**Лекция 3.**

**Тема: «Репаративная регенераци**я»

В процессе жизнедеятельности животных может происходить утеря или повреждение частей тела, отдельных органов и т.д. **Процессы восстановления поврежденных или утраченных частей тела называют репаративной** (от лат. reparatio) **регенерацией**. Следовательно, **репаративная регенерация – это восстановление части организма взамен поврежденной или искусственно удаленной.** К репаративной регенерации можно отнести случаи восстановления целого организма из его части (простейшие, губки, кольчатые черви и т.д.).

**Виды повреждающих факторов:**

* **Механические травмы** (в том числе - хирургическое повреждение)
* **Физические факторы** (излучение, ожоги, обморожение)
* **Химические вещества** (лекарства, яды, спирт)
* **Биологические** (вирусы, бактерии, простейшие и прочие паразиты)
* **Голодание**
* **Прекращение кровоснабжения** (инфаркт)

**Регенерация в ответ на повреждение** может быть:

* ***Полная регенерация*** – структура восстанавливается полностью*или* ***реституция,*** *характеризуется возмещением дефекта тканью, которая идентична погибшей.* Она развивается преимущественно в тканях, где преобладает клеточная регенерация.
* Неполная – структура восстанавливается частично. *При* ***неполной регенерации,*** *или* ***субституции****, дефект замещается соединительной тканью, рубцом.* Субституция характерна для органов и тканей, в которых преобладает внутриклеточная форма регенерации, либо она сочетается с клеточной регенерацией. Функция органа возмещается в таких случаях путем гипертрофии или гиперплазии окружающих дефект клеток.
* **Типичная** – восстанавливается то, что и было утрачено (**гомоморфоз**)
* **Атипичная (гетероморфоз)** – вновь образованная структура отличается от исходной.

**Основные способы репаративной регенерации:**

* **Морфолаксис –** регенерация целого организма или органа за счет перестройки, формообразования и роста оставшейся части. При морфолаксисе формирование нового организма или органа уменьшенных размеров предшествует их росту, который завершает восстановительный процесс. **Пример:** у гидроидных полипов и плоских червей (планария). У позвоночных животных и человека морфолаксис не обнаружен.
* **Эпиморфоз –** отрастание утраченого органа от раневой поверхности. При этом регенерационный процесс происходит только в поврежденном органе. **Пример**: восстановление конечности у хвостатых амфибий (тритона, аксолотля).
* **Эндоморфоз –** восстановление внутренних органов за счет размеров и массы поврежденного органа без восстановления его формы (регенерационная гипертрофия). **Примеры:** регенерационная гипертрофия печение, почек, легких, селезенки, кожи и др. после резекции и других воздействиях.
* **Викарная (компенсаторная) гипертрофия –** увеличение одного из парных органов после удаления или повреждения одного из них. Пример: компенсаторная гипертрофия почки, яичника, легкого после резекции.
* **Внераневой вставочный рост** – способ регенерации многих полых органов (сосудов, трахеи, мочевыводящих путей), а также кожи. Компенсация удаленных или поврежденных участков органа происходит за счет мозаичного роста и формообразования в пределах интактных тканей, расположенных как вблизи, так и вдали от дефекта. **Пример:** новообразование сосудов (коллатеральное кровообращение), рост кожи, близок к физиологическому росту за счет всех слоев при росте всего организма.
* **Регенерация путем заполнения дефекта** – наиболее выражена при восстановлении костной ткани и надпочечника, которые обладают сравнительно высокой регенерационной способностью. Пример: формирование новых костных трубок за счет эпифизарных хрящей метафизов и надкостницы после резекции костных трубок диафизов.
* **Заместительная регенерация** - восстановление поврежденных органов с участием клеточных элементов, не принадлежащих этим органам. **Примеры:** постлучевая регенерация лимфоидных органов путем миграции лимфоцитов из селезенки или из периферической крови; пересадка тканей от донора реципиенту.
* **Заживление рубцом** – в области дефекта органа не образуются специфические его структуры (дольки печени, альвеолы легкого и т.д.), то есть не происходит отрастания ткани от раневой поверхности , а на месте повреждения разрастается молодая соединительная ткань, которая со временем превращается в рубец. **Примеры**: рубцевание кожи, внутренних органов (печени, легких, сердца и др.). В этой области повреждения не формируются типичные для органа структуры (железы, волосяные фолликулы в коже, новые альвеолы в легком и др.)

Репаративная регенерация у разных животных выражена в разной степени, поскольку различна степень лабильности у разных видов. **Наибольшей степенью лабильности обладает плоский червь планария.** Его можно разрезать на несколько частей, и из каждой восстановится целый организм. Высокой степенью регенерации обладают также **дождевой червь, морские звезды, гидры, раки.** Такой тип регенерации называется **реорганизацией или морфоллаксисом.** В этом случае регенерация обеспечивается не только элементами раневой зоны, но и мобилизацией элементов всего организма.

Другие организмы обладают меньшей степенью регенерации. У хвостатых амфибий может регенерировать утраченная или ампутированная конечность. **Регенерация организма из его части носит название эпиморфоза (отрастание).**

Наконец, известны процессы особенно глубокой реорганизации, когда целая особь возникает как бы заново из небольшого участка взрослой особи или из скопления диссоциированных клеток. Эти процессы отличаются от собственно регенерационных, и их относят к процессам диституции, или соматического эмбриогенеза.

**3. Полярность в регенерации**

В процессе регенерации наблюдается явление полярности. **Полярность очень удобно проследить на примере регенерации у гидры.** Тело гидры состоит их подошвы, длинного собственно тела и венчика щупалец. Если ее разрезать пополам, то верхняя часть тела на нижнем конце восстанавливает подошву, а нижняя часть тела на верхнем конце –щупальца. Полярность не фиксирована, и она поддается изменению под воздействием химических агентов. Например, если один конец гидры держать с повышенным содержанием кислорода, а другой с пониженным, то происходит полная смена полярности, и щупальца развиваются там, где должна развиваться подошва. Следовательно, **организация ткани полипа является лабильной, и она может быть изменена под воздействием внешних факторов.**

Возникает вопрос: какова природа такой лабильной организации? По-видимому, в теле полипа есть вещества, ответственные за организацию щупалец, которые содержатся в верхней части, а ответственные за организацию подошвы – в нижней. Однако анализ клеток, из которых состоит тело гидры, показал, что они имеют один и тот же химический состав. Тем не менее структуры по обе стороны разреза неодинаковы. Таким образом, объяснение лабильности качественной неоднородностью химического состава клеток несостоятельно. По-видимому, некое вещество содержится в высокой концентрации у того конца тела, который образует щупальца, и постепенно убывает, достигая минимального значения у подошвы. В этом случае, если разрезать гидру на любом уровне, концентрация вещества, ответственного за образование щупалец, будет выше на верхнем конце. Напротив, концентрация вещества, ответственного за организацию подошвы, будет выше на противоположном конце.

**4. Клеточные источники регенерации**

Процесс регенерации нельзя объяснить, не решив вопроса о происхождении клеток, которые дают начало регенерирующей структуре. В литературе указывается на три источника клеток для регенерации.

**1. Наличие малодифференцированных клеток, сохранившихся в ходе эмбриогенеза (стволовые, камбиальные).** Предполагается, что небольшая часть стволовых клеток сохраняется в виде резерва во взрослом организме. Однако отчетливо такой способ регенерации доказан для низших животных – кишечнополостных и червей. У кишечнополостных есть **интерстициальные клетки**, расположенные в обоих зародышевых листках поблизости от базальной мембраны. Это резервные камбиальные элементы, которые при регенерации скапливаются вблизи раневой поверхности, и из них могут возникать все остальные типы клеток.

Например, у гидры из них возникают эпителиально-мышечные, нервные, железистые и стрекательные клетки. У плоских червей источником регенерационного материала служат необласты.

**2. Трансдифференцировка и метаплазия при регенерации**. При трансдифференцировке происходит превращение одного типа клеток в другие, а при метаплазии происходит превращение одного зародышевого листка в производные другого.

Подобные процессы описаны у кольчатых червей, немертин, кишечнополостных, асцидий. Явление метаплазии наблюдается при регенерации у асцидий. Доказано, что целая асцидия может восстановиться из участка жаберной корзинки, которая является органом эктодермального происхождения.

Трансдифференцировки, не выходящие за пределы одного зародышевого листка, довольно широко распространены среди позвоночных животных. Например, у хвостатых амфибий и осетровых рыб удаленная сетчатка глаза может регенерировать из клеток пигментного эпителия и цилиарного зачатка. В этом случае происходит глубокая пере-стройка клеток, которая заключается в пробуждении в них митотической активности, а затем и синтеза белков, специфичных для сетчатки.

3. **Дедифференцировка клеток дефинитивных тканей** –это путь образования малодифференцированных клеток с последующей **редифференцировкой**. Этот способ хорошо продемонстрирован на примере регенерации конечности хвостатых амфибий. При ампутации конечности происходит повреждение многих типов тканей – эпителия, соединительной, мышечной и костной тканей. После ампутации конечности эпидермис наползает на рану и закрывает ее. В результате наступает дедифференцировка структур: от мышц и кости отщепляются клетки, они теряют типичное для них строение. В последующем к этим клеткам присоединяются клетки соединительной ткани и кожа, которая образует компактную белую массу –**бластему.** У поврежденного конца конечности скапливается большая масса новых клеток, образовавшаяся из дедифференцированных структур. После достижения бластемой определенного размера дедифференцировка костей и мышц прекращается. Бластема активно растет за счет размножения клеток, вначале она имеет коническую форму, затем кончик ее уплощается в дорзовентральном направлении. На конце бластемы появляются зачатки пальцев, а клетки внутри дают зачатки костей и мышц (редифференциация). За органогенезом следует гистологическая дифференциация. Конечность растет, достигает нормальных размеров, ее рост прекращается, и она становится неотличимой от обычной. Для нормального процесса регенерации необходимо сохранение иннервации. Нерв необходим только для начала регенерации. Если у саламандры перерезать нерв, идущий к конечности, то бластема не образуется и конечность не регенерирует. Если же регенерация началась, то нерв можно перерезать без ущерба для протекания данного процесса. Оказалось, что можно подвести конец нерва к разрезу в коже недалеко от конечности, тогда образуется бластема и конечность возникает в новом месте. Стимулом для образования конечности может служить необычный импульс, а какой-то продукт нейросекреции, способствующий росту. С другой стороны, регенерацию можно подавить, облучив бластему рентгеновскими лучами (около 7 тыс. рентген). В этом случае бластема рассасывается. Но если такую же дозу получает нормальная конечность, то никакого видимого действия она не произведет: не изменяется ни внешний вид конечности, ни ее функция. Если же через несколько месяцев облученную конечность ампутировать, то регенерация не последует. По-видимому, рентгеновские лучи вызывают существенные изменения какого-то важного свойства клеток. Возникает вопрос: почему регенерация возникает у одних видов и отсутствует даже у близкородственных (например, у тритонов конечность регенерирует, а у лягушек нет)? Никакого теоретического обоснования этому факту нет. Наоборот, исследование ранних стадий развития показало, что регенерацию можно стимулировать у животных, у которых она в норме не происходит. При изучении эмбрионального развития мы видели, что для каждого этапа нужен стимул. Например, для развития яйца необходимо проникновение сперматозоида, развитие нервной системы стимулируется действием хордо-мезодермального зачатка. Применив идею стимуляции, удалось вызвать регенерацию конечности лягушки. Обычно у лягушки после ампутации конечность заживает, и бластема не образуется. Но если стимулировать раненую конечность солевым раствором, то бластема образуется, и конечность регенерирует. Следовательно, в норме у лягушек регенерация блокирована. Природа этого блока заключается в том, что у лягушки после ампутации эпидермис и дерма (собственно-соединительная ткань кожи) быстро затягивают рану. Раствор соли не дает возможности клеткам дермы мигрировать в область раны, и она остается открытой. Рана прикрывается только эпидермисом, и в этом случае конечность регенерирует. С другой стороны, если ампутированную конечность хвостатой амфибии (тритона) закрыть дермой, то регенерация не происходит. В норме у хвостатых амфибий рана закрывается только слоем эпидермиса. Следовательно, при заживлении с участием эпидермиса регенерационная способность не утрачивается, а заживление с участием соединительной ткани создает задержку размножения и роста клеток. Если эту задержку снять с помощью химических реагентов, то можно достичь регенерации даже у тех животных, которые в норме не регенерируют.

Растения обладают значительно большей способностью к регенерации, чем животные. Например, дерево можно получить из укорененной ветки. Это связано с тем, что у растений сохраняются участки эмбриональной ткани, которые обладают способностью к образованию клеток разных типов. Эмбриональная ткань представлена камбием, расположенным под корой, и меристемой, находящейся в кончиках стебля, корней и почках. Организатором, регулирующим образование той или иной ткани, являются растительные гормоны.

**Вопросы для самоконтроля**

1. Дайте определение «репаративная регенерация» и назовите в каких формах она существует (реституция, субституция, гомоморфоз, гетероморфоз).
2. Приведите примеры повреждающих факторов (механические травмы, физические, химические, биологические, голодание, прекращение кровоснабжения), вызывающих нарушение структура и функции органов.
3. Охарактеризуйте основные способы репаративной регенерации (морфолаксис, эпиморфоз, викарная гипертрофия, внераневой вставочный рост, заместительная регенерация, заживление рубцом).
4. Назовите источники клеток для регенерации (стволовые, камбиальные, трасдифференцировка и метаплазия клеток дефференцировка клеток дефинитивных тканей).
5. Объясните, почему у хвостатых амфибий происходит регенерация конечностей, а у бесхвостых –нет.
6. Объясните, почему растения больше способны к регенерации, чем животные?

**Рекомендуемая литература**

1. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А. Регенерация тканей: учебное пособие. Исправленное и дополненное. –Благовещенск, 2019. – 136 с.

2. Сыч В.Ф. Общая биология: Учебник для студентов высших учебных заведений. В 2-х частях. Ч. 2. Ульяновск: УлГУ, 2006. - 194 с.: 113 ил.

3. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. Учебник 6-е издание, под ред. Паукова В.С..- Москва, Изд. «ГЭОТАР –Медиа» , 2019. 860 с.

4. Общая патология: учебное пособие для мед. вузов//под ред. Н.П.Чесноковой.- М.:Академия, 2006.-336 с.