

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616.718-001-003.93-091.8:599.323.4

А.С.Аврунин, Н.В.Корнилов, А.В.Суханов и В.А.Паршин

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОРТИКАЛЬНОГО СЛОЯ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ОСТЕОТОМИИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ НА ТОЙ ЖЕ КОНЕЧНОСТИ

Лаборатория изотопных исследований (науч. руков. — канд. мед. наук А.С.Аврунин)

Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена. Санкт-Петербург:

кафедра травматологии и ортопедии (зав. — засл. деят. науки РФ, чл.-кор. РАМН проф. Н.В.Корнилов)

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. Санкт-Петербург

Исследования в области остеологии, проведенные с использованием хронобиологических методов планирования эксперимента, позволили установить трехдневный цикл роста кости у человека [22], померенный рост длинных костей в длину и ширину [5], циркасептанную периодичность формирования регенерата и изменения степени асимметрии этого процесса при сопоставлении участков репаративного остеогенеза после множественных остеотомий [1, 2].

Цель данной работы — исследовать структуру пространственно-временной организации ремоделирования кортикального слоя правой большеберцовой кости после остеотомии правой бедренной.

Материал и методика. Эксперимент проведен на 179 белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г с остеотомией правой бедренной кости в средней трети. Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическим стержнем. Исследование выполнено согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных». Операционную травму наносили по методике, описанной ранее [1]. Сразу после операции, а затем по скользящему графику под наркозом (3.0 мл 1% гексената внутривенно) производили рентгенографию правой большеберцовой кости в стандартной боковой проекции на аппарате «Электроника-100» при постоянных технических характеристиках (напряжение, сила тока, фокусное расстояние, время выдержки) и одинаковом режиме обработки рентгеновской пленки. Для стандартизации результатов применяли 10-ступенчатый рентгеновский оптический клин. В кортикальном слое большеберцовой кости, начиная от места ее дистального сочленения с малоберцовой, выделяли в проксимальном направлении зоны с шагом 5 мм (рис. 1). В результате получили динамический ряд ежедневных наблюдений в течение 60 сут после травмы.

Ремоделирование оценивали по динамике толщины кортикального слоя и интенсивности рентгеновской тени. Последняя на 95% обеспечивается минеральным компонентом [4, 7, 10], так как 79.6% рентгеновских лучей поглощается кальцием, 14.8% — фосфором и только 5.5% — кислородом, а 0.1% — углеродом [6]. Следовательно, по изменению оптической плотности рентгенологической тени можно судить о перестройке минерального матрикса, а динамика размеров рентгенологической тени, как отмечает Н. Frost [17], отражает ремоделирование в целом.

Исследование проводили на микрофотометре МФ-4. Для рентгеноденситометрии использовали световое окно 1x5 мм. Результаты выражали в процентах к дооперационному уровню. Степень асимметрии показателей (соотношение их величин в процентах) определяли в зеркально- (правый/левый, проксимальный/дистальный) и радиально-симметричных участках. Для получения математических моделей временные ряды ежедневных наблюдений исследуемых показателей сглаживали кубическими сплайнами по методу наименьших квадратов.

Таблица 1
Характеристики динамики показателей ремоделирования кортикального слоя правой большеберцовой кости

Номер участка	Хронобиологические характеристики	Толщина		Минеральная плотность	
		Период, сут.	Амплитуда, %	Период, сут.	Амплитуда, %
1-й	\bar{x}	5.4	5.0	5.8	18.7
	σ	2.3	2.4	2.2	9.6
	min—max	3—9	1.0—8.2	3—9	4.0—34.4
2-й	\bar{x}	4.9	5.7	5.8	20.8
	σ	2.4	3.1	2.3	7.4
	min—max	2—9	0.7—8.5	3—10	9.8—32.5
3-й	\bar{x}	4.1	4.1	5.3	13.6
	σ	1.7	3.3	1.7	5.7
	min—max	2—8	0.5—10.7	3—8	7.1—24.7
4-й	\bar{x}	4.5	5.9	5.4	14.8
	σ	1.1	2.9	2.1	4.8
	min—max	3—7	2.0—11.9	3—8	9.4—20.2
5-й	\bar{x}	5.3	4.9	6.3	17.0
	σ	1.6	2.8	3.2	5.5
	min—max	3—8	1.2—11.7	3—12	6.4—28.3
6-й	\bar{x}	4.1	4.7	5.3	23.0
	σ	1.7	2.9	2.5	9.4
	min—max	2—7	1.3—9.9	2—9	8.3—36.7
7-й	\bar{x}	4.9	6.0	4.8	14.4
	σ	1.4	3.5	1.7	6.2
	min—max	2—7	0.4—11.2	3—8	6.7—26.5
8-й	\bar{x}	4.2	3.7	4.5	16.9
	σ	1.1	2.3	1.9	7.6
	min—max	3—7	0.4—8.0	3—8	6.2—35.6
9-й	\bar{x}	4.6	4.8	4.8	15.0
	σ	2.1	3.8	2.0	5.8
	min—max	2—9	0.2—13.0	3—8	4.9—32.8
10-й	\bar{x}	4.8	3.1	4.8	15.9
	σ	1.8	1.5	2.0	7.1
	min—max	2—8	0.7—5.8	3—8	5.6—24.1

Результаты исследования и их обсуждение. Толщина и минеральная плотность кортикального слоя меняются в колебательном режиме вокруг тренда, величина которого также не постоянна (см. рис. 1, 2). В среднем длительность периода составляет от 4,1 до 6,3 сут в зависимости от показателя и участка исследования (табл. 1). Таким образом, циркасептанная периодичность является одним из основных элементов структуры пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани в интактном костном органе.

Н. Frost [17], вводя понятие ремоделирующей единицы, ограничил ее рамками остеона. При этом он отметил пространственно-временную неравномерность распределения ремоделирующих единиц при перестройке костной ткани в одном и том же органе. В настоящей работе объемом изучаемых участков составляет около 18,1 мм², а объем остеона — около 0,05 мм² [12]. Следовательно, в каждой зоне содержатся около 360 остеонов. Колебательный характер изменения величины показателей позволяет заключить, что наблюдается эффект преимущественной однонаправленности процессов ремоделирования, происходящих одновременно в большинстве ремоделирующих единиц каждого исследованного участка, т. е. половину циркасептанного периода преобладает резорбционная активность остеокластов, а половину — синтетическая активность клеток остеобластного ряда.

Для оценки пространственно-временной организации ремоделирования в органе в целом определяли сопряженность процесса ремодели-

рования между участками. В качестве критерия использовали контроль за динамикой асимметрии одноименных показателей, которая при любых вариантах симметрии колеблется со средней длиной периода от 4 до 10 сут в зависимости от сопоставляемых участков и показателей ремоделирования (рис. 3, 4; табл. 2). Таким образом, колебания асимметрии ремоделирования также циркасептанно, и первую половину околопериодического интервала преобладают процессы резорбции в одном из сопоставляемых участков, а вторую — в другом. Это же касается и синтеза костной ткани. Данная характеристика структуры пространственно-временной организации перестройки костного органа соответствует закону перемежающейся активности, сформулированному Г.Н. Крыжановским [8, 9].

Каковы же последствия того, что ремоделирование интактной костной ткани происходит в условиях выраженных регуляторных сдвигов, обусловленных нарушением целостности близлежащего сегмента. По нашему мнению, именно высокая активность ремоделирования лежит в основе появления начальных остеопоротических сдвигов в структуре неповрежденных костей, которые выявляются через несколько лет после травмы. Так, D. Kannus и соавт. [19] выявили у людей с переломами бедренной кости десятилетней давности снижение минеральной насыщенности поясничных позвонков. Аналогичные наблюдения описаны K. Eyres, J. Kanis [16], установившими уменьшение содержания минеральных веществ в дистальном отделе большеберцовой кости после ее перелома в средней трети через 6—11 лет.

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, за время циркасептанного периода колебания минеральной плотности достигают 35%, а толщины — 13%. Это свидетельствует о высокой активности ремоделирования, в результате которого осуществляется перестройка значительного объема костной ткани. Однако она происходит в условиях существ-

Таблица 2
Хронобиологические характеристики колебаний асимметрии показателей ремоделирования кортикального слоя правой большеберцовой кости

Виды симметрии	Вариант сопоставления	Хронобиологические характеристики	Толщина участка		Минеральная плотность	
			Период, сут	Амплитуда, %	Период, сут	Амплитуда, %
Зеркальная (право/лево)	Участок 1 и 6	\bar{x}	5,2	9,1	6,4	2,7
		σ	1,8	3,0	2,4	1,4
		min-max	3-8	3,9-17,9	3-11	1,6-12,5
	Участок 4 и 9	\bar{x}	8,0	11,2	7,0	5,0
		σ	2,6	3,8	2,7	4,7
		min-max	6-13	6,7-18,3	4-11	0,9-14,1
Зеркальная (проксимально/дистально)	Участок 4 и 5	\bar{x}	5,8	4,4	4,0	2,9
		σ	1,9	2,8	1,0	1,6
		min-max	3-9	1,7-10,7	3-10	1,4-5,4
	Участок 7 и 8	\bar{x}	4,8	5,6	6,6	4,6
		σ	1,9	4,7	2,4	2,6
		min-max	3-9	1,3-15,0	3-10	2,2-8,0
Радиальная	Участок 2 и 10	\bar{x}	7,8	7,9	4,4	4,6
		σ	3,8	4,8	1,4	3,0
		min-max	5-16	4,9-14,7	3-9	1,4-9,3
	Участок 3 и 6	\bar{x}	7,1	13,0	10,0	7,6
		σ	1,8	3,9	2,0	3,5
		min-max	4-10	4,7-19,4	7-12	3,3-13,1

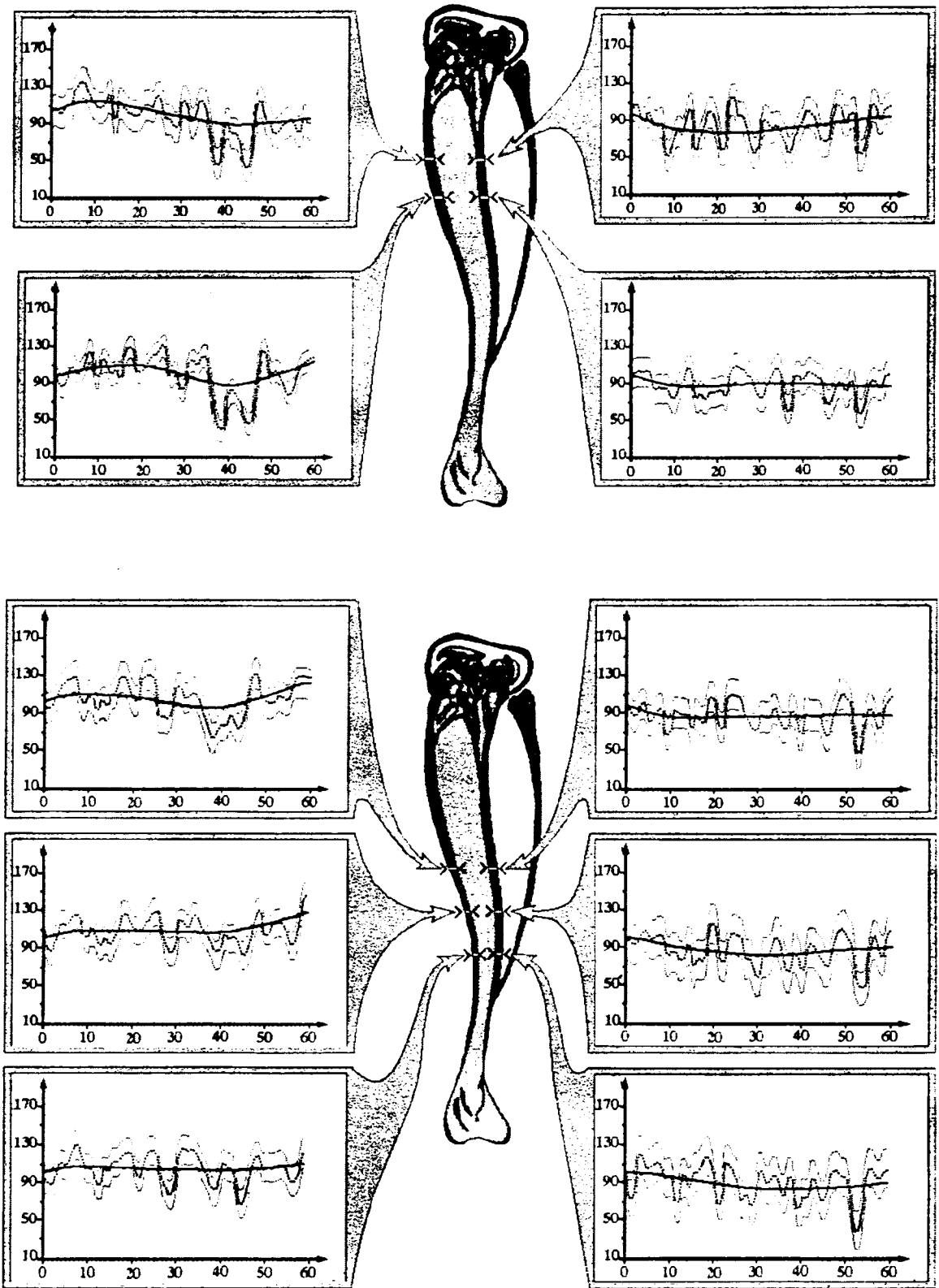


Рис. 1. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По оси абсцисс — время, прошедшее с момента травмы (сут); по оси ординат — минеральная плотность (%) к дооперационному уровню.







Здесь и на рис. 2, 3, 4:  — тренд (параметры математической модели, $P=0.0001$);  — сглаживание сплайнами (параметры математической модели, $P=0.7$);  — полуширина доверительной полосы (1.96σ).

Fig. 1. Results of mathematical modelling of dynamics of mineral density of right tibia cortical zone.

Abscissa — time from infliction of trauma (d); ordinate — mineral density (%) by the time before the operation. Designations (here and on Fig. 2, 3, 4)  — trend (parameters of mathematical model, $P=0.0001$);  — spline smoothing (parameters of mathematical model $P=0.7$);  — semiwidth of stripe of confidence (1.96σ).

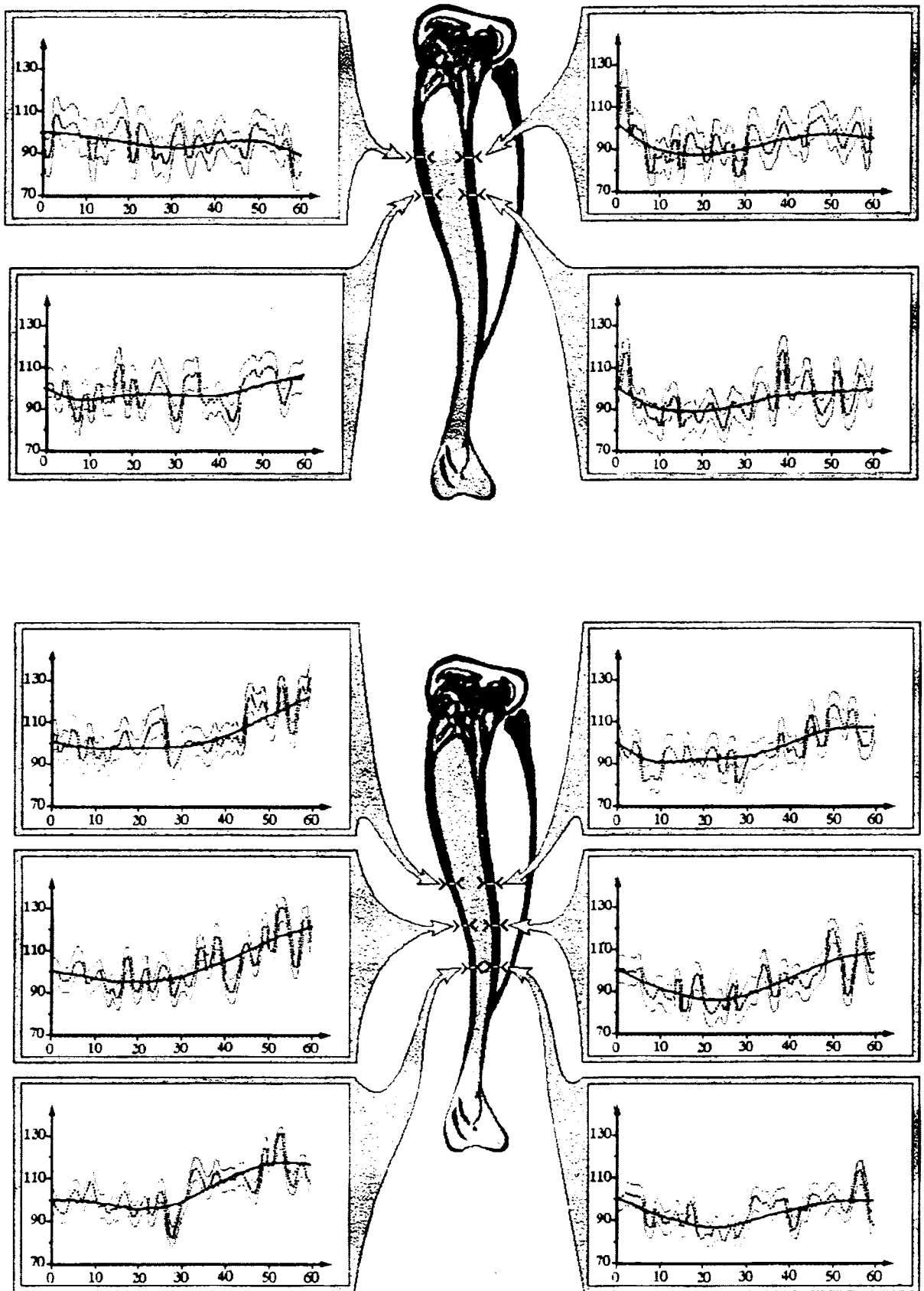


Рис. 2. Результаты математического моделирования динамики толщины кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По оси абсцисс — время, прошедшее с момента травмы (сут); по оси ординат — толщина (%) к дооперационному уровню.

Fig. 2. Results of mathematical modelling of dynamics of thickness of right tibia cortical layer.

Abscissa — time from infliction of trauma (d); ordinate — thickness (%) by the time before the operation.

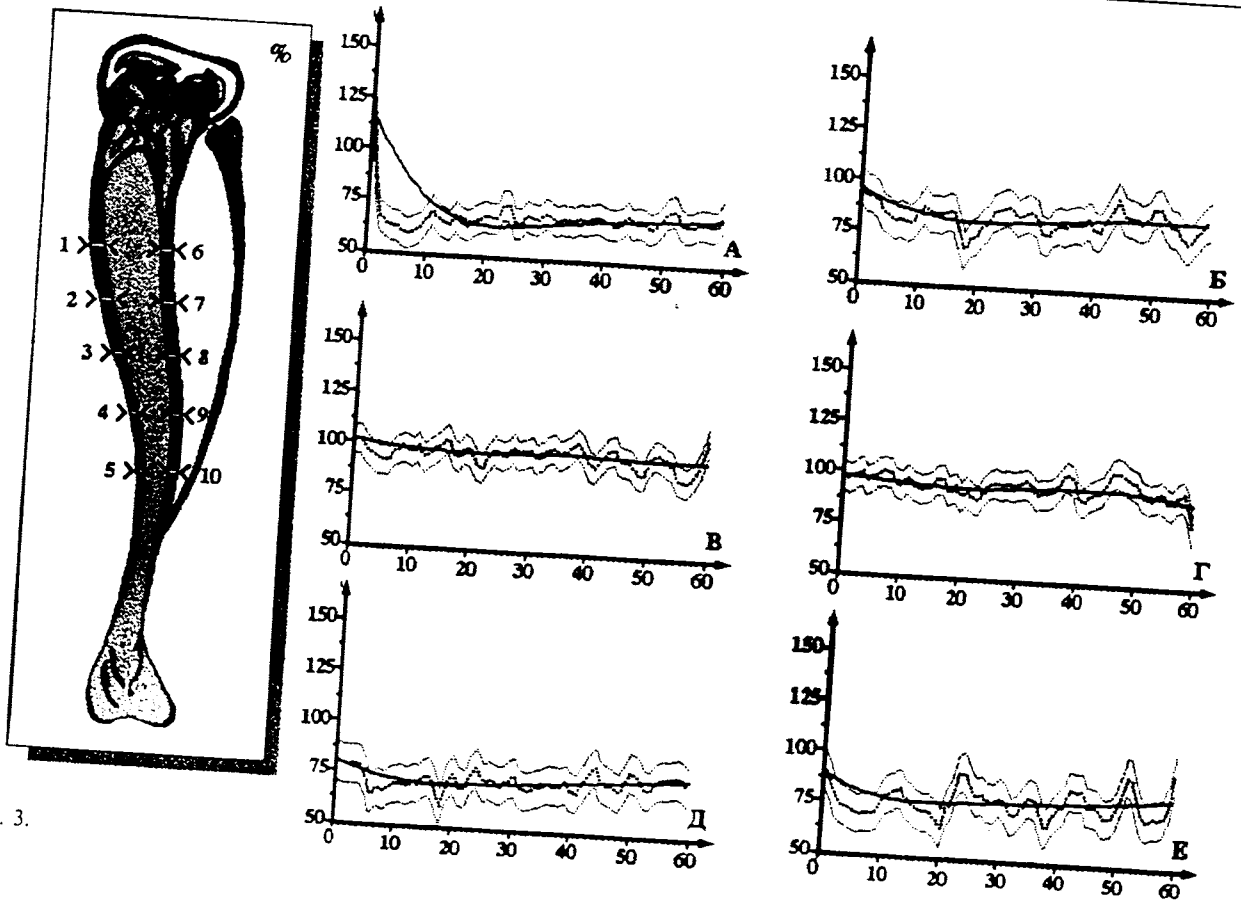


Рис. 3.

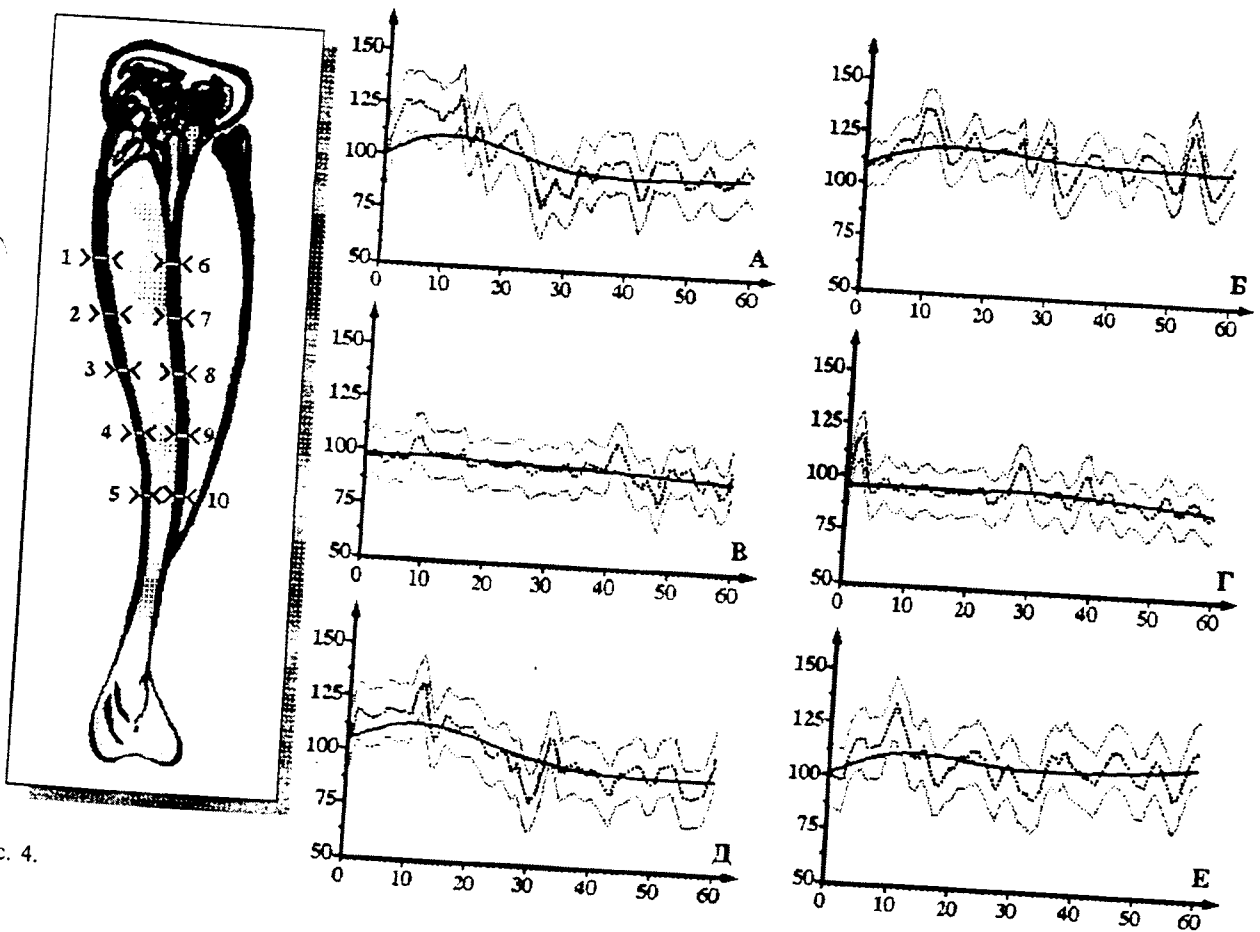


Рис. 4.

Рис. 3. Результаты математического моделирования динамики асимметрии минеральной плотности кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По оси абсцисс — время, прошедшее с момента травмы (сут); по оси ординат — степень асимметрии (%). На графиках — соотношение минеральной плотности участков кортикального слоя: А — участков переднего 1-го и заднего 1-го; Б — участков переднего 6-го и заднего 6-го; В — участков переднего 6-го и переднего 5-го; Г — участков заднего 2-го и заднего 3-го; Д — участков переднего 2-го и заднего 5-го; Е — участков переднего 3-го и заднего 1-го. Здесь и на рис. 4: 1 — участок 1-й передней; 2 — участок 2-й передней; 3 — участок 3-й передней; 4 — участок 4-й передней; 5 — участок 5-й передней; 6 — участок 1-й задней; 7 — участок 2-й задней; 8 — участок 3-й задней; 9 — участок 4-й задней; 10 — участок 5-й задней.

Fig. 3. Results of mathematical modelling of dynamics of mineral density asymmetry of right tibia cortical layer.

Abscissa — time from the infliction of trauma (d); ordinate — degree of asymmetry (%). On graphs — interrelations of mineral density of cortical layer regions: А — anterior 1 and posterior 1 regions; Б — anterior 6 and posterior 6 regions; В — anterior 6 and posterior 5 regions; Г — posterior 2 and posterior 3 regions; Д — anterior 2 and posterior 5 regions; Е — anterior 3 and posterior 1 regions. Here and on Fig. 4: 1 — anterior 1 region; 2 — anterior 2 region; 3 — anterior 3 region; 4 — anterior 4 region; 5 — anterior 5 region; 6 — posterior 6 region; 7 — posterior 2 region; 8 — posterior 3 region; 9 — posterior 4 region; 10 — posterior 5 region.

Рис. 4. Результаты математического моделирования динамики асимметрии толщины кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По оси абсцисс — время, прошедшее с момента травмы (сут); по оси ординат — степень асимметрии (%). На графиках — соотношение толщины участков кортикального слоя: А — участков переднего 1-го и заднего 1-го; Б — участков переднего 6-го и заднего 6-го; В — участков переднего 6-го и переднего 5-го; Г — участков заднего 2-го и заднего 3-го; Д — участков переднего 2-го и заднего 5-го; Е — участков переднего 3-го и заднего 1-го.

Fig. 4. Results of mathematical modelling of dynamics of asymmetry of thickness of right tibia cortical layer.

Abscissa — time from infliction of trauma (d); ordinate — degree of asymmetry (%). On graphs — interrelation between thickness of cortical layer regions: А — anterior 1 and posterior 1 regions; Б — anterior 6 and posterior 6; В — anterior 6 and anterior 5; Г — posterior 2 and posterior 3; Д — anterior 2 and posterior 5; Е — anterior 3 and posterior 1.

венных регуляторных сдвигов (в том числе и гормональных), которые возникают в процессе развития адаптационного каскада в ответ на травму, например, изменение уровня глюкокортикоидных [11] и тиреоидных гормонов в крови [13]. Глюкокортикоидные гормоны регулируют белковосинтетическую функцию остеобластов [14, 15, 18], а под влиянием тироксина в бедренной кости наблюдаются снижение биоминеральной плотности, увеличение уровней мРНК щелочной и тартрат устойчивой кислой фосфатазы и остеокальцина в остеобластах [20, 21].

Исходя из сказанного, можно предположить, что именно ремоделирование интактной костной ткани в условиях адаптивной регуляции приводит к формированию начальных остеопоротических сдвигов на ультраструктурном уровне в органическом матриксе и соответственно в минеральном. Согласно предложенной ранее концепции об ауторегуляторном механизме воспроизведения костной ткани, эти сдвиги не исчезают, а воспроизводятся [3]. Все это позволяет рассматривать остеопороз как пространственный отпечаток динамики структуры пространственно-временной организации ремоделирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 1996.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Смирнов А.М. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей. Травматол. ортопед., 1994, № 2, с. 111—121.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Суханов А.В. Позиционные регуляторы костной ткани — основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза. Морфология, 1998, т. 113, вып. 4, с. 7—12.
4. Алексеева Т.И., Смирнова Р.С. и Павловский О.М. Принципиальное определение минеральной насыщенности скелета человека с помощью рентгенофотометрии. Вопр. антропол., 1963, № 15, с. 3—19.
5. Андронеску А. Анатомия ребенка. Бухарест, Меридиане, 1970.
6. Арифова Г.А. Прижизненная оценка минеральной насыщенности костной ткани у здоровых детей. Мед. журн. Узбекистана, 1985, № 8, с. 64—67.
7. Корнев М.А. Эталонная линейная рентгеноденситометрия как метод прижизненного определения минеральной насыщенности костной ткани. Арх. анат., 1977, т. 72, вып. 6, с. 58—62.
8. Крыжановский Г.Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов. В кн.: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М., 1973, с. 20—34.
9. Крыжановский Г.Н. Расстройство нервной регуляции. В кн.: Патология нервной регуляции функций. М., 1987, с. 5—42.
10. Рохлин Г.Д., Жданова Н.В., Григорьева Я.В. и Шимановская К.Б. Рентгенограммометрия и рентгеноденситометрия в оценке некоторых морфологических изменений. Арх. анат., 1975, т. 69, вып. 7, с. 87—91.
11. Селье Г. Стресс без дистресса. М., Прогресс, 1982.
12. Франке Ю. и Рунге Г. Остеопороз. М., Медицина, 1995.
13. Фурдуй Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. Кишинев, Штиинца, 1986.
14. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. Endocrinology, 1983, v. 112, № 3, p. 931—939.
15. Dietrich J., Canalis E., Maina D. et al. Effects of glucocorti-

- coids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro. *Endocrinology*, 1979, v. 104, № 3, p. 715—721.
16. Eyres K. and Kanis J. Bone loss after tibial fracture. *J. Bone Jt. Surgery*, 1995, v. 77-B, № 3, p. 473—478.
17. Frost H. *Mathematical elements of lamellar bone remodelling* Springfield, Thomas books, 1964.
18. Kasperk C., Schneider U., Niethard F. et al. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro. *Calcif. Tiss. Int.*, 1995, v. 57, № 2, p. 120—124.
19. Kannus P., Jarvinen M., Sievanen H. et al. Reduced bone mineral density in men with a previous femur fracture. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, v. 9, № 11, p. 1628—1635.
20. Ongphiphadhanakul B., Jenis L., Braverman L. et al. Etidronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function. *Endocrinology*, 1993, v. 133, № 6, p. 2502—2507.
23. Suwanwalaikorn S., Auken M. Van., Kang M. et al. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thyroid hormone localized by in situ hybridization. *Amer. J. Physiol.*, 1997, v. 272, № 2 (Pt 1), p. E212—E216.
24. Swinson D.R., Tam C.S. and Reed R. Bone growth kinetics. 4. A preliminary investigation on a biorhythm in human osteogenesis. *J. Pathol.*, 1975, v. 106, № 1, p. 13—16.

Поступила в редакцию 19.09.98

TIBIA COMPACT BONE REMODELLING AFTER FEMORAL OSTEOTOMY ON THE SAME SIDE

A.S.Avrinin, N.V.Kornilov, A.V.Sukhanov and V.A.Parshin

Chronobiological characteristics of temper-dimensional organization of compact bone remodelling in right tibia after the femoral diaphysis osteotomy on the same side were studied using roentgenometry and roentgenodensitometry. These characteristics were studied in experiments on 179 outbred male albino rats. Circaseptane periodicity of osseous tissue reorganization was established.

Laboratory of Isotope Research. R.R.Vreden Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics. Department of Traumatology and Orthopaedics. I.P.Pavlov State Medical University of St. Petersburg.