

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ  
РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ им. Р.Р. ВРЕДЕНА

---

Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин

# АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНАХ СКЕЛЕТА

«Морсар АВ»  
Санкт-Петербург  
2001 г.

N.V. Kornilov, A.S. Avrunin

**ADAPTATIONAL  
PROCESSES  
IN BONE TISSUE**

**«Morsar AV»  
St. Petersburg  
2001**

# СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие .....	13
Введение .....	14
Список новых понятий, введенных авторами при изучении адаптационных процессов .....	17
<b>Глава 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНЫХ ОРГАНОВ .....</b>	<b>20</b>
1.1. Костные органы .....	20
1.1.1. Фенотипические различия метаболизма костных органов .....	22
1.2. Структура костной ткани .....	36
1.3. Клетки костной ткани .....	37
1.3.1. Клетки остеоцитарного ряда .....	38
1.3.2. Клетки остеокластного ряда .....	41
1.4. Заключение .....	49
<b>Глава 2. АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ НА УРОВНЕ КЛЕТОК И КЛЕТОЧНОЙ СОВОКУПНОСТИ .....</b>	<b>51</b>
2.1. Клеточный уровень адаптации .....	51
2.2. Адаптация клеточной совокупности .....	56
2.3. Адаптационные взаимоотношения клеточной совокупности и внеклеточного костного матрикса .....	59
2.4. Заключение .....	62
<b>Глава 3. КОСТНЫЙ МАТРИКС .....</b>	<b>63</b>
3.1. Органический костный матрикс .....	64
3.2. Минеральный костный матрикс .....	70
3.3. Адаптационный процесс в костной ткани .....	76
3.4. Заключение .....	77
<b>Глава 4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ .....</b>	<b>79</b>
4.1. Механизмы физиологической регенерации костной ткани .....	79
4.2. Остеоцитарный тип ремоделирования .....	81
4.3. Остеокластно-osteобластный тип ремоделирования .....	83

4.3.1. Появление участков активного ремоделирования .....	83
4.3.2. Резорбция костного матрикса в участке активного ремоделирования .....	86
4.3.2.1. Первый этап резорбции (образование миграция предшественников остеокластов) .....	87
4.3.2.2. Второй этап резорбции.(контакт остеокласта с костным матриксом) .....	88
4.3.2.3. Третий этап резорбции (разрушение костного матрикса) .....	95
4.3.3. Формирование органического матрикса .....	97
4.3.4. Формирование минерального матрикса .....	99
4.4. Взаимосвязь остеоцитарного и остеобластно-osteокластного типов ремоделирования .....	100
4.5. Заключение .....	101

Глава 5. РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ КАК ЭЛЕМЕНТ ОБЩЕЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ТРАВМУ С ПОЗИЦИИ ТЕОРИИ СИСТЕМ .....	102
5.1. Пространственно-временная характеристика адапционных процессов в скелете после нарушения целостности костей .....	108
5.1.1. Местная реакция .....	108
5.1.2. Хронобиологические характеристики обмена фосфатов в минеральном матриксе костной ткани .....	119
5.2. Закон развития местной реакции .....	122
5.3. Хронобиологические характеристики развития каскада адапционных реакций в скелете на внутриорганном уровне .....	127
5.3.1. Ремоделирование кортикального слоя поврежденной кости .....	130
5.3.2. Формирование периостальной мозоли .....	130
5.3.3. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости на стороне остеотомии бедренной .....	137
5.3.4. Ремоделирование костной ткани хвостовых позвонков .....	143
5.4. Хронобиологические характеристики - объективные критерии разделения адапционного каскада .....	146
5.4.1. Уровни адапционного каскада .....	148
5.5. Динамика показателей эндокринной регуляции при травме .....	155
5.6. Инсулинрецепторное взаимодействие - элемент внутриклеточного каскада адапционных реакций .....	157
5.7. Динамика показателей ГАМК-эргической системы .....	167
5.8. Травматическая болезнь - метаболическое нарушение органных компартментов .....	169
5.9. "Омоложение" организма при адапционных процессах,	

связанных с репаративным остеогенезом .....	173
5.10. Причинно-следственные связи общего и местного .....	174
5.11. Некоторые особенности формирования "функциональной системы" .....	180
5.12. Адаптационный каскад .....	182
5.13. Заключение .....	183

<b>Глава 6. РОЛЬ ХАРАКТЕРА ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ, ЕГО СИЛЫ И СТРУКТУРЫ ПРОСТРАНСТВЕННО- ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ В РАЗВИТИИ АДАПТАЦИОННОГО ОТВЕТА .....</b>	<b>184</b>
---	------------

6.1. Роль характера воздействия .....	184
6.2. Роль структуры пространственно-временной организации функций ....	185
6.3. Роль силы экстремального воздействия .....	186
6.4. Варианты течения адаптационного процесса .....	186
6.5. Послеоперационные осложнения в клинике - различные варианты развития адаптационного каскада .....	187
6.6. Анализ результатов экспериментальных исследований с позиции гипотезы о влиянии характера воздействия, его силы и структуры пространственно-временной организации функций на течение адаптационного процесса .....	194
6.7. Заключение .....	202

<b>Глава 7. АУТОРЕГУЛЯТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ .....</b>	<b>203</b>
---	------------

7.1. Активность обменных процессов в костной ткани .....	203
7.2. Клеточные основы ауторегуляторного механизма .....	204
7.3. Роль матрикса в обеспечении функционирования ауторегуляторного механизма .....	206
7.4. Определение остеопороза, основные положения концепции патогенеза и механизмы его формирования .....	208
7.5. Заключение .....	213

<b>Глава 8. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ .....</b>	<b>214</b>
--	------------

8.1. Адаптационные возможности костных структур .....	216
8.1.1. Влияние внеорганных факторов .....	217
8.2. Диспластический коксартроз - пример системных метаболических отклонений с манифестирующими симптомами поражения тазобедренных суставов (совместно с В.Е. Каземирским) .....	221

8.3. Посттравматический артроз - системная патология .....	226
8.4. Заключение .....	228
<b>Глава 9. ЕДИНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ СДВИГОВ В СТРУКТУРЕ КОСТНОЙ ТКАНИ .....</b>	<b>229</b>
9.1. Механизмы формирования нарушений структуры костной ткани остеокластами .....	229
9.2. Механизм формирования нарушений структуры костной ткани остеобластами .....	230
9.3. Механизм формирования нарушений структуры костной ткани osteocytes .....	231
9.4. Заключение .....	232
<b>Глава 10. ОСТЕОПОРОЗ. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ С ПОЗИЦИЙ ЕДИНОГО ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ .....</b>	<b>233</b>
<b>Глава 11. ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЛАБЫХ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРАКТИКЕ ОРТОПЕДИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ .....</b>	<b>241</b>
11.1 Основные направления в решении проблемы профилактики и лечения костной патологии (совместно с В.Г. Емельяновым) .....	243
11.2. Методика применения пирогенала и нормобарической гипоксии в процессе подготовки больных к плановым ортопедическим операциям (совместно с В.Г. Емельяновым) .....	249
11.2.1. Предоперационная подготовка пирогеналом .....	249
11.2.2. Предоперационная подготовка нормобарической гипоксической стимуляцией .....	250
11.2.3. Схема комбинированного применения пирогенала и нормобарической гипоксии .....	251
11.3. Опыт применения слабых стрессогенных факторов в клинической практике .....	252
11.4. Заключение .....	255
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>256</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ (CONCLUSION.) .....</b>	<b>260</b>
<b>КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ГЛАВ (Synopsis) .....</b>	<b>263</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>269</b>

# CONTENNTS

Foreword.....	13
Introduction .....	14
List of new definitions coined by the authors during the study of adaptational processes .....	17
<b>Chapter 1. GENERAL CHARACTERISTIC OF BONE ORGANS .....</b>	<b>20</b>
1. Bone organs .....	20
1.1.1. Phenotypic differences of bone organ metabolism .....	22
1.2. Bone tissue structure .....	36
1.3. Bone cells.....	37
1.3.1. Osteocyte row cells .....	38
1.3.2. Osteoclast row cells .....	41
1.4. Conclusion .....	49
<b>Chapter 2. ADAPTATIONAL PROCESSES AT CELLULAR AND CELLULAR COMPLEX LEVEL .....</b>	<b>51</b>
2.1. Cellular level of adaptation .....	51
2.2. Cellular complex adaptation .....	56
2.3. Adaptational relationship between cellular complex and extracellular bone matrix .....	59
2.4. Conclusion .....	62
<b>Chapter 3. BONE MATRIX .....</b>	<b>63</b>
3.1. Organic bone matrix .....	64
3.2. Mineral bone matrix .....	70
3.3. Adaptational process in bone tissue .....	76
3.4. Conclusion .....	77
<b>Chapter 4. PHYSIOLOGIC REGENERATION OF BONE TISSUE .....</b>	<b>79</b>
4.1. Mechanisms of physiologic bone tissue regeneration .....	79
4.2. Osteocytic remodelling type .....	81

4.3. Osteoclastic-osteoblastic remodelling type .....	83
4.3.1. Appearance of active remodelling areas .....	83
4.3.2. Bone matrix resorption in active remodelling area .....	86
4.3.2.1. The first stage of resorption (osteoclast precursor formation and migration) .....	87
4.3.2.2. The second stage of resorption (osteoclast contact with bone matrix) .....	88
4.3.2.3. The third stage of resorption (bone matrix destruction) .....	95
4.3.3. Organic matrix production .....	97
4.3.4. Mineral matrix production .....	99
4.4. Interconnections between osteocytic and osteoblastic-osteoclastic remodelling types .....	100
4.5. Conclusion .....	101
Chapter 5. BONE TISSUE REPARATION AS AN ELEMENT OF BODY GENERAL REACTION FROM THE POINT OF VIEW OF THE THEORY OF SYSTEMS .....	102
5.1. Dimensional-temporal characteristics of adaptational processes in the skeleton after bone integrity disruption .....	108
5.1.1. Local reaction .....	108
5.1.2. Chronobiologic characteristics of phosphate exchange in bone tissue mineral matrix .....	119
5.2. The law of local reaction development .....	122
5.3. Chronobiologic characteristics of adaptational reaction cascade development in the skeleton at the intraorganic level .....	127
5.3.1. Remodelling of injured bone cortical layer .....	130
5.3.2. Periosteal callus production .....	130
5.3.3. Tibial cortical layer remodelling on the side of femoral osteotomy .....	137
5.3.4. Bone tissue remodelling in caudal vertebrae .....	143
5.4. Chronobiologic characteristics as objective criteria of adaptation cascade separation .....	146
5.4.1. Adaptation cascade levels .....	148
5.5. Postinjury dynamics of endocrine regulation indices .....	155
5.6. Insulinreceptor interaction as an element of intracellular cascade of adaptational reactions .....	157
5.7. Dynamics of GAOA-ergic system indices .....	167
5.8. Posttraumatic disease - metabolic disturbance of organic compartments .....	169
5.9. Body "rejuvenation" in adaptational processes connected with reparative osteogenesis .....	173
5.10. Causative-consequential links between general and local .....	174
5.11. Some peculiarities of "functional system" formation .....	180
5.12. Adaptational cascade .....	182
5.13. Conclusion .....	183



<b>Chapter 6. ROLE OF EXTREME IMPACT CHARACTER, ITS STRENGTH AND STRUCTURE OF DIMENSIONAL-TEMPORAL ORGANIZATION OF FUNCTIONS IN ADAPTATIONAL RESPONSE DEVELOPMENT .....</b>	<b>184</b>
6.1. Role of impact character .....	184
6.2. Role of structure of dimensional-temporal organization of functions .....	185
6.3. Role of extreme impact strength .....	186
6.4. Variations of adaptational process progression .....	186
6.5. Postoperative complications in patients as different variants of adaptational cascade development .....	187
6.6. Discussion of experimental research results from the point of view of the hypothesis about the influence of impact character, its strength and structure of dimensional-temporal organization of functions over progression of adaptational processes .....	194
6.7. Conclusion .....	202
<b>Chapter 7. AUTOREGULATORY MECHANISM OF BONE TISSUE STRUCTURE REPRODUCTION .....</b>	<b>203</b>
7.1. Metabolic activity in bone tissue .....	203
7.2. Cellular basis of autoregulatory mechanism .....	204
7.3. Role of matrix in provision of autoregulatory mechanism functioning .....	206
7.4. Definition of osteoporosis, principal statements concerning its pathogenesis and mechanisms of its development .....	208
7.5. Conclusion .....	213
<b>Chapter 8. ETIOLOGIC ASPECTS OF BONE PATHOLOGY .....</b>	<b>214</b>
8.1. Adaptive abilities of bone structures .....	216
8.1.1. Influence of extraorganic factors .....	217
8.2. Dysplastic coxarthrosis as an example of systemic metabolic deviations with manifesting symptoms of hip joint involvement (in collaboration with V.E. Kazemirsky) .....	221
8.3. Posttraumatic arthrosis as systemic pathology .....	226
8.4. Conclusion .....	228
<b>Chapter 9. INTEGRAL PATHOGENERIC ASPECTS OF CHANGES IN BONE TISSUE STRUCTURE .....</b>	<b>229</b>
9.1. Mechanisms of osteoclastic formation of bone tissue structure deviations ...	229
9.2. Mechanisms of osteoblastic formation of bone tissue structure deviations ...	230
9.3. Mechanisms of osteocytic formation of bone tissue structure deviations .....	231
9.4. Conclusion .....	232

OF BONE PATHOLOGY FORMATION .....	233
<b>Chapter 11. APPLICATION OF MILD STRESSING FACTORS IN ORTHOPAEDIC AND TRAUMA SURGERY .....</b>	<b>241</b>
11.1. Main directions in solving the problem of bone pathology prevention and treatment (in collaboration with V.G. Emelianov) .....	243
11.2. Methods of application of pyrogenal and normobaric hypoxia in the process of patients' preparation for elective orthopaedic surgery (in collaboration with V.G. Emelianov) .....	249
11.2.1. Preoperative treatment with pyrogenal .....	249
11.2.2. Preoperative treatment with normobaric hypoxic stimulation .....	250
11.2.3. Combined use of pyrogenal and normobaric hypoxia .....	251
11.3. Experience of application of mild stressing factors in clinical practice .....	252
11.4. <b>Conclusion</b> .....	<b>255</b>
CONCLUSION .....	260
SYNOPSIS .....	263
LITERATURE .....	270

# ПРЕДИСЛОВИЕ

В 1996, на заседании Санкт-Петербургского Бюро Российской академии медицинских наук мною был сделан доклад о десятилетних итогах хронобиологических исследований адаптации организма к травме. Участники заседания отмечали перспективность такого направления в связи с тем, что на основе глубокого изучения структуры пространственно-временной организации функций в организме были сделаны практические выводы и разработан комплексный метод предоперационной подготовки больных. То, что исследование проводится в учреждении с прикладным характером научной тематики, является положительным, так как это позволяет сразу внедрять результаты фундаментальных исследований в практическое здравоохранение.

Большинство аспектов, представленных в этой монографии, имеют приоритетный характер. Так, впервые прослежены биоритмы асимметрии и сформулирован закон развития местной реакции. Определены новые подходы к комплексному анализу структуры пространственно-временной организации функций в организме. Высказан ряд гипотез, в том числе о системном характере развития дегенеративно-дистрофических процессов в суставах, о влиянии характера и силы экстремального воздействия на пространственно-временную организацию функций в организме. Разработаны новые концепции патогенеза остеопороза и травматической болезни.

Ряд положений носит дискуссионный характер, что побуждает к их дальнейшей проверке.

Хронобиологические характеристики реакции костной ткани на травму изучены мало. Фактически основная масса работ на эту тему принадлежит авторам данной монографии. Не побоюсь сказать, что они являются продолжателями исследований, начатых такими выдающимися представителями Российской школы, как П.К. Анохин, И. В. Давыдовский, Г.Н. Крыжановский, В.М. Дильман, Ф.З. Меерсон.

*Директор ГУ "Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена МЗ РФ  
з.д.н. РФ, чл.-кор. РАМН, д.м.н. профессор Н.В. Корнилов*

# ВВЕДЕНИЕ

Предлагаемая вниманию читателей книга представляет собой результат 30-летних исследований авторов в области патологии соединительной ткани (в том числе при коллагенозах), причем последние 10 лет они проводились на основе хронобиологической методологии. В ней сделана попытка на основании собственных данных и анализа литературы показать многообразие уровней адаптационного процесса не только в ответ на экстремальное воздействие, но и в физиологических условиях как необходимой предпосылки развития организма. Опыт изучения системной патологии позволил обратить внимание на системность ответа при казалось бы локальном характере поражения у пациентов с заболеваниями и травмами опорно-двигательной аппарата и их последствиями. Большое влияние на представления о норме и патологии и о роли в этой связи феномена адаптации оказали работы Г. Селье, И.В. Давыдовского, П.К. Анохина, В.М. Дильмана.

Нередко все внимание врача сосредоточивается непосредственно на диагностируемом заболевании, стремлении замедлить его развитие, избежать обострения и, если возможно, купировать процесс. В этом случае реализуется принцип "лечить болезнь, а не больного". Но издревле существует и другое направление "лечить больного, а не болезнь", заключающееся в повышении адаптационных возможностей организма, даже если патология пока не распознана. Именно этот принцип, лежащий в основе адаптационной медицины, стал усиленно развиваться во второй половине XX века.

Разработанная Л. Берталанфи [1969] теория динамических систем позволила по-новому подойти к осмыслению результатов исследования биосистем. Ее основные понятия и принципы (целостность, централизация, дифференциация, ведущая часть системы, закрытая и открытая системы, финальность, эквифинальность, рост во времени, относительный рост, конкуренция) широко используются в настоящем исследовании. Авторы полностью присоединяются к мнению У. Эшби [1969], который отмечает, что избранный Л. Берталанфи подход является эмпирическим и требует от исследователя принимать мир таким, каким мы его обнаруживаем, а затем делать выводы о наблюдаемых закономерностях. Можно следовать противоположному принципу - рассматривать мно-

жество всех мыслимых систем и потом сокращать его до рациональных пределов.

В книге используются оба подхода, хотя первый более импонирует ее авторам. Успешное внедрение системности в биологию определяется в значительной степени достижениями в изучении биоритмологических основ хронобиологии. Однако, несмотря на бурное развитие последней, ее современное состояние аналогично уровню описательной анатомии времен Галена. Это связано с тем, что пока в основном происходит описание и выделение отдельных биоритмов, и имеющиеся на настоящий момент результаты еще не дают возможность разработать единую концепцию структуры пространственно-временной организации функций в организме и определить особенности ее изменения под влиянием внешних воздействий. Это проблема будущего, которую, возможно, удастся решить в XXI веке. Практически ее можно расценивать как вариант создания "анатомии" и "топографической анатомии" структуры пространственно-временной организации функций различных биосистем. Сложность выполнения подобной задачи заключается в первую очередь в динамичности изменения величины показателей биосистем и суперсложности последних.

Огромный вклад в развитие этого направления внесли представители российской научной школы Г.Н. Крыжановский и Ф.З. Меерсон. Закон перемежающейся активности и учение о формировании структурного следа адаптации позволяют по-новому взглянуть на рассматриваемые явления. В настоящей работе с этих позиций излагаются результаты исследования костных структур, основными трудностями при изучении которых являются наличие минеральной составляющей и большая длительность (месяцы) развивающихся в костных органах восстановительных процессов.

Авторы приносят глубокую благодарность профессору Г.С. Катинасу, без советов которого многие вопросы не могли быть освещены, д.м.н. З.К. Башурову, сделавшему ценные замечания в процессе написания книги, к.т.н., доценту И.А. Назарову, сотрудничество с которым обеспечило возможность математического анализа получаемых данных и нового понимания целого ряда вопросов, к.м.н. Г.П. Красовской, основавшей более 30 лет назад в Ленинградском (ныне Российском) научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена экспериментальную изотопную лабораторию и разработавшую метод оценки скорости обмена фосфатов между кровью и костной тканью. Без ее участия на первом этапе эти исследования не были бы начаты вообще. Мы благодарим литературного редактора к. п. н. Г.М. Абеле-

ву, возможности которой базируются на глубоком знании описываемых проблем, лаборантов И.Г. Полячек и Н.Н. Лебедеву, так как только их помощь и работа позволили собрать экспериментальный и клинический материал, частично представленный в данном труде.

Некоторые положения, высказываемые в книге, могут показаться дискуссионными, поэтому авторы будут благодарны за замечания и отклики, которые просят присылать по адресу: **195427, Россия, г. Санкт Петербург, ул. акад. Байкова, д. 8, Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена.**

# СПИСОК НОВЫХ ПОНЯТИЙ, ВВЕДЕННЫХ АВТОРАМИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

**1. Адаптационный каскад активации функций.** Последовательная активация функций отдельных элементов организма в ответ на экстремальное воздействие.

**2. Адаптационный каскад угнетения функций.** Последовательное угнетение функций отдельных элементов организма, возникающее после экстремального воздействия.

**3. Водитель ритма реализации генетической программы переходного периода.** После экстремального воздействия, приведшего к развитию локального процесса, здесь формируется новый осциллятор, который является водителем ритма реализации генетической программы переходного периода. Для последовательного перехода местного процесса с одного этапа на другой (например при восстановлении целостности кости) необходимо сопряженное поэтапное изменение внешних (по отношению к локальному очагу) условий. Оно обеспечивается перестройкой функционирования различных подсистем организма (эндокринной, иммунной, кроветворной, энергетической и т. д.) под влиянием потоков информации, исходящих из очага (например зоны травмы). Таким образом, контроль за поэтапным выполнением местной программы осуществляется по принципу обратной связи. Если по каким-либо причинам локальный процесс (например репаративной регенерации) прекращает свое развитие и стабилизируется, то соответственно перестает изменяться поток информации из этой области. В результате в организме возникают условия для наступления динамического равновесия между отдельными элементами.

**4. Зона активного ремоделирования.** Область костной ткани, где последовательно протекают процессы ее резорбции и синтеза.

**5. Зона повышенного информационного давления.** Локальный патологический очаг, являющийся источником информации, передаваемой посредством биологических активных веществ и формирующий поле

повышенного информационного давления, благодаря чему в окружающей интактной ткани (особенно однотипной) наблюдаются аналогичные биохимические сдвиги.

**6. Костно-гематический барьер.** Он обеспечивает метаболическую индивидуальность каждого костного органа. Элементы барьера - эндотелиальная клетка кровеносного капилляра, его базальная мембрана, соединительная ткань перикапиллярного пространства, клетка пограничного слоя (bone lining cell).

**7. Локальное отклонение адаптационного процесса от оптимального.** Если требования, предъявляемые к одному или нескольким элементам адаптационного каскада, превышают их функциональные возможности, возникает относительная недостаточность одного или нескольких механизмов, которая компенсируется повышением функциональной активности других. Поэтому разрушения биосистемы в течение переходного периода не происходит, однако наблюдается изменение структуры адаптационного каскада.

**8. Метаболический профиль** (профилизация пространственно-временной организации функций). Устойчивые фенотипические проявления метаболизма, формирующиеся под влиянием внешних факторов. Каждый тип метаболического профиля манифестируется свойственными ему заболеваниями.

**9. Оптимальное течение адаптационного процесса.** Такое течение процесса, при котором требования, предъявляемые в процессе развития адаптационного каскада к каждому его элементу, соответствуют функциональным возможностям последнего.

**10. Остеоцитарное ремоделирование.** Резорбция и синтез костной ткани остеócитами. Происходит в области лакун. Этот вариант ремоделирования не приводит к изменению формы и размеров костного органа, а сказывается только на структуре прелакунарного костного матрикса.

**11. Реструктурирование внеклеточного костного матрикса.** Адаптивное изменение формы и пространственного расположения компонентов внеклеточного костного матрикса, происходящее под влиянием механических или химических воздействий без участия клеток.

**12. Системное отклонение адаптационного процесса от оптимального течения.** Требования, предъявляемые последовательно к элементам в процессе развития каскада, превышают функциональные возможности всех или большинства из них. В результате изменение структуры каскада характеризуется постоянным снижением адаптационных возможностей, и в течение переходного периода биосистема разрушается (наступает смерть).



**13. Стресс восстановления компартмента<sup>1</sup>.** Стресс (напряжение), вызванный восстановлением механизмов и структур, обеспечивающих ограничение метаболических процессов в определенной зоне, вследствие чего происходит перестройка метаболических и регуляторных межорганных взаимоотношений, направленная на реституцию генетически обусловленных связей.

**14. Стресс нарушения компартмента.** Стресс (напряжение), вызванный разрушением (чаще всего травмой или операцией) механизмов и структур, обеспечивающих ограничение метаболических процессов в определенной зоне, индуцирующий изменение генетически обусловленных межорганных обменных и регуляторных связей.

**15. Структурный отпечаток (imprint).** Сдвиги в структуре костной ткани как результат предшествующих изменений ее метаболизма под влиянием экзогенных и эндогенных факторов.

**16. Травматическое поле.** Ближе лежащая к поврежденному участку область, где при отсутствии морфологических изменений выявляются специфические для репаративного процесса биохимические реакции, т. е. такие же, как в области травмы.

**17. Формирование участков ремоделирования.** Процесс, при котором под влиянием различных факторов формируется зона погибших остецитов, что стимулирует ее замещение вновь образованной костной тканью. Это является начальным этапом, определяющим дальнейшее течение ремоделирования костной ткани.

---

<sup>1</sup> Компартмент - обособленная структура. В многоклеточном организме пространственные ограничения выходят далеко за пределы отдельной клетки. Несходство тканей на молекулярном уровне связано в том числе с различиями спектра и содержания ферментов, синтезируемых в их клетках, и в результате тканевые структуры по-разному обеспечивают адаптацию организма к изменению факторов внешней среды. Кроме различий в специализированных продуктах, таких как гормоны или антитела, между отдельными типами клеток одного и того же организма имеются еще и существенные расхождения в общих для всех клеток метаболических путях. Хотя фактически в любой клетке присутствуют ферменты гликолиза и цикла лимонной кислоты, синтеза и распада липидов и метаболизма аминокислот, интенсивность этих процессов неодинаково регулируется в различных тканях. Клетки каждого типа обладают специфическими особенностями метаболизма и широко сотрудничают и в нормальном состоянии, и при стрессе. Биохимические реакции компартментализованы на уровне как клетки, так и всего организма [Албертс Б. с соавт., 1994].

# Глава 1

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНЫХ ОРГАНОВ

Термин "кость" представляется нам недостаточным, так как он является выражением механистического и формалистского подхода, основывающегося на установившемся еще со времен Галена делении костных органов только по одному признаку (внешняя форма). Он достался нам в наследство от старой описательной анатомии, вследствие чего, как отмечает М. Г. Привес [1974], совершенно разнородные по своему строению, функции и происхождению кости попадают в одну группу. Так, к плоским костям относят и теменную, которая является типичной покровной костью, окостеневающей эндодесмально, и лопатку, которая служит для опоры и движения, оссифицируется на почве хряща и построена из обычного губчатого вещества. Патологические процессы протекают совершенно различно в фалангах и костях запястья, хотя и те, и другие относятся к коротким костям, или в бедре и ребре, зачисленных в одну группу длинных костей.

Даже в последние годы предлагаются классификации, где основным критерием является геометрические характеристики. Например, Bickwalter с соавторами [1995], основываясь на этом, выделяют три группы костей:

- короткие (тела позвонков, плюсневые кости и т. д.), отличаются между собой по форме, имеют тонкий кортикальный слой;
- плоские (кости свода черепа, лопатка, отростки позвонков и т. д.);
- длинные или трубчатые (бедренная, большеберцовая, плечевая и т. д.).

В связи с вышеизложенным каждая кость должна рассматриваться как отдельный орган, а скелет - как полиорганный комплекс.

### 1.1. КОСТНЫЕ ОРГАНЫ

Каждый костный орган имеет свойственную ему форму и величину, покрыт надкостницей, внутри содержит костный мозг, снабжен кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами. Их у человека около

200, в том числе 36-40 непарных, остальные парные. Надкостница состоит из наружного волокнистого слоя и внутреннего камбиального. Со стороны костномозговой полости кости выстланы эндостом, а их суставные поверхности покрыты гиалиновым хрящем.

М. Г. Привес [1974] предлагает следующую классификацию костных органов.

*Трубчатые кости.* Построены из губчатого и компактного вещества, образующего трубку с костномозговой полостью; выполняют все три функции скелета (опору, защиту и движение). Их можно разделить на две группы:

- длинные (плечевая и кости предплечья, бедренная и кости голени) являются стойками и длинными рычагами движения и, кроме диафиза, имеют энхондральные очаги окостенения в обоих эпифизах (бизефирные кости);

- короткие (пястные, плюсневые, фаланги) представляют короткие рычаги движения; энхондральный очаг окостенения имеется только в одном (истинном) эпифизе (моноэпифизарные кости).

*Губчатые кости.* Построены преимущественно из губчатого вещества, покрытого тонким слоем компактного. Их можно разделить на три группы.

- длинные (ребра, грудина);

- короткие (позвонки, кости запястья, предплюсны);

- сесамовидные, похожие на сесамовидные зерна растения кунжут, откуда и происходит их название (коленная чашка, гороховидная кость, сесамовидные кости кисти и стопы); функция - вспомогательные приспособления для работы мышц; развитие - энхондральное в толще сухожилий, которые они и укрепляют; располагаются около суставов, участвуют в их образовании и способствуют их движениям.

*Плоские кости:*

- плоские кости черепа (лобная, теменные, затылочная); функция - преимущественно защита (покровные кости); строение - *dipl*oе; окостенение - на основе соединительной ткани;

- плоские кости поясов (лопатка, тазовые кости); функция - опора и защита; строение преимущественно из губчатого вещества; окостенение - на почве хрящевой ткани.

*Смешанные кости* - сливаются из нескольких частей, имеющих разную функцию, строение и развитие. К ним относятся кости основания черепа, а также ключица, формирующаяся частью эндесмально, частью энхондрально.

Преимущество этой классификации, по нашему мнению, состоит в том, что она косвенно предполагает метаболические отличия между ко-

стными органами. Это тем более важно, что костная ткань чрезвычайно пластично реагирует на различного рода внешние воздействия (механические, нейро-гуморальные и др.), перестраивая свою структуру.

### 1.1.1. Фенотипические различия метаболизма костных органов

Сейчас вряд ли кто-то подвергнет сомнению тот факт, что структура и форма костного органа всецело зависят от его функциональных особенностей, а последние в свою очередь определяют характер метаболизма. Изменение функции меняет метаболические характеристики, а изменение обмена, - соответственно, функциональные возможности. Следовательно, каждая кость должна иметь фенотипические особенности метаболизма, изучению которых и в настоящее время уделяется очень мало внимания. Это связано, по-видимому, с тем, что, как уже отмечалось выше, основная масса кости представлена костной тканью, а основная масса клеток - остеоцитами, и поэтому создается превратное впечатление, что в разных костных органах костная ткань должна однотипно реагировать на одни и те же регуляторы.

В то же время появились исследования, доказывающее обратное. Так, на фенотипические метаболические различия костных органов указывают Bonucci и Silvestrini [1996], подчеркивая, что распределение и количество неколлагеновых белков в костном матриксе в них не одинаково. Основываясь на этих данных, можно говорить о том, что каждый костный орган имеет характерную, свойственную ему пространственную структуру распределения неколлагеновых белков. Последние являются позиционными регуляторами, а, значит, различия в структуре их распределения обуславливают фенотипические межорганные различия регуляции костных клеток, и, следовательно, их чувствительности к внешним факторам (включая нейрогуморальные влияния и нагрузки).

Подтверждением этой гипотезы являются результаты исследований Ongphiphadhanakul с соавторами [1993], изучавших индуцированную тироксином потерю костной ткани у крыс. Они оценивали биоминеральную плотность и синтез мРНК, в том числе остеокальцина, остеопонтинна, коллагена I типа и щелочной фосфатазы остеобластами, а также тартрат устойчивой кислой фосфатазы остеокластами. После введения тироксина в течение 20 сут в бедренной кости наблюдалось уменьшение биоминеральной плотности, увеличение уровня мРНК щелочной и тартрат устойчивой кислой фосфатаз. В поясничных позвонках подобных изменений не отмечено.

Согласно данным Suwanwalaikorn с соавторами [1997], под влиянием тиреотропного гормона в бедренных костях экспериментальных животных биоминеральная плотность снижается и синтез мРНК остеокальцина и щелочной фосфатазы в остеобластах усиливается. В позвонках эти явления отсутствуют. Исследователи связывают это с тиреотропин-индуцированным повышением уровня тироксина.

Другим подтверждением высказанной выше гипотезы служат результаты, полученные Chole [1993] и свидетельствующие о различной реакции энхондральной и интрамембранозной костной ткани<sup>2</sup> на механическое воздействие. Автор изучал ремоделирование, стимулируя резорбционные процессы в области внутренней поверхности среднего уха герметизацией с превышением атмосферного давления на 10 мм рт. ст. Резорбционная поверхность увеличилась в интрамембранозной, но не в энхондральной костной ткани, что говорит о фундаментальных отличиях между ними. По нашему мнению, это связано с фенотипическими особенностями метаболизма костных клеток, определяемого в том числе и пространственным расположением позиционных регуляторов. Именно это является основой различий адаптационных возможностей остеоцитов, так как резорбционные процессы начинаются в зоне их гибели.

Таким образом, на основании приведенных данных можно считать, что уже в настоящее время имеются факты, подтверждающие фенотипические особенности костного метаболизма, хотя эти работы только начинают появляться. По-видимому, они усиливаются в экстремальных условиях, когда нарастает напряженность обменных процессов в костной ткани. Исходя из такого предположения, нами были проведены экспериментальные исследования на животных с нанесением травмы различной тяжести.

Эксперименты осуществляли на крысах с изолированным и множественными диафизарными переломами длинных трубчатых костей (рис. 1). В первом случае производили поперечную остеотомию (которая в какой-то мере может служить аналогом перелома) только правой бедренной кости в средней трети, во втором - обеих бедренных и большеберцовых костей. Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическим стержнем. Подобный тип нанесения повреждения необходим для

---

<sup>2</sup> Интрамембранозная костная ткань образуется на месте соединительной ткани, где мезенхима существует в виде слоя (который ранее считали мембраной), и поэтому начинающуюся в ней оссификацию назвали интрамембранозной. Оссификация, происходящая в центральной разрушающейся части хрящевого зачатка будущей кости, получила название энхондральной [Хэму А., Кормаку Д., 1983].

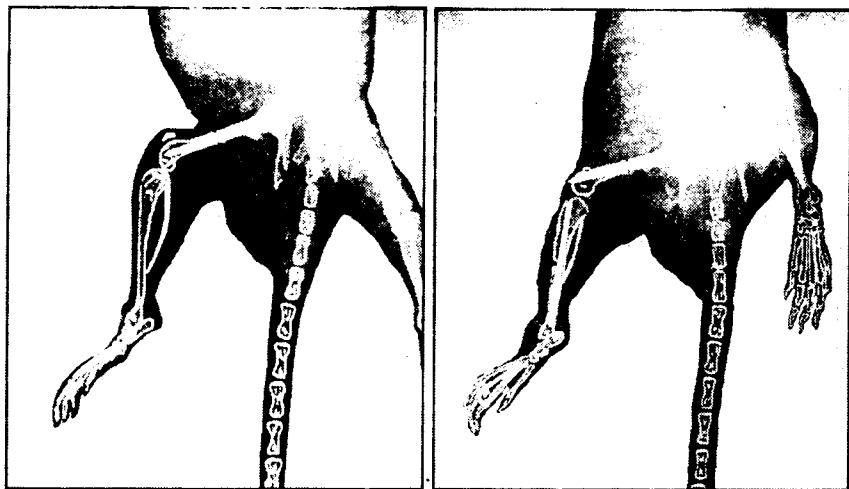


Рис. 1. Рентгенограммы животных с единичной и множественными остеотомиями:  
 А - единичная остеотомия правого бедра;  
 Б - множественные остеотомии обеих бедренных и большеберцовых костей.

стандартизации условий и достижения высокой воспроизводимости характера травмы, и, следовательно, течения посттравматического процесса. В дальнейшем термины "травма" и "перелом" будут использоваться как синонимы остеотомии.

Сопряженность метаболизма в костных органах изучали, основываясь на хронобиологических характеристиках обмена фосфатов в средней трети диафиза плечевых, бедренных и большеберцовых костей в течение 60 сут после травмы [Аврунин А. С., 1996], определяя их содержание в минеральном матриксе и скорость обмена меченных  $^{32}\text{P}$  фосфатов между ним и кровью.

Для получения математической модели процесса временные ряды ежедневных наблюдений сглаживали кубическими сплайнами по методу наименьших квадратов. Как видно из рис. 2, 4, 6 и 8, независимо от тяжести травмы величина исследованных показателей меняется волнообразно с циркасептанной<sup>3</sup> периодичностью вокруг трендов. После вычитания тренда были получены колебательные кривые (рис. 3, 5, 7, 9).

3 Циркасептанная периодичность - колебания, при которых длина периода составляет  $7 \pm 3$  сут.

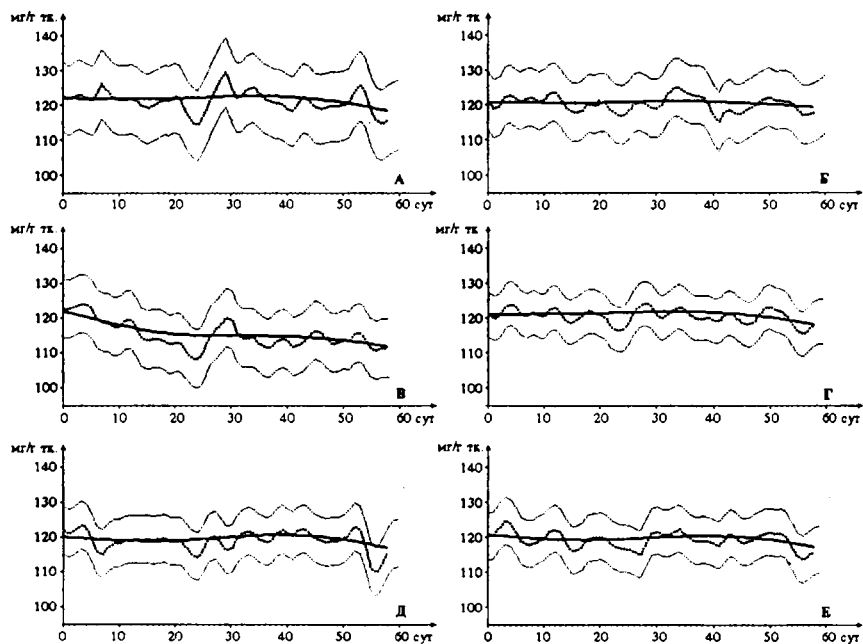


Рис. 2. Результаты математического моделирования динамики содержания фосфатов в минеральном матрице костных органов после остеотомии правой бедренной кости у крыс ( $P < 0,05$ ): по вертикальной оси - мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).

А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

- - тренд (параметры модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн с параметрами модели  $P=0,5$ ;
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

При изучении органной метаболической индивидуальности мы исходили из предположения, что чем меньше разница между динамикой изменения показателей, тем однотипнее метаболизм, и, следовательно, реакция на общие синхронизирующие нейрогуморальные регуляторные механизмы. Чем отчетливее выражена разница метаболизма, тем более индивидуальный характер принимают изменения исследуемых показателей каждого органа.

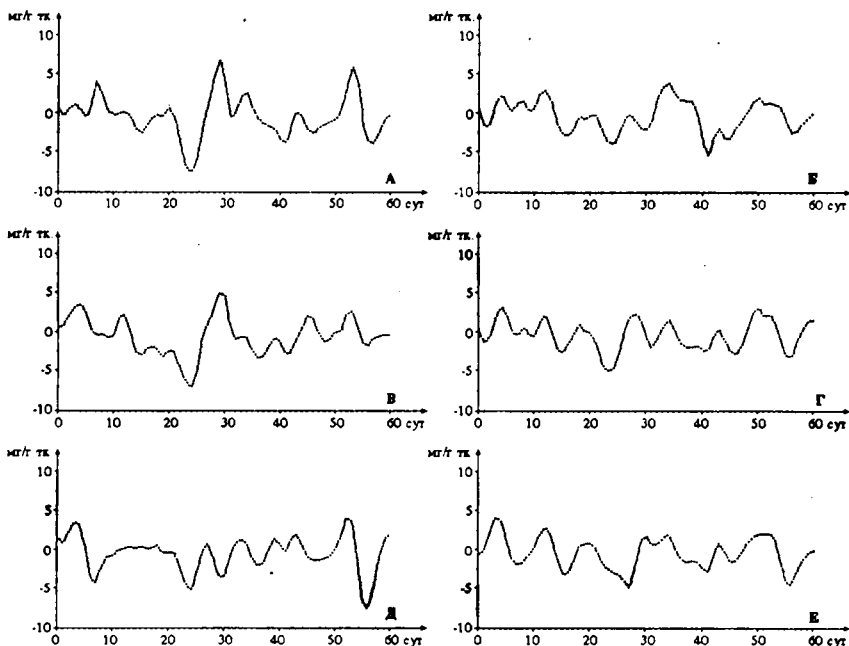


Рис. 3. Результаты математического моделирования ( $P < 0,05$ ) колебаний содержания фосфатов в минеральном матриксе костей после остеотомии правой бедренной кости у крыс (колебательная кривая после вычитания тренда): по вертикальной оси - мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).

А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

Для оценки различий между показателями использовали метод, который учитывает разности не только величин, но и скоростей и ускорений их изменения [Аврунин А. С., 1996]. Это позволяет определить, насколько однотипны изменения как трендов, так и колебательных кривых.

При оценке органной метаболической индивидуальности математические модели трендов одноименных показателей были сопоставлены между собой по принципу "каждый с каждым". Аналогичным образом сравнивались и колебательные кривые (рис. 10).

Рассмотрим детально полученные данные. Как видно из графиков (рис. 11), наибольшие расхождения между трендами показателей выявляются в сроки, близкие к 30-м сут после травмы. При оценке сопря-



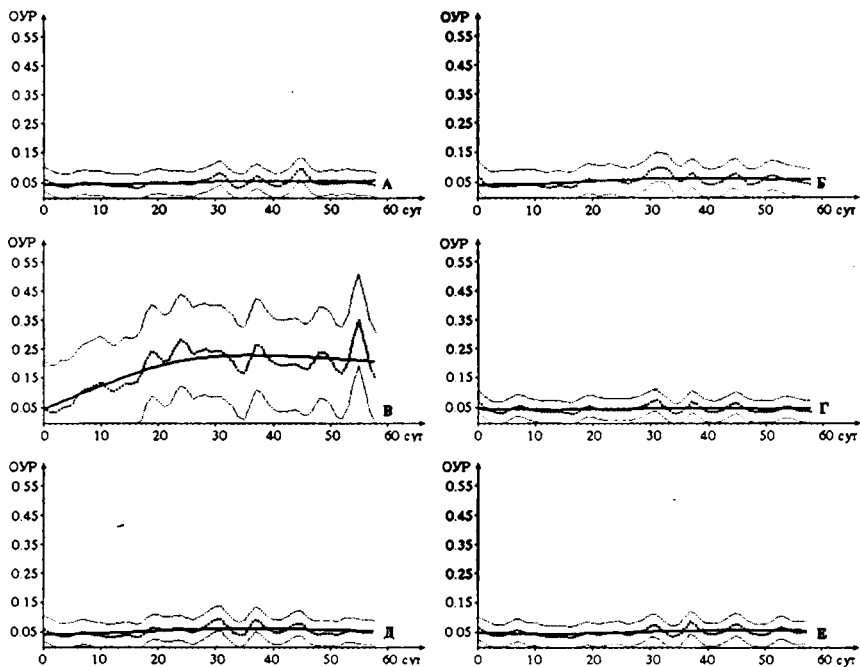


Рис. 4. Результаты математического моделирования динамики относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костных органов после остеотомии правой бедренной кости у крыс ( $P < 0,05$ ): по вертикальной оси - относительная удельная радиоактивность (ОУР); по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут). А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

- - тренд (параметры модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн с параметрами модели  $P=0,5$ ;
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

женности изменений колебательных кривых (рис. 12) уровень различий между ними носит дискретный характер. В одни временные интервалы после изолированного перелома (например, в первые три недели) колебания скорости обмена фосфатов практически не отличаются. Однако по истечении этого времени и до конца срока наблюдения различия между кривыми то резко нарастают, то снижаются. Аналогичная картина видна и на других графиках (рис. 12). На основании вышеизложенного

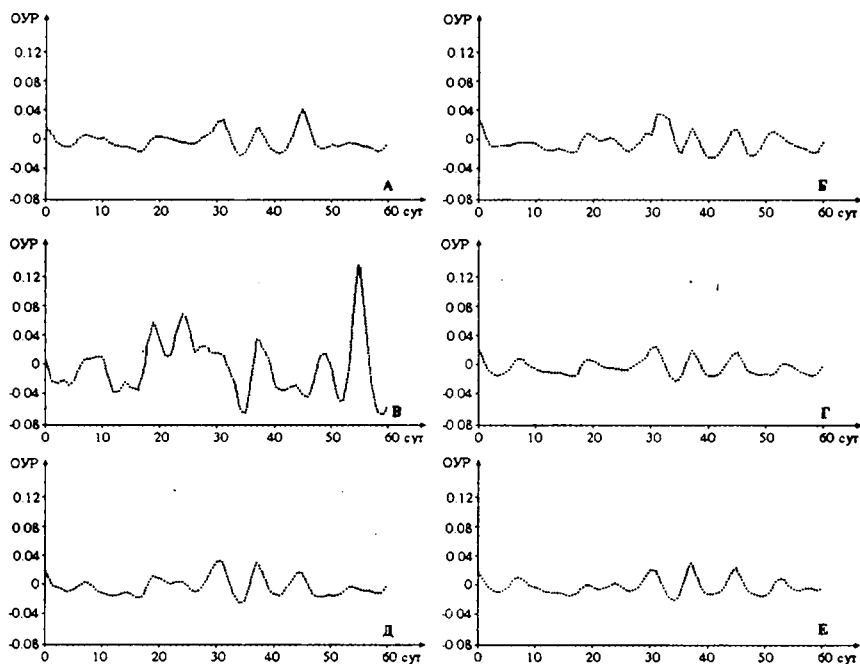


Рис. 5. Результаты математического моделирования ( $P < 0,05$ ) колебаний относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костных органов после остеотомии правой бедренной кости у крыс (колебательная кривая после вычитания тренда): по вертикальной оси - относительная удельная радиоактивность (ОУР); по горизонтальной оси - срок наблюдения в сут. А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

можно утверждать, что межорганные метаболические отличия после экстремального воздействия не постоянны.

Наблюдаемые эффекты не могут быть объяснены, как утверждает Г.Н. Крыжановский [1973, 1987], только законом перемежающейся активности. По его мнению, в процессе выполнения физиологической функции происходит постоянное включение и выключение работающих структур, осуществляемое механизмами ауторегуляции по достижении какого-то критического уровня проделанной работы. Закон имеет существенное значение для сохранения нормального состояния и поддержания динамического гомеостаза клеток и органа в целом. Особое значе-

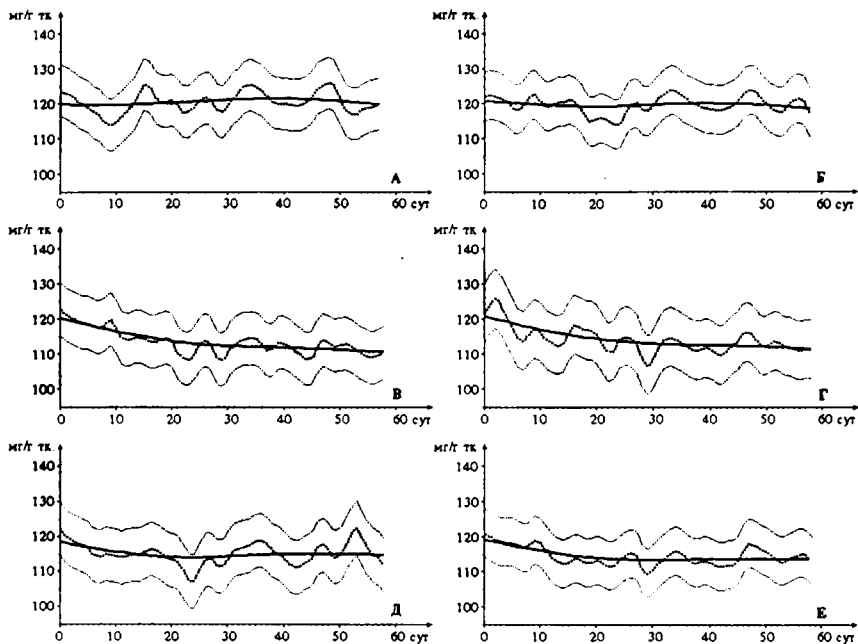


Рис. 6. Результаты математического моделирования динамики содержания фосфатов в минеральном матриксе костей после множественных остеотомий у крыс ( $P < 0,05$ ): по вертикальной оси - мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).  
 Обозначения: А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

- - тренд (параметры модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн с параметрами модели  $P=0,5$ ;
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

ние он приобретает в условиях усиленной функциональной нагрузки. Если бы структуры не вели себя в соответствии с этим законом, они не могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал, что приводило бы к истощению резервных возможностей, энергетическому и пластическому дефициту клеточных структур и, в конечном итоге, к дистрофии и прогрессирующему снижению уровня функциональной активности ткани, органа и т. п.

По-видимому, в основе наблюдаемой неоднородности метаболизма костных органов лежат пространственно-временные различия их

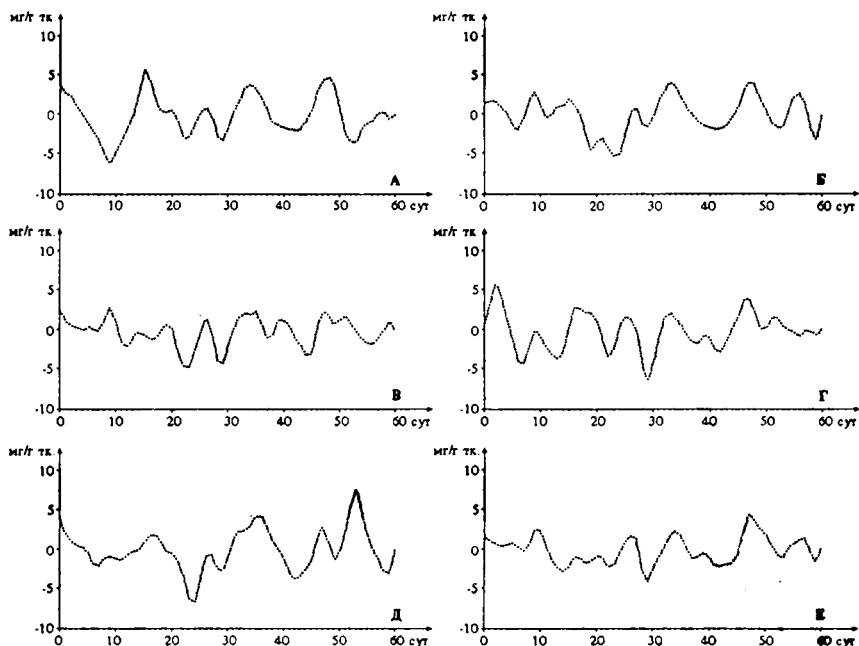


Рис. 7. Результаты математического моделирования ( $P < 0,05$ ) колебаний содержания фосфатов в минеральном матриксе костных органов после множественных остеотомий у крыс (колебательная кривая после вычитания тренда): по вертикальной оси - мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).

А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

чувствительности к одним и тем же нейрогуморальным влияниям. Именно в экстремальных условиях развития каскада адаптационной перестройки и большое разнообразие регуляторов создают условия для индивидуализации метаболизма каждого костного органа. В подтверждение последнего можно привести данные Kontinen с соавторами [1996], согласно которым клетки костной ткани регулируются различными системными и локальными ауто- и паракринными факторами, в том числе нейропептидами, управляющими как физиологическим ремоделированием, так и процессами, связанными с заживлением перелома. Прямое воздействие этих факторов на клетки костной ткани может модулироваться регуляторами, которые секрети-

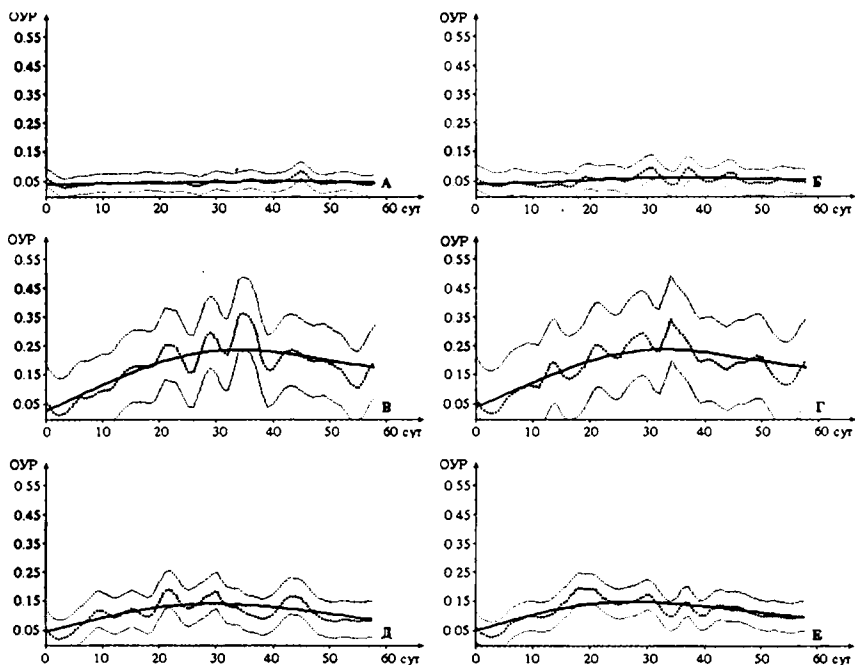


Рис. 8. Результаты математического моделирования динамики относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральной матричке костных органов после множественных остеотомий у крыс ( $P < 0,05$ ): по вертикальной оси - относительная удельная радиоактивность (ОУР); по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).  
 А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

— - тренд (параметры модели  $P = 0,0001$ );  
 ..... - сглаживающий сплайн с параметрами модели  $P = 0,5$ ;  
 - - - - - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ )

руют сосудистые эндотелиальные клетки, клетки моноцитарного ряда и тучные клетки.

По нашему мнению, различия межорганного метаболизма базируются на механизмах пространственного ограничения транспортировки в костную ткань веществ из окружающего кость пространства, а также поступления метаболитов из костной ткани во внескостное пространство. Это связано с процессами компартиментализации, что явля-

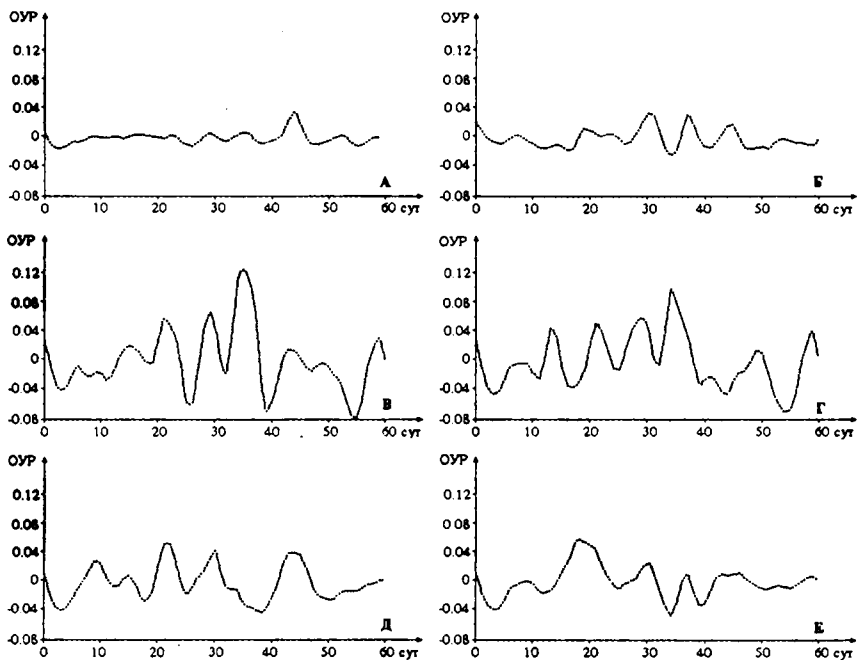


Рис. 9. Результаты математического моделирования ( $P < 0,05$ ) колебаний относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костных органов после множественных остеотомий у крыс (колебательная кривая после вычитания тренда): по вертикальной оси - относительная удельная радиоактивность (ОУР); по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).  
 А - правая плечевая кость, Б - левая плечевая кость, В - правая бедренная кость, Г - левая бедренная кость, Д - правая большеберцовая кость, Е - левая большеберцовая кость.

ется основным условием сохранения органной метаболической индивидуальности.

Как отмечают Б. Албертс с соавторами [1994], компартментом является обособленная структура. В многоклеточном организме пространственные ограничения выходят далеко за пределы отдельной клетки. Различия тканей на молекулярном уровне обеспечиваются среди прочего несходством спектра и содержания ферментов, синтезируемых в их клетках, и в результате по-разному способствуют адаптации организма к изменению факторов внешней среды. Кроме различий в специализиро-

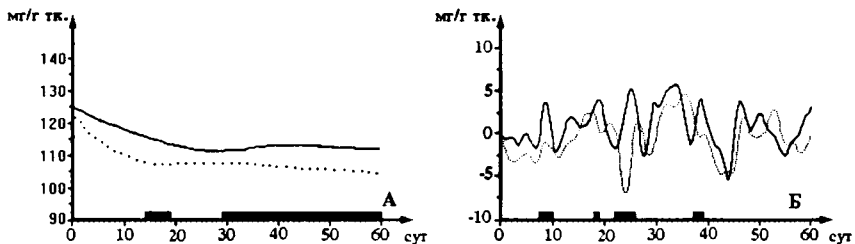


Рис 10. Пример выделения сроков, в которые наблюдаются значимые различия ( $P < 0,05$ ) содержания фосфатов в минеральном матрице: по вертикальной оси - мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси - срок наблюдения (сут).

А - тренды, Б - колебательные кривые.

- содержание фосфатов в минеральном матрице правой бедренной кости;
- ..... содержание фосфатов в минеральном матрице правой большеберцовой кости;
- - сроки значимых различий ( $P < 0,05$ ).

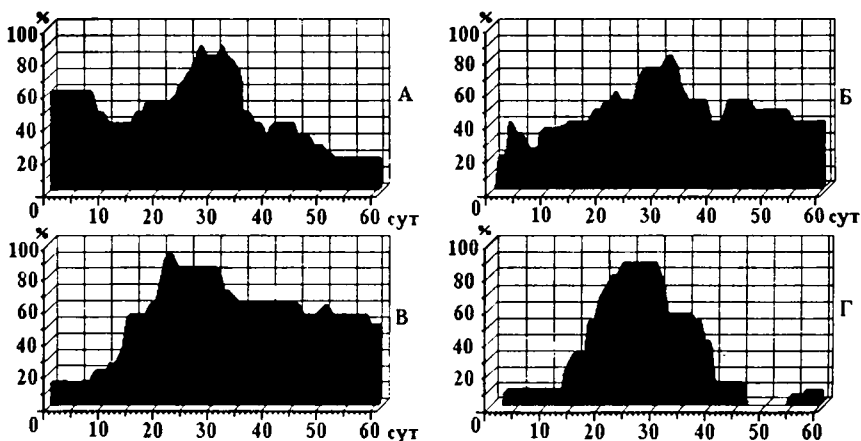


Рис 11. Сопряженность динамики трендов показателей обмена фосфатов в минеральном матрице: по вертикальной оси - степень разнотипности (%), по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут).

А - содержание фосфатов после единичной остеотомии, Б - содержание фосфатов после множественных остеотомий, В - скорость обмена фосфатов после единичной остеотомии, Г - скорость обмена фосфатов после множественных остеотомий.

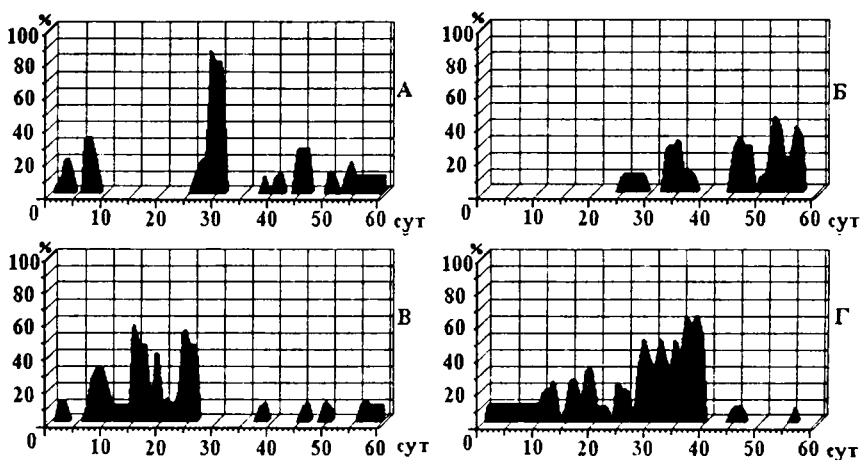


Рис. 12. Сопряженность динамики колебательных кривых обмена фосфатов в минеральном матриксе: по вертикальной оси - степень разногипности (%), по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут). Обозначения: А - содержание фосфатов после единичной остеотомии, Б - содержание фосфатов после множественных остеотомий, В - скорость обмена фосфатов после единичной остеотомии, Г - скорость обмена фосфатов после множественных остеотомий.

ванных продуктах, таких как гормоны или антитела, между разными типами клеток одного и того же организма имеются еще и существенные расхождения в общих для всех клеток метаболических путях. Хотя фактически в любой клетке имеются ферменты гликолиза и цикла лимонной кислоты, синтеза и распада липидов и метаболизма аминокислот, интенсивность этих процессов по-разному регулируется в тканях. Клетки каждого типа обладают специфическими особенностями метаболизма и широко "сотрудничают" и в нормальном состоянии, и при стрессе. Авторы подчеркивают, что биохимические реакции компартиментализованы на уровне как клетки, так и всего организма.

Подтверждением существования костного органного компартамента являются результаты исследований Soares с соавторами [1992]. По их мнению, клетки пограничного слоя отделяют у взрослых животных кальцинированный матрикс и включенные в него остециты от внекостного вещества. Это обеспечивает условия, при которых "внутренняя среда" костного органа отличается от окружающей. Компартиментализован не только зрелый костный матрикс, но и матриксные пузырьки, которые также формируют микрокомпартменты. Поэтому такой процесс наблю-



дается и при раннем остеогенезе и является необходимым условием для начала минерализации. Для доказательства этих предположений названные авторы исследовали ультраструктурное распределение метки (лантаниум) после перелома. Результаты показали, что на ранних этапах формирования неминерализованной периостальной мозоли и на начальных стадиях ее минерализации маркер свободно диффундирует через внекостное вещество во вновь сформированный костный матрикс, в котором много матриксных пузырьков и коллагена. Позже происходит минерализация с усилением связей между остеобластами, и лантаниум начинает локализоваться внекостно резко выраженным пятном.

При переломе нарушается целостность органного компартмента, метаболиты внутриорганного пространства без ограничений поступают в кровоток. Это создает экстремальные условия для функционирования других органов, что, соответственно, ведет к сдвигам метаболизма в целом. В результате изменяются межорганые метаболические связи и функционирование всех структур организма.

По нашему мнению, восстановление целостности органного компартмента также является экстремальным фактором с обратным механизмом действия. Косвенным подтверждением этой гипотезы служат экспериментальные данные, представленные выше. Установлено, что значительные изменения хронобиологических характеристик метаболизма возникают не только сразу после травмы, но и в момент исчезновения линии перелома, когда отломки соединяются в единый орган однотипной костной тканью. В нашем эксперименте это происходило на 31 - 32-е сут независимо от числа переломов.

Сохранение костного органного компартмента возможно только при наличии барьера, который, на наш взгляд, целесообразно назвать *костно-гематическим*. Его составными элементами являются эндотелиальная клетка кровеносного капилляра, его базальная мембрана, соединительная ткань перикапиллярного пространства, клетка пограничного слоя. Именно этот барьер позволяет каждому костному органу сохранять присущие ему метаболические особенности даже в экстремальных условиях адаптационной перестройки после изолированных и множественных повреждений костей.

Исходя из вышеизложенного, для лучшего понимания патогенетической сути процессов, развивающихся в организме после нарушения целостности костей (в результате механической или операционной травмы), необходимо выделить следующие понятия:

- *стресс, вызванный нарушением целостности органного компартмента;*

- *стресс, вызванный восстановлением целостности органного компартмента.*

Читатель должен понимать, что в данном контексте термин "стресс" используется как синоним понятия "напряжение" (связанное с изменением метаболизма под влиянием регуляторных перестроек), но не как синоним критериев развития общего адаптационного синдрома, предложенных Г. Селье (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая реакция).

В заключение необходимо подчеркнуть, что подобный подход позволяет по-другому взглянуть на патогенез ряда ортопедических заболеваний. Например, не является ли формирование асептического некроза головки бедренной кости под влиянием глюкокортикоидных гормонов манифестацией фенотипических особенностей органного метаболизма? Нельзя исключить и то, что негативные эффекты гормонов модулируются внешними (по отношению к костному органу) факторами. Все это указывает на важность рассматриваемой в данном разделе проблемы.

## 1.2. СТРУКТУРА КОСТНОЙ ТКАНИ

Костная ткань по степени дифференцировки делится на зрелую (или пластинчатую) и незрелую. Последняя формирует скелет в эмбриогенезе и характеризуется неупорядоченным расположением коллагеновых фибрилл и высокой клеточной плотностью [Хэм А., Кормак Д., 1983; Ревелл П. А., 1993]. Отличительная черта пластинчатой костной ткани - низкая клеточная плотность и упорядоченное расположение коллагеновых фибрилл, образующих пластинки [Singh, 1978]. В процессе остеогенеза масса незрелой костной ткани постепенно уменьшается, однако незначительное ее количество всегда выявляется в местах прикрепления связок и в мочке уха [Хэм А., Кормак Д., 1983]. Зрелая костная ткань является основой губчатого и компактного веществ, соотношение которых в скелете составляет 1:4 [Buckwalter, 1995].

В компактном веществе пластинки формируют концентрические цилиндры остеонов [Cooper et al., 1966], а также располагаются на периферии кортикального слоя и между остеонами [Cohen, Harris, 1958]. В губчатом веществе они образуют трабекулы [Singh, 1978].

Формирование концентрической структуры цилиндров остеонов, по мнению Н. П. Омеляненко [1996], происходит под действием пульсовых волн, которые распространяются вдоль капилляра и радиально от него в окружающей рыхлой волокнистой ткани в виде расходящихся

колец. Вследствие этого появляется имеющий телескопическую структуру волокнистый остов костного матрикса. Ранее Hall [1970] показал эффекты воздействия вибрации на раствор тропоколлагена в период фибриллогенеза и на строение волокнистого остова: большинство новых фибриллярных структур располагалось вдоль силовых линий. Агрегация же коллагеновых структур в неподвижной среде не имела ориентированного характера. Наличие в растворе протеогликанов усиливало эффект динамического структурирования, а минерализация сформированной волокнистой основы фиксировала ее форму.

Универсальность строения костной ткани основана на однотипности минимальных структурных единиц - пластинок. Последние формируют остеоны. Как показали исследования Saugen и соавторов [1992], проведенные на ультраструктурном уровне, пластинки костной ткани крысы и человека соединены между собой "стержнями", состоящими из протеингликанов.

### 1.3. КЛЕТКИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Клетки костной ткани подразделяют на две группы:

- клетки остеобластного ряда: преостеобласты, остеобласты, остеоциты [Buckwalter et al., 1995];
- остеокласты, которые дифференцируются из моноцитов крови и костного мозга [Vaes, 1988].

При этом, как отмечает А. Я. Фриденштейн [1995], клетки костной ткани, будучи костномозгового происхождения, принадлежат к разным клеточным линиям, не имеющим во взрослом организме общих клеток-предшественников. Каждая из этих линий снабжена собственными стволовыми клетками - соответственно стволовыми гемопоэтическими клетками, которые подробно изучены, и стволовыми остеогенными клетками, которые были идентифицированы сравнительно недавно и исследованы гораздо меньше.

А. Хэм, Д. Кормак [1983], П. А. Ревелл [1993], Bresford [1989] выделяют следующие основные функциональные свойства каждого вида клеток:

- *преостеобласты* или камбиальные клетки служат источником остеобластов;
- *остеобласты* синтезируют основную массу органического матрикса;
- *остеоциты* формируют единую транспортную сеть костного матрикса, по которой осуществляется перемещение ионов, метаболитов, питательных веществ и т. д.;
- *остеокласты* резорбируют костный матрикс.

### 1.3.1. Клетки остеоцитарного ряда

В настоящем разделе рассматриваются вопросы, связанные с исследованием остеоцитов и интерпретацией полученных результатов, так как существует большое количество работ, посвященных рассмотрению структуры, функции и метаболизма каждого вида костных клеток за исключением остеоцитов, что, по нашему мнению, объясняется методическими трудностями. Аналогичного взгляда придерживаются Mason с соавторами [1996], считающие основным препятствием к пониманию роли остеоцитов труднодоступность их изучения *in situ*, в то время как реакции этих клеток в культуре ткани могут существенно отличаться. Они отмечают, что до сих пор не ясно функциональное значение изменения синтеза остеотропных факторов и их рецепторов, а также молекул, инициирующих "прилипание" остеоцитов к экстрацеллюлярному матриксу в ответ на механическую нагрузку.

Эффект адгезии обеспечивается рецепторами, в том числе входящими в группу интегринов. Согласно данным Hughes с соавторами [1993], костные клетки синтезируют ограниченный диапазон молекул интегринов, ответственных за прикрепление клеток к костному матриксу. Продуцирование этих молекул постоянно и специфично для каждого типа клеток. Остеобласты экспрессируют бета 1, альфа 5 и альфа V интегрины, остеоциты - бета 1 и альфа 5. Альфа 4 интегрин синтезируется частью остеобластов и популяцией предшественников (возможно, преостеобластов).

Анализ литературы показывает, что результатом отмеченных выше методических трудностей является воспроизведение однотипных исследований, проводимых разными авторами с одинаковыми или близкими методическими подходами и сходными целями и задачами. Тем самым увеличивается массив работ, освещающих только одну из многих функций остеоцитов - рецепцию механических напряжений, что создает ошибочное представление о ее преобладании. По нашему мнению, все функциональные возможности клеток (и не только остеоцитов) равнозначны, и анализировать особенности рецепции тех или иных сигналов и адаптационные реакции на них можно, учитывая всю совокупность условий, в которых они проявляются, а не только влияние разрешающего фактора.

Особенность существования костных клеток связана с тем, что находящийся вокруг них внеклеточный матрикс малоподвижен, в отличие, например, от крайне подвижного внеклеточного матрикса, окружающего клетки крови, компоненты которого существуют в виде раство

ра. Несмотря на эти различия, условиями, определяющими метаболизм любых клеток, являются:

- количественные и качественные характеристики спектра поступающих в клетку химических соединений, которые служат энергоносителями или исходными компонентами для синтеза клеточных структур;

- количественные и качественные изменения спектра поступающих в клетку незаменимых химических соединений (например незаменимых аминокислот);

- количественные и качественные изменения спектра регуляторных воздействий (их материальной основой могут быть не только химические соединения, но и физические факторы).

Адаптационная перестройка метаболизма клеток под влиянием условий окружающей среды может происходить как на уровне отдельной клетки, так и клеточной совокупности. Последнее обеспечивает качественно новые возможности. Однако, несмотря на имеющуюся разницу, оценка результатов исследований остеоцитов проводится без учета уровня адаптационной реакции. Так, Lanyon [1993] выделяет следующие функции этих клеток и лакунарно-каналцевого лабиринта: предотвращение возникновения трещин усталости, регуляция минерального обмена путем остеоцитарного остеолиза, активация ремоделирования после резорбции, стимуляция и регуляция активности остеокластов при формировании резорбционных конусов, активация минерального обмена и ремоделирования микроповреждений, рецепция физической нагрузки, регуляция моделирования-ремоделирования<sup>4</sup> кости при ее изменении. По мнению этого автора, остеоциты регулируют уровень кальция и осуществляют управление архитектурой кости при адаптации к механической нагрузке, что требует обратной связи между ней и строением кости. Эта обратная связь наиболее вероятно обеспечивается характером напряжения в матриксе. Расположение остеоцитарной сети идеально подходит для рецепции напряжения через матрикс и для регуляции адаптивного моделирования и ремоделирования в соответствии с механическими нагрузками.

В приведенной работе объединены эффекты, которые связаны с изменением функционирования отдельного остеоцита, с эффектами, на-

---

4 Для избежания терминологической путаницы необходимо подчеркнуть, что под ремоделированием понимается процесс резорбции-синтеза костной ткани, не приводящий в целом к изменению формы и размеров костного органа. В отличие от этого, моделирование - процесс физиологической перестройки костной ткани, в результате которого изменяется геометрическая характеристика костей, что наблюдается в период роста и формирования скелета [Frost, 1969].

блюдаемыми в результате взаимодействия всего клеточного ансамбля, что приводит к появлению ряда кажущихся противоречий. Например, процесс остеобластно-остеокластного ремоделирования начинается, как известно, в зоне гибели остеоцитов. Именно здесь имеет место резорбция костного матрикса. Возникает вопрос, как связать механосенсорную функцию отдельного остеоцита, его гибель и регуляцию им процесса остеобластно-остеокластного ремоделирования. Остеоцит не в состоянии управлять резорбцией в зоне своей гибели, однако это может происходить под влиянием окружающей ее совокупности остеоцитарных клеток.

Еще одним примером является исследование Aarden с соавторами [1994]. Оценивая обоснованность различных теорий о функции остеоцита, они выделяют три основные:

- остеоцит активно участвует в обмене костной ткани;
- остеоцитарная сеть, проникая через клеточный матрикс, входит в контакт с поверхностью кости и включается в ионный обмен;
- остеоцит как механосенсорная клетка костной ткани играет центральную роль в функциональной адаптации кости.

Последняя теория кажется упомянутым авторам наиболее перспективной, имеющей биомеханические, биохимические и клеточные обоснования и создающей условия для дальнейших научных разработок.

С этих позиций интересна попытка Kimmel [1993] патогенетически объединить рецепторную способность остеоцитов воспринимать разного типа сигналы. Поставив во главу угла механосенсорные свойства остеоцита, он одновременно указал на то, что восприимчивость цитоскелета клетки к механическому воздействию (или, другими словами, порог чувствительности рецептора механической нагрузки) определяется химическими регуляторами. В данной работе для описания регуляторного механизма, обеспечивающего гомеостатические характеристики прочности костных органов, интегрируются принципы механики и биологии скелета. Его прочность меняется под влиянием механических напряжений. Масса, геометрические свойства костной ткани и уровень ее повреждения от усталости - детерминантные принципы структурной прочности. Клетки костной ткани формируют "датчик" и "системы исполнительного элемента", которые контролируют и корректируют ее упругость, изменяя массу, геометрические характеристики кости и степень повреждения от усталости. Таким "датчиком" является остеоцитарный комплекс, а "исполнительными элементами" - моделирование и ремоделирование кости. Деформация и повреждение от усталости - "сигналы", получаемые "датчиком". Энергия, накопленная в его цитоскеле-

те, определяет уровень, превышение которого вызывает сигналы, посылаемые "системам исполнительного элемента". Действие последних пропорционально уровню входящих импульсов.

Ремоделирование увеличивает прочностные свойства кости, улучшая ее геометрические свойства, поскольку происходит формирование костной ткани в зоне наибольшей деформации, замена поврежденных в результате усталости областей без генерализованных сдвигов. Ремоделирование, в процессе которого снижается костная масса, осуществляется в зонах с минимальной механической нагрузкой и максимальной неподвижностью. Гормоны и другие факторы, сказываясь на жесткости цитоскелета, моделируют чувствительность к деформациям и внутрикостному напряжению. Остеопенические факторы делают цитоскелет более жестким, снижая его чувствительность к деформации, в результате уменьшается передача сигналов о нагрузке к "исполнительному элементу". Остеотропные факторы, наоборот, ослабляют жесткость цитоскелета, повышая его восприимчивость к изменению напряжения, вследствие этого происходит передача большего количества сигналов о нагрузке к "исполнительному элементу". Лечебные факторы в зависимости от механизма действия оказывают аналогичные влияния.

В этой перспективной гипотезе, как и в приведенных выше, не делается попытка выделить каждый из уровней единого адаптационного процесса, а это затрудняет понимание эффектов, наблюдаемых в костной ткани в ответ на тот или иной фактор. Именно при рассмотрении проблемы с позиций уровня характера адаптационной перестройки костной ткани очень интересны, на наш взгляд, наблюдения Frost [1969]. Автор проводит результаты ее исследования на трех уровнях - клеточном (по степени перестройки остеонов), тканевом (количественно оценивая активность остеобластов и остеокластов на единицу площади костной ткани), органном (по среднему приросту костной ткани) - и показывает, что активность процессов на каждом уровне не зависит от других.

### 1.3.2. Клетки остеокластного ряда

*Остеокласт* - клетка костной ткани, обеспечивающая резорбцию костного матрикса. А. Хэм и Д. Кормак [1983] рассматривают ее как поляризованную клетку, состоящую из четырех областей - гофрированной каемки, светлой, везикулярной и базальной зон.

*Гофрированная (щеточная) каемка* - область специализированной цитоплазмы функционирующего остеокласта. Именно в месте примы-

кания ее к костной поверхности происходит процесс резорбции. Цитоплазматическая мембрана этой зоны собрана в складки и ворсинки, которые вдаются в костный матрикс [Вагон, 1995].

*Светлая зона* - область клеточной цитоплазмы, расположенная на периферии гофрированной каемки [Vaes, 1988]. Здесь находятся только актинсодержащие филаменты, которые, согласно Вагон [1995], имеют параллельную ориентацию по отношению друг к другу и расположены перпендикулярно к плоскости резорбции. Ранее считалось, что именно эти структуры, достигая костной поверхности, способствуют адгезии клеток на костном матриксе и обеспечивают их перемещение [Хэм А., Кормак Д., 1983]. В настоящее время продемонстрировано наличие в этой зоне специфических белков (интегринов), обладающих рецепторными свойствами и расположенных трансмембранно, ответственных за прилипание остеокластов к поверхности костного матрикса. По данным Horton [1995], блокирование антителами рецепторов к матриксному витронектину угнетает способность остеокластов перемещаться по поверхности костного матрикса и подавляет их резорбтивную функцию.

*Везикулярная область* представлена несколькими ядрами, митохондриями, большим количеством пузырьков и вакуолей. Ферменты, присутствующие в последних, обеспечивают процесс гидролиза органических структур в зоне резорбции. В их число входят кислая фосфатаза, арилсульфатаза,  $\beta$ -глюкоронидаза,  $\beta$ -глицерофосфатаза, катепсины В, С, D, L, К [Vaes, 1988], лизоцим, щелочная фосфатаза [Judd et al., 1995], коллагеназы I и IV типов и стромализин [Вагон, 1995].

*Базальная зона* содержит аппарат Гольджи и гранулярный эндоплазматический ретикулум. В условиях массивного ионного "удара", который возникает при разрушении минерального матрикса, поддержание уровня pH в цитоплазме остеокласта осуществляется "ионными насосами" базолатеральной цитоплазматической мембраны [Вагон, 1995].

Vaes [1988] считает, что остеокласты происходят из общего предшественника гранулоцитов-макрофагов, являются ответвлением моноцитарного ряда и дифференцируются из моноцита. Аналогичного мнения придерживаются и Blair с соавторами [1993]. Рассматривая физиологию остеокласта, они отмечают, что в процессе специализированной дифференцировки у этой клетки формируются свойства, отличающие ее от макрофага и позволяющие ей резорбировать костную ткань. В основе специализации остеокласта лежит многоядерность, хорошее отграничение клеточного компартмента от внеклеточной костной ткани и секреция большого количества HCl и кислых протеаз во внеклеточное про-



странство. Многоядерность увеличивает эффективность течения внеклеточных процессов. Контакт остеокласта с костным матриксом определяется интегринами мембраны клетки и чувствительностью к изменению уровня внутриклеточного и внеклеточного кальция. Подкисление среды связано с секрецией угольной кислоты, что обеспечивается экспрессией остеокластической угольной ангидразы II типа, высоким уровнем вакуолярной типа  $H^+$ -АТФазы и хлоридными каналами в специализированных кислотосекретирующих органеллах мембраны щеточной каемки, которые поляризованы по отношению к костной ткани и остеокласту. Коллаген костной ткани гидролизуется кислыми протеазами в кислой среде.

In vitro ультраструктура преостеокластов исследована Lee с соавторами [1996], показавшими, что они интенсивно окрашиваются на тартрат устойчивую кислую фосфатазу, имеют одиночные ядра и многочисленные митохондрии, вакуоли, гранулы и пузырьки. Щеточная каемка клетки состоит из коротких, тупых, пальцеподобных отростков. Смежная чистая зона содержит избыточные микротрубки, микрофиламенты и длинные узкие каналы. Авторы подчеркивают, что клетки, полученные под влиянием колониестимулирующего фактора остеокластов из костномозговых предшественников, обладают всеми свойствами, характерными для активных остеокластов, за исключением того, что они мононуклеарны и их щеточная каемка недостаточно извита.

По мнению Perkins и Kling [1995], для дифференцировки остеокластов и макрофагов из общего предшественника, находящегося в костном мозге, необходим макрофагальный колониестимулирующий фактор. Действие этого фактора роста проявляется на ранних этапах во время пролиферативной фазы формирования остеокласта, и его локальные высокие концентрации могут модулировать дифференцировку клеток предшественников в макрофаг или остеокласт.

Suda с соавторами [1995] придают большое значение в дифференцировке предшественников остеокласта модуляции этого процесса растворимыми факторами, выделяемыми остеобластическими стромальными клетками, или распознаванием последними предшественников остеокласта. Авторы разделяют растворимые факторы на три группы в зависимости от того, чем инициируются сигналы:

- взаимодействием витамина D с рецептором;
- действием протеинкиназы A (паратиреоидный гормон, рецептор паратиреоидного гормона, простогландин  $E_2$  и интерлейкин-1);
- группой медиаторов, в состав которой входят интерлейкины-6, -11, онкостатин M и подавляющий лейкоз фактор.

Все эти медиаторы первоначально стимулируют синтез остеобластическими клетками фактора дифференцировки остеокласта, который регулирует трансформацию его предшественников в зрелые остеокласты.

Определенную роль в дифференцировке остеокластов играет их контакт с минеральными структурами костного матрикса. Yamashita и Takagi [1992] внедряли деминерализованный костный матрикс в скелетную мышцу крыс и нашли, что некальцинированное межзубчатое вещество резорбируется главным образом макрофагами, а зоны, в которых произошло отложение минералов, - остеокластоподобными многоядерными клетками.

Исследования, проведенные Mangham с соавторами [1993], показали, что для активации мононуклеарных предшественников остеокластов необходим не только их контакт с минеральным матриксом, но и наличие компонентов комплемента, которые способны связываться с синтетическими кристаллами гидроксиапатита. В их эксперименте C3-компонент комплемента распределялся как вглубь, так и на поверхности недавно сформированных костных трабекул первичной спонгиозы. Положительные на тартрат устойчивую кислую фосфатазу мононуклеарные остеокласты выявлялись в контакте с трабекулами костной ткани и, в отличие от мультинуклеарных, экспрессировали рецепторы компонентов комплемента CR1, CR2, CR3 и CR4. По мнению этих авторов, C3-депозиты на минерализованной поверхности костной ткани способствуют мобилизации мононуклеарных остеокластов в данном локусе, а рецептор комплемента у них есть аналог плавкого предохранителя, так как при формировании мультинуклеарного остеокласта синтез рецептора комплемента прекращается.

Значение C3-компонента комплемента как одного из регуляторов дифференцировки остеокласта подтвердили также Sato с соавторами [1993]. Добавление *in vitro* анти-C3 антител вместе с  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  в культуру костного мозга существенно угнетало не только появление моно- и мультинуклеарных клеток, дающих положительную реакцию на тартрат устойчивую кислую фосфатазу, но также и рост макрофагподобных одноядерных и стромальных клеток. Подавляющий эффект анти-C3 антител на формирование остеокластоподобных клеток был наиболее выражен, когда их добавляли в поздней пролиферативной фазе и в ранней фазе дифференцировки остеокласта. C3-рецепторы определялись главным образом в макрофагподобных мононуклеарных клетках, в мононуклеарных и маленьких клетках с небольшим количеством ядер, клетках, синтезирующих тартрат устойчивую кислую фосфатазу. Большие многоядерные клетки, синтезирующие последнюю, были C3-рецептор

отрицательны. Вероятно, что СЗ-компонент комплемента, секретируемый стромальными клетками в ответ на  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ , участвует в регуляции дифференцировки остеокласта.

Не только компоненты системы комплемента, но и другие позиционные регуляторы, входящие в состав костного матрикса, оказывают существенное влияние на дифференцировку остеокластов. Как показали Hentunen с соавторами [1994], активность их мобилизации зависит от остеогенина - остеоиндуктивного белка. Эффект активности мобилизации остеокластов прежде всего связан с дифференцировкой их предшественников, так как этот белок не стимулирует *in vitro* резорбтивную функцию клеток.

Влияние позиционных регуляторов на функциональные особенности и дифференцировку клеток осуществляется через сканирование костного матрикса рецепторами, расположенными на их мембранах. Большая группа этих рецепторов объединена под названием интегринов. Согласно данным Horton с соавторами [1995] остеокласты экспрессируют три интегриновых рецептора - альфа V бета 3 (рецептор витронектин), альфа 2 бета 1 и альфа V бета 1. Рецептор витронектина распознает белки костного матрикса, включая костный сиалопротеин, RGD-зависимым способом, в то время как адгезия к коллагену обеспечивается бета 1 интегринами. Противорецепторные антитела и RGD-пептиды блокируют резорбцию костной ткани. После того, как остеокласты прикрепляются к остеопонтину и костному сиалопротеину матрикса, их морфологические характеристики меняются, а именно, появляются многочисленные периферически расположенные подосомы, богатые актином.

Исследование с использованием иммуногистохимических, биохимических и радионуклидных методов, проведенное Nesbitt с соавторами [1993], подтвердило присутствие интегрин альфа V бета 3 комплекса альфа 2 бета 1 подгруппы интегринов на остеокластах. *In situ* гибридизацией показаны высокий уровень и специфичность экспрессии альфа V рецептора витронектина в остеокластах.

Hughes с соавторами [1993] считают, что продукция интегринов постоянна и специфична для каждого типа клеток. Остеокласты синтезируют бета I, бета 3, альфа 2, альфа 5 и альфа V.

Simonet с соавторами [1997] недавно идентифицировали новый гликопротеид, который регулирует костную резорбцию. Этот белок, названный остеопротегенином, является новым членом суперсемейства рецепторов факторов некроза опухоли. *In vitro* угнетение дифференцировки остеокласта из клеток предшественника зависит от концентрации рекомбинантного остеопротегенина. Кроме того, он блокирует сопутству-

ющую овариоэктомию потерю костной ткани у крыс. По мнению названных авторов, остеопротегенин может действовать как разрешающий фактор в регулировании массы костной ткани, и они предполагают возможность его использования для лечения остеопороза, вызванного повышением активности остеокластов.

Общеизвестна роль гормонов в регуляции дифференцировки и функциональной активности остеокластов. Isaki и Napaoka [1995] изучали развитие предшественников остеокласта у плода под влиянием паратгормона и показали, что первоначально появлялись бинуклеарные преостеокласты. Наибольшая гиперфункция остеокластов наблюдалась в диафизарном костном мозге. В клетках с большой цитоплазмой выявлены две светлые зоны и щеточная каемка. Некоторые клетки имели выдающиеся амебовидные отростки, в то время как другие образовывали большие эндоплазматические вакуоли, в которых находились кальцинированные хрящеподобные частицы. Было установлено также, что под влиянием паратгормона происходит ускорение дифференцировки молодого преостеокласта в остеокласт. Авторы считают, что существование бинуклеарного преостеокласта позволяет предположить, что это один из предшественников мультинуклеарного остеокласта. Резкое увеличение остеокластической функции - очевидный эффект высокой дозы паратиреоидного гормона.

Потеря овариальной функции ведет к значительному увеличению количества остеокластов, резорбирующих костную ткань. Прием эстрогенов, как известно, оказывает протективный эффект при развитии постменопаузального остеопороза. Shevde и Pike [1996] исследовали крыс после овариоэктомию и нашли, что этот гормональный препарат обладает прямым действием на предшественников остеокласта через эстроген-рецепторный механизм. Морфологические данные свидетельствуют о том, что лечение эстрогенами предотвращает быстрое увеличение числа ранних предшественников остеокластов за счет апоптоза.

Другим типом гуморальных регуляторов общего действия является витамин D. Ранее полагали, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  сказывается на дифференцировке остеокластов опосредованно через остеобласты, так как в них выявлены рецепторы к этому веществу, а в остеокластах они отсутствуют. Исследования, проведенные Mée с соавторами [1996] с использованием *in situ* гибридизации, позволили обнаружить у больных болезнью Педжета и гиперпаратиреозом транскрипцию рецепторов и в остеокластах. Это означает, что, в дополнение к влиянию на предшественники остеокластов через остеобласты,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  может оказывать прямое воздействие на остеокласты *in vivo*.

Большое значение имеют локально действующие регуляторы. По данным Tai с соавторами [1997], усиление синтеза простогландина E2 остеобластами может играть важную роль в остеокластогенезе, индуцированном субмаксимальными дозами интерлейкинов-1 и -6.

Согласно результатам исследований Kanatani с соавторами [1994], моноциты угнетают формирование остеобластподобных клеток, вызванное  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и паратгормоном, по-видимому, через действие локальных регуляторов типа интерлейкина-6 и простогландина E2.

Резорбция костной ткани контролируется местной продукцией растворимых регулирующих молекул в зоне микроокружения костного мозга, которые приводят к мобилизации остеокластов, их дифференцировке и активации. При многих патологических состояниях условия регуляции этих клеток изменяются, однако мы пока не располагаем критерием выявления подобных изменений *in situ*. В результате число остеокластов резко возрастает (как и их функция), что способствует потере костной массы. При этом необходимо подчеркнуть, что до настоящего времени не изучена экстенсивная роль остеокластов как аутокринных регуляторов резорбции костной ткани в нормальных условиях и при наличии патологии. В связи с этим целесообразно сослаться на результаты, полученные O'Keefe с соавторами [1997] при иммуногистохимическом исследовании экспрессии в остеокластах интерлейкина-1 бета, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли - альфа при нормальной и патологической резорбции костной ткани. Там, где она протекала активно, интенсивность и однородность окрашивания в том и другом случае была однотипной, что предполагает постоянную экспрессию этих цитокинов активизированными остеокластами. Приведенные в цитируемой работе данные подтверждают представление об аутокринно-паракринной регуляции ремоделирования костной ткани остеокластами. Авторы отмечают, что усиление продукции этих цитокинов увеличивает резорбцию костной ткани путем стимуляции предшественников остеокластов и зрелых остеокластов. Патологическое разрежение костной ткани в связи с ростом числа остеокластов может быть бесконечным. Чередование синтеза, секреции и действия названных регуляторов способно, в свою очередь, изменять ремоделирование кости и приводить к уменьшению массы костной ткани.

Еще одним регулятором функции остеокластов является окись азота. Она играет важную роль в ремоделировании костной ткани *in vivo* [Tsukahara et al., 1996], причем не только высокие, но и низкие концентрации оказывают влияние на формирование остеокластов [Holliday et al., 1997]. Угнетение этого процесса под влиянием окиси азота не является цГМФ-зависимым.

По мнению Van Epps-Fung с соавторами [1994], она стимулирует гуанилатциклазу, которая активирует цГМФ-зависимые белки. Эта цГМФ-зависимая протеинкиназа выявлена в остеокластах. Авторы обнаружили, что в очищенном виде она ингибировала АТФ-зависимый транспорт  $\text{HCl}$  в остеокластных мембранных пузырьках более чем на 90%, в то время как подгруппа цАМФ-зависимых киназ была неэффективна. Таким образом, механизм регуляции перестройки костной ткани окисью азота подавляется цГМФ-зависимой протеинкиназой.

Еще одним модулятором резорбтивной функции остеокластов является локальная концентрация внеклеточного  $\text{Ca}^{++}$ . Его рецепция в зоне резорбции обеспечивается гуанидиновым рецептором, расположенным на поверхности остеокластов [Zaidi et al., 1996]. Чувствительность этого рецептора модулируется физиологическими концентрациями кальцитонина, узловую роль в регуляции функции кальциевого рецептора кальцитонином играет цАМР.

Влияние экстрацеллюлярной концентрации ионов кальция на резорбтивную активность остеокласта неразрывно связано с величиной рН. Согласно исследованиям, проведенным *in vitro* Grano с соавторами [1994], каскад событий, вызванных активацией  $\text{Ca}^{++}$ -чувствительных рецепторов, действует на клеточный  $\text{H}^+$  транспорт.

При этом необходимо подчеркнуть особую роль и внутриклеточного рН, изменение уровня которого является одним из импульсов, обеспечивающих направленность адаптационных процессов в клетке. По мнению Ф.З. Меерсона [1993], именно сдвиг рН играет роль внутриклеточного передатчика внешних сигналов роста и пролиферации клеток. Последняя связана с повышением рН, в то время как активация синтеза белков и гипертрофия клеток, напротив, со снижением этого показателя. Несмотря на то, что вопрос о сигнале, связывающем активацию функции и генетический аппарат, несомненно, требует дальнейших исследований, автор полагает, что наиболее вероятным претендентом на роль такого сигнала являются изменения рН в клетке.

Mattsson с соавторами [1993] изучали чрезмембранный АТФ-зависимый протонный транспорт и пришли к заключению, что вакуолярная  $\text{H}^+$ -АТФаза функционирует параллельно с  $\text{Cl}^-$ -каналом, в результате чего образуется электронейтральная  $\text{HCl}$ .

Исследования, направленные на выявление роли различных факторов, определяющих дифференцировку остеокластов и их функциональные возможности, продолжаются. Так, согласно данным Takahashi с соавторами [1994], аннексин II относится к аутокринным факторам, ускоряющим дифференцировку остеокласта и резорбцию костной ткани.

Используя моноантисыворотку, Kukita с соавторами [1994] нашли, что на мембране Kat1-антиген является поверхностным белком и регулирует аффинность кальцитонинового рецептора и резорбционную функцию остеокластов.

В последние годы показана также роль протоонкогенов. По мнению Grigoriadis с соавторами [1994], протоонкоген *c-fos* служит ключевым регулятором, детерминирующим формирование макрофага и остеокласта *in vivo*. Недостаточность *fos* приводит к сдвигу равновесия дифференцировки между остеокластами и макрофагами, в результате чего наблюдается увеличение количества макрофагов костного мозга. Аналогичного мнения придерживаются и некоторые другие исследователи. Jasenko [1995], основываясь на данных литературы, рассматривает этот протоонкоген как фактор, направляющий дифференцировку клетки в сторону остеокласта/макрофага и тем самым регулирующей ремоделирование костной ткани. Он подчеркивает, что подобная гипотеза устанавливает связь между скелетогенезом, формированием костного мозга и гемопоэзом. Udagawa с соавторами [1996] считают, что протоонкоген *c-fos* играет важную роль в пролиферативной фазе формирования предшественников остеокласта, но не влияет в конечной фазе дифференцировки или на этапе резорбции костной ткани зрелыми остеокластами.

Изложенные в настоящем разделе сведения о дифференцировке и функциональных особенностях остеокластов и регуляции этих процессов свидетельствуют о невозможности однозначного определения роли любого регулятора при оценке его действия не в модельном опыте, а *in vivo*. Именно это необходимо учитывать при рассмотрении экспериментальных данных.

## 1.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя представленные в настоящей главе данные, можно утверждать, что каждый костный орган имеет не только свойственную ему форму и функцию, но и фенотипические особенности метаболизма. Исследования в этом направлении еще только начинаются, однако их результаты уже сейчас позволяют сделать подобное заключение. Именно фенотипическая индивидуальность метаболизма является одной из основных причин неоднородности реакции разных костных органов на изменение условий окружающей их среды, в том числе на действие нейро-гуморальных и других факторов.

Обращает на себя внимание значительно меньший интерес к изучению остеоцитов по сравнению с прочими клетками костной ткани. При этом оценка регуляции функциональных возможностей тех и других характеризуется односторонностью выводов. В подавляющем большинстве работ рецепция механических напряжений представлена как основная функция остеоцитов. Не учитывается тот факт, что изменение механического напряжения является разрешающим фактором, который вызывает сдвиг метаболизма остеоцитов на фоне комплекса нейро-гуморальных регуляторных воздействий. Одновременно с этим при изучении регуляции дифференцировки остеокластов и их функций делают достаточно однозначные выводы о механизме и эффекте действия отдельных регуляторов. Последнее противоречит давно известным представлениям о комплексном характере регуляторных влияний.

Причина подобных заключений связана с тем, что большая часть проводится в модельных экспериментах (в основном *in vitro*). Оценка регуляторных эффектов *in vitro* дает искаженное представление о характере влияния того или иного фактора, так как *in vivo* в каждый момент времени функция клетки представляет собой, с одной стороны, результирующую воздействия на нее всей совокупности факторов, большинство из которых исключены при исследовании *in vitro*, а, с другой, способностью ее их воспринимать (адаптивными характеристиками).

В связи с этим крайне важно понимание многоконтурности и дублирования механизмов регуляции в суперсложной системе, каковой является биосистема. Именно они позволяют повысить ее устойчивость и, соответственно, адаптационный потенциал. Поэтому формирование кардинальных изменений в структуре костной ткани, несмотря на большую ее пластичность, происходит медленно, вследствие чего положительные с клинической точки зрения факторы (например медикаментозные средства, используемые при лечении костной патологии) дают относительно кратковременный и зачастую незначительный эффект.



## Глава 2

# АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ НА УРОВНЕ КЛЕТОК И КЛЕТОЧНОЙ СОВОКУПНОСТИ

### 2.1. КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ АДАПТАЦИИ

Исследования в культуре ткани, проведенные Duncan и Hruska [1994], показали, что повышение прерывистого механического напряжения усиливает метаболизм остеобластподобных клеток *in vitro*, что проявляется увеличением количества открытых каналов катионной секреции, их проводимости, и снижением порога активации. Эти каналы, по мнению авторов, действуют как механотрансдукторы при активации ремоделирования кости в ответ на изменение напряжения.

Адаптационная перестройка метаболизма костных клеток, согласно данным Sun и соавторов [1995], возникает не только при возрастании механического напряжения, но и при изменении его характера. Оценивая активность синтеза мРНК коллагеновых белков *in situ*, они нашли, что высокочастотная механическая вибрация стимулирует формирование костного матрикса *de novo*, в то время как низкочастотная с высокой силой оказывает незначительное влияние на этот процесс.

Bikle с соавторами [1994] наблюдали изменение метаболической активности клеток остеоцитарного ряда и при снижении механической нагрузки на костную ткань. Так, в их экспериментах невесомость и "подвешивание конечности" приводили к транзиторному увеличению мРНК инсулинподобного фактора роста I, его рецептора, щелочной фосфатазы, и к уменьшению мРНК остеокальцина в этих клетках. Невесомость вызывала обратимое угнетение минерализации кости и остеогенеза.

Изменение метаболической активности остеоцитов при ослаблении механической нагрузки продемонстрировано также в работе Pead с соавторами [1988], которые сравнивали две "подвешенные" локтевые кости взрослых петухов, одна из которых была подвергнута одиночному периоду циклической нагрузки, соответствующей физиологическому уровню напряжения. Авторадиографическое исследование с использо-

ванием  $^3\text{H}$ -уридина показало, что в этой конечности через 24 часа включение метки в остециты было выше, чем в контрольной (не нагружаемой) кости.

По нашему мнению, адаптивная перестройка метаболизма остецитов в ответ на изменение механического напряжения в костном матриксе вызвана тем, что физические воздействия приводят к изменению пространственного расположения элементов матрикса по отношению друг к другу. Это меняет пропускную способность канальцев, а также межфибриллярных и межкристаллических промежутков для потоков жидкости. В результате, с одной стороны, изменяются условия поступления в клетку потоков пластического вещества, а с другой, - удаления из околклеточного пространства секретлируемых клеткой шлаков. Как указывают А. Хэм и Д. Кормак [1983], канальцевый механизм микроциркуляции даже в нормальных условиях недостаточно эффективно обеспечивает этот процесс.

Косвенным подтверждением высказанной выше гипотезы о том, что незначительные сдвиги в соотношении компонентов матрикса могут привести к существенному снижению пропускной способности канальцев (из-за их крайне малого диаметра), а, значит, и к нарушению процесса микроциркуляции, являются данные, представленные Н. П. Омеляненко [1996]. Как отмечает автор, канальцы существуют и в кортикальной костной ткани, и в костных балках губчатой кости. Это звено микроциркуляторной системы кости, обеспечивающее связь лакун и межструктурных (межфибриллярных и межкристаллических) пространств, а также связь с центральными каналами. Канальцы имеют различную ориентацию. Протяженность их неразветвленной части варьирует от 5 до 25 мкм, а диаметр - от 0,1 до 1,5 мкм. При этом каналы составляют 19,3% объема интерстициального пространства, межфибриллярные и межкристаллические промежутки с эквивалентным диаметром 5-50 нм и меньше - 35,5%, то есть ими занята почти вся удельная поверхность полостей костного матрикса, что обеспечивает поступление необходимых продуктов жизнедеятельности клеток.

Вследствие расстройства микроциркуляции происходит количественное и качественное изменение спектра поступающих в клетку веществ и гуморальных регуляторов, а также нарушение удаления шлаков, секретлируемых клеткой, из околклеточного пространства. Однако доставка потоков вещества в остециты может осуществляться не только через интерстициальные пространства костной ткани, относящиеся ко II звену внутрикостной циркуляции (канальцы и лакуны), но и через цитоплазматические отростки, соединяющие клетки друг с другом. И, не-

смотря на это, при повышении или ослаблении механического напряжения костной ткани клетка проводит срочную адаптивную перестройку своего метаболизма. Как показали исследования Klein-Nulend с соавторами [1995], подобные изменения регистрируются уже через 5 мин после нагрузки. По-видимому, одной из задач, решаемых в процессе происходящей перестройки, является такой сдвиг метаболизма, который будет соответствовать изменению условий окружающей среды еще до того момента, когда оно станет критическим. Именно это позволяет снизить влияние экстремальных факторов и предотвратить гибель клетки. Решающую роль в данном случае играет соотношение негативных воздействий и адаптивных возможностей клетки. Если первые превалируют, клетка погибает и начинает формироваться зона ремоделирования.

Скорее всего порог механосенсорной чувствительности остеоцитов в конкретных условиях стабилизируется в пределах, в которых воздействующая нагрузка не вызывает адаптивной реакции клетки. В том случае, когда ее величина или характер выходит за эти границы, происходит изменение обмена.

В настоящее время существуют две взаимодополняющие концепции механизма рецепции остеоцитом механических напряжений.

Согласно первой, рецепция напряжений экстрацеллюлярного матрикса осуществляется структурами цитоскелета костных клеток. Его исследование [Shapiro et al., 1995] показало, что отростки, расположенные внутри системы каналов костного матрикса, содержат плотно упакованные микронити белков актина и виментина. Кроме того, иммуногистохимически продемонстрировано, что последний определяется в цитоплазме остеобластных и остеоцитарных клеток, а также близко к местам соединения отростков и внеклеточно. Согласно Almahbobi с соавторами [1994], виментин и актин принадлежат к группе основных белков цитоскелета клетки.

Восприятие цитоскелетом механического напряжения может осуществляться при взаимодействии рецепторов цитоплазматической мембраны остеоцитов с молекулами, входящими в структуру экстрацеллюлярного матрикса. При изменении напряжения молекулы смещаются относительно друг друга, что воспринимается через мембранные рецепторы остеоцита и передается на цитоскелет.

Наличие такого явления подтверждается исследованиями Aarden с соавторами [1996b], в соответствии с которыми между мембраной клетки и окружающими внеклеточными структурами существует особый адгезивный контакт. Авторы изучали специфические рецепторы прилипания клетки (интегрины), сравнивая адгезивные свойства остеоцитов и

остеобластов. Ими установлено, что остеоциты и остеобласты связываются с одними и теми же субстратами (коллагены I и II типов, коллагеновые волокна, остеопонин, остеопонтин, остеонектин, витронектин, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин и ламин). Выяснено, что та часть клеток, которая реагирует с тромбоспондином, взаимодействует также с остеопонином, остеонектином, витронектином, фибронектином, фибриногеном и ламинем. Остеоциты в меньшей степени вступают в контакт с остеопонтином и витронектином. Размеры адгезивных зон на них уступают аналогичным участкам остеобластов. Прилипание остеоцитов сходно с адгезией остеобластов в соответствии с площадью экстрацеллюлярной белковой матрицы, с которой они контактируют. Этот процесс обеспечивается не только интегрин бета 1 субъединицей, но и другими интегринавыми и неинтегринавыми рецепторами прилипания. Подобный механизм взаимодействия между матриксом костной ткани и цитоскелетом, на взгляд авторов, может оказаться важным фактором при рецепции остеоцитом механического напряжения, поскольку он обеспечивает передачу экстрацеллюлярных механических сигналов внутриклеточно.

Вторая концепция, предложенная Weinbaum и соавторами [1994] на основании экспериментальных и теоретических исследований, базируется на механизме рецепции остеоцитами давления жидкости в костных каналах. Они предполагают, что остеоцит реагирует на относительно малые перепады давления жидкости, в то время как значительное его увеличение не вызывает эффекта (запредельное превышение порога чувствительности). Авторы отмечают, что теория пор Биота (Biot) описывает изменение потока жидкости в остеоцитарных каналцах под влиянием комбинации осевых и изгибающих нагрузок на кость. Они предсказывают ослабление давления жидкости в сотню раз при заполнении ею протеингликановых колец, которые окружают отростки остеоцитов в каналцах. Для объяснения изменения характеристик потока при прохождении его через протеингликановый матрикс в цитируемой работе использована разработанная недавно Tsay и Weinbaum [1991] теория потока через сечение канала, согласно которой величина этого потока, равная  $8-30 \text{ дин/см}^2$ , вызывает реакцию остеоцитов на напряжение.

Таким образом, можно предполагать существование двух механизмов, обеспечивающих остеоциту возможность осуществлять механосенсорную функцию. Одним из метаболических эффектов, возникающих в результате механического раздражения, является активация синтеза позиционных регуляторов. По-видимому, это направлено на перестройку

окружающего клетку экстрацеллюлярного матрикса. Аналогичного мнения придерживаются Aarden с соавторами [1996a], которые изучали *in vitro* синтез остеокальцина, остеоонектина и остеопонина и оценивали способность остеоцитов изменять структуру окружающего их внеклеточного вещества. Это адаптивное изменение клеткой окружающей среды ориентировано на регуляцию ответа на механическую нагрузку.

При перестройке остеоцитом экстрацеллюлярного матрикса меняются пространственное расположение позиционных регуляторов, их соотношение, а также количество. В результате клетка, с одной стороны, приобретает новый характер связи с экстрацеллюлярным матриксом (изменяется порог чувствительности напряжений в костной ткани), а с другой, осуществляет аутокринную регуляцию метаболизма в соответствии со степенью нагрузки на костную ткань в этой области. Аутокринная функция может реализоваться также одновременной секрецией в окружающую среду гуморальных регуляторов, в том числе окиси азота [Klein-Nulend et al., 1995], простогландинов  $E_2$  и  $I_2$  [Ajubi et al., 1996], цАМФ [Mikuni-Takagaki et al., 1996] и т. д.

Наряду с этим, определенное влияние на клетки оказывают факторы нейрогуморальной регуляции общего действия, в том числе гормоны. Так, например, исследования, проведенные Gohel с соавторами [1995] в культуре ткани, показали, что количество интегрин бета 1 субъединиц (локализованных поровну на верхней и нижней поверхностях остеобластов) под влиянием инсулинподобного фактора роста I уменьшается преимущественно на нижней поверхности остеобласта, а под воздействием кортикостерона их общее число равномерно на обеих поверхностях уменьшается на треть. Таким образом, приведенные выше данные еще раз подтверждают, что характер адаптивной перестройки метаболизма остеоицита является результирующей одновременного участия многих факторов.

Влияние гормона роста и паратгормона продемонстрировали Schmid с соавторами [1994], изучавшие *in vitro* синтез остеобластподобными клетками инсулинподобного фактора роста I и белка, связывающего инсулинподобный фактор роста 3. Последний максимально выделяется под действием гормона роста или паратгормона через 24 часа, а концентрация второго возрастает только под влиянием паратгормона. При этом выявлено, что инсулинподобный фактор роста I не воздействует на синтез белка, связывающего инсулинподобный фактор роста 3.

Таким образом, гуморальные регуляторы модулируют не только распределение и количество рецепторов на поверхности костных клеток, но и качественные и количественные характеристики спектра сек-

ретируемых позиционных регуляторов, что и определяет суммарно особенности взаимодействия клеток остеоцитарного ряда с экстрацеллюлярным матриксом. Следовательно, под действием гуморальных регуляторов изменяются порог механосенсорной чувствительности клеток и характер механосенсорного влияния на их обмен, что соответственно приводит к усилению или уменьшению возможности этих клеток адаптировать метаболизм к изменению напряжения в костной ткани.

Особенности адаптивной реакции остеокластов под действием различного рода регуляторных факторов детально рассмотрены в предыдущей главе. Однако целесообразно еще раз повторить, что ее характер (так же, как и у остеоицита) есть результирующая всех внешних условий. Так, Sabokbar с соавторами [1996] наблюдали ускоренную дифференцировку остеокластов из моноцитов в культуре с полиметилметакрилатом. Это проявлялось усилением активности тартрат устойчивой кислой фосфатазы и возрастанием протяженности зоны резорбции кости - характерных критериев функции остеокласта. Добавление в культуральную среду интерлейкина 4 и фактора, подавляющего лейкоз, давало противоположный эффект.

Исследования *in vitro*, проведенные Pandey с соавторами [1996], показали, что бифосфонаты существенно угнетают процесс резорбции кости, что обусловлено их влиянием на дифференцировку предшественников остеокласта.

В заключение раздела необходимо подчеркнуть, что процесс дифференцировки клеток является одним из элементов адаптивной перестройки метаболизма на клеточном уровне.

## 2.2. АДАПТАЦИЯ КЛЕТочНОЙ СОВОКУПНОСТИ

Непосредственное воздействие на определенную клетку приводит к изменению не только метаболизма в ней, но и в окружающих клетках (за счет выделяемых сигналов), в результате чего формируется качественно новая адаптационная реакция.

Рассмотрим первоначально адаптационные характеристики остеоцитарной совокупности. Эти клетки способны передавать информацию друг другу двумя путями:

- через цитоплазматические отростки,
- секретирруя в окружающую среду различного рода регуляторы и метаболиты.

По мнению Civitelli [1995], межклеточные контакты через цитоплазматические отростки позволяют осуществлять взаиморегуляторные эффекты, обеспечивающие взаимосвязанное функционирование всего клеточного ансамбля костного органа как единого целого.

Согласно данным Palumbo с соавторами [1990], остеобласт в течение всего процесса дифференцировки связан отростками с соседними остеобластами и остеоцитами. Контакты между отростками имеют три формы: внедрение одного в другой, бок-в-бок и конец-в-конец, а также возможны два типа специализированных переходов - щелевой контакт и сцепление. Как отмечает Б. Албертс [1994], щелевые контакты служат для межклеточных коммуникаций и состоят из групп канальцевых белков, позволяющих частицам с молекулярной массой менее 1500 к. с. переходить из одной клетки в другую. Этот обмен молекулами и ионами создает определенную степень химической и электрической сопряженности функционирования клеток. Необходимо подчеркнуть, что каждая клетка, выделяя различные регуляторы и метаболиты, "эгоистично" требует от взаимодействующих с ней клеток, чтобы те выполняли ее "приказы". Однако, поскольку они также секретируют регуляторы и метаболиты и, следовательно, выдвигают свои "требования", между каждой клеткой и всей их совокупностью в целом возникают компромиссные взаимоотношения. Как указывает В. И. Медведев [1984], при одновременном воздействии нескольких факторов реализуемая программа адаптации является субоптимальной для каждого фактора и оптимальной для их совокупности.

В подтверждение высказанного мнения можно привести данные Nefussi с соавторами [1991], которые изучали остеоциты различной степени дифференцировки *in vitro* в процессе остеогенеза. Они показали, что снижение активности продуцирования матрикса связано с ослаблением функции клеток остеоцитарного ряда. Формирование остеоцита точно скоординировано по месту и времени и зависит от взаимодействия всех видов клеток костной ткани. Дальнейшие исследования *in vitro* [Nefussi et al., 1993] позволили описать динамику развития клеточной группы, названной "активный остеогенный модуль". Последний образуется быстро пролиферирующими клетками синхронизированно и локально и представляет собой трехмерную организованную структуру. В процессе ее формирования наблюдается постепенное снижение пролиферации остеобластных клеток.

О взаиморегуляторных влияниях клеточной популяции свидетельствуют также микрокинематографические исследования Tanaka с соавторами [1995], в соответствии с которыми после разъединения остеоци-

ты обретают пролиферативную способность, то есть они редифференцируются в остеобласты, синтезирующие вокруг себя новый костный матрикс и снова превращающиеся в остециты. Активность остеобласта снижается пропорционально числу цитоплазматических остеоцитарных отростков, с которыми он контактирует [Marotti et al., 1992].

Один из возможных механизмов передачи информации в этой многоклеточной структуре рассматривают Harrigan и Hamilton [1993]. Согласно разработанной ими модели, при изменении механических напряжений в ткани происходит генерация потенциалов, разница между которыми приводит к появлению тока, текущего по сети остеоцитарных отростков аналогично классической кабельной модели нервного волокна. Это обуславливает комплексное взаимодействие всего клеточного ансамбля при ремоделировании костной ткани.

Здесь необходимо подчеркнуть, что, в соответствии с законом пережающей активности Крыжановского [1973, 1987], клетки костного органа должны обладать различной метаболической активностью в один и тот же момент времени. Однако это качество присуще не только отдельным клеткам, но и их группам, расположенным в разных участках одного и того же органа. Как уже отмечалось выше, в экстремальных условиях, когда метаболическая активность костной ткани последовательно меняется в процессе развития каскада адаптационной перестройки, эти различия то нарастают, то снижаются. В результате реакция остеоцитов, например, на изменение механических напряжений в костной ткани модулируется регуляторами адаптационного каскада, и ее структура изменяется неадекватно этим напряжениям.

Другим вариантом адаптационных процессов, связанных с реакцией клеточной совокупности, является суммарный ответ клеток разных линий, например, связанных с взаимодействием остеобластно-остеокластного клеточного кластера. В этом плане очень показательны результаты исследований Britto с соавторами [1994], изучавших *in vitro* механизм действия трийодтиронина. Как известно, гормоны щитовидной железы ускоряют метаболизм костной ткани *in vivo* и при заболеваниях, сопровождаемых увеличением их уровня, возникает остеопороз. Авторы попытались разделить прямое и косвенное действие этих гормонов на остеокласты. Они нашли, что для стимуляции резорбции не требуется прямого контакта остеокластов и трийодтиронина. Этот процесс происходит не прямо, а косвенно через регуляцию остеобластов. Тироксин как стимулятор остеокластного действия оказался в 100 раз менее активен, чем трийодтиронин, а его реверсивная форма вообще не вызывала эффекта.



Акamine с соавторами [1994] изучали *in vivo* роль остеобластов в дифференцировке остеокластов. Для этого имплантировали частицы костной ткани под кожу в области свода черепа крыс с одновременной трансплантацией паразитовидной железы или без нее. Эксперимент показал, что формирование остеокластов вызвано не только подкожным внедрением минерализованных частиц кости, но для их дифференцировки требуются также остеобласты.

Согласно Kanatani с соавторами [1994], моноциты угнетают формирование остеобластоподобных клеток, индуцированное  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и паратгормоном, по-видимому, через действие локальных регуляторов обмена кости типа интерлейкина-6 и простогландина  $\text{E}_2$ .

Таким образом, данные, представленные в настоящем разделе, показывают, что адаптационные процессы, протекающие на уровне клеточной совокупности, также характеризуются многоконтурностью и дублированием регуляторных механизмов.

### **2.3. АДАПТАЦИОННЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ СОВОКУПНОСТИ И ВНЕКЛЕТОЧНОГО КОСТНОГО МАТРИКСА**

По нашему мнению, взаиморегуляторные воздействия существуют не только между клетками костной ткани, но и между ними и внеклеточным матриксом. Вероятно, эти взаимоотношения определяются не только тем, что последний обеспечивает позиционную регуляцию функции клеток, но и наличием гипотетического механизма, регулирующего соотношение массы клеток и внеклеточного вещества. Такое взаимодействие связано с тем, что увеличение площади контакта остеобласта с костным матриксом приводит к угнетению остеобластных функций и к его дифференцировке в остеоцит. При оценке роли этого контакта необходимо учитывать следующее.

1. Остеобласт, окружая себя костным матриксом, постепенно делает его все более "зрелым" и последовательно осуществляет каскадные изменения аутокринной функции путем формирования структуры позиционных регуляторов в экстрацеллюлярном веществе. Контактывая с ними своими рецепторами, он управляет процессом собственной дифференцировки.

2. Изменяя вокруг себя структуру внеклеточного матрикса, эта клетка меняет порог чувствительности к поступающим механосенсорным сигналам. По-видимому, по мере продуцирования "зрелого" костного мат-

рикса вокруг остеобласта меняется характер механосенсорного сигнала, который является одним из регуляторов его синтетической функции и дифференцировки в остеоцит.

Есть основания полагать, что для каждого вида животных существует генетически заложенный оптимальный уровень суммарного (на всю клетку в целом) механосенсорного сигнала, воспринимаемого остеоцитом. Косвенным подтверждением тому служат результаты исследований Mullender с соавторами [1996], изучавших связь между трабекулярной структурой и остеоцитарной плотностью в головке бедренной кости у 30 половозрелых млекопитающих 5 видов (крыса, кролик, обезьяна резус, свинья и корова) с тем, чтобы проверить гипотезу о том, что остеоциты, используя свою механосенсорную функцию, регулируют ремоделирование костной ткани. Авторы постулировали, что расстояние между этими клетками наряду с величиной механических нагрузок определяет толщину трабекулы, а остеоцитарная клеточная плотность главным образом регулирует степень ремоделирования кости. Оказалось, что плотность остеоцитов обратно пропорциональна размерам головки бедра, то есть у крыс на один остеоцит приходится 93,2 мм<sup>3</sup> костной ткани, а у коровы - 31,9 мм<sup>3</sup>. Таким образом, величина остеоцитарной плотности в большей степени определяется видом животного, чем морфометрическими параметрами. По мнению исследователей, она зависит от основного обмена, а последний - от массы тела.

Не вдаваясь в дискуссию о влиянии основного обмена, можно только отметить, что его интенсивность также представляет собой генетически заложенную величину. На наш взгляд, крайне важно, что увеличение остеоцитарной плотности костной ткани достаточно хорошо коррелирует с возрастанием массы тела животных (от крысы к корове). Повидимому, чем она больше, тем чаще и существеннее могут меняться механические нагрузки, а значит, тем интенсивней и чаще будут происходить сдвиги компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Следовательно, повышается вероятность нарушения микроциркуляции. Именно поэтому возможности контроля клеток за состоянием каждого участка костной ткани должны быть выше. И если предположить, что пороги механосенсорной чувствительности остеоцитов при прочих равных условиях заложены генетически, то масса костного матрикса регулируется в зависимости от этого порога по принципу обратной связи. На этом вопросе мы остановимся еще раз при анализе процесса ремоделирования. Пока механический сигнал превышает порог, наблюдается синтез внеклеточного матрикса, окружающего остеоцит, ниже его пределов начинается угнетение синтетической функции. Таким образом, у раз-

ных видов животных в костной ткани формируется разная клеточная плотность.

Косвенным подтверждением высказанной гипотезы являются также результаты исследования Marotti с соавторами [1995], которые изучали остеоцитарную канальцевую плотность на различных уровнях человеческого вторичного остеона и показали, что она существенно не меняется на его протяжении. Полученные ими данные свидетельствуют о том, что число контактов между клетками костной ткани приблизительно одинаково, следовательно, они располагают равным числом каналов для информации и находятся приблизительно в сходных условиях.

С этих позиций попытаемся ответить на вопрос, почему механосенсорная функция остеócита способствует его адаптации к изменяющимся условиям существования. Дело в том, что, если в других тканях (например в крови) для клетки важен состав окружающего ее жидкого матрикса, то есть нет затруднения в прохождении потоков пластического вещества к мембране, то в жесткой структуре костного матрикса существенную роль играют именно каналы, по которым поступают эти потоки. В первую очередь это относится к особенностям движения в них жидкости.

Если предположить, что позиционные регуляторы являются одним из факторов, определяющих порог метаболической активности клетки, то становится понятным, что при повышении или снижении напряжения в костной ткани остеócиты перестраивают экстрацеллюлярный матрикс таким образом, что меняются, с одной стороны, их связи с ним, а с другой, - метаболизм самой клетки - соответственно новым условиям под влиянием тех изменений в структуре позиционных регуляторов, которые она сформировала под действием механической нагрузки. Другими словами, клетка осуществила аутокринную регуляцию с целью самосохранения.

Таким образом, механические воздействия на клетки костной ткани проявляются значительным сдвигом их метаболизма, например синтеза различного рода регуляторов. Последние частично представляют собой позиционные регуляторы, которые встраиваются в матрикс, благодаря чему костные клетки могут получать информацию об изменении нагрузки на кость. Определенную роль в этом играют и различные цитоплазматические рецепторы, способные связывать остеócитарные клетки с матриксом. Тем самым возникает возможность за счет трансформации структуры и пространственного расположения его компонентов (динамического или статического) влиять на характер метаболизма клеток.

Необходимо отметить, что во многих работах подчеркивается, что механосенсорная функция является для остеоцитов основной. На наш взгляд, подобное мнение базируется на ошибочном постулате о существовании основных и второстепенных функций. Так, например, согласно данным Nijweide с соавторами [1988], остеоцит наделен рецепторами связывания паратиреоидного гормона. Как известно, нарушение функции паращитовидной железы вызывает серьезные изменения метаболизма костной ткани, в том числе и остеоцитов. Поэтому те исследователи, которые изучают механизмы действия этого гормона, считают его роль основной. При этом важно указать, что нейрогуморальные, позиционные и механосенсорные регуляторные влияния представляют собой единый ансамбль факторов, осуществляющих регуляцию, направленную на синхронизацию взаимодействия всех элементов организма. По мнению Buckwalter и соавторов [1995б], согласованность функционирования клеточного ансамбля каждого костного органа определяется нейрогуморальными механизмами регуляции различного уровня. Так, под влиянием паратгормона меняется не только резорбтивная активность остеокластов, но и выделение остеобластами медиаторов, регулирующих активность остеокластов [Rodan, Martin, 1981].

В сущности, остеоциты имеют рецепторы, позволяющие им воспринимать не только нейрогуморальные сигналы, но и механическое раздражение.

## 2.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как следует из сказанного, адаптационные процессы, развивающиеся на разных уровнях организации структур организма, имеют не количественные, а качественные различия в характере адаптации. Анализ данных без учета уровня последней неизбежно ведет к ошибочным выводам. Превалирующая в настоящее время идеология разграничения основных и второстепенных функций, которые различные исследователи приписывают тем или иным элементам организма, делает невозможным правильную интерпретацию полученных результатов, так как в основе этого подхода лежит оценка не всей совокупности воздействующих факторов, а только влияния разрешающего.

## Глава 3

# КОСТНЫЙ МАТРИКС

Межклеточное вещество костной ткани составляет около 90% ее массы. Его условно делят на органический и минеральный матрикс [Buckwalter et al., 1995]. Необходимо подчеркнуть высокую степень стабильности структуры костного матрикса и при отсутствии в нем клеток. Эта ткань, даже лишённая клеток, может длительно (многие месяцы) выполнять опорную, а, возможно, и другие функции. Это подтверждают экспериментальные исследования В. И. Савельева и Е. Н. Родюковой [1992], показавших, что при пересадке костных аутотрансплантатов происходит полное их замещение независимо от того, свежие это ткани или консервированные. Процесс перестройки трансплантата не заканчивается в течение 9 месяцев (длительность эксперимента). Таким образом, условия, необходимые для многомесячного существования органических и минеральных структур матрикса (циркуляция внутритканевой жидкости, ионный состав, рН и т. д.), сохраняются и при отсутствии в нем сосудов и клеток.

Следует указать на значительную активность метаболизма костной ткани. В год замещается до 11% кортикального слоя трубчатых костей и до 44% - ребер [Harris, Neapey, 1969]. Согласно нашим данным, за время одного циркасептанного (околонедельного) периода средняя величина амплитуды колебаний содержания фосфатов минерального матрикса в кортикальном слое диафиза длинных костей составляет 2%, скорости обмена фосфатов между кровью и минеральным матриксом - 1%, толщины кортикального слоя на рентгенограмме - 5%, его оптической плотности - 19% [Аврунин А. С. с соавт., 1994; Аврунин А. С., 1996].

Отчетливая стабильность структуры, проявляющаяся относительно медленными ее изменениями на фоне такой высокой активности обмена, создает ложное впечатление о медленно текущих метаболических процессах в костной ткани. На самом деле ее воспроизведение происходит с сохранением возникших ранее отклонений структуры [Аврунин А. С. с соавт., 1998]. Требуется дополнительные, достаточно сильные воздействия физического или нейро-гуморального характера (внешние по отношению к костному органу), чтобы вызвать выявляемые изменения в его структуре. Более детально эта проблема будет рассмотрена в последующих разделах книги.

### 3.1. ОРГАНИЧЕСКИЙ КОСТНЫЙ МАТРИКС

Основой органического матрикса являются коллагеновые белки, которые составляют по данным Л. И. Слущкого и Н. А. Севастьяновой [1986] до 88% всей его массы и выполняют не только опорную, но и регуляторную функцию.

Формирование волокнистой основы костной ткани в процессе остеогенеза можно разделить на два этапа: первый - биосинтез коллагенового белка и протеингликанов, протекающий внутриклеточно, и второй - агрегация молекул в надмолекулярные структуры, совершающаяся во внеклеточном пространстве. Костная клетка секретирует палочковидные молекулы коллагена (длиной около 300 нм и толщиной 1,4 нм, состоящие из трех полипептидных спиралей) и различные гликозаминогликаны. Затем молекулы коллагена объединяются в протофибриллы и микрофибриллы, последние - в фибриллы, а фибриллы - в волокна. Завершает этот процесс формирование волокнистого каркаса матрикса с характерной для костной ткани структурой [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Построение указанных волокнистых структур имеет свою специфику. После выделения клеткой молекул тропоколлагена и отщепления проколлагеновых фрагментов, препятствующих внутриклеточной агрегации молекул, во внеклеточной среде появляются волокнистые структуры и сосудистые капилляры. Молекулы коллагена не распределены равномерно во всем объеме межклеточного основного вещества, а образуют вблизи клетки тактоиды, между которыми сохраняются прослойки жидкости (жидкие кристаллы). В них имеются палочкообразные молекулы тропоколлагена с асимметричной поверхностью, наиболее энергетически выгодной для клетки. Несмотря на то, что параллельно ориентированные асимметричные дисперсные молекулы тропоколлагена в тактоидах удалены друг от друга на десятки нанометров, взаимодействие между ними не прекращается. Строительство надмолекулярных коллагеновых агрегатов из молекул коллагена, находящихся в тактоидах, возможно при сближении молекул до расстояния, на котором действуют межмолекулярные силы. Это может произойти при повышении концентрации молекул коллагена вблизи клеточной поверхности за счет дополнительного их синтеза, а также синтеза гликозаминогликанов и их выброса во внеклеточное пространство в непосредственной близости от коллагеновых тактоидов [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Гликозаминогликаны, обладая более высоким сродством к воде, связывают воду коллагеновых тактоидов, тем самым способствуя сближе-

нию молекул коллагена до появления межмолекулярных сил сцепления. В результате этого образуются надмолекулярные структуры - протофибрилл-молекулярные нити, составленные из 4-5 молекул коллагена, которые примыкают друг к другу концевыми отделами на протяжении 30 нм. Затем формируются микрофибриллы путем латеральной агрегации 4 - 5 протофибрилл с характерным сдвигом на  $1/4$  длины коллагеновой молекулы в соответствии с распределением зарядов на поверхности. Коллагеновые фибриллы строятся за счет агрегации микрофибрилл. В этом процессе участвуют протеогликианы, адсорбированные на поверхности последних [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Процесс фибриллообразования чрезвычайно лабилен и подвержен влиянию большого количества факторов и условий. Интеграция фибрилл в волокна осуществляется с помощью тех же механизмов, что и объединение микрофибрилл в фибриллу. Один из протеогликанов, основу которого составляет гиалуроновая кислота, вероятно, участвует в связывании воды, разделяющей фибриллы. Другие протеогликианы с меньшей молекулярной массой, адсорбированные на поверхности коллагеновых фибрилл и образующие их оболочки, путем аутогезии связывают фибриллы в единый функциональный комплекс - волокно. Параметры коллагеновых волокон (толщина, число фибрилл, форма) зависят от биохимических функций органа (механической мобильности, прочности и др.), химического состава окружающей среды, свойств компонентов, входящих в структуру волокон. Во вновь образующейся костной ткани коллагеновые волокна имеют плоскую или уплощенную форму. Из них построена рыхлая ячеистая конструкция матрикса костного регенерата.

Продолжающееся одновременно с формированием и минерализацией волокнистой основы костного матрикса развитие сосудистой сети в продуцируемой рыхлой соединительной ткани, с одной стороны, обеспечивает доставку пластического и энергетического материала, с другой, становится биохимическим фактором динамического структурирования. Пульсовые волны, проходя вдоль капилляра, распространяются от него в окружающую рыхлую волокнистую ткань в виде расходящихся колец. Под воздействием этих круговых волн образуется волокнистый остов костного матрикса для формирования остеонных (телескопических) и балочных структур. Роль динамического структурирования подтверждают данные сравнительного морфологического анализа архитектоники волокнистых каркасов различных органов животных и человека с заведомо известными механическими нагрузками [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что условия, в которых формируется коллагеновый матрикс, "запечатываются" в его структуре. Это относится к ионному составу среды, характеру микроциркуляции, особенностям синтетической функции клеток, определяющих соотношение синтезируемых ими компонентов матрикса во внеклеточной среде, и т. д. Эти запечатанные условия окружающей среды оказывают постоянное регуляторное влияние на клетки. По мнению Д. А. Лебедева [1979], коллагеновая структура - фиксированный медиатор, который служит позиционным ориентиром для клеток, влияя на их метаболизм и дифференцировку. Аналогичную функцию несут и входящие в состав органического матрикса неколлагеновые матриксные белки (остеонектин, остеопонин, остеокальцин, матриксный Gla-протеин) [Engel et al., 1987; Holland et al., 1987], а также морфогенные белки, инсулиноподобные факторы роста I и 2, фактор роста тромбоцитов, колониестимулирующий фактор роста и т. п. [Hardy, 1984; Fisher, Termibne, 1985; Sumpath et al, 1990; Monah, Baylibnk, 1991; Mayer et al., 1996].

Как отмечают Bonucci и Silvestrini [1996], морфологическое распределение неколлагеновых белков в матриксе костей известно плохо, так как, с одной стороны, их количество зависит от типа кости, а, с другой, их трудно распознать под электронным микроскопом. Авторы установили, что образующаяся костная ткань содержит больше межфибрилярного неколлагенового материала, чем пластинчатая кость, а ее кальцификация происходит не только на фибриллах коллагена, но и между ними, и этот процесс связан с неколлагеновыми белками.

Исследование распределения остеопонтин, проведенное Hultenby с соавторами [1991], показало, что наиболее интенсивно метка выявляется в новой минерализованной костной ткани и в меньшей степени - в остеоиде, при этом концентрация маркера максимальная вблизи остеобластов в зоне остеоцитарной лакуны. Его сфокусированное локальное накопление было замечено только в местах клеточно-остеоидных контактов.

Изучение распространения позиционных регуляторов в органическом матриксе человеческих эмбриональных остеобластоподобных клеток [Slater et al., 1994] позволило установить, что метки щелочной фосфатазы и остеокальцина рассеяны в нем хаотически в отличие от инсулиноподобных факторов роста I и II, фактора трансформации I бета и основного фактора роста фибробластов, которые совместно локализируются в коллагеновом матриксе многослойной культуры.



Согласно данным Fujisawa с соавторами [1995] костный сиалопротеин соединён с альфа 2 цепочкой внутри межфибриллярных отверстий (дыр) и регулирует в них начало кальцификации и связывание клеток с фибриллами коллагена.

Takagi с соавторами [1991], оценивая распределение минералсвязанных протеингликанов в органическом матриксе у крыс после его минерализации, нашли, что протеингликаны хондроитин-4-сульфат и дермальный сульфат сосредоточены исключительно на границе стенок костных лакун и канальцев.

Aarden с соавторами [1996] исследовали *in vitro* способность остеоцитов изменять окружающий их матрикс и установили их высокую готовность синтезировать остеокальцин, остеоонектин и остеопонин. Эти изменения, по-видимому, определенным образом сказываются на механосенсорных возможностях остеócита, взаимодействующего с белковым матриксом. Другими словами, в процессе регулирования клеточного ответа на механическую нагрузку осуществляется адаптационная перестройка окружающего клетку органического, а возможно и минерального матрикса.

Трансформация структуры органического матрикса происходит постоянно как одновременно с перестройкой минерального, так и без нее. В последнем случае это связано с деятельностью остеоцитов, которые, как уже отмечалось выше, при изменении внешних условий синтезируют компоненты органического матрикса и трансформируют его структуру в области остеоцитарной лакуны. Так, согласно экспериментам Mason с соавторами [1996] *in vivo*, они отвечают на возрастание нагрузки синтезом мРНК бета-актина, остеокальцина, инсулинподобного фактора роста I и других факторов.

Аналогичные изменения органического матрикса отмечены и при снижении нагрузки. Это показали Vikle с соавторами [1994], наблюдавшие транзиторное увеличение синтеза мРНК инсулинподобного фактора роста I, его рецептора и щелочной фосфатазы и уменьшение синтеза мРНК остеокальцина. По их мнению, ослабление нагрузки меняет экспрессию генома в остеобластах, приводя к замедлению их созревания. Таким образом, эти сдвиги клеточного метаболизма "запечатываются" в структуре экстрацеллюлярного органического матрикса в процессе его адаптационной перестройки.

Структура органического матрикса реагирует и на изменение гормональных влияний, что можно рассматривать как факт изменения внешних по отношению к костному органу условий (так же, как и физических нагрузок). Например, гормон роста и паратгормон в эксперименте

*in vitro* вызывают в остеобластоподобных клетках увеличение синтеза белка, связывающего инсулинподобный фактор роста 3 [Schmid et al., 1994]. Концентрация инсулинподобного фактора роста I возрастает только под влиянием паратгормона. Стимулирующий эффект паратгормона на уровень инсулинподобного фактора роста I и белка, связывающего инсулинподобный фактор роста 3, проявляется через два часа, в то время как гормона роста приводит к повышению концентрации последнего в течение 24 часов.

Под действием 17 бета-эстрадиола *in vitro* увеличиваются толщина клеточного слоя и содержание инсулинподобных факторов роста I и II и фактора трансформации I бета, а также происходит более ранняя секреция последнего [Slater et al., 1994]. Необходимо подчеркнуть, что адаптационная перестройка структуры органического матрикса, согласно данным Page и Ashhurst [1987], зависит от стабильности фиксации отломков при переломе или остеотомии. Авторы показали, что в волокнистой ткани, включая полости губчатой кости и надкостницу, имеются в малых количествах гиалуронат и хондроитинсульфат. Гликозаминогликаны, выявленные в кортикальной кости, размещены главным образом в лакуне остеоицита, где обнаруживаются хондроитин- и кератинсульфаты. Развивающиеся трабекулы губчатой кости в мозоли содержат хондроитин и кератинсульфат, а в зрелых трабекулах в матриксе костной ткани гликозаминогликаны отсутствуют, будучи представлены только в лакуне остеоицита. Прочность остеосинтеза влияет на количество и степень сульфатирования гликозаминогликанов в большей степени, чем на их типы.

Адаптационная перестройка органического матрикса определяет его регуляторное влияние на клеточный метаболизм, то есть изменение синтеза позиционных регуляторов может сказаться на продуцировании коллагена и соответственно на последующем формировании коллагеновых структур. Например, снижение или повышение уровня фактора трансформации I бета (а возможно и характера его распределения в органическом матриксе) сказывается на синтезе коллагена и, следовательно, - на количественных и качественных характеристиках коллагеновой основы костного матрикса. Это связано с регуляцией им  $\text{Na}^+$ -зависимого транспорта аскорбиновой кислоты в костные клетки. Исследования *in vitro* Wilson и Dixon [1995] свидетельствуют о том, что фактически все внутриклеточное накопление аскорбината обеспечивается  $\text{Na}^+$ -зависимым транспортным механизмом. Фактор трансформации I бета увеличивает начальный уровень доставки аскорбината, при этом под его воздействием происходит повышение внутриклеточной концентрации пос-

ледного без значительного изменения объема клетки, ДНК или содержания белка в культуральной среде.

В то же время, согласно данным Franceschi с соавторами [1995], существует связь между внутриклеточной концентрацией аскорбиновой кислоты и синтезом гидроксипролина. Ингибиторы транспорта аскорбиновой кислоты не только предотвращают внутриклеточное накопление витамина, но и блокируют синтез гидроксипролина. По мнению авторов,  $\text{Na}^+$ -зависимый транспорт аскорбиновой кислоты обеспечивает необходимую для максимального пролингидроксилазного действия внутриклеточную концентрацию витамина С.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что адаптивная перестройка органического матрикса, модифицируя характер аутокринного регулирования метаболизма, приводит не только к изменению механосенсорного порога чувствительности клеток, но и порога восприимчивости к другим типам сигналов, в том числе нейрогуморального характера.

Кальцификация органического матрикса происходит после его перестройки под действием ферментов, которую также можно рассматривать как адаптационную. Dean с соавторами [1994] исследовали *in vitro* наличие в матриксных пузырьках гидролаз, способных влиять на внеклеточный матрикс, и нашли, что они содержат щелочную фосфатазу, воздействующую на плазматические мембраны, и активные нейтральные металлопротеиназы, переваривающие протеогликаны, которые являются ингибиторами процесса кальцификации. Матриксные пузырьки существенно повышают уровень металлопротеиназ при условиях, благоприятных для минерализации *in vitro*, что соответствует гипотезе о том, что они участвуют во внеклеточной обработке органического матрикса и его кальцификации.

Структура органического матрикса определяет не только строение минерального, но и характер обмена кальция между костью и организмом. Это показали эксперименты *in vitro* Pinto с соавторами [1988], оценивавших влияние возраста животного на макромолекулы костной ткани, обеспечивающие *in vivo* способность костного матрикса связывать кальций. Экстракт костной ткани щенка по сравнению с половозрелой собакой оказался более богат белком, гексуронатом, сиаловыми кислотами, органическим фосфором и связанными сульфатами. Различия органического состава экстрактов костной ткани проявлялись снижением веса сухого остатка по мере увеличения возраста. При этом отмечено существенное изменение связывающей способности ткани по отношению к кальцию, а именно с возрастом наблюдалось уменьшение кальциевого обмена.

### 3.2. МИНЕРАЛЬНЫЙ КОСТНЫЙ МАТРИКС

Минеральный матрикс составляет около 65% массы костной ткани [Herring, 1977] и содержит порядка 98% всех неорганических веществ организма (99% кальция, 87% фосфора, 58% магния, 46% натрия и 20% микроэлементов) [Прохончуков А. А. с соавт., 1984]. По мнению У. Ньюмена и М. Ньюмена [1961], основными компонентами минерального матрикса являются кристаллический гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  и аморфный фосфат кальция  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Однако Rey с соавторами [1989] показали, что кристаллические структуры располагают только карбонатными и фосфатными ионами и не имеют в своем составе свободных OH-групп, поэтому представляют собой апатит.

Кристаллы ориентированы таким образом, что их продольная ось параллельна оси фибрилл. Стереохимическое соотношение Ca/P в кристаллическом апатите колеблется от 1,37 до 1,67. В аморфной фазе может находиться до 50% всех минеральных солей. Аморфный фосфат характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984; Хит Д., Маркс С., 1985].

Изучение механизмов локального увеличения концентрации неорганического фосфата в зоне минерализации не дает однозначного ответа о роли каждого фактора в этом явлении. Robinson [1932] считает, что это происходит при отщеплении остатков фосфорных кислот от гексозофосфатов или глицерофосфатов под влиянием щелочной фосфатазы. В результате меняется пропорция свободных фосфат-ионов и ионов кальция, что стимулирует процесс формирования минеральных структур.

Определение локализации щелочной фосфатазы проводили Bonucci с соавторами [1992]. Активность этого фермента выявлена на внешней поверхности плазматических мембран остеобластов, в матриксных пузырьках, а также среди некальцинированных фибрилл коллагена в костной ткани остеоида. В области максимальной кальцификации фосфатазная активность отсутствовала или была низкой. По мнению авторов, щелочная фосфатаза транспортируется из клеток в костный матрикс ассоциированно с матриксными пузырьками и компонентами плазматических мембран, и ее действие угнетено в минерализованном матриксе костей.

Caswell и Russell [1988] нашли, что нуклеозид трифосфат пирофосфата катализирует образование внеклеточного неорганического фосфата. Этот фермент идентифицирован в остеобластподобных человеческих клетках *in vitro*, имеет высокое сродство к АТФ, размещен на поверхности клетки и может обеспечивать возникновение внеклеточного неорганического фосфата. Других механизмов катаболизма малых ко-

личеств экзогенного АТФ в человеческих клетках костной ткани не выявлено. АДФ умеренно угнетает каталитическое действие фермента.

Согласно данным Caverzasio и Bonjour [1996], локальное увеличение содержания неорганического фосфата происходит в результате функционирования сложного транспортного механизма. Остеобластические клетки осуществляют его транслокацию из системного в скелетный внеклеточный компартмент. Этот механизм функционирует в остеогенных клетках и реализует  $\text{Na}^+$ -зависимый транспорт неорганического фосфата через плазматические мембраны. Он регулируется остеотропными факторами, в том числе паратгормоном, паратгормон-связывающим белком, инсулинподобным фактором роста 1, тромбоцитарным фактором роста. Транспортная система неорганического фосфата идентифицирована также в матриксных пузырьках. Она обеспечивает накопление в них фосфатов и может рассматриваться как основа индукции процесса кальцификации. При этом модулирующее влияние остеотропных факторов на транспортный механизм также смещено к матриксным пузырькам. В результате гормональные и другие факторы (ионы кальция и неорганического фосфата) могут осуществлять прямую регуляцию механизма транспорта неорганического фосфата не только в остеогенных клетках, но и в матриксных пузырьках, то есть инициализировать минерализацию костей. Основным медиатором регуляции этого механизма после взаимодействия паратгормона с паратгормон-связывающим белком является цАМФ. Эффект регуляторного воздействия паратгормона не сопровождается синтезом белков *de novo*. В то же время управление транспортом фосфатов под влиянием инсулинподобного фактора роста 1 и тромбоцитарного фактора роста обеспечивается включением тирозинфосфорилазных процессов и синтезированием белков.

Кроме вышеназванных механизмов, образование кристаллов определяется и позиционными регуляторами. Так, по мнению Roach [1994], костный сиалопротеин - ядрообразователь кристаллизации, остеопонтин контролирует формирование правого типа кристалла, а остеокальцин и остеонектин - его размеры и скорость создания.

Детальные исследования взаимодействия костного сиалопротеина с фибриллами коллагена и его влияния на минерализацию, проведенные Fujisawa с соавторами [1995], показали, что после обработки нейроминидазой он лучше связывается с коллагеном, предпочтительно с альфа 2 цепочкой и пептидами, выделенными из нее. Этот белок располагается в межфибриллярных отверстиях и регулирует начало кальцификации.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что структура минерального матрикса не только связана со структурой

органического, но и определяется ею. В подтверждение этого сошлемся на Bonucci и Silvestrini [1996], которые изучали связь неколлагеновых белков с коллагеновыми фибриллами и процессом кальцификации, и нашли, что новообразованный костный матрикс эмбриона цыпленка состоит из хаотично ориентированных коллагеновых фибрилл, которые создают иерархическую структуру с широкими межфибрилярными пробелами. Последние содержат узелки кальцификации в зоне ее фронта и характеризуются нерегулярно ориентированными кристаллами в кальцинированном матриксе. Эти пробелы богаты неколлагеновыми белками, которые связаны с игольчатыми и нитеподобными кристаллами. Фибриллы коллагена менее кальцифицированы, чем межфибрилярные промежутки и часто бывают некальцифицированы или декальцифицированы в том случае, если межфибрилярные промежутки отсутствуют. Согласно полученным результатам, образующаяся костная ткань содержит больше межфибрилярных неколлагеновых белков, чем пластинчатая кость. Авторы заключают, что кальцификация костной ткани происходит не только на фибриллах коллагена, но и между ними, и этот процесс связан с неколлагеновыми белками.

Еще одним регулятором кристаллообразования являются протеингликаны, характер влияния которых зависит от степени их сульфатирования. Boskey с соавторами [1991] наблюдали за минерализацией у брахиморфных (bm/bm) мышей, протеингликаны которых содержат меньше сульфатов в связи с ферментативным действием аденозин-фосфосульфат-фосфокиназы. В кальцинированном хряще у них присутствовали значительно большие по размеру кристаллы гидроксиапатита, в которых соотношение карбоната к фосфату было ниже, чем у обычных мышей. При сравнении диафизов от тех и других различия в размере кристаллов, соотношении  $\text{CO}_3:\text{PO}_4$  и коэффициенте инфракрасного разделения отсутствовали. Электронная микроскопия показала большие и менее организованные кристаллы в кальцинированном хряще bm/bm животных по сравнению с нормой. *In vitro* протеингликановые агрегаты от этих мышей в коллагеновом геле не столь эффективно ингибировали формирование и рост гидроксиапатита, чем аналогичного размера сульфатированные протеингликаны от контрольных животных того же возраста. Протеингликаны последних были сравнимы по ингибирующей активности с агрегатами протеингликанов, извлеченными из эмбрионального бычьего эпифиза.

Сложность изучения структуры минерального матрикса (размеров апатита и пространственного расположения кристаллов) с помощью электронной микроскопии связана с возникающими неточностями, так как

большинство экспериментов проведено на слабо кальцинированных моделях или химически обработанных образцах. Поэтому очень интересна работа Fratzl с соавторами [1991], авторы которой исследовали нативную костную ткань крыс и мышей количественным методом углового рассеяния рентгеновских лучей и нашли, что минеральные ядра - это тонкий слой фосфата кальция, расположенного между фибриллами коллагена. Эти ядра постепенно растут, достигая толщины приблизительно 3 нм, что соответствует максимальному размеру межфибриллярного промежутка.

Существенную роль играют условия, в которых образуются кристаллы гидроксиапатита. Johnsson и Nancollas [1992] отмечают, что изучение этого процесса осложняется возможностью образования нескольких фаз фосфата кальция. Наименее растворимый гидроксиапатит формируется в нейтральной или основной среде. При кислых рН часто появляются минералы типа дикальцийфосфодигидрата и октакальцийфосфата. Даже при идеально созданных условиях формирования наименее растворимого гидроксиапатита нестереохимическая преципитация предполагает недостатки в структуре минерала. И дикальцийфосфодигидрат, и октакальцийфосфат, по-видимому, являются предшественниками при формировании апатита. Это может происходить на начальном этапе их преципитации, сопровождаемом образованием большего количества фаз апатита. Хотя эти кислые фазы фосфата часто обнаруживаются в процессе кристаллизации *in vitro*, при изучении остеогенеза *in vivo* они выявляются редко. В последнем случае ситуация еще больше усложняется присутствием большого количества различных ионов и молекул, которые могут быть включены в кристаллическую решетку или адсорбированы на кристаллических поверхностях. В биологическом апатите дикальцийфосфодигидрат и октакальцийфосфат обычно встречаются только во время патологической кальцификации, где величина рН зачастую относительно низка. При нормальной *in vivo* кальцификации эти фазы не были найдены, что предполагает участие других предшественников или формирование первоначально аморфной фазы фосфата кальция, который в последующем преобразуется в апатит.

Исследование химического состава кристаллов фосфата кальция, сформированных в органическом матриксе культурой остеобластов костной ткани цыпленка, показало, что количество минерала и протяженность кальцификации увеличивались со временем [Rey et al., 1996]. При этом возрастало не только число кристаллов апатита в ткани, но и длительность кальцификации. Подобное явление отмечено и *in vivo*.

Через 30 дней длительность кальцификации в культуре была идентична изменениям, происходящим в большеберцовой кости у зародыша и новорожденного цыпленка. Содержание  $\text{CO}_3^{2-}$  и  $\text{HPO}_4^{2-}$  в кристаллах, полученных *in vitro*, не отличалось от результатов *in vivo*. Таким образом, общая динамика формирования минерального матрикса в культуре клеток оказалась аналогичной наблюдаемой в экспериментах на животных.

В настоящее время превалирует теория, в которой минерализацию органического матрикса связывают с процессами, происходящими в матриксных пузырьках. На основании электронномикроскопического исследования матриксных пузырьков в зоне фронта кальцификации, проведенного Sela с соавторами [1992] на 3-е, 6-е, 8-е, 12-е, 14-е, 18-е, 21-е, 23-е и 28-е сут после травмы большеберцовой кости у крыс, были выделены следующие везикулярные типы: пустой, аморфный, кристаллический и разорванный. Средний диаметр большинства пузырьков колебался в пределах 100,3 - 121,9 нм, а среднее расстояние их от фронта кальцификации составляло менее 976,6 нм. Везикулярная плотность (рассчитанная как количество на единицу площади) увеличивалась к 8-м сут и снижалась к 14-м. Максимальные диаметры везикул зарегистрированы на 6-е сут с последующим уменьшением. Расстояние от везикул до фронта кальцификации непрерывно сокращалось. Пустых и аморфных пузырьков со временем становилось меньше, а кристаллических и разорванных - больше. Расстояние до фронта кальцификации передних везикул, их диаметр изменялись в зависимости от типа в следующей последовательности: разорванный, кристаллический, аморфный, пустой. Тип разорванный был наиболее близок к фронту минерализации и имел самый большой диаметр. По мнению цитированных авторов, полученные результаты соответствуют гипотезе о том, что клетка продуцирует матриксные пузырьки, накапливающие кальций и фосфат, из которых формируются аморфные фосфатнокальциевые комплексы, преобразующиеся в гидроксипатит. Кристаллический рост сопровождается разрывом мембран.

Исследования ферментов матриксных пузырьков, способных воздействовать на внеклеточный матрикс, проведенные Dean с соавторами [1994] *in vitro*, позволили установить, что везикулы содержат щелочную фосфатазу, действующую на плазматические мембраны, и активные нейтральные металлопротеиназы, переваривающие протеогликаны, потенциальные ингибиторы кальцификации матрикса.

Минералы кости отличаются от минералов в других тканях. Так, изучение образцов депротейнизированных сухожилий ног индюшек с раз-



личной степенью кальцификации показало, что неорганическая фаза состоит из плохо кристаллизованного В карбонатного апатита [Bigi et al., 1992]. При нарастающей кальцификации размер кристаллического апатита, также как и его тепловая стабильность, увеличиваются, в то время как относительное содержание магния уменьшается. При этом параметры решетки апатита не изменяются, так как кристаллы становятся большими. В последней стадии кальцификации размер кристаллов, химический состав и параметры теплового преобразования кристаллического апатита аппроксимировали на образцы, полученные из костей, взятых для сравнения. Результаты свидетельствуют о количественной связи между относительным содержанием магния и длительностью преобразования апатита в В-трикальций фосфат под влиянием температуры. Кроме того, авторы предполагают, что находящиеся в промежутках коллагеновых фибрилл кристаллы меньшего размера богаче магнием, чем более длинные.

По мнению Staub с соавторами [1988], костная ткань является одним из основных факторов поддержания параметров минерального гомеостаза. Они исследовали содержание в плазме крыс  $\text{Ca}^{+2}$  и  $^{45}\text{Ca}^{+2}$  и пришли к заключению, что циркадианные колебания<sup>5</sup> метаболизма кальция есть проявление временной экспрессии самоорганизующейся системы. Ими разработана автоколебательная модель метаболизма кальция у крыс, основанная на компартментальном подходе. Она разделяет всю массу кальция на восемь компартментов и предсказывает различие между количеством кальция, осажденного в зонах роста кости и повторно используемого в процессе ее развития, а также содержание кальция в зрелой кости, распределенной между четырьмя компартментами. Два из них имеют автоколебательный характер и могут отражать изменение соотношения Са:Р в жидкой/твердой фазах костного матрикса. Этот процесс регулируется клетками остеобластного ряда. Из двух других компартментов один представлен в основном стабильными кристаллами гидроксипатита, другой - нестабильными. Приток  $\text{Ca}^{+2}$  и ритм его выделения из кости играют главную роль в регуляции этого минерала во внеклеточной жидкости и, должно быть, отражают увеличение массы кости и ее резорбцию. Данная автоколебательная модель соответствует представлениям, положенным в основу рассматриваемой ниже гипотезы об ауторегуляторном характере воспроизведения костной ткани.

---

5 Циркадианные колебания - околосуточные колебания, при которых длина периода составляет от 20 до 28 час.

Результаты изучения формирования минеральных структур свидетельствуют о том, что любое внешнее влияние приводит к изменениям пространственного строения минерального матрикса, а также сказывается на составе кристаллов и правильности кристаллической решетки. Это позволяет утверждать, что при адаптации организма к внешним воздействиям возникающие сдвиги в минеральном матриксе можно рассматривать как "запись" перестройки функции. В данном случае это "запоминание" осуществляется в структуре как кристалла (количественные и качественные изменения спектра микроэлементов, сдвиги pH), так и минерального матрикса (пространственное расположение кристаллов). Необходимо подчеркнуть, что, поскольку органический матрикс образуется в результате самосборки [Лаврицева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996], то, любые комбинации условий определяют особенности его структуры и формирования. Таким путем и запечатываются изменения, причем из-за мозаичности ремоделирования возникает градиент "записи" состояний окружающей костной орган внешней среды.

### 3.3. АДАПТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС В КОСТНОЙ ТКАНИ

В настоящем разделе адаптационный процесс в костной ткани представлен как единое целое, хотя ее адаптационные реакции очень сложны и многообразны, в них можно выделить несколько уровней и каждый последующий, по-видимому, включается в том случае, если воздействие превысило определенный порог и предыдущий не обеспечил необходимые возможности для ответа. На этом основании мы попытались определить уровни, рассматривая каждый из них как отдельный этап адаптации. По нашему мнению, понятие, "адаптационная перестройка костной ткани" более широкое, чем "ремоделирование". Последнее является одним из звеньев этой перестройки и возникает под влиянием различного рода факторов.

На начальном этапе адаптационной реакции костной ткани происходят изменения внеклеточного матрикса без участия костных клеток. Согласно данным Skerry с соавторами [1990], кратковременная нагрузка на кортикальную кость приводит к быстрой переориентации протеингликанов, которая сохраняется более суток. Такой механизм не только обеспечивает "восприятие" напряжения и проявляется его "запоминанием" костной тканью, но и модифицирует возникшие изменения через совокупность влияний на остециты. Ориентация протеингликанов в кортикальной и губчатой костной ткани *in vivo* и *in vitro* меняется даже

после слабой нагрузки пропорционально величине прикладываемого напряжения, а переориентация происходит быстро и достигает максимального значения уже после 50 циклов. Электронномикроскопические исследования костной ткани позволили установить, что незначительная нагрузка вызывает перестройку протеингликан-белковых стержней, которые становятся приблизительно на 5° ближе к коллагеновым фибриллам костного матрикса.

Этот эффект, по нашему мнению, является одним из проявлений адаптационной перестройки на молекулярном уровне внеклеточного костного матрикса. Логично предположить, что его последствия зависят от величины механической нагрузки. Если она невелика (не выше определенного порога), то ее влияние на остеоциты не вызовет цепной реакции в виде их метаболической перестройки. Если же нагрузка превысила определенный предел, то соответственно возникает остеоцитарная реакция и процесс начинает развиваться дальше.

Однако не только механические, но и химические факторы могут инициировать адаптационный ответ в костном матриксе. Например, вымывание из кристаллов в процессе обмена с окружающей жидкостью включенных в них микроэлементов может создать градиент концентрации и тем самым сказаться на форме и структуре различных органических молекул, входящих в состав костного матрикса. Этот этап адаптации мы рассматриваем как *реструктурирование внеклеточного костного матрикса*.

На следующем этапе адаптации, связанном с реакцией остеоцитов, осуществляется перестройка матрикса остеоцитарных лакун. Если же этого недостаточно, происходит физиологическая регенерация (которая представлена ремоделированием), а при более значительных повреждениях - репаративный ответ. Эта последовательность развития адаптационных процессов в костной ткани и будет рассмотрена в следующей главе.

### 3.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая активность метаболизма костной ткани обеспечивает ее возможность пластично реагировать на изменения механических напряжений, нейроэндокринной регуляции, а также метаболических сдвигов, развивающихся в организме. Сдвиги возникают на ультраструктурном уровне. Данные изменения нужно рассматривать как "запись" внешних условий. Это достигается за счет изменения спектра и распределения в

органическом матриксе позиционных регуляторов, ферментов и их ингибиторов, мукополисахаридов и т. д. Информация об изменении метаболизма может запоминаться также путем включения в состав минеральных структур различных микроэлементов. Большое значение имеет и тот факт, что органический матрикс определяет структуру минерального. Поэтому изменение ультраструктуры органического может сказаться на степени и характере его минерализации и, как следствие этого, на передаче механических напряжений, которые являются разрешающим фактором и модулируют характер метаболизма костных клеток.

Запечатывание костью внешних воздействий происходит и в уже сформированном внеклеточном матриксе без участия клеток путем перестройки пространственного расположения его компонентов под влиянием механических напряжений или изменений условий окружающей среды. Это еще один элемент в иерархии уровней адаптационных реакций костной ткани.

## Глава 4

# ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Регенерация имеет две формы: физиологическую и репаративную [Северин М. В. с соавт., 1993]. При этом необходимо подчеркнуть, что нарушение целостности костных органов приводит к глубокой перестройке структуры костной ткани не только поврежденных (репаративная регенерация), но и интактных костей [Einhorn et al., 1990; Olivieri et al., 1990; Kaaktinen et al., 1993; Kannus et al., 1994; Eyres, Kanis, 1995], причем изменение обменных процессов, протекающих в них в этот период, является вариантом физиологической регенерации.

Как отмечают Prendergast и Huiskes [1996], одна из гипотез регуляции ремоделирования кости основана на том, что при изменении воздействующих на нее механических напряжений остеоцит модулирует функциональную активность остеобластов и остеокластов. Не ясно, генерируют ли напряжения микротравмы, инициирующее адаптивное ремоделирование костной ткани. Накопление этих микротравм происходит при условии, что скорость их формирования превышает интенсивность восстановительных процессов. В определенных ситуациях это может вызвать "усталостный перелом" из-за нарастания усталости и аккумуляции микроповреждений. В физиологических условиях суммация повреждений нивелируется адаптационным ремоделированием кости в ответ на непривычную для нее нагрузку. Однако не известно, имеется ли связь между микротравмами и ремоделированием кости *per se*. Prendergast и Huiskes [1996] предположили, что они трансформируют локальный характер деформаций вокруг лакуны и при их накоплении эти изменения увеличиваются.

### 4.1. МЕХАНИЗМЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Физиологическая регенерация - это замена старых, несовершенных структур новыми [Северин М. В. и соавт., 1993], реализуемая в ходе по-

стоянного ремоделирования. Frost [1964] показал, что последнее является результирующей разнонаправленных процессов (формообразовательного и резорбтивного) и протекает попеременно в различных участках. Он выделяет поверхностное ремоделирование (в надкостнице, эндосте) и внутреннее (в кортикальном слое и больших трабекулах губчатой кости).

На основании того, что архитектура трабекул есть результат динамического ремоделирования под влиянием механических нагрузок, Mullender и Huiskes [1995] разработали компьютерную модель механизма его регуляции. В ее основе лежит положение, что остециты под действием механических сигналов модулируют активность остеокластов и остеобластов, которые адаптируют костную массу, находящуюся в зоне влияния остеócита. Компьютерное моделирование позволяет сконструировать структуры, соответствующие трабекулярной архитектуре кости. Под влиянием внешних нагрузок их архитектура меняется, и трабекулы располагаются в соответствии с линиями напряжения по траекториям, предсказываемым теорией Вольфа.

Проблеме старения костной ткани под действием механических нагрузок посвящено значительное число исследований, в которых отмечается связь процессов ремоделирования, старения и накопления повреждений. Так, по мнению Parfitt [1993], ремоделирование костной ткани нацелено на предотвращение ее преждевременного старения. Именно последнее приводит остеócиты к гибели и увеличивает вероятность микротравм в результате усталости. Автор считает, что возраст любого участка костной ткани определяется двумя факторами - поверхностным ремоделированием, определяемым локальной частотой активации, и глубоким ремоделированием, зависящим от расстояния до поверхности кости и специфических факторов. Эти два процесса объединены в работе единой математической моделью. Согласно ей, на глубине до 40 микрон степень поверхностного ремоделирования в основном детерминируется возрастом костной ткани, далее все более важным становится расстояние от поверхности. Глубже 75 микрон кость преимущественно изолирована от этих процессов.

Изучая скорость метаболизма костной ткани, Reeve с соавторами [1993] совместили радионуклидное исследование с использованием  $^{85}\text{Sr}$  и определение минеральной плотности двухфотонной абсорбциометрией для контроля за формированием кости и ее резорбцией в области шейки бедра. Авторы показали, что обмен костной ткани в норме составляет в среднем около 8% в год. У молодых пациентов с переломом этой локализации индексы формирования кости соответствовали норме, но резорбция у них была выше.

Ремоделирование костной ткани, приводящее к изменению ее структуры и формы, связано с остеокластно-osteобластным типом перестройки. В то же время существует и остеоцитарный тип, при котором меняется только структура костной ткани в прелакунарной зоне. Этот вывод сделан нами на основании того, что здесь остеоциты способны как резорбировать (Baud et al., 1971), так и формировать костный матрикс (Vitali, 1968; Baylink et al., 1971). Таким образом, правомерно выделить два взаимосвязанных механизма физиологической регенерации костной ткани: остеоцитарное и остеокластно-osteобластное ремоделирование.

## 4.2. ОСТЕОЦИТАРНЫЙ ТИП РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Это явление изучено недостаточно и до настоящего времени не рассматривалось как отдельный тип ремоделирования. Однако на основании того, что в прелакунарной зоне происходит не только резорбция костного матрикса [Baud, Aulk, 1971], но и его формирование [Vitali, 1968; Baylink, Wergedal, 1971], этот процесс правильнее называть остеоцитарным ремоделированием. А. Хэм и Д. Кормак [1983] расценивают его как механизм поддержания уровня  $Ca^{+2}$  в крови.

Можно выделить следующие основные звенья остеоцитарного ремоделирования:

- резорбция минерального матрикса,
- резорбция органического матрикса,
- формирование органического матрикса,
- формирование минерального матрикса.

Свидетельство остеоцитарной резорбции минерального матрикса представляют Fukuoka с соавторами [1994], которые изучали влияние гипокинезии на минеральный обмен человека и нашли, что она вызывает быструю декальцификацию костной ткани. Они поставили своей целью выявить степень участия остеокластных и остеоцитарных механизмов в этом процессе, используя в качестве критериев динамику изменения минерализации костной ткани в поясничных позвонках и метакарпальных костях. Действие остеокластов и остеобластов определялось опосредованно по содержанию в сыворотке крови тартрат устойчивой кислой фосфатазы и щелочной фосфатазы. Уровень этих ферментов не менялся в течение всего срока наблюдения (20 сут). В то же время экскреция с мочой метаболитов

пиридина, являющихся маркерами резорбции матрикса костей, к 10-му дню возрастала с последующим снижением к 20-м суткам. Количественное исследование цитокинов, которые целенаправленно модулируют функцию остеокластов (интерлейкин-1, альфа-фактор и фактор некроза опухоли), показало их увеличение к 7-му дню, а затем быстрое уменьшение. При этом корреляция между динамикой изменения уровня цитокинов и резорбцией костного матрикса отсутствовала. Авторы делают вывод, что декальцификация не связана с активностью остеокластов.

К аналогичному заключению пришли и Nishimura с соавторами [1994], оценивая влияние бездеятельности на декальцификацию кости. Они исследовали 9 молодых здоровых мужчин и женщин в течение 20-дневного постельного режима тремя методами - двойной фотонной абсорбциометрией, количественной томографией и сканирующей рентгеновской фотоденситометрией. Оценка минеральной плотности костной ткани показала ее быстрое снижение, особенно в поясничных позвонках и фалангах (в среднем на  $4,6 \pm 0,6\%$  и  $3,6 \pm 0,4\%$  соответственно). Ежедневная экскреция с мочой диоксипиридинолина (маркера резорбции костного матрикса) имела тенденцию к повышению до 10-х сут и падению к 20-м (в среднем  $42,2 \pm 1,4$  и  $27,6 \pm 2,2$  нмоль в сут соответственно). Однако уровни щелочной фосфатазы и тартрат устойчивой кислой фосфатазы не изменялись. Эти результаты, по мнению авторов, показали, что быстрая декальцификация позвонков и кортикального слоя трубчатых костей, наблюдаемая уже в начале периода гипокинезии, происходит без различных сдвигов в анатомической структуре, то есть резорбция матрикса костной ткани может протекать без активации остеокластов.

Данные о ремоделировании остеоцитами матрикса в прелакунарной зоне представляют Mason с соавторами [1996], которые изучали синтез мРНК бета-актина, остеокальцина, инсулинподобного фактора роста I и прочих факторов. Существуют и другие работы, доказывающие синтез коллагена и позиционных регуляторов остеоцитами, о них упоминалось ранее [Engel et al., 1987; Holland et al., 1987; Mundy et al., 1995].

Рассматривая ремоделирование окололакунарного матрикса остеоцитами, мы пришли к выводу, что этот процесс характеризует развитие адаптационного каскада локально и распространяется в костном органе в пределах границ, экстремальных для данных клеток воздействий, под которыми подразумеваются не только физическая нагрузка, но и влияние гуморальных факторов.



### 4.3. ОСТЕОКЛАСТНО-ОСТЕОБЛАСТНЫЙ ТИП РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Этот тип ремоделирования обеспечивает изменение не только структуры костного органа, но также его размеров и формы. На основании анализа литературы в нем можно выделить следующие этапы:

- появление участков активного ремоделирования,
- резорбция костного матрикса,
- формирование органического матрикса,
- формирование минерального матрикса.

#### 4.3.1. Появление участков активного ремоделирования

Несмотря на то, что для понимания патогенеза перестройки костной ткани процесс формирования участков ремоделирования является узловым, он изучен недостаточно, и на этот этап практически не обращают внимания. Имеются единичные работы, на основании которых можно сделать некоторые предположения. Так, зона активного ремоделирования возникает в области гибели остеоцитов [Хэм А., Кормак Д., 1983], поэтому именно она служит отправной точкой для начала процесса перестройки. Рассмотрим проблему гибели остеоцита.

В настоящее время выделяют два типа клеточной смерти: апоптоз (программируемая клеточная смерть) и некроз [Андреева Л. И. с соавт., 1996; Карпищенко А. И. с соавт., 1996; Новожилов А. П. с соавт., 1996]. Первый есть результат реализации рецепторно опосредованных механизмов самоуничтожения клетки, а второй - следствие дезинтеграционных процессов, возникающих в клетке под влиянием экстремального фактора. По мнению В. Н. Циган и соавторов [1996], в настоящее время нет доказательства участия генов, регулирующих апоптоз, в патогенезе остеопороза, тем не менее прогрессирующая гибель остеоцитов при нем протекает с формированием морфологических признаков апоптоза.

Жизнеспособность клеток в организме поддерживается гуморальными сигналами, без своевременного получения которых они погибают путем апоптоза. Сигналы, инициирующие программу смерти клеток или, напротив, поддерживающие их выживание, клеткоспецифичны; результат их деятельности зависит от физиологического состояния самой клетки [Зеленина Н. В. с соавт., 1996]. По-видимому, одним из ведущих факторов, определяющих физиологическое состояние остеоцитов, является характер микроциркуляции тканевой жидкости в костном матриксе. Как отмечают А. Хэм и Д. Кормак [1983], каналцевый механизм недоста-

точно эффективно обеспечивает этот процесс. По нашему мнению, можно выделить следующие факторы, вызывающие локальные нарушения циркуляции жидкости в костной ткани:

- физические перегрузки, при которых в отдельных локусах возникает несоответствие между имеющимися и теоретически необходимыми силовыми линиями, что приводит к механической неполноценности процесса микроциркуляции;

- локальные расстройства кровообращения в костном органе, обусловленные физическими перегрузками, нарушением нейро-эндокринной регуляции и т. д.

В зависимости от характера действия негативного фактора гибель остецитов, вероятно, может происходить путем как некроза, так и апоптоза. Экспериментальные исследования остеогенеза и минерализации, проведенные Zimmermann [1994], показали связь между процессами клеточного некроза и кальцификации. Автор изучал окостенение десмоида в эмбриональной костной ткани мышей и выявил массивный некроз остеобластов в области минерализации и в остеоиде. Электронно-микроскопическое исследование окостенения кортикального слоя длинных костей крыс и мышей установило, что минерализация остеоида сопровождается клеточным некрозом. Дегенерация клеток характеризуется набуханием эндоплазматического ретикулаума и разрушением цитоплазматических мембран, в результате чего возникает свободное распределение везикулярных структур. Осколки клеток включаются внутрь минерала. Некротизация клеток начинается в перихондральной области, окружающей гипертрофический хрящ, в матриксе которого видны участки энхондральной минерализации. Некроз остеобластов по времени совпадает с минерализацией остеоида. В процессе дальнейшего окостенения кортикального слоя длинной кости количество некротических клеток заметно увеличивается. В исследованных образцах, кроме некротических клеток, присутствовали нормальные остеобласты, остециты и перихондральная ткань, указывая на то, что артефакт исключен. По мнению автора, клетки остеобластного ряда являются аккумуляторами кальция и фосфатов, высвобождающихся после гибели клетки. Последнее необходимо для увеличения количества минералов непосредственно в зоне окостенения.

Существенное влияние на адаптационные возможности остецитов оказывают параметры окружающей их среды. Так, Wichmann с соавторами [1996] продемонстрировали, что степень локальных гемодинамических нарушений при переломе кости существенно влияет на жизнеспособность остецитов и остеобластов. Гистологическое исследование

тканей в зоне травмы показало, что выраженное расстройство циркуляции сопровождается значительным увеличением количества некротизированных остеоцитов в близлежащей области.

Как подчеркивают А. П. Новожилов с соавторами [1996], активация механизма апоптоза может происходить под влиянием слабых воздействий, недостаточных для гибели клеток путем некроза. К сожалению, процессы гибели остеоцитов исследованы недостаточно, хотя именно слабые воздействия (как видно из вышеизложенного) могут быть пусковым звеном развития патологических процессов в костной ткани.

По-видимому, негативные влияния вызывают такие изменения метаболизма остеоцитов, при которых даже незначительные на первый взгляд отклонения гомеостаза являются разрешающим фактором и приводят к апоптозу или некрозу этих клеток. Следовательно, кажущийся полиэтиологичный характер нарушений структуры костных органов (например при остеопорозе) сводится, по нашему мнению, в конечном итоге к физиологическому состоянию остеоцитов. Именно это определяет объем и скорость структурной перестройки костного матрикса. В подтверждение сказанного можно привести данные Dunstan с соавторами [1993], согласно которым репаративные возможности костной ткани коррелируют с величиной отношения лакун с живыми остеоцитами к их общему количеству.

На первый взгляд, особняком стоят результаты исследований Elvardi с соавторами [1990], впервые доказавших киллерные функции остеокластов по отношению к остеоциту. Как известно, в функцию остеокластов входит гидролиз, а затем удаление составных компонентов костного матрикса, и при этом нет точных данных о судьбе остеоцитов в зоне резорбции. Авторы изучали методом электронной микроскопии область разрушения кости у молодых крыс и показали, что остеокласт способен в процессе резорбции костной ткани охватить и уничтожить остеоцит. Они считают, что, когда остеокласт вскрывает лакуну, события развиваются в следующей последовательности: эта клетка входит в контакт с остеоцитом, ее гофрированная каемка уплощается и расширяется, затем она окружает и постепенно разрушает остеоцит.

Цитируемая работа, казалось бы, противоречит данным о том, что остеоциты продуцируют факторы, угнетающие функцию остеокластов. Так, Maejima-Ikeda с соавторами [1997] выделили из остеоцитов регулятор белковой природы с молекулярной массой 18,5 kDa. Этот белок обладает выраженной доззависимой способностью ингибировать формирование зоны резорбции клетками костной ткани мышей и кроликов и человеческими гигантскими клетками опухоли. Кроме того, он подав-

ляет также резорбтивное действие очищенных остеокластов в отсутствии других клеток, вызывая в них разрушение подосом.

По нашему мнению, результаты, представленные в последних двух публикациях, необходимо анализировать с учетом функциональной активности и адаптационных возможностей остеоцитов. Можно предположить, что разрушению остеокластами подвергаются только маложизнеспособные клетки, которые не выделяют факторов, ограничивающих резорбционную активность остеокластов. Однако эта гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

#### **4.3.2. Резорбция костного матрикса в участке активного ремоделирования**

Некоторые вопросы, связанные с дифференцировкой остеокластов, их структурой и функцией, были частично рассмотрены в разделе 1.3.2. Здесь мы остановимся на них в связи с резорбтивной функцией остеокластов.

Анализируя результаты изучения механизмов формирования, активации и действия остеокластов, Zaidi с соавторами [1993] приводят следующие общепринятые положения:

- резорбция костной ткани представляет собой последовательные этапы, каждый из которых регулируется индивидуально;

- предшественники остеокластов образуются в костном мозге, а затем сосудистым путем распространяются в другие области с появлением в костной ткани неактивных преостеокластов и остеокластов;

- пути дифференцировки предшественников остеокласта спорны, но есть доказательства в пользу роли стромальных клеток;

- остеокласты активируются после контакта с минерализованным костным матриксом, и этот процесс регулируется остеобластами, которые делают минерал доступным для остеокластов и/или секретируют факторы активации этих клеток;

- активированные остеокласты растворяют минералы и разрушают органическую основу костной ткани с помощью веществ, выделяемых из микрокомпарментов, находящихся под их щеточной каемкой; растворение минералов происходит с участием угольной кислоты, генерированной угольной ангидразой из  $\text{CO}_2$  и протонов, секретированных с помощью вакуолярной  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, расположенной в щеточной каемке; органический матрикс костной ткани дезинтегрируется кислыми протеиназами, особенно цистеин-протеиназой, которая поступает вместе с другими лизосомальными ферментами в кислую среду резорбируемой зоны;

- остеокластная резорбция костной ткани регулируется кальцитонином и локальной концентрацией ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), образующегося при растворении минералов;

- функцией остеокласта управляют эндотелиальные клетки, секретируя простагландины, окись азота и эндотелины.

Vaes [1988] выделяет три этапа остеокластной резорбции костной ткани.

I. Образование предшественников остеокластов в гемопоэтических тканях, распространение их сосудистым путем и формирование поколения неактивных преостеокластов и остеокластов в кости;

II. Активация остеокластов при контакте с минерализованным костным матриксом; при этом остеобласты регулируют возможность взаимодействия минерала с остеокластами и преостеокластами, выделяя растворимый фактор, который активизирует эти клетки;

III. Резорбция минерального и органического матрикса.

Последнему этапу способствуют факторы, секретируемые в зону щеточной каемки с помощью размещенного в ней АТФ-зависимого протонного ( $\text{H}^+$ ) насоса, и эти протоны взаимодействуют с  $\text{CO}_2$  при участии угольной ангидразы. Образовавшаяся угольная кислота содействует растворению минерала. Разрушение органического матрикса еще до его деминерализации связано с действием остеокластной коллагеназы. Степень деструкции зависит также от кислых протеиназ, особенно цистеин-протеиназы, секретируемой вместе с другими лизосомальными ферментами в кислотной среде зоны резорбции. Рассмотрим подробнее каждый из этих этапов [Vaes, 1988].

#### 4.3.2.1. Первый этап резорбции

(образование и миграция предшественников остеокластов)

Предотвращение миграции моноцитов в зону с живыми остеоцитами обеспечивается, по-видимому, действием остеоцитарных короткодистантных регуляторов (например цитокинов). Об этом мы уже писали выше (см. раздел 4.2.1.), анализируя результаты исследований Maejima-Ikeda с соавторами [1997]. Из кровеносных сосудов гаверсовой системы моноциты мигрируют в зону гибели остеоцитов, где они дифференцируются в остеокласты [Хэм А., Кормак Д., 1983]. Эта миграция регулируется хемотаксическими факторами. Как показали Fuller с соавторами [1995], макрофагальный воспалительный белок-1 альфа и интерлейкин-8 стимулируют подвижность остеокластов и увеличивают дозависимым способом площадь их распространения в том же диапа-

зоне концентраций, которые угнетают резорбцию костной ткани. Кроме того, макрофагальный воспалительный белок-1 альфа вызывает ориентацию остеокласта в градиенте концентрации хемокинов и стимулирует их перемещение. По мнению исследователей, хемокины регулируют процессы хемотаксиса, при этом во время миграции остеокластов их резорбтивные функции подавлены.

Механизм миграции преостеокластов в костный матрикс изучали *in vitro* Fiorelli с соавторами [1996], установив, что предшественники остеокласта экспрессируют рецептор инсулинподобного фактора роста I, а связывание лиганда с рецептором стимулирует миграцию этих клеток. Они предположили, что связывание белков, экспрессируемых предшественниками остеокласта, может играть аутокринную роль в модуляции биоэффектов инсулинподобного фактора роста I.

#### 4.3.2.2. Второй этап резорбции (контакт остеокласта с костным матриксом)

Анализ литературы показывает, что необходимым условием для дифференцировки остеокласта является взаимодействие наружной мембраны моноцитов с костным матриксом, роль которого как позиционного регулятора давно дискутируется [Слущкий Л. И., Севастьянова Н. А., 1986].

Адгезия клеток остеокластной линии на костном матриксе и контакт с позиционными регуляторами осуществляются с помощью рецепторов, в том числе интегринов. Как отмечают Hughes с соавторами [1993], остеокласты экспрессируют бета 1, бета 3, альфа 2, альфа 5 и альфа V интегрины. Согласно результатам экспериментов *in vivo* [Crippes et al., 1996], альфа V и бета 3 интегрины обеспечивают контакт остеокластов с костным матриксом и последующую резорбцию костной ткани. Моноклональные антитела к крысиному интегину подгруппы бета 3 подавляют этот процесс.

По данным Hu с соавторами [1995], альфа V и бета 3 интегрины определяют адгезию остеокласта на костном матриксе за счет связи с остеопонтином. Авторы указывают на недооценку роли механизма модуляции резорбции костной ткани внеклеточным  $Ca^{+2}$ , так как растворение минералов приводит локально к значительному повышению его концентрации, а даже физиологические уровни  $Ca^{+2}$  блокируют прилипание клетки к остеопонтину. Shankar с соавторами [1995] изучали механизм передачи сигнала после взаимодействия витронектина с рецепторами. Последние также входят в группу интегринов и участву-

ют в адгезии остеокласта к костному матриксу и резорбции костной ткани. Эти рецепторы после взаимодействия с лигандом обеспечивают развитие внутриклеточных процессов. Добавление пептидов, содержащих Arg-Gly-Asp (аминокислотная последовательность, распознаваемая интегриновыми рецепторами), вызывает преходящее увеличение внутриклеточного содержания  $Ca^{+2}$ . Для изучения условия распространения кальциевых сигналов в остеокластах использовали пептиды с последовательностью, аналогичной имеющейся в костном сиалопротеине. Было показано, что адгезия остеокласта и, следовательно, ретракция являются Arg-Gly-Asp-зависимыми и интегрин-зависимыми событиями. Однако внутриклеточная  $Ca^{+2}$  трансляция сигналов Arg-Gly-Asp-независима и, вероятно, интегрин-независима. По мнению авторов, полученные данные предполагают, что передача сигналов может происходить не только через рецепторы витронектина. На мембране остеокласта существуют и другие пока еще неизвестные рецепторы, которые запускают внутриклеточный каскад передачи сигналов и соответственно определяют функциональную активность клетки.

Еще одной вехой в этом направлении являются исследования Ross с соавторами [1993], которые, изучая механизм фиксации остеокластов в костной ткани и процесс ее резорбции, продемонстрировали, что эти клетки синтезируют бета 1 и бета 3 интегрины, взаимодействующие с очищенными белками костного матрикса. Альфа V и бета 3 интегрины связываются с остеопонтином и костным сиалопротеином, в то время как бета 1 - с фибронектином. Взаимодействие остеокластов с неповрежденными частицами кости и резорбция последних блокируются моноклональными антителами против альфа V и бета 3 комплекса, в то время как при использовании антител против бета 1 интегринного подобного эффекта не наблюдается. Адгезия остеокластов на костном матриксе угнетается растворимым остеопонтином, Arg-Gly-Asp-содержащими пептидами и антителами против остеопонтина. По мнению авторов, взаимоотношения остеокласта и костной ткани и последующая резорбция матрикса зависят от реакции остеопонтина и костного сиалопротеина, входящих в состав костного матрикса, с интегринными альфа V и бета 3. Кроме того, коллаген, который составляет 90% органической матрицы, также включается в этот процесс.

Исследование влияния кальция на фиксацию остеокластов, проведенное Hall [1994], показало, что регуляция  $Ca^{+2}$  процесса резорбции происходит по принципу отрицательной обратной связи. Установлено также, что высокие уровни внеклеточного кальция предотвращают адгезию остеокласта на костной ткани, в то же время подобное увеличе-

ние в более поздние сроки (во время активной резорбции) не влияет на этот процесс.

Рецепция различного рода сигналов осуществляется не только интегринами. Существуют и другие виды рецепторов, причем их поиски продолжаются. Например, Kurihara с соавторами [1996] выделили новый рецептор тирозинкиназы. Он принадлежит к семейству рецепторов фактора роста гепатоцита и идентифицирован как рецептор белка, стимулирующего макрофаг. Этот рецептор определяется среди ограниченной популяции перитонеальных макрофагов и не выявлен на мононуклеарных фагоцитах периферийной крови, костного мозга или альвеолярных макрофагах. Он найден также на мультиядерных остеокластоподобных клетках, образованных в культуре костного мозга морской свинки в присутствии  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  и интерлейкина-3. Этот рецептор участвует в передаче сигналов, которые приводят к быстрой перестройке цитоскелета остеокластов (рано наступающим изменениям типа эндоплазматического сокращения и формирования щеточной каемки).

Кроме позиционных регуляторов, на функцию и дифференцировку остеокласта влияют и другие факторы, в том числе растворимые. Однако прежде чем остановиться на работах, посвященных их регуляторным эффектам, необходимо отметить тот факт, что большинство авторов подчеркивает клиническую направленность исследований и отмечает вероятность использования полученных результатов в медицинской практике для ингибции или стимуляции процесса костной резорбции. Однако реализация возможности широкого применения какого-либо регулятора в клинике вызывает большое сомнение. Это связано с тем, что дифференцировка остеокласта и изменение его функциональных возможностей происходят под влиянием большого количества факторов, действие которых многократно дублирует друг друга. Крайне важно также осознавать, что значительная часть исследований проводится *in vitro* в модельных опытах, а такой подход позволяет получить однозначно трактуемые результаты за счет снятия эффекта дублирования и многоконтурности регуляторных механизмов, которые имеют место *in vivo*.

В таких суперсложных системах, какой является биосистема, подобное дублирование обеспечивает снижение возмущающих эффектов влияния внешних воздействий и повышает устойчивость к ним не только всего организма, но и каждой клетки и каждой структуры в отдельности. Недооценка этого факта связана с бытующим в медицине ошибочным мнением о позитивно и негативно влияющих факторах, что создает превратное впечатление, будто бы реакции на них имеют различия. Любое лечебное воздействие, например, позитивное, вызывает возмуще-



ние в одном или нескольких контурах регуляции, однако многоконтурность биосистемы и эффект дублирования позволяют постепенно погасить его, и возникший под влиянием лекарства в одном из контуров регуляторный сдвиг постепенно нивелируется. По той же причине действие негативного фактора не приводит к быстрому изменению структуры костной ткани. Именно поэтому использование какого-либо регулятора возможно лишь при специфической патологии, для которой характерна, в первую очередь, его недостаточность.

Потерю костной массы с возрастом необходимо рассматривать как следствие старения организма (то есть изменения структуры пространственно-временной организации функций под влиянием внешних факторов), и попытки ее медикаментозного замедления на длительное время или прекращения несостоятельны в связи с тем, что сам процесс старения не до конца понят (его механизмы, несмотря на многочисленные гипотезы, неизвестны). В связи с этим необходимо еще раз подчеркнуть, что нельзя получить постоянный эффект от лечения одной из структур в единой биосистеме до того момента, пока не появится метод, позволяющий повысить одновременно адаптационный потенциал всех элементов организма. На этом мы остановимся ниже в других разделах данной книги.

В подтверждение представлений о дублирующих регуляторных эффектах сошлемся на работу Roodman [1993]. Автор исследует взаимодействие остеокластов с другими клетками микроокружения и отмечает, что регуляция резорбции костной ткани может происходить двумя способами:

- за счет увеличения или уменьшения количества остеокластов, представленных в данном месте;

- путем изменения резорбционной активности отдельного остеокласта. Его микроокружение представлено костномозговыми стромальными клетками, остеобластами, макрофагами, Т-лимфоцитами и клетками костного мозга. Все они, как и остеокласт, синтезируют цитокины, которые влияют на формирование последнего и его активность. На моделях *in vitro* и *in vivo* показано, что цитокины типа интерлейкинов-1, -6, макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли могут ускорять формирование и усиливать резорбционную активность остеокласта. Напротив, цитокины типа интерлейкина-4, интерферона гамма и трансформирующего фактора бета угнетают и его дифференцировку, и активность. Их относительно небольшие концентрации в микроокружении костного мозга могут играть критическую роль в регуляции действия остеокласта. По мнению автора, изучение цито-

кинов, влияющих на формирование этой клетки и ее резорбционную способность, позволит моделировать процесс резорбции костной ткани и обеспечить понимание механизмов нормального кальциевого гомеостаза и нарушения костного метаболизма при заболеваниях типа остеопороза и болезни Педжета.

Исследованию *in vitro* межклеточных взаимодействий, связанных с регуляцией остеокластной резорбции, и роли цитокинов посвящена также работа Опое с соавторами [1996]. Они изучали роль интерлейкина-13 (который синтезируется активизированными Т-клетками и участвует в управлении воспалительными и иммунными процессами) в метаболизме костной ткани, исследуя ее резорбцию и синтез простогландинов в остеобластах. Интерлейкин-13 подавлял резорбтивное действие, стимулируемое интерлейкином-1 альфа. Последний секретируется под влиянием выделяющегося из костной ткани кальция (использована метка  $^{45}\text{Ca}$ ). Гистологически было показано, что интерлейкин-1 альфа стимулирует рассасывание костной ткани, увеличивая мобилизацию остеокластов, однако добавление этого медиатора совместно с интерлейкином-13 угнетало этот процесс. Гамма-цепочка рецептора интерлейкина-2 способна к трансдукции не только его сигнала, но также и интерлейкинов-4, -7 и -13. Из этих цитокинов лишь последний аналогично угнетает вызванную интерлейкином-1 альфа резорбцию костной ткани, в то время как интерлейкины-2 и -7 не обладают подобным действием. Интерлейкины-4 и -13 ингибируют синтез простогландина  $\text{E}_2$  и резорбцию костной ткани, стимулированные интерлейкином-1 альфа в культурах длинных костей. При добавлении экзогенного простогландина  $\text{E}_2$  этот эффект исчезает. В присутствии индометацина интерлейкины-4 и -13 не подавляют вызванную интерлейкином-1 альфа резорбцию костной ткани. Согласно полученным результатам, интерлейкины-4 и -13 ингибируют резорбцию костной ткани, угнетая модулированный циклооксигеназависимый синтез простогландинов в остеобластах.

По данным Riancho с соавторами [1993], интерлейкин-4 является мощным дозависимым ингибитором резорбции костной ткани у мышей. Он уменьшает количество резорбционных ям (до 14% от контроля,  $p < 0,001$ ) и общую площадь резорбции (до 20% от контроля,  $p < 0,001$ ). Эксперименты на культурах костного мозга и нефракционированных клетках костной ткани показывают, что это происходит скорее из-за угнетения дифференцировки предшественников остеокласта, чем вследствие ингибирующего действия зрелых остеокластов, и при этом не установлена индукция интерлейкином-4 других растворимых угнетающих факторов. Аналогичным образом, хотя интерлейкин-4 может стимули-

ровать экспрессию макрофагального колоннестимулирующего фактора, его подавляющий эффект на мобилизацию остеокластов не предотвращается антителами к последнему.

С позиций дублирования контуров регуляции нужно рассматривать и данные Zaidi с соавторами [1993], согласно которым функция остеокластов регулируется гормонами и локально продуцируемыми факторами. Эндотелиальные клетки синтезируют различные факторы, включая эндотелины, окись азота и свободнорадикальный кислород, которые модулируют деятельность остеокласта. Эндотелины угнетают резорбцию костной ткани и колебание поля остеокласта (неподвижность или эффект Q) при концентрациях, аналогичных тем, которые вызывают их первичное вазоконстрикторное действие. Авторами показано, что влияние эндотелина на остеокласты не связано с повышением концентрации цитозольного  $Ca^{+2}$ . Окись азота вызывает особую ретракцию клетки (эффект R). По мнению этих исследователей, имеющиеся данные о воздействии эндотелиальных клеток на остеокласт предполагают существование уникальных проводящих путей активации, которые еще необходимо детально изучать.

Fuller с соавторами [1995] приписывают главную роль в регулировании остеокластической резорбции костной ткани клеткам остеобластического происхождения. Они установили, что макрофагальный воспалительный белок-1 альфа и интерлейкин-8 угнетают резорбцию костной ткани остеокластами крысы путем уменьшения количества этих клеток, участвующих в данном процессе. Макрофагальный воспалительный белок-1 альфа и интерлейкин-8 в отличие от других хемокинов стимулируют подвижность остеокластов и увеличивают дозависимым способом площадь их распространения в том же диапазоне концентраций, в которых они подавляют резорбцию костной ткани. Кроме того, макрофагальный воспалительный белок-1 альфа вызывает ориентацию остеокласта в градиенте концентрации хемокинов и стимулирует их перемещение. По мнению исследователей, хемокины регулируют процессы хемотаксиса; при этом во время миграции резорбционные функции клеток ингибированы. Так как хемокины обладают провоспалительным эффектом, их действие на остеокласты связано с модулированием резорбции костной ткани при воспалительных процессах в ней. Авторы подчеркивают, что результаты изучения хемокинов все более и более убеждают в их мультифункциональном действии.

Kawaguchi с соавторами [1995] считают, что простогландины могут как стимулировать, так и угнетать резорбцию. Их продукция клетками костной ткани регулируется механическими нагрузками, цитокинами, фак-

торами роста и гормонами. Простогландины способны ускорять свой синтез. Главный эффект экзогенных простогландинов *in vivo* и прежде всего простогландина  $E_2$ , (стимуляция резорбции) частично связан с действием циклического 3'5' аденозин монофосфата и проявляется формированием складок и дифференцировкой остеокласта. Подавление активности изолированных остеокластов простогландами также обусловлено регуляторным влиянием циклического 3'5' аденозин монофосфата.

Высказанное Fuller с соавторами [1995] мнение о роли простогландинов находит свое подтверждение в работе Saffar с соавторами [1993]. Эти исследователи отмечают, что простогландины (особенно  $E_2$ ), являются мощными медиаторами резорбции костной ткани. При изучении механизма их действия было установлено, что ингибция индометацином (препарат, угнетающий биосинтез простогландинов) остеокластической резорбции дозависима и усиливается с увеличением его дозы. Локально наблюдалось уменьшение общего количества остеокластов. На основании полученных данных делается вывод, что простогландины участвуют в событиях, предшествующих и/или регулирующих переход мононуклеарных преостеокластов в полинуклеарные остеокласты. Оценка динамики отношения активные/неактивные остеокласты показала, что активация этой клетки (то есть ее контакт с костным матриксом) простогландинзависима. Авторы обнаружили также эффект возобновления резорбции, по-видимому, благодаря активации простогландиннезависимых метаболических проводящих путей. Однако активация происходит медленно, что свидетельствует о том, что эти проводящие пути менее эффективны, чем простогландинзависимые, так как специфическая активность дифференцированных остеокластов существенно ниже. Последний факт, по нашему мнению, служит ярким проявлением дублирования и многоконтурности регуляторных механизмов в организме, одним из доказательств в пользу которой являются эффекты, установленные Wolfman и Tinling [1993]. Они исследовали влияние постоянно (в течение недели) увеличения воздушного давления во внутренних полостях костной ткани в эксперименте и продемонстрировали активацию остеокластов и резорбции костной ткани в этой зоне. Однако значительный рост количества остеокластов и резорбционных ям был обнаружен и в контралатеральной отдаленной негерметизированной зоне.

Как отмечают Owens с соавторами [1996], *in vitro* подавлению резорбции костной ткани интерлейкином-10 сопутствовало существенное уменьшение соотношения кальцитонин рецептор-положительных клеток и макрофагов, что свидетельствует о регуляции этим цитокином дифференцировки остеокластов и макрофагов через их общего предше-

стенника. Авторы считают, что интерлейкин-10 усиливает экспрессию мРНК макрофагального колониестимулирующего фактора в культурах костного мозга.

Согласно данным Suda с соавторами [1993], полученным *in vitro*, каталаза подавляет дозависимым способом продуцирование мультинуклеарных клеток, в которых определяется тартрат устойчивая кислая фосфатаза (маркер остеокластов). Этому можно противодействовать добавлением экзогенного  $H_2O_2$ . Кроме того, когда в культуру вносят супероксиддисмутазу, формирование мультинуклеарных клеток, в которых определяется тартрат устойчивая кислая фосфатаза, отчетливо увеличивается.

Fraser с соавторами [1996] исследовали *in vitro* регуляцию резорбции костной ткани соединениями кислорода типа суперокиси и перекиси водорода. Установлено, что последняя стимулирует этот процесс дозависимым способом, и данный эффект угнетается каталазой. По мнению авторов,  $H_2O_2$  является фактором, сказывающимся на резорбции костной ткани, образовании остеокласта и на функции зрелых остеокластов.

Что касается влияния супероксиддисмутазы, то оно частично связано с действием  $H_2O_2$ . Таким образом, развитие второго этапа обеспечивается и контролируется множеством регуляторов, действие которых не только дополняет, но и дублирует друг друга.

#### 4.3.2.3. Третий этап резорбции (разрушение костного матрикса)

После дифференцировки и контакта с костной тканью остеокласты секретируют гидролитические лизосомальные ферменты, которые в зоне перед щеточной каемкой разрушают основную субстанцию и коллагеновые фибриллы [Bonucci, 1974; 1981]. Здесь выявлены кислая фосфатаза, арилсульфатаза,  $\beta$ -глокуронидаза,  $\beta$ -глицерофосфатаза и катепсины В, С, D, L, К [Vaes, 1988], лизоцим, щелочная фосфатаза [Judd et al., 1995], коллагеназа I и IV типов и стромализин [Bagon, 1995]. Разумно предположить, что в физиологических условиях ферменты продуцируются в таком количестве, которое необходимо только для нарушения структуры тканей в том объеме, в котором клетка осуществляет физиологическую резорбтивную функцию. В противном случае в костной ткани возникают структуральные дефекты, вызванные неконтролируемым действием гидролаз.

Одним из механизмов, ограничивающих влияние секретируемых внеклеточно гидролаз, как показали *in vitro* Everts с соавторами [1993], яв-

ляются ингибиторы ферментов, играющие важную роль в регулировании активности матричных металлопротеиназ (коллагеназы, стромализина и желатиназы) в процессах ремоделирования и метаболизма костной ткани. Иммунологическая метка продемонстрировала присутствие ингибиторов металлопротеиназ в остеобластоподобных клетках, на внешней поверхности кости, а также на участках эндоста. Маркер был выявлен и в ряде остеоцитарных лакун, но почти не определялся в надкостнице.

Растворению минералов в зоне резорбции способствует накопление там углекислоты. А. Хэм и Д. Кормак [1983] наблюдали здесь повышение активности карбоангидразы - фермента, участвующего в ее образовании из углекислого газа, выделяемого остеокластами, и воды. Определялась и лимонная кислота, обладающая аналогичными свойствами. Роль этих факторов косвенно подтверждается отсутствием минеральных отложений в межклеточном веществе, примыкающем к оборчатому краю остеокластов [Baron, 1995], и наличием выявленных Хансох [1972] "разъеденных" кристаллов. Одновременно с этим происходят фагоцитоз остеокластами фрагментов разрушенного под влиянием гидролаз костного матрикса и их внутриклеточное переваривание [Bonucci, 1974, 1981].

Однако не только изменение уровня ионизированного кальция в результате разрушения минерального матрикса, но и продукты распада органического матрикса могут быть регуляторами процесса резорбции. Как показали Nesbitt и Horton [1997], в зоне активной резорбции белки последнего, в том числе продукты распада коллагена I типа, поглощаются остеокластом путем эндоцитоза в области щеточной каемки и посредством трансцитоза мигрируют через всю клетку и выделяются через базолатеральную мембрану. Внутриклеточное перемещение разрушенного коллагена является типичной характеристикой остеокласта, резорбирующего костную ткань, и может служить одним из регуляторных механизмов, обеспечивающих контроль клетки за деградацией костной ткани.

Немаловажное значение имеет также тканевое pH, так как смещение в кислую сторону стимулирует процесс резорбции. В экспериментах Goldhaber и Rabadjija [1987] добавление соляной кислоты (до pH 7,28; 7,15; 6,94) в среду тканевой культуры свода черепа новорожденной мыши и поддержание этих условий в течение одной недели, в отличие от контрольной серии с мертвыми клетками, увеличило выделение кальция. Возрастало также содержание гидроксипролина, что свидетельствует об одновременной резорбции не только минерального, но и орга-

нического матрикса. Гистологически выявлена активация резорбционной функции остеокластов. По нашему мнению, такой механизм имеет большое значение в связи с возможностью локальных колебаний pH в довольно широких пределах.

Arnett и Spowage [1996] исследовали влияние малых сдвигов внеклеточного pH на резорбтивное действие остеокластов крысы *in vitro*. Незначительное усиление резорбции костной ткани констатируется при pH 7,30. При pH между 7,25 и 7,15 среднее число резорбционных ям увеличилось в 6 раз. Этот крутой сигмоидальный ответ, связанный с величиной pH, показывает, что даже очень небольшие изменения концентрации  $H^+$  в окружающей среде могут "включать" или "выключать" остеокласты крысы *in vitro*.

Согласно данным Lee с соавторами [1996], экспрессия остеокластами высоких уровней вакуолярной  $H^+$ -АТФазы в щеточной каемке мембран обеспечивает секрецию  $H^+$  в количествах, необходимых для нормальной резорбции костной ткани. Результаты их исследований показали, что вакуолярная  $H^+$ -АТФаза остеокласта является изоформой подгруппы В2 и отличается от тех, что выявляются в почках и других тканях. Laitala и Vaananen [1994] нашли, что блокирование экспрессии остеокластами угольной ангидразы II и вакуолярной  $H^+$ -АТФазы ведет к уменьшению резорбции костной ткани.

Кеу с соавторами [1994] изучали методом электронной микроскопии распределение гранул, образовавшихся после реакции суперокиси с специальным красителем, и продемонстрировали, что синтезированная суперокись ограничивается промежутком вокруг щеточной каемки и участвует в разрушении костного матрикса остеокластом. Высокие концентрации этого вещества, полученные *in vitro* при нейтральном pH, разрушают остеокальцин на многочисленные пептидные обломки, что свидетельствует о способности суперокиси разрывать пептидные связи.

Свободные радикалы кислорода, синтезируемые остеокластами в пробе *in vitro* на пластине костной ткани, не включаются в процесс ее резорбции, а участвуют в активации остеокласта в самом его начале [Hall et al., 1995].

### 4.3.3. Формирование органического матрикса

В сформировавшиеся полости резорбции мигрируют клетки предшественники, дифференцирующиеся в остеообласты. Последние синтезируют компоненты органического матрикса, из которых происходят надмолекулярные структуры, заполняющие образовавшееся пространство

[Mundy et al., 1995]. Этими компонентами, в дополнение к коллагену, являются позиционные регуляторы, в том числе инсулинподобные факторы роста, фактор трансформации- $\beta$ , костные морфогенные белки [Muhdy, Tundy, 1995]. Частично данные о процессе синтеза органического матрикса рассмотрены выше (см. разделы 1.3.1 и 3.1.).

Как уже было сказано ранее, Г. И. Лаврищева и Г. А. Оноприенко [1996] выделили в формировании волокнистой основы органического матрикса два этапа. Первый протекает внутриклеточно по общеизвестным законам белкового синтеза, а второй (внеклеточный) состоит из последовательных стадий агрегации (самосборки) молекул коллагена в надмолекулярные структуры. Этот процесс чрезвычайно лабилен и зависит от большого количества факторов и условий. Последнее является крайне важным моментом, который определяет особенности структуры межклеточного вещества, а, следовательно, и самой костной ткани, осуществляя позиционную регуляцию ее клеток. К сожалению, *in situ* исследований по этой проблеме очень мало, хотя именно она требует детального изучения.

По мнению Kawaguchi с соавторами [1995], угнетение синтеза коллагена как в клеточных, так и в органных культурах связано с функцией рецептора, выборочно реагирующего на простогландин F и активирующего протеинкиназу C.

Процесс формирования органического матрикса зависит от условий окружающей клетки среды, запечатанных в структуре органического матрикса, которая в свою очередь определяет строение минерального. Так, Sodek с соавторами [1995] изучали остеопонтин - белок костного матрикса, синтезируемый остеобластами, и показали, что его мРНК экспрессируется преостеобластами на ранних фазах остеогенеза, но наиболее высокий уровень экспрессии наблюдается в зрелых остеобластах в местах ремоделирования костной ткани. Низкофосфорилированная форма (остеопонтин 55-kDa) синтезируется преостеобластами, в то время как остеобласты продуцируют две высокофосфорилированные формы белка - остеопонтин 44-kDa и 55-kDa. Образование остеопонтина 55-kDa коррелирует с формированием цементирующего матрикса, который предшествует ремоделированию костной ткани, а остеопонтина 44-kDa - с появлением гидроксипатита и, возможно, регулирует рост кристалла, а также подготавливает субстрат для его резорбции в дальнейшем остеокластами. Экспрессия мРНК остеопонтина определяется факторами роста и дифференцировки (в их числе фактор роста, полученный из тромбоцитов, эпидермальный фактор роста, фактор трансформации бета и костный морфогенный протенин-7) и механическим напряжением, ко-



которые поддерживают остеогенез, как и остеотропные гормоны, в определенной степени управляющие и процессами резорбции и перестройки костной ткани. Регулирование экспрессии остеопонтина, по мнению авторов цитируемого исследования, подтверждает разнообразие его функций, включающих в себя специфическое структурное влияние и при синтезе, и при резорбции костной ткани. Подобное разнообразие регулирования, на наш взгляд, создает условия, при которых распределение остеопонтина является одним из вариантов записи в структуре костной ткани особенностей регуляторных воздействий на момент ее формирования.

#### 4.3.4. Формирование минерального матрикса

Минеральный матрикс возникает на органическом [Хэм А., 1983]. Этот процесс начинается примерно через 8 дней после образования органического матрикса [Frost, 1964]. Существует несколько гипотез, раскрывающих его механизм. Robinson [1932] полагал, что в его основе лежит локальное увеличение концентрации остатков фосфорных кислот вследствие их отщепления от гексозофосфатов или глицерофосфатов щелочной фосфатазой. В результате меняется соотношение свободных фосфат-ионов и ионов кальция, что приводит к появлению нерастворимых кальций фосфатных солей и минеральных структур.

В настоящее время предпочтение отдается теории матриксных пузырьков, которые формируются остеобластами и содержат липиды, кальций, а также пирофосфатазу и щелочную фосфатазу. Последние разрушают ингибиторы кальцификации и гидролизуют фосфорные эфиры с появлением свободных фосфатов. В результате происходит локальное увеличение содержания фосфатов, что приводит к появлению минеральных структур [Bernard, 1987].

В экспериментальных условиях показано, что строительство кристаллов апатита может осуществляться путем быстрой (с образованием первичных кристаллов) или медленной кристаллизации из аморфного фосфата кальция [Ньюмен У., Ньюмен М., 1961].

Исследования, проведенные *in vitro* Bhargava с соавторами [1988], позволили установить, что клетки костной ткани новорожденных крыс формируют дискретные трехмерные почковидные образования с гистологическими и иммунохимическими характеристиками молодой кости. Минеральные структуры возникают поверх многослойной культуры фибробластподобных клеток, причем их поверхность покрыта непрерывным слоем кубовидных остеобластных клеток, которые контактиру-

ют друг с другом многочисленными отростками. Последние, а также выпячивания мембран выявлены на верхней поверхности этих клеток. Отростки, расположенные снизу, соприкасаются с высокоорганизованным и плотным коллагеновым матриксом. Некоторые остецитоподобные клетки полностью окружены органическим матриксом и также снабжены отростками, которые проходят через матрикс и соединяются между собой и с отростками других клеток. Фибробластные клетки не участвуют в продуцировании минералов и имеют менее плотный ореол коллагенового матрикса. Неминерализованный остецитоподобный слой представлен верхним слоем кубовидных клеток, а под ним находится фронт минерализации. В этой зоне видны матриксные пузырьки, мелкие кристаллы, связанные с коллагеновыми фибриллами. Методом электронной микроскопии и рентгеновской дифракции установлено, что минерал является гидроксиапатитом.

Исследования, проведенные нами, показали, что формирование минерального матрикса протекает с циркасаптанной периодичностью (рис. 2 - 9), то есть в течение половины недельного периода преобладают процессы образования минеральных структур, а в другую половину - их резорбции [Аврунин А. С. с соавт., 1988; Аврунин А. С., Корнилов Н. В., 1992; Смирнов А. М., Аврунин А. С., 1994; Аврунин А. С. с соавт., 1994].

#### **4.4. ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСТЕОЦИТАРНОГО И ОСТЕОБЛАСТНО-ОСТЕОКЛАСТНОГО ТИПОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ**

Оба типа следует рассматривать как механизмы двух взаимосвязанных уровней адаптационной перестройки костной ткани. Гипотетически это можно представить следующим образом. При усилении или ослаблении напряжений в костной ткани или под действием нейрогуморальных факторов изменяется метаболизм клеток и соответственно структура окололакунарного матрикса. Кроме ауторегуляторного эффекта, подобная перестройка относительно быстро сказывается и на прочностных свойствах костной ткани локально, не сказываясь сколь-либо существенно на размерах костного органа или его структуре. Таким образом, этот вариант можно рассматривать как срочную адаптацию костных органов к кратковременному и не превышающему определенных пределов действию внешнего фактора.

В том случае, когда внешние напряжения или влияние гуморальных факторов выходят за допустимые границы, создаются условия, приво-

дящие остеоциты к гибели. В результате формируются участки остеокластно-osteобластного ремоделирования и начинается синтез костного матрикса в направлении действия силовых линий. Это вариант долгосрочной адаптационной реакции костных органов.

#### 4.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Филогенетически в организме выработаны два основных механизма, гарантирующих высокую степень устойчивости воспроизведения костного матрикса и предотвращения значительных сдвигов в его структуре даже в незначительной по размерам зоне ремоделирования. Это достигается многоконтурностью и дублированием механизмов регуляции метаболизма.

Ремоделирование костной ткани - многоуровневый процесс. Каждый из них характеризуется возможностью изменения ее структуры. Osteоцитарное ремоделирование, которое выделено нами впервые, является более низким уровнем, чем остеокластно-osteобластное. Оно происходит тогда, когда новые условия существования не приводят остеоцит к гибели, и костная клетка за счет изменения структуры окололакунарного пространства (окружающей среды) максимально снижает влияние возмущающих факторов. Если же остеоцит погибает, то в действие вступает остеокластно-osteобластный тип ремоделирования. Именно смерть остеоцита, то есть образование участка костной ткани с погибшими клетками является узловым моментом формирования зон подобной активной перестройки.

Резорбция и формирование костного матрикса - очень сложный и многоступенчатый процесс. Любые изменения внешних условий, возникшие в ходе его развития, приводили бы к серьезным нарушениям структуры, если бы не многоконтурность и дублирование всех элементов, что позволяет существенно подавить их влияние. Благодаря этому воспроизведение костной ткани происходит с минимальными сдвигами ее структуры.

## Глава 5

# РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ КАК ЭЛЕМЕНТ ОБЩЕЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ТРАВМУ С ПОЗИЦИЙ ТЕОРИИ СИСТЕМ

Репаративная регенерация - процесс воссоздания утраченных в результате действия патогенного фактора структур [Северин М. В. с соавт., 1993]. По мнению В. Г. Гололобова [1996], в основе восстановления целостности костей после травмы лежит взаимодействие остеобластического и остеокластического клеточных дифферонов при взаимосвязи их с кровеносными капиллярами.

Репаративный остеогенез изучен на органном [Stein et al., 1983; Smith, 1987; Spencer, 1987; Binhorn et al., 1990], клеточно-тканевом [Willenegger, 1967; Henricson et al., 1987; Brandeisky et al., 1989; Groggaard et al., 1990; Goransson et al., 1992; Postachini et al., 1995], молекулярном [Красавина В. С., Зенкевич Г. Д., 1962; Модяев В. П., 1966; Dekel et al., 1981; Ashurst, 1990], а также генетическом [Hirakawa et al., 1904; Nakase, 1994] уровнях. Результаты этих исследований подтверждают мнение Najjar и Kalin [1977] об отсутствии принципиальных различий репаративной регенерации в разных костных органах.

Результатом изменения активности регуляторных механизмов являются резорбция кортикального слоя кости и синтез новой костной ткани в области повреждения [Goransson et al., 1992]. Так, в зоне перелома наблюдается постепенное увеличение количества остеобластов [Frost, 1989]. Hyldebrandt с соавторами [1974] показали, что уже через 20-28 ч появляются вновь образовавшиеся клетки. Аналогичные данные представлены Brighton и Hant [1991].

Течение и особенности репаративного остеогенеза зависят от степени кровоснабжения [Rand, Verquist, 1991]. Как образно писал В. Д. Чаклин [1936], "без васкуляризации нет регенерации". В. И. Фишкин с соавторами [1981] отмечает двухфазную (трехфазную) реакцию регионар-

ного кровоснабжения в ответ на перелом, а также зависимость сосудистых реакций от возраста пострадавших, локализации и тяжести повреждения, срока, прошедшего с момента травмы, методов лечения и т. д.

При слабой васкуляризации и, следовательно, недостаточном парциальном давлении кислорода преобладает образование хрящевой ткани [Хэм А., Кормак Д., 1983]. В эксперименте формирование ее островков продемонстрировали Henricson [1987] и Nakase с соавторами [1994]. В дальнейшем процесс протекает по типу энхондрального окостенения [Trueta, 1963; Hulth, Olerud, 1964]. После вставания капилляров их эндотелиальные и адвентициальные клетки, а также окружающие сосуд хондробласты дифференцируются в остеобласты [Krzyzstof H., Wlodarski M., 1990]. Nakase [1994] после переломов ребер у мышей наблюдал преобладание энхондрального окостенения с 12-х сут, Henricson с соавторами [1987] при переломе большеберцовой кости крыс - с 11-х, В. Г. Гололобов [1996] после огнестрельного перелома у собак - на 45-60-е сут. В результате этого между отломками появляется костная ткань, которая, срастаясь с компактным веществом кости, объединяет отломки [Hulth, Olerud, 1964]. Одновременно происходит перестройка костной мозоли. Вновь образованные костные балочки ориентируются по направлению силовых линий [Зайченко И. Л., 1958; Хэм А., Кормак Д., 1983; Frost, 1989].

В. М. Билобрив с соавторами [1987], исследуя количественные характеристики васкуляризации кости, выявили последовательное рассасывание и прорастание сосудов во время формирования регенерата. Согласно их данным, сначала появляется грануляционная ткань, насыщенная капиллярной сетью, рассасывание которой совпадает с декальцинацией определенных участков кости, затем - хондроидная ткань с выраженной централизацией кровотока. За образованием собственно костной ткани следует кальцификация с одновременным прорастанием сосудов. На волнообразное течение васкуляризации указывают также изменения, обнаруженные на клеточном и молекулярном уровнях. В. М. Билобрив с соавторами [1987] считают, что их наблюдения свидетельствуют в пользу автоколебательного механизма васкуляризации.

Последовательность событий, разворачивающихся в процессе развития репаративного остеогенеза, по нашему мнению, следует рассматривать как местное проявление каскада адаптационных реакций, который имеет характерные (свойственные только ему) особенности структуры пространственно-временной организации функций. Так, согласно экспериментальным данным Nakase с соавторами [1994], через 12 ч после перелома признаки экспрессии костного морфогенного белка проявляются в пролиферирующей надкостнице, на 2-е сут - в фибробластах и

клетках мышечной ткани, обладающих мезенхимальными потенциями и расположенных рядом с областью травмы, с 3-х сут - в клетках надкостницы на значительном протяжении вдоль отломков, а также примыкающих к зоне перелома участках костного мозга.

Аналогичная картина последовательной смены событий выявлена и при изучении синтеза неколлагеновых матриксных белков [Nigakawa et al., 1994]. У крыс с переломом бедренной кости на 3-и сут определяется экспрессия генов остеонектина, остеопонина, остеокальцина и матриксного Gla-протеина между отломками, на 5-е - только остеонектина и матриксного Gla-протеина в области появившихся хрящевых отростков, на 7-е - остеонектина, остеопонина и остеокальцина в новообразованной костной ткани, на 15-е в той же зоне, но только остеопонина и матриксного Gla-протеина.

В соответствии с исследованиями Sandberg с соавторами [1989] у крыс в области перелома большеберцовой кости происходит последовательное изменение синтеза коллагеновых белков не только во времени, но и в пространстве. Так, в сроки до 5-х сут преобладает экспрессия генов коллагена I типа в остеогенных клетках надкостницы, а затем в хондробластах, локализованных в области надкостницы, начинается экспрессия генов коллагена II типа. На 7-е сут синтез коллагена I типа преимущественно отмечается между отломками и продолжается синтез коллагена II типа. К 14-м сут превалирует экспрессия генов синтеза коллагена I типа.

В отличие от физиологической регенерации - ремоделирования костной ткани, которое развивается в неэкстремальных условиях (на фоне обычного метаболизма), репаративный остеогенез возникает после экстремального воздействия и сопряжен со значительными сдвигами обмена в организме. Как отмечалось в предыдущей главе, при физиологической регенерации происходит "запоминание" окружающих условий в структуре костного матрикса, при этом сама область ремоделирования оказывает на метаболизм крайне незначительное влияние, которое можно не учитывать. При репаративной регенерации этот процесс протекает аналогично, то есть окружающие условия оставляют след в структуре формирующегося регенерата, однако для его превращения в функционально зрелую костную ткань необходимо их постоянное изменение, что и позволяет развиваться репаративному ответу. Область регенерации (в отличие от области ремоделирования) оказывает на обменные процессы в организме существенное влияние и в определенной степени определяет характер развития общей реакции. Следовательно, рассматривать репаративный остеогенез только местно, вне общих процессов не только нецелесообразно, но и ошибочно.

Именно последовательные регуляторные перестройки во всем организме и соответствующие им сдвиги метаболизма приводят к морфологическим изменениям в области травмы. Например, усиление митотической активности тимуса сопряжено с увеличением вокруг очага повреждения числа лимфоцитов и моноцитов [Струков А. И., 1982; Jonell, Hulth, 1979]. Причем, несмотря на то, что именно лимфоциты осуществляют иммунологический "надзор" за тканеобразованием [Кантор Х., 1987; Купер М. с соавт., 1987], эти клетки отсутствуют в зоне активного остеогенеза [Andrew et al., 1994]. Выделяемые лимфоцитами и моноцитами цитокины регулируют как костеобразовательные, так и резорбтивные процессы [Grogaard et al., 1990; Varon, 1995], а циркуляция этих клеток в организме приводит к генерализованному действию синтезируемых ими регуляторов. Например, через сутки после перелома развивается активный воспалительный процесс [McKibbin, 1978], характеризующийся локальным изменением уровня и спектра медиаторов (в том числе брадикинина и калидина), которые повышают функциональную зрелость остеокластов и остеобластов [Lener, 1995].

Несмотря на то, что травма (как и любой другой экстремальный фактор) запускает каскад последовательных реакций не только в области повреждения, но и во всем организме [Меерсон Ф. З. 1993; Einhorn, 1995; Luyten, 1995], большинство авторов при исследовании репаративной регенерации (видимо, для упрощения анализа наблюдаемых событий) искусственно вычлениают ее из общего метаболического пространства биосистемы. В результате репаративный остеогенез оказался наиболее изученным элементом всей совокупности адаптационных процессов, разворачивающихся в организме при травме. Именно поэтому в основе предлагаемых классификаций его развития положены критерии, характеризующие течение местных процессов, а общая реакция рассматривается как сопутствующая (табл. 1).

Метаболические сдвиги происходят не только в поврежденных костных органах, но и в интактных [Einhorn, 1990; Ulivieri et al., 1990; Kaaktinen et al., 1993], будучи элементом общего ответа на травму, поэтому логично предположить существование различий в реакции костной ткани тех и других. Однако при анализе литературы обращает на себя внимание тот факт, что доминирующее мнение об их однотипности затрудняет правильную интерпретацию полученных авторами результатов. Оно базируется на представлениях об идентичности изменения метаболических процессов в костной ткани разных органов при действии одних и тех же регуляторов. В пользу этого казалось бы свидетельствуют известные данные о том, что паратгормон стимулирует резорб-

## Количество стадий, выделяемых в процессе репаративного остеогенеза

Авторы	Методы исследования	Количество стадий
Зайченко И. Л., 1958	гистологические, рентгенологические	6
Слуцкий Л. И., 1969	биохимические	3
Ахо А. Я., 1972	гистологические	6
Корж А. А. с соавт., 1972	гистологические	4
Виноградова Т. П. с соавт., 1974	гистоморфологические	4
Торбенко В. П. с соавт., 1977	биохимические	4
White et al., 1977	биомеханические	4
McKibbin, 1978	гистологические	4
Ролевич И.Б., 1979	биохимические	5
Caplan, 1987	гистоморфологические	8
Frost, 1989	гистоморфологические	6
Brandeisky et al., 1989	рентгенологические, гистологические	6
Berquist, 1991	гистоморфологические	3

тивную активность зрелых остеокластов и пролиферацию их предшественников и одновременно ингибирует функциональную активность зрелых остеобластов. Соответственно масса костной ткани уменьшается [Dietrich et al., 1976]. Кальцитонин снижает функциональную активность зрелых остеокластов [Friedman, Raisz, 1965; Gaillard, 1966; Martin et al., 1966; Friedman et al., 1968; Hirsch, Tunson, 1969], а глюкокортикоиды - остеобластов. Последнее приводит к угнетению синтеза белков костного матрикса [Dietrich et al., 1979; Canalis, 1983]. Тироксин повышает резорбтивную активность остеокластов [Mundy et al., 1976; Ongphiphadhanakul et al., 1992], как и простогландины [Klein, Raisz, 1970].

Сказанное казалось бы подтверждается и многочисленными исследованиями, посвященными регуляторному воздействию цитокинов и



факторов роста на функциональное состояние костной ткани [Canalis, 1985; Gower, Hundy, 1986; Centrella et al., 1991; Monah et al., 1991; Pacifici, 1995]. Например, инсулинподобные факторы роста и костные морфогенные белки активизируют костеобразовательные процессы, а интерлейкины-1, -2, -6 и колониестимулирующий фактор роста - резорбтивные [Canalis, 1985; Gower, Hundy, 1986; Thomson et al., 1986; Horowitz et al., 1987; Monah et al., 1991], усиливающиеся также под действием брадикинина и калидина [Lener, 1995].

Таким образом, создается превратное впечатление о последовательных идентичных (по мере развития каскада) генерализованных метаболических эффектах во всех костных органах скелета. На определенную однотипность реакций организма указывают и некоторые результаты исследований минерального обмена. Так, выявлено его ускорение в течение 19 сут после перелома бедренной в большеберцовой костей [Einhorn et al., 1990], уменьшение минеральной насыщенности во всех длинных трубчатых костях в первые 12 недель после остеотомии большеберцовой кости [Kaaktinen et al., 1993], снижение минерального компонента в интактных длинных трубчатых костях на протяжении 40 сут после перелома большеберцовой [Ulivieri et al., 1990].

Однако, как уже было показано в разделе 1.1, каждый костный орган имеет свои индивидуальные особенности метаболизма фосфатов. По нашему мнению, именно на основе межорганных различий обмена происходит не генерализованное, а локальное формирование метаболического структурного "отпечатка" в тканях интактных органов, который сохраняется на долгие годы, а, возможно, и на всю жизнь. Например, согласно данным Kannus с соавторами [1994], у лиц с переломами бедренной кости десятилетней давности имеет место уменьшение минеральной насыщенности поясничных позвонков. Аналогичные наблюдения описаны Eyres и Kanis [1995], установившими пониженное содержание минералов в дистальном отделе большеберцовой кости после ее перелома в средней трети диафиза спустя 6-11 лет. Фактически это явление можно рассматривать как вариант закрепления структурного следа адаптации в пространственно-временной организации функций организма.

Таким образом, основываясь на вышеизложенном, нельзя ограничивать рассмотрение репаративного остеогенеза узкими рамками места повреждения. Поэтому далее будет представлена комплексная оценка процессов, одновременно развивающихся не только в интактных и поврежденных костных органах, но и во всем организме в целом. Частично результаты этих исследований уже рассматривались выше.

## 5.1. ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ В СКЕЛЕТЕ ПОСЛЕ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТИ КОСТЕЙ

### 5.1.1. Местная реакция

При анализе работ, посвященных репаративному остеогенезу, бросается в глаза отсутствие единого мнения по ряду ключевых вопросов, в том числе о том, какое влияние на срок консолидации отломков (то есть восстановления анатомической и функциональной целости поврежденных костей) оказывает такой фактор, как количество переломов. В рамках данной проблемы перед травматологом-ортопедом возникает следующий вопрос: отличаются ли сроки сращения при изолированных и множественных повреждениях?

Результаты исследований, посвященных решению этой задачи применительно к длинным трубчатым костям, существенно различаются. Так, например, А. С. Имамалиев с соавторами [1981], Konzert-Wenzel [1974], Stoner и Jates [1980] полагают, что при полифрактурах консолидация происходит медленнее, объясняя это биохимическими сдвигами в организме и относительным иммунодефицитом. В. К. Бецишор [1985] считает, что подобные различия связаны с неоднородностью клинического материала и применяемых методов лечения. По нашему мнению, он совершенно прав. Неоднородность групп сравнения - обязательный негативный фактор, присутствующий в любой научно-исследовательской клинической работе. Только в эксперименте можно создать условия, при которых характер воздействия, его сила, состояние животных внутри сравниваемых массивов, способы лечения переломов практически не будут отличаться.

Для ответа на вопрос о влиянии числа повреждений на сроки консолидации отломков была изучена динамика рентгенологических критериев репаративного остеогенеза у крыс с единичными и множественными остеотомиями средней трети диафиза длинных костей. Исследуемые группы и методика нанесения травмы описаны в разделе 1.1. Рентгенографию проводили сразу после операции, а затем перед выведением животных из опыта. Последнее осуществляли по скользящему графику таким образом, чтобы получить динамический ряд ежедневных наблюдений (не менее трех) в течение 60 сут. Для оценки динамики репаративной регенерации использовали следующие рентгенологические показатели: визуализация линии перелома, признаки остеопороза, обызвествление фиброзно-хрящевой мозоли, формирование первичной кос-

тной мозоли и ее ремоделирование. При статистической обработке данных вычисляли вероятность появления каждого из них на каждый день наблюдения. Динамические ряды сглаживали методом вычисления скользящей средней по трем точкам для того, чтобы получить среднестатистическую картину изменения частоты выявления каждого из перечисленных признаков.

Для определения влияния числа остеотомий на сроки восстановления целостности костей сопоставлена динамика рентгенологической картины области остеотомии правого бедра животных после изолированной и множественной операционных травм. Установлено, что ее линия при единичном повреждении перестает просматриваться через  $31 \pm 7$  сут, а при множественном - через  $32 \pm 7$  сут (рис. 13). Явления остеопороза визуализируются тоже практически одновременно (через  $13 \pm 4$  и  $11 \pm 5$  сут соответственно). В дальнейшем (с  $33 \pm 7$  сут при изолированной и с  $35 \pm 8$  сут при множественной травме) вероятность его обнаружения уменьшается, а затем снова увеличивается при полифрактурах с 43-х и при монофрактурах с 54-х сут до окончания срока наблюдения. Иначе говоря, активация процессов деминерализации костей, связанная с началом ремоделирования костной мозоли, при множественных переломах проявляется несколько раньше.

Обызвествление фиброзно-хрящевой мозоли при изолированном переломе начинается с  $8 \pm 3$ , а при множественных - с  $7 \pm 3$  сут, образование отчетливо определяемой первичной костной мозоли - с  $24 \pm 4$  и  $23 \pm 4$  сут соответственно (рис. 13). Рентгенологические показатели ее перестройки в функционально зрелую костную ткань при множественных переломах выявляются несколько раньше (44-е сут) по сравнению с изолированными (52-е сут).

Таким образом, сроки манифестации большинства рентгенологических критериев репаративного процесса при моно- и полифрактурах практически не отличаются. Обнаружена лишь незначительная разница во времени появления признаков перестройки первичной костной мозоли, а также связанного с ней остеопороза.

Согласно результатам исследований Г. Д. Никитина с соавторами [1983], у пациентов с множественной травмой сроки консолидации одноименных костей разных конечностей не совпадают, проведенная же нами сравнительная динамика рентгенологической картины в условиях эксперимента этих различий не выявила. Так, линия остеотомии на рентгенограммах правой и левой бедренных костей перестает проследиваться на  $31 \pm 8$  сут (рис. 13). Остеопороз определяется с  $35 \pm 8$  (правая) и  $34 \pm 9$  сут (левая), достигая минимальных значений на 43-е сут, после

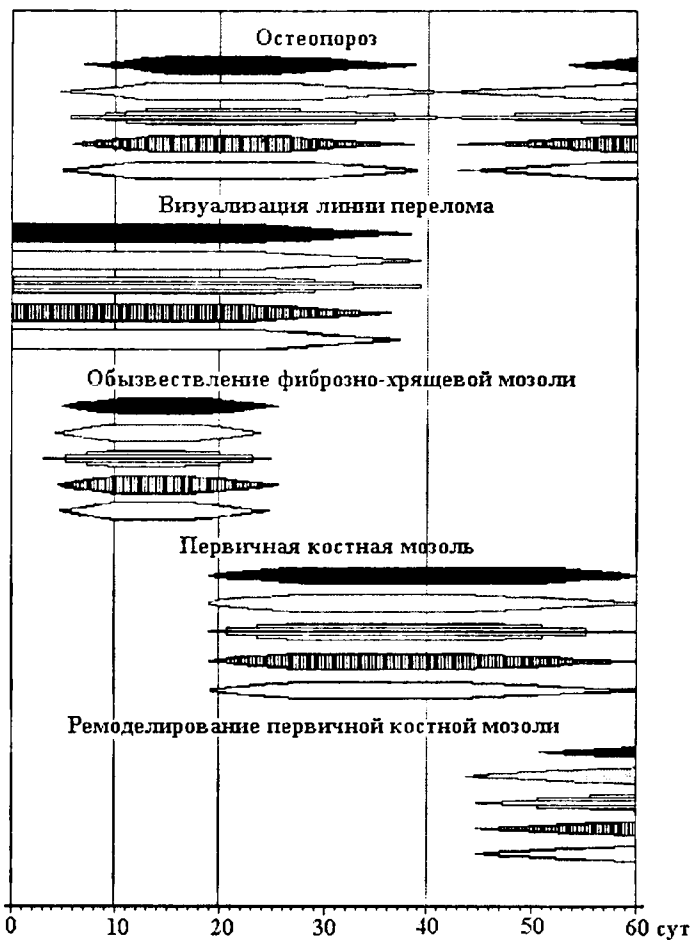


Рис. 13. Сроки появления и исчезновения рентгенологических признаков восстановления целостности длинных трубчатых костей.

Одиночная остеотомия:

■ - правая бедренная кость;

Множественные остеотомии:

▭ - правая бедренная кость,

▭ - левая бедренная кость,

▭ - правая большеберцовая кость,

▭ - левая большеберцовая кость.

◀▶ - признак определяется на всех рентгенограммах.

чего частота остеопороза снова нарастает. Обызвествление фиброзно-хрящевой мозоли на рентгенограммах обеих бедренных костей отмечается на  $7\pm 3$  сут, образование первичной костной мозоли - на  $23\pm 4$  сут. Процесс их ремоделирования начинается на 44-е сут. Анализ динамики рентгенологической картины на примере остеотомий правой и левой большеберцовых костей также не выявил существенных отличий в сроках появления и исчезновения отдельных показателей.

В связи с тем, что в динамике восстановления целостности одноименных костей при множественных переломах различий не обнаружено, для сопоставления этого процесса в разноименных костях результаты усреднялись. Линия перелома на рентгенограммах бедренных костей перестает прослеживаться на  $31\pm 8$  сут, большеберцовых - на  $29\pm 7$  сут. Признаки остеопороза начинают определяться на  $10\pm 6$  и  $11\pm 6$  сут соответственно. Снижение вероятности манифестации данного рентгенологического критерия отмечается на  $35\pm 8$  сут для бедренных костей (до минимальных значений на 43-е сут) и на  $31\pm 9$  сут для большеберцовых (до минимальных значений на 40-е сут) В дальнейшем частота выявления остеопороза снова нарастает. Обызвествление фиброзно-хрящевой мозоли начинается на  $7\pm 3$  сут и первичной костной мозоли - на  $23\pm 4$  сут, а процесс ее ремоделирования - с 44-х сут на рентгенограммах бедренных костей и с 45-х - большеберцовых. Таким образом, в условиях данного эксперимента при множественной травме сроки консолидации отломков не только одноименных, но и разноименных длинных трубчатых костей не имеют существенных различий.

Анализ литературы показал, что постоянство динамики не зависит от тяжести повреждений. В этой связи интересно привести результаты исследований И. Б. Погожева [1985], касающиеся вирусного гепатита. На основании математического моделирования относительного клинического индекса автор представил "универсальную" кривую динамики этого заболевания при его гладком (без осложнений) течении. Он подчеркивает, что сроки изменения направления кривой зависят не от тяжести болезни, а от наличия осложнений. Еще более ярким, на наш взгляд, примером постоянства динамики и длительности процессов является внутриутробное развитие плода.

Подобное явление - манифестация одной из важнейших особенностей открытых систем, развитие которых подчиняется принципу эквивалентности. В соответствии с ним при нарушении динамического равновесия в биосистеме его восстановление определяется исключительно параметрами последней вне зависимости от времени и исходных условий [Берталанфи Л., 1969].

Основываясь на вышеизложенном, рассмотрим причину продолжающихся попыток не только научно обосновать возможность ускорения остеогенеза, но и представить данные о положительном эффекте. По нашему мнению, в основе этого лежит неправильная оценка результатов исследований, связанная с интерпретацией термина "заживление перелома". В большинстве случаев в клинической практике под этим понимают сроки его исчезновения на рентгеновских снимках и возвращение к трудовой деятельности. Если же трактовать данный процесс как полное восстановление анатомической и функциональной структуры органа, то ускорить его невозможно.

Для каждого типа биосистемы существует свой внутренний масштаб времени, который зависит от структуры пространственно-временной организации ее функций. При этом каждому уровню (молекулярному, субклеточному, клеточному, тканевому, органному) свойственен свой диапазон биологических ритмов [Катинас Г. С., 1980]. Величина единицы (масштаба) биологического времени определяется тем ритмом, который в наибольшей степени отражает общее интегральное поведение данной конкретной биосистемы и является биологически важным для ее существования, выживания и развития [Романов Ю. А., 1980]. Поэтому восстановление равновесия (консолидация отломков) должно произойти за определенное количество единиц внутреннего масштаба времени, в противном случае биосистема разрушится частично (осложнение) или полностью (смерть).

Какие же механизмы лежат в основе одновременного восстановления анатомической и функциональной целостности органов? Как отмечает С. И. Степанова [1986], асимметрия тканевого роста определяется локальным преобладанием анаболических и катаболических процессов. Нами экспериментально установлено (см. раздел 1.1), что степень однотипности метаболизма фосфатов минерального матрикса в костных органах непостоянна, наблюдается то ее увеличение, то уменьшение или, другими словами, выраженность асимметрии обменных процессов во времени меняется.

Для детального исследования формирования регенерата и его асимметрии использовали метод компьютерной рентгенопланиметрии. Рентгенограммы поврежденных костей вводили в память компьютера аппаратно-программного комплекса обработки изображений IBAS-2000 (ФРГ) через телекамеру. Как уже отмечалось выше, рентгенографический контроль проводили в день операции, а затем в различные сроки в течение 60 сут. Оценивали площадь проекции бедренных и большеберцовых костей. Математические модели динамики репаративного остео-

генеза получали аппроксимацией динамических рядов сплайнами по методу наименьших квадратов [Де Бор К., 1985].

Как видно из графиков (рис. 14), изменение площади рентгенологической тени бедренных и большеберцовых костей происходит в колебательном режиме преимущественно с циркасептанной длиной волны. Величина тренда во всех случаях резко нарастает до 30-х сут (в среднем на 30%), после чего постепенно снижается. Представленный материал позволяет утверждать, что формирование тканевых структур в процессе репаративной регенерации протекает преимущественно с циркасептанной (околонеделной) периодичностью и, следовательно, половину периода преобладают явления костеобразования, а половину - резорбции. За этот временной интервал площадь рентгенологической тени и соответственно масса кости изменяются в пределах до 40% от исходной величины. Таким образом, замена одних тканевых структур другими имеет циркасептанную периодичность.

Обращает на себя внимание тот факт, что нарастающие и затухающие по величине амплитуды колебания площади тени в разноименных костях на одной конечности разнонаправлены, а именно, если в бедренной кости наблюдаются усиливающиеся колебания, то в большеберцовой - ослабевающие. Полученные данные свидетельствуют об определенной асимметрии процессов костеобразования. В связи с этим нами была предпринята попытка дать хронобиологическую оценку динамики степени асимметрии тканевого роста по изменению соотношения площадей рентгенологических теней поврежденных костей при множественных остеотомиях. Рассматривали три вида симметрии (рис. 15).

А. Зеркальная (правая-левая половины тела) - ось симметрии соответствует центральной сагиттальной оси тела (соотношение площадей правой и левой бедренных костей, правой и левой большеберцовых костей).

Б. Зеркальная (сегменты расположены дистально-проксимально) - ось симметрии перпендикулярна продольной оси задней конечности и проходит через середину коленного сустава (соотношение площадей правых большеберцовой и бедренной костей; левых большеберцовой и бедренной костей).

В. Радиальная - центр симметрии лежит на пересечении центральной сагиттальной линии и перпендикулярной к ней оси, проходящей через оба коленных сустава (соотношение площадей левой большеберцовой и правой бедренной костей; правой большеберцовой и левой бедренной костей).

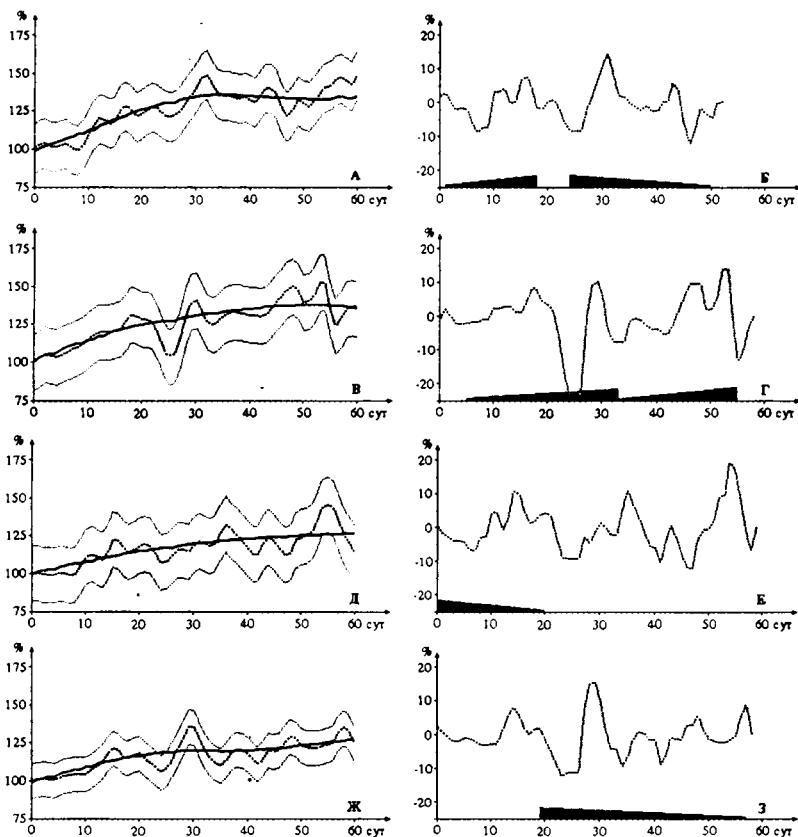


Рис. 14. Результаты математического моделирования динамики площади рентгенологической тени бедренных и большеберцовых костей при множественных остеотомиях у крыс (% к исходной величине) по горизонтальной оси - срок после травмы (сут), по вертикальной оси - площадь рентгенологической тени костей (% к исходному уровню). А, Б - правая бедренная кость; В, Г - левая бедренная кость; Д, Е - правая большеберцовая кость; Ж, З - левая большеберцовая кость.

На графиках А, В, Д, Ж

- - тренд (параметры модели  $P=0,0005$ );
- ..... - сглаживание сплайнами с параметрами модели  $P=0,6$ ;
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ )

На графиках Б, Г, Е, З

- ..... - колебательная составляющая;
- ▴ - нарастающие по величине амплитуды колебания;
- ▾ - затухающие по величине амплитуды колебания.



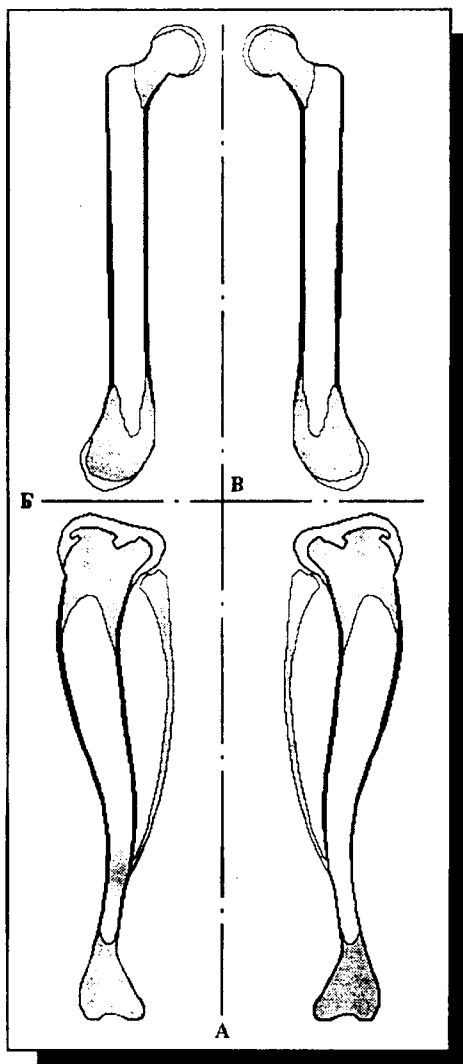


Рис. 15. Варианты симметрии

А - зеркальная симметрия (ось симметрии соответствует центральной сагиттальной оси тела); Б - зеркальная симметрия (ось симметрии перпендикулярна продольной оси задней конечности и проходит через середину коленного сустава); В - радиальная симметрия (центр симметрии лежит на пересечении центральной сагиттальной и перпендикулярной к ней оси, проведенной через оба коленных сустава).

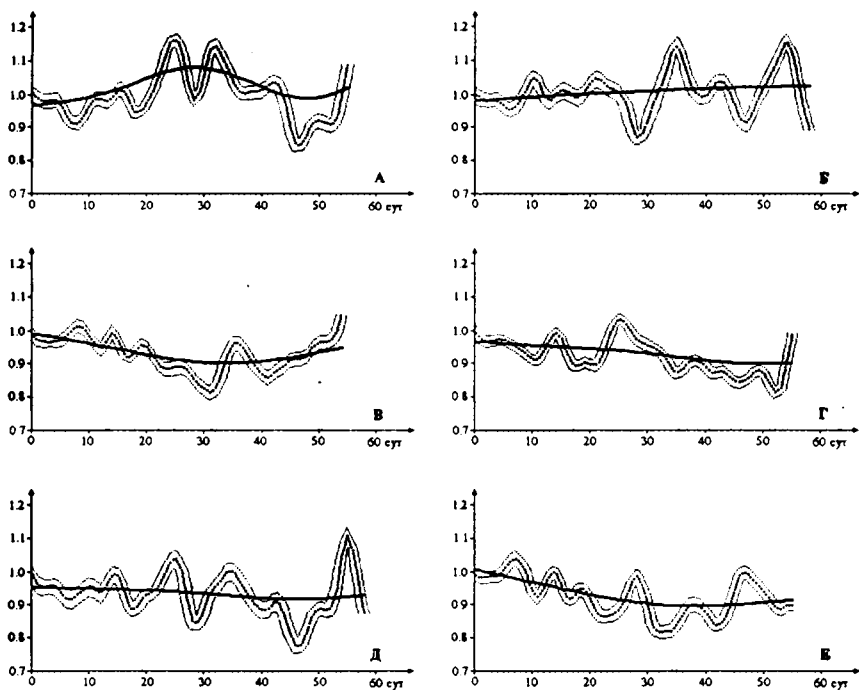


Рис. 16. Результаты математического моделирования динамики соотношения площадей рентгенологических теней бедренных и большеберцовых костей при множественных остеотомиях у крыс по вертикальной оси - отношение площадей рентгенологических теней, по горизонтальной оси - срок с момента травмы (сут).

А - правая и левая бедренные кости; Б - правая и левая большеберцовые кости; В - правые большеберцовая и бедренная кости; Г - левые большеберцовая и бедренная кости; Д - правая большеберцовая и левая бедренная кости; Е - левая большеберцовая и правая бедренная кости.

— - тренд (параметры модели  $P=0,0001$ );  
 ..... - сглаживание сплайнами с параметрами модели  $P=0,8$ ;  
 ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

Как видно из рис. 16, 17, степень асимметрии при любых вариантах сопоставлений колеблется с циркасепантной периодичностью вокруг тренда, величина которого также непостоянна. Таким образом, при всех видах симметрии в сравниваемых костных органах наблюдается попеременное преобладание образования и резорбции костной ткани и, следовательно, аналогичные колебания поступления пластического веще-

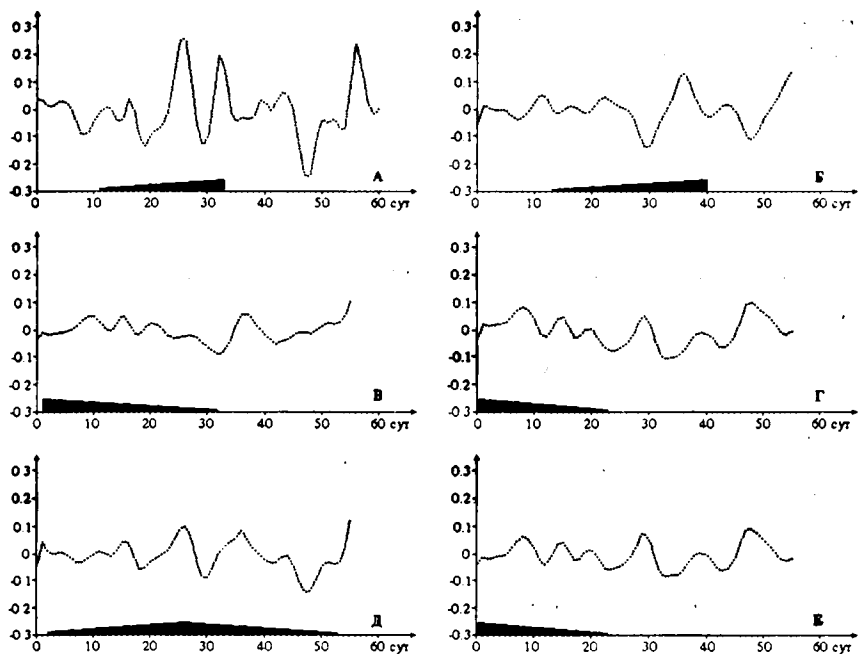


Рис. 17. Результаты математического моделирования динамики соотношения площадей рентгенологических теней бедренных и большеберцовых костей при множественных остеотомиях у крыс (колебательная кривая, полученная после вычитания тренда) по вертикальной оси - отношение площадей рентгенологических теней, по горизонтальной оси - срок с момента травмы (сут).

А - правая и левая бедренные кости; Б - правая и левая большеберцовые кости; В - правые большеберцовая и бедренная кости; Г - левые большеберцовая и бедренная кости; Д - правая большеберцовая и левая бедренная кости; Е - левая большеберцовая и правая бедренная кости.

▲ - нарастающие по величине амплитуды колебания;  
 ▼ - затухающие по величине амплитуды колебания.

ства и энергии. Как отмечает В. И. Федоров [1973], подобное перераспределение обеспечивает сменяющееся превалирование дифференцировки и пролиферации в различных участках как отдельных органов, так и организма в целом.

Почему же это происходит или, другими словами, что приводит к замедлению процессов тканеобразования в одной зоне и активации в симметричной ей, где ранее они были менее интенсивны? Рассмотрим

эту проблему с позиций теории систем на примере используемой модели множественной травмы. Область местной реакции состоит соответственно количеству остеотомий из 4 подсистем (1а, 1б, 1в, 1г), а область общей реакции - это весь остальной организм, который определим как подсистему 2 (окружающая среда для подсистем 1а, 1б, 1в и 1г) (рис. 18). Подсистема 2 взаимодействует с подсистемами области местной реакции по принципу обратной связи. В момент травмы из них поступает информация в виде сигналов, которыми являются различные метаболиты, нервные импульсы и другие материальные носители. В результате происходит изменение величины параметров подсистемы 2. В связи с тем, что каждый из четырех компонентов выдвигает свои "требования", определяемые особенностями и характером повреждения, подсистема 2 реагирует на них компромиссным вариантом, обеспечивая возможности репарации всех четырех подсистем одновременно. При этом всегда имеют место неравные внешние условия для процессов репаративной регенерации в каждом из участков местной реакции, что и определяет разную активность тканеобразования в них.

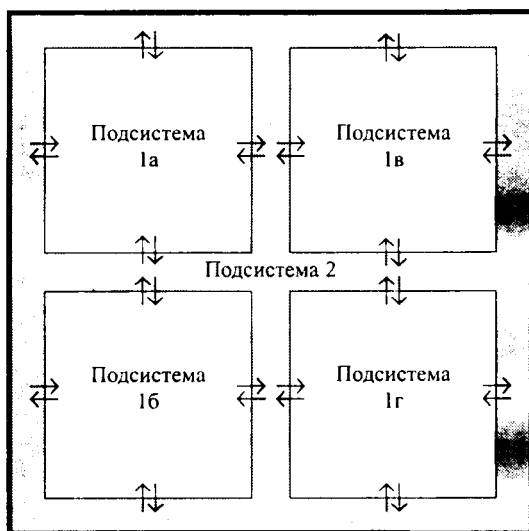


Рис. 18. Взаимодействие местных и общих процессов.

подсистемы 1 (а, б, в, г) - локальные очаги повреждения;  
подсистема 2 - организм в целом.

↔ - информационные потоки;

Те подсистемы, которые находятся в более благоприятной ситуации, начинают развиваться активной. Однако это опережение приводит к тому, что в какой-то момент времени им требуются новые условия внешней среды (дальнейшее изменение подсистемы 2), которые еще не наступили, так как остальные подсистемы не достигли этого уровня. Поэтому в них тканеобразование замедляется, а в "отстающих" относительно ускоряется. Таким путем происходит выравнивание сроков получения конечного результата.

Подобная гипотеза позволяет объяснить не только асимметричное развитие процессов репаративной регенерации, но и тот факт, что при множественной травме сроки консолидации костей одинаковы. Другими словами, имеет место подстройка функционирования различных структур друг к другу, так как регуляция этих процессов осуществляется на уровне всего организма. Иначе невозможно одновременно создать такие условия (например, гормональной регуляции), которые будут оптимальными для подсистемы, где заканчивается формирование костной мозоли, и для той, где начинается образование фиброзно-хрящевой.

### **5.1.2. Хронобиологические характеристики обмена фосфатов в минеральном матриксе костной ткани**

Как было показано выше (в разделе 3.2), фосфаты, наряду с кальцием, являются основными составляющими минерального матрикса. При формировании минералов, согласно данным Caverzasio и Bonjour [1996], локальное увеличение неорганического фосфата происходит в результате действия сложного механизма, обеспечивающего его перемещение из системного в скелетный внеклеточный компартмент, который функционирует в остеогенных клетках и реализует натрийзависимую доставку неорганического фосфата через плазматические мембраны. Транспортная система неорганического фосфата с его накоплением идентифицирована также в матриксных пузырьках, при этом модулирующее влияние остеотропных факторов на нее также смещено к последним. В результате гормональные и другие факторы (в том числе ионы кальция и неорганического фосфата) осуществляют прямую регуляцию механизма транспорта неорганического фосфата не только в остеогенных клетках, но и в матриксных пузырьках.

Г. П. Красовская [1955] разработала методику оценки скорости обмена фосфатов с использованием двухзамещенного фосфата натрия, ме-

ченного  $^{32}\text{P}$ , для определения относительной удельной радиоактивности. Расчет этого показателя проводится по следующей формуле:

$$\text{ОУР} = \frac{\text{УР}_{\text{кости}}}{\text{УР}_{\text{крови}}},$$

где ОУР - относительная удельная радиоактивность; УР - удельная радиоактивность.

Удельная радиоактивность рассчитывается по формуле:

$$\text{УР}_{\text{ткани}} = \frac{\text{число радиоактивных импульсов в 1 мин}}{\text{содержание фосфатов в миллиграмме на грамм ткани}}$$

Фосфаты определяют по методу Фиске и Себерроу [Предтеченский В. Е., 1964].

По-видимому, в настоящее время это один из немногих подходов, позволяющих оценить характер функционирования механизма, обеспечивающего транслокацию неорганических фосфатов из системного компартмента в костный на органном уровне. Детально этот метод описан нами ранее [Аврунин А. С., 1998].

В разделе 1.1 были рассмотрены различия метаболизма на уровне костных органов. Остановимся на полученных данных более детально. Обмен фосфатов оценивали в обеих бедренных, большеберцовых и плечевых костях у животных с единичными (174) и множественными (169) остеотомиями. Исследование проводили ежедневно в течение 60 сут после нанесения повреждения.

Напомним, что независимо от числа остеотомий содержание фосфатов и скорость их обмена с кровью во всех исследованных костях меняются волнообразно с циркасептанной или кратной ей периодичностью вокруг трендов. При этом выявлены существенные отличия параметров колебательного процесса (табл. 2). Так, после единичных повреждений амплитуда и период колебаний содержания фосфатов оказались выше в минеральном матриксе костей правой половины скелета, а после политравмы - в правой плечевой кости (по U-критерию Вилкоксона-Манна-Уитни,  $P < 0,05$ ). Таким образом, в костях правой половины скелета интенсивность обмена фосфатов выше, чем в левой.

Таблица 2

**Параметры колебаний содержания фосфатов и скорости их обмена  
в минеральном матриксе**

Наименование кости	Количество волн	Период (сут)	Амплитуда*
<b>моноконтравма</b>			
<b>содержание фосфатов в минеральном матриксе</b>			
Правая плечевая	8	6,6**; $\sigma=2,7$	3,4; $\sigma=1,9$
Левая плечевая	10	5,6; $\sigma=2,0$	2,2; $\sigma=0,7$
Правая бедренная	7	7,6; $\sigma=3,0$	2,8; $\sigma=1,9$
Левая бедренная	10	5,2; $\sigma=1,8$	2,1; $\sigma=0,8$
Правая большеберцовая	7	7,6; $\sigma=4,6$ ;	3,0; $\sigma=1,1$
Левая большеберцовая	8	6,5; $\sigma=2,5$	2,5; $\sigma=1,2$
<b>скорость обмена фосфатов в минеральном матриксе</b>			
Правая плечевая	6	7,5; $\sigma=3,0$	1,0; $\sigma=1,1$
Левая плечевая	7	7,3; $\sigma=3,7$	0,8; $\sigma=0,6$
Правая бедренная	9	6,1; $\sigma=3,0$	0,4; $\sigma=0,6$
Левая бедренная	6	9,0; $\sigma=2,5$	1,2; $\sigma=0,7$
Правая большеберцовая	7	7,6; $\sigma=2,2$	1,0; $\sigma=0,4$
Левая большеберцовая	7	7,6; $\sigma=2,2$	1,0; $\sigma=0,5$
<b>политравма</b>			
<b>содержание фосфатов в минеральном матриксе</b>			
Правая плечевая	5	11,6; $\sigma=2,9$	3,8; $\sigma=0,4$
Левая плечевая	7	8,0; $\sigma=3,1$	2,5; $\sigma=0,6$
Правая бедренная	9	5,7; $\sigma=1,8$	2,5; $\sigma=1,4$
Левая бедренная	10	5,9; $\sigma=1,9$	2,5; $\sigma=1,1$
Правая большеберцовая	8	6,6; $\sigma=3,3$	2,3; $\sigma=1,4$
Левая большеберцовая	10	5,7; $\sigma=1,9$	1,7; $\sigma=0,9$
<b>Скорость обмена фосфатов в минеральном матриксе</b>			
Правая плечевая	7	8,0; $\sigma=3,6$	1,9; $\sigma=1,1$
Левая плечевая	7	7,6; $\sigma=2,2$	1,0; $\sigma=0,4$
Правая бедренная	7	7,9; $\sigma=3,8$	0,4; $\sigma=0,4$
Левая бедренная	8	7,4; $\sigma=2,0$	0,5; $\sigma=0,6$
Правая большеберцовая	8	7,3; $\sigma=2,4$	0,8; $\sigma=0,9$
Левая большеберцовая	8	7,4; $\sigma=2,6$	1,4; $\sigma=1,6$

**Примечание:** \* - амплитуда колебаний содержания фосфатов выражается в мг/г ткани, а амплитуда скорости их обмена - в относительных единицах;

\*\* - среднее значение параметра; его среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ )

## 5.2. ЗАКОН РАЗВИТИЯ МЕСТНОЙ РЕАКЦИИ

Детальный анализ трендовых характеристик обмена фосфатов, полученный аппроксимацией результатов исследования сплайнами, показал, что в минеральном матриксе интактных длинных трубчатых костей у крыс с момента остеотомии правой бедренной кости до 12-х сут наблюдается наибольшая межорганный рассогласованность обменных процессов (рис. 19). В правой плечевой кости содержание фосфатов снижается без изменения активности их обмена (то есть разрушение минеральных структур может происходить без ускорения метаболизма), а в левой поддержке одного и того же уровня фосфатов осуществляется при увеличении скорости их обмена, то есть интенсивная перестройка минеральных структур возможна без изменения уровня фосфатов.

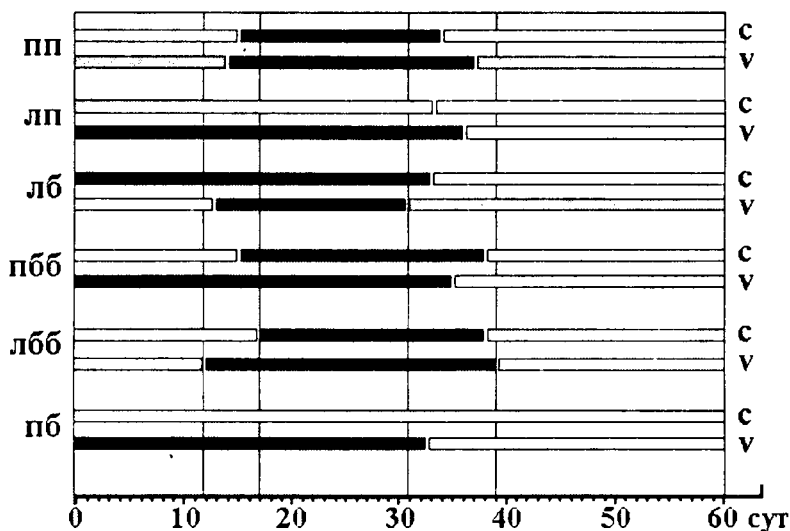


Рис. 19. Характер изменения трендов обмена фосфатов в минеральном матриксе длинных трубчатых костей при единичной остеотомии правой бедренной кости у крыс.

С - содержание фосфатов, V - скорость обмена фосфатов, пп - правая плечевая кость, лп - левая плечевая кость, пб - правая бедренная кость, лб - левая бедренная кость, пбб - правая большеберцовая кость, лбб - левая большеберцовая кость.

- снижение;
- без изменений;
- увеличение.



В левой бедренной кости концентрация фосфатов возрастает на фоне замедления их обмена (преобладание формирования минеральных структур при меньшем включении в минеральный матрикс поступающих из кровотока фосфатов), в правой большеберцовой отмечено падение их уровня на фоне усиления обмена, а в левой тот и другой показатель снижаются.

С 12-х по 17-е сут происходит перестройка минерального метаболизма, приводящая к межорганной синхронизации обмена (с 18-х по 30-х сут). Последний характеризуется увеличением как содержания фосфатов, так и скорости их обмена. С 31-х по 39-е сут констатирована новая перестройка (увеличивается межорганная рассогласованность), в результате которой с 40-х сут и до конца срока наблюдения в интактных костях наступает снижение обоих показателей.

Таким образом, при остеотомии правого бедра сопряженность изменений долгосрочных хронобиологических характеристик обмена минерального матрикса (содержание фосфатов и скорость их обмена) в интактных костях зависит от срока, прошедшего с момента операции. Необходимо подчеркнуть, что изменения изучаемых показателей в правой большеберцовой кости повторяли картину, характерную для поврежденной бедренной кости, но были менее выражены.

При аппроксимации результатов исследования полиномиальной моделью установлено, что в большеберцовой кости на стороне остеотомии изменение содержания фосфатов описывается математической моделью полиномиального вида третьей степени:

$$Y=a + bX + cX^2 + dX^3.$$

А в обеих плечевых, а также левых бедренной и большеберцовой костях достаточным является описание полиномиальной моделью первой степени:

$$Y=a + bX.$$

Результаты моделирования свидетельствуют о том, что в близлежащей к поврежденному сегменту интактной кости (правая большеберцовая) уровень фосфатов падает с момента травмы до 21-х сут, после чего происходит его повышение с максимумом на 45-е сут с последующим повторным снижением до конца срока наблюдения. В дистантных костях (обеих плечевых, левых бедренной и большеберцовой) подобные изменения не прослеживаются.

При сопоставлении этих данных с гистоморфологическими и рентгенологическими характеристиками репаративного процесса найдено, что первое уменьшение содержания минеральных фосфатов в большеберцовой кости на стороне остеотомии совпадает по времени с рассасыванием минерального матрикса в области повреждения, когда превалируют процессы резорбции костной ткани и образования фиброзно-хрящевой мозоли. Увеличение их концентрации хронологически сопряжено с формированием костной мозоли, где ведущую роль играет отложение минералов. На стадии ее ремоделирования в области остеотомии преобладают процессы рассасывания минеральных структур, аналогичная картина наблюдается и в близлежащей большеберцовой кости. Таким образом, в костной ткани интактного соседнего сегмента конечности происходят биохимические изменения минерального обмена, характерные для поврежденного участка (табл. 3). По-видимому, это обеспечивается действием различного рода коротко- и среднестантных регуляторов, а также продуктов распада, метаболитов, то есть сигналов, по-

Таблица 3

**Сопряженность изменений содержания фосфатов в минеральном матриксе в зоне остеотомии бедра и большеберцовой кости на той же стороне**

Срок (сут)	Динамика содержания фосфатов в большеберцовой кости	Этап репаративной регенерации и направленность минерального обмена в зоне остеотомии бедренной кости
0-е 21-е	снижение	резорбция костной ткани и образование фиброзно-хрящевой мозоли (преобладают процессы резорбции минерального матрикса)
22-е 45-е	увеличение	появление костной мозоли (преобладают процессы минерализации, то есть формирования минерального матрикса)
46-е 60-е	снижение	ремоделирование костной мозоли (преобладают процессы рассасывания минерального матрикса с последующей перестройкой костной ткани)

ступающих из зоны повреждения. Поскольку в отдаленных костях наблюдается иная картина, можно утверждать, что это явление носит местный, а не генерализованный характер.

Анализ литературы показывает, что не только при травме, но и при других процессах проявляется аналогичный тип реакции. Например, он отмечен в интактной ткани вокруг опухоли, на значительном расстоянии от видимых границ которой найдены биохимические сдвиги, свойственные данному образованию. По данным В. С. Шапота [1974], в нормальной печеночной ткани, как и в гепатоме, подавлен синтез каталазы, аргиназы, глюкокиназы, глюкозо-6-фосфагазы и увеличены содержание и активность изоэнзима 3-гексокиназы. В другой своей работе [1975] он пишет, что специфической формой действия новообразования на интактные ткани является изменение их биохимических характеристик таким образом, что они уподобляются самой опухоли. Эта область названа опухолевым полем. Здесь отсутствуют морфологические признаки злокачественной перестройки, а наблюдаемые биохимические изменения обусловлены влиянием на клетки регуляторных факторов, продуцируемых опухолью и поступающих в кровотоки [Ивашкин В. Т. с соавт., 1987].

По аналогии с опухолевым полем целесообразно выделить зону, в которой происходят описанные выше изменения минерального обмена, и назвать ее травматическим полем.

**Травматическое поле** - это близлежащая к поврежденному участку область, где при отсутствии макроморфологических изменений выявляются те же специфические для репаративного процесса биохимические реакции, что и в зоне повреждения.

Н. Н. Василевский и В. В. Трубачев [1977] отмечают, что в любой биосистеме имеется множество разнообразных взаимодействующих друг с другом специфических и неспецифических механизмов. В силу комбинационного эффекта в относительно большой системе взаимодействий становится возможным существование огромного спектра состояний, что придает ей динамичность, гибкость, индивидуальность. Элементарно детерминированный процесс управляется посредством информации, заключенной в специфических (специализированных) факторах, таких как рецепторные, нервные сигналы, гормоны, метаболиты и так далее. Как пишет Ф. И. Фурдуй [1986], при слабой связи контуров регуляции процессы в них выступают как равноправные, что выражается во взаимной и автономной синхронизации, а при сильной более мощный навязывает свой ритм другому, то есть происходит явление захвата частоты или, другими словами, углубление доминантной соподчиненности органов.

Вполне понятно, что процессы репаративной регенерации и канцерогенеза относятся к более мощным. Под воздействием поступающей из этих локусов информации модифицируется и характер функционирования клеток в близлежащих интактных тканях. Подобные изменения носят адаптационный характер. Мнение об их адаптационной сути совпадает с представлениями Т. Уотермана [1971], утверждающего, что гомеостаз по своей природе динамичен, так как физиологические стационарные состояния нельзя свести лишь к пассивному сопротивлению или к подчинению тем или иным воздействиям. Они являются результатом компенсаторных регулировок, активно программирующихся в организме в ответ на всю совокупность информации, которую он получает.

Следует ожидать, что после затухания патологического очага в зоне повышенного информационного давления биохимические процессы возвращаются к исходным, восстанавливается гомеостатическое равновесное состояние [Эшби У. Р., 1962], если не происходит качественных изменений в системе [Prigogine, Stengers, 1984]. Таким образом, вокруг очага локальной патологии в морфологически интактных тканях формируется специфическое поле со сходными биохимическими сдвигами.

Эти изменения являются частным случаем сформулированного нами закона [Аврунин А. С., Корнилов Н. В., 1991]: **ЛОКАЛЬНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ОЧАГ ЯВЛЯЕТСЯ ИСТОЧНИКОМ ИНФОРМАЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМОЙ ПОСРЕДСТВОМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И ФОРМИРУЮЩЕЙ ПОЛЕ ПОВЫШЕННОГО ИНФОРМАЦИОННОГО ДАВЛЕНИЯ, БЛАГОДАРЯ ЧЕМУ В ОКРУЖАЮЩЕЙ ИНТАКТНОЙ ТКАНИ НАБЛЮДАЮТСЯ БИОХИМИЧЕСКИЕ СДВИГИ, АНАЛОГИЧНЫЕ ТАКОВЫМ В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ОЧАГЕ.**

При анализе общих и местных процессов в организме основное внимание уделяется их взаимному влиянию [Вайль С. С., 1954]. Рассмотрим структуру развития местной реакции на примере единичной остеотомии. Как известно, под влиянием травматического воздействия возникает зона морфологических нарушений тканевой архитектоники, активируются репаративные процессы и в конечном итоге восстанавливается структурная и анатомическая целостность кости [Хэм А., Кормак Д., 1983].

Область местной реакции можно разделить на три зоны (рис. 20). Первая характеризуется необратимыми, вторая (окружающая первую) - обратимыми реактивными сдвигами, такими, например, как сосудистые реакции, отек тканей, их лейкоцитарная инфильтрация и т. д. Обе они легко выявляются общепринятыми гистологическими методами [Шехтер А. Б., Серов В. В., 1991]. В третьей зоне, расположенной вокруг второй, наблю-

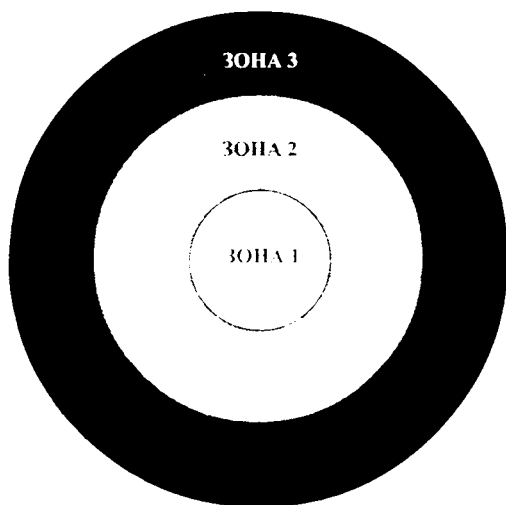





Рис. 20. Зоны развития местной реакции.

-  - необратимые изменения тканей;
-  - реактивные обратимые изменения тканей;
-  - обратимые изменения на уровне биохимических маркеров.

даются обратимые тонкие биохимические сдвиги, аналогичные процессам в основном очаге, но значительно менее выраженные.

Очевидно, границы местного ответа можно определить на основании данных о протяженности изменения реакции его маркеров в интактных тканях. На этом строится принцип разграничения местного и общего в биосистеме. Закон развития местной реакции сформулирован на основе исследований, проведенных на органном уровне. Однако не вызывает сомнений, что он должен реализовываться и на клеточном уровне.

### 5.3. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗВИТИЯ КАСКАДА АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ В СКЕЛЕТЕ НА ВНУТРИОРГАННОМ УРОВНЕ

Исследование адаптационной перестройки метаболизма костной ткани на внутриорганном уровне проводили, оценивая динамику минераль-

ной плотности и толщины (размеров) отдельных участков костных органов у животных с остеотомией правой бедренной кости (рис. 21).

На рентгенограммах правой бедренной кости зоны интереса в кортикальном слое (10) и периостальной мозоли (8) выделяли через каждые 5 мм, начиная от линии перелома, в обе стороны, на рентгенограммах правой большеберцовой кости в кортикальном слое оценивалось 10 зон с шагом 5 мм. На рентгенограммах XI и XII хвостовых позвонков измеряли поперечные размеры в двух участках (проксимальном и дистальном) и оптическую плотность в четырех.

Рентгенологическое исследование у животных с изолированной остеотомией проводили в стандартных условиях под наркозом (3,0 мл 1%-ного гексенала внутривенно) в боковой проекции на рентгеновском аппарате Электроника-100 при постоянных технических характеристиках работы прибора (напряжение, сила тока, фокусное расстояние, время выдержки) и одинаковом режиме обработки рентгеновской пленки.

Определение оптической плотности и размеров исследованных участков производили на микрофотометре МФ-4 методом, основанным на ослаблении светового потока при прохождении через рентгеновскую пленку. Мощность светового потока, улавливаемую селеновым фотоэлементом, регистрировали на миллиамперметре и выражали в миллиамперах. Размеры исследуемых участков оценивали в миллиметрах.

Для стандартизации результатов рентгеноденситометрии использовали десятиступенчатый металлический клин, изображение которого имелось на каждой рентгенограмме. Перерасчет производился по формуле:

$$y = a + bx,$$

где:  $y$  - стандартизированные данные рентгеноденситометрии;  $x$  - исходное значение;  $a, b$  - коэффициенты аппроксимации результатов денситометрии клина полиномом первой степени,  $a$  - начальная ордината,  $b$  - угловой коэффициент.

Оптическую плотность и размеры указанных участков периостальной мозоли выражали в процентах от средних дооперационных значений оптической плотности и толщины кортикального слоя исследуемой кости соответственно, а результаты оценки остальных участков длинных костей и позвонков - в процентах от дооперационного уровня данного показателя.

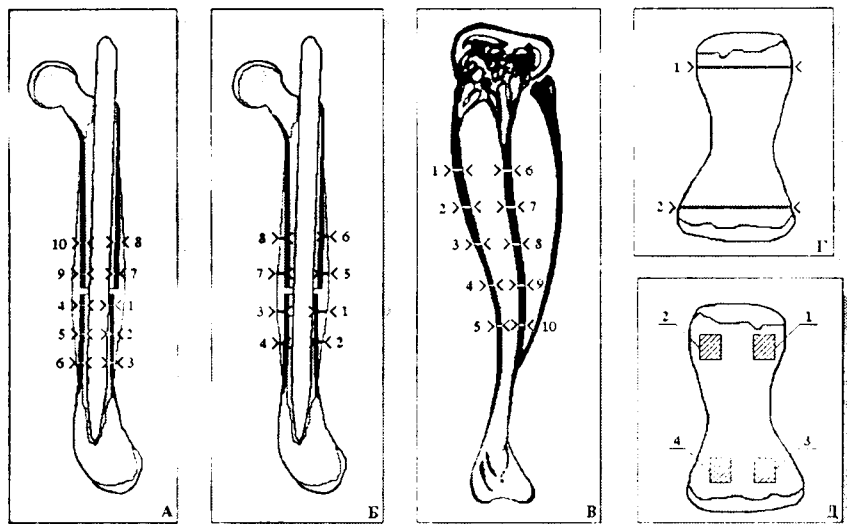


Рис. 21. Зоны интереса костей на графиках:


**А** - участки исследования толщины и минеральной плотности кортикального слоя правой бедренной кости. 1 - участок I (передний) дистального отломка; 2 - участок II (передний) дистального отломка; 3 - участок III (передний) дистального отломка; 4 - участок I (задний) дистального отломка; 5 - участок II (задний) дистального отломка; 6 - участок III (задний) дистального отломка; 7 - участок I (передний) проксимального отломка; 8 - участок II (передний) проксимального отломка; 9 - участок I (задний) проксимального отломка; 10 - участок II (задний) проксимального отломка.

**Б** - участки исследования толщины и минеральной плотности периостальной мозоли правой бедренной кости. 1 - участок I (передний) дистальной области; 2 - участок II (передний) дистальной области; 3 - участок I (задний) дистальной области; 4 - участок II (задний) дистальной области; 5 - участок I (передний) проксимальной области; 6 - участок II (передний) проксимальной области; 7 - участок I (задний) проксимальной области; 8 - участок II (задний) проксимальной области.

**В** - участки исследования толщины и минеральной плотности кортикального слоя правой большеберцовой кости. 1 - участок I (передний); 2 - участок II (передний); 3 - участок III (передний); 4 - участок IV (передний); 5 - участок V (передний); 6 - участок I (задний); 7 - участок II (задний); 8 - участок III (задний); 9 - участок IV (задний); 10 - участок V (задний).

**Г** - участки исследования размеров XI и XII хвостовых позвонков. 1 - участок I; 2 - участок II.

**Д** - участки исследования минеральной плотности XI и XII хвостовых позвонков. 1 - участок I (левый); 2 - участок I (правый); 3 - участок II (левый); 4 - участок II (правый).

>=<,  - участки интереса.

### 5.3.1 Ремоделирование кортикального слоя поврежденной кости

Как видно из рис. 22 - 25, минеральная плотность и толщина исследованных участков остеотомированной бедренной кости колеблются с циркасептанной или кратной ей периодичностью. При этом в проксимальном отломке выше амплитуда колебаний уровня минерализации, а в дистальном - толщины компактного слоя ( $P < 0,05$ ).

Рассмотрим возможные причины выявленных различий. Как известно, в дистальном отломке метаболические сдвиги обычно более выражены, чем в проксимальном [Robertson, 1980; Stein, 1983; Meller et al., 1985], прежде всего из-за недостаточности кровоснабжения, что приводит к гипоксии и, следовательно, к снижению метаболической активности остеокластов. В результате выделение углекислого газа этими клетками уменьшается [Bonucci, 1981]. Кроме этого, гипоксия относится к факторам, дестабилизирующим лизосомальные мембраны [Кайнова А. С., 1972; Меерсон Ф. З., 1993; Loegering et al., 1975], что влечет за собой повышение внеклеточного уровня протеолитических ферментов и активацию разрушения органического компонента костного матрикса.

Исходя из сказанного, в области дистального отломка (по сравнению с проксимальным) следует ожидать увеличения секреции лизосомальных ферментов остеокластами и как результат относительного повышения активности резорбции-синтеза органических структур. Следствием этого и является, по нашему мнению, более высокая амплитуда колебаний толщины кортикального слоя. Одновременное уменьшение выделения  $\text{CO}_2$  остеокластами приводит к падению концентрации углекислоты и соответствующему снижению активности растворения минеральных структур, а, значит, и процесса минерализации-деминерализации. Именно этим, по-видимому, объясняется более низкая амплитуда колебаний минеральной плотности кортикального слоя. Таким образом, хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости отражают особенности метаболизма его различных участков в процессе репаративного остеогенеза.

### 5.3.2. Формирование периостальной мозоли

Результаты описанного эксперимента свидетельствуют о том, что толщина и минеральная плотность всех исследованных участков периостальной мозоли изменяются с циркасептанной периодичностью (рис. 26 - 29). При этом выявлена зависимость параметров колебательного процесса от их расположения по отношению к линии остеотомии. Так, наибольшие



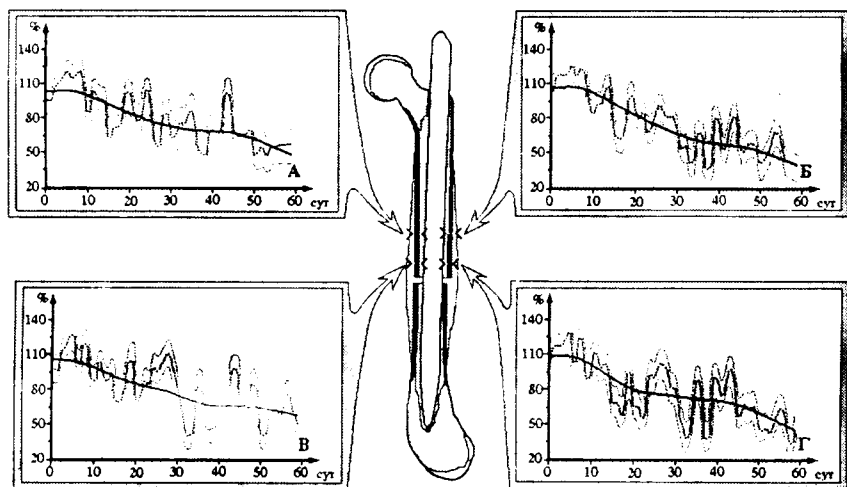


Рис. 22. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя проксимального отломка правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участка (% к дооперационному уровню). А - участок II (задний); Б - участок II (передний); В - участок I (задний); Г - участок I (передний).

- >< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий слайд (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

амплитуды колебаний толщины и наименьшие периоды осцилляций уровня минерализации наблюдаются в граничащих с ней участках (I передний и задний проксимального и дистального отломков) ( $P < 0,05$ ). Следовательно, в зоне повреждения по сравнению с отдаленными областями за более короткий интервал времени (меньше период колебаний) перестройка регенерата происходит более активно (выше их амплитуда).

По нашему мнению, в основе наблюдаемых явлений лежат пространственные различия действия механизмов регуляции. В зоне травмы их активность выше. Косвенным подтверждением сказанного служат результаты исследований Nakase и соавторов [1994], которые показали, что синтез костного морфогенного белка (одного из регуляторов репаративного остеогенеза) начинается в пролиферирующей надкостнице рядом с линией перелома уже через 12 ч, затем через двое суток в этот

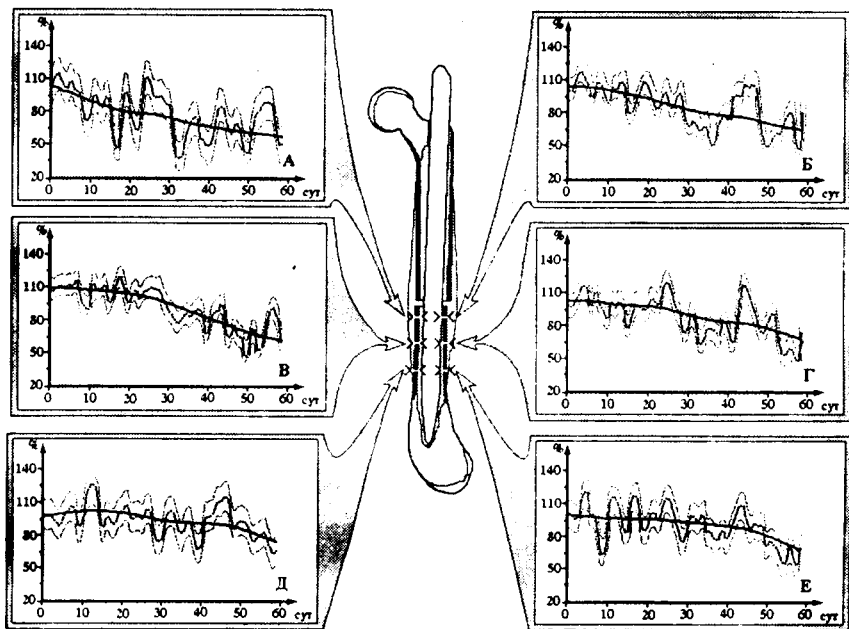


Рис. 23. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя дистального отломка правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участка (% к дооперационному уровню). А - участок I (задний); Б - участок I (передний); В - участок II (задний); Г - участок II (передний); Д - участок III (задний); Е - участок III (передний).

- >< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

процесс вовлекаются фибробласты и миосателлиты, а с третьего дня - ближайшие участки костного мозга. Согласно данным Hirakawa и соавторов [1994], у крыс с переломом бедренной кости на 3-и сут синтез остеоонектина, остеопонина, остеокальцина и матриксного Gla-протеина (являющихся позиционными регуляторами) ограничивается областью между отломками, на 5-е сут в новообразованных хрящевых островках этой же зоны обнаруживаются остеоонектин и матриксный Gla-протеин, на 7-е - в молодой костной ткани найдены остеоонектин, остеопопин, остеокальцин и на 15-е - остеопопин и матриксный Gla-протеин.

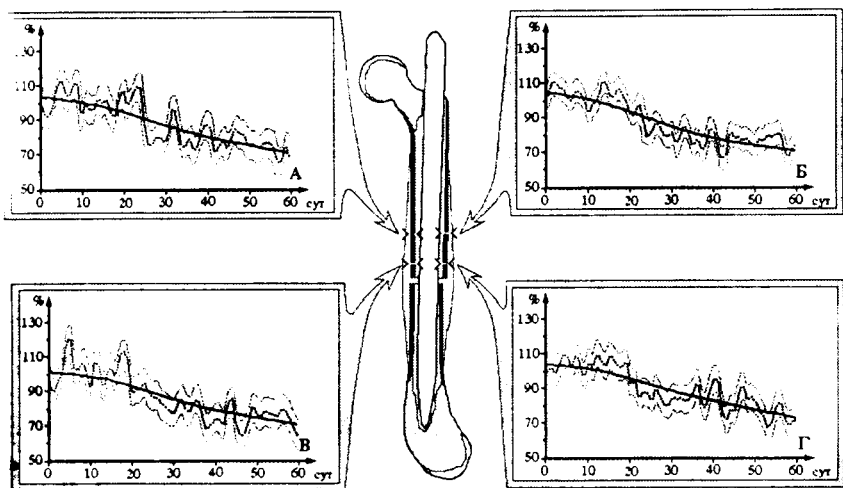


Рис. 24. Результаты математического моделирования динамики толщины участков кортикального слоя проксимального отломка правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - толщина кортикального слоя (% к дооперационному уровню). А - участок II (задний); Б - участок II (передний); В - участок I (задний); Г - участок I (передний).

- >< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

Представленные выше результаты экспериментальных исследований Hirakawa с соавторами [1994] и Nakase с соавторами [1994], характеризуют развитие местного элемента каскада регуляторной перестройки, на возникновение которого после перелома указывает Einhorn [1995]. Активация регуляторных механизмов в свою очередь приводит к интенсификации формирования регенерата. Одним из элементов этого процесса является ускоренное продуцирование коллагена преимущественно в области повреждения. Так, в экспериментах Sandberg с соавторами [1989] у крыс рядом с линией перелома большеберцовой кости до 5-х сут преобладала экспрессия коллагена I типа в остеогенных клетках надкостницы, на 7-е начинался, а к 14-м сут превалировал синтез этого белка между отломками. Таким образом, именно около щели перелома формирование регенерата протекает интенсивней. Вследствие этого здесь наблюдается бо-

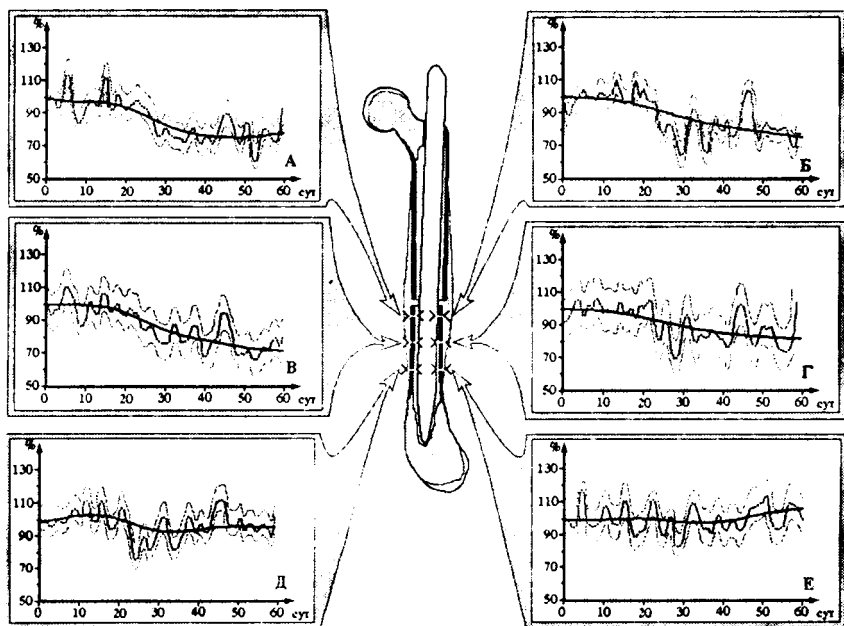


Рис. 25. Результаты математического моделирования динамики толщины кортикального слоя дистального отломка правой бедренной кости (участок на рисунке указан стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - толщина кортикального слоя (% к дооперационному уровню).

А - участок I (задний); Б - участок I (передний); В - участок II (задний); Г - участок II (передний); Д - участок III (задний); Е - участок III (передний).

>< - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели  $P=0.0001$ );

..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0.7$ );

..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

более высокая амплитуда колебаний его толщины, а, значит, и более активный клеточный метаболизм. Рассмотрим с этих позиций возможные причины того, что в участках I (передний и задний) проксимальной и дистальной областей периостальной мозоли, граничащих с линией остеотомии, период колебаний уровня минерализации меньше.

Формирование минеральных структур, как отмечают Л. И. Слущкий и Н. А. Севастьянова [1986], происходит под влиянием остеонектина, остеопонина и остеокальцина, концентрация которых опре-

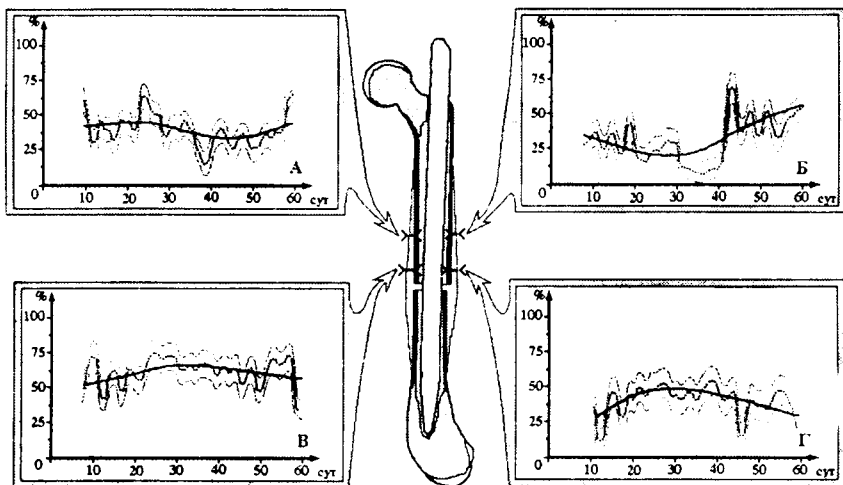


Рис. 26. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности проксимальной области периостальной мозоли правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участков мозоли (% к минеральной плотности кортикального слоя).  
 А - участок II (задний); Б - участок II (передний); В - участок I (задний); Г - участок I (передний).

- >=< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

деляется ритмом синтетической активности клеток регенерата, а также костного сиалопротеина, который, согласно данным Fujisawa с соавторами [1995], регулирует начало кальцификации и связывание клеток с фибриллами коллагена. Разрушение органического матрикса осуществляется активированными остеокластами, растворяющими минералы с участием угольной кислоты, генерированной угольной ангидразой из  $\text{CO}_2$  и протонов, секретированных с помощью вакуолярной  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ Фазы, расположенной в щеточной каемке [Zaidi et al., 1993].

Исходя из того, что в зоне травмы, как следует из наших данных, метаболическая активность выше, можно предположить, что более короткий период колебаний минерализации в большей степени отражает

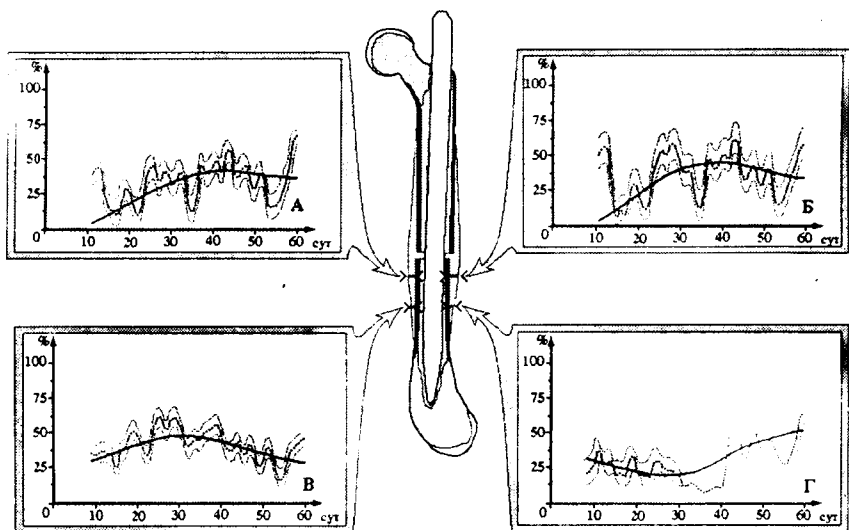


Рис. 27. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности дистальной области периостальной мозоли правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участков мозоли (% к минеральной плотности кортикального слоя). А - участок I (задний); Б - участок I (передний); В - участок II (задний); Г - участок II (передний).

- >=< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

здесь влияние ритмов клеточного метаболизма (клетки в этом случае могут служить водителем ритма), чем в отдаленных от линии перелома участках, где возможна преимущественная роль других факторов. Если рассматривать функциональную активность клеток как водитель ритма, то длина периода минерализации-деминерализации определяется сдвигом по фазе изменения активности клеток, обеспечивающих формирование минеральных структур в регенерате (фибробласты, хондроциты, остеобласты), и клеток, разрушающих регенерат (фагоциты, остеокласты).

Резюмируя вышесказанное, логично заключить, что хронобиологические характеристики процесса образования периостальной мозоли в различных участках зависят от расстояния до места травмы.

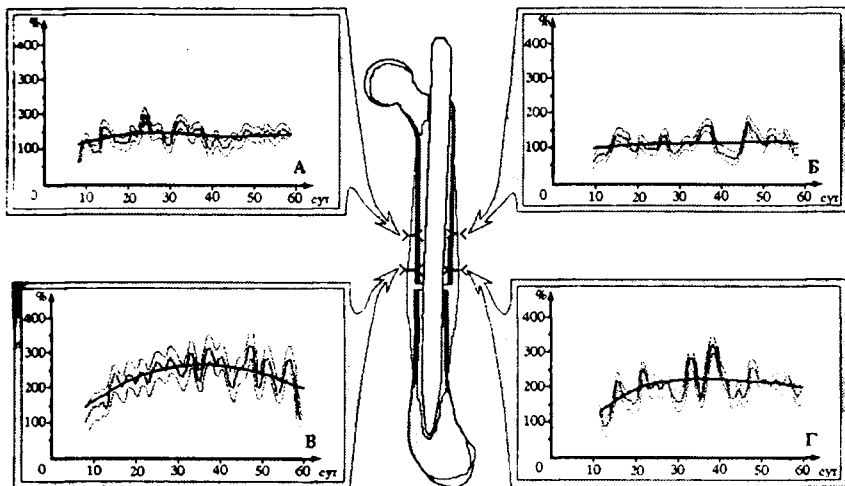


Рис 28. Результаты математического моделирования динамики толщины проксимальной области периостальной мозоли правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - толщина участков мозоли (% к толщине кортикального слоя).

А - участок II (задний); Б - участок II (передний); В - участок I (задний); Г - участок I (передний).

- ⋈ - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ⋯ - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ⋯ - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

### 5.3.3. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости на стороне остеотомии бедренной

Как видно из рис. 30 - 33, толщина и минеральная плотность кортикального слоя правой большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же стороне колеблется с циркасептанной или кратной ей периодичностью. Исходя из того, что эти показатели отражают процесс ремоделирования, можно говорить о том, что в обеих костях оно осуществляется с аналогичной периодичностью. Особенностью его пространственно-временной организации в данном органе является меньший период колебаний уровня минерализации в заднем отделе по сравнению с передним.

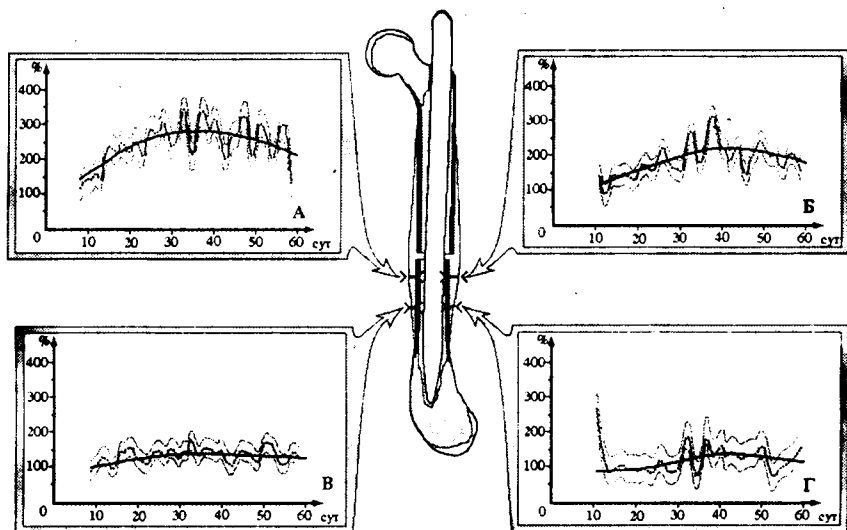
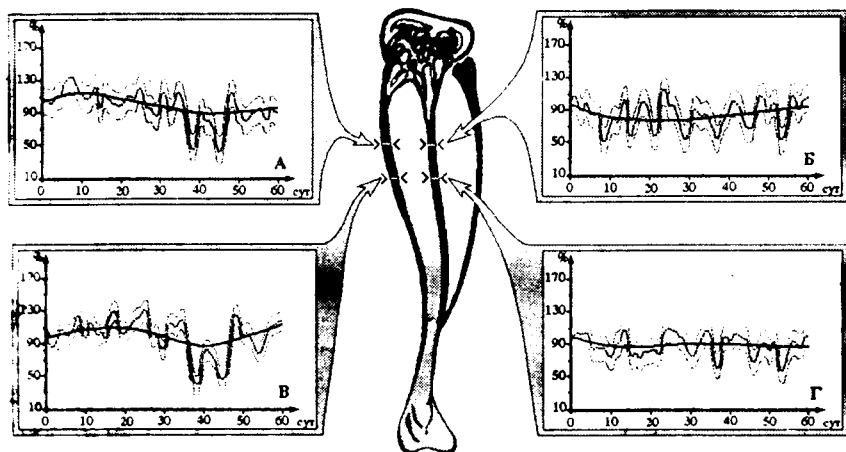


Рис. 29. Результаты математического моделирования динамики толщины участков периостальной мозоли в дистальной области правой бедренной кости (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - толщина участков мозоли (% к толщине кортикального слоя).  
 А - участок I (задний); Б - участок I (передний). В - участок II (задний); Г - участок II (передний);

- >=< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

Рассмотрим возможную причину этого. Как уже отмечалось выше, растворение гидроксиапатита происходит под влиянием угольной кислоты [Bonucci, 1981], которая синтезируется внеклеточно из воды и углекислого газа, поставляемого остеокластами [Хэм А., Кормак Д., 1983]. На основании того, что ритм секреции  $\text{CO}_2$  (а, значит, и образования  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) связан с колебаниями активности метаболизма остеокластов, можно заключить, что эти колебания являются определяющими и для ритма растворения минералов, однако степень воздействия этих факторов ослабевает в условиях гипоксии, которая, как отмечалось выше, сопровождается снижением выделения углекислого газа остеокластами.





**Рис. 30.** Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя верхней трети диафиза большеберцовой кости на стороне остеотомии бедренной (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участка (% к дооперационному уровню).

А - участок I (передний); Б - участок I (задний); В - участок II (передний); Г - участок II (задний).

>< - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );

..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );

----- - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

Выраженность гипоксии костной ткани зависит от окружающего мышечного массива. Значение сосудистой сети мышц для кровоснабжения кости подчеркивают А. А. Белова [1940], З. К. Башуров [1974], Nicoll [1964], Oswestry с соавторами [1967], Heitemeyer с соавторами [1990], Nather с соавторами [1990], Grundnes с соавторами [1991]. Передний отдел большеберцовой кости в отличие от заднего в значительно меньшей степени укрыт мышцами, следовательно, после остеотомии бедра он хуже снабжается кислородом. В результате влияние ритма клеточного метаболизма на процесс деминерализации костной ткани уменьшается и начинают преобладать другие факторы, чем и можно объяснить различия в величине периода колебаний степени минерализации переднего и заднего отделов.

Следующей особенностью пространственно-временной организации ремоделирования кортикального слоя большеберцовой кости в ответ на нарушение целостности бедренной является зависимость изменения трен-

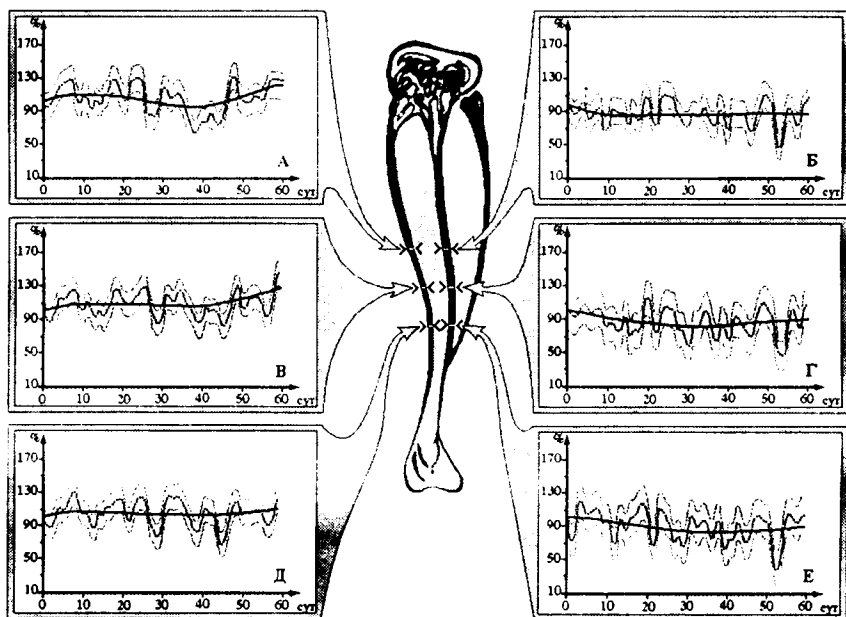


Рис. 31. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя нижней половины диафиза большеберцовой кости на стороне остеотомии бедренной (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участка (% к дооперационному уровню)

А - участок III (передний); Б - участок III (задний); В - участок IV (передний); Г - участок IV (задний); Д - участок V (передний); Е - участок V (задний).

>< - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );

..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );

..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

дов от области исследования (передняя или задняя). В заднем отделе тренды минеральной плотности и толщины изменяются параллельно (первые три недели - снижение, а начиная со второго месяца - увеличение), а в переднем в течение 6 недель после травмы - разнонаправленно (в первые 1,5 недели минерализация кортикального слоя усиливается на фоне его истончения, затем до 6-й недели включительно - наоборот). В дальнейшем в обоих отделах наблюдается параллельное возрастание трендов того и другого показателя.

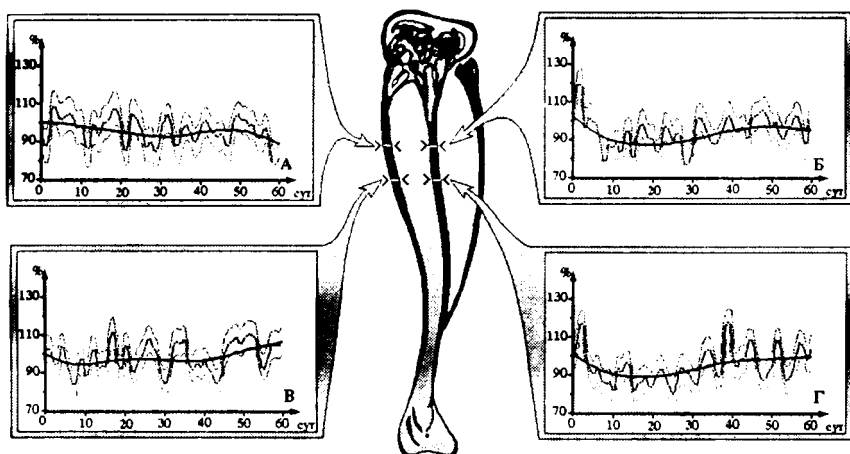


Рис. 32. Результаты математического моделирования динамики толщины кортикального слоя верхней трети диафиза отдела большеберцовой кости на стороне остеотомии бедренной (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - толщина кортикального слоя (% к дооперационному уровню).

А - участок I (передний); Б - участок I (задний); В - участок II (передний); Г - участок II (задний).

>< - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );

----- - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );

..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

По нашему мнению, найденные различия трендовых характеристик ремоделирования между передней и задней областями также связаны с гипоксией, уровень которой определяется анатомическими особенностями кровоснабжения большеберцовой кости. В переднем отделе она более выражена, что приводит не только к сокращению выделения углекислого газа остеокластами вследствие снижения их метаболической активности [Bonucci, 1981], но и к дестабилизации лизосомальных мембран [Кайнова А. С., 1972; Меерсон Ф. З., 1993; Loegering et al., 1975]. В результате возрастает внеклеточная концентрация остеокластных гидролаз, и деструкция органического матрикса протекает более активно. Эти процессы ведут к повышению компактизации кристаллических структур, то есть их уплотнению, что является обязательным элементом резорбции костной ткани [Bonucci, 1981]. Однако в связи с уменьшением образования  $H_2CO_3$  падает активность

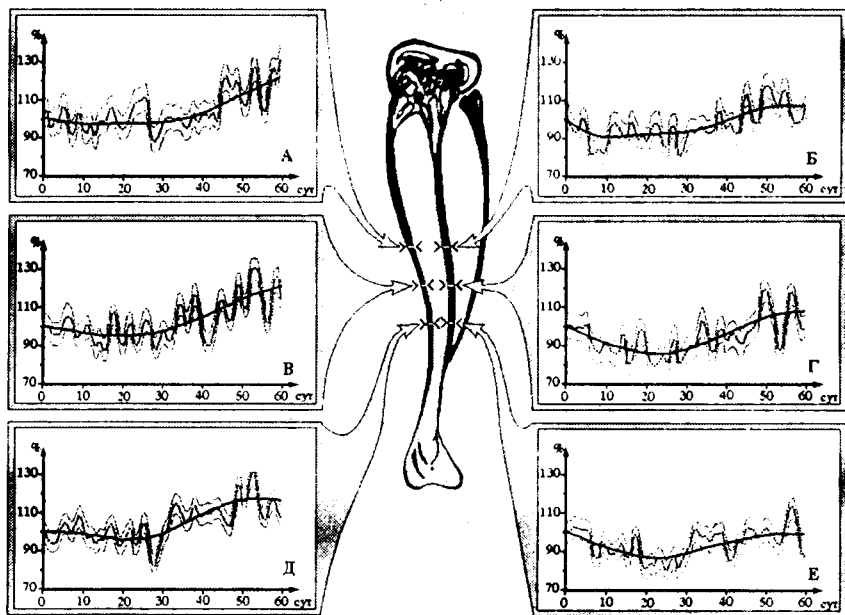


Рис. 33. Результаты математического моделирования динамики толщины кортикального слоя нижней половины диафиза большеберцовой кости на стороне остеотомии бедренной (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - толщина кортикального слоя (% к дооперационному уровню).

А - участок III (передний); Б - участок III (задний); В - участок IV (передний); Г - участок IV (задний); Д - участок V (передний); Е - участок V (задний).

>< - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );

..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );

----- - полуширина доверительной полосы (1,96  $\sigma$ ).

растворения минералов и соответственно увеличивается продолжительность существования компактизированной костной ткани. Именно этим можно объяснить наблюдаемое в переднем отделе в первые 1,5 недели после травмы истончение кортикального слоя на фоне нарастания его плотности. В то же время в заднем отделе, где кровоснабжение лучше и гипоксия меньше, происходит параллельное разрушение как органических, так и минеральных структур, что проявляется одновременным снижением обоих показателей.

В дальнейшем по мере улучшения кровоснабжения переднего отдела растворение минеральных структур активизируется, и минеральная плотность уменьшается на фоне утолщения кортикального слоя. В заднем отделе в эти сроки величина обоих показателей по тренду растет параллельно. Через 1,5 месяца после травмы и в переднем, и в заднем отделах большеберцовой кости наблюдается одновременное увеличение как толщины, так и минеральной насыщенности кортикального слоя, что может свидетельствовать об ослабевающем влиянии различий питания на характер его ремоделирования.

#### **5.3.4. Ремоделирование костной ткани хвостовых позвонков**

Согласно полученным данным, минеральная плотность костной ткани XI и XII хвостовых позвонков и их поперечные размеры колеблются с циркасаптанной или кратной ей периодичностью (рис. 34 - 36). Особенности 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 наибольшими осциляциями этих показателей составляет почти 30 сут, в то время как, по мнению Frost [1964], при ремоделировании лаг-период между формированием органического матрикса и его последующей минерализацией не превышает 8 - 12 дней.

Выявленная разобщенность во времени максимальных колебаний размеров и минеральной плотности хвостовых позвонков позволяет предположить, что, кроме процесса остеокластно-osteобластного ремоделирования, заключающегося в резорбции костной ткани остеокластами с последующим формированием органического матрикса остеобластами [Eriksen, 1986; Hayden et al., 1995], определенную роль в изменении минеральной плотности играет остеоцитарное ремоделирование (см. раздел 4.2).

Рассмотрим причины, которые могут привести к разделению во времени высокой активности этих двух механизмов. Согласно результатам настоящего исследования, сроки, в которые поперечные размеры позвонков меняются с максимальной амплитудой, совпадают с окончанием фазы резорбции и началом превалирования формирования фиброзно-хрящевой мозоли. Логично предположить, что в основе подобного явления лежит перестройка регуляторных механизмов в целом, в результате этого одновременно с активацией процессов, приводящих к увеличению массы органических структур в области травмы, возрастают и размеры интактных костных органов.

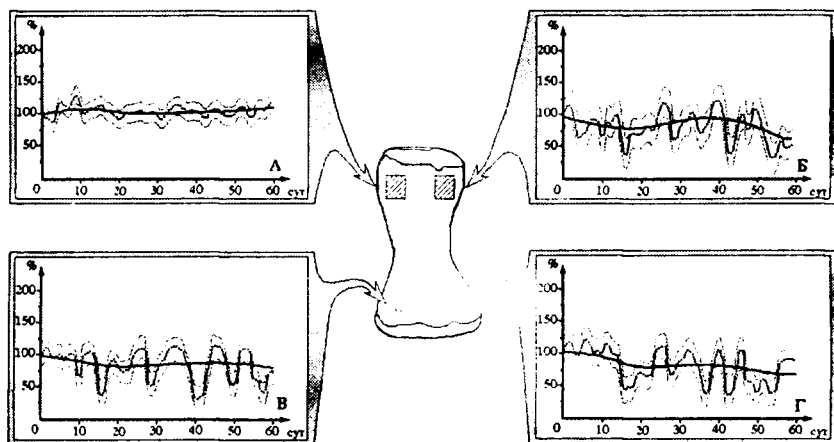



Рис. 34. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности костной ткани XI хвостового позвонка (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участка (% к дооперационному уровню).  
Графики: А - участок I (правый); Б - участок I (левый); В - участок II (правый); Г - участок II (левый).

-  - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0.0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы (1,96  $\sigma$ ).

Сроки, в которые выявлена максимальная амплитуда колебаний минеральной плотности костной ткани исследуемых позвонков, совпадают с окончанием образования первичной костной мозоли. Этот момент, по-видимому, характеризуется изменением регуляции минерального обмена на уровне всего организма, поэтому и в зоне остеотомии, и в интактных костных органах активизируется перестройка минерального матрикса. В этих условиях именно остеоцитарные механизмы обеспечивают быстрое растворение минерального матрикса [Baylink, Wergedal, 1971; Baud, Aulk, 1971] и поддержание гомеостаза  $Ca^{+2}$  [Хэм А., Кормак Д., 1983].

Высказанная выше гипотеза о попеременном превалировании остеокластно-osteобластного и остеоцитарного механизмов ремоделирования соответствует представлениям о каскадном характере адаптационной перестройки. Развивающийся после травмы каскад реакций [Einhorn,

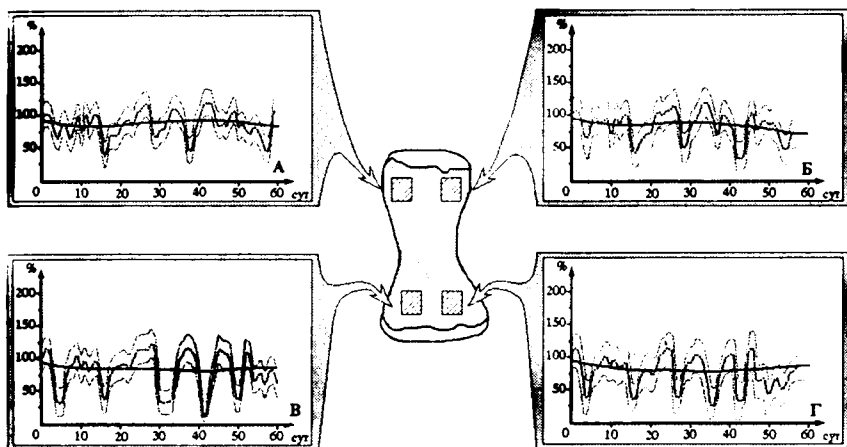


Рис. 35. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности костной ткани XII хвостового позвонка (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - минеральная плотность участка (% к дооперационному уровню).

Графики: А - участок I (правый); Б - участок I (левый); В - участок II (правый); Г - участок II (левый).

▨ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );

..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );

..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

1995] связан с цепью видоизменений взаимоотношений регуляторных механизмов [Nakase et al, 1994]. В результате попеременно превалируют те или иные процессы. Это явление имеет не только теоретическое, но большое клиническое значение. Представленные выше хронобиологические характеристики отражают формирование в ходе адаптационного ответа такой локальной структуры костного матрикса, которая остается в интактных дистантно расположенных от места повреждения костях в виде длительно существующего следа или "отпечатка". Это подтверждается, как уже отмечалось выше, данными Kannus и соавторов [1994], выявившими снижение минеральной насыщенности поясничных позвонков у пациентов с переломами бедренной кости десятилетней давности.

Оба типа ремоделирования неразрывно связаны между собой, так как филогенетически выработан механизм объединения клеток каждого

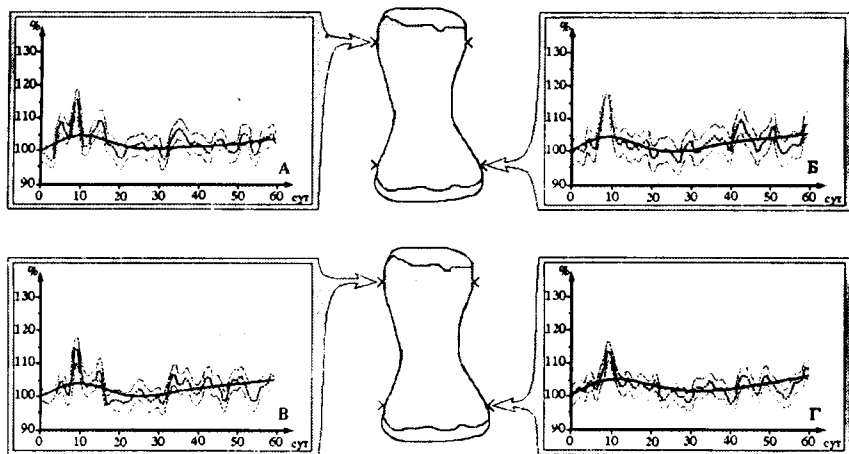


Рис. 36. Результаты математического моделирования динамики поперечных размеров XI и XII хвостовых позвонков (участки на рисунке указаны стрелкой) по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут); по вертикальной оси - размеры участка (% к дооперационному уровню). А - участок I (XI позвонок); Б - участок II (XI позвонок); В - участок I (XII позвонок); Г - участок II (XII позвонок).

- >=< - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели  $P=0,0001$ );
- ..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );
- ..... - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ ).

костного органа в единый клеточный ансамбль с возможностью взаиморегуляторных функций. Все сказанное свидетельствует об особенностях пространственно-временной организации метаболизма в органах скелета, что показал в физиологических условиях Frost [1964], установив пространственно-временную неравномерность процесса перестройки костной ткани в одном и том же костном органе. Эти колебания ремоделирования отражают действие закона перемежающейся активности [Крыжановский Г. Н., 1973].

#### 5.4. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ - ОБЪЕКТИВНЫЕ КРИТЕРИИ РАЗДЕЛЕНИЯ АДАПТАЦИОННОГО КАСКАДА

Как отмечает И. В. Давыдовский [1969], каждому органу, каждой функциональной системе присущи собственный ритм и свой диапазон



способностей создавать и регулировать этот ритм, то есть приспособляться к новой ситуации. Однако, если отдельные параметры колебаний величины показателей зависят от начальных условий, то влияние последних на их усредненные характеристики отсутствует [Арнольд В. И., 1990]. Одним из доказательств этого является действие уже упоминавшегося принципа эквифинальности, согласно которому сроки достижения подвижного равновесия в организме регулируются исключительно параметрами биосистемы и не зависят от сроков и исходных условий [Берталанфи Л., 1969]. Таким образом, изменение величины любого показателя во времени можно разделить на две составляющие - детерминированную и случайную. Первая определяется характером воздействия и состоянием организма, вторая - структурой его пространственно-временной организации. Классическим примером подобного детерминированного ответа, не связанного с названными факторами, можно считать снижение массы тела на начальном этапе адаптационной перестройки, а случайной составляющей, несвободной от внешних условий и состояния организма, - выраженность этой реакции.

Каскадность адаптационной перестройки после экстремального воздействия [Меерсон Ф. З., 1985; Fraun, 1986] проявляется последовательными изменениями обмена во всех системах и органах [Меерсон Ф. З., 1981; Аврунин А. С. с соавт., 1995], направленными на восстановление нарушенного динамического равновесия [Берталанфи Л., 1969; Аврунин А. С. с соавт., 1995]. Однако этот эффект реализуется не сразу, а ступенчато через постепенное достижение промежуточных результатов [Анохин П. К., 1970]. Характер разворачивающегося каскада реакций [Einhorn, 1995; Luyten, 1995] определяется последовательной перестройкой регуляторных механизмов. В качестве примера такой последовательности сошлемся на данные Nakase с соавторами [1994], представивших пространственно-временные характеристики синтеза костного морфогенного белка после травмы (см. раздел 5.3.2). Попеременное превалирование активности одних процессов над другими является обязательным условием обеспечения конкретного промежуточного результата, а для достижения следующего требуется преобладание других процессов и соответственно новая регуляторная перестройка. Поэтому она служит началом каждого временного интервала, на которые можно разделить адаптационный ответ.

Согласно предлагаемой гипотезе, любая перестройка регуляторных механизмов начинается с увеличения или уменьшения однотипности изменения одноименных показателей. Данный процесс нельзя связать с действием каких-то определенных регуляторных факторов, так как по-

давяющее большинство из них (а, возможно, и все) может вызывать несколько метаболических эффектов. Например, паратгормон стимулирует не только резорбтивную функцию зрелых остеокластов и пролиферацию их предшественников, но и ингибирует активность зрелых остеобластов [Dietrich et al., 1976]. Многие регуляторы могут обуславливать и локальные, и общие ответы. Так, интерлейкин-1, выделяемый макрофагами в зоне повреждения, помимо того, что влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток костной мозоли, принадлежит эндогенным пирогенам, то есть действует на температурный центр гипоталамуса [Fraun, 1986]. И, наконец, достигаемый эффект зависит от локальной концентрации регулятора: фактор роста тромбоцитов при одной концентрации увеличивает активность резорбционных процессов в костной ткани, а при другой - костеобразовательных [Buckwalter et al., 1995b]. Кроме того, необходимо учитывать, что реализация воздействия определяется не только наличием и концентрацией регулятора, но и количеством рецепторов к нему на мембранах клеток-мишеней [Кузькина С. А., Аврунин А. С., 1995].

Все эти причины не позволяют связать периодически повторяющееся в течение адаптационной перестройки увеличение однотипности или разнотипности изменений величины показателей с действием конкретных регуляторных факторов. Подобное явление подчиняется не известным до настоящего времени законам формирования пространственно-временной организации функций в организме, в основе которых лежит попеременное преобладание общих и местных механизмов. Другими словами, необходимо учитывать их конкурентные взаимоотношения.

#### 5.4.1. Уровни адаптационного каскада

Вышеизложенная гипотеза основана на предположении о том, что каждый новый цикл развивающегося каскада начинается с перестройки регуляторных механизмов, а последняя в свою очередь - с увеличения или уменьшения однотипности изменения хронобиологических характеристик. Первый вариант (увеличение) связан с превалированием общерегуляторных механизмов, а второй (уменьшение) - с превалированием местной регуляции над общей. Каждая последующая регуляторная перестройка является обязательным условием достижения нового промежуточного результата, так как для этого требуется преобладание других метаболических процессов.

В настоящей работе мы попытались, используя такой критерий, разделить адаптационный ответ на временные интервалы. С этой целью про-

ведено комплексное сопоставление как трендов, так и колебательных составляющих по принципу "каждый с каждым" (рис. 10). Это позволило выделить сроки, в которые преобладали однотипные или разнотипные изменения показателей (рис. 11, 12, 37, 38), характеризующих как сдвиги регуляции на органном (содержание фосфатов в минеральном матриксе и скорость их обмена с кровью), так и на внутриорганном (размеры и минеральная плотность отдельных участков костей) уровнях.

Проведенный анализ позволил выделить восемь циклов адаптационного процесса (табл. 4). При этом необходимо подчеркнуть, что - представляемые данные получены экспериментально на конкретных моделях и, если циклы характеризуют общую закономерность процесса адаптационной перестройки после нарушения целостности кости, то сроки начала и окончания каждого из них присущи только исследованным вариантам изолированной и множественной травмы, но никоим образом не должны переноситься на другие ситуации.

Выше шла речь о циклах регуляторной перестройки, в результате которой происходит изменение метаболизма и соответственно последовательное (постадийное) формирование промежуточных структур в области повреждения. Характеристики этих стадий суммированы в табл. 5.

Таким образом, в результате проведенного исследования выделены два уровня адаптации. Первый представлен циклами. Результатом каждого из них являются регуляторная перестройка и смена превалирования одного процесса другим. Второй уровень - это стадии, на каждой из которых происходит формирование новой структуры в области травмы. Добавим к ним третий, более высокий уровень - этап.

Отломки, получившиеся после остеотомии или перелома, с определенной долей приближения можно рассматривать как образования, которым свойственны некоторые характеристики костных органов. Они обладают функциональной и морфологической специфичностью и являются дискретным звеном организма [Аврунин А. С. с соавт., 1995]. Наиболее важным в этих условиях является, по нашему мнению, тот факт, что механическая или операционная травма вызывает не только нарушение целостности органного компартмента, но и генетически детерминированных межорганых взаимоотношений. Постепенное формирование регенерата приводит к воссозданию единого костного органа и костного компартмента, что происходит в используемых моделях, по видимому, в момент исчезновения линии перелома к 30-м сут). В результате необходима новая регуляторная перестройка, обеспечивающая восстановление генетически заданного баланса межорганых взаимоотношений во всем организме.

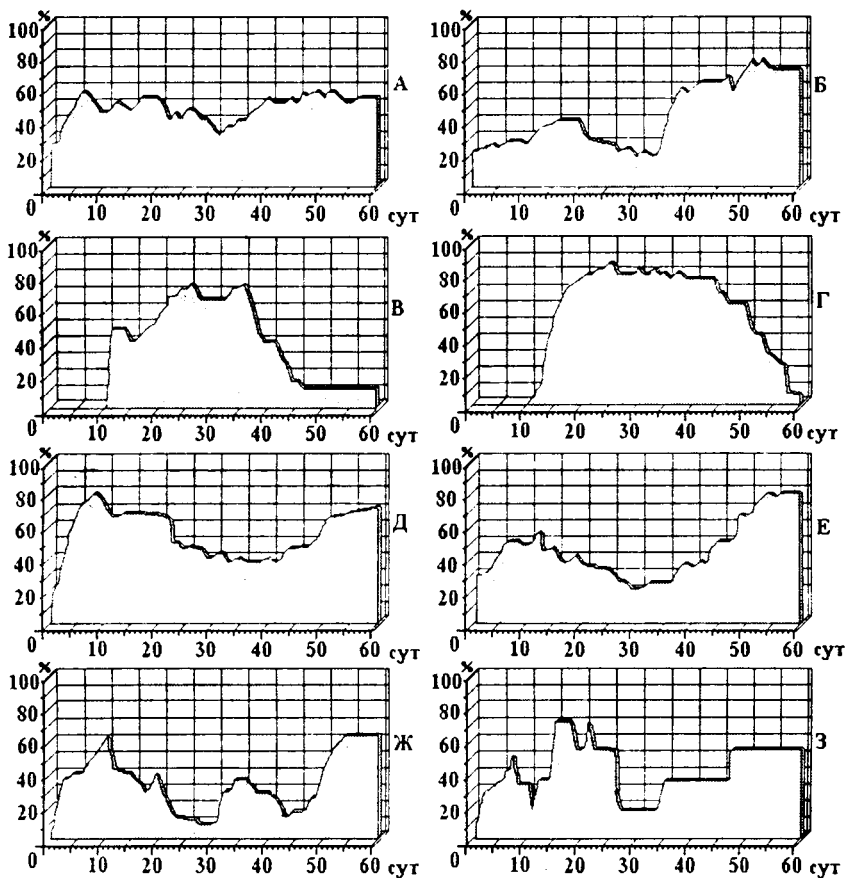


Рис. 37. Сопряженность динамики трендов показателей перестройки костных органов после остеотомии бедренной кости по вертикальной оси - степень разнотипности (%), по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут).

А - минеральная плотность кортикального слоя остеотомированной бедренной кости; Б - толщина кортикального слоя остеотомированной бедренной кости; В - минеральная плотность периостальной мозоли; Г - толщина периостальной мозоли; Д - минеральная плотность кортикального слоя большеберцовой кости на стороне операции; Е - толщина кортикального слоя большеберцовой кости на стороне операции; Ж - минеральная плотность костной ткани XI и XII хвостовых позвонков; З - поперечные размеры XI и XII хвостовых позвонков.

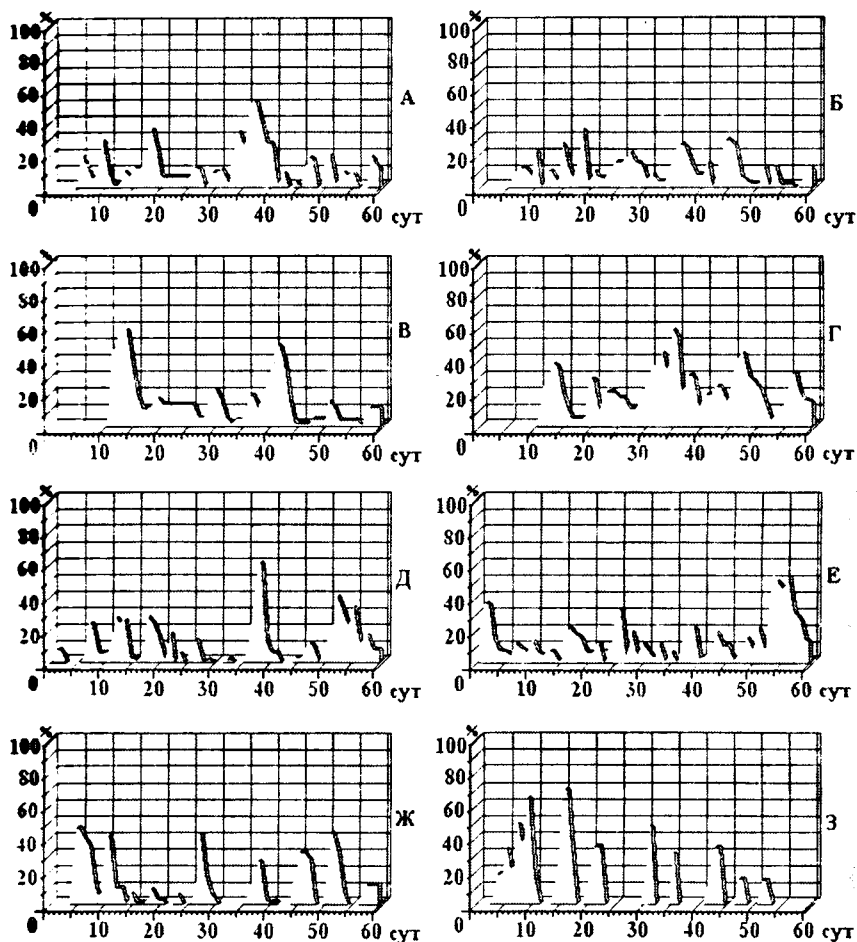


Рис. 38. Сопряженность динамики колебательных кривых показателей перестройки костных органов после остеотомии бедренной кости по вертикальной оси - степень разнотипности (%), по горизонтальной оси - время с момента травмы (сут).

А - минеральная плотность кортикального слоя остеотомированной бедренной кости; Б - толщина кортикального слоя остеотомированной бедренной кости; В - минеральная плотность периостальной мозоли; Г - толщина периостальной мозоли; Д - минеральная плотность кортикального слоя большеберцовой кости на стороне операции; Е - толщина кортикального слоя большеберцовой кости на стороне операции; Ж - минеральная плотность костной ткани XI и XII хвостовых позвонков; З - поперечные размеры XI и XII хвостовых позвонков.

## Характеристика циклов адаптационной перестройки

Цикл	Временные границы	Характер сопряженности процесса	Рентгенографические данные.
1	2	3	4
а	С момента травмы до 3-х сут	На внутриорганном уровне преобладают однотипные изменения трендовых и циркасептаных показателей процессов обмена в кортикальном слое поврежденной кости, а также трендовых характеристик кортикального слоя в области травматического поля.	Визуализируется линия остеотомии.
б	4-7-е сут	На внутриорганном уровне превалируют однотипные изменения циркасептаных характеристик обмена в области травматического поля.	Обызвествление гематомы и начало формирования фиброзно-хрящевой мозоли.
в	8-20-е сут	На внутриорганном уровне разнотипные и однотипные изменения показателей во всех зонах исследования встречаются с одинаковой частотой.	Окончание формирования и обызвествления фиброзно-хрящевой мозоли.
г	21-27-е сут	На внутриорганном уровне преобладают разнотипные изменения трендовых показателей перестройки периостальной мозоли.	Перестройка фиброзно-хрящевой мозоли в первичную костную.
д	28-30-е сут	На внутриорганном уровне главенствуют однотипные изменения одноименных показателей, а в области периостальной мозоли и на органном уровне - разнотипные.	Формирование первичной костной мозоли, линия остеотомии перестает визуализироваться
е	31-38-е сут	На внутриорганном уровне преобладают однотипные изменения трендовых характеристик в поврежденной кости и травматическом поле и разнотипные в области периостальной мозоли.	Формирование первичной костной мозоли.
ж	39-48 сут	Разнотипные и однотипные изменения показателей во всех зонах исследования встречаются с одинаковой частотой.	Созревание первичной костной мозоли.

	2	3	4
5	С 49-х до конца срока наблюдения	Преобладание разнотипных изменений трендовых характеристик метаболизма кортикального слоя поврежденной кости, травматического поля и дистантно расположенных интактных костей и однотипных изменений трендовых и циркасеитанных характеристик обмена периостальной мозоли.	Начинается remodelирование костной мозоли.

В разделе 1.1 были сформулированы следующие понятия: стресс (напряжение), связанный с нарушением целостности органного компартмента, и стресс (напряжение), обусловленный его восстановлением. Согласно полученным экспериментальным данным, независимо от тяжести травмы максимальная трендовая межорганная разнотипность наблюдается в сроки, близкие к моменту исчезновения линии перелома (см. рис. 11). На внутриорганном уровне это характерно только для мозоли, в то время как во всех других зонах наоборот отмечается увеличение трендовой однотипности (см. рис. 37). В этот временной интервал выявляется максимальное органное несходство трендовых характеристик обмена, что, согласно закону перемежающейся активности, свидетельствует об увеличении функциональной нагрузки на исследуемые структуры.

Возникает вопрос, можно ли рассматривать как стресс (напряжение) выраженную регуляторную перестройку функционирования организма в отдельные моменты адаптационного процесса при отсутствии повторных экстремальных воздействий. По определению Г. Селье [1960], стресс - сумма всех неспецифических биологических феноменов (включая и повреждение, и защиту). Он может быть локальным или топическим (как видно на примере воспаления) или системным (как видно на примере общего адаптационного синдрома). Данная формулировка содержит противоречие, обусловленное попыткой разделить локальный и системный стрессы (напряжения), хотя на самом деле локальный всегда сопровождается реакцией всего организма различной степени выраженности, а, следовательно, одновременно является и местным, и системным. Однако в данном случае для нас важна первая часть определения, говорящая о сумме всех неспецифических феноменов. Механизмы стрессовой реакции детально изучены только сразу после экстремального воздействия [Селье Г., 1960; Меерсон Ф. З. 1993], то есть мы хорошо

## Характеристика стадий репаративного остеогенеза у крыс

Стадия	Сроки	Характеристика процесса
I	С момента травмы до 20-х сут	Наблюдаются резорбция поврежденных тканей и последовательное формирование и перестройка структуры, соединяющей отломки. Развивающиеся процессы обеспечивают их объединение кальцифицированным некостногканным регенератом минерализованной фиброзно-хрящевой - мозолью, не имеющей пока в своей основе характерного для костной ткани органического матрикса. В ходе процесса развития этой стадии происходит постепенное ослабление доминирования однотипных изменений показателей, возникших после травмы.
II	21-27-е сут	Знаменуется образованием первичной костной мозоли и появлением возможностей для восстановления целостности костного органного компартмента однотипной тканью (что и происходит в конце первого и начале второго этапа репаративного остеогенеза). Преобладают однотипные изменения трендовых характеристик обмена в отдельных участках периостальной мозоли.
III	28-48-е сут	Окончательное формирование периостальной мозоли и полная реституция костного органного компартмента. Ослабевают изменения, возникшие в начале второго этапа адаптационной перестройки. Примечательно, что по сопряженности изменений показателей она аналогична первой стадии.
IV	С 49-х сут до конца срока наблюдения	Завершается воссоздание анатомической и функциональной целостности кости как органа, что достигается за счет активации ремоделирования костного матрикса. Это характеризуется превалированием разнотипных изменений трендов характеристик на внутриорганном уровне, в области травматического поля и в интактных дистантно расположенных костях и однотипных - в костной мозоли.

представляем себе стресс, вызванный повреждением компартмента, в отличие от стресса связанного с восстановлением его целостности. Последний развивается, по нашему мнению, в процессе адаптационной перестройки, и подтверждением его наличия служит увеличение разнотипности изменения показателей на органном уровне и в области периос-



тальной мозоли. Следует еще раз подчеркнуть, что здесь под термином "стресс" мы понимаем именно напряжение функционирования структур организма, а не стандартный набор реакций общего адаптационного синдрома, с которым его зачастую отождествляют.

Итак на основании вышеизложенного правомочно выделить два этапа репаративного остеогенеза. Первый продолжается с момента нарушения целостности кости до соединения отломков периостальной мозолюю, второй - со времени исчезновения линии перелома до восстановления анатомических и функциональных особенностей данного костного органа. Оба эти этапа начинаются, согласно нашим экспериментальным данным, трехдневными циклами (от воздействия травмы до 3-х сут и с 28-х до 30-х).

Таким образом, в настоящем разделе предложены критерии разделения каскада адаптационных реакций на временные интервалы на основании объективных показателей, характеризующих не только местный, но и общий ответ организма, и выделены три уровня адаптационного процесса при переломах костей (рис. 39).

## **5.5. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ТРАВМЕ**

В предыдущих разделах на примере динамики показателей ремоделирования и репаративного остеогенеза представлена характеристика пространственно-временной организации функций в скелете. При этом подчеркнуто, что наблюдаемые изменения неразрывно связаны с характером колебательных процессов, протекающих в организме в целом.

В качестве иллюстрации возьмем колебания в крови концентрации наиболее изученной группы регуляторов - гормонов. В настоящее время представления о реакции организма на травму базируются на результатах широко распространенного одномоментного исследования (вертикальный временной срез) без учета хронобиологической методологии планирования эксперимента. Так, согласно данным А. А. Свешникова и И. В. Офицеровой [1986], в первые часы после перелома уровень кортизола в крови увеличивается, к 7-м сут оказывается ниже нормальных величин, а к 45-м возвращается к исходной величине. У пациентов с тяжелыми механическими повреждениями нормализация содержания кортикостероидных гормонов наблюдается в конце первой недели [Давыдов В. В. с соавт., 1980]. При травме любой локализации (кроме черепно-мозговой) соматотропная активность гипофиза в первые сутки

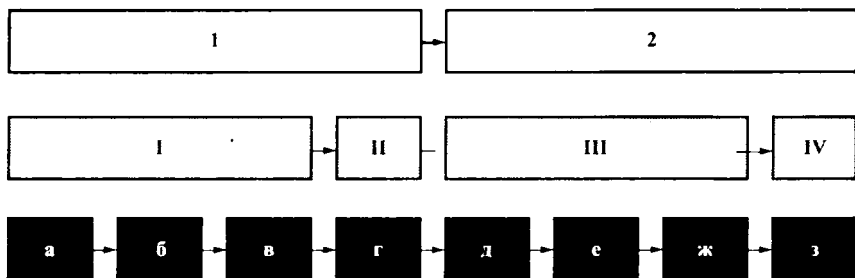


Рис. 39. Уровни адаптационного процесса.

- III уровень ЭТАП - восстановление межорганных генетически обусловленных взаимоотношений;
- II уровень СТАДИЯ - получение промежуточного результата;
- I уровень ЦИКЛ - перестройка регуляторных механизмов.

повышается, затем снижается к третьим и снова возрастает вплоть до седьмых суток с последующей постепенной нормализацией к концу месяца [Швырев Н. И., 1980].

Подобный подход не позволяет определить динамику каждого показателя и ее связь с изменениями структуры пространственно-временной организации функций по мере развития адаптационного процесса, а, следовательно, правильно интерпретировать полученные результаты. Рассмотрим эти положения на примере данных тридцатисуточного изучения хронобиологических характеристик динамики уровней инсулина, кортизола, трийодтиронина и тироксина в крови больных после плановых реконструктивных операций на нижних конечностях. В ходе этого исследования сравнили 190 образцов сыворотки крови от 47 мужчин и 114 - от 32 женщин. Концентрацию гормонов определяли радиоиммунологическим методом. Забор крови осуществляли по скользящему графику, что обеспечивало динамический ряд ежедневных наблюдений каждого показателя. Необходимо отметить, что различий в характере оперативных вмешательств, а также в возрасте больных и сопутствующей патологии между сопоставляемыми группами не было.

На рис. 40 показано изменение уровня гормонов в ответ на оперативное вмешательство. Амплитуда колебаний инсулина больше у мужчин, а тироксина - у женщин. Колебания трийодтиронина во второй половине срока наблюдения были выше у мужчин. Различия в характере колебательного процесса кортизола выражались в более высоких амплитудах.

**пугдах** в первые две недели у лиц женского, а в последние - мужского **пола**. Таким образом, динамика уровня каждого из исследуемых гормонов в сыворотке крови описывается сложной колебательной кривой, характер которой зависит в том числе и от пола пациента.

При интерпретации полученных данных необходимо учитывать тот факт, что уровень гормона в крови, как и любого другого фактора, является результирующей между величинами его поступления в кровотоки и выведения из него. Следовательно, увеличение содержания свидетельствует только о преобладании первого, а снижение - второго. Это может происходить на фоне как низкой, так и высокой скорости поступления. Таким образом, концентрацию гормона нельзя рассматривать как показатель функции эндокринного органа, его производящего.

Изменение уровней гормонов в крови не следует отождествлять также и с активностью и эффективностью их регуляторного действия, поскольку оно реализуется через рецептор, а взаимодействие гормона и рецептора носит случайный характер и имеет, как отмечают П. В. Сергеев и Н. Л. Шимановский [1987], концентрационную зависимость. То есть чем больше содержание гормона при прочих равных условиях, тем выше вероятность образования гормонрецепторного комплекса, запускающего внутриклеточный каскад реакций, в результате чего возникает эффект гормонального действия.

Именно клетка является минимальной единицей формирующегося адаптационного каскада, который в этом случае можно расценивать как совокупность всех внутриклеточных каскадов. Исходя из изложенного, рассмотрим развитие внутриклеточного каскада (в том числе его многоконтурность и дублирование) на примере инсулинрецепторного взаимодействия.

## **5.6. ИНСУЛИНРЕЦЕПТОРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ - ЭЛЕМЕНТ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КАСКАДА АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ**

Инсулинрецепторное взаимодействие в различных тканях-мишенях при экстремальных воздействиях относится к числу малоизученных. В клинике ортопедии и травматологии получение биоритмических характеристик функциональной активности инсулиновых рецепторов позволит определить хронобиологические особенности регуляции энергетического обмена в общей структуре пространственно-временной организации функций.

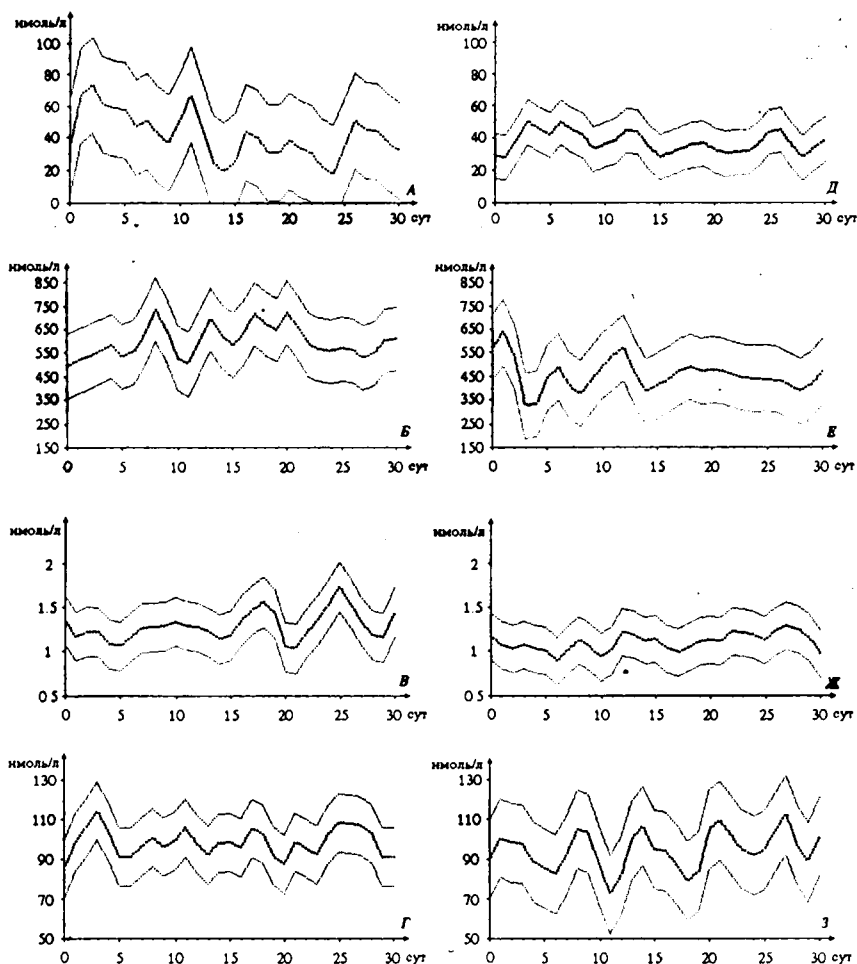


Рис. 40. Динамика уровней инсулина, кортизола, трийодтиронина, тироксина в крови после ортопедических операций по вертикальной оси - концентрация гормона, по горизонтальной оси - время с момента операции (сут).

А, Б, В, Г - результаты исследования мужчин; Д, Е, Ж, З - результаты исследования женщин; А, Д - инсулин; Б, Е - кортизол; В, Ж - трийодтиронин; Г, З - тироксин.

..... - сглаживающий сплайн (параметры математической модели  $P=0,7$ );  
 ..... - полуширина доверительной полосы (1,96 $\sigma$ ).

Исследование механизма действия инсулина привело к открытию Cuatrecasas в 1971 г. инсулиновых рецепторов - узлового звена в реализации его регуляторной роли. Успехи в изучении их строения, свойств, функциональной активности и механизма действия [Бездробный Ю. В., 1980, 1981; Ефимов А. С., Бездробный Ю. В., 1987; Кульберг А. Я., 1987; Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987; Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989; Baxter, Funder, 1979; Rosen 1987, Ullrich, 1985] связаны с тем, что патология инсулиновых рецепторов является одним из звеньев патогенеза нарушений углеводного обмена. Именно поэтому большинство исследований посвящено решению вопросов диагностики, лечения и прогноза сахарного диабета. В значительном числе работ суммируется информация о строении и механизме действия инсулиновых рецепторов у данного контингента больных [Балаболкин М. И., Недосугова Л. В., 1980; Германюк Я. Л., 1982; Goldfine, Caro, 1989; Marshall, 1989; Saltiel, 1989; Shoelson, Kahn, 1989; Straus, 1989]. В то же время еще не систематизированы результаты их изучения при механической и операционной травмах. К сожалению, существуют только единичные публикации по этой проблеме.

В экстремальных условиях один из механизмов регуляции действия инсулина состоит в изменении функционального состояния его рецепторов. При этом их реакция зависит не только от ткани-мишени, но и от причинного фактора. Так, снижение числа рецепторных молекул в мононуклеарных лейкоцитах отмечено после ожогов [Микаелян Н. П., 1988] и при иммобилизационном стрессе [Тихонова Н. Е. с соавт., 1991]. При синдроме длительного сдавления подобные изменения выявлены также и в гепатоцитах [Микаелян Н. П., 1990]. В эритроцитах в фазу сдавления [Микаелян Н. П., 1990] и после черепно-мозговой травмы [Редькин Ю. В. с соавт., 1985] активность рецепторов повышается, а при иммобилизационном стрессе наоборот падает [Тихонова Н. Е. с соавт., 1991].

От характера воздействия зависит также и длительность латентного периода. Например, при тяжелой черепно-мозговой травме инсулиндепонирующая функция эритроцитов усиливается только через сутки, в то время как уровень инсулина возрастает в первые часы [Редькин Ю. В. с соавт., 1985]. Вместе с тем, с началом компрессии (краш-синдром) наблюдается рост активности рецепторов в эритроцитах одновременно с ее ослаблением в мононуклеарных лейкоцитах и гепатоцитах на фоне уменьшения концентрации инсулина в крови [Микаелян Н. П., 1990].

Образование инсулинрецепторного комплекса и последующее изменение клеточного метаболизма является одним из компонентов каскада адаптационных процессов, развивающихся в организме после любого экстремального воздействия. По определению Л. К. Старосельцевой

[1974], инсулиновые рецепторы представляют собой молекулы цитоплазматических мембран, способные специфически вступать во взаимодействие с инсулином и передавать соответствующую информацию внутриклеточным компонентам, ответственным за биологическое действие гормона. Они обнаружены в клетках жировой ткани [Cuatrecasas, 1971], печени [Freychet et al., 1972], мышц, щитовидной железы, плаценты человека, эндотелия, головного мозга, фибробластах, тромбоцитах [Ефимов А. С., Бездробный Ю. В., 1987], лимфоцитах [Gavin, 1972; Archer et al., 1973], эритроцитах [Gambhir et al., 1977], моноцитах [Beck-Nielsen, Pedersen, 1979], ооцитах [Diss, Greenstein, 1991]. Рецепторы локализуются не только на наружной цитоплазматической мембране, но и на мембранах ядра [Goid, 1981; Goldfine, 1981] и аппарата Гольджи [Flint, Went, 1981]. Кроме этого, получены данные о наличии растворимых форм инсулиновых рецепторов в плазме крови [Papa et al., 1993].

Инсулиновый рецептор - гликопротеид, состоящий из четырех парных субъединиц ( $\alpha$ - и  $\beta$ -), соединенных между собой дисульфидными связями. Протеид образован 1370-1382 аминокислотными остатками, его масса равна 350 кДа,  $\alpha$ -субъединицы - 130 и  $\beta$ -субъединицы - 95 кДа [Ullrich et al., 1985]. В  $\alpha$ -цепи выделяют экстраклеточный, внутримембранный и цитозольный участки, тогда как  $\beta$ -цепь располагается только в наружном слое цитоплазматической мембраны [Fabry, Brandenburg, 1992]. Наличие углеводного компонента в составе гликопротеида не постоянно, он отсутствует в рецепторах мозговых клеток [Кульберг А. Я., 1987].

Два активных центра рецептора находятся на внеклеточных участках  $\alpha$ -субъединиц, каждый состоит из 735 аминокислотных остатков. Они различаются между собой по сродству к лиганду [Кульберг А. Я., 1987].

Гормон связывается с активным центром рецептора своей реакционноспособной группой, которая у разных видов животных сформирована одинаковыми аминокислотами: глицин (А-1), тирозин (А-19), цистеин (А-20), аспарагин (А-21), глицин (В-23), фенилаланин (В-24, В-25) [Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989]. Незначительные изменения этой структуры приводят к снижению сродства рецептора к лиганду, например, при замене фенилаланина в положении В-25 на близкие по строению соединения [Mirmira, Tager, 1991]. По данным LeRoit с соавторами [1989], у многих видов животных рецепторное связывание имеет одинаковую динамику, которая зависит от времени, температуры и рН среды, а сами рецепторы похожи по структуре не только у позвоночных, но и у беспозвоночных животных. Следовательно, строение и функциональные характеристики этих молекул эволюционно малоизменчивы. В результате одни виды животных способны связывать инсулин других.

Механизм действия инсулинрецепторного комплекса до сих пор полностью не выяснен. Эффекты гормона могут осуществляться через его взаимодействие с внутриклеточными рецепторами, при этом лиганд может входить в клетку как путем интернализации<sup>6</sup> комплекса [Goldfine, 1981], так и самостоятельно не в везикулах [Goldfine et al., 1981]. В настоящее время существование процесса интернализации не вызывает сомнения [Fehlmann et al., 1982], его рассматривают как один из путей регуляции числа рецепторов на цитоплазматической мембране [De Meys et al., 1976].

По мнению Larnet с соавторами [1979], при формировании инсулинрецепторного комплекса появляются вторичные посредники, которые, влияя на фосфорилирование внутриклеточных ферментов, определяют их активность. Так, Kiechle с соавторами [1980] показали, что стимуляция пируватдегидрогеназы митохондрий обеспечивается низкомолекулярным медиатором, образующимся после инсулинрецепторного взаимодействия. Вероятно, к числу вторичных мессенджеров относятся АТФ, который участвует в передаче сигналов от комплекса гормон-рецептор на систему транспорта глюкозы [Карелин А. А., Тяжина В. С., 1982], глицеролипиды (диацилглицерол и инозитолгликаны) [Saltiel, 1989] и низкомолекулярные G-белки [Hanjoong, 1992]. По-видимому, в передаче гормонального сигнала играет роль и уменьшение вязкости плазматической мембраны, наблюдаемое после взаимодействия гормона и рецептора [Dutta-Roy et al., 1991]. Последнее инициирует протеинтирозинкиназную активность  $\beta$ -субъединицы [Shia, Pilch, 1983; Rosen, 1987; Goldfine, Caro, 1989; Shoelson, Kahn, 1989] под влиянием конформационных изменений  $\alpha$ -субъединицы [Treadway et al., 1992]. В результате происходит цис-фосфорилирование  $\beta$ -цепи [Shoelson, Kahn, 1989]. В этой реакции участвуют тирозиновые, сериновые и треониновые остатки  $\beta$ -киназы [Ефимов А. С., Бездробный Ю. В., 1987]. Фосфорилирование серина и треонина приводит к снижению аффинности  $\alpha$ -субъединицы к гормону и катализируется цАМФ-зависимой протеинкиназой. Ее активирует цАМФ, концентрацию которого инсулин уменьшает, повышая активность цАМФ-фосфодиэстеразы [Старосельцева Л. К., 1974; Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989]. Это является одним из механизмов, предупреждающих развитие инсулинрезистентности.

---

6 Интернализация - погружение в цитоплазму клетки везикулы, состоящей из инсулинрецепторного комплекса, окруженного участком наружной плазматической мембраны.

Инсулиновый рецептор в присутствии лиганда осуществляет не только аутофосфорилирование, но и фосфорилирование других субстратов. Полагают, что именно этот процесс запускает каскад реакций, проявляющихся в виде различных эффектов инсулина [Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987]. Он регулирует не только углеводный и липидный, но и белковый обмен (рис. 41), при этом, по данным Rolband с соавторами [1993], пути специфического воздействия расходятся на уровне взаимодействия гормона и рецептора. Начальный этап стимуляции всех видов метаболизма занимает одинаковое время (рецепторное связывание происходит за секунды), а вот его реализация - различное. Вероятно, это определяется механизмом действия гормонрецепторного комплекса. В настоящее время известны следующие пути действия инсулина: влияние на проницаемость цитоплазматической мембраны, изменение конформации молекул ферментов (их фосфорилирование или дефосфорилирование), действие на трансляцию мРНК и экспрессию генов [Magnuson, Granner, 1989].

Сразу после связывания гормона с рецептором увеличивается транспорт глюкозы и аминокислот в клетку, что способствует усилению в ней синтетических процессов. Параллельно с этим активируется бета-тирозинкиназа и инициируется каскад реакций фосфорилирования. Так, через изменение активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и липидов осуществляется прямая регуляция их обмена [Goldfine, Caro 1989]. В результате в клетке в течение нескольких минут активируются гликогенез, гликолиз, липогенез, ингибируются глюконеогенез и гликогенолиз [Rosen, 1987].

Инсулин относят к группе факторов роста [Ломакин М. С., Арцимович Н. Г., 1991, Сушельницкий С. И. с соавт., 1993; Straus, 1989], он ускоряет дифференцировку хрящевых клеток и их метаболизм [Силберг Р. с соавт., 1972; Хадхази Ч., Дедух Н. В., 1988], но механизм его действия на ядерные процессы остается неизвестным [Летунов В. Н., 1987]. Влияние гормона на метаболизм белков заключается в усилении синтеза РНК, ДНК, белка, а также роста, пролиферации и дифференцировки клеток [Rosen, 1987]. При этом, изменяя синтез ряда ферментов, инсулин опосредованно через белковый обмен влияет на метаболизм липидов и углеводов [Марри Р. с соавт., 1993]. Процессы синтеза белка и деления клеток требуют длительного времени. Так, митотический цикл клеток HeLa длится почти сутки [Кириллова Т. В., Спивак И. М., 1993], поэтому только через несколько часов после гормонрецепторного взаимодействия проявляются результаты влияния инсулина на белковый обмен.



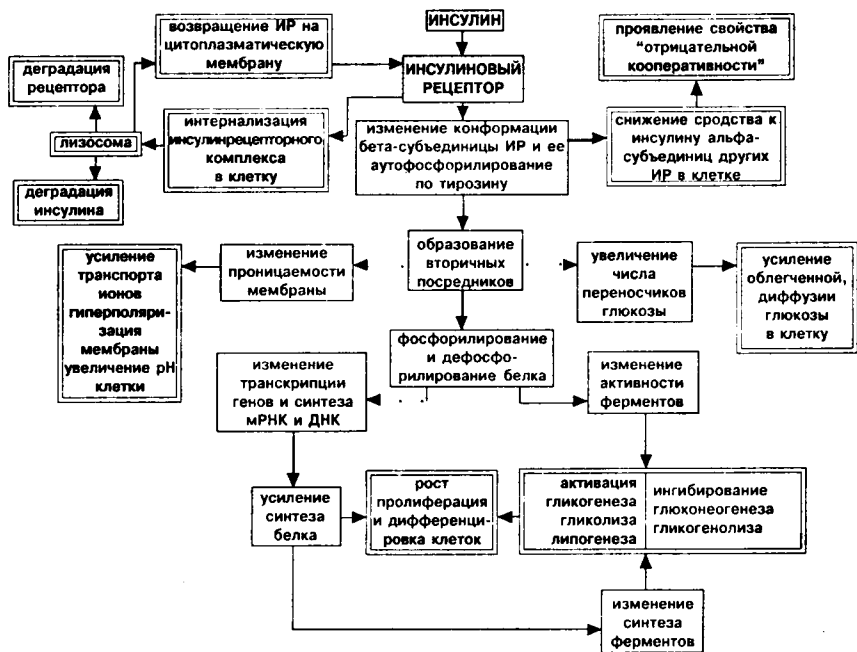


Рис. 41. Каскад внутриклеточных эффектов в ответ на взаимодействие инсулина с рецептором.

ИР - инсулиновый рецептор;

▭ - звенья в пути реализации действия инсулина;

▭ (с пунктиром) - основные биологические эффекты инсулинорецепторного взаимодействия;

▭ (с точками) - пути регуляции действия инсулина;

▭ (с точками) - неизученный полностью механизм.

Ограничение регуляторной активности инсулина определяется количеством рецепторов на мембране, их сродством к лиганду [De Meys et al., 1976], а также активностью  $\beta$ -киназы [Arold, Newton, 1991].

Снижение числа рецепторов на мембране происходит за счет процессов интернализации и секреции. В первом случае участок мембраны с находящимся на нем инсулинорецепторным комплексом образует везикулу (рецептосому), которая погружается в цитоплазму [Goldfine et al., 1981; Marshall, 1989]. Рецепторы могут отделяться и во внеклеточное пространство. Это впервые предположили Gavin с соавторами [1972] на основании экспериментальных исследований. Количество секретируемых рецепторов пропорционально времени [Berhanu, Olefsky, 1982].

Доказано наличие двух форм этих рецепторов, различающихся по родству к лиганду, в культурах лимфобластов, клеток гепатомы, фибробластов мышей. Как и у рецепторов на мембране, их молекулярная масса составляет 130 и 95 кДа соответственно для  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, а взаимодействие с инсулином также стимулирует тирозинкиназную активность последних [Para et al., 1993].

Снижение родства свободных активных центров к гормону при увеличении доли занятых рецепторов или так называемая "отрицательная кооперативность" [De Meys et al., 1976], по мнению А. С. Ефимова и Ю. В. Бездробного [1987], связана с изменением конформации  $\alpha$ -субъединицы в результате фосфорилирования серина и треонина в составе  $\beta$ -киназы.

В зависимости от характера влияния на рецептор регуляторная активность инсулина может снижаться в различной степени. Так, например, антитела к  $\beta$ -субъединице полностью блокируют действие инсулина, тогда как некоторые лекарственные вещества (индометацин) частично ингибируют активность ( $\beta$ -киназы и таким путем влияют только на отдельные эффекты гормона [Goldfine, Caro, 1989].

Взаимодействие инсулина с рецепторами обратимо, зависит от температуры, значения pH и присутствия одно- и двухвалентных катионов [Gambhir et al., 1978]. По-видимому, это играет роль при травматических воздействиях на клетку, когда на фоне развивающейся гипоксии происходят значительные изменения электролитного баланса и возникает внутриклеточный ацидоз [Суджан А. В. с соавт., 1980]. Следствием названных процессов может быть снижение функциональной активности рецепторов и блокирование действия инсулина.

В табл. 6 представлены данные о влиянии некоторых факторов на функциональное состояние инсулиновых рецепторов. При введении АКТГ и дексаметазона (синтетический аналог гидрокортизона) крысам связывание инсулина адипоцитами и гепатоцитами уменьшается, а при обработке изолированных адипоцитов дексаметазоном оно не изменяется. По мнению Bennet и Custrecasas [1972], это является доказательством непрямого действия гормонов на рецепторы. Они показали также, что преднизолон (аналог гидрокортизона) не сказывается на состоянии рецепторов инсулина. Н. Е. Тихонова с соавторами [1991] установили, что введение крысам гидрокортизона в неонатальном периоде приводит к последующему снижению связывания инсулина эритроцитами и лейкоцитами. Эстрадиол и прогестерон [De Pigo et al., 1978; Bertoli et al. 1989], а также соматотропин [Бездробный Ю. В., 1981] сокращают число рецепторных молекул на цитоплазматической мембране.

И. А. Волчегорский с соавторами [1993] показали, что многократное введение адреналина, норадреналина и партусистена ( $\beta$ 2-адреномиметик) повышает чувствительность к эндогенному инсулину. Одним из эффектов катехоламинов служит торможение секреции инсулина поджелудочной железой и развитие гипергликемии [Теппермен Дж., Теппермен Х., 1989], вероятно, в ответ на это происходит компенсаторное усиление рецепторного связывания этого гормона и чувствительности к нему.

Существует взаимосвязь между реализацией действия инсулина и простагландинов. Инсулин увеличивает связывание простогландина  $E_1$  тромбоцитами, который в свою очередь повышает инсулинрецепторное взаимодействие на эритроцитах человека [Dutta-Roy et al., 1991].

Определенные воздействия на систему инсулиновых рецепторов оказывают пищевая нагрузка и голодание. Так, по данным De Ritto с соавторами [1978], через 3 ч после приема пищи возрастает специфическое связывание меченого гормона. При голодании также наблюдается увеличение сродства рецепторов к инсулину, которое не сопровождается изменением их числа [Евдокимова Н. Ю., 1985], но при этом ответ клеток на инсулин снижается [Bennet, Custrecasas, 1972]. По-видимому, причина этого состоит в том, что голодание вызывает пострецепторные изменения в клетке.

Одним из звеньев патогенеза заболеваний эндокринной системы чаще всего является ослабление активности инсулиновых рецепторов. При развитии алиментарного ожирения уменьшение их количества на

Таблица 6

**Влияние различных факторов на характер рецепторного связывания инсулина в организме**

Характер изменения связывания	Влияющий фактор
Снижение	Глюкокортиконды, дексаметазон, адренокортикотропин, соматотропин, эстрадиол, прогестерон
Повышение	Простагландин $E_1$ , пищевая нагрузка, голодание
Неоднозначное действие	Адреналин, норадреналин, партусистен ((2-адреномиметик)
Не изменяется	Преднизолон

плазматических мембранах гепатоцитов и адипоцитов происходит в ответ на постоянное нарастание уровня инсулина, вызванное избыточным приемом пищи [Любарская С. Г. с соавт., 1981], тогда как при генетическом ожирении и диабете это обусловлено изменениями мРНК рецепторов [Ludwig et al., 1988].

Как было показано выше, рецепторное связывание инсулина при введении глюкокортикоидов в организм понижается, а ответ на введение катехоламинов наоборот повышается. Вероятно, глюкокортикоиды оказывают более сильное влияние на инсулиновые рецепторы, так как при таких заболеваниях, как феохромоцитома [Бездробный Ю. В. с соавт., 1981], гиперкортицизм, акромегалия, синдром и болезнь Иценко-Кушинга [Комиссаренко В. П. с соавт., 1979; Бездробный Ю. В. с соавт., 1984], рецепторное связывание инсулина плазматическими мембранами адипоцитов снижается на фоне одновременного избыточного содержания глюкокортикоидов и катехоламинов.

Как видно из приведенных выше сведений, почерпнутых из литературы, исследование инсулиновых рецепторов касается в основном их свойств и механизма действия в норме, а также при ряде эндокринных заболеваний (сахарный диабет, акромегалия, феохромоцитома, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, гиперкортицизм). Однако, несмотря на то, что изменение функционального состояния рецепторов является одним из механизмов регуляции действия инсулина - гормона, который принимает участие в адаптивных реакциях организма [Насонкин О. С., Дерябина И. И., 1987], недостаточное внимание уделяется этим гормонорецепторным взаимоотношениям в стрессовых состояниях. Тем не менее существуют данные о зависимости концентрации инсулина в крови от срока, прошедшего после экстремального воздействия [Амирагова М. В., с соавт., 1977; Редькин Ю. В. с соавт., 1985; Насонкин О. С., Дерябина И. И., 1987; Иванов В. В. с соавт., 1990; Кротенко М. В. с соавт., 1993]. Поэтому вполне закономерно предположить наличие подобных колебаний и со стороны активности рецепторов.

Кроме этого, практически не изучены хронобиологические характеристики изменения функциональной активности рецепторов инсулина. Отсутствуют также исследования рецепторного аппарата инсулина в организме в целом. Для проведения такой комплексной оценки недостаточно определить состояние рецепторов в клетках только одного типа, так как их реакция в разных тканях неодинакова.

В заключение следует отметить, что исследование уровня гормонов в крови для суждения об адаптационных возможностях организма и характере развивающегося процесса не обладает какими-либо преимуще-

ствами перед всеми другими методами, даже такими малочувствительными, как контроль за массой тела.

## 5.7. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАМК-ЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Ф. З. Меерсон [1993] относит ГАМК-эргическую систему к комплексу стресс-лимитирующих и подчеркивает, что в гипоталамусе на постсинаптическом уровне она обладает способностью ограничивать секрецию релизинг-факторов, сдерживая тем самым активацию адреналового звена стресс-реакции. Кроме того, ГАМК оказывает тоническое ингибирующее воздействие на так называемые "командные" нейроны в гипоталамусе, которые генерируют интерактивный мультисистемный ответ, т. е. "включение" вегетативных органов, в том числе сердца, поведенческие реакции и т. д. На пресинаптическом уровне ГАМК лимитирует высвобождение норадреналина из симпатических терминалей и посредством этого влияет на реализацию адренергической регуляции на уровне органов-мишеней.

По мнению Б. В. Андреева [1984], Ю. Д. Игнатова с соавторами [1985], Ignatov с соавторами [1986], в экстремальных условиях она является одним из факторов нейромедиаторной адаптации, направленной на активацию тормозных процессов в центральной нервной системе и эндогенных антиноцицептивных систем мозга.

В связи с вышеизложенным было проведено исследование динамики показателей активации ГАМК-эргической системы (без учета хронобиологических характеристик динамики показателей) у животных с множественными остеотомиями [Игнатов Ю. Д. с соавт., 1989; Макарова Е. П. с соавт., 1989; Аврунин А. С. с соавт., 1994].

Нами выполнены эксперименты на 117 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Политравму наносили по описанной выше методике (см. раздел 1.1). У всех животных за день до операции и затем ежедневно на протяжении 10 сут определяли болевую чувствительность в тестах отдергивания хвоста и ваколизации [Андреев Б. И. с соавт., 1978; Orgen, Holm, 1980]. Кроме того, на 1-е и 5-е сут оценивали влияние на нее ГАМК-негативных препаратов (бикукуллин и пикротоксин "Sigma", США). Вещества вводили внутривенно: бикукуллин (1,5 мг/кг) за 7 мин, пикротоксин (1,75 мг/кг) за 20 мин до теста. На 5-е и 10-е сут после операции животных декапитировали и выделяли кору больших полушарий, передний, межзатылочный мозг и ствол. Уровень ГАМК, активность глута-

матдекарбоксилазы (фермента, обеспечивающего синтез ГАМК) и ГАМК-трансаминазы (фермента, обеспечивающего инактивацию ГАМК) определяли с помощью общепринятых биохимических методик [Васильев В. Ю., Еремин В. П., 1968; Loowe et al., 1958; Sutton, Simmonds, 1974].

Установлено, что с 1-х по 6-е сут наблюдается отчетливая гипоальгезия в тесте отдергивания хвоста, о чем свидетельствует достоверное увеличение латентного периода болевой реакции ( $P < 0,05$ ). В тесте ваколизации напротив с 1-х по 4-е сут присутствует гиперальгезия, проявляющаяся существенным снижением порога возникновения ваколизации ( $P < 0,05$ ). Через 10 сут показатели в обоих тестах статистически достоверно не отличались от таковых в контроле ( $P > 0,05$ ). Введение бикукуллина и пикротоксина (агонистов ГАМК-рецепторов) практически полностью устраняло проявление гипальгезии в тесте отдергивания хвоста.

Нанесение травм вызывало характерное изменение классических показателей адаптационной перестройки. Максимальные их сдвиги были отмечены через 5 сут масса тела уменьшилась на 20%, тимуса - на 65%, надпочечников увеличилась на 71%. К 10-м сут масса тимуса и надпочечников нормализовалась, тогда как снижение массы тела сохранялось.

Изменение обмена ГАМК через 5 сут после политравмы характеризовалось повышением активности глутаматдекарбоксилазы и ГАМК-трансаминазы (в среднем на 30%) в большинстве исследованных структур мозга. К 10-м сут активность глутаматдекарбоксилазы в коре больших полушарий и переднем мозге возвращалась к исходному уровню, активность ГАМК-трансаминазы падала, а уровень ГАМК повышался. В межзачаточном мозге и стволе отмечены аналогичные изменения активности ГАМК-трансаминазы и содержания ГАМК, однако активность глутаматдекарбоксилазы была существенно выше контрольного уровня.

При этом необходимо подчеркнуть, что на 10-е сут, когда наблюдается увеличение адаптационных возможностей организма, изменение показателей обмена ГАМК приобретает характер, свойственный, по мнению Ю. Д. Игнатова с соавторами [1985], Е. П. Макаровой и Б. В. Андреева [1984], Ignatov с соавторами [1986], начальным проявлениям дезадаптации. Таким образом, на примере динамики показателей активации ГАМК-эргической системы как элемента каскада адаптационной перестройки организма установлено постоянное изменение структуры пространственно-временной организации функций, а также выявлены определенные различия реакций в разных структурах мозга.

Обсудим теперь в свете высказанных выше положений проблему травматической болезни (вариант общей реакции организма на повреждение) - одну из наиболее дискуссионных проблем в травматологии.

## 5.8. ТРАВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ - МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ НАРУШЕНИЕ ОРГАННЫХ КОМПАРТМЕНТОВ

Рассмотрим эту проблему на основе представленных в предыдущем разделе данных о многоуровневости адаптационных процессов при переломах. По нашему мнению, ее суть состоит не в том, существует ли травматическая болезнь или нет, а в том, с каким уровнем адаптации необходимо ее связывать.

Правомочность термина "травматическая болезнь" вызывает споры уже не один десяток лет. Анализируя доводы, приводимые сторонниками и противниками этого понятия, можно утверждать, что причиной дискуссии является отсутствие точного определения рассматриваемого состояния, которое позволило бы ограничить его рамки. Последние должны быть обеспечены надежными диагностическими критериями, позволяющими выделить травматическую болезнь в отдельное заболевание (нозологическую единицу). Однако таких критериев нет, а предлагаемые формулировки носят скорее общебиологический и философский, чем медицинский характер.

Так, по описанию О. С. Насонкина [1987], травматическая болезнь - это жизнь поврежденного организма со времени травмы до выздоровления или гибели. Она характеризуется наличием очага повреждения, совокупностью вызванных им местных и общих патологических и адаптационных процессов, снижением трудоспособности пострадавшего. С позиций С. А. Селезнева [1973], данное понятие включает в себя весь комплекс явлений - все то многообразие изменений в жизнедеятельности организма, имеющее место при тяжелых повреждениях, начиная от момента их получения до исхода болезни.

В этой связи необходимо подчеркнуть, что выделение любой нозологической единицы всегда базируется на единстве этиологии, патогенеза, клинической картины и лечения. Варианты травмы крайне разнообразны, так как один и тот же фактор может вызывать качественно различные повреждения. Следовательно, различным будет и течение восстановительного процесса. Для изолированных переломов характерен один патогенез, при сочетанных с повреждением органов брюшной полости ответ на травму зависит не только от нарушения целостности кости, но и от того, какой орган брюшной полости пострадал. То же относится и к сочетанной черепно-мозговой травме, где определяющую роль играют зоны и степень повреждения головного мозга. Соответственно в каждом случае лечебная тактика будет иметь свои отличия.

В подтверждение этого можно привести результаты исследований О. Г. Калинина [1991], изучавшего гемодинамические и метаболические нарушения в раннем периоде травматической болезни. Обследованы 4 группы пострадавших: с множественными переломами (209), с сочетанной черепно-мозговой травмой (310), с сочетанной травмой опорно-двигательной системы и внутренних органов одной (150) и двух полостей (135). В результате сравнения был сделан вывод о том, что в первом варианте адаптационный ответ осуществляется преимущественно за счет сосудистого и сердечного компонентов, во втором - увеличения производительности сердца, а в третьем - спазма периферических сосудов. Таким образом, установлены существенные различия механизмов развития адаптационных процессов, что подтверждает необходимость дифференцированного подхода к лечению гемодинамических нарушений в каждой группе пациентов.

Э. В. Кобзев [1988], рассматривая систему исходов и контроля за течением травматической болезни, отмечает, что она характеризуется локализацией перелома или вывиха, тяжестью первичного повреждения мягких тканей, видом излома, взаимным расположением фрагментов, степенью их подвижности или прочностью фиксации, сочетанностью повреждения и травматичностью лечения, нарушением функций, общим состоянием репаративного процесса. Как видно из изложенного, автор фактически имеет в виду течение посттравматического процесса, тогда как не понятны критерии выделения именно травматической болезни.

И. А. Ерохин [1994] подчеркивает, что травматическая болезнь - это конечно же не отдельная нозологическая единица, а клиническая концепция, устанавливающая главные закономерности причинно-следственных отношений между характером травмы и особенностями острого ее периода, с одной стороны, и клинического течения после выведения пострадавшего из шока, с другой. По его мнению, особой нозологической формой является тяжелая сочетанная травма, обуславливающая развитие травматического шока. В качестве примера автор указывает на то, что понятие ожоговой болезни не соотносится с легкими поверхностными ожогами.

Ю. Н. Цибин [1994] пишет, что термин "травматическая болезнь" чисто отечественного происхождения, поскольку по российской традиции нечто непонятное или понятное не до конца принято называть каким-либо термином, в данном случае болезнью. Аналогичную историю, на его взгляд, имеют и термины "гипертоническая болезнь", "язвенная болезнь", "желчнокаменная болезнь", "почечнокаменная болезнь" и ряд



других, объединяющим началом которых были неполная ясность патогенеза и разнообразие клинических проявлений. Мы бы к этой группе "болезней" добавили еще и остеопороз, который даже по классификации ВОЗ рассматривается как самостоятельная нозологическая единица. О причинах этого будет сказано ниже.

Согласно представлениям С. С. Ткаченко [1990], рассматриваемая концепция находится в стадии изучения, становления и накопления фактов. Именно это является причиной отсутствия общепринятого определения травматической болезни, а также недоговоренности относительно того, после какого травмирующего воздействия она начинается.

Отсутствие единого патогенеза при различном характере травм заставляет С. А. Георгиеву с соавторами [1993], О. С. Насонкина и И. И. Дерябина [1987] представлять характеристики, свойственные любому адаптационному ответу, включая развитие общего адаптационного синдрома, как проявление травматической болезни. Исходя из того, что всякая травма вызывает адаптационную реакцию, необходимо, по их мнению, дифференцировать тот ее вариант, который врачи считают нормальным и тот, который представляется им патологическим.

Не являясь ни сторонниками, ни противниками обсуждаемого понятия, отметим, что дискуссия связана только с одним - с отсутствием параметров, локализующих данный процесс в конкретных рамках. Попытаемся выделить некоторые, на наш взгляд, принципиально важные особенности проявления адаптационного ответа, которые можно использовать как основу для разработки критериев, ограничивающих травматическую болезнь в пределах нозологической единицы. Как отмечают О. С. Насонкин и И. И. Дерябин [1987], она начинается с момента травмы и ведущими ее звеньями следует считать расстройство функции поврежденных органов, гипоксию, токсемию, моно- или полиорганную недостаточность. По данным С. А. Георгиевой с соавторами [1993], результаты патологоанатомических исследований, выполненных разными авторами, свидетельствуют об однотипности изменений в ряде внутренних органов пострадавших, погибших от тяжелой черепно-мозговой травмы и ее осложнений. Показано, что в легочной ткани обнаруживаются мелкоочаговые кровонзлияния и отек, что является следствием нарушения проницаемости сосудистой стенки, тромбозы сосудов с образованием геморрагических инфарктов, очаговые ателектазы, участки острого эмфизематозного вздутия. В печени наблюдаются гиперемия с кровонзлияниями, метахромазия эндотелия кровеносных сосудов с увеличением кислых мукополисахаридов, что указывает на увеличение проницаемости стенок сосудов. В почках выявляются вакуолизация

цитоплазмы проксимальных канальцев, признаки дистрофии эпителия, некроз эпителия извитых канальцев. Таким образом, на основании приведенных данных можно сделать вывод, что существует такая форма течения посттравматического адаптационного процесса, при которой метаболические сдвиги, возникшие в области травмы, приводят к нарушению целостности органных компартментов интактных органов.

Именно поэтому мы считаем, что термин "травматическая болезнь" характеризует развитие процессов на органном уровне (выше было экспериментально показано, что как нарушение целостности органных компартментов, так и его восстановление вызывает в организме глубокие метаболические преобразования). С этих позиций можно говорить о том, что она начинается с момента нарушения целостности органных компартментов интактных органов под действием метаболических сдвигов в зоне травмы. На таком основании можно выделить формы ее течения, зависящие от пораженных органов, а также степени тяжести, связанные с формированием моно- или полиорганной недостаточности. Данный подход позволяет считать этиологическим моментом не характер травмы, а именно обусловленное ей нарушение целостности органных компартментов. В этом случае патогенез процесса представляется следующим образом: повреждение одного или нескольких органных компартментов под влиянием внешнего воздействия приводит к таким метаболическим сдвигам, которые вызывают нарушение целостности органных компартментов интактных органов. В зависимости от характера метаболических изменений в них формируется тот или иной вариант клинической картины.

Таким образом, предлагаемая концепция может явиться основой для разработки единой этиопатогенетической теории травматической болезни и выделения ограниченного числа ее вариантов. Подобный подход позволяет определить также и направления поиска диагностических критериев. Ими, на наш взгляд, могут явиться изменение уровня в крови внутриклеточных антигенов, которые специфичны для конкретного органа, например, различных трансфераз, а также изоформ ферментов. Аналогом этого подхода фактически являются процессы, объединенные зарубежными учеными в понятие "полиорганная недостаточность".

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что травматическая болезнь начинается с того момента, когда тяжесть травмы превышает определенный порог и возникает ситуация, при которой происходит метаболическое нарушение целостности органных компартментов нетравмированных органов. Именно это и служит границей, разделяющей обычный адаптационный процесс от процесса, который некоторые авторы называют травматической болезнью.

## 5.9. "ОМОЛОЖЕНИЕ" ОРГАНИЗМА ПРИ АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ, СВЯЗАННЫХ С РЕПАРАТИВНЫМ ОСТЕОГЕНЕЗОМ

Рассмотрим теперь теоретические вопросы развития адаптационной реакции при травме, в основе которой лежит неразрывная связь местного и общего. Эта связь определяется тем, что в зоне приложения действия экстремального фактора первоначально возникает нарушение динамического равновесия (информационного, метаболического, клеточного, тканевого и т. д. на всех уровнях) с его последующим распространением по всей биосистеме. Местно, как уже отмечалось выше, восстановление характеризуется последовательным многостадийным процессом тканеобразования, в результате которого вновь обретается структурная и анатомическая целостность кости [Хэм А., Кормак Д., 1983, Perren, 1979]. При этом, как отмечают Ashhurst [1990], Ishidou с соавторами [1995], ход тканевой перестройки регенерата в ходе ресситуции костного органа повторяет этапы формирования кости в эмбриогенезе.

Между ними имеется не только внешнее (на уровне тканевых структур), но и глубокое внутреннее сходство (на уровне метаболических процессов). Именно оно обеспечивает наблюдаемое преобразование регенерата, которое базируется на постоянной перестройке взаимоотношений регуляторных механизмов как местно, так и в организме в целом. Последовательность и характер изменений этих механизмов (в первую очередь регуляторных) должны частично соответствовать процессам, происходящим в остеогенезе в эмбриональном периоде.

Эта гипотеза требует глубокого и детального исследования для своего подтверждения. Одним из доказательств в ее пользу могли бы явиться данные о появлении эмбриональных антигенов в костном регенерате и их последовательной замене в процессе репаративного остеогенеза. Однако поиск работ в этом направлении дал отрицательные результаты. Тем не менее, косвенным свидетельством правомочности подобного предположения служат наблюдения В. Я. Феля [1977], согласно которым в организме взрослых животных эмбриональные антигены выявляются при репаративной регенерации печени. Аналогичные результаты получены и некоторыми другими исследователями. Так, Sell с соавторами [1974] при репарации выделили эмбриональный альфа 1 фетопротейин, Stanislawsku-Birencwajg с соавторами [1967] - эмбриональный альфа 2 гликопротеин, Г. И. Абелев с соавторами [1963] - эмбриональный сыворогочный  $\alpha$ -глобулин.

Таким образом, гипотетически развитие репаративных процессов, в том числе и репаративного остеогенеза, обеспечивается таким адаптивным изменением функционирования генетического аппарата (в целом), который частично свойственен организму во внутриутробном и раннем послеродовом периодах. Чем старше человек, тем в большей степени должна отклоняться структура пространственно-временной организации функции от тех условий и, следовательно, тем больше затрат потребует подобная перестройка.

## 5.10. ПРИЧИННО - СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ ОБЩЕГО И МЕСТНОГО

Рассмотрим с позиций системного анализа причинно-следственную взаимосвязь общего и местного. Для упрощения определим элемент биосистемы, подвергшейся экстремальному воздействию, как некое относительно автономное образование - подсистема 1, а все остальные элементы объединим и представим как внешнюю по отношению к нему среду - подсистема 2 (рис. 42). На время переходного периода (от момента травмы до восстановления динамического равновесия обменных процессов в организме) будем считать их двумя информационно связанными подсистемами.

Первичная информация, поступившая из подсистемы 1 при экстремальном воздействии, вызывает адаптационную перестройку в подсистеме 2. В результате появляются сигналы, которые, влияя на генетический аппарат элементов подсистемы 1, приводят к раскрытию локусов генетической информации, детерминирующих процесс репаративной регенерации в области повреждения. Это влечет за собой изменение информации, идущей из первой подсистемы во вторую, что определяет дальнейшую адаптационную перестройку последней. В ходе ее новые сигналы отправляются уже в обратном направлении, сказываясь на течении местных процессов. Образуется замкнутый круг взаимоотношений местного и общего по принципу обратной связи, характер которой (положительный или отрицательный) в каждый конкретный момент времени зависит от соотношений между активирующими и ингибирующими механизмами как внутри каждой из систем, так и между ними.

Схематически регуляция местных и общих реакций при переломе представлена на рис. 43. Однако необходимо подчеркнуть, что клиническими вариантами обретения динамического равновесия являются не только функционально-анатомическое восстановление целостности повреж-

денного костного органа, но и замедленная консолидация, несращение отломков, ложный сустав. При несращении отломков и замедленной консолидации (оба эти понятия клинические и определяются сроками, прошедшими со дня травмы) процесс репарации протекает крайне медленно. В этом варианте можно считать, что восстановилось нестабильное динамическое равновесие, поэтому процесс заканчивается или консолидацией, или формированием псевдоартроза.

Происходящие местно сдвиги есть проявление процессов, протекающих на молекулярном уровне, и, следовательно, отражают смену преобладания активности одних биохимических реакций над другими. Развитие местных процессов характеризуется изменением информации, поступающей из зоны повреждения, так как ее материальными носителями, как уже говорилось выше, являются продукты распада тканей, метаболиты, нервные импульсы и т. д. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что для каждого типа сигналов имеется промежуток времени, когда они выделяются в том количестве, которое необходимо для воздействия на определенные элементы биосистемы, в результате чего происходит адаптационная перестройка последних. Таким образом, информация, генерируемая в очаге повреждения, является синхронизатором, регулирующим сопряженность функционирования отдельных структур биосистемы, образуя из них новую подсистему, названную П. К. Анохиным [1970] "функциональной системой".

По нашему мнению, в очаге повреждения формируется новый осциллятор, который целесообразно считать водителем ритма реализации генетической программы переходного периода. Обязательным услови-



Рис. 42. Взаимодействие общего и местного в организме.

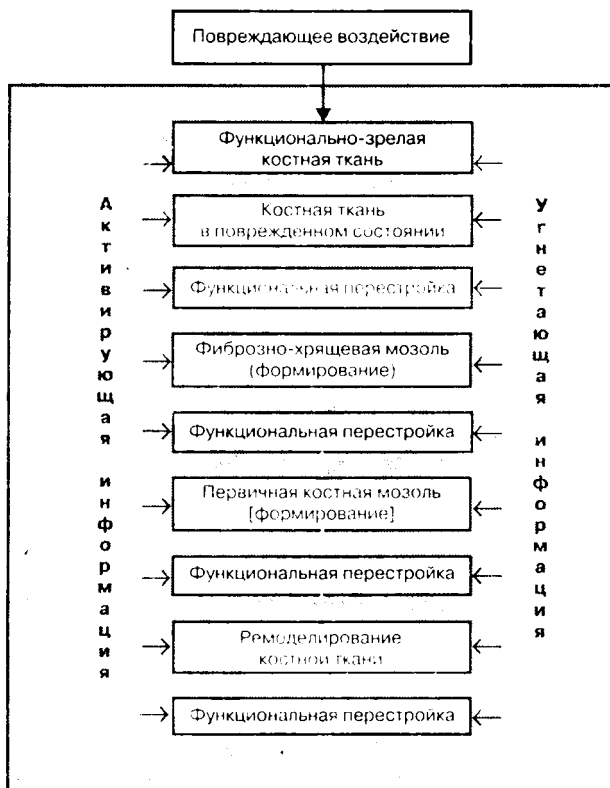


Рис. 43. Схема взаимоотношений местных и общих реакций организма при переходном процессе, вызванном травмой костного органа

- подсистема 2;  
 - подсистема 1.

ем для последовательного достижения промежуточных результатов репаративного остеогенеза в ходе восстановления целостности кости является сопряженное изменение внешних (по отношению к области перелома или остеотомии) условий, то есть развитие общей реакции. Это обеспечивается перестройкой функционирования различных подсистем организма (эндокринной, иммунной, кроветворной, энергетической и т. д.) под влиянием потоков информации, исходящих из зоны травмы (см. рис. 42), в результате чего создаются необходимые внешние предпосылки для течения локальных процессов.

Таким образом, контроль за поэтапным выполнением местной программы осуществляется по принципу обратной связи. При этом восстановление общего динамического обменного баланса в организме возможно только при условии обретения локального динамического метаболического равновесия в зоне травмы, так как согласно правилу "вето" [Эшби У., 1962], если какая-то подсистема находится в неравновесном состоянии (в нашем случае область местной реакции), то и вся система не может быть сбалансированной. Поэтому, пока продолжается локальная репарация, в организме не может установиться динамическое равновесие. Если по каким-либо причинам репаративная регенерация прекращается, то соответственно перестает изменяться характер информации, выделяющейся из этой области. В результате в биосистеме возникают условия для наступления информационного равновесия между отдельными ее элементами.

Если высказанное выше предположение о роли местных процессов в развитии общей реакции правильно, то следует ожидать, что изменение алгоритма репаративного остеогенеза, а, значит, и поступающей из этой зоны информации неизбежно скажется на динамике общей реакции.

Данная гипотеза была положена в основу экспериментального исследования, в котором оценивались хронобиологические характеристики развития общего адаптационного синдрома у животных после единичных остеотомий бедренной кости с интрамедуллярной фиксацией отломков и без нее. Оценку общей реакции организма проводили, используя классические критерии, предложенные Г. Селье [1960]. При этом необходимо подчеркнуть, что зависимость динамики процесса репаративного остеогенеза от стабильности остеосинтеза - давно известная истина.

Исследование выполнено на 278 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, из которых 27 составили контрольную группу (интактные животные), у 195 производили поперечную остеотомию бедренной кости в средней трети диафиза с одномоментным интрамедуллярным остеосинтезом металлическим стержнем (см. раздел 1.1), у 56 после аналогичной операции отломки не скрепляли. Животных, получивших травму, выводили из опыта каждый день, в результате чего получили временной ряд ежедневных наблюдений в течение трех недель. Массу тела определяли до травмы и перед умерщвлением. После выведения из опыта регистрировали абсолютную массу надпочечников, тимуса и селезенки. Математические модели динамики каждого показателя получали аппроксимацией первичных данных сплайнами по методу

наименьших квадратов, а затем проводили комплексную оценку динамики пространственно-временной организации функций по сопряженности изменения величины показателей, используя метод естественной периодизации процессов [Катинас Г. С., Быков В. Л., 1976].

Как видно из рис. 44, влияние остеосинтеза на динамику изменения отдельных показателей достаточно существенное. Так, за время наблюдения на кривой массы тела у животных с остеосинтезом выделяется шесть волн, а без него - только пять. У последних наблюдается также подавление колебаний массы надпочечников после 15-х сут, в то время как при фиксации отломков этот эффект отсутствует. Колебания массы селезенки имеют меньшую амплитуду при остеосинтезе, чем без него. Определенные отличия замечены и в динамике массы тимуса. Таким образом, даже при оценке влияния местных процессов на общую реакцию с помощью очень грубых, малочувствительных показателей, выявлены значительные различия в динамике каждого из них.

Как было отмечено выше, информация, генерируемая в области травмы, является синхронизатором, определяющим особенности пространственно-временной организации функций. Использование метода Катинаса-Быкова показало, что, начиная с 6-х сут после операции, различия нарастают. Это проявляется тем, что при сопоставлении интегральных кривых, построенных по результатам исследования двух групп животных, наблюдается сдвиг по фазе на  $180^\circ$  комплексной характеристики колебательных изменений всей структуры пространственно-временной организации функций (рис. 45).

Таким образом, представленные экспериментальные данные косвенно подтверждают высказанную выше гипотезу о том, что поступающая из зоны повреждения информация является синхронизатором функционирования структур в условиях переходного процесса и определяет его сопряженность. Полученные сведения также позволяют заключить, что в клинической практике необходимо учитывать тот факт, что отсутствие фиксации отломков с увеличением времени от момента травмы все в большей и большей степени отклоняет структуру пространственно-временной организации функций организма от той, которая формируется при ургентном остеосинтезе.

Наше мнение о том, что характер травмы и проводимые сразу после этого лечебные мероприятия определяют всю дальнейшую динамику процесса, совпадает с представлениями Brandeisky с соавторами [1989] и Frost [1989], которые выделяют момент перелома как отдельную стадию, считая, что сдвиги, произошедшие в это время, являются решающими для дальнейшего развития событий.



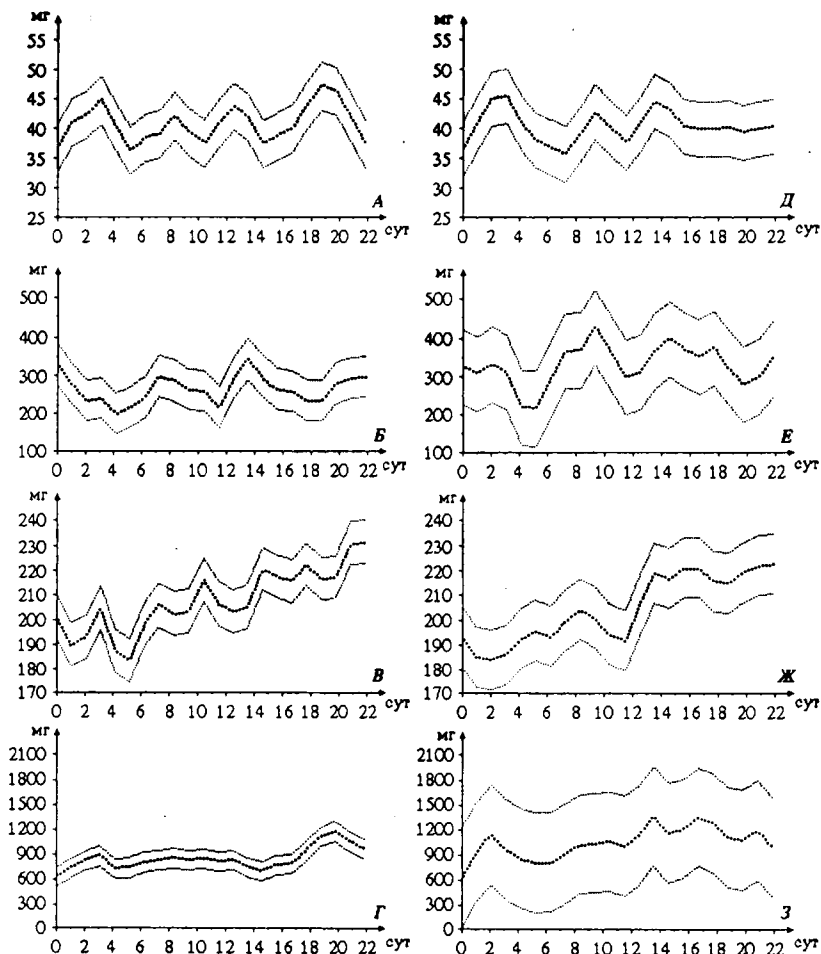


Рис. 44. Результаты математического моделирования динамики массы тела, надпочечников, тимуса, селезенки у животных после остеотомии бедренной кости с остеосинтезом отломков и без него по вертикальной оси - величина показателя; по горизонтальной оси - время с момента операции (сут).

А, Б, В, Г - животные с остеотомией бедра и одновременным остеосинтезом отломков; Д, Е, Ж, З - животные с остеотомией бедра без остеосинтеза отломков; А, Д - динамика массы надпочечников; Б, Е - динамика массы тимуса; В, Ж - динамика массы тела; Г, З - динамика массы селезенки.

..... - сглаживание сплайнами с параметрами модели  $P=0,7$ ;  
 ..... - полуширина доверительного интервала ( $1,96 \sigma$ ).

## 5.11. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ "ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ"

"Функциональная система" является совокупностью элементов организма, изменение жизнедеятельности которых обеспечивает развитие местных реакций. Фактически в большинстве случаев изучают только составляющие, сопряженные с увеличением активности процессов. Однако необходимо подчеркнуть, что это лишь часть общей реакции, где наряду с последними существуют также элементы, активность которых угнетается, но они редко учитываются исследователями при перечислении компонентов, входящих в состав функциональной системы. Кроме того, развитие каскада реакций представляет собой высокодинамичный процесс, и поэтому состав образующих ее элементов постоянно меняется. Этот крайне важный факт необходимо учитывать при анализе общей реакции.

Рассмотрим адаптационный каскад (формирование функциональной системы) как информационный процесс. Теоретически он развивается по следующей схеме. Определим зону повреждения как очаг первичной информации (рис. 46). Направляемые отсюда ее материальные носители накапливаются там, где расположены рецепторы, способные избирательно распознавать различные типы сигналов из общего потока (биологическая фильтрация). Классическим примером может служить рецепция антигенов иммунокомпетентными клетками. Для ряда подсистем объем поступившей из первичного очага информации оказывается достаточным для того, чтобы вызвать изме-

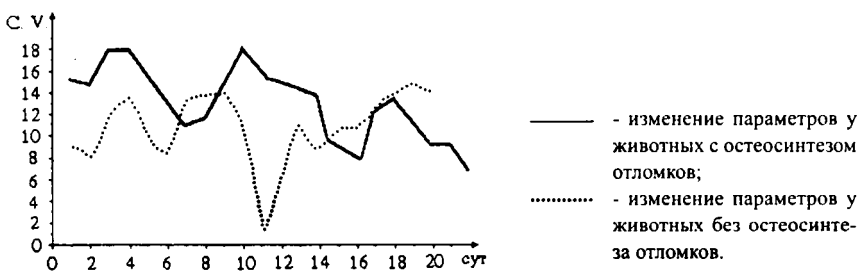


Рис. 45. Интегральная оценка динамики структуры пространственно-временной организации функций организма, полученная методом естественной периодизации процессов по горизонтальной оси - сутки после операции; по вертикальной оси - С. V. (коэффициент вариации центрированных кривых массы тела, тимуса, надпочечников, селезенки).

нение их активности и характера функционирования и, следовательно, формируемого этими подсистемами информационного потока (обозначим их как очаги вторичной информации). Другие подсистемы при этом продолжают функционировать с прежней активностью в связи с тем, что у них отсутствуют рецепторы для приема сигналов из первичного очага.

Сигналы от очагов вторичной информации, с одной стороны, уравновешивают (по принципу обратной связи) те, что выделяются из первичного очага, а, с другой, способствуют появлению третичных очагов в области, способной воспринять импульсы, поступающие только из вторичного очага. Они в свою очередь поставляют сигналы, уравновешивающие информацию, идущую из первичного и вторичных очагов, и в то же время приводят к образованию очагов следующего уровня и так далее. Формируется цепная реакция внутри биосистемы. Можно предположить, что уровни адаптации, существование которых было показано выше и о которых пишет В. Н. Мельников [1977], характеризуют длину этой цепочки. Другими словами, чем слабее воздействие, тем раньше наступит равновесие информационных потоков, и, следовательно, меньшее количество элементов биосистемы изменит активность и характер своего функционирования.

По нашему мнению, минимальной единицей, за счет которой обеспечивается формирование и развитие функциональной системы, является клетка. Это утверждение связано с тем, что даже клетки, выполняющие одну и ту же роль, но находящиеся в разных зонах организма, могут функционировать не только с неодинаковой активностью, но и производить различные эффекты вплоть до антагонистических, например, в том случае, когда регуляторный эффект зависит от локальной концентрации регулятора. Так, как уже говорилось ранее, фактор роста тромбоцитов при одной концентрации увеличивает активность ре-

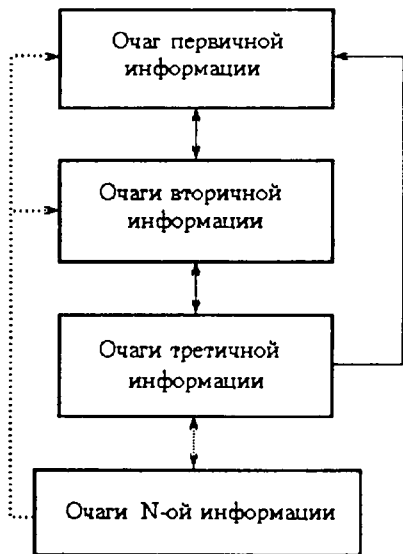


Рис. 46. Процесс формирования функциональной системы.

зорбционных процессов в костной ткани, а при другой - костеобразовательных [Buckwalter et al., 1995].

## 5.12. АДАПТАЦИОННЫЙ КАСКАД

Адаптационный каскад, развивающийся в организме после экстремального воздействия, можно рассматривать как взаимосвязанный двухкомпонентный процесс. Один его компонент (каскад активации функций) характеризуется повышением активности структур, а другой (каскад их угнетения) - ее подавлением. Как отмечалось выше, состав функциональной системы меняется по мере развития каскада, соответственно изменяются соотношение и состав каждого из компонентов адаптационной реакции.

В этом плане интересны результаты исследований Г. Селье [1960], который, исследуя развитие общего адаптационного синдрома, показал наличие тех элементов каскада, функция которых усиливается (гипофиз, надпочечники), и тех структур, функция которых падает, в том числе иммунологических (в частности тимуса). В настоящее время детальное изучение процессов, связанных с угнетением функций, и последствий этого явления только начинается, хотя оно давно известно. Так, например, в послеоперационном периоде на начальном этапе происходит снижение синтеза альбумина в печени на фоне одновременной активации синтеза белков острой фазы: церулоплазмينا, гаптоглобина, С-реактивного белка и т. д.

В последнее десятилетие появляются публикации об отдаленных последствиях процессов, ведущих именно к ингибции функций. К числу наиболее интересных исследований в этом направлении принадлежат работы Ф. З. Меерсона [1993], в которых показано повышение адаптационных возможностей одних органов относительно других. При этом, если процесс происходит в период роста и развития организма, то подобные изменения носят необратимый характер.

По нашему мнению, именно разработки в данной области приведут к серьезным открытиям, касающимся формирования предрасположенности к определенным группам заболеваний и процессам, лежащим в основе старения организма. Необходимо особо подчеркнуть, что развитие адаптационных реакций, обеспечивающееся активацией отдельных функций, обязательно сопровождается угнетением других, без чего адаптационный ответ не может реализоваться. И этот процесс подчиняется не известным пока законам формирования структуры пространственно-временной организации функций.

## 5.13. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По своей сути репаративный остеогенез - это каскадообразный регуляторно-метаболический сдвиг во всем организме. Именно в результате упорядоченной череды преобладания определенных регуляторно-метаболических характеристик местно создаются условия для последовательной смены превалирования одних процессов на другими и образуются многокомпонентные промежуточные тканевые структуры. Формирование каждой последующей сопровождается резорбцией предыдущей. Одним из элементов регуляторно-метаболических сдвигов является их индивидуальность в каждой кости.

Все регуляторные механизмы можно разделить на два комплекса. Первый обеспечивает общерегуляторные эффекты, а второй - местные. Регуляторное действие первого проявляется преобладанием однотипных изменений одноименных показателей, а второго - разнотипных. Каждая регуляторная метаболическая перестройка начинается с доминирования того или иного комплекса, что служит объективным критерием разделения адаптационного каскада. Стресс (напряжение) сопровождается окончание одного и начало достижения следующего промежуточного результата, однако характеристики стресса иные по сравнению с теми, которые отличают общий адаптационный синдром. Степень напряжения определяется глубиной регуляторной перестройки.

Одним из механизмов, обеспечивающих одновременное восстановление целостности травмированных структур независимо от количества поврежденных костей являются колебания асимметрии активности репаративного процесса как между этими костями, так и между отдельными участками одного и того же органа.

# **Глава 6**

## **РОЛЬ ХАРАКТЕРА ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ, ЕГО СИЛЫ И СТРУКТУРЫ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ В РАЗВИТИИ АДАПТАЦИОННОГО ОТВЕТА**

Адаптационная реакция организма на любое экстремальное воздействие детерминирована тремя условиями: его характером, силой и структурой пространственно-временной организации функций организма в данный момент.

Остановимся на возможной роли каждого из этих факторов.

### **6.1. РОЛЬ ХАРАКТЕРА ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Характер воздействия определяет структуру каскада развивающейся адаптационной реакции. Например, согласно данным Ф. З. Меерсона [1993], при приспособлении организма к физической нагрузке повышаются адаптационные возможности мышц, сердца, легких, к гипоксии - сердца, легких, печени, тимуса, а при адаптации к холоду наблюдается гипертрофия симпато-адреналовых структур, щитовидной железы, увеличивается количество митохондрий в бурой жировой ткани и скелетных мышцах, возрастает пропускная способность всех звеньев системы транспорта кислорода.

Формирование структурного следа адаптации связано, по нашему мнению, с повышением сопряженности функционирования отдельных составных элементов организма, входящих в состав адаптационного каскада. Однако подобное явление сопровождается подавлением функциональной активности других элементов. Так, в ответ на физическую на-

грузку снижается адаптационный потенциал печени и почек, на гипоксию - полушарий головного мозга и почек, на холод - печени [Мсерсон Ф. З., 1993]. Эти изменения, зависящие от характера воздействия, можно определить как адаптационную профилизацию пространственно-временной структуры функций организма.

Теперь рассмотрим роль структуры пространственно-временной организации функций, а только потом силы воздействия.

## **6.2. РОЛЬ СТРУКТУРЫ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ**

Как известно, в основе временной координации ритмов лежит принцип, согласно которому колебания уровня функционирования различных структур организма, как правило, синхронизированы по фазе с ритмом их функциональных возможностей [Деряпа Н. Р. с соавт., 1985], однако на колебания величины показателей оказывают влияние различные внутренние и внешние факторы [Комаров Ф. И. с соавт., 1989]. В результате этого между взаимодействующими механизмами всегда существует определенная степень рассогласованности, то есть разница между наблюдаемым и оптимальным вариантами сдвига по фазе степени их функциональной активности.

Обсудим это на примере взаимодействия гипофиза и надпочечников. Первый, изменяя требования ко второму, вызывает отклонение его функциональной активности в пределах, определяемых потенциальными возможностями надпочечника. Чем больше степень рассогласованности, тем вероятнее ситуация, при которой он не сможет адекватно среагировать и, следовательно, возникнет его относительная недостаточность. Если подобный эффект имеет место в экстремальных условиях, то в результате увеличивается нагрузка на другие элементы биосистемы, и процесс адаптационной перестройки принимает иное направление. Однако от этого момента до клинического ее проявления проходит различной длительности интервал (лаг-период), поэтому наблюдаемые изменения нельзя отождествлять по времени с недостаточностью конкретных механизмов.

Если относительная неполноценность отдельной структуры в дальнейшем скомпенсируется другими механизмами, то отклонение адаптационного процесса будет локализовано (например, нагноение послеоперационной раны, замедление консолидации, пневмония, нарушение ритма сердечных сокращений и т. д.). В том случае, если в каждом последующем звене развивающегося каскада снова возникнет относительная

недостаточность отдельных механизмов, произойдет разрушение биосистемы. Длительность последнего варианта развития событий, по-видимому, зависит от того, в каком из звеньев адаптационного процесса имел место первичный сбой. Основываясь на вышеизложенном, мы считаем правомочным все отклонения от оптимального течения разделить на локальные и системные.

### **6.3. РОЛЬ СИЛЫ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ**

Как отмечалось в предыдущем разделе, в каждом звене пространственно-временной организации функций имеется некоторая степень несогласованности взаимодействующих элементов. Именно эта ее величина является порогом, определяющим максимальную силу экстремального воздействия, при которой возникает относительная недостаточность взаимодействующих механизмов.

Таким образом, согласно рассмотренной выше гипотезе характер внешнего воздействия, его сила и структура пространственно-временной организации функций в тот момент детерминируют всю дальнейшую динамику адаптационной перестройки. Проверим, насколько правильно это предположение, используя данные литературы, посвященной послеоперационным осложнениям, и результаты наших экспериментальных исследований.

### **6.4. ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА**

Прежде чем анализировать результаты собственных экспериментальных исследований, остановимся на терминологической проблеме, связанной с определением понятия "послеоперационное осложнение". Как отмечают Н. В. Корнилов и К. И. Шапиро [1991] и А. Ж. Абдрахманов [1994], нет общепринятой трактовки термина "операция". Соответственно нет ее для послеоперационных осложнений. В связи с этим мы предпочитаем далее пользоваться следующими формулировками:

- локальное отклонение адаптационного процесса от его оптимального течения,
- системное отклонение адаптационного процесса от его оптимального течения.

Выбор термина "отклонение" вместо "осложнение" в данном контексте представляется нам более правильным, потому что он точнее



определяет суть изменений, происходящих в ходе адаптационной перестройки.

Оптимальным течением адаптационного процесса является такое, при котором требования, предъявляемые к каждому элементу организма, соответствуют его функциональным возможностям. При локальном отклонении адаптационного процесса от оптимального течения относительная недостаточность одного или нескольких механизмов компенсируется повышением функциональной активности других, поэтому разрушения биосистемы в течение переходного периода не происходит. При системном отклонении адаптационного процесса от оптимального течения относительная недостаточность последовательно возникает во всех или в большинстве вовлекаемых в перестройку элементов, в результате чего во время переходного периода биосистема разрушается (наступает смерть).

## **6.5. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В КЛИНИКЕ - РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ АДАПТАЦИОННОГО КАСКАДА**

Осложненное течение послеоперационного периода является неоптимальным (с клинической точки зрения), но тем не менее в конкретных условиях единственно возможным вариантом развития адаптационной реакции в ответ на хирургическую агрессию. Это показатель возникновения относительной недостаточности того или иного механизма каскада в условиях резко возросшей функциональной нагрузки.

Анализ статей, основанных на большом клиническом материале, показывает, что удельный вес осложнений и их характер почти не зависят от заболевания и осуществляемой плановой операции, если последняя является длительной и тяжелой. Решающее значение, с одной стороны, имеет способность больного противостоять как самой болезни, так и хирургическому вмешательству, а с другой, - качество лечения, где основное - это квалификация, опыт хирурга и технические возможности больницы [Playforth et al., 1987]. Это позволяет утверждать, что структура адаптационного каскада лишь в малой степени определяется типом операции. Следовательно, характер воздействия обусловлен факторами, свойственными практически любому оперативному вмешательству, действие которого усиливается по мере увеличения тяжести хирургической агрессии. К ним относятся наркоз, разрушение тканей, кровопотеря, общая и местная гипоксия, послеоперационная гипокинезия, боль и т. д.

В подобной ситуации, как только что говорилось, опыт хирурга, его квалификация и технические возможности больницы в совокупности с объемом оперативной агрессии определяют силу экстремального воздействия. В подтверждение этого можно привести мнение Leveson, связь показателей [1988] зависимости послеоперационной летальности с опытом и квалификацией хирурга. Необходимо отметить, что такой вывод правомочен при добавлении следующего положения "при прочих равных условиях".

Wan-ye-e-Lau с соавторами [1988] изучали зависимость частоты нагноения послеоперационной раны у 635 больных, которым была произведена однотипная операция, от опыта врача. Установлена отчетливая корреляция между данным осложнением и продолжительностью, а также травматичностью вмешательства, которые у стажировавшихся хирургов были выше. Это в значительной степени объясняется тем, что раневая инфекция непосредственно связана с наличием гематомы [Nelson, 1987], на что неоднократно указывали и травматологи-ортопеды. Хирургическая травма первоначально снижает устойчивость организма, хотя впоследствии и приносит определенный эффект. Ясно, что при малом опыте врача вероятность усиления негативного воздействия выше.

Корреляции между летальностью и тяжестью общего состояния оперируемых (табл. 7), по нашему мнению, обусловлены высокой степенью рассогласованности в структуре пространственно-временной организации функций, вызванной патологическим процессом, в сочетании с усилением функциональной нагрузки, вызванной оперативной агрессией, что приводит к изменению типа адаптационного ответа.

Изменение структуры пространственно-временной организации функций происходит при любом патологическом процессе. Тип заболевания детерминирует, в каких звеньях рассогласованность возрастает, а в каких снижается. Именно это, а не возраст пациента является, на наш взгляд, ведущей причиной увеличения частоты послеоперационных осложнений. Косвенным подтверждением тому служат данные Gluck [1988] о том, что частота осложнений определяется не только тяжестью основного, но и наличием сопутствующих заболеваний.

Giercksky с соавторами [1988], изучив истории болезни 528 пациентов, нашли, что больные с осложнениями были в среднем на 13 лет старше тех, у кого послеоперационный период протекал без особенностей. Однако, как было сказано выше, это объясняется не только и не столько самим возрастом пациентов, сколько присутствием и тяжестью сопутствующей патологии, потому что ее можно рассматривать как объективный критерий усиления рассогласованности отдельных элементов про-

## Зависимость летальности от общего состояния больных [по Farrow, 1982]

Общее состояние	Число операций	Летальность	
		абс.	%
Без особенностей	51668	173	0,3
Легкие нарушения	33744	288	0,9
Выраженные нарушения	20591	1082	5,3
Тяжелое	2553	662	25,9
Крайне тяжелое	322	186	57,8
ИТОГО	108878	2391	2,2

пространственно-временной организации функций организма и соответственно его старения.

Hirner с соавторами [1987] оценили факторы риска на материале, включающем 2894 полостные операции. Установлена непосредственная зависимость летальности от возраста: для лиц моложе 65 лет она составляла 2,5%, а в более старших возрастных группах - 10,3%. Это объясняется увеличением по мере старения сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций, которые в большей или меньшей степени в клинической практике проявляются в виде сопутствующей патологии. Отмечена также определенная связь между летальностью и полом: среди мужчин умерли 9,7%, а среди женщин - 4,9%. По-нашему мнению, одна из причин этого кроется в особенностях функционирования репродуктивных органов женского организма, в результате женщины более адаптированы к кровопотере. Исследование хирургической летальности в Великобритании на материале, где из 500000 плановых операций 0,7% закончились смертью больного, также продемонстрировало, что преклонный возраст является решающим фактором [Accounting ..., 1987]. Если принять все эти летальные исходы за 100%, то 23% из них наступили после общехирургических, 21% - сосудистых, 15% - ортопедических и 11% - урологических операций.

Hirner с соавторами [1987] выделяют такие важные факторы риска послеоперационной летальности, как наличие сердечно-сосудистой, ле-

гочной и почечной недостаточности, а также диабета и цирроза печени. При сочетании трех из этих сопутствующих диагнозов в их серии, включавшей почти 3000 наблюдений, летальность составляла 11%, а четырех и более - 21% .

Gluck [1988], изучая влияние на уровень летальности тяжести плановой операции и группы операционного риска, к которой принадлежит больной, получил данные, представленные в табл. 8.

Наиболее часто называемые в литературе факторы риска, влияющие на выживаемость больных, а также на характер и тяжесть послеоперационных осложнений, суммированы в табл. 9.

В настоящее время в связи с увеличением удельного веса тяжелых плановых операций у лиц пожилого возраста и некоторым снижением прочих послеоперационных осложнений тромбоэмболии выходят на первый план. Bergqvist [1988], проанализировав сводные данные 28 хирургов различных специальностей, пришел к выводу, что по результатам фибриногенового теста частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей после общехирургических операций составляет 29%, урологических - 38%, гинекологических - 19%, а после тяжелых ортопедических вмешательств может превышать 50%.

Одна из характерных черт тромбоэмболий заключается в том, что они чаще протекают в субклинической, чем в клинической форме [Bergentz, 1988]. Факторы риска, способствующие их возникновению, столь разнообразны (см. табл. 9), что многочисленные попытки прогнозировать это осложнение не привели к успеху. Schifren с соавторами [1987] на 1209 вскрытий умерших после различных операций обнаружили 209 тромбоэмболических осложнений, в том числе 70 летальных

*Таблица 8*

**Зависимость летальности от тяжести оперативного вмешательства и степени операционного риска [по Gluck, 1988]**

Тяжесть операции	Число прооперированных	Операционный риск (летальность, %)		
		низкий	средний	высокий
Легкая	366300	0,03	0,31	1,9
Средняя	426000	0,02	1,7	7,2
Тяжелая	61700	2,2	5,4	14,6

## Зависимость послеоперационных осложнений от факторов риска

Осложнения	Факторы риска
Летальность	Диабет, пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, мужской пол, тяжесть оперативного воздействия
Сердечно-сосудистые	Пожилой возраст, гипертоническая болезнь
Пневмония	Пожилой возраст, курение, ожирение, алиментарная белковая недостаточность, мужской пол, продолжительность операции свыше двух часов, интубационный наркоз, большой предоперационный койко-день, использование иммуноподавляющей терапии.
Тромбоземболии	Юношеский сахарный диабет, пожилой возраст, онкологические заболевания, наличие случаев тромбоземболий в анамнезе или в семье, варикозное расширение вен, беременность, болезни сердца, прием эстрогенов и контрацептивов, лечение препаратами, способствующими гемостазу, женский пол (особенно до 40 лет), тяжесть и продолжительность операции, высокая кровопотеря и массивная гемотранфузия, длительный постельный режим, наличие послеоперационных инфекций.
Нагноение послеоперационной раны	Диабет, ревматоидный артрит, курение, алиментарная белковая недостаточность, наличие прочих очагов инфекции, высокая травматичность операции, использование кортикостероидной терапии в анамнезе.

легочных эмболий. Bergentz [1988] считает, что в общей хирургии 0,8% больных старше 40 лет погибают от легочной эмболии, а после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава этот показатель составляет 2%. Опасность развития смертельной эмболии существует не менее 30 дней после операции, а у больных травматолого-ортопедического профиля даже дольше [Bergqvist, 1988].

В дополнение к табл. 9 отметим, что острый холецистит и панкреатит относятся к редко встречающимся послеоперационным осложнениям. В числе факторов риска, связанных с острым панкреатитом, называют гиперлиппротеидемию, ожирение, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, наличие дисфункции поджелудочной желе-

зы в анамнезе [Алиев М. А., Масалин М. М., 1987]. Все эти факторы риска свидетельствуют об увеличении согласованности в одних звеньях адаптационных механизмов и уменьшении ее в других. Что касается острого холецистита, то он может быть обусловлен обезвоживанием организма, гиповолемией, лихорадкой, шоком, сепсисом, интоксикацией, пигментной нагрузкой в результате гемотрансфузии [Abrahmsen, Eldar, 1988].

Среди послеоперационных инфекционных осложнений значительную опасность представляют пневмонии, удельный вес которых в течение последних десятилетий удерживается на постоянном уровне [Гольяпина И. А., Марочкин В. С., 1988; White, Dilworth, 1988]. Показатели частоты инфекционных осложнений со стороны послеоперационной раны при чистых плановых операциях варьируют в довольно широких пределах: от 1% до 5-7% [Стручков Ю. В., 1987; Hut, 1981; Polk, 1987]. Большинство авторов считает, что снизить частоту раневой инфекции ниже 1% вряд ли возможно, поскольку проблема ее контроля определяется не только гигиеническими и бактериологическими факторами, но и биологическими особенностями, присущими организму каждого отдельного больного. Причину этого мы рассмотрели выше. Вместе с тем, имеются убедительные данные, полученные на представительном материале, о том, что при значительных капиталовложениях влияние отдельных негативных факторов в этом плане можно уменьшить. Это особенно характерно для такого довольно тяжелого оперативного вмешательства, как тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава [Schultzer, Harris, 1988]. При его осуществлении в обычной операционной Persson с соавторами [1988] наблюдали глубокое местное нагноение у 3,4% оперированных. Использование сверхстерильного бокса с ламинарным током воздуха при отказе от профилактической антибиотикотерапии позволило снизить этот показатель до 1,7%. Применение непроницаемых костюмов для операционной бригады довело его до 0,75%, а добавление к этому комплексу мер профилактической антибиотикотерапии привело к тому, что частота глубокой инфекции послеоперационной раны упала до 0,2%.

Хотя в числе факторов, способствующих ее возникновению, и указан преклонный возраст больного (см. табл. 9), влияние старения подтверждается далеко не всеми хирургами. Hopfer [1988] предпринял попытку индексной оценки степени риска развития послеоперационной раневой инфекции, где среди важнейших факторов названы нарушение свертывающей системы крови, заболевания почек, белковое истощение, то есть еще раз подтвердил известную истину о том, что старение опре-

деляется не возрастом пациента, а функциональными нарушениями деятельности его организма.

Одним из наиболее широко используемых методов профилактики послеоперационных гнойных осложнений является введение антибиотиков. В то же время как за рубежом, так и в России все чаще высказываются сомнения в целесообразности их широкого назначения. Так, при плановых операциях общая частота нагноений в США за 20 лет, несмотря на использование новых сильных антибиотиков широкого спектра действия, почти не упала [Horeysek et al., 1988]. В качестве примера можно привести также данные И. М. Гудза [1988], который на основании экспериментальных и клинических исследований продемонстрировал, что пенициллин, канамицин, кевзол снижают показатели иммунитета и их назначение оправдано лишь при явном риске инфекционных осложнений и должно сочетаться с иммунотерапией. Эта работа является еще одним подтверждением высказанного выше тезиса о снижении устойчивости биологической системы в результате лечебной агрессии.

Почему же, несмотря на применение антибиотиков (в том числе последних поколений), частота инфекционных осложнений фактически стабилизировалась на одном уровне? Причина этого, по нашему мнению, кроется в рассогласовании функционирования в ряде звеньев пространственно-временной структуры организма, а использование антибиотиков это рассогласование не устраняет, а возможно даже, исходя из результатов исследования И. М. Гудза [1988], и усиливает.

Аналогичная проблема связана с питанием. Согласно данным Vumba с соавторами [1983], преобладание катаболических процессов после плановой ортопедо-травматологической операции длится 5 суток. Авторы отмечают, что катаболизм протеинов зависит от упитанности субъекта до травмы или операции, но не от питания после нее. Описанная ситуация резко усугубляется у больных с пониженным весом. У них хирургический риск, по мнению Hill [1987], определяется изменениями биохимического состава крови, слабостью скелетных и дыхательных мышц, склонностью к нарушениям заживления операционной раны в связи с недостаточностью белкового обмена и иммунодефицитом. Все эти факторы свидетельствуют о глубоком рассогласовании в структуре пространственно-временной организации функций организма.

В целом ряде работ (преимущественно зарубежных авторов) подробно описаны диеты, назначаемые за 4-5 дней до плановой операции, нацеленные на витаминизацию организма и создание запаса белка. Хотя Giercksky с соавторами [1988] полагают, что это не сказывается на частоте послеоперационных осложнений, у нас, исходя из высказанной

выше гипотезы, нет никаких сомнений в том, что ослабленные больные нуждаются в усиленной диете. Что же касается остальных пациентов, возможность повысить их адаптационный потенциал за счет питания представляется нам сомнительной.

Таким образом, при плановых оперативных вмешательствах осложнения неизбежны, а их структура и частота зависят от силы воздействия и структуры пространственно-временной организации функций в этот момент. Различия в характере воздействия (тип операции) играют незначительную роль, если хирургическое вмешательство является длительным и тяжелым.

Одним из наиболее перспективных путей превентивной профилактики послеоперационных осложнений является повышение адаптационного потенциала неспецифическими методами. Как считает Nut [1981], поддержание и укрепление защитных сил организма - это один из самых старых, но наименее изученных путей предупреждения хирургической инфекции. На важность неспецифической стимуляции защитных сил в процессе предоперационной подготовки указывают многие авторы [Бабаян С. С. соавт., 1987; Nut, 1981; Eiseman, Schroter, 1987; Polk, 1987]. Видимо, в будущем основной "прорыв" следует ожидать именно в этой области.

## **6.6. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ГИПОТЕЗЫ О ВЛИЯНИИ ХАРАКТЕРА ВОЗДЕЙСТВИЯ, ЕГО СИЛЫ И СТРУКТУРЫ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ НА ТЕЧЕНИЕ АДАПТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА**

Косвенная проверка правильности предлагаемой гипотезы проведена нами в эксперименте на животных с единичными и множественными остеотомиями, у которых в послеоперационном периоде выявлены оба типа отклонений от оптимального течения адаптационного процесса: локальные (нагноение в области операционной раны, миграция стержня с замедленной консолидацией) и системные (смерть). Миграцией стержня считалось такое его смещение, при котором нарушалась консолидация отломков (незначительная миграция в пределах 2 мм рентгенологически выявлена практически у всех животных). Инфекционное осложнение констатировали при наличии гноя в операционной ране. Смерть животных рассматривали как осложнение при гибели в течение всего срока наблюдения.



Полученные данные подтвердили общепринятое мнение о том, что с увеличением тяжести травмы возрастает частота послеоперационных осложнений (табл. 10).

На основании представлений о влиянии структуры пространственно-временной организации функций на течение послеоперационного процесса логично предположить, что тяжесть травмы определяет только частоту возникновения отклонений от его оптимального развития, в то время как соотношение системных и локальных отклонений в сопоставляемых группах не должно различаться. Это предположение основано на том, что в обеих группах системные и локальные варианты расогласования структуры пространственно-временной организации функций должны встречаться с равной частотой, так как животные для эксперимента подбирались случайным образом. Так же случайно определялось, какая будет проведена остеотомия - единичная или множественная. Отсюда следует, что соотношение локальных и системных отклонений от оптимального течения адаптационного процесса должно быть одинаково. Результаты, подтверждающие данное предположение, представлены в табл. 11.

Как отмечает В. И. Макаров [1989], изменения биоритмов, происходящие в экстремальных условиях, охватывают все уровни организации и все участки спектра "периодичностей", присущих организму. По нашему мнению, возникающий на начальном этапе адаптации десинхрониз является обязательным условием развития адаптационного каскада - одного из элементов перестройки пространственно-временной организации функций.

В качестве примера можно привести данные В. П. Пяткина с соавторами [1981], которые в виде критерия завершенности климатоадаптации использовали синхронизацию биоритмов сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания и показали, что она начинается через 3-5 сут, через 7-9 дней наступает неустойчивая и с третьей недели - устойчивая синхронизация. Таким образом, за 2 недели нарушенное динамическое равновесие постепенно восстанавливается. Согласно Ф. З. Меерсону с соавторами [1982], повышенная устойчивость организма к повторному аналогичному воздействию сохраняется в полной мере в течение 5 сут, а исчезновение резистентности к длительному стрессу происходит значительно позже - через 10 сут. Следовательно, можно предполагать, что предварительное снижение степени функциональной расогласованности элементов, входящих в структуру адаптационного каскада, уменьшает риск возникновения послеоперационных осложнений.

**Частота осложнений  
у животных с единичными  
и множественными остеотомиями**

Характер операционной травмы (остеотомия)	Число наблюдений (n)	Частота осложнений (%)	Осложнения нагноение раны (%)	Миграция стержня (%)	Смерть животного (%)
Единичная	481	8,5*	2,5	3,7*	2,3*
Множественная	551	30,3*	1,3	22,0*	7,1*

Примечание: \* статистически значимые ( $P < 0,05$ ) отличия величин в сопоставляемых группах

Таблица 11

**Локальные и системные отклонения  
от оптимального течения  
адаптационного процесса**

Характер операционной травмы (остеотомия)	Число отклонений (n)	Локальные отклонения (%)	Системные отклонения (%)
Единичная	41	73,2	26,8
Множественная	167	76,6	23,4

Для проверки данной гипотезы выполнена еще одна серия опытов, в которой открытый остеосинтез отломков правой бедренной кости осуществляли в отсроченном порядке на 7-е, 14-е или 21-е сут после единичных и множественных остеотомий. Травму наносили по описанной выше методике. И первичная (остеотомия) и повторная (отсроченный остеосинтез) травмы были стандартными по тяжести. Животных наблюдали в течение двух месяцев от момента первой операции. Критерием адаптационных возможностей организма, как и в предыдущих экспериментах, являлись частота отклонений в развитии адаптационного процесса и отношение локальных отклонений к системным.

Как видно из табл. 12, первый показатель зависит от срока выполнения остеосинтеза, но не от тяжести нанесенной первичной травмы. При отсроченной фиксации отломков отклонения встречаются в 3,3 - 6,4 раза чаще, чем при одновременной.

Соотношение локальных и системных отклонений адаптационного процесса при отсроченном остеосинтезе определяется как сроком его выполнения, так и тяжестью нанесенных повреждений (табл. 13). Так, при монотравме частота системных отклонений ниже, если остеосинтез проведен на 14-е и 21-е сут, а при политравме - на 21-е ( $P < 0,05$ ).

В то же время необходимо подчеркнуть, что при повторной операционной травме высокая частота местных отклонений, по нашему мне-

Таблица 12

**Частота отклонений от оптимального течения адаптационного процесса у животных с изолированной и множественной травмой при выполнении остеосинтеза в разные сроки**

Характер травмы	Число наблюдений (n)	Частота отклонений (%)
Одномоментный остеосинтез (контрольная группа)		
монотравма	481	8,5
Остеосинтез отсрочен на 7 сут		
монотравма	32	46,9*
политравма	31	54,8*
Остеосинтез отсрочен на 14 сут		
монотравма	88	50,0*
политравма	71	43,7*
Остеосинтез отсрочен на 21 сут		
монотравма	89	28,1*
политравма	69	30,4*

Примечание: \* значения, достоверно отличающиеся от контрольной группы ( $P < 0,05$ )

**Локальные и системные отклонения после отсроченного остеосинтеза  
отломков правой бедренной кости у животных с изолированной и  
множественной травмой**

Сроки остеосинтеза	Тип травмы	Число наблюдений (n)	Тип отклонений (%)		Соотношение
			локальное	системное	
Одномомент- ный	монотравма	41	73,2	26,8	30/11
Отсрочен на 7 сут	монотравма	15	66,7	33,3	10/5
	политравма	17	58,8	41,2	10/7
Отсрочен на 14 сут	монотравма	44	100	0*	44/0
	политравма	31	77,4	22,6	24/7
Отсрочен на 21 сут	монотравма	25	96,0	4,0*	24/1
	политравма	21	95,2	4,8*	20/1

Примечание: \* обозначены данные, статистически значимо отличные ( $P < 0,05$ ) от результатов, полученных в контрольной группе.

нию, связана с рассогласованием функционирования локальных механизмов, вызванным механическим нарушением структуры тканей в области первичного повреждения.

Проследим теперь, как изменяются частота и соотношение различных вариантов локальных отклонений в зависимости от тяжести первого воздействия и срока, прошедшего после него. Как видно из табл. 14, при отсроченном остеосинтезе (независимо от того, когда его осуществляли) миграция стержня встречается достоверно реже ( $P < 0,05$ ), чем в контрольной группе.

Рассмотрим влияние характера экстремального воздействия на возникновение отклонений адаптационного процесса. Как отмечалось выше, полная реализация программы репаративного остеогенеза возможна только при стабильном остеосинтезе. В этих условиях происходит восстановление функционально-морфологической целостности кости как единого органа. Если же отломки не фиксированы, следует ожидать изменения структуры каскада, которое зависит от выполняемой программы репаративного остеогенеза.

**Локальные отклонения от оптимального течения адаптационного процесса при одномоментном и отсроченном остеосинтезе отломков правой бедренной кости**

Сроки остеосинтеза	Тип травмы	Число наблюдений (n)	Варианты отклонений (%)		Соотношение
			миграция стержня	нагноение операционной раны	
Одномоментный	монок травма	30	40,0	60,0	12/18
Отсрочен на 7 сут	монок травма	10	0*	100	0/10
	политравма	10	0*	100	0/10
Отсрочен на 14 сут	монок травма	44	4,5*	95,5	2/42
	политравма	24	4,2*	95,8	1/23
Отсрочен на 21 сут	монок травма	24	0*	100	0/24
	политравма	20	5,0*	95,0	1/19

**Примечания:** \* обозначены данные, статистически значимо отличные ( $P < 0,05$ ) от результатов, полученных в контрольной группе.

Для проверки сказанного была проведена еще одна серия экспериментов. Животных разделили на четыре группы. В первых двух с единичными и множественными остеотомиями остеосинтез производился сразу после нанесения травмы. В этом случае независимо от количества переломов реализуется полная программа репаративной регенерации, в конце которой происходит восстановление целостности костей. В третьей группе при изолированной остеотомии правой бедренной кости отломки оставляли нефиксированными. Здесь выполняется программа без восстановления целостности поврежденного органа. И в четвертой группе при множественных переломах не скрепляли только отломки правой бедренной кости, что приводило к компромиссному варианту программы (одни кости срастались, а другие нет). Животных наблюдали в течение 3-х недель.

В табл. 15 представлены данные о частоте локальных и системных отклонений при разных вариантах выполняемой программы, свидетель-

**Частота отклонений от оптимального течения адаптационного процесса у животных с единичными и множественными остеотомиями в зависимости от наличия остеосинтеза**

Характер травмы (группа)	Остеосинтез отломков правой бедренной кости	Количество животных	Частота отклонений (%)
Изолированная (первая)	произведен	469	6,0
Множественная (вторая)	произведен	544	28,5
Изолированная (третья)	не произведен	287	3,1
Множественная (четвертая)	не произведен	306	21,6

ствующие о том, что она зависит только от тяжести повреждения, но не от его характера.

В табл. 16 показано соотношение локальных (нагноение операционной раны) и системных отклонений от оптимального течения адаптационного процесса.

Таким образом, при сравнении однотипных по тяжести повреждений (изолированных и множественных) различий в частоте отклонений и в их структуре в зависимости от выполняемого варианта программы не найдено ( $P > 0,05$ ). Следовательно, объем выполняемой программы репаративного остеогенеза не влияет на частоту отклонений от оптимального течения адаптационного процесса.

Как уже говорилось выше, мы рассматриваем гибель животного как результат последовательно возникающей относительной недостаточности вовлекаемых в адаптационный ответ различных механизмов каскада. В связи со сложностью биосистемы структура развивающегося процесса расстройств функциональных элементов организма зависит от того, в каком механизме первоначально возникла эта недостаточность, и, следовательно, в каждом конкретном случае цепочка имеет свои индивидуальные звенья, а это приводит к различиям в сроках, прошедших от момента травмы до гибели животного. Высказанное нами положение согласуется с представлениями В. П. Казначеева [1980], который отмечает, что экстремальные условия являются неадекватными для биосистемы и ее гибель может происходить не только сразу после воздействия, но и в процессе адаптационной перестройки.

**Соотношение локальных и системных отклонений от оптимального течения адаптационного процесса у животных с единичными и множественными остеотомиями в зависимости от наличия остеосинтеза**

Характер травмы (группа)	Остеосинтез отломков правой бедренной кости	Количество животных	Локальные отклонения (%)	Системные отклонения (%)
Изолированная (первая)	произведен	28	64,3	35,7
Множественная (вторая)	произведен	155	78,1	21,9
Изолированная (третья)	не произведен	9	55,6	44,4
Множественная (четвертая)	не произведен	66	62,1	37,9

Исходя из этого, нами было высказано предположение о наличии временных интервалов, в которые риск разрушения биосистемы наиболее и наименее вероятен. По нашему мнению, он возрастает во время регуляторной перестройки, причем чем она значительнее, тем выше опасность.

Для проверки данного предположения были проанализированы сроки гибели животных. Установлено, что и при изолированных, и при множественных остеотомиях с одномоментной фиксацией отломков она наступала не позднее 39-х сут с момента операции. Там, где остеосинтез был произведен на 7-е сут, последний срок смерти при изолированных вмешательствах приходился на 24-е, а при множественных - на 31-е сут после него. При отсрочке на 14 дней при множественной травме животные погибали только на 1-2-е сут после повторного вмешательства (в группе с единичными остеотомиями выжили все крысы). В случае выполнения остеосинтеза на 21-е сут животные в обеих группах умирали на первые сутки после него.

Таким образом, на основании результатов экспериментального исследования можно предположить, что в течение 39 сут после травмы у крыс происходит полная трансформация структуры пространственно-временной организации функций. В результате этого адаптационный по-

тенциал достигает максимума и соответственно снижается риск возникновения послеоперационных осложнений. Однако нельзя забывать, что повышаются только адаптационные возможности к действующему фактору, а также к тем, что дают с ним перекрестную реакцию. По отношению к другим факторам они могут снижаться. Это связано с тем, что адаптационный потенциал определяется степенью согласованности функционирования механизмов адаптационного каскада и если согласованность одних нарастает, то других снижается. Тем самым формируется определенная асимметрия пространственно-временной организации функций, ее профилизация.

## 6.7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер экстремального воздействия детерминирует развитие адаптационного каскада с первого момента и до восстановления динамического равновесия в организме. Степень рассогласованности отдельных элементов в структуре пространственно-временной организации функций во время воздействия определяет порог силы экстремального воздействия, после которого возникнет относительная функциональная недостаточность элементов каскада. Понятие локального и системного отклонения от оптимального течения адаптационного ответа соответствует организменному взгляду на процессы, происходящие в биосистеме. Термин "осложнение" более отражает административно-юридический взгляд, основанный на узкой специализации врача и соответствует механизменному подходу.

Развивающийся процесс адаптации к травме повышает устойчивость организма к системным отклонениям и мало влияет на отклонения в области операционной раны, что, по-видимому, связано с разрушением тканевых структур и местным нарушением пространственно-временной организации функций. Риск гибели животных различен в разные моменты развития адаптационной реакции на травму.



## Глава 7

# АУТОРЕГУЛЯТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

В процессе старения изменения в структуре костной ткани постепенно накапливаются. Это может быть связано или с низкой активностью ее перестройки, когда возникшие нарушения сохраняются годы в связи с медленным метаболизмом, или с наличием ауторегуляторного механизма воспроизведения структуры костного матрикса, под действием которого имеющиеся отклонения поддерживаются. Рассмотрим вероятность влияния каждой из этих причин.

### 7.1. АКТИВНОСТЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ В КОСТНОЙ ТКАНИ

Согласно исследованиям Harris и Heaney [1969], у собак скорость замещения кортикального слоя длинных трубчатых костей составляет до 11%, а ребер - до 44% в год. По нашим данным, метаболизм костной ткани у крыс имеет циркасептанную (околонедельную) периодичность, и за этот период толщина изучаемых участков кортикального слоя (см. рис. 2 - 9, 14, 22 - 25, 30 - 36) на рентгенограмме изменяется в среднем на 5%, их оптическая плотность - на 19%, содержание фосфатов в минеральном матриксе - на 2%, относительная удельная радиоактивность фосфатов - на 1% [Аврунин А. С. с соавт., 1994; Аврунин А. С., 1996]. Поэтому можно утверждать, что ремоделирование костной ткани протекает с высокой степенью активности и, следовательно, причиной накопления в ней структурных нарушений по мере старения организма является ауторегуляторное воспроизведение возникших ранее сдвигов и дополнительное формирование новых под влиянием внешних факторов.

Согласно предлагаемой нами гипотезе, в основе этого механизма лежит адаптивное взаимодействие структуры (внеклеточного матрикса) и функции (костных клеток), осуществляемое по принципу обратной

связи. Клетки проявляют свои функциональные возможности в границах, детерминированных окружающим их костным матриксом, что определяет спектр синтезируемых ими компонентов основного вещества и соответственно его структуру. Адаптационная и функциональная активность каждой клетки поддерживается регуляторным действием единой остеоцитарной сети костного органа. Влияние внеклеточного матрикса обеспечивается рецепцией клетками его структуры. По нашему мнению, между клеточным ансамблем и внеклеточным костным матриксом существует равновесие, обусловленное взаиморегуляторными эффектами.

## 7.2. КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ АУТОРЕГУЛЯТОРНОГО МЕХАНИЗМА

Особенности строения остеоцитарной сети костного органа были достаточно подробно описаны в разделе 2.2. Теперь мы рассмотрим возможность участия клеточной сети в обеспечении ауторегуляторного механизма самовоспроизведения костного матрикса.

Филогенетически одной из причин образования единого клеточного ансамбля в костных органах является необходимость формирования защитного механизма, снижающего риск возникновения случайных нарушений структуры костного матрикса в процессе его ремоделирования. По-видимому, это обеспечивается тем, что каждая клетка сканирует рецепторами наружной мембраны прилегающие внеклеточные структуры. Полученная информация суммируется, и ее результирующая передается остеобластам и определяет качественные и количественные характеристики спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса. Это происходит как в костном органе в целом, так и в отдельных его участках, то есть влияние остеоцитарной сети органа обеспечивает трендовую регуляцию всех метаболических процессов в нем. В то же время особенности функциональных нагрузок на отдельные части органа приводят к тому, что возникают различия между локальными клеточными совокупностями его сети, изменение обмена в которых формируется согласно сформулированному выше закону развития местной реакции (см. раздел 2.3).

В подтверждение роли межклеточных связей можно привести данные Marotti с соавторами [1992], которые, используя метод сканирующей электронной микроскопии, показали, что количество межклеточных цитоплазматических контактов остеобластов прямо пропорциональ-

но степени сглаженности этих клеток и возрасту животного. При этом активность остеобласта обратно пропорциональна площади протоплазмы, соприкасающейся с поверхностью костного матрикса. а также числу цитоплазматических остеоцитарных отростков, с которыми он контактирует. Было высказано предположение о важной роли остеоцитов в модуляции функциональной активности остеобластов и их дальнейшей дифференцировке.

На возможность рецепторного сканирования пространственной структуры костного матрикса остеоцитами указывают А. Хэм и Д. Кормак [1983], которые тоже с помощью электронной микроскопии продемонстрировали, что их наружная клеточная мембрана частично плотно прилегает к костному матриксу. Дальнейшие исследования подтвердили способность его клеток выполнять подобную функцию. Так, остеоциты и остеобласты осуществляют рецепцию одних и тех же субстратов - это коллагены I и II типов, коллагеновые волокна, остеопонин, остеонектин, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин и ламин [Aarden et al., 1996]. При этом клетки, рецептирующие тромбоспондин, взаимодействуют также с витронектином и фибриногеном. Остеобласты и остеоциты в равной мере взаимодействуют со всеми перечисленными выше субстратами за исключением остеопонтина и витронектина, с которыми остеоциты контактируют в меньшей степени. На возможность внекостных факторов оказывать значительное влияние на способность клеток к рецепции костного матрикса указывает отмеченный авторами цитируемой работы факт, что RGD-пептид сильно подавляет связывание остеоцитами и остеобластами остеопонина, остеонектина, витронектина и фибриногена, умеренно - фибронектина и ламина и не влияет на взаимодействие с коллагеном. Противорецепторные антитела, блокирующие интегрин альфа V, бета 3, не угнетают рецепцию остеоцитами и остеобластами белковой матрицы, в то время как антитела против интегрин бета подмодуля 1 существенно уменьшают ассоциирование клеток со всеми субстратами. Зоны рецепции остеоцитов имеют меньшую площадь по сравнению с аналогичными зонами остеобластов. При этом установлено, что рецепция окружающего клетки матрикса обеспечивается не только интегрин 1 бета подмодулем, но и другими интегринами и неинтегриновыми рецепторами. Таким образом, приведенные выше литературные данные подтверждают возможность качественного, количественного и пространственного сканирования клетками костной ткани структуры окружающего их костного матрикса.

Согласно результатам, полученным Hughes с соавторами [1993], каждый тип клеток костной ткани экспрессирует ограниченный диапазон

молекул интегринов, реализующих адгезию клеток на костном матриксе, а именно остеобласты - бета 1, альфа 5 и альфа V, а остециты - бета 1 и альфа 5. Альфа 4 интегрин экспрессируется частью остеобластов и популяцией предшественников (возможно, преостеобластов).

Nefussi с соавторами [1991] показали, что формирование матрикса происходит с одновременным образованием новых межклеточных контактов. Они высказали предположение, что процесс снижения активности его продуцирования связан с ослаблением функции остеобласт-остеоцитарных клеток. Дифференцировка клеток остеобластного ряда зависит от взаимодействия всех видов клеток костной ткани и точно скоординирована по месту и времени.

Важную роль в реакции клетки на действие сигнала может играть и расположение лиганд-рецепторных комплексов на клеточной мембране. Подтверждением этому является тот факт, что при связывании мультивалентных лигандов со специфическими рецепторами возникают кластеры, которые, объединяясь, передвигаются по поверхности клеток, образуя бугорок или шапочку (каппинг-феномен) [Албертс Б. с соавт., 1994]. По нашему мнению, при контакте с костным матриксом в зависимости от места их нахождения и спектра позиционных регуляторов и остеобласты могут менять характер реакции.

### **7.3. РОЛЬ МАТРИКСА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АУТОРЕГУЛЯТОРНОГО МЕХАНИЗМА**

Предположение о регуляторной роли органического матрикса высказывалось и ранее. Так, Д. А. Лебедев [1979] считает, что коллагеновые белки являются фиксированными медиаторами и служат для клеток позиционным ориентиром. Аналогичную функцию несут входящие в состав костного матрикса остеонектин, остеопонин, остеокальцин [Engel et al., 1987, Holland et al., 1987], морфогенные белки и факторы роста (инсулинподобные факторы, костные морфогенные белки, фактор трансформации [Mundy et al., 1995]. Исследования, проведенные Hulthenby с соавторами [1991], показали сфокусированное локальное накопление остеопонтинина только в зоне клеточно-остеоидных контактов.

Как отмечают Л. И. Слуцкий и Н. А. Севастьянова [1986], принципиальное значение имеет тот факт, что внеклеточный матрикс, являющийся продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным, а активно влияет на их функции. Это тем более важно, по-

сколькx он не постоянен. Процессы скелетогенеза включают в себя закономерные последовательные модуляции фенотипической экспрессии клеток, то есть приводят к качественным и количественным изменениям их биосинтетических потенций. При этом информационная роль внеклеточного матрикса может проявиться в полной мере только при взаимодействии всех компонентов матрикса.

В. В. Серов и А. Б. Шехтер [1981] выдвинули гипотезу ауторегуляции роста соединительной ткани, согласно которой ускорение ее формирования происходит по принципу обратной связи под влиянием продуктов распада коллагена. Они подчеркивают, что коллагеновые волокна действуют на фибробласты как позиционные регуляторы. Эти клетки подвергаются разрушению в условиях тесного прилегания фибрилл к плазмолемме, что связано с действием зрелых коллагеновых фибрилл на особые рецепторы, имеющиеся на мембранах клеток, то есть существует феномен "контактного ингибирования".

Внеклеточный матрикс костной ткани состоит главным образом из коллагена I типа. Helfrich с соавторами [1996] изучали роль интегринов (альфа V, альфа 2, бета 1 и бета 3) в обеспечении связи остеокластов и коллагена и показали, что альфа 2, бета 1 в дополнение к альфа V, бета 3 действуют как рецепторы нативного, а не денатурированного коллагена и относятся к числу ведущих факторов, определяющих функциональную активность остеокласта.

В подтверждение зависимости пространственного расположения позиционных регуляторов от состояния костной ткани можно привести данные иммуногистохимического исследования [Ingram et al., 1996] распределения неколлагеновых белков в костном матриксе пациентов, страдающих болезнью Педжета, которая гистологически характеризуется нарушением его архитектуры. И при этом заболевании, и в нормальной костной ткани однотипное распределение остеопонтина наблюдалось в линии цемента, но не в костном матриксе и не в зонах, смежных с гаверовскими каналами, где происходит начальная дифференцировка остеокласта и его контакт с матриксом. Различия в распределении остеопонтина зависели от типа и тяжести болезни. Существенные отличия найдены и в распределении остеонектина, остеокальцина и декорина между нормальной костной тканью и синтезированной *de novo* при болезни Педжета, что нельзя сказать о других белках. Авторы считают, что эти локальные изменения распределения неколлагеновых белков в костной ткани при рассматриваемом ими заболевании отражают отклонение в их синтезе и/или инкорпорации в процессе ремоделирования кости и могут явиться причиной нарушения трансляции костного матрикса и

его минерализации, а также вызвать существенные сдвиги в функции костных клеток.

Мы полагаем, что позиционная регуляция осуществляется не только органическими структурами, