

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОЗВОНКОВ ПОСЛЕ ОСТЕОТОМИИ ПРАВОЙ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (СООБЩЕНИЕ IV)

АВРУНИН А.С., КОРНИЛОВ Н.В., СУХАНОВ А.В.

*Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена
(директор - Заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАМН, профессор Н.В. Корнилов)*

По результатам исследования 358 рентгенограмм 179 белых беспородных крыс-самцов представлены хронобиологические характеристики remodelирования костной ткани XI-XII хвостовых позвонков. Установлено, что его параметры изменяются с циркаептанной периодичностью. Высказана гипотеза о попеременном преобладании остеобластно-остеокластного remodelирования и остеоцитарного остеолита в процессе адаптационной перестройки.

Изменение метаболизма как в близлежащих (Аврунин А.С., Корнилов Л.В., 1991, 1992), так и в дистантно расположенных интактных костных органах (Аврунин А.С., 1996; Einhom, 1990; Kannus et al, 1994) зависит от срока, прошедшего с момента перелома. Несмотря на то, что эти пространственно-временные закономерности адаптационной перестройки не вызывают сомнения, отсутствие их хронобиологических характеристик не позволяет определить роль тех или иных патогенетических механизмов в процессе формирования изменений структуры костной ткани вне зоны травмы.

Цель: представить хронобиологическую характеристику пространственно-временной организации процесса remodelирования позвонков после остеотомии бедренной кости.

Материал и методы исследования

Эксперимент проведен на 179 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, у которых была выполнена остеотомия правой бедренной кости в средней трети по методике, описанной ранее (Аврунин А.С., 1996). Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическим стержнем. На микрофотометре МФ-4 определяли поперечные размеры и оптическую плотность (которая обратна минеральной плотности кости) различных участков XI и XII хвостовых позвонков (рис. 1). Изучено 358 рентгенограмм, выполненных в присутствии рентгенологического клина (Корнев М.А., 1977). Результаты в процентах к дооперационному уровню. Длительность эксперимента составляла 60 сут. Для построения математической модели процесса временные ряды ежедневных наблюдений сглаживали кубическими сплайнами по методу наименьших квад-

ратов. Для комплексной оценки общих и местных регуляторных эффектов применяли формулу, позволяющую считать не только разность ординат, но и скоростей и ускорений их изменений (Аврунин А.С., 1996). Эта формула выполнена по аналогии с формулой, применяющейся в математике (так называемые пространства Соболева) (Соболев С.Л., 1950). Статистическую обработку проводили с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (Гублер Е.В., 1978).

Результаты исследования

Колебательные характеристики remodelирования.

Поперечные размеры и степень минерализации исследованных участков колеблются преимущественно с циркаептанной (недельной) или кратной ей периодичностью вокруг тренда (см. табл. 1, 2 и рис. 1, 2). Первый показатель за это время меняется в пределах 0,6-9,1%, а второй - от 1,4 до 56,1%. Установлено, что колебания минеральной плотности участков 1 (передних) обоих позвонков имеют меньшую амплитуду по сравнению с остальными ($P < 0,05$) (табл. 1). Максимальная амплитуда колебаний поперечных размеров приходится на 6-13-е сут., а минеральной плотности - на 37-46-е.

Сопряженность колебательных изменений.

При проведении комплексной оценки (сопоставление колебательных кривых по принципу "каждая с каждой") максимальные различия минеральной насыщенности выявлены с 4-х по 7-е, на 10-11-е, 28-е и 53-и сут., а размеров - на 7-е, 9-е, 16-16-е, 30-е, 61-52-е сут. (рис. 3, 4). Таким образом, различия одновременно обоих показателей наиболее выражены на 7-е сут.

