

جامعة المنارة الخاصة

كلية طب الأسنان

التشريح المرضي العام

العام الدراسي ٢٠٢٤ – ٢٠٢٥

المحاضرة السادسة :

١ - التجدد Regeneration

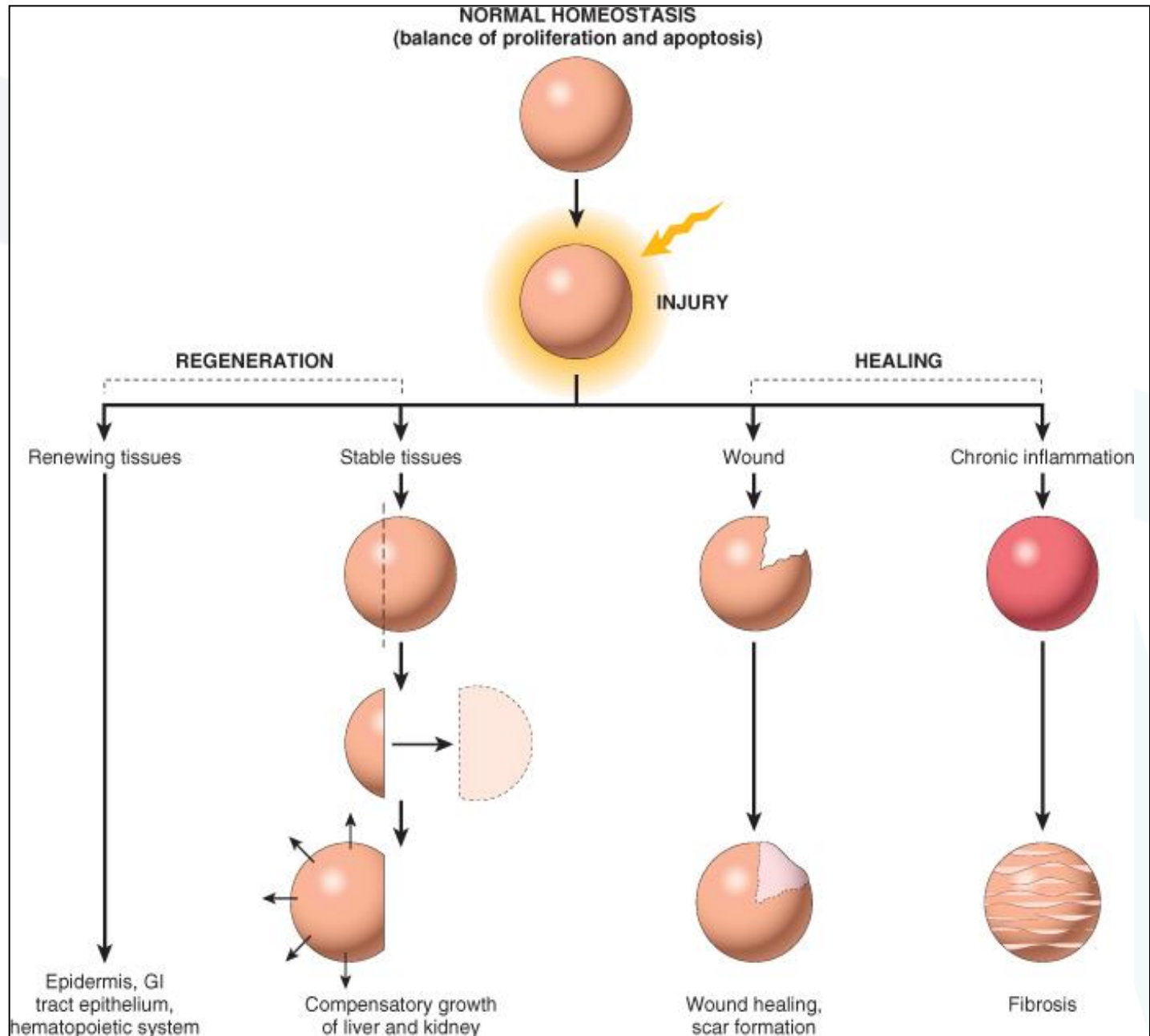
٢ - الترميم وشفاء الجروح Repair ,Healing , Fibrosis

٣ - الندب

الدكتور علي داود

تعريف التجدد والترميم

- العوامل المؤذية تؤدي الى تخرب الخلايا والأنسجة هذا يثير حدوث ارتكاس التهابي أو تشكل نسيج حبيبي التهابي يتلوه حدوث تجدد أو ترميم أو تليف
- **تعريف التجدد:** هو تكاثر الخلايا ونمو الأنسجة لتستبدل البنى المفقودة ، يتوقف التجدد على قدرة خلايا النسيج المصاب على التكاثر وعلى سلامة النسيج الضام الداعم لهذا النسيج .عندما يقتصر التخرب النسيجي على الخلايا البرانشيمية مع بقاء الهيكل الضام سليما هنا تتكاثر هذه الخلايا وتعوض الخلايا المفقودة ويعود البناء الهندسي للنسيج المصاب طبيعيا.
- أمثلة : تجدد التسحجات السطحية في المخاطيات (جهاز الهضم ، جهاز التنفس ، الجهاز البولي ، الجهاز التناسلي) ، اندمال الجروح السطحية النظيفة ، تجدد الخلايا الكبدية المصابة بالتهاب فيروسي أو أذى كيميائي مع بقاء هيكل الفصيصات سليما وغيرها .
- **تعريف الترميم:** هو استجابة نسيجية كولاجينية تعويضية تحصل عند عدم قدرة الخلايا على التكاثر وعندما يكون التخرب النسيجي عميقا يؤدي الى تخرب الهيكل الضام مع الخلايا البرانشيمية هذا يؤدي لتشكيل كتلة من نسيج حبيبي التهابي تملأ المكان المتأذي ثم تتحول الى ندبة كولاجينية ولا تتمكن الخلايا البرانشيمية من التكاثر أو تتكاثر بشكل عشوائي.
- أمثلة : الجروح الواسعة مع ضياع مادي ، الحروق العميقة ، تشمع الكبد ، احتشاء العضلة القلبية ، أو الكلية، شفاء القرحة المعدية العميقة وغيرها .



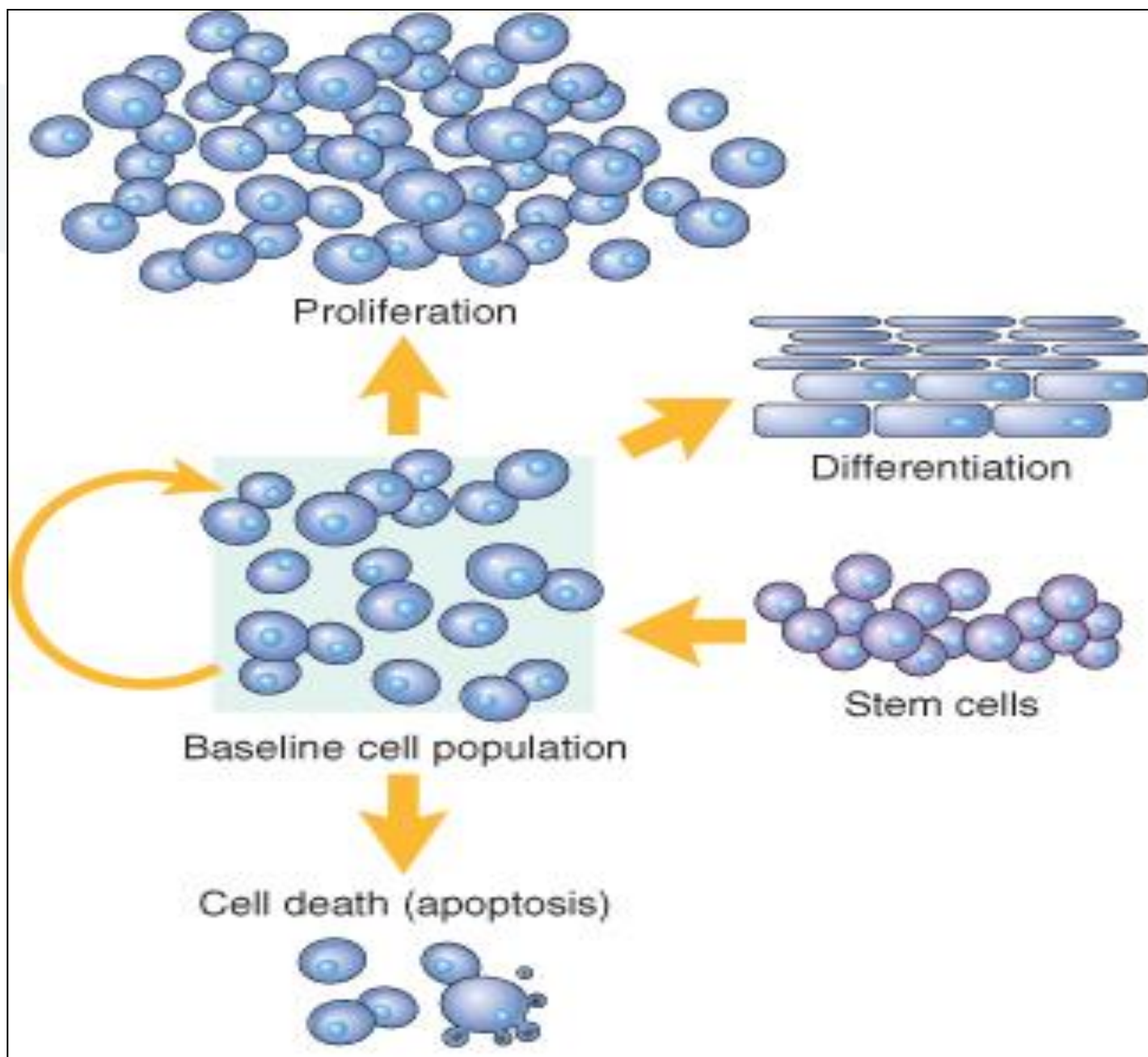
قدرة الأنسجة المختلفة على التكاثر

ي مكن تقسيم خلايا انسجة العضوية لثلاث مجموعات حسب قدرتها على التكاثر:

- ١- **الأنسجة المتكاثرة بشكل دائم:** وهي فيزيولوجيا تتجدد باستمرار ولو لم تتعرض للأذى وتستطيع التجدد بعد الأذية مباشرة. أمثلة: البشرات الساترة بمختلف أنواعها (الجلد، بطانة انبوب 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 وعينات بعض الغدد. والخلايا الميزانشيمية مثل : الخلايا العضلية الملساء ، الأرومات الليفية ، الخلايا البطانية الوعائية .
- ٣- **الأنسجة الدائمة أو غير المنقسمة** وهي خلايا ذات مستوى تمايز عالي لا تستطيع الانقسام أو التجدد حتى لو تعرضت للأذى مثل الخلايا العصبية ، خلايا العضلة القلبية ، الألياف العضلية الهيكلية.

الأستقرار النسيجي (الأستتباب النسيجي)

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



محاضرات التكاثر الخلوي (منظمات الاستتباب النسيجي)

- حاثات
- هرمونات
- عوامل النمو
- السيتوكينات

Stem cells الخلايا الجذعية

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

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

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

٣- الخلايا الجذعية النقية: 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 الى خلايا أخرى مثل الخلايا الكبدية أو الخلايا العصبية أو الخلايا العضلية وذلك عند تعرض هذه الأنسجة للأذى .

- **خلايا جذعية سدوية:** وهي نوع من الخلايا الجذعية النقية يمكنها أن تتمايز وتعطي خلايا غضروفية ، أرومات عظمية ، خلايا شحمية ، أرومات عضلية ، طلائع الخلايا البطانية .

تفعل الخلايا الجذعية السدوية بواسطة حاثات وعوامل نمو تطلق عند تعرض النسيج للأذى وتتحرك هذه الخلايا باتجاه النسيج المتأذي وتسهم في تجدد وإصلاح النسيج المتأذى

Stem cells الخلايا الجذعية

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

ويطلق مصطلح **الرأب التطوري** على طيف التحويل أو خيارات التميز العديدة للخلايا الجذعية.

