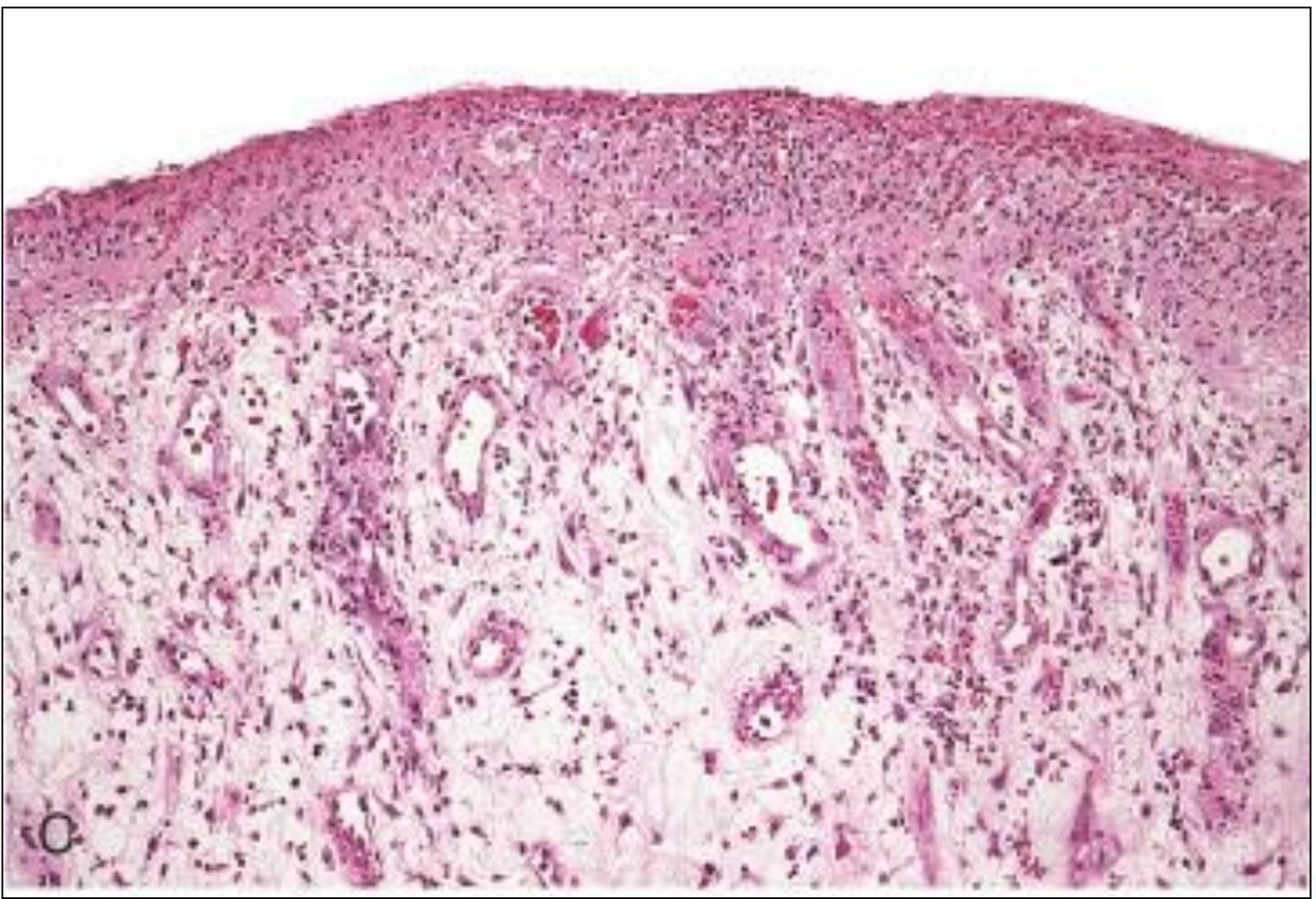
عوامل اعاقة اندمال الجروح

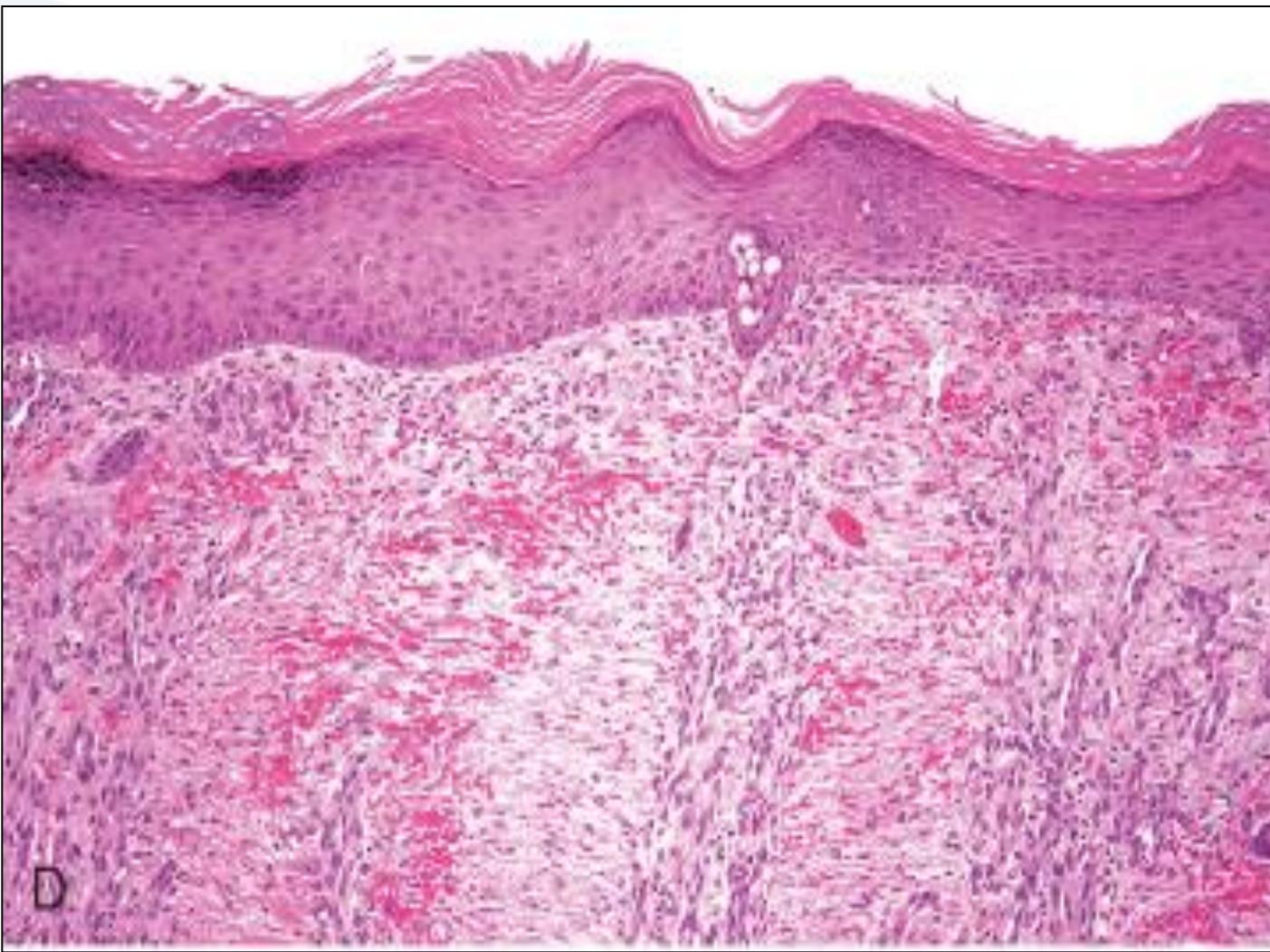
- ١- عوامل موضعية : التروية الدموية الضعيفة ، انعدام التعصيب ، الانتان الموضع ، أجسام أجنبية ، الورم الدموي ، شد ميكانيكي ، نسيج نخري ، نمط النسيج .
- ٢- العوامل الجهازية : العمر ، فقر الدم ، استعمال المستيروئيدات ، العلاج المضاد للخلايا ، العلاج بالصادات الحيوية ، الهرمونات ، مرض السكري ، السرطانات ، السمنة ، نقص الأكسجة ، نقص فيتامين ، نقص المعادن (النحاس والزنك) .



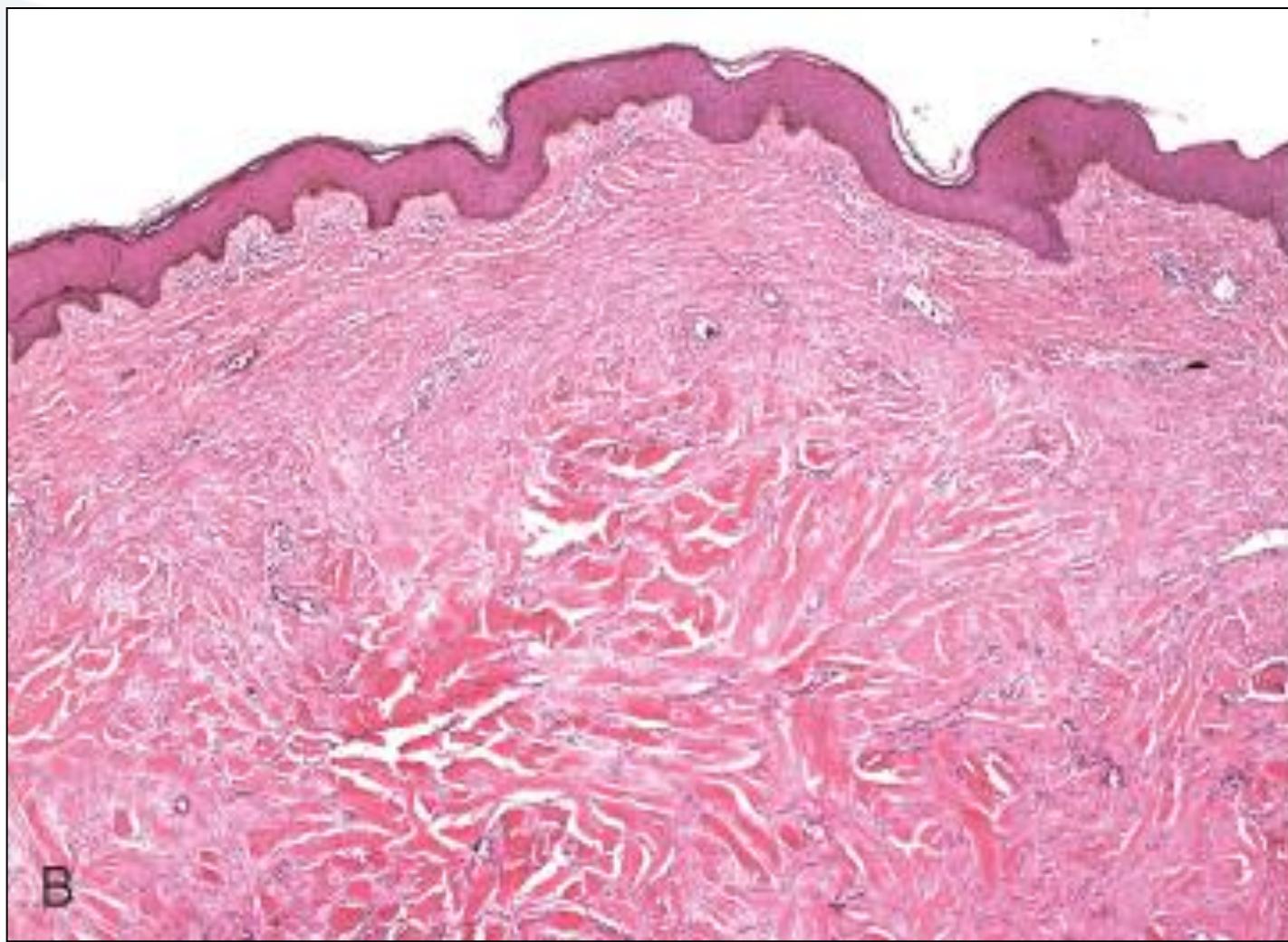


B









Fibrosis التليف

يحصل التليف في بعض الأعضاء عندما يكون العامل المؤذى مستمر التأثير يؤدي لتشكل التهاب مزمن وتحريض العملية الالتهابية بشكل مستمر، وتستمر اللمفافيات والبلاعم في صنع وافراز عوامل النمو التي تحرض تكاثر الأرومات الليفية والخلايا البطانية . والسيتوكينات الليفية المنشأ التي تحرض تصنيع الكولاجين مما يؤدي لتشكل نسيج ليفي .

أمثلة : التهاب المفاصل الرئياني ، التليف الرئوي في أمراض الرئة الخالدية المزمنة ، التشمغ الكبدي ، الأشعاع المستعمل في علاج السرطانات وغيرها .

**PERSISTENT STIMULUS
(chronic inflammation)**

Activation of macrophages and lymphocytes

Growth factors
(PDGF, FGF, TGF β)

Cytokines
(TNF, IL-1, IL-4, IL-13)

Decreased metalloproteinase activity

Proliferation of fibroblasts,
endothelial cells, and
specialized fibrogenic cells

Increased collagen synthesis

Decreased collagen degradation

FIBROSIS

Development of Fibrosis in chronic inflammation