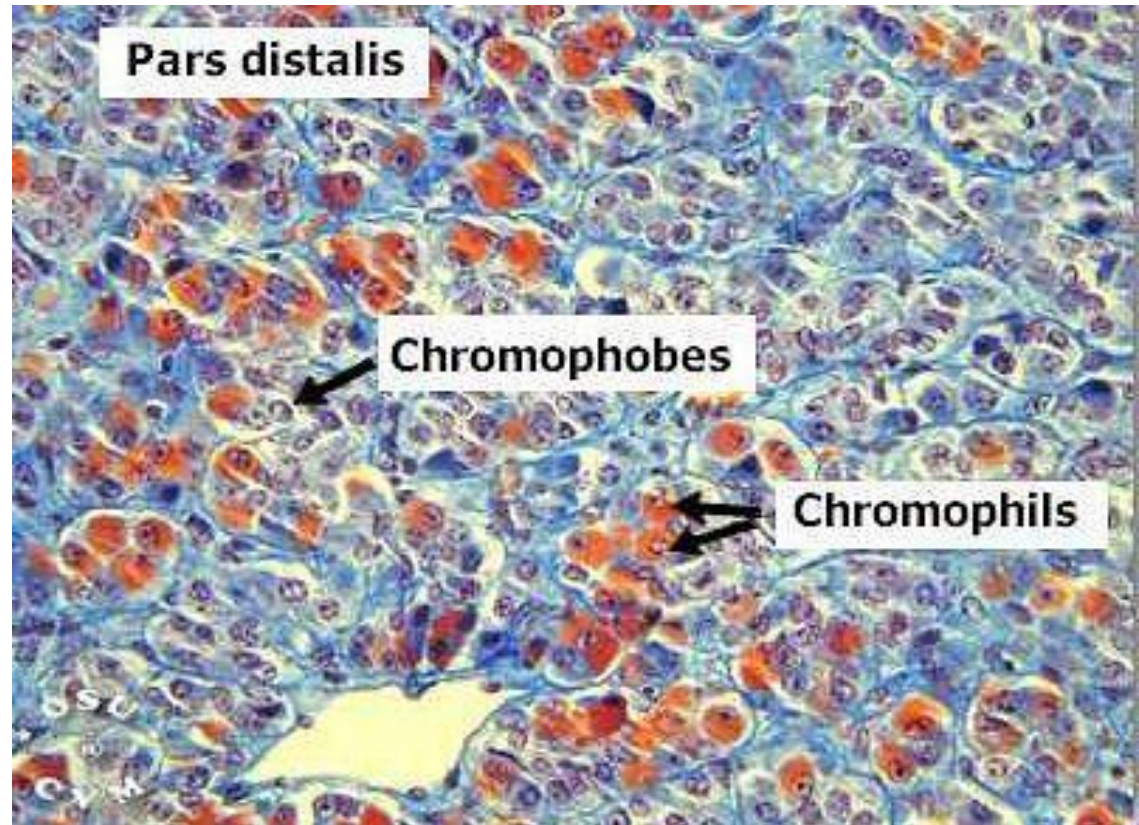
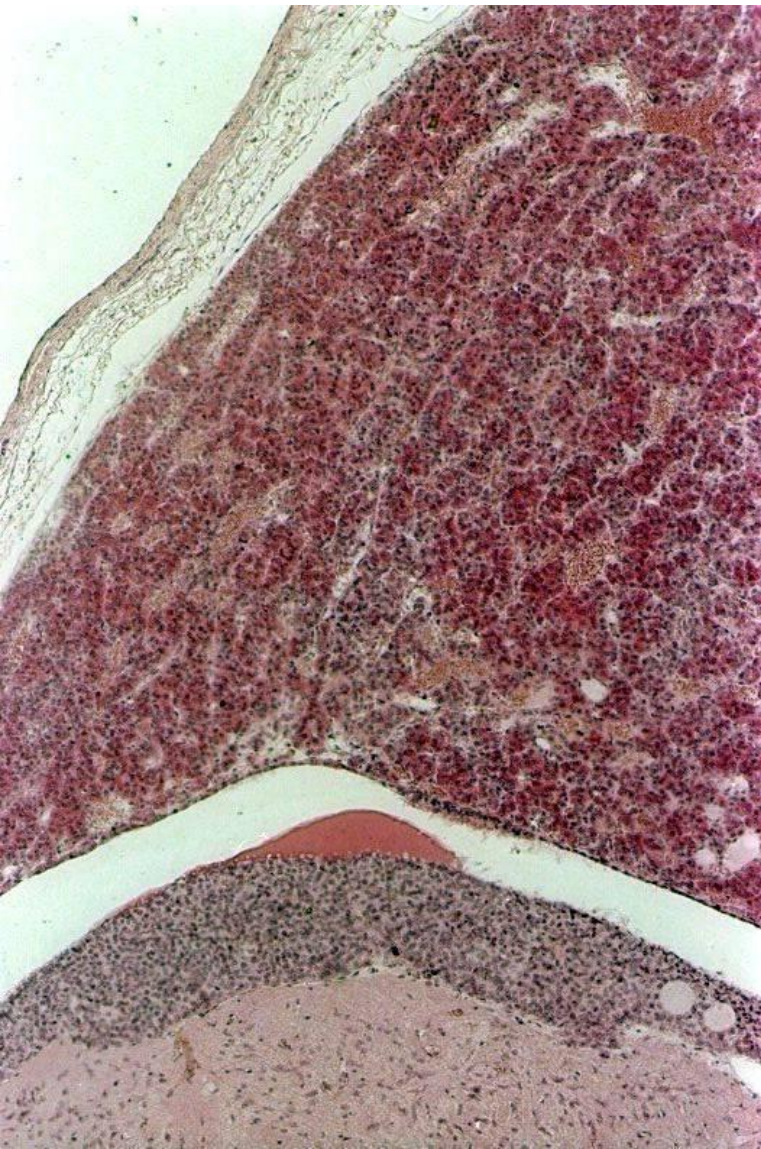


Регенерация в органах эндокринной системы. Регенерация гипофиза



Физиологическая и репаративная регенерация гипофиза

- Физиологическая регенерация аденогипофиза происходит за счет хромофобных клеток, на долю которых приходится около 60% аденогипофиза. В цитоплазме хромофобных клеток отсутствуют секреторные гранулы, вследствие чего на гистологических препаратах они плохо окрашиваются. Хромофобные клетки являются резервными камбиальными элементами, способными к дифференцировке в базофильные и ацидофильные аденоциты.
- Задняя доля аденогипофиза, образованная нейроглией, регенерирует лучше.
- При травмах гипоталамо-гипофизарной системы и самого гипофиза нейросекреторные клетки гипоталамуса усиливают выработку нейрогормонов.
- В аденогипофизе уменьшается количество хромофобных аденоцитов, число базофильных аденоцитов нарастает, в ацидофильных аденоцитах появляются крупные вакуоли, что свидетельствует об их напряженном функционировании.

```
graph TD; A[Физиологическая регенерация ЩЖ] --- B[На клеточном уровне (пролиферация тироцитов)]; A --- C[На уровне структурно-функциональных единиц (фолликулогенез)];
```

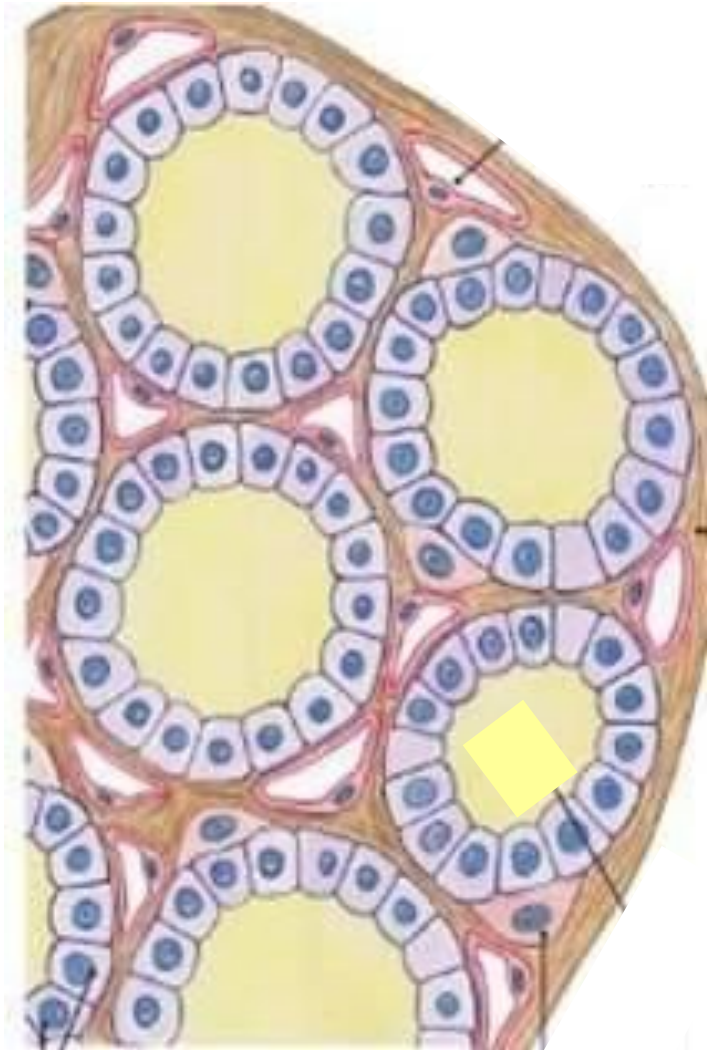
Физиологическая
регенерация ЩЖ

На клеточном
уровне
(пролиферация
тироцитов)

На уровне
структурно
-функциональных
единиц
(фолликулогенез)

Пролиферация тироцитов

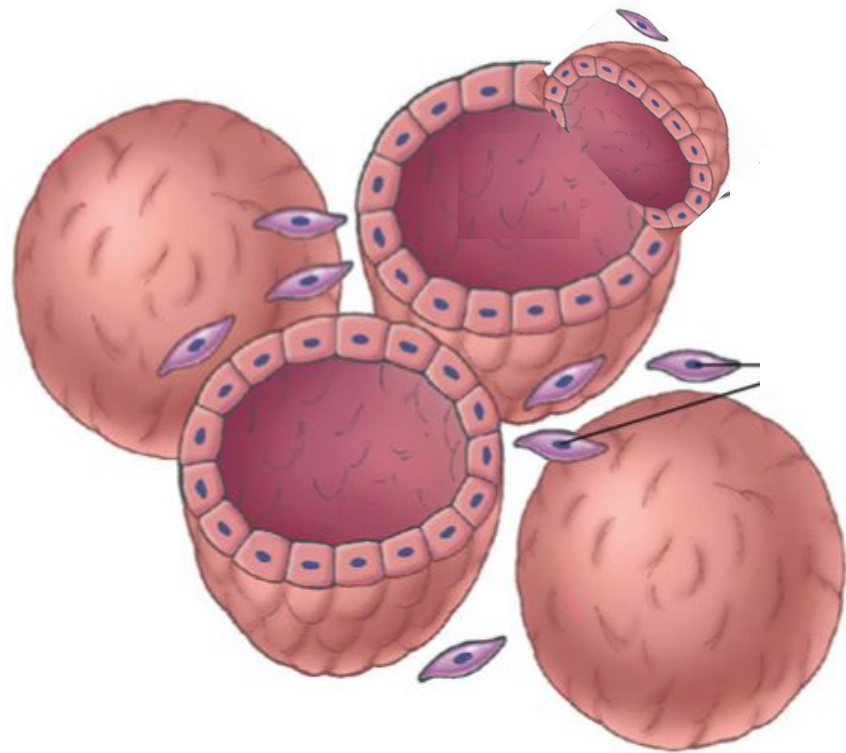
Делящиеся тироциты немногочисленны и диффузно распределены по всему органу. В нормальной щитовидной железе человека более 96% ядер фолликулярных эндокриноцитов содержат маркер покоящихся (G_0) клеток. Как показали расчеты, продолжительность жизни тироцита составляет около 8,5 лет, а скорость их обновления – около 12% в год.



Регуляция пролиферации тироцитов

- Пролиферация и дифференцировка тироцитов контролируются **ТТГ** и **ростовыми факторами**. Главную роль играет **эпидермальный фактор роста** (ЭФР), рецепторы которого, как и рецепторы ТТГ, обнаруживаются на плазмолемме тироцитов. Предполагается, что синтез рецепторов ЭФР регулируется ТТГ.
- Помимо ЭФР, в ЩЖ обнаружены другие факторы роста и различные цитокины (инсулиноподобные факторы роста, трансформирующие факторы роста, фактор роста фибробластов, интерлейкины, фактор некроза опухолей- α), а также их рецепторы. Установлено, что многие из этих веществ обладают митогенным влиянием на тироциты.
- Размножение тироцитов угнетается **дигидротестостероном**, который связывается с рецепторами андрогенов, выявленными в этих клетках. При этом гормон не оказывает влияния на секреторную активность тироцитов.

Фолликулогенез может осуществляться как за счет клеток интерфолликулярных островков, так и путем непосредственного отпочковывания дочерних фолликулов от материнских. Нарушение механизмов регенерации нормальной ЩЖ железы может приводить к разрастанию ее паренхимы с формированием зоба. В ЩЖ имеются очаговые скопления клеток с повышенной пролиферативной активностью, размножение которых является причиной формирования узлов.



Репаративная регенерация ЩЖ

- Репаративная регенерация ЩЖ после удаления ее части осуществляется при сочетании процессов **гипертрофии** и **гиперплазии** клеток. Активность процессов регенерации не зависит от локализации поврежденных зон.
- **Популяция С-клеток щитовидной железы** также способна к обновлению. Новообразование С-клеток происходит за счет митотического деления зрелых С-клеток. Митотическая активность С-клеток ниже, чем фолликулярных. Стимулирует пролиферативный потенциал С-клеток гиперкальциемия, при которой популяция С-клеток существенно возрастает.
- В ходе регенерации ЩЖ элементы паренхимы и стромы органа оказывают влияние друг на друга.

Физиологическая регенерация околощитовидной железы

- В физиологических условиях регенерация клеток околощитовидных желез осуществляется достаточно медленно.
- На протяжении всей жизни человека **паратироциты** сохраняют способность к делению. Однако в молодом возрасте регенерация околощитовидной железы протекает активнее, чем в зрелом.
- Физиологическими стимулами для размножения паратироцитов являются **гипокальциемия** и **гиперфосфатемия**. Гипофосфатемия угнетает пролиферацию паратироцитов.
- Удаление части околощитовидной железы приводит к вспышке митотической активности паратироцитов в оставшейся части.

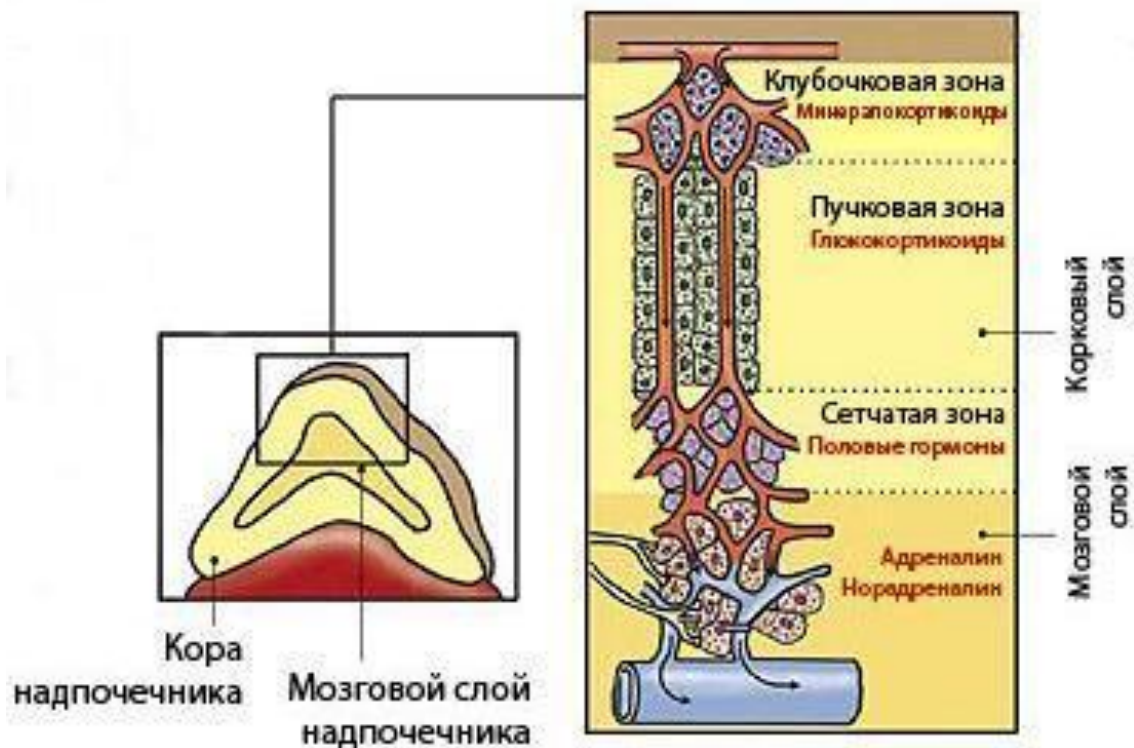
Физиологическая регенерация околощитовидной железы

- Митотически делящиеся паратироциты распределены в паренхиме железы равномерно, они присутствуют как в центральных, так и в периферических участках железы. Скорость обновления паратироцитов в железе человека составляет 3 – 5 % в год.
- Продолжительность жизни паратироцитов человека варьирует в широких пределах и составляет в среднем от 19 до 36 лет. В связи с этим околощитовидные железы относят к органам с условно обновляющейся клеточной популяцией при очень низкой скорости обновления.

Физиологическая регенерация надпочечников

Существуют две гипотезы, описывающие физиологическую регенерацию в коре надпочечников:

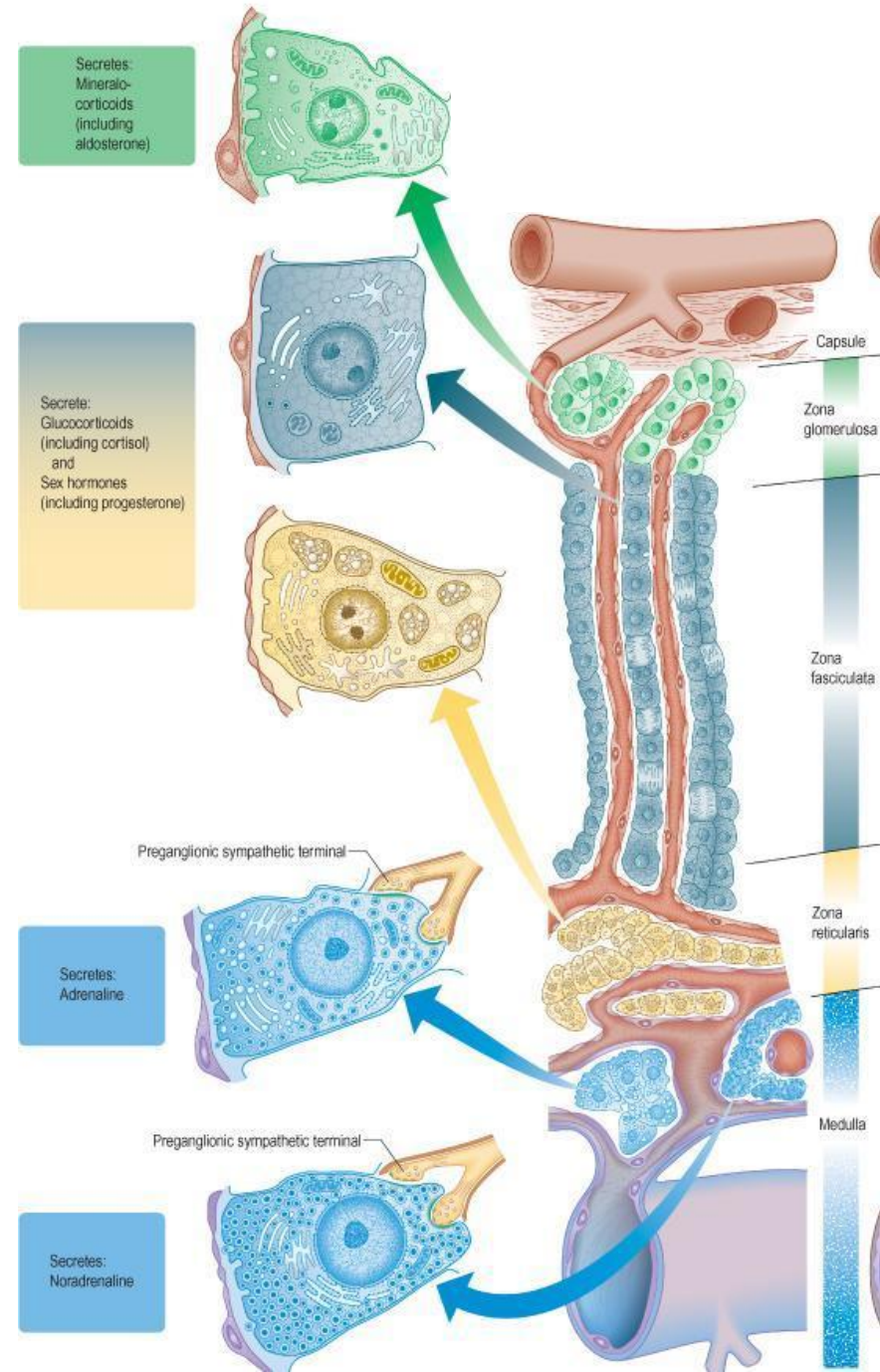
1. Миграционная;
2. Зональная.



Миграционная гипотеза

- Согласно **миграционной гипотезе**, новообразование клеток коркового вещества надпочечников происходит в клубочковой зоне, откуда они мигрируют в пучковую зону и далее – в сетчатую, где подвергаются дегенеративным изменениям и гибнут.
- Перемещение клеток из клубочковой зоны в пучковую, а затем в сетчатую зону, сочетается с их дифференцировкой, в ходе которой происходит последовательная смена ферментных систем, участвующих в выработке гормонов в соответствующей зоне.
- Таким образом, согласно миграционной гипотезе, целостность коркового вещества, поддерживается за счет равновесия между новообразованием клеток в клубочковой зоне и их гибелью в сетчатой.

Миграционная гипотеза подтверждается тем, что в клубочковой зоне и наружной части пучковой зоны обнаруживаются митозы и клетки, находящиеся в S-периоде митотического цикла, кроме этого в клетках клубочковой зоны отмечена экспрессия маркеров клеточной пролиферации. Гибнущие и дегенерирующие клетки чаще всего встречаются в сетчатой зоне, в пучковой зоне таких клеток намного меньше, а в клубочковой зоне они вообще не выявляются. Кроме того, в клетках сетчатой зоны отмечается экспрессия маркеров апоптоза.

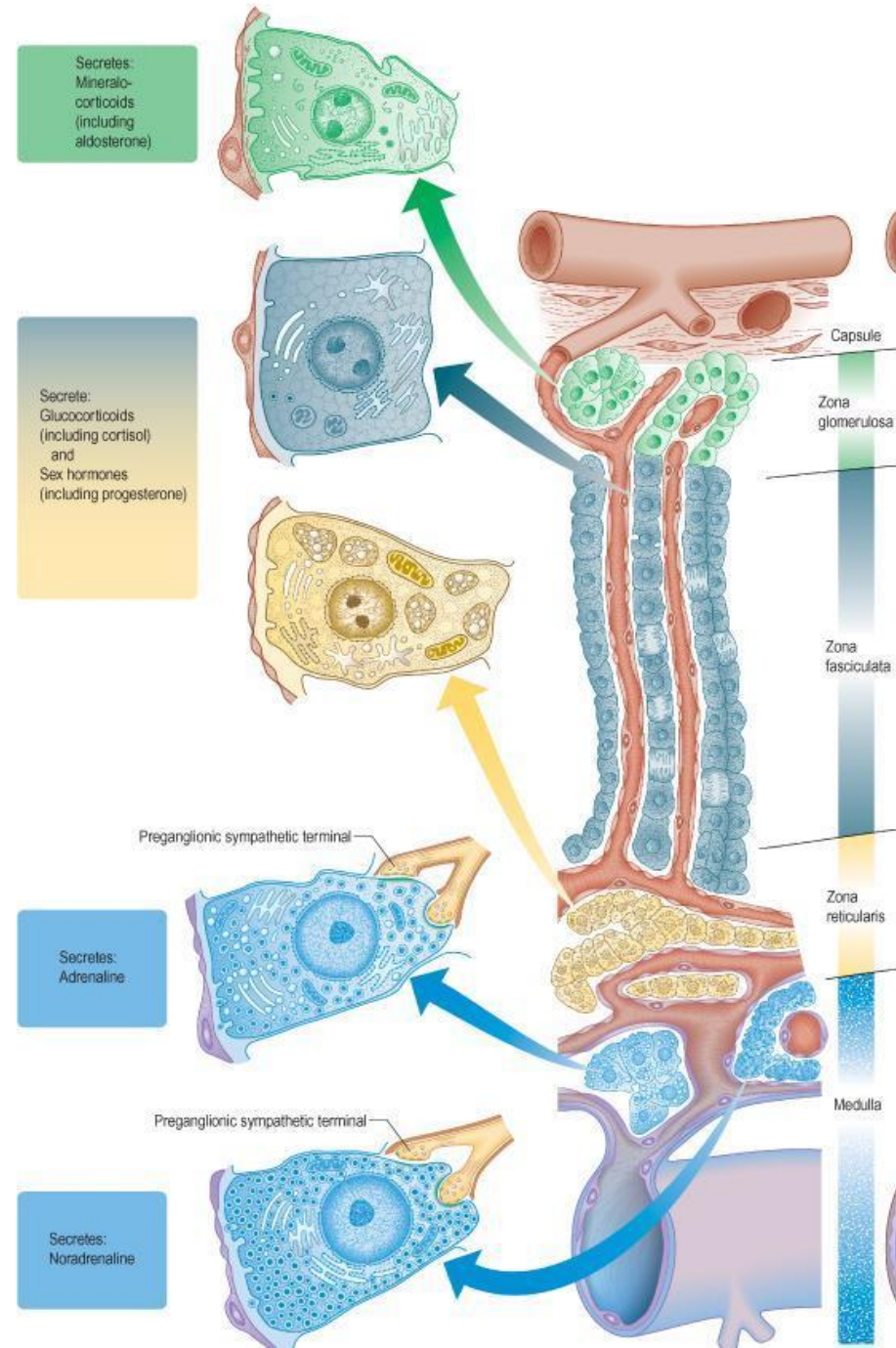


Гипотеза пролиферативной промежуточной зоны

Является вариантом миграционной гипотезы. Согласно данной гипотезе камбиальные клетки коркового вещества сосредоточены в промежуточной зоне между клубочковой и пучковой зонами. Образующиеся в промежуточной зоне новые эндокриноциты мигрируют в двух противоположных направлениях – центробежном и центростремительном, то есть, в пучковую и клубочковую зоны соответственно.

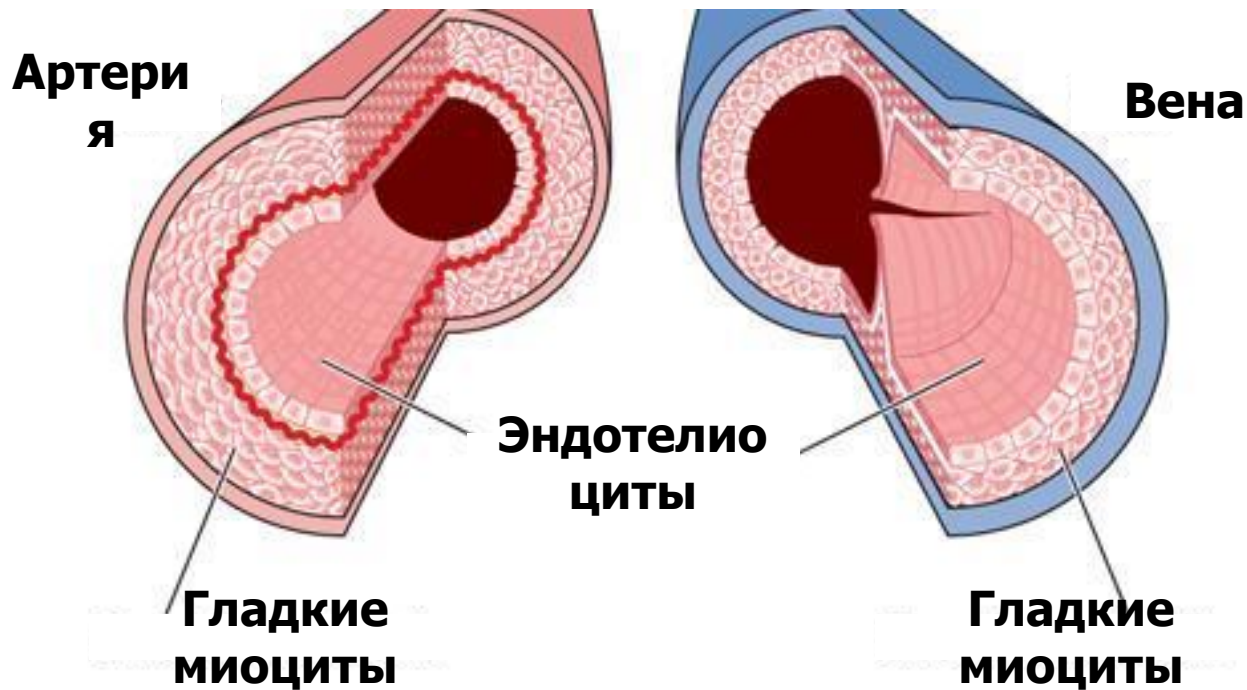
Зональная гипотеза

Согласно зональной гипотезе, каждая зона коры надпочечников относительно независима и обладает пролиферативной активностью. Эта гипотеза согласуется с функциональным подразделением коркового вещества на зоны, вырабатывающие различные гормоны. Аргументом в пользу этой гипотезы считают обнаружение в сетчатой зоне наряду с дегенерирующими клетками отдельных делящихся клеток. Кроме того, сетчатая зона является функционально активной, так как в ней синтезируются стероидные гормоны



Репаративная регенерация надпочечников

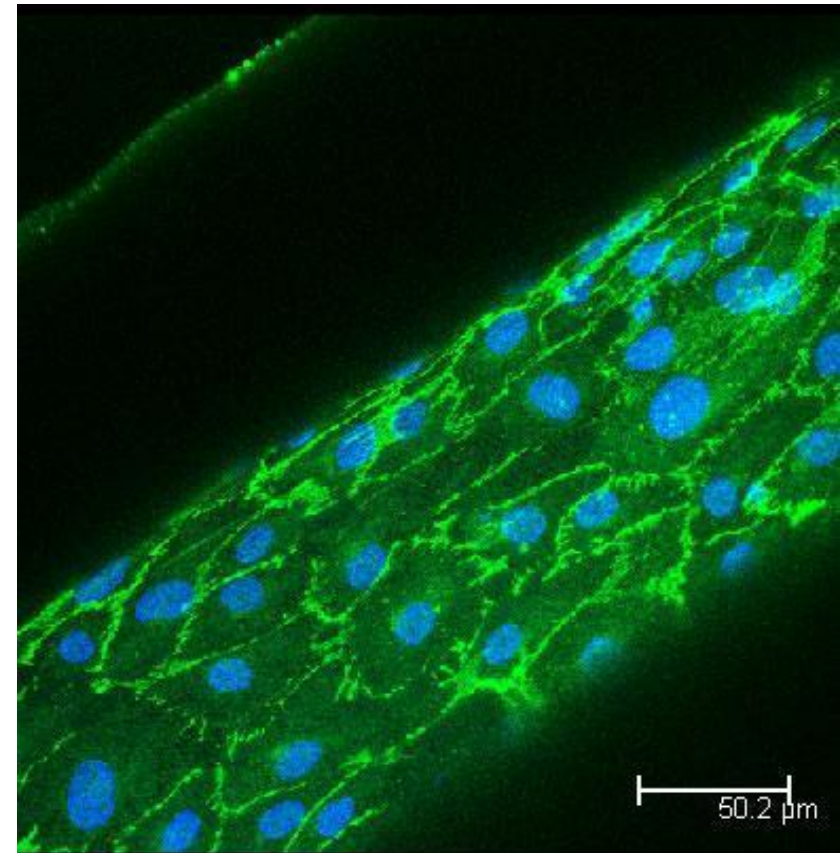
- Репаративная регенерация надпочечников протекает сходным образом с его физиологической регенерацией. После энуклеации надпочечника с удалением почти всей паренхимы коркового вещества и сохранением капсулы и небольшого количества субкапсулярных клеток клубочковой зоны, последние, активно размножаются и служат источником восстановления всех зон коры.
- Сведения о регенерации мозгового вещества надпочечника фрагментарны. В хромоаффинной ткани обновление происходит путем клеточного деления; делящиеся клетки распределены в мозговом веществе диффузно. После энуклеации надпочечника мозговое вещество восстанавливается за счет скопления хромоаффинных клеток в коре под капсулой (остатки клеток, мигрировавших в эмбриональном периоде).



На протяжении всей жизни человека в стенке кровеносного сосуда постоянно обновляются все клеточные и неклеточные компоненты внутренней, средней и наружной оболочек сосуда. Клетки соединительной ткани в составе каждой оболочки сосуда способны к пролиферации, как и в любом другом органе. В связи с этим более подробно остановимся на физиологической регенерации эндотелия, выстилающего внутреннюю оболочку сосудов, и гладких миоцитов, образующих среднюю оболочку артерий и вен.

Физиологическая регенерация сосудистой стенки

- Эц являются обратимыми постмитотическими клетками, находящимися в периоде G_0/G_1 клеточного цикла и способны при определенных условиях перейти к размножению.
- Малодифференцированных камбиальных клеток в составе пласта не выявлено.
- Делящиеся клетки распределены в эндотелиальном пласте диффузно, но с некоторым преобладанием в зонах разделения кровотока.
- Наиболее выраженная пролиферация Эц отмечается в вечерние и ночные часы.



**Эндотелиоциты
(хемилюминисцентная
микроскопия)**

Физиологическая регенерация сосудистой стенки (ГМК *tunica media*)

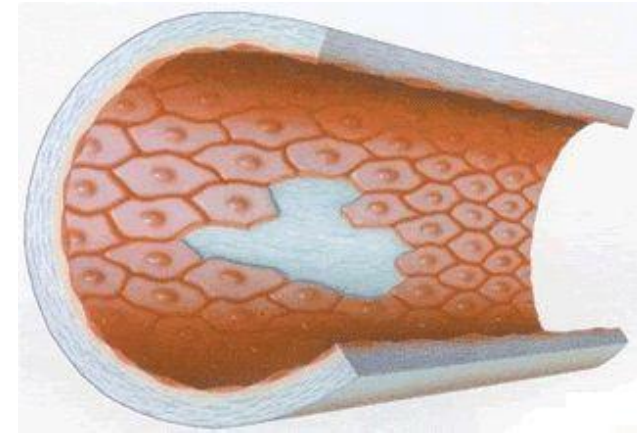
- Установлено, что в составе дефинитивной гладкой мышечной ткани сосудистого типа есть камбиальные клетки, имеющие характеристики малодифференцированных предшественников.
- Несмотря на это, в физиологических условиях митозы в гладких миоцитах *tunica media* кровеносных сосудов практически не встречаются.
- Таким образом, физиологическая регенерация гладких миоцитов сосудистой стенки осуществляется внутриклеточно.

Репаративная регенерация сосудов

- Сосуды микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры, венулы) регенерируют лучше, чем крупные сосуды.
- В регенерации сосудов после повреждения принимают участие эндотелиоциты и адвентициальные клетки, в мелких сосудах в регенерации участвуют еще и перициты.
- При повреждении стенки крупных сосудов восстанавливаются только структуры внутренней оболочки; элементы средней и наружной оболочек замещаются соединительной тканью, что приводит к сужению или облитерации просвета сосуда.
- В случае разрыва сосудов крупного и среднего калибра, регенерация их стенки без оперативного вмешательства невозможна.

Репаративная регенерация сосудов

- Репаративная регенерация эндотелия осуществляется путем миграции и пролиферации Эц в составе пласта.
- Мелкие дефекты из нескольких клеток закрываются в течение 48 часов за счет распластывания соседних клеток.
- При повреждениях большого размера наплыв пласта на край дефекта обеспечивается за счет пролиферации Эц. Одновременно возрастает количество двуядерных клеток.
- Эц делятся не только у краев раны, но и в отдалении от нее.
- Сроки и выраженность процессов репарации зависят от площади повреждения, условий гемодинамики и типа сосуда.



**Мелкий дефект
эндотелия**

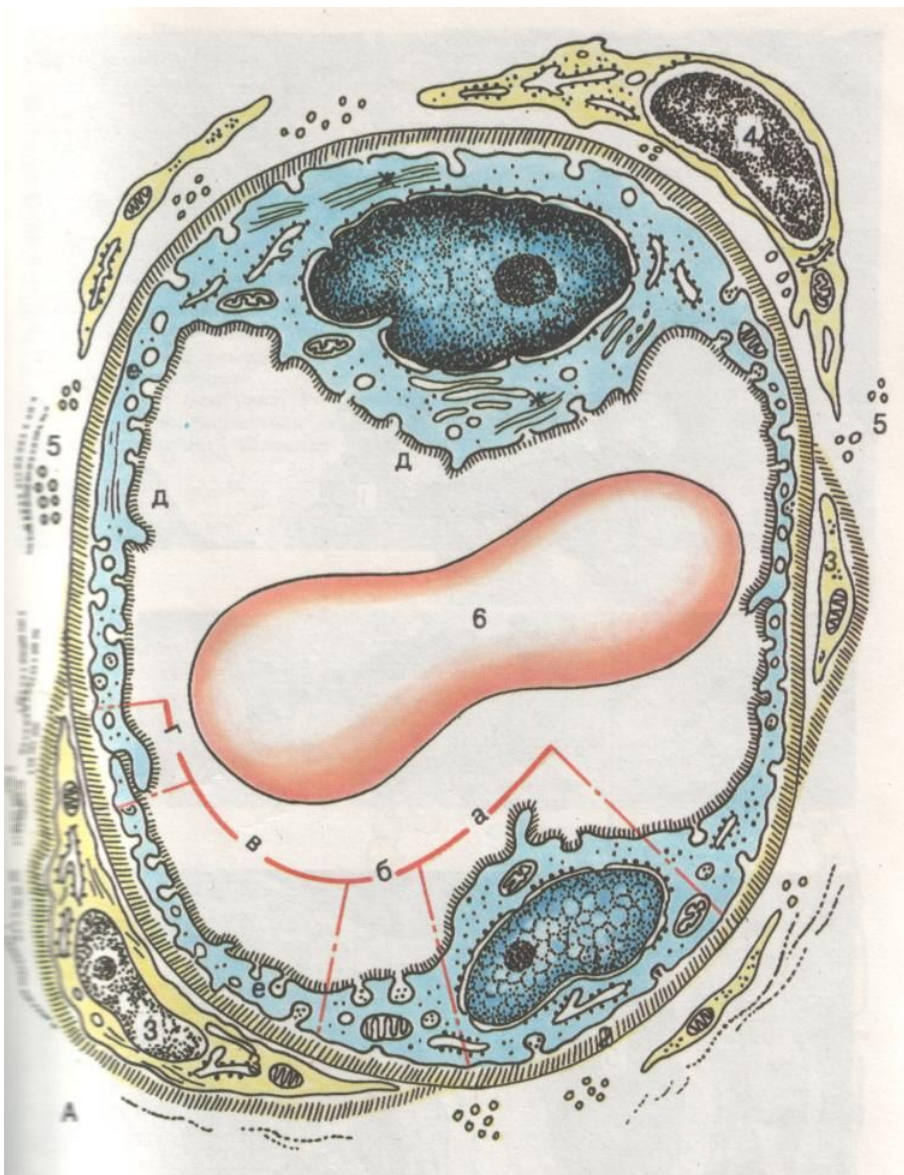
Репаративная регенерация tunica media

- Гладкие миоциты в стенке сосуда восстанавливаются более медленно и неполно.
- Восстановление гладкой мышечной ткани средней оболочки после травмы происходит за счет дифференцировки и пролиферации камбиальных клеток (**клеточная регенерация**), а также активации внутриклеточного синтеза (**внутриклеточная регенерация**).
- В случае полного перерыва кровеносного сосуда крупного или мелкого калибра регенерация его стенки без оперативного вмешательства не наступает. Однако восстановление циркуляции крови в соответствующей области наблюдается довольно рано благодаря компенсаторной перестройке **коллатеральных сосудов**, а также в результате развития и роста новых кровеносных сосудов, или **неоангиогенеза**.

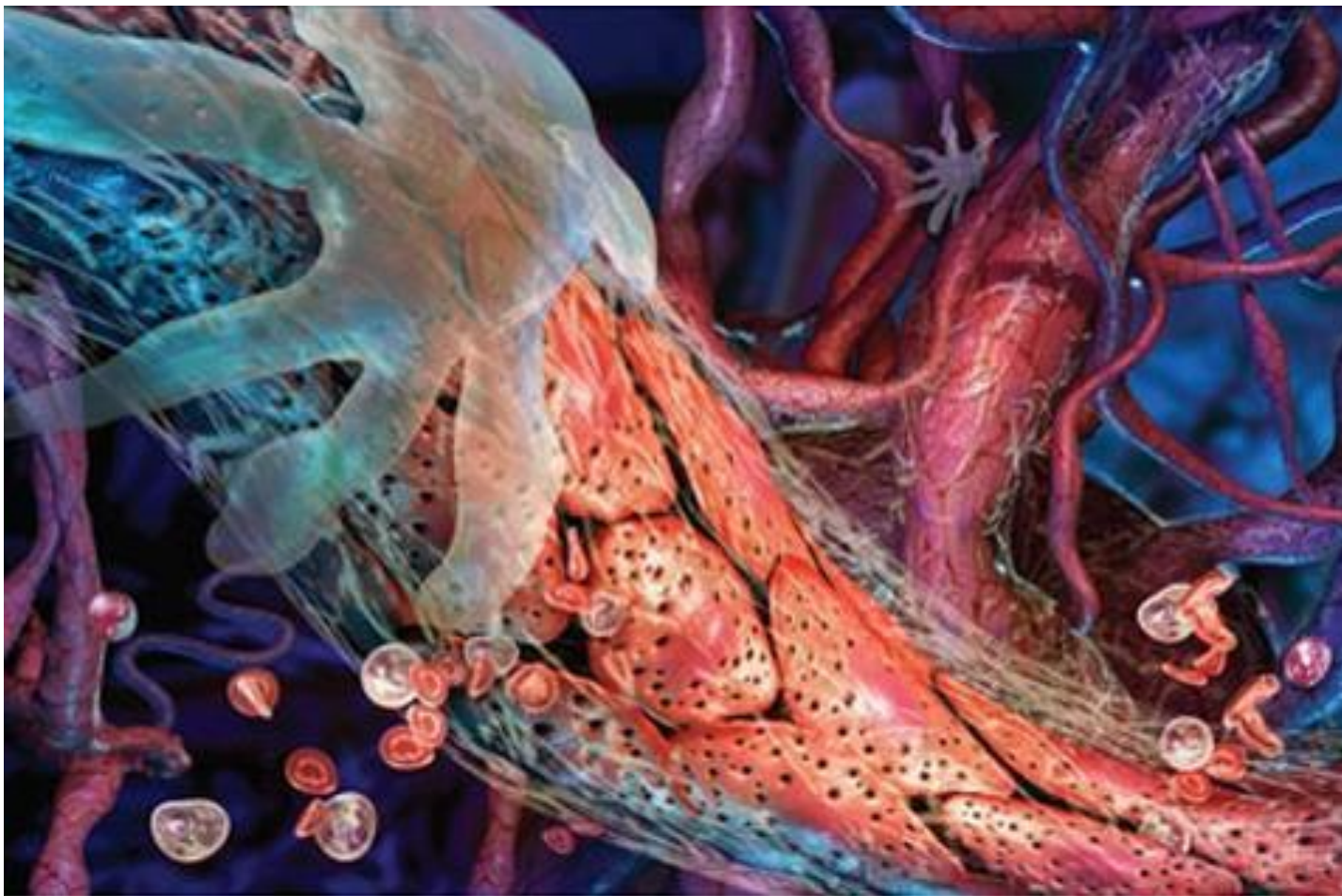
Неоангиогенез - это процесс образования новых кровеносных сосудов из существующих сосудистых структур.

- **Физиологический неоангиогенез** играет важную роль при образовании желтого тела, восстановлении эндометрия, образовании плаценты.
- **Патологический ангиогенез** лежит в основе роста и метастазирования злокачественных опухолей, патогенеза многих заболеваний (ревматоидный артрит, атеросклероз, ретинопатия, псориаз), наблюдается в зоне хронического воспаления.
- **Неоангиогенез является необходимым условием для полноценной репаративной регенерации тканей и органов**, так как он обеспечивает заживление ран и переломов.

Строение стенки кровеносного капилляра

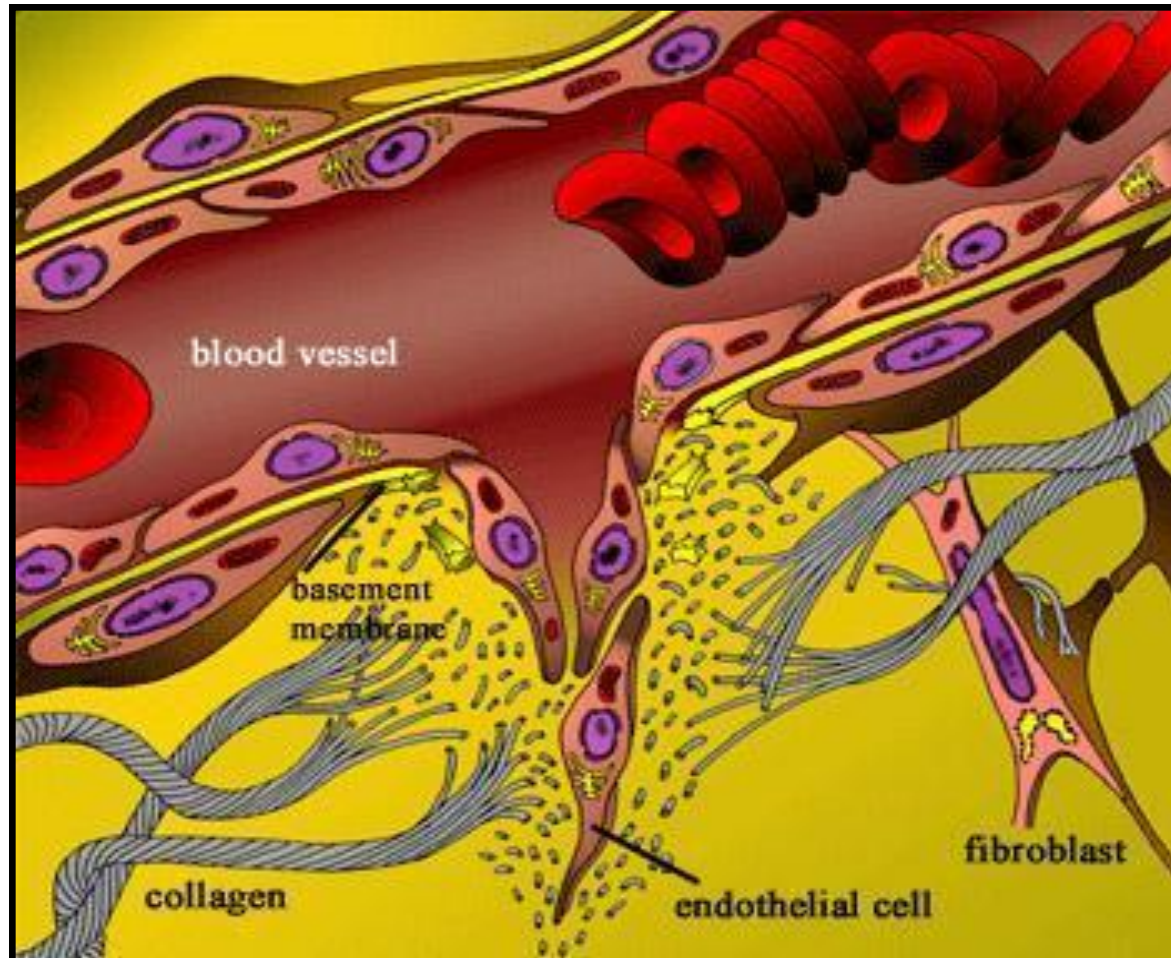


Микроциркуляторное русло

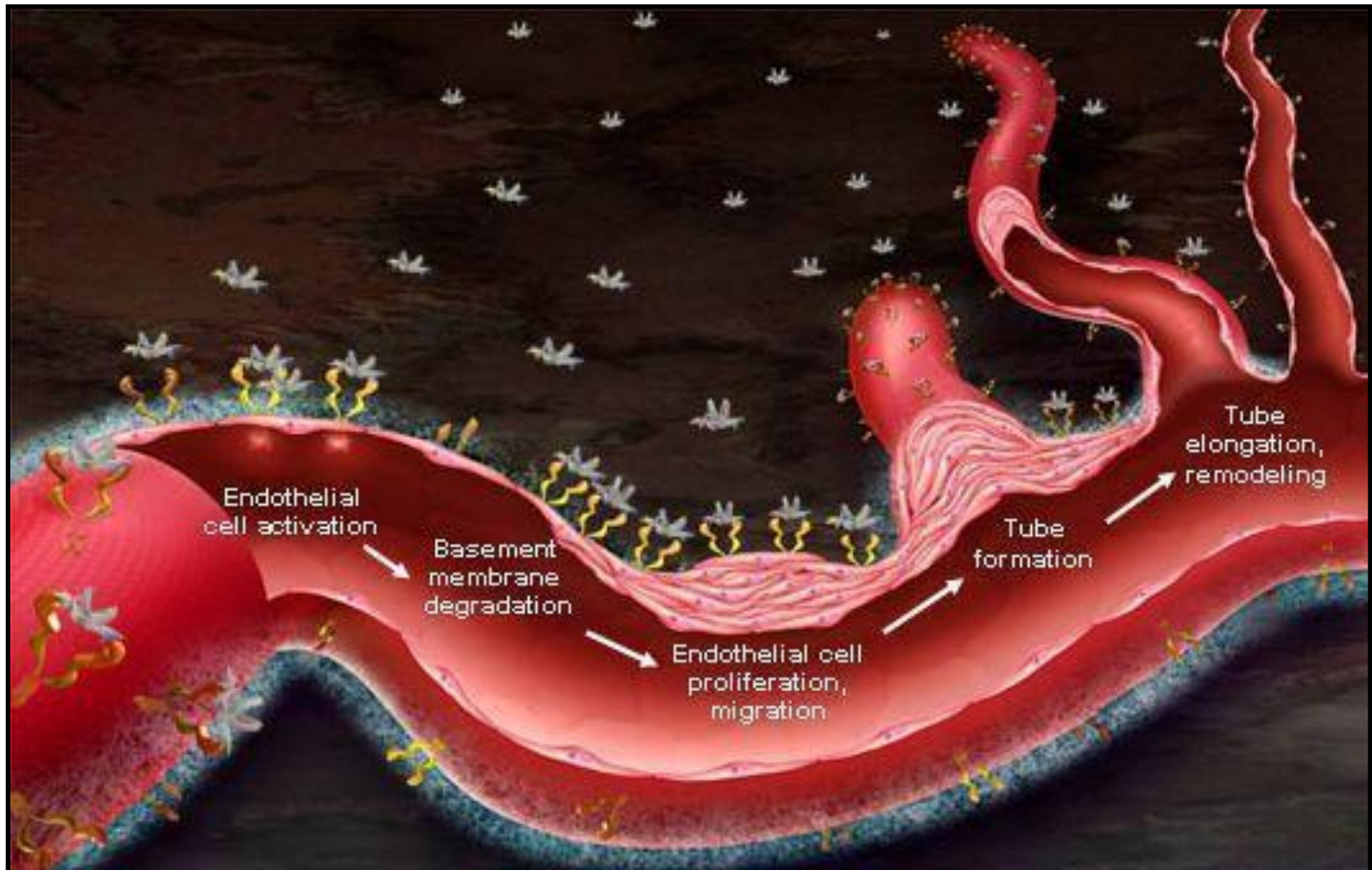


**В неоангиогенезе выделяют следующие стадии:
почкование, анастомозирование, ремоделирование,
дифференциация, специализация**

Перед почкованием между эндотелиоцитами разрушаются межклеточные контакты, происходит дегградация базальной мембраны и внеклеточного матрикса, после чего начинается миграция эндотелиоцитов в окружающее перикапиллярное пространство.



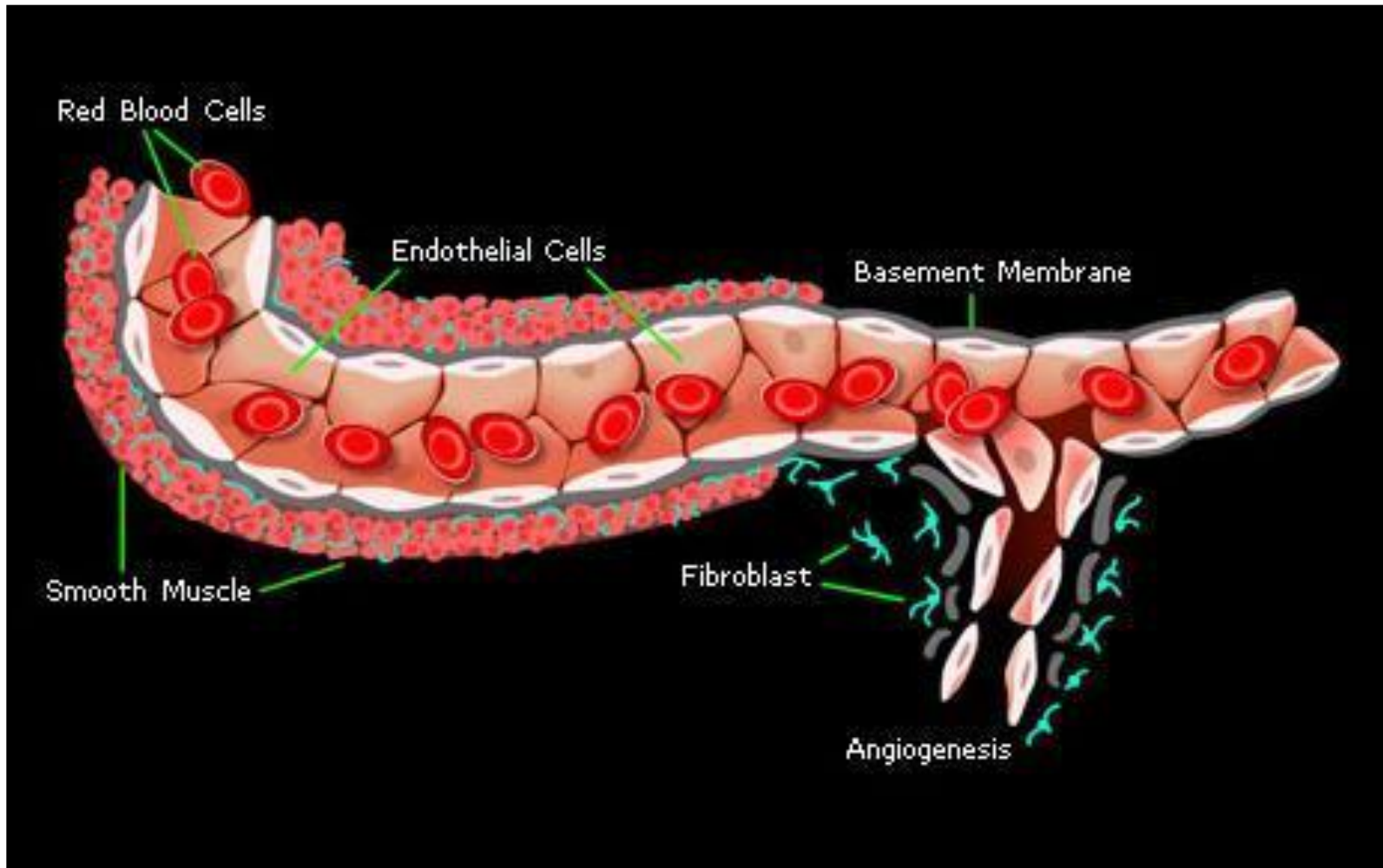
Почкование. Пролиферация эндотелиоцитов приводит к формированию почки роста, которая начинает удлиняться. По мере роста эндотелиальной почки в ней появляется полость, и формируется слепо заканчивающаяся трубка.



Анастомозирование и ремоделирование

- **Анастомозирование.** Образовавшиеся эндотелиальные трубки растут навстречу друг другу, их концы смыкаются, перегородки между ними истончаются и прорываются, во вновь образованном капилляре восстанавливается циркуляция крови.
- **Ремоделирование.** К месту образования капилляров мигрируют перициты и фибробласты. Между перицитами и эндотелиальными клетками образуются эндотелио-перицитарные контакты, формирование которых приводит к прекращению деления эндотелия, образуется базальная мембрана .
- **Дифференциация.** Стенка вновь образованных сосудов является незрелой, во время дифференциации происходит ее созревание. Мигрировавшие перициты выстраиваются вдоль капилляров снаружи от эндотелиальных клеток, образуя среднюю оболочку. Фибробласты образуют волокнистые структуры наружной оболочки.

Ремоделирование и дифференциация (схема)



Регуляция ангиогенеза

Основным стимулом к ангиогенезу при физиологических и патологических состояниях является гипоксия, которая индуцирует образование **ангиогенных факторов**.

Ангиогенные факторы, регулирующие ангиогенез, синтезируются эндотелиальными клетками, тучными клетками, макрофагами, фибробластами и др.

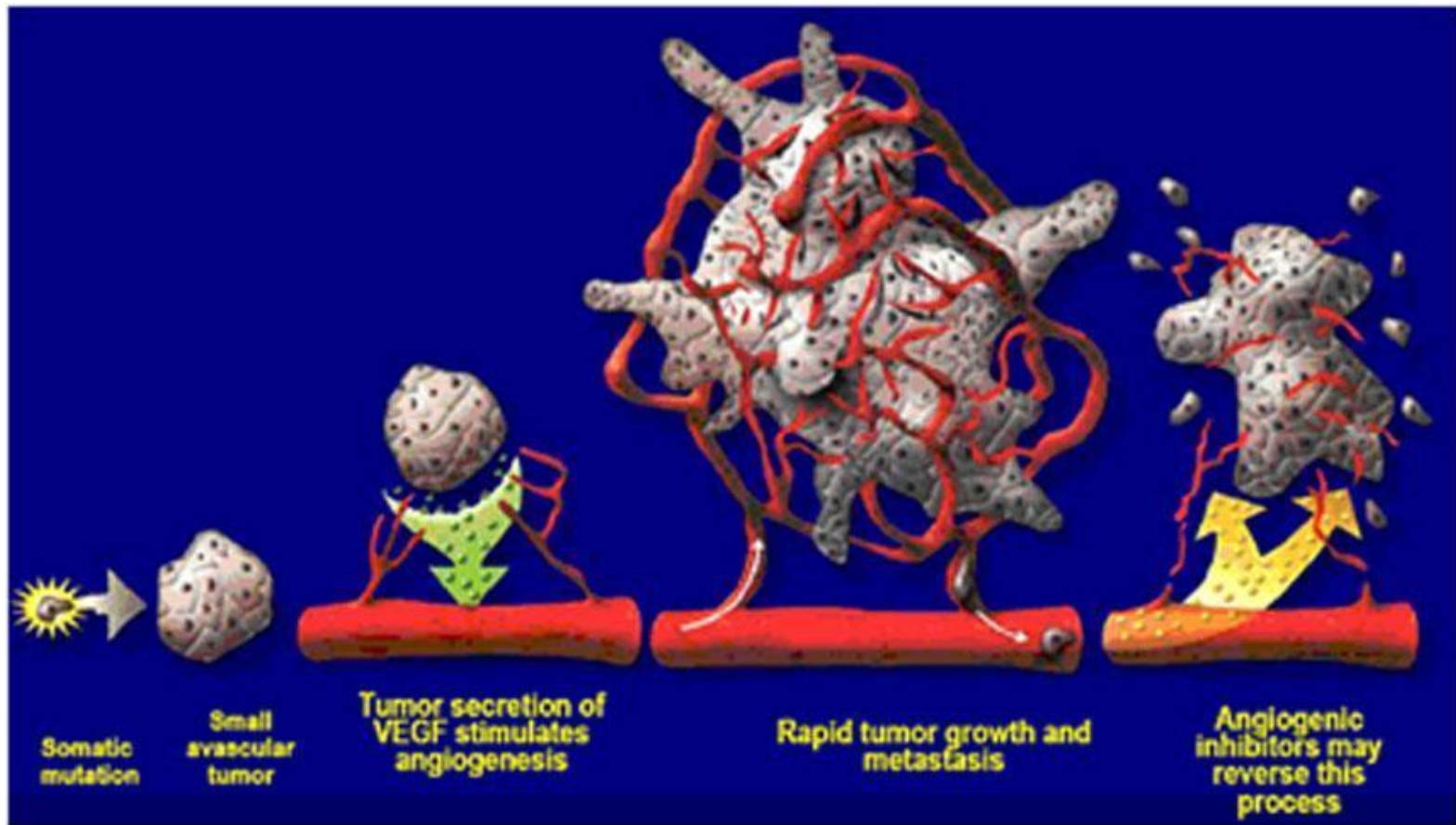
Основным регулятором ангиогенеза является **фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor)**. VEGF стимулирует образование протеаз, разрушающих связи между эндотелиальными клетками, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, увеличивает сосудистую проницаемость, способствуя пропотеванию белков плазмы в околососудистое пространство, подготавливая его для миграции эндотелиальных клеток.

Синергическим действием с **VEGF** обладает фактор роста фибробластов (**FGF – fibroblast growth factor**), который может самостоятельно стимулировать неоангиогенез.



Макрофаги Эндотелиоциты
Фибробласты

Роль неоангиогенеза в опухолевой прогрессии (схема)



Регенерация сердца. Физиологическая регенерация миокарда

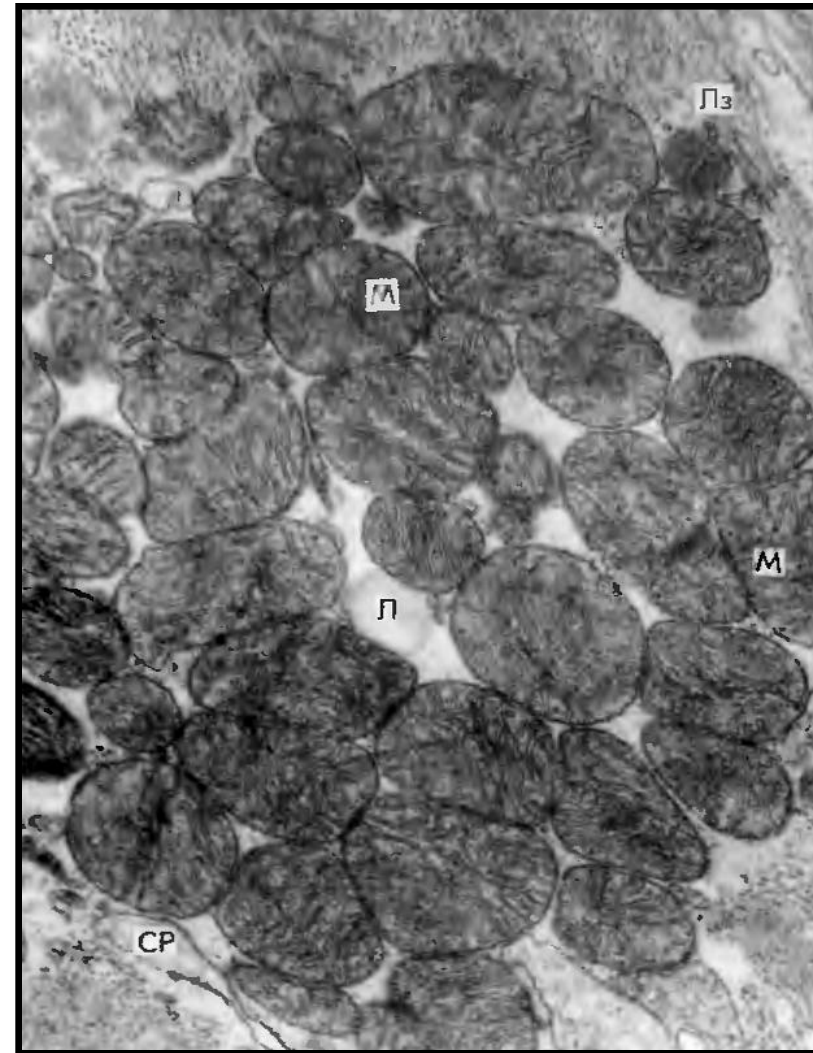
- Миокард образован поперечно-полосатой сердечной мышечной тканью, клетки которой образуют стабильную клеточную популяцию. Это означает, что в миокарде взрослых камбиальные клетки отсутствуют, поэтому физиологическая регенерация миокарда осуществляется **на внутриклеточном уровне**, без увеличения количества клеток.
- Для кардиомиоцитов характерна высокая скорость изнашивания структурных компонентов, поэтому обновление внутриклеточных органелл, или физиологическая внутриклеточная регенерация, отличается высокой интенсивностью.
- Клетки соединительной ткани всех оболочек сердца пролиферируют, как и в любом другом органе.

Реактивные изменения миокарда

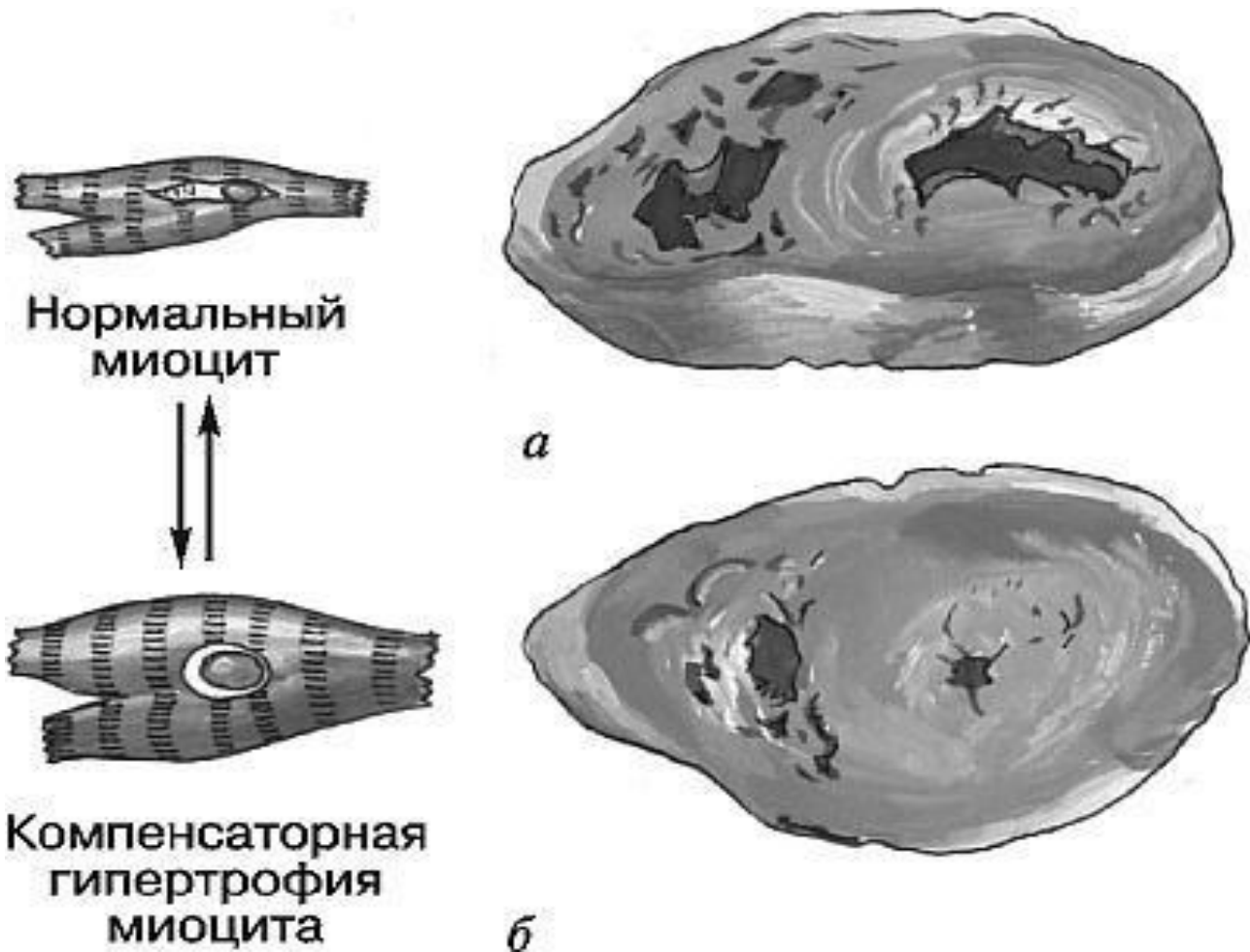
- При повышенных систематических функциональных нагрузках на миокард общее количество кардиомиоцитов не увеличивается.
- В цитоплазме кардиомиоцитов увеличивается толщина и количество миофибрилл, увеличивается число митохондрий и других органелл общего значения, в результате чего увеличивается размер клеток, то есть развивается функциональная гипертрофия миокарда.
- В молодом возрасте характерно увеличение ploидности кардиомиоцитов, с возрастом способность кардиомиоцитов к полиploидии снижается. Полиploидные кардиомиоциты возникают за счет ацитокинетического митоза.

Компенсаторная гипертрофия миокарда

- Структурную основу развития гипертрофии миокарда в патологических условиях, например, при гипертонической болезни и при пороках сердца, составляют те же процессы, а именно увеличение количества миофибрилл, митохондрий и других органелл общего значения, полиплоидия,
- Это приводит к увеличению диаметра кардиомиоцитов в два и более раза.



Кардиомиоциты и миокард желудочков при компенсаторной гипертрофии (схема)

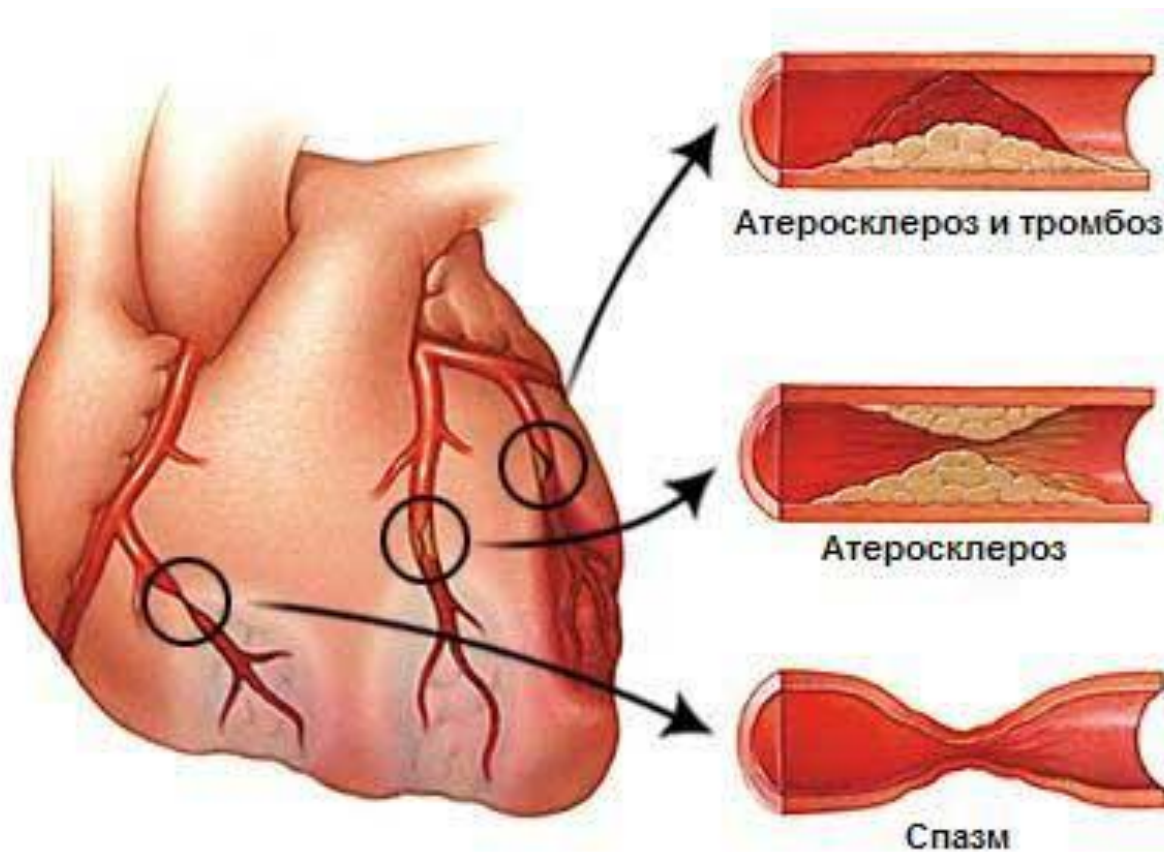


Репаративная регенерация миокарда

- Стволовых клеток и клеток предшественников в сердечной мышечной ткани нет, поэтому погибающие кардиомиоциты не восстанавливаются, а замещаются соединительной тканью.
- У новорожденных, и в раннем детском возрасте, когда в миокарде сохраняются способные к делению кардиомиоциты, регенераторные процессы сопровождаются увеличением количества клеток.
- Наиболее частой причиной массовой гибели кардиомиоцитов является инфаркт миокарда.
- **Инфаркт миокарда** – это стойкое нарушение кровоснабжения сердечной мышцы, приводящее к некрозу кардиомиоцитов.

Основными причинами инфаркта миокарда являются:

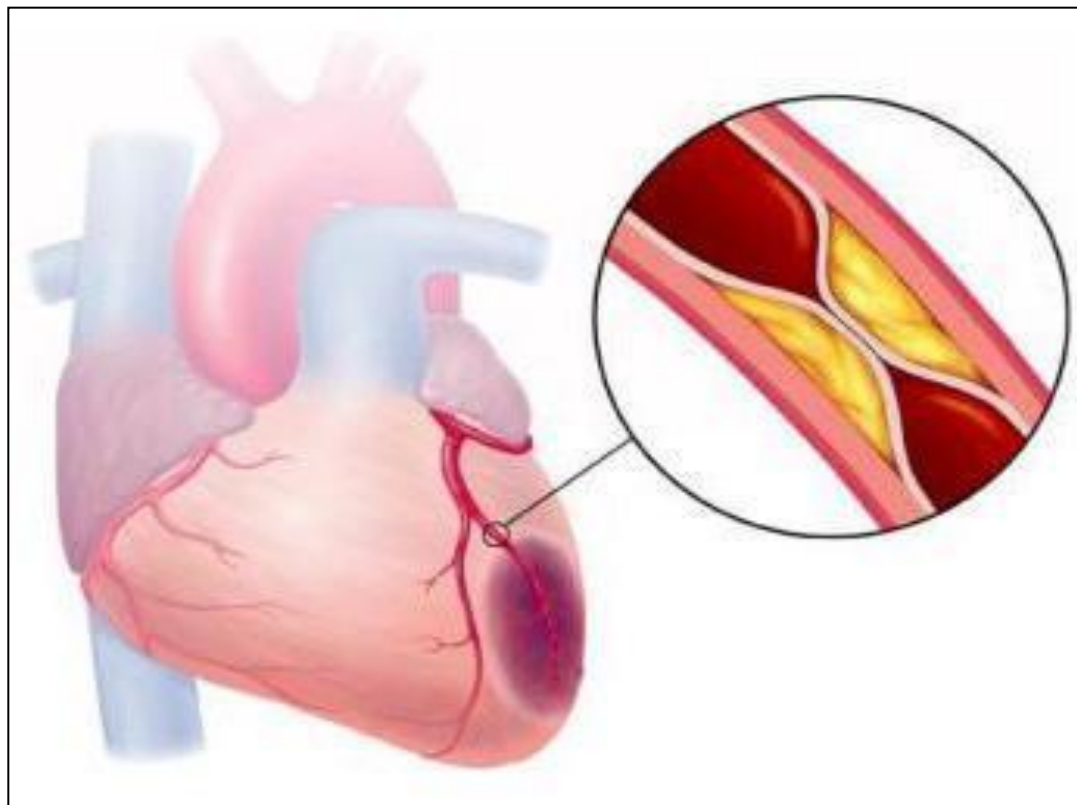
1. атеросклероз коронарных артерий;
2. атеросклероз и тромбоз коронарных артерий;
3. стойкий спазм коронарных артерий.



Динамика и исход репаративных процессов в миокарде обусловлены соотношением основных компонентов очага некроза:

- 1. Некротизированной ткани,**
- 2. Воспалительного инфильтрата**
- 3. Образующегося соединительнотканного рубца.**

Отсутствие клеточной формы регенерации в миокарде, а, следовательно, невозможность полноценной регенерации миокарда после повреждения, определяют принципы стимуляции регенерации при инфаркте миокарда.

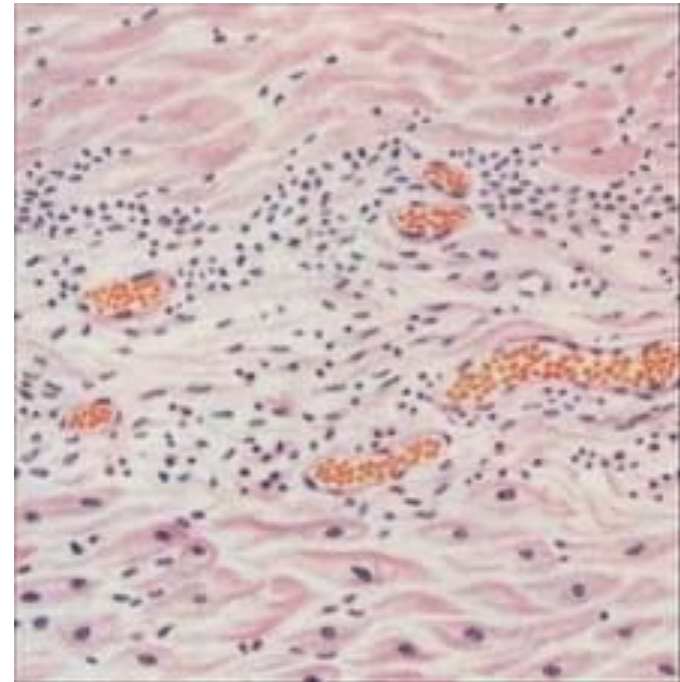


Главные задачи лечебных мероприятий в отношении зоны инфаркта миокарда:

1. Скорейшее рассасывание некротических масс;
2. Ускорение рубцевания зоны инфаркта;
3. Устранение нарушений кровообращения в миокарде, особенно в околоинфарктной зоне.
4. Стимуляция процессов регенерации в кардиомиоцитах.

Точки приложения терапии:

1. Гранулярные лейкоциты и макрофаги, обеспечивающие лизис и фагоцитоз некротических масс;
2. Фибробласты, формирующие соединительнотканый рубец;
3. Кардиомиоциты околоинфарктной зоны и миокарда в целом;
4. Микроциркуляторное русло миокарда.



Ряд экспериментальных исследований последних лет и клинических наблюдений в области трансплантологии позволили выдвинуть несколько гипотез клеточного обновления миокарда:

- регенерация миокарда при его повреждении может происходить за счет пролиферации эндогенных стволовых клеток миокарда;
- возможно слияние ядер стволовых клеток костного мозга с кардиомиоцитами;
- возможна трансдифференцировка клеток костномозгового происхождения в кардиомиоциты.

Интрамиокардиальное введение СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