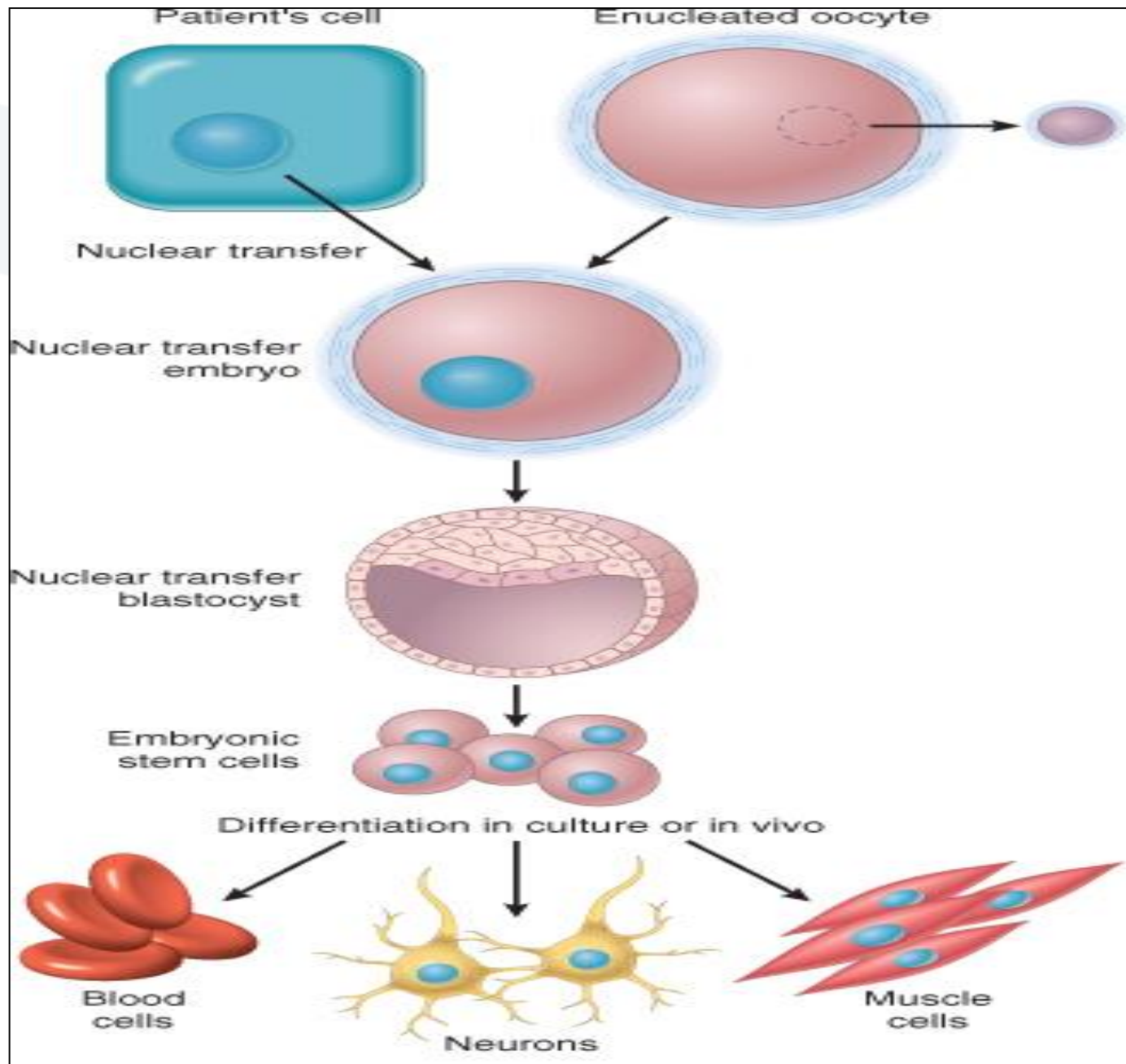
٤- **الأسلاف عديدة الأماكن** : وهي خلايا جذعية توجد في الأنسجة المختلفة مثل العضلات والدماغ والجلد وهي تملك امكانية تطورية واسعة الطيف وهي تتكاثر في المزارع الخلوية دون شيخوخة ويمكن لها أن تتمايز الى انماط خلايا الوريقات الجنينية الثلاث ولها أشكال جينية متشابهة يفترض أصلها المشترك.

تطبيقات الخلايا الجذعية في الطب والبيولوجيا

١- دراسة الإشارات الخاصة ومراحل التميز اللازمة لتطور العديد من الأنسجة .

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 التجديدي** ، يمكن أن تستخدم في المستقبل في إعادة تكاثر الأعضاء المتخرجة مثل الكبد بعد نخر الخلية الكبدية ، العضلة القلبية بعد الاحتشاء ، انتاج خلايا منتجة للأنسولين وغيرها.



دور الخلايا الجذعية في الاستتباب النسيجي

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

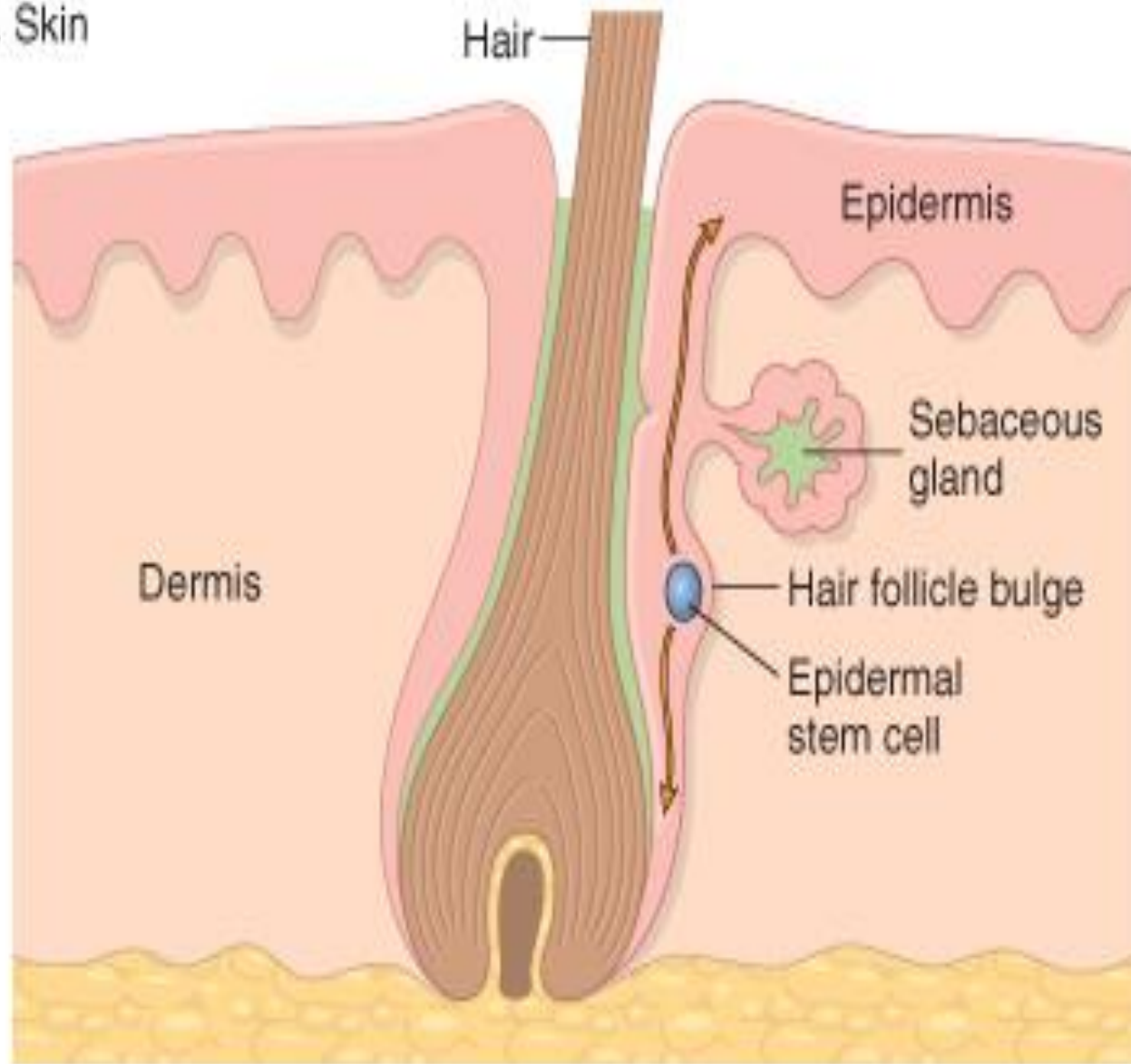
أمثلة: - يحتوي الكبد خلايا جذعية في **أقنية هيرينك** وهي تتمايز الى خلايا كبدية أو خلايا صفراوية بعد تعرض الكبد للأذى بسبب التهاب فيروسي أو سمي أو غيرها.

- يوجد خلايا جذعية عصبية كطلائع الخلايا العصبية في بعض مناطق الدماغ والتي تتكاثر وتتمايز الى خلايا عصبية عند التعرض للأذية.

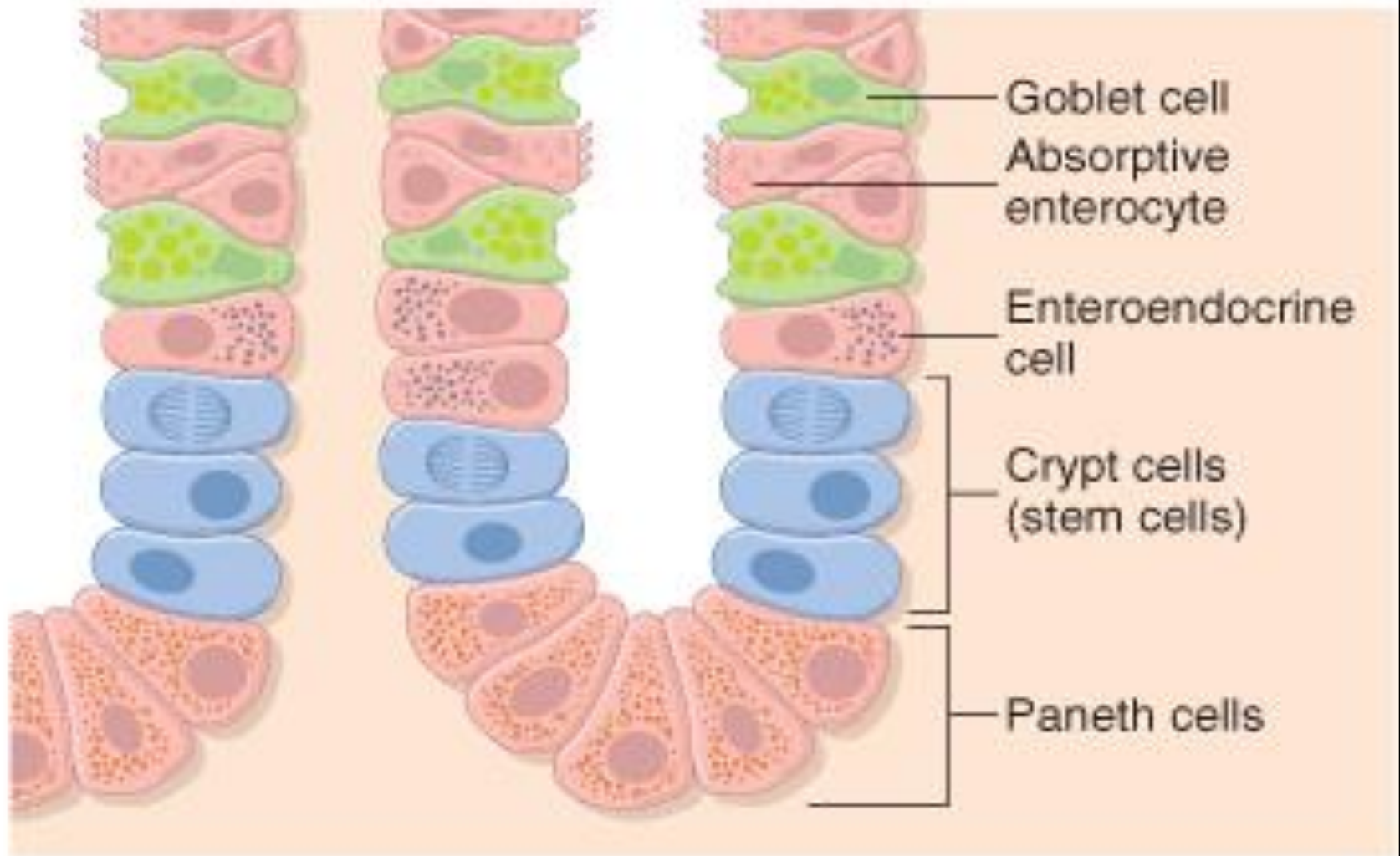
- يوجد خلايا جذعية تسمى **الخلايا النجمية** تحت الصفيحة القاعدية الخلوية العضلية وهي تتمايز لتعوض خلايا عضلية عند تعرض العضلة للأذى

- يتجدد النسيج الظهاري بعد الأذية بواسطة تكاثر وتمايز خلايا جذعية ظهرية توجد في قاعدة الظهارة .

A. Skin

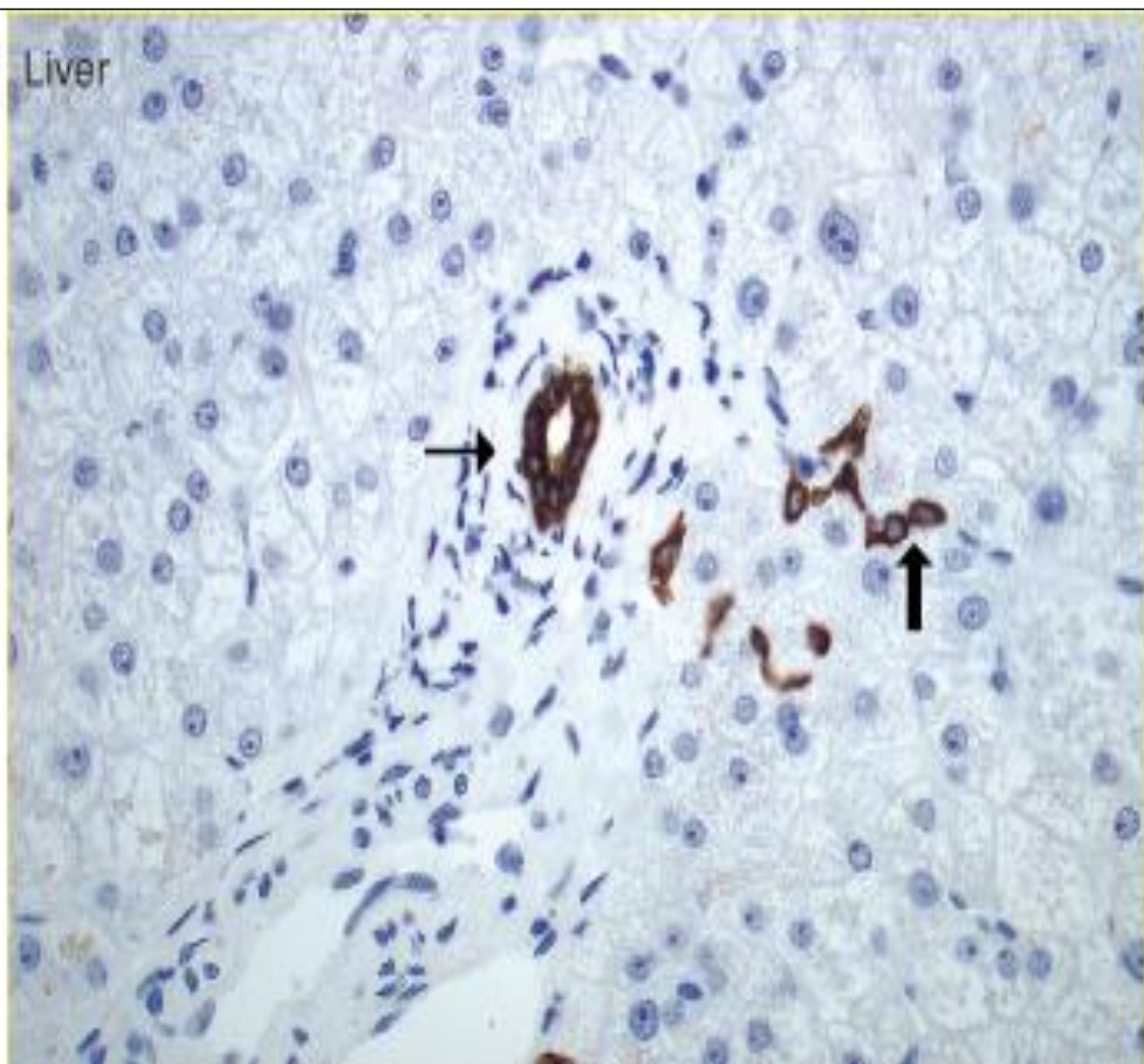


B. Intestine

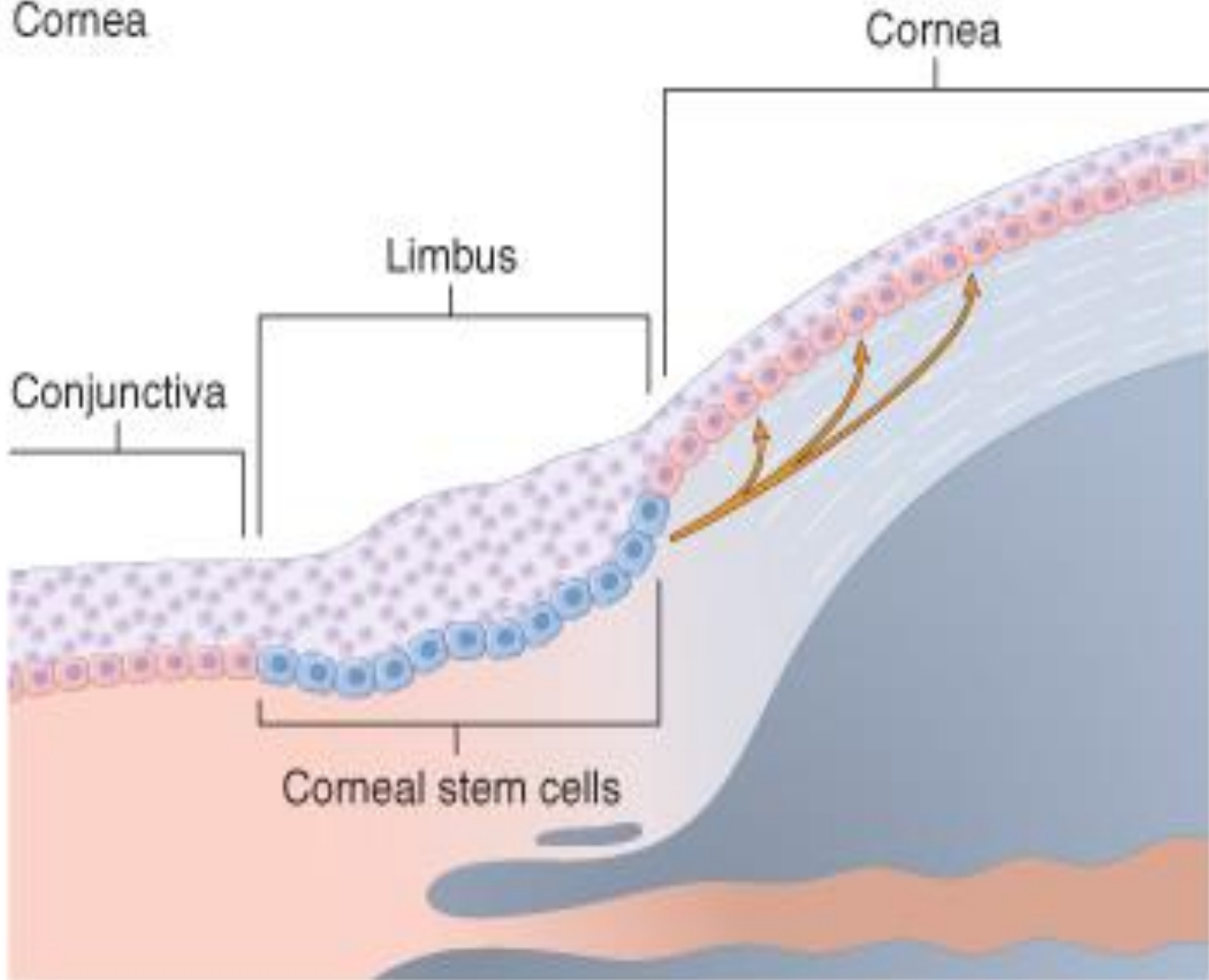


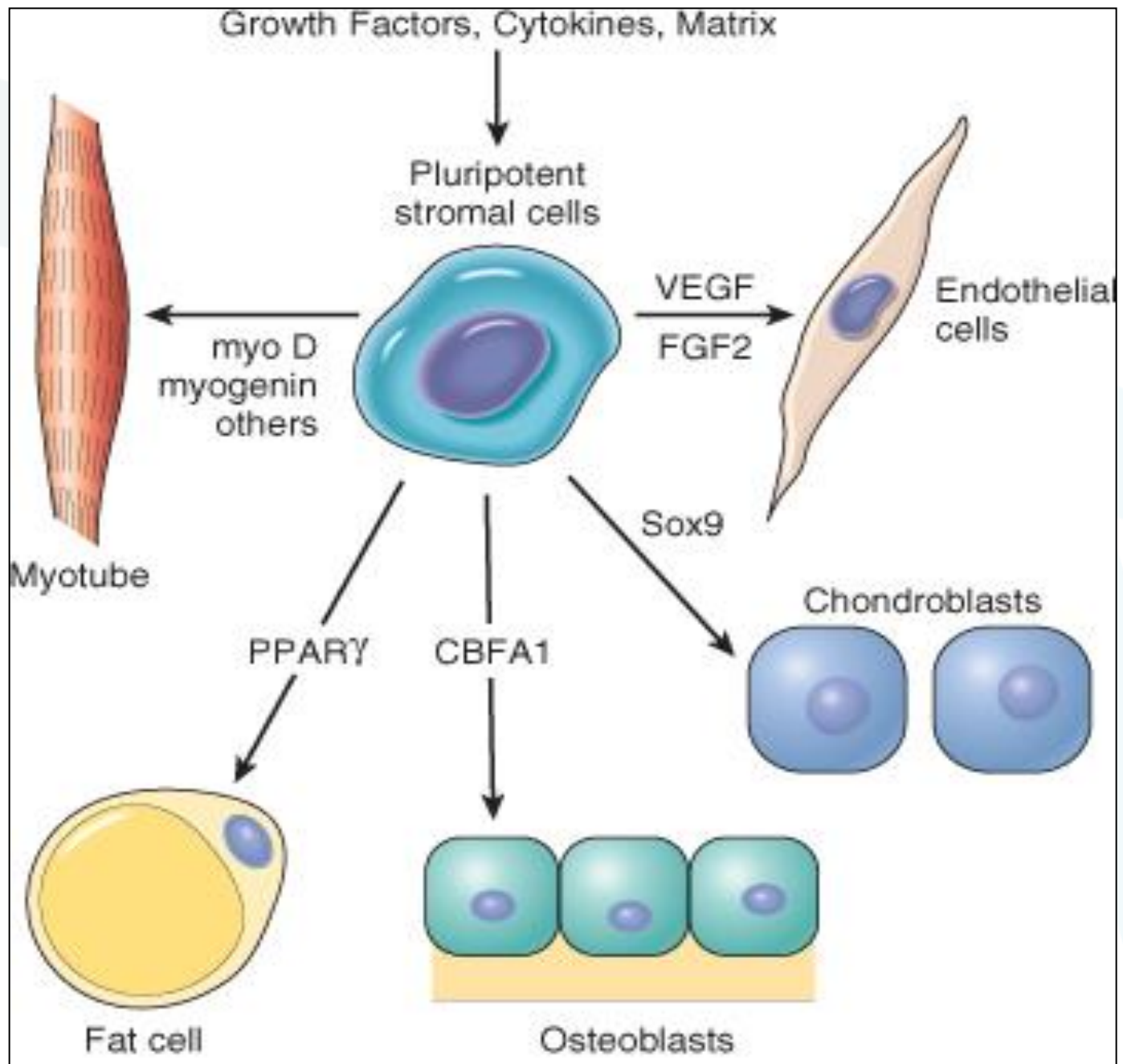
Intestinal stem cells

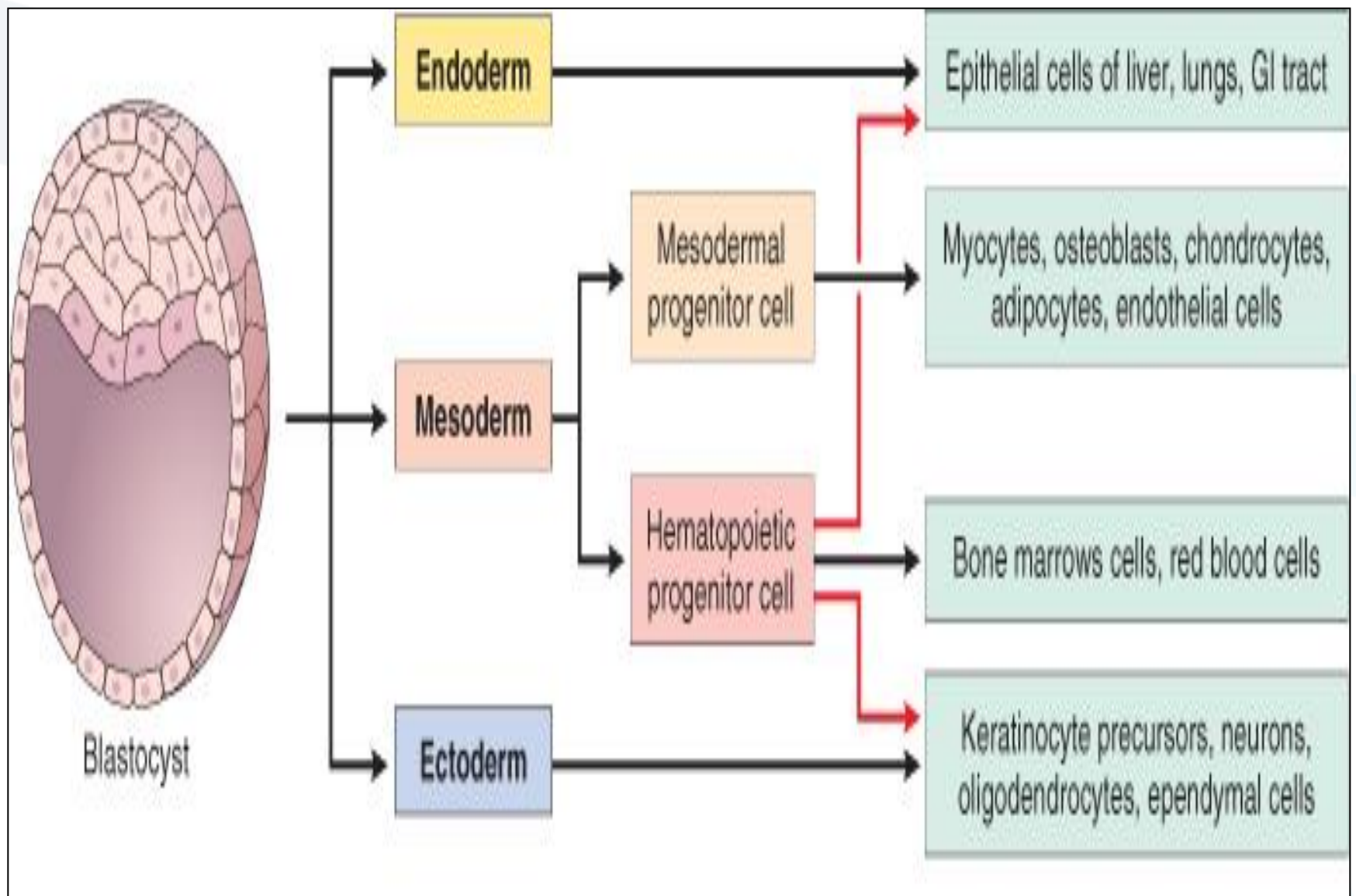
C. Liver



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 هدمية معينة.

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

أمثلة:

١- عامل النمو الظهاري الجلدي **Epidermal Growth Factor=EGF** مصدره الصفائح، البلاعم، اللعاب، البول، الحليب، البلازما.

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

٢- الأنترفيرونات **Interferons** مصدرها اللمفاويات والأرومات الليفية

وظائفها: تفعل البلاعم وتثبط تكاثر أرومات الليف وتنظم السيتوكينات.

٣- عامل النمو المتحول ألفا **Transforming Growth Factor Alpha=TGF-A** مصدره البلاعم واللمفاويات التائية والخلايا الكيراتينية والعديد من الأنسجة.

وظائفه: يحث تضاعف الخلايا الكبدية وخلايا ظهارية معينة

٤- عامل النخر الورمي **Tumor Necrosis Factor =TNF**

مصدره البلاعم والخلايا البدينة والتائيات

وظائفه: تفعيل البلاعم، تنظيم السيتوكينات.

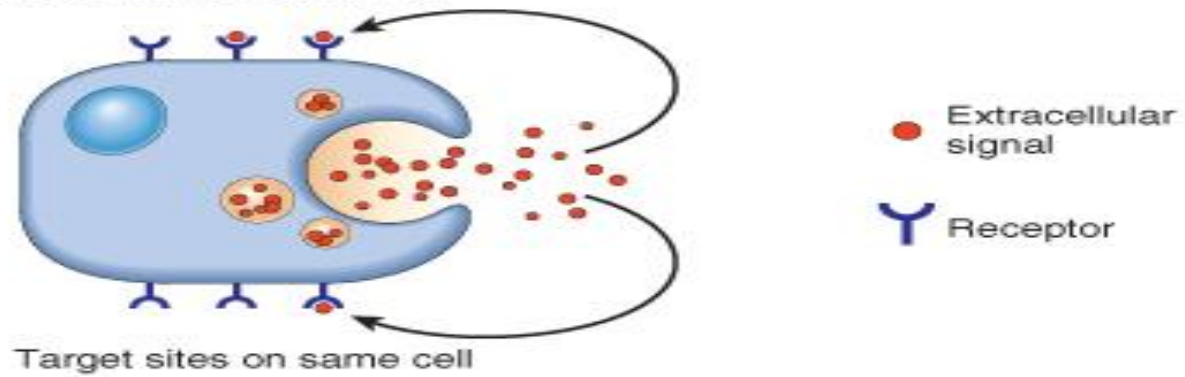
آليات الإشارة في التكاثر الخلوي

تتحد عوامل النمو مع مستقبلات نوعية هذا الاتحاد يؤدي لتحرر اشارات الى الخلايا الهدفية تحث هذه الخلايا على انتساخ جينات عديدة تكون صامتة في الحالة العادية ، انتساخ هذه الجينات يؤدي الى دخول الخلية في الدورة الأنقسامية

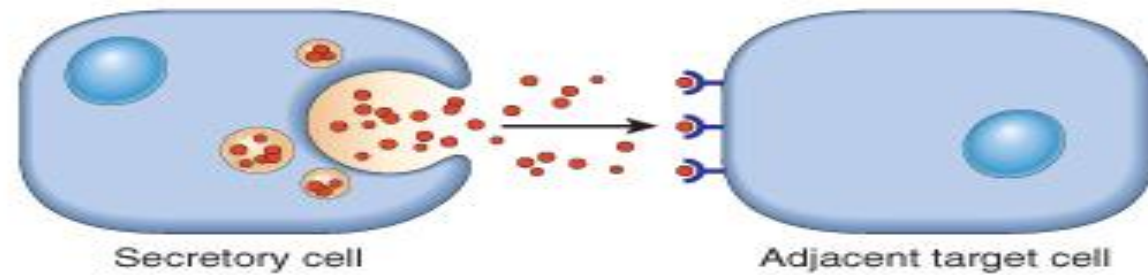
أشكال الاشارات :

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

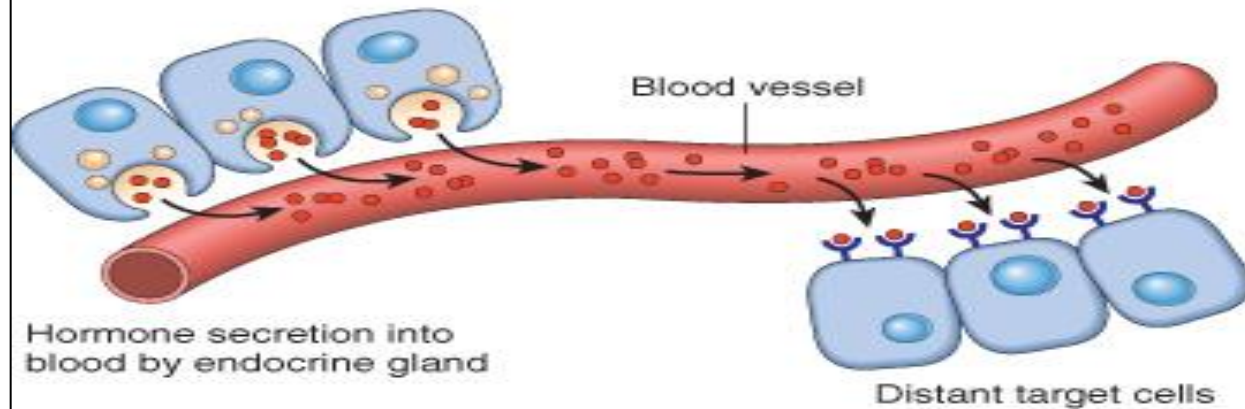
AUTOCRINE SIGNALING

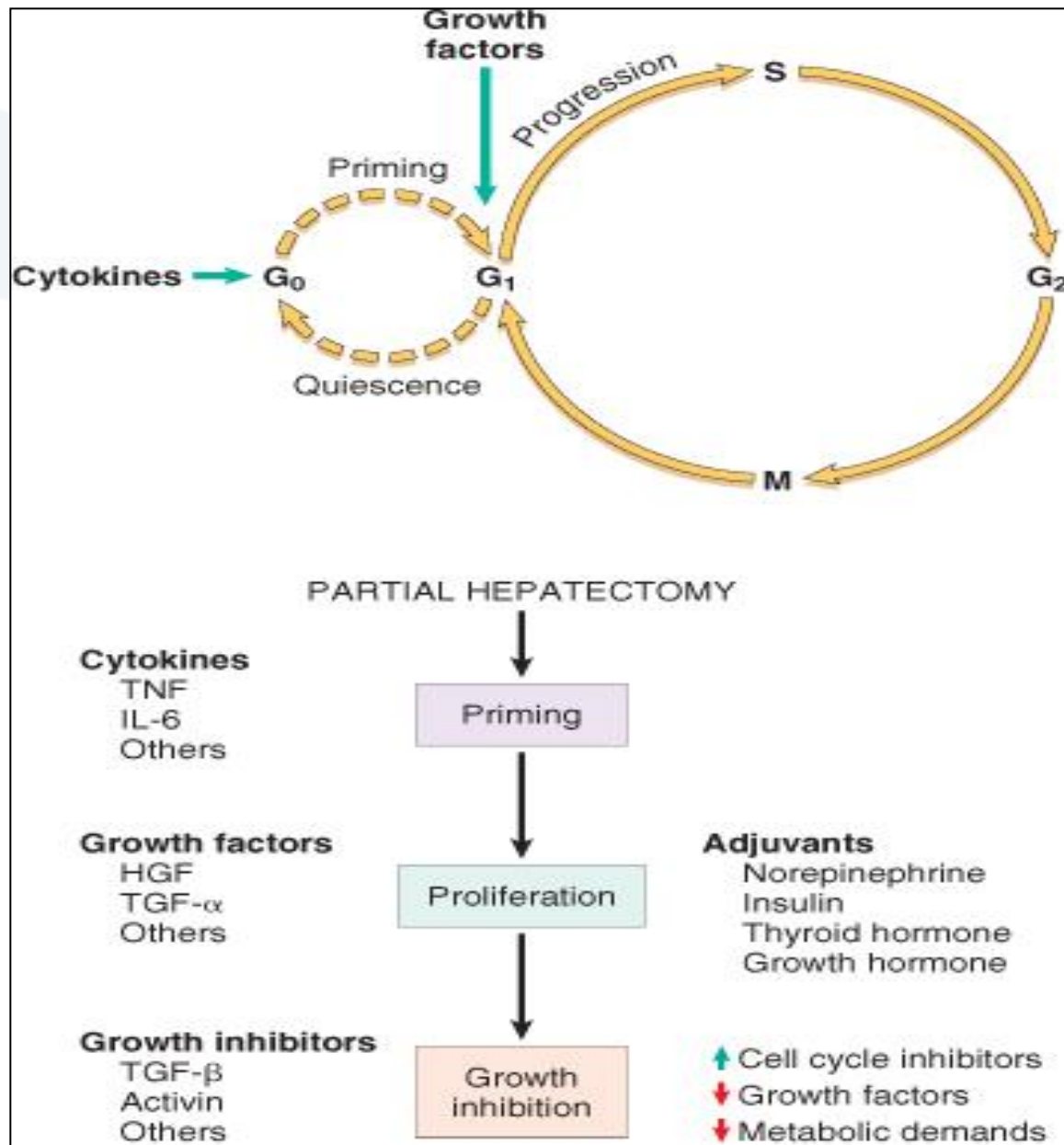


PARACRINE SIGNALING



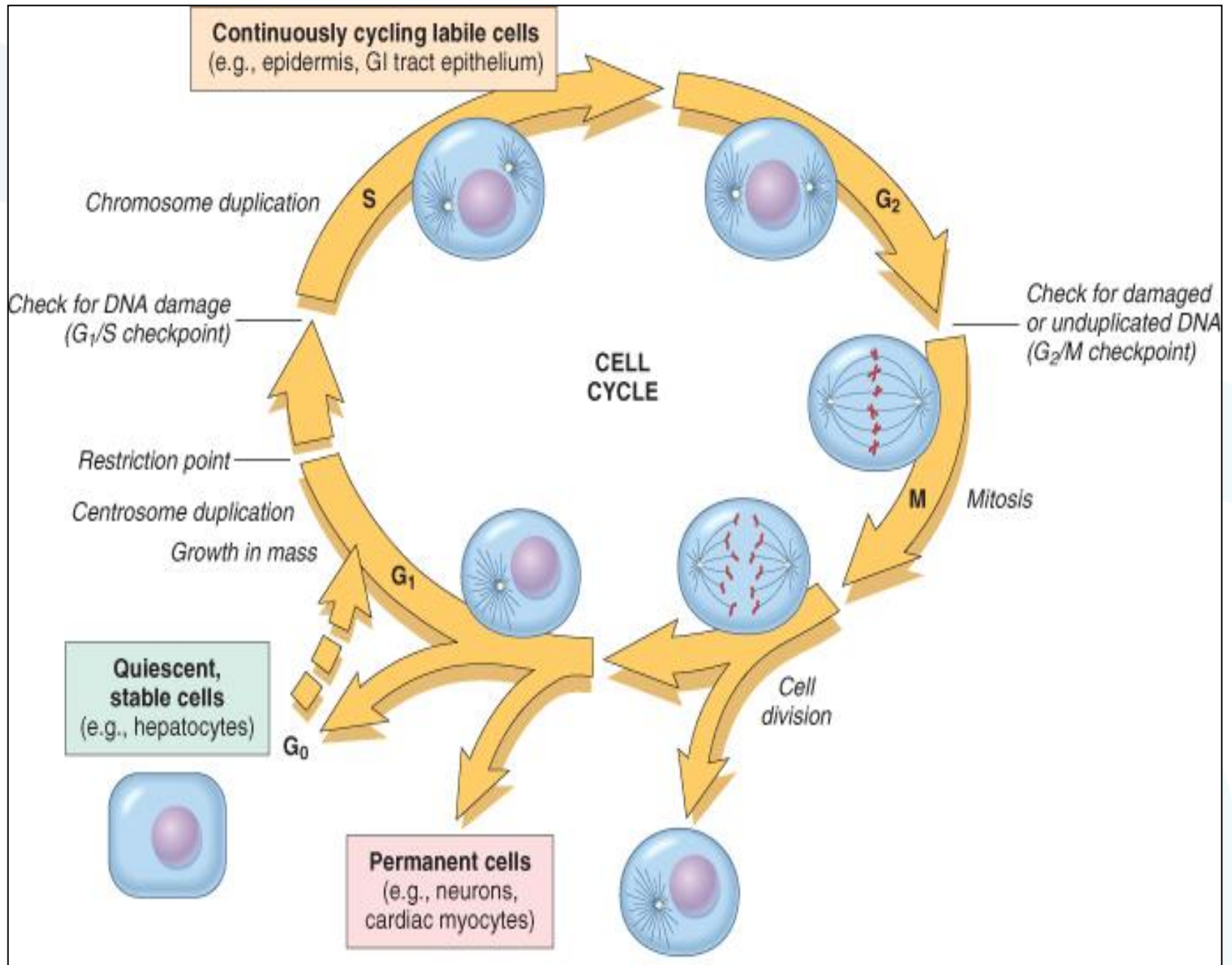
ENDOCRINE SIGNALING





الدورة الخلوية وتنظيم التنسج الخلوي

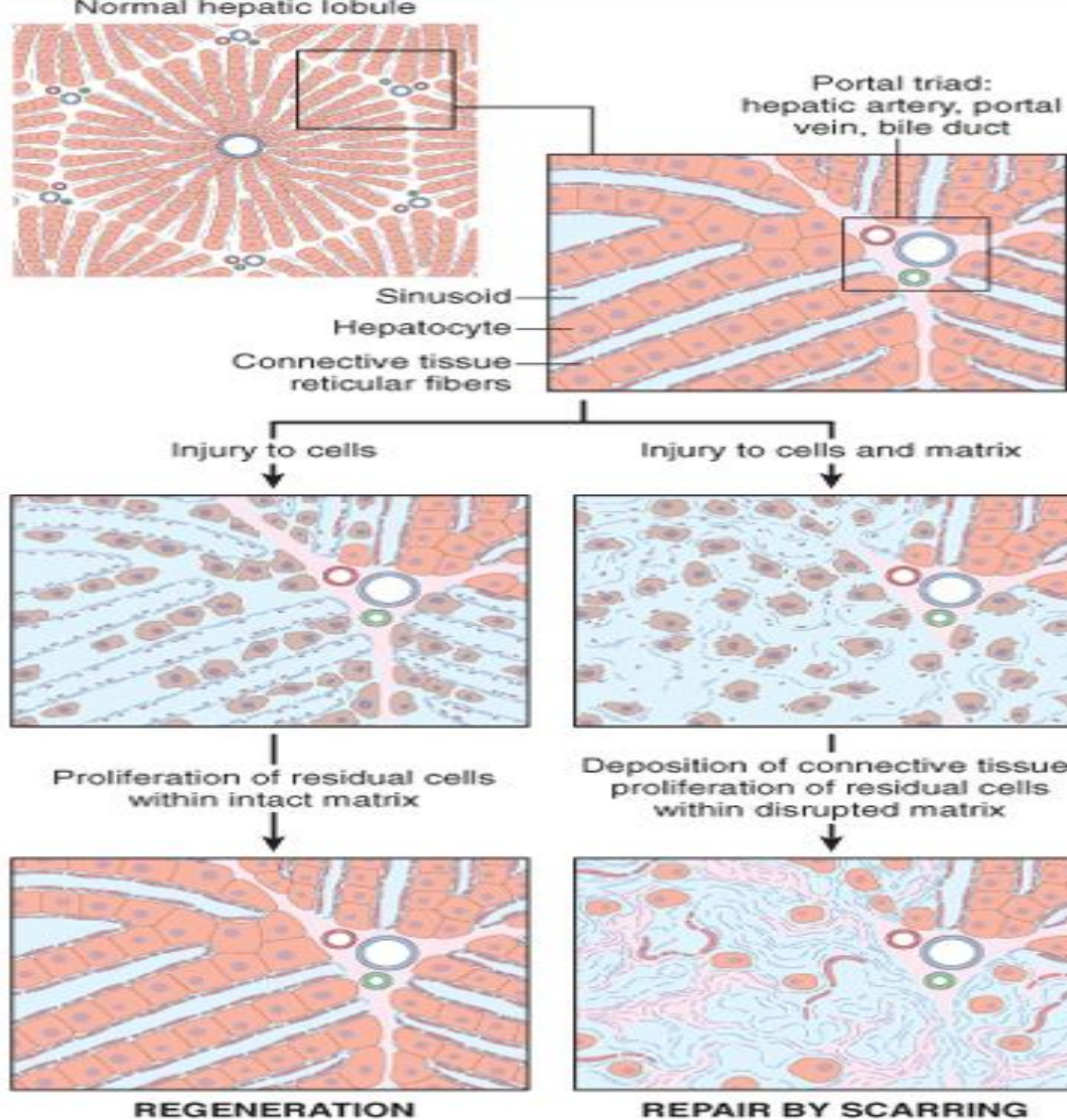
- تستعمل الخلية جينات تسمى Proto-oncogenes تعتبر مفاتيح تنظيم التكاثر الخلوي وعندما تصاب هذه الجينات بعيوب ما تتحول الى جينات ورمية oncogenes تدفع الخلية الى التكاثر الشاذ بدون ضابط وبدون الاستجابة لمثبطات التكاثر الخلوي والتي يعزى لها التكاثر السرطاني . تسير الخلية في سلسلة أحداث جزيئية عالية الدقة 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 (مفعلات ، مثبطات ، نقاط تفتيش) خلال العبور بين مراحل الانقسام. وتتوقف الدورة الخلوية بواسطة مثبطات هي ضرورية للاستتباب النسيج واستقراره .



آليات التجدد النسيجي

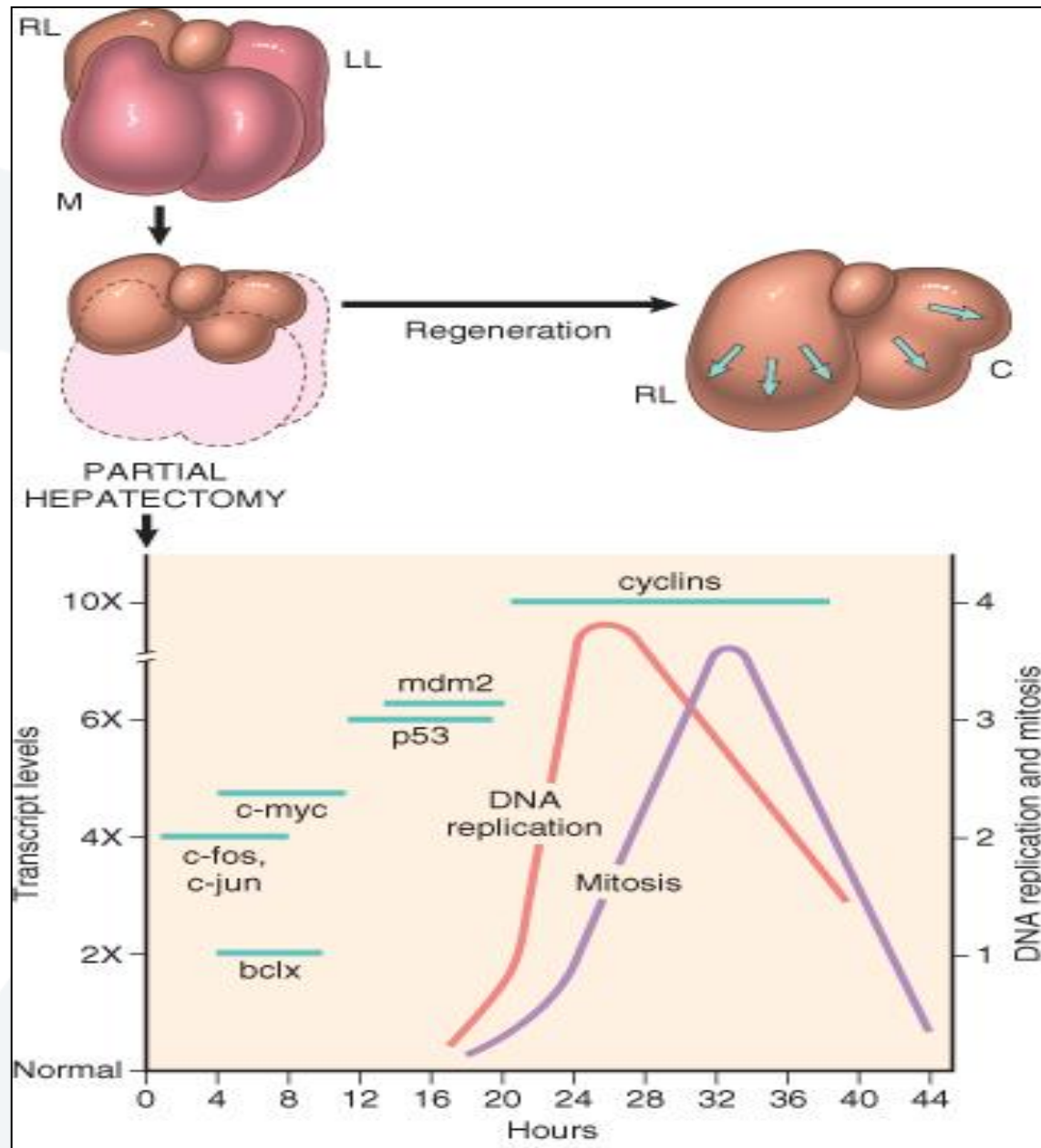
تتمكن بعض الحيوانات خاصة البرمائيات من تجديد أجزاء مختلفة من جسدها ، هذه الامكانية تعزى الى :

- ١- امكانية عودة بعض الخلايا الساكنة الى دورة الخلية .
 - ٢- القدرة العالية للخلايا الجذعية على التكاث والتمايز الى خلايا الأنسجة المختلفة .
- أما عند الثدييات والإنسان تتم عملية التجدد بواسطة عملية **النمو المعاوز** التي تستعمل فرط التنسج والضخامة .
- مثلا تتضخم النفرونات في الكلية عند استئصال الكلية الأخرى . تتضاعف خلايا الكبد وتكبر الفصوص الكبدية بعد استئصال جزء من الكبد.



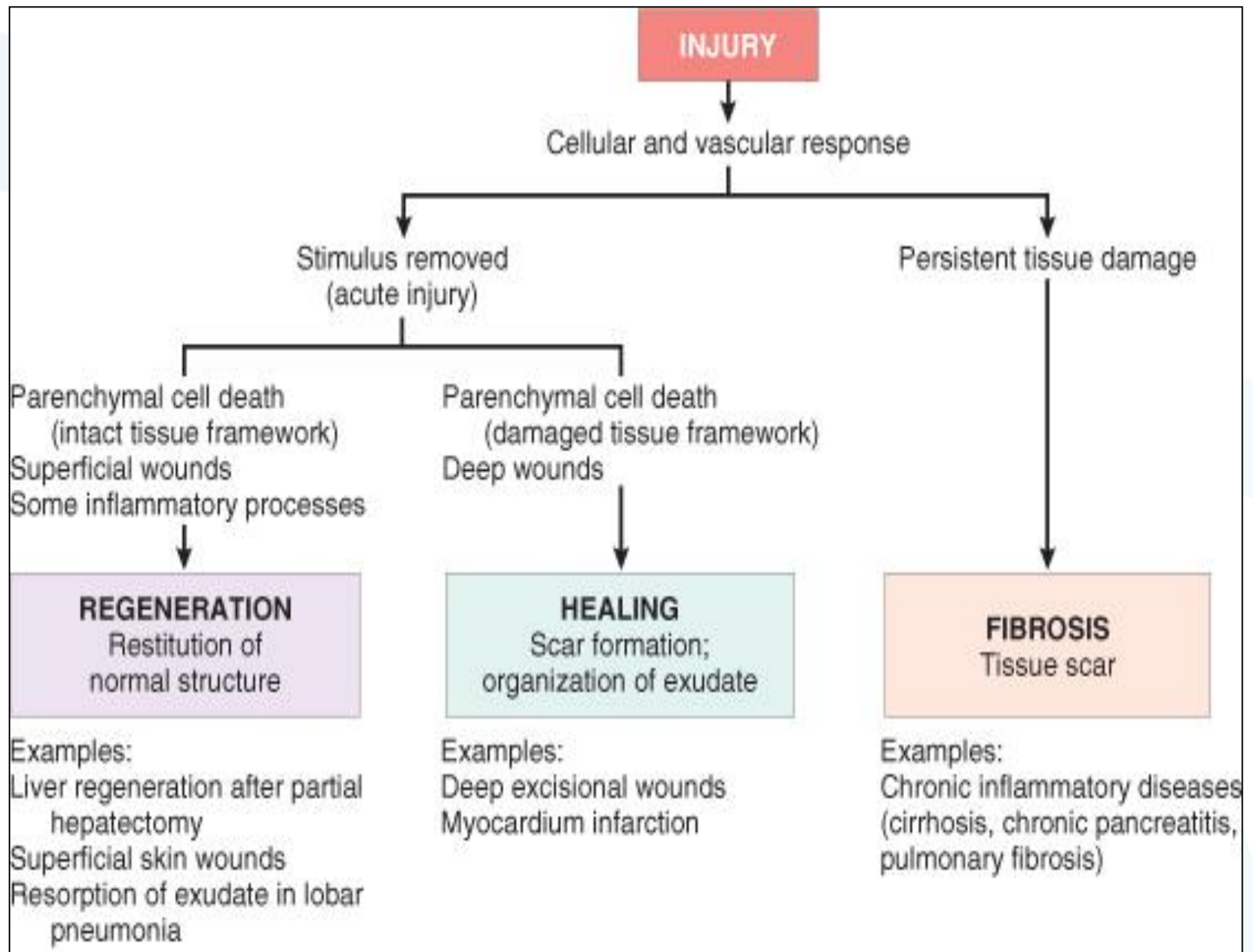
© Elsevier. Kumar et al: Robbins Basic Pathology 8e - www.studentconsult.com

Figure 3-1 Mechanisms of tissue repair. In this example, injury to the liver is repaired 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 للأذية البدئية وتملاً مكان الأذى خلايا التهابية متنوعة – عدلات لمفاويات مصوريات وبالعات وغيرها ثم يبدأ تشكل النسيج الحبيبي الالتهابي وزيادة توضع أرومات الليف وأوعية فتية بالاضافة الى الخلايا الالتهابية . مع تقدم الحالة يزداد توضع أرومات الليف وتشكل خلايا ليفية ويزداد توضع الكولاجين وبروتينات المطرق الخلالي وتراجع 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.



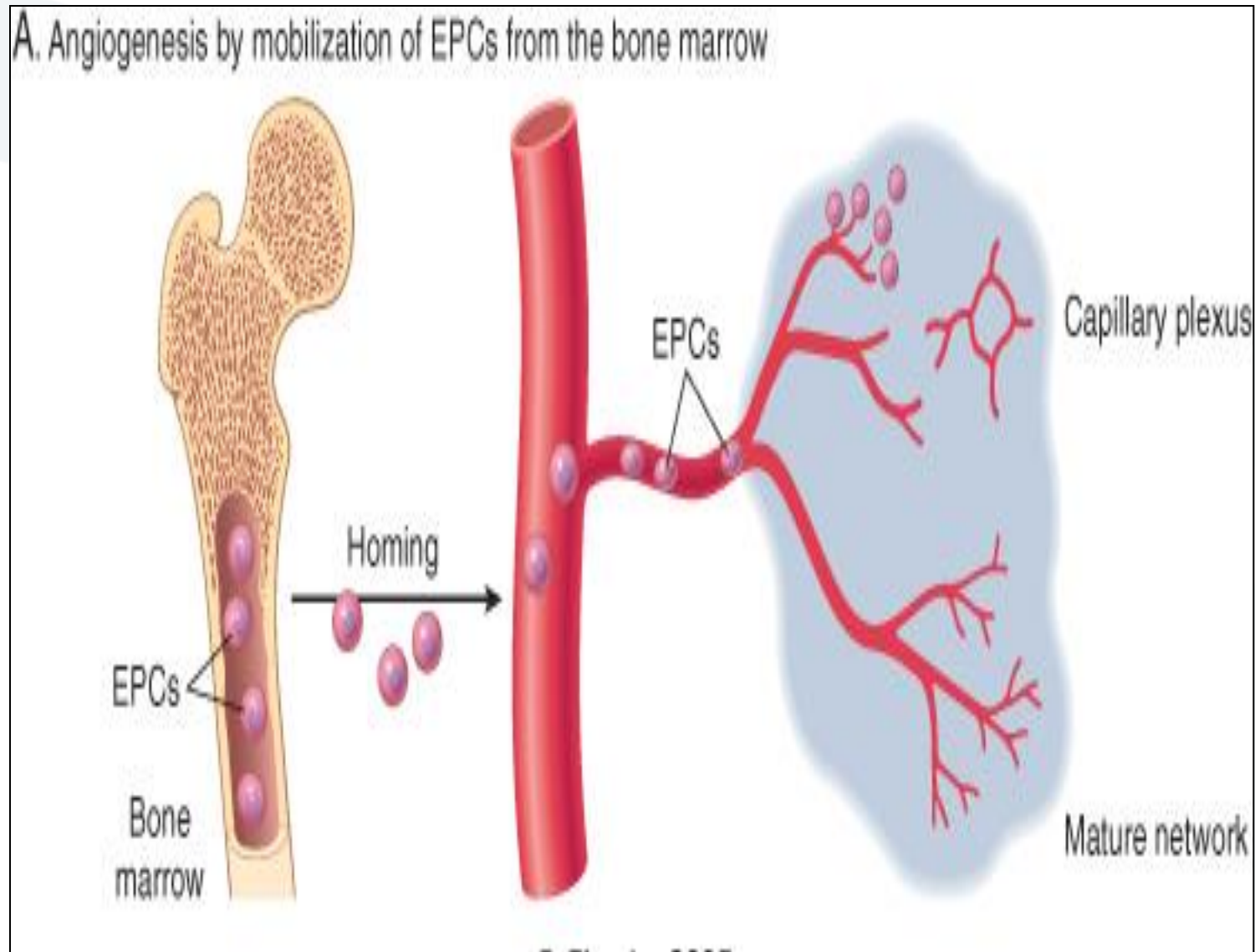
مراحل تشكّل الندبة

- ١- هجرة الأرومات الليفية وتكاثرها.
- ٢- توضع الكولاجين و بروتينات المطرق الخلالي.
- ٣- إعادة التشكيل النسيجي بواسطة التوازن بين صنع وتفكيك عناصر المطرق الخلالي وتشكيل نسيج كولاجيني متين.

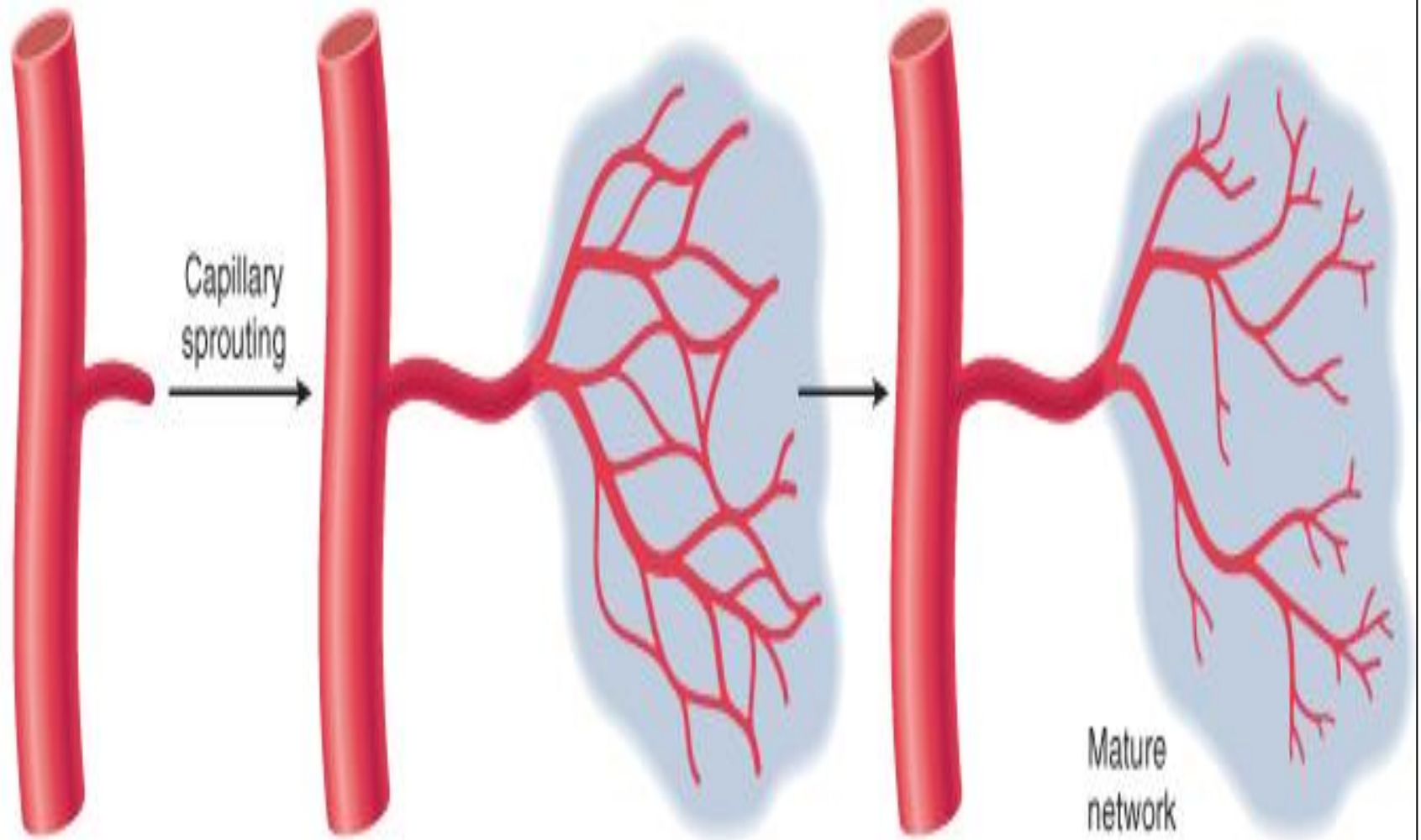
التنشؤ الوعائي

- يحصل تشكل الأوعية الفتية من طلائع الخلايا البطانية أثناء تشكل الأنسجة الجنينية وعند البالغين . يعتبر التنشؤ الوعائي مهم في تقدم العملية الالتهابية وتشكل التليف والنمو الورمي وتوعية الأنسجة الأقفارية.
- **التنشؤ الوعائي من طلائع الخلايا البطانية :** كشف أن الخلايا شبه الأرومية الوعائية تخزن في نقي العظم وتستدعى الى الأنسجة لتبدأ عملية التنشؤ الوعائي الجديد وهي لها دور في إعادة تشكل البطانة الوعائية للزروع وإعادة توعية الأعضاء الاقفارية والجروح الجلدية والأورام .
- **التنشؤ الوعائي من أوعية موجودة مسبقا :** تبدي العديد من عوامل النمو فعالية مولدة للأوعية خاصة عامل النمو VEGF و Angiopoietins . يحصل توسع وعائي وزيادة نفوذية الوعاء ثم تفكك بروتيني لجدار الوعاء الأصلي بالخمائر الحالة للبروتين ثم هجرة الخلايا البطانية باتجاه المنبه المولد للأوعية ثم تكاثر الخلايا البطانية وتمايزها خلف الخلايا المتقدمة وتشكل وعاء شعري ثم يتم استدعاء الخلايا المحيطية والعضلية الملساء لتدعم محيط الوعاء.

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



B. Angiogenesis from pre-existing vessels



اندمال الجروح الجلدية

اندمال الجروح هي استجابة ليفية تكاثرية تتوسط فيها عوامل النمو والسيتوكينات

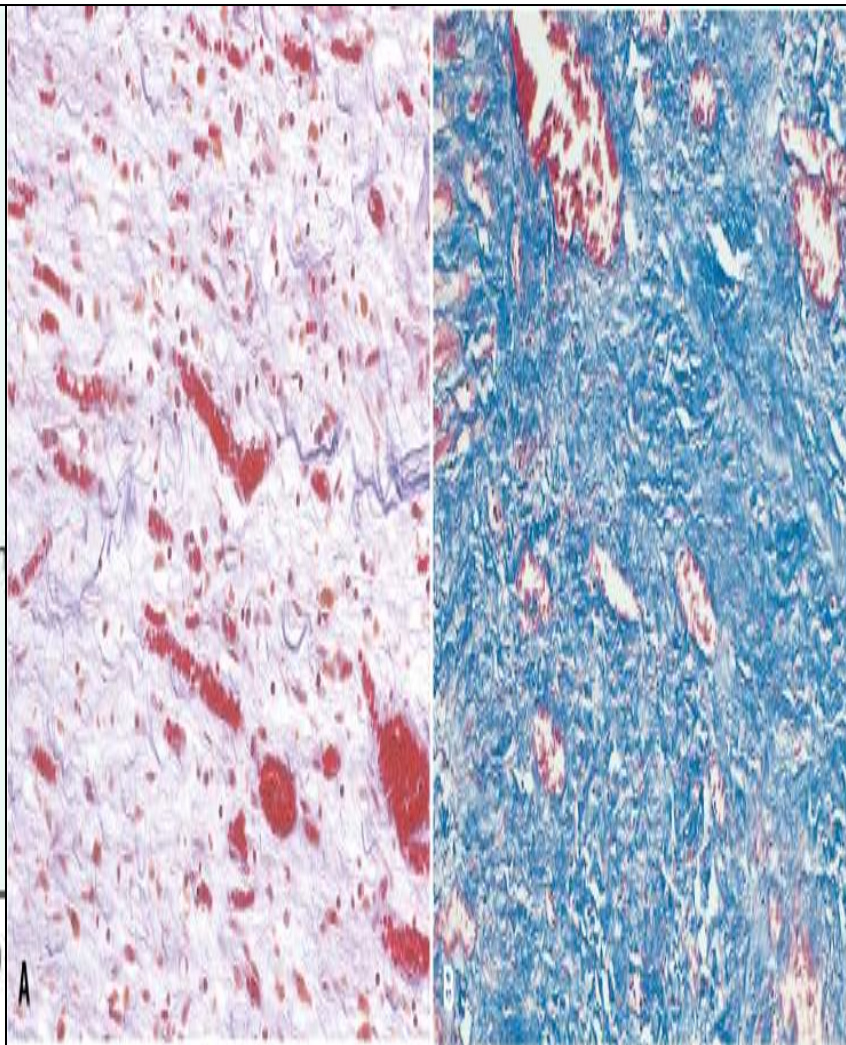
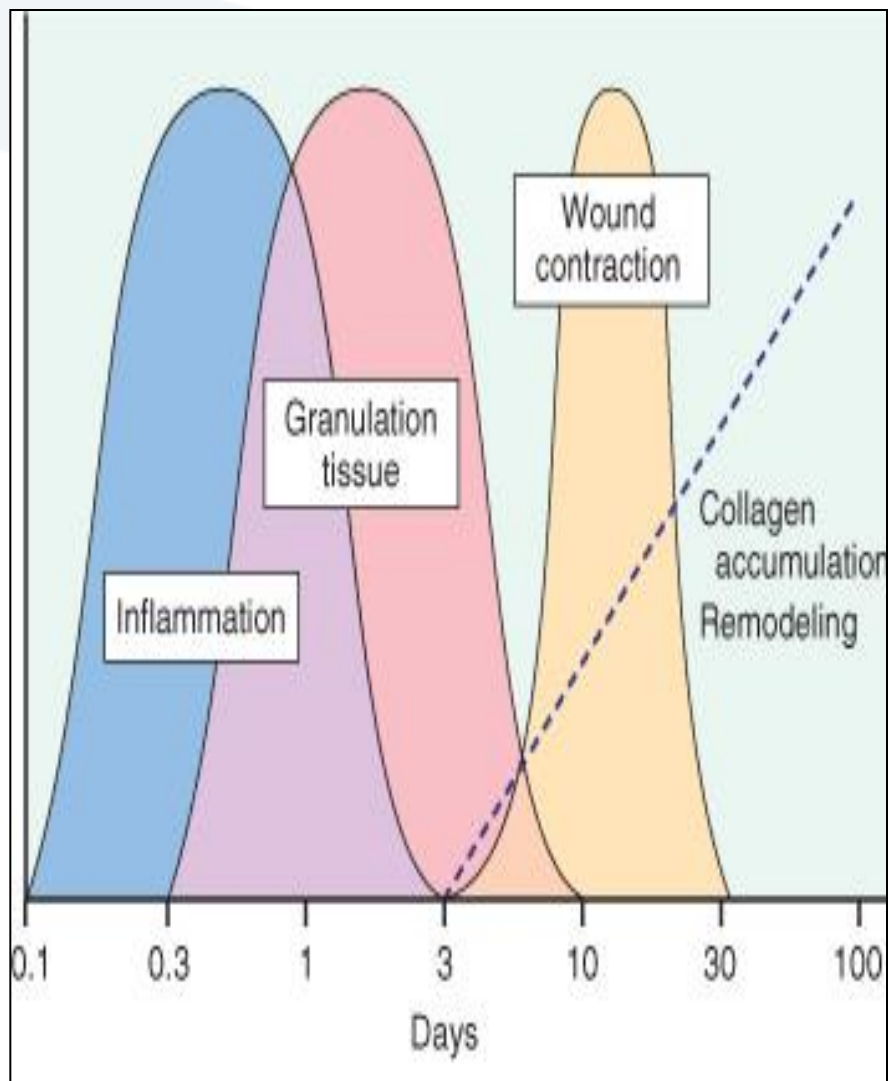
١- **الالتام البدئي (جروح ذات حواف قطع متقابلة):** عندما تكون حواف الجرح متقابلة ونظيفة يملأ مكان الجرح بدم متخثر وفيبرين وعناصر دموية ثم تحدث سلسلة من الحوادث المشكلة للكولاجين وتغطي حافة الجرح بخلايا ظهارية متكاثرة ويتم الشفاء بدون تشكل ندبة معيبة.

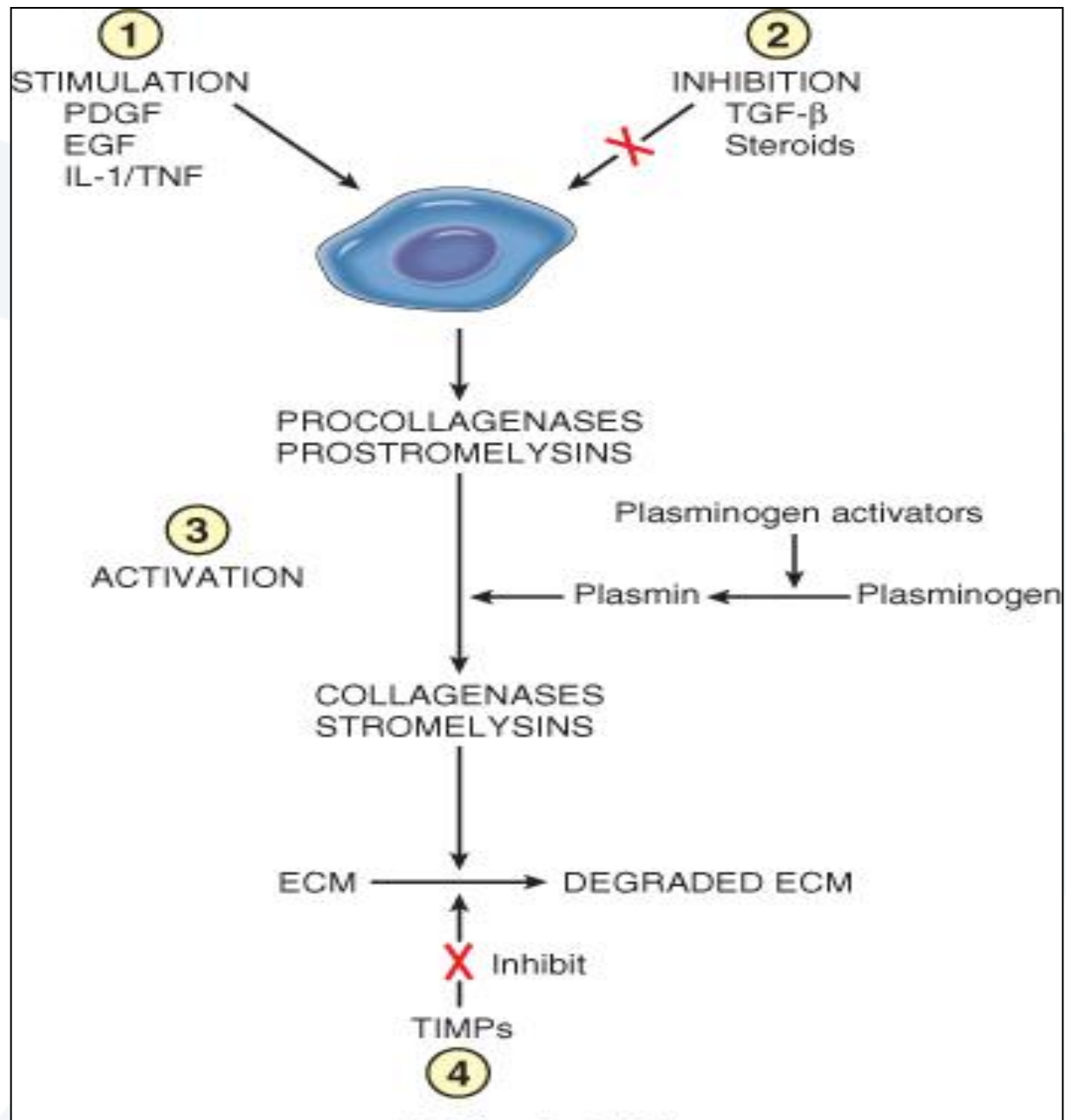
٢- **الالتام الثانوي (جروح مع حواف منفصلة أو ضياع مادي):** هنا يتوسط نسيج حبيبي التهابي اللذي ينتج ندبة كولاجينية وانكماش الجرح ثم تغطي الندبة ظهارة جلدية رقيقة.

العوامل الجهازية المؤثرة على اندمال الجروح:

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

العوامل الموضعية المؤثرة على اندمال الجروح: الالتان ، الاعاقة الميكانيكية ، أجسام أجنبية ، شكل الجرح وموضعه

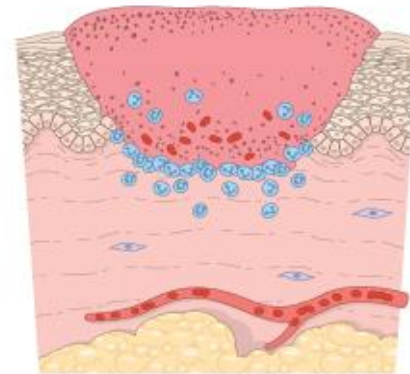
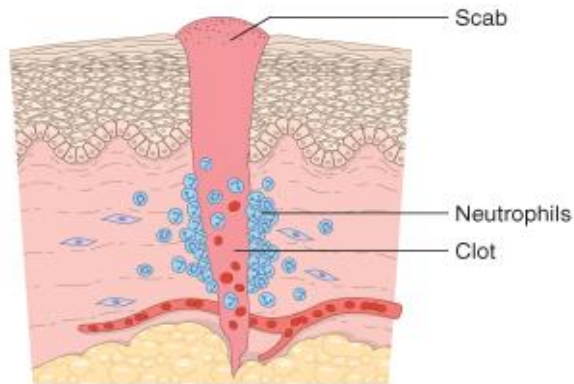




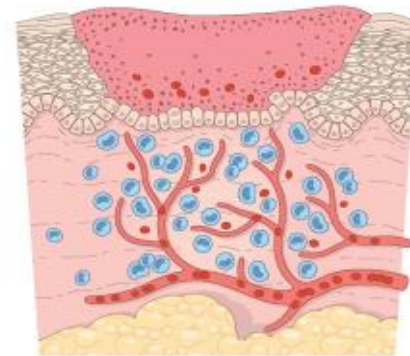
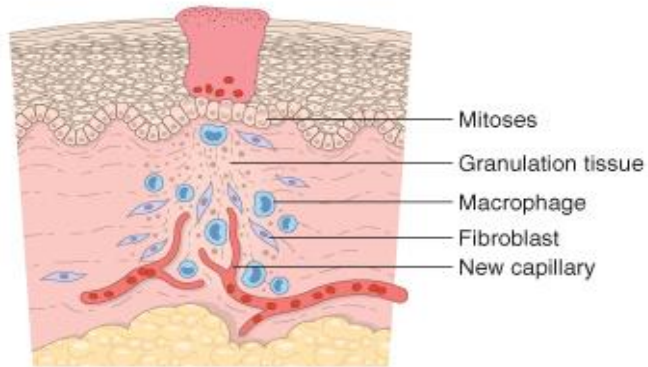
HEALING BY FIRST INTENTION

HEALING BY SECOND INTENTION

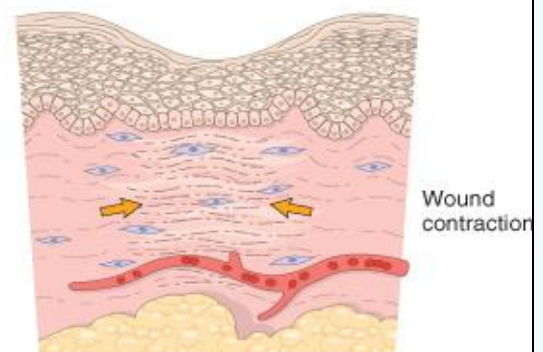
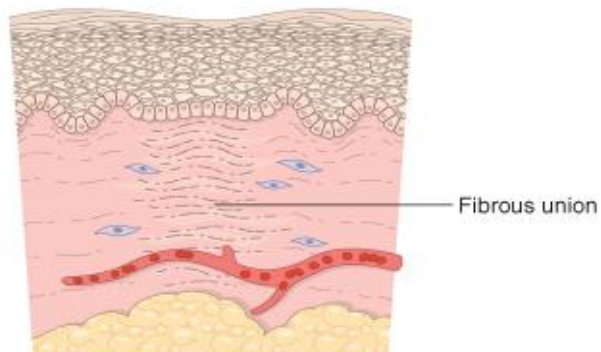
24 hours



3 to 7 days



Weeks



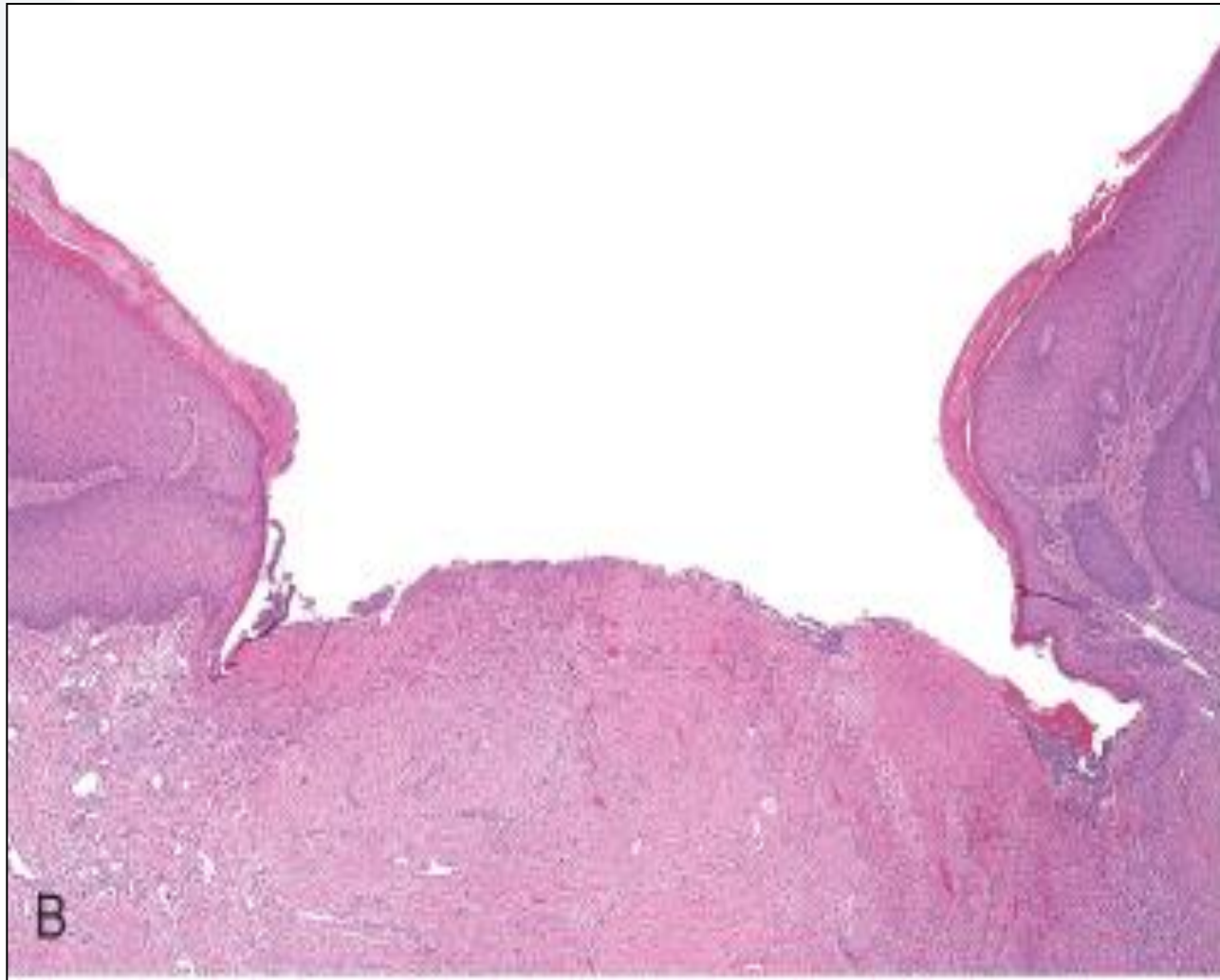
اختلاطات اندمال الجروح

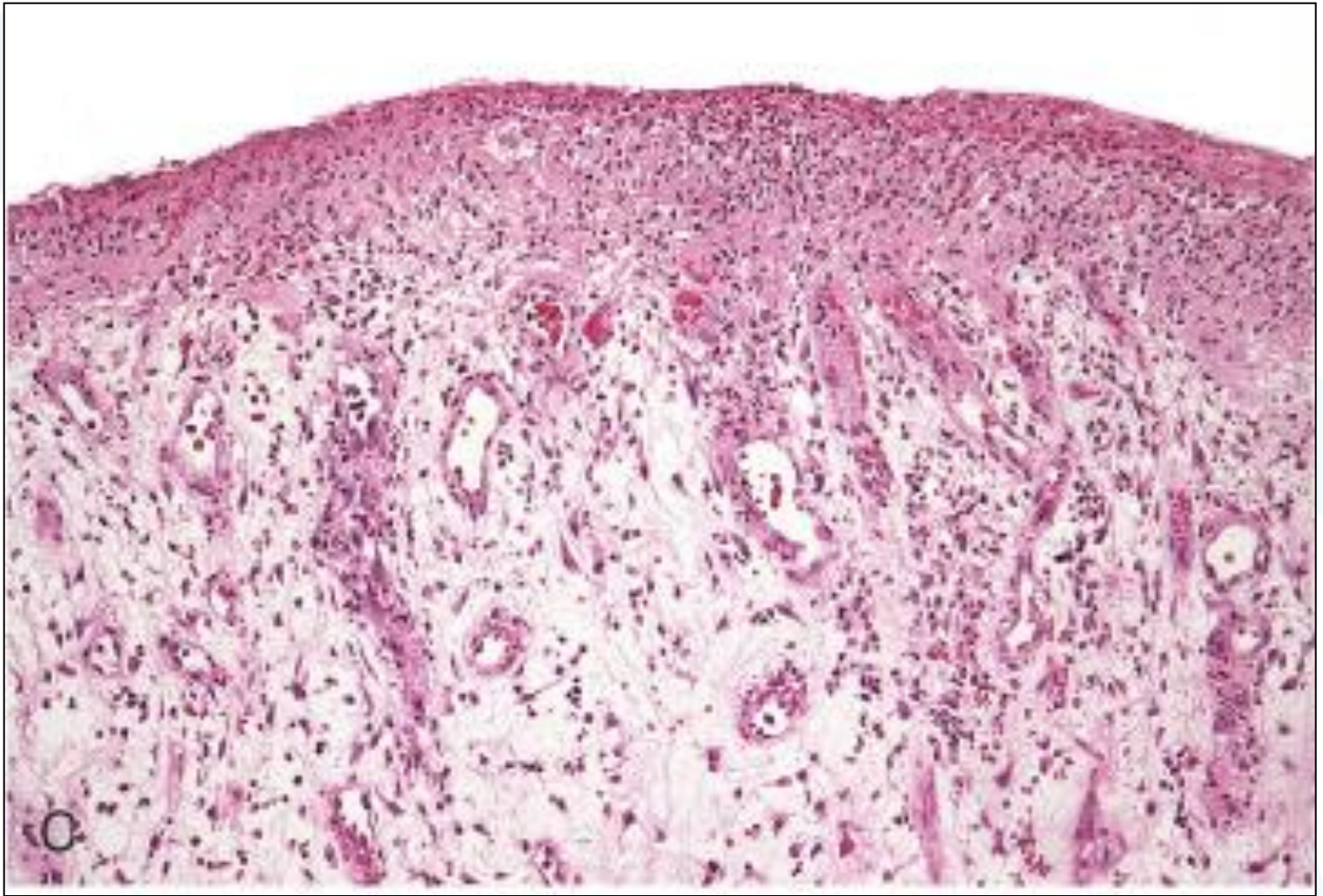
- ١- **نقص تشكل الندبة:** تقرح الجرح ، تمزق الجرح (مثل العمليات الجراحية على جدار البطن) ، تقرح الجروح في المناطق الفاقدة للتعصيب .
- ٢- **فرط تشكل النسيج الكولاجيني:** في بعض الحالات يحصل تكون زائد لمركبات النسيج الندبي ويمتد الخارج حدود الجرح وهذا يسمى الجدرة (Keloid) وهي تظهر عند اشخاص لديهم استعداد 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 الانكماشات:** 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 ، والانكماشات شائعة أيضا بعد الحروق الشديدة .

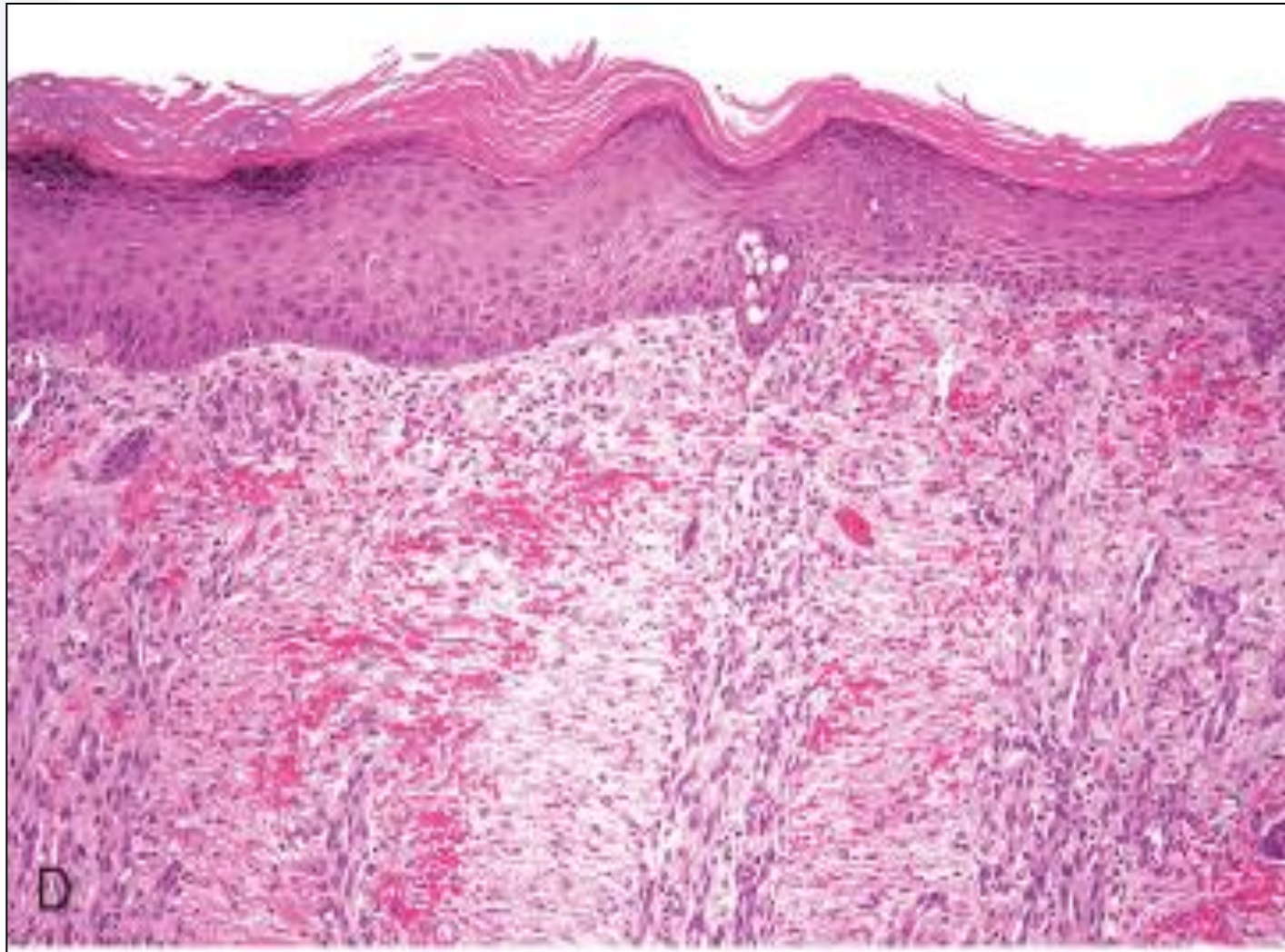
عوامل اعاقه اندمال الجروح

- 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 الستيروئيدات ، العلاج المضاد للخلايا ، العلاج بالصادات الحيوية ، الهرمونات ، مرض السكري ، السرطانات ، السمنة ، نقص الأكسجة ، نقص فيتامين ، نقص المعادن (النحاس والزنك) .

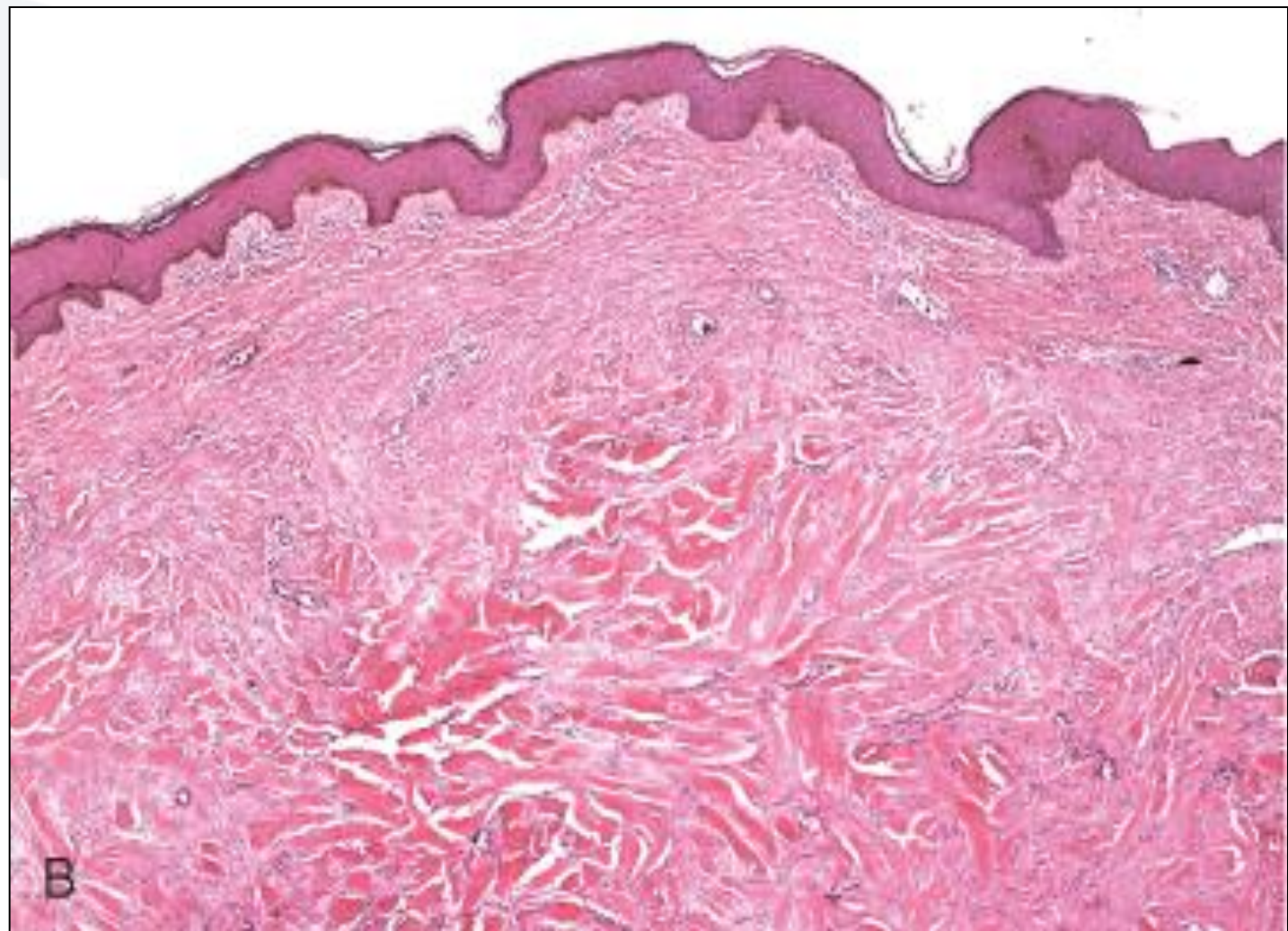








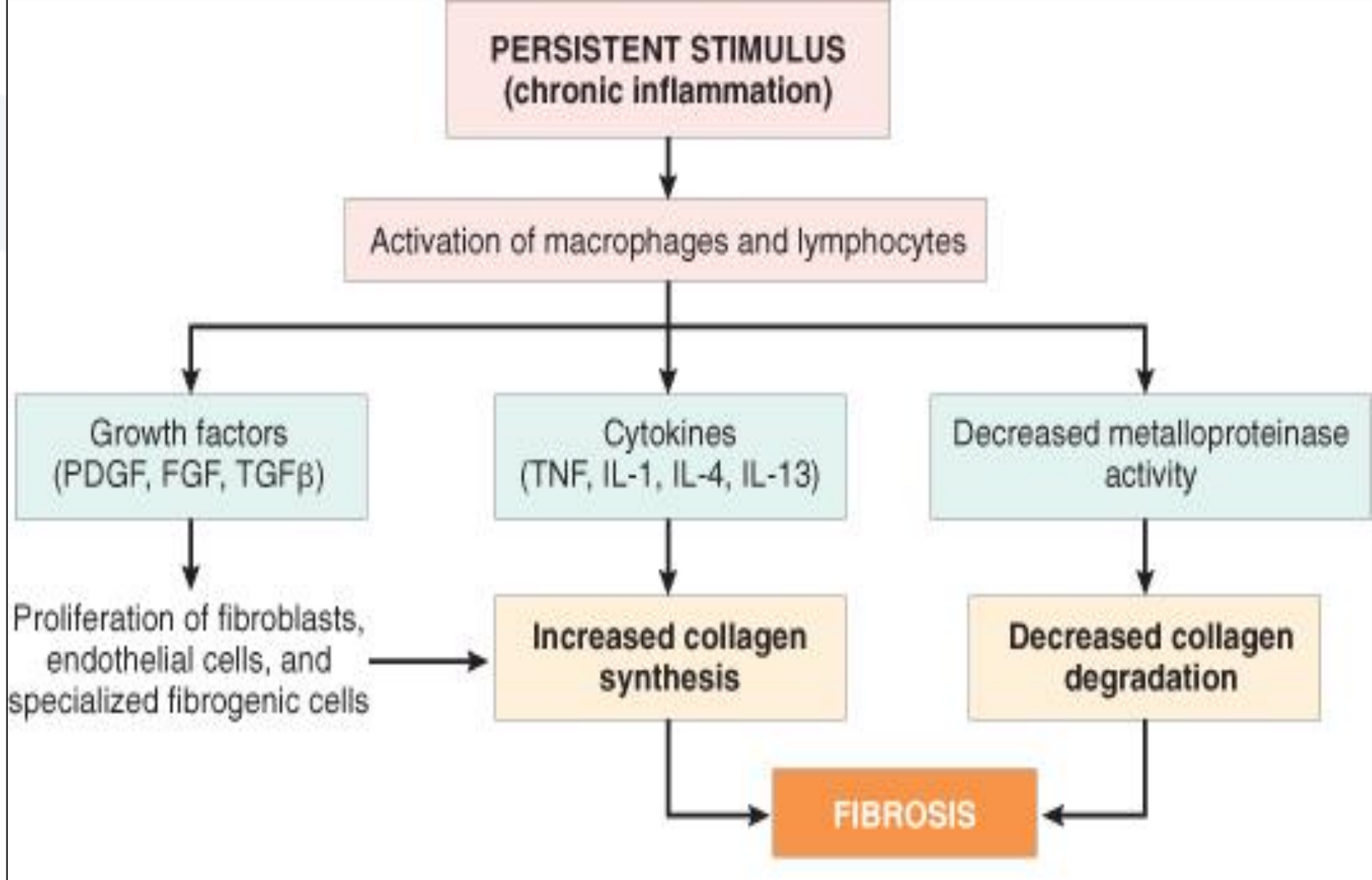




التليف Fibrosis

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

أمثلة : التهاب المفاصل الرثياني ، التليف الرئوي في أمراض الرئة الخلالية المزمنة ، التشمع الكبدي ، الأشعاع المستعمل في علاج السرطانات وغيرها .



Development of Fibrosis in chronic inflammation