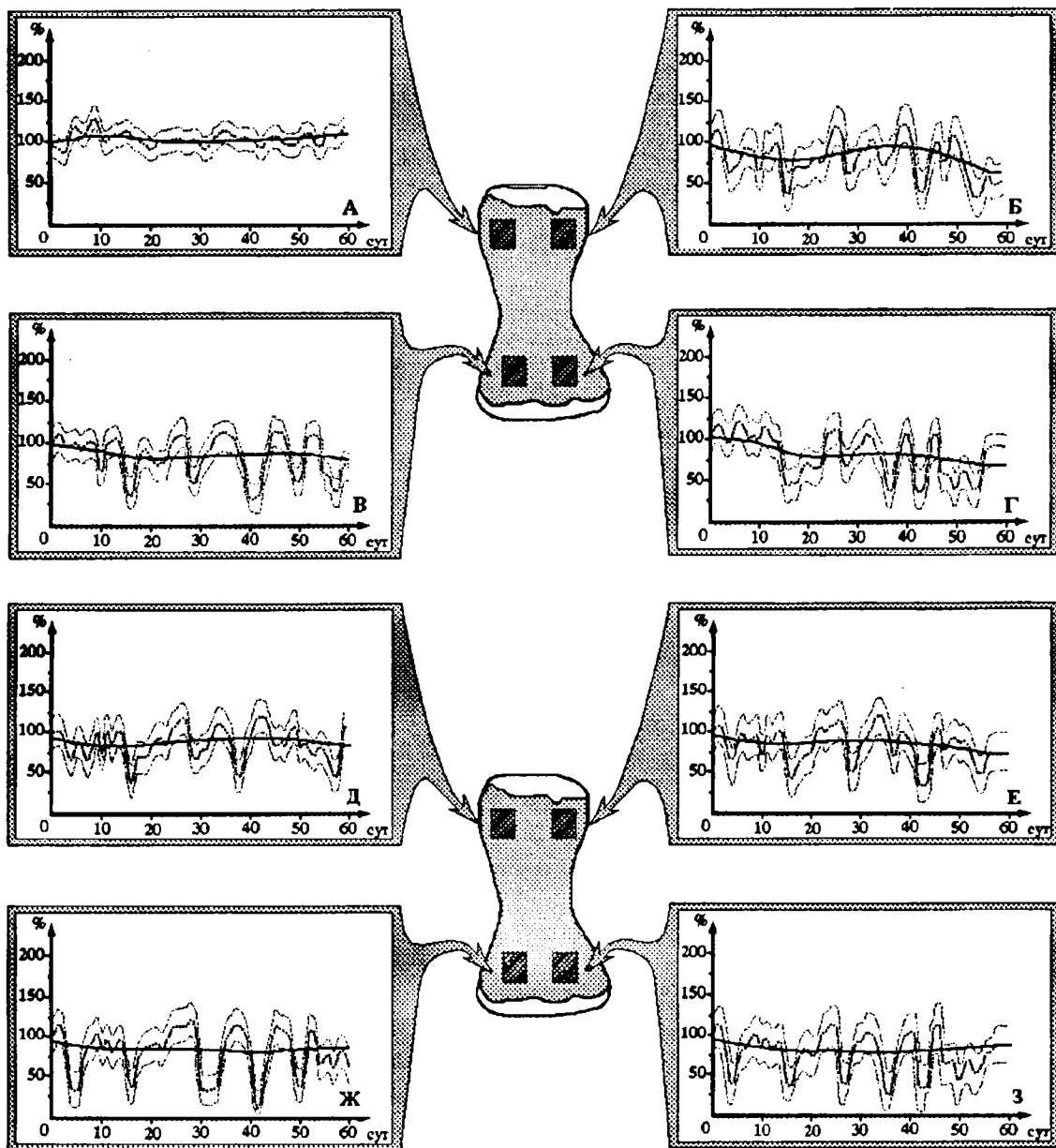






Рис. 1. Динамика минеральной плотности участков XI и XII хвостовых позвонков.

Участок на рисунке указан стрелкой.

Графики:

- А - участок I (правый) XI позвонка;
- Б - участок I (левый) XI позвонка;
- В - участок II (правый) XI позвонка;
- Г - участок II (левый) XI позвонка;
- Д - участок I (правый) XII позвонка;
- Е - участок I (левый) XII позвонка;
- Ж - участок II (правый) XII позвонка;
- З - участок II (левый) XII позвонка;

Обозначения:

- по горизонтальной оси - время, прошедшее с момента травмы в сут.;
- по вертикальной оси - толщина участка в % к дооперационному уровню;
-  - участки исследования;
-  - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);
-  - сглаживание сплайнами с параметрами математической модели $P=0,7$;
-  - полуширина доверительной полосы (1,96).

Однотипные колебания уровня минеральной насыщенности наблюдаются с момента травмы до 3-х сут., на 9-е, 14-е, с 20-х по 24-е, с 31-х по

36-е, с 40-х по 44-е, с 49-х по 51-е и на 56-57-е сут., а размеров - с момента травмы до 2-х сут., с 11-х по 13-е, на 18-19-е, с 23-х по 29-е, с 32-х по



34-е, с 36-х по 41-е, на 45-46-е, 48-49-е и с 63-х сут. до окончания эксперимента. Таким образом, однотипные колебания величины обоих показателей продемонстрированы с момента травмы до 2-х: с 23-х по 24-е; с 32-х по 34-е; на 40-41-е; 49-е и 56-57-е сут.

Таблица 1

Параметры колебаний минеральной плотности участков XI и XII хвостовых позвонков

Наименование участка	Кол-во волн	Период	Амплитуда
XI позвонок			
I (левый)	10	5,7*; $\sigma = 2,4^{**}$	24,6; $\sigma = 8,4$
I (правый)	9	6,6; $\sigma = 2,7$	3,9; $\sigma = 1,3$
II (левый)	9	6,3; $\sigma = 3,2$	23,8; $\sigma = 12,1$
II (правый)	10	5,7; $\sigma = 2,1$	27,3; $\sigma = 13,1$
XII позвонок			
I (левый)	11	5,2; $\sigma = 2,5$	22,1; $\sigma = 10,0$
I (правый)	11	5,2; $\sigma = 2,4$	17,8; $\sigma = 6,9$
II (левый)	11	5,1; $\sigma = 2,3$	26,8; $\sigma = 13,3$
II (правый)	10	5,7; $\sigma = 3,2$	30,0; $\sigma = 19,7$

Примечание: * - среднее значение параметра;
** - его среднеквадратическое отклонение

Таблица 2

Параметры колебаний поперечных размеров XI и XII хвостовых позвонков

Наименование участка	Кол-во волн	Период	Амплитуда
XI позвонок			
Первый	12	4,9*; $\sigma = 1,8^{**}$	3,4; $\sigma = 2,0$
Второй	14	4,1; $\sigma = 1,7$	2,5; $\sigma = 2,4$
XII позвонок			
Первый	14	4,2; $\sigma = 1,5$	2,6; $\sigma = 1,8$
Второй	14	4,1; $\sigma = 1,7$	2,3; $\sigma = 1,6$

Примечание: * - среднее значение параметра;
** - его среднеквадратическое отклонение

Трендовые характеристики ремоделирования. Поперечные размеры всех указанных на рисунках участков по тренду первые 1,5 недели увеличиваются, затем до 4-4,5 недель уменьшаются, после чего снова возрастают до конца срока наблюдения. Минеральная плотность по тренду в первые две недели снижается, затем увеличивается до 5-6 недели и вновь становится ниже вплоть до 60 сут. Таким образом, на протяжении всего эксперимента изменение трендов исследуемых показателей разнонаправлены.

Сопряженность трендовых изменений. При сопоставлении трендовых характеристик между

собой по принципу "каждая с каждой" установлено, что наиболее часто различия динамики минерализации наблюдаются с момента травмы до 5-х сут., с 15-х по 19-е, на 43-44-е, 48-е и с 54-х до 60-х сут., а размеров - на 8-е, с 17-х по 26-е и с 47-х сут. до конца опыта (рис. 3, 4). Таким образом, совпадение сроков максимальных различий между участками по трендовым характеристикам как толщины, так и минеральной насыщенности отмечено с 54-х по 60-е сут.

Редкие различия динамики трендов минерализации костной ткани выявлены с 26-х по 36-е и на 39-40-е сут., а размеров - с момента травмы до 3-х сут., на 13-е и с 27-х по 35-е сут. Следовательно, однотипные изменения изучаемых трендовых характеристик наблюдаются с 27-х по 35-е сут.

Обсуждение

Согласно полученным данным, минеральная плотность костной ткани, XI и XII хвостовых позвонков и их поперечные размеры колеблются с циркасептанной или кратной ей периодичностью (см. табл. 1, 2 и рис. 1, 2). Особенность колебательного процесса состоит в том, что максимальные амплитуды отклонений размеров наблюдаются с 6-х по 13-е сут, а минеральной насыщенности - с 37-х по 46-е. Следовательно, временной интервал между максимальными колебаниями этих показателей составляет почти 30 сут, в то время как по мнению Frost (1964) лаг-период между формированием органического матрикса и его последующей минерализацией при ремоделировании костной ткани не превышает 8-12 дней.

Выясненная нами временная разобщенность максимальных колебаний рассматриваемых показателей позволяет предположить влияние других факторов. Анализ литературы показывает, что кроме процесса ремоделирования, который заключается в резорбции костной ткани остеобластами с последующим формированием органического матрикса остеобластами (Eriksen, 1986; Hayden et al., 1995), существует еще и остеолитический остеолит, при котором перестройка костного матрикса происходит под влиянием остеоклотов (Хэм А., Комрак Д., 1983). Этот процесс, на наш взгляд, правильнее называть остеолитическим ремоделированием, так как в прелакунарной зоне наблюдается не только резорбция костного матрикса (Baud et al., 1971), но и его формирование (Bayliak et al, 1971). Следовательно, перестройка структуры костного матрикса при этом типе ремоделирования происходит без изменения размеров костного органа.



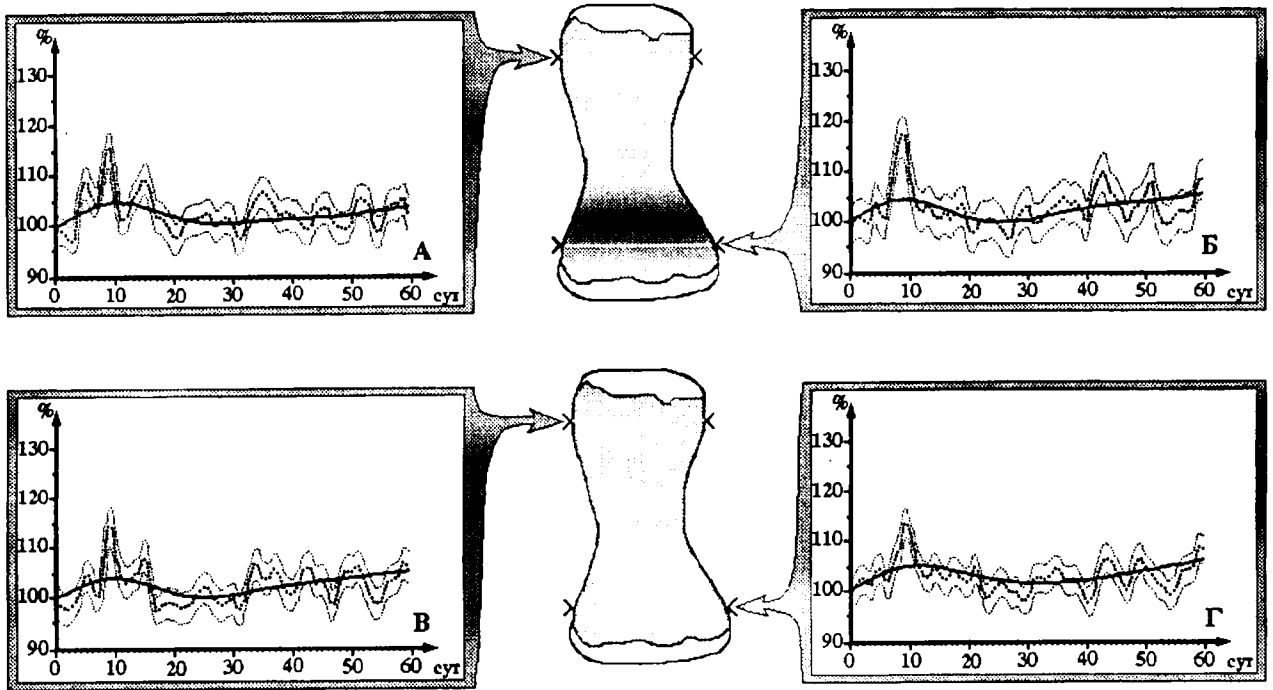






Рис. 2. Динамика поперечных размеров участков XI и XII хвостовых позвонков

Участок на рисунке указан стрелкой.

Графики:

- А - участок I XI позвонка;
- Б - участок II XI позвонка;
- В - участок I XII позвонка;
- Г - участок II XII позвонка;

Обозначения:

- по горизонтальной оси - время, прошедшее с момента травмы в сут.;
- по вертикальной оси - толщина участка в % к дооперационному уровню;
-  - участки исследования;
-  - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);
-  - сглаживание сплайнами с параметрами математической модели $P=0,7$;
-  - полуширина доверительной полосы (1,96).

Рассмотрим причины, способные привести к временному разделению высокой активности этих двух механизмов. Согласно результатам настоящего исследования сроки, в которые поперечные размеры позвонков меняются с максимальной амплитудой, совпадают по времени с окончанием фазы резорбции и началом превалирования процессов формирования фиброзно-хрящевой мозоли в области травмы. Если предположить, что подобное явление обеспечивается перестройкой регуляторных механизмов на уровне всего организма, то становится понятным, почему одновременно с активацией процессов увеличения массы органических структур в области травмы происходит увеличение размеров интактных костных органов.

Сроки, в которые выявлена максимальная амплитуда колебаний минеральной плотности костной ткани исследуемых позвонков, совпа-

дают с окончанием формирования первичной костной мозоли момент, по-видимому, характеризуется изменением регуляции минерального обмена на уровне всего обмена, поэтому и в зоне травмы, и в интактных костных органах активируется перестройка минерального матрикса. В этих условиях именно остеоцитарное ремоделирование, по мнению Baylink и соавторов (1971) и Vaud и соавторов (1971), обеспечивает быстрое растворение минерального матрикса остеоцитами. Как отмечают А. Хэм и Д. Кормак (1983), этот механизм обеспечивает поддержание гомеостаза Ca^{++} .

Высказанная выше гипотеза о попеременном превалировании остеобластно-остеокластного и остеоцитарного механизмов ремоделирования соответствует представлениям о каскадном характере процесса адапционной перестройки. Развивающийся после травмы каскад реакций

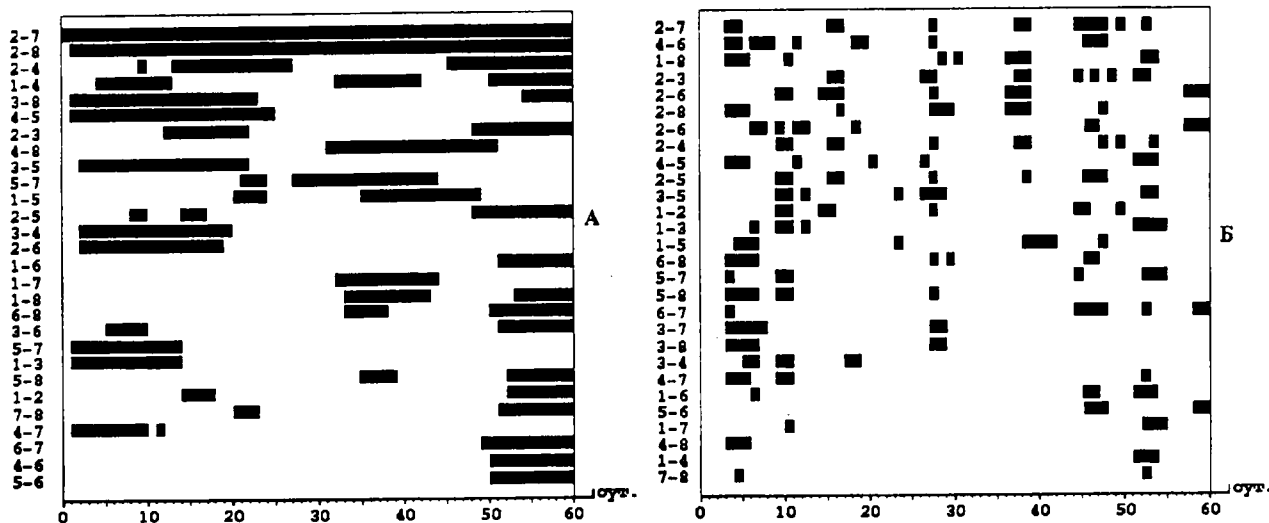


Рис. 3. Различия динамики минеральной плотности участков XI и XII хвостовых позвонков

Графики:

А - сроки различий криволинейных (аппроксимация сплайнами, параметры математической модели, $p=0,0001$) трендов;

Б - сроки различий колебательных составляющих.

Обозначения:

по горизонтальной оси - время, прошедшее с момента травмы в сут.;

по вертикальной оси - варианты сопоставления;

□ - сроки значимых различий ($P<0,05$).

- 1 - участок I (правый) XI позвонка;
- 2 - участок I (левый) XI позвонка;
- 3 - участок II (правый) XI позвонка;
- 4 - участок II (левый) XI позвонка;
- 5 - участок I (правый) XII позвонка;
- 6 - участок I (левый) XII позвонка;
- 7 - участок II (правый) XII позвонка;
- 8 - участок II (левый) XII позвонка.

(Einhorn, 1996) связан с каскадом перестройки взаимоотношений регуляторных механизмов (Nakase et al., 1994). В результате происходит попеременное преобладание активности отдельных процессов. Это явление имеет не только теоретическое, но большое клиническое значение. Представленные выше хронобиологические характеристики отражают процесс формирования в ходе адапционной перестройки такой структуры костного матрикса, которая остается в интактных, дистантно расположенных от места повреждения костях в виде длительно существующего "отпечатка". Это подтверждается данными Каппус и соавторов (1994), выявившими снижение минеральной насыщенности поясничных позвонков у пациентов с переломами бедренных костей десятилетней давности. Таким образом, "отпечаток" свидетельствует о ранее имевшем место нарушении целостности других костных органов, но до настоящего времени не получил своего патогенетического объяснения.

Наше мнение о меняющейся роли указанных выше механизмов ремоделирования в процессе адапционной перестройки и их участии в формировании "отпечатков" совпадают со взглядами И.В. Давыдовского (1969), который отмечал, что ложное представление о принципиальной раздельности физиологических и патологических процессов распространено довольно широко.

В патологическом процессе (как и в болезни) усматривают два отдельных процесса: с одной стороны, "нарушение функции", а с другой - действие защитно-физиологических механизмов, т.е. с одной стороны болезнь, а с другой - "физиологическую меру" против нее. Введение в обиход слова "защита" вообще не приемлемо при анализе биологических процессов, протекающих в организме: оно не просто раздваивает единое, но и отчуждает части от неделимого по своему существу. Фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии. С этих позиций адаптация - не синоним здоровья, и болезнь - не отрицание, а форма адаптации.

Оба типа ремоделирования неразрывно связаны между собой, так как в процессе филогенеза выработался механизм объединения клеток каждого костного органа в единый клеточный ансамбль с возможностью взаиморегуляторных функций. Это обеспечивается, как отмечает Аарон (1976) тем, что остециты и остеобласты



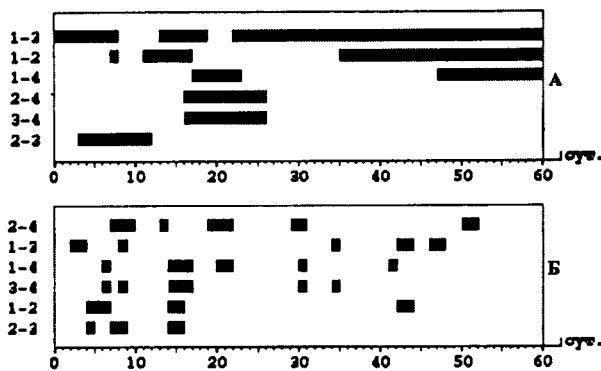


Рис. 3. Различия динамики поперечных размеров XI и XII хвостовых позвонков

Графики:

А - сроки различий криволинейных (аппроксимация сплайнами, параметры математической модели, $p=0,0001$) трендов;

Б - сроки различий колебательных составляющих

Обозначения:

по горизонтальной оси - время, прошедшее с момента травмы в сут.;

по вертикальной оси - варианты сопоставления;

— - сроки значимых различий ($P < 0,05$).

1 - участок I XI позвонка;

2 - участок II XI позвонка;

3 - участок I XII позвонка;

4 - участок II XII позвонка.

связаны между собой цитоплазматическими отростками, позволяющими через щелевые контакты обмениваться метаболитами и медиаторами.

Особенностью каскадной перестройки регуляторных систем, по нашему мнению, является попеременное появление одноподобных и разнотипных отклонений одноименных показателей (Аврунин А.С., 1996). При сопоставлении трендовых характеристик по принципу "каждая с каждой" установлено, что одновременное преобладание одноподобных изменений - как толщины, так и минеральной насыщенности, наблюдается с 27-х по 35-е сут., а максимальные различия - с 54-х сут. до окончания эксперимента. В первый из указанных временных интервалов исчезает линия перелома (т.е. происходит объединение органа костной одноподобной тканью), а во второй начинают преобладать процессы ремоделирования периостальной мозоли. Одноподобные изменения, отмеченные в момент восстановления целостности органа, мы рассматриваем как превалирование общих регуляторов, в условиях ситуации, экстремальной для организма. Подобное явление наблюдается также и в первые трое суток после перелома (Аврунин А.С. с соавт., 1995) и при других экстремальных воздействиях (Меерсон Ф.З., 1986). Это позволяет предположить, что не только перелом, но и обратный этому процесс восстановления единства органа относится к их числу. Максимальные различия, совпадающие с началом процесса ремоделирования, можно рассматривать как эффект преобладания местных регуляторов. Согласно закону перемежающейся активности

(Крыжановский Т.Н., 1973), это позволяет оптимизировать переопределение потоков вещества и энергии между отдельными участками (разделить их во времени).

При сопоставлении циркасептаных характеристик выявлены временные интервалы, в которые наблюдается как максимальная одноподобность, так и максимальная разнотипность их изменений. Это свидетельствует о том, что в течение недельного интервала происходит глубокая перестройка регуляции пространственно-временной организации. По нашему мнению, она направлена на формирование промежуточных внутриэтапных структур, так как именно недельный срок является единицей масштаба времени тканевых реакций (Катинас Г.С. и соавт., 1992).

Необходимо отметить, что некоторые из установленных в настоящей работе хронобиологических особенностей структуры пространственно-временной организации адаптационной перестройки костной ткани хвостовых позвонков остались без объяснения. Например, не понятно, почему тренды поперечных размеров и минеральной насыщенности разнонаправлены в течение всего срока наблюдения, не ясна также причина низкой амплитуды колебаний минеральной насыщенности участков I обоих позвонков. Для объяснения этих фактов необходимо детальное знание связи хронобиологических характеристик изменения отдельных показателей и особенностей метаболических процессов в губчатом веществе кости. Именно это прольет свет на тонкие механизмы патогенеза формирования "отпечатков" в интактной костной ткани.



1. Аврунин А.С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1996. - 33 с.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Структура местной реакции организма -информационно зависимый процесс// Ортопед., травматол. - 1991. - № 6. - С. 59-62.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Этапы и стадии восстановления динамического равновесия в организме при нарушении целостности длинных трубчатых костей (экспериментально-теоретическое исследование)// Травматология и ортопедия России. - 1995. - №4. -С. 46-52.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л: Медицина, 1978. - 294 с,
5. Давыдовский И.В. Общая патология человека. - М: Медицина, 1969. - 602 с.
6. Катинас Г.С., Аврин А.С., Коржевский Д.Э., Ляшко О.Г., Петряева М.А., Смирнова Т.С. Неделя - единица масштаба времени тканевых реакций/ /III съезд анатомов, гистологов и эмбриологов (Смоленск, 16-18 сентября 1992). - Полтава, 1992. - С. 102.
7. Корнев М.А. Эталонная линейная рентгеноденситометрия как метод прижизненного определения минеральной насыщенности костной ткани/ /Арх. анатом. - 1977. - Т. 72, вып. 6. -С. 58-60.
8. Крыжановский Г.Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов// Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. - М., 1973. - С. 20-34.
9. Меерсон Ф.З. Физиология обменных процессов. Руководство по физиологии. - М.: Наука, 1986. - 638 с.
10. Соболев С.Л. Некоторые применения функционального анализа в математической физике. - Л.: ЛГУ, 1950. - 250 с.
11. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань// Гистология. Т. 3. - М., 1983. - С. 19-131.
12. Aaron J. Histology and micro-anotomy of bone// Calcium, phosphate and magnesium metabolism. London, New York. - 1976. - P. 298-356.
13. Baud. C., Aulk E. Osteocyte differential count in normal human alveolar bone// Acta Anat. -1971. - V. 78. № 3.-P. 321-327.
14. Baylink D., Wergedal J. Bone formation by osteocytes//Am. J. Physiology. - 1971. - V.221, № 3. - P. 669-678.
15. Einhorn T. Enhancement of fracture-healing// J. Bone Jt. Surgery. - 1995. -V. 77 - А, № 6. - P. 940-956.
16. Einhorn T. et al. The osteogenic response to distant skeletal injury/ T. Einhorn, G. Simon. V. Delvin et al. //J. Bone JL Surgery. - V. 72-A, N 9. - 1990. - P. 1374-1378.
17. Eriksen E. Normal and pathologicalremodelling of human trabecular bone: Three demensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease// Endocrine Reviewes. - 1986. -V. 7, № 4. - P. 379-408.
18. Frost H. Mathematicial elements of lamella bone remodelling. - 1964, 127 p.
19. Hayden J., Mohan S., Baylink D. The insulinlike growth facolor system and the coupling of formation to resorption// Bone. - 1995. - V. 17, № 2 (Suppi.). - P. 93S-98S.
20. Kannus P. et al. Reduced bone mineral density in men with a previous femur fracture/ P. Kannus, M. Jarvinen, H. Sievanen et al. J. Bone Miner. Res. - 1994. - V. 9, № 11. - P. 1628-1635.
21. Nakase T. et al. Transient and localized expression of bone morphogenic protein 4 messenger RNA during fracture healing/T. Nakase, S. Nomura, H. Yoshikawaet al // J. Bone Miner. Res. - 1994. -V. 9, N 5.-P. 654-659.

Avrunin A.S., Kornilov N.V., Sukhanov A.V.

CHRONOBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VERTEBRA'S BONE TISSUE REMODELLING AFTER RIGHT FEMORAL FRACTURE (PART IV)

Chronobiological characteristics bone tissue remodelling in the XI and XII candal vertebrae after the shaft fracture of the femoral bone in its middle third were studied in an experiment on 179 male rats. The authors analysed 358 X-rays. It was found out that the parameters of remodelling varied with a circaseptane periodicity. Intermittent predominance of osteoblastic-osteoclastic remodelling and osteocyte osteolysis in the process of adaptation reaction is hypothesized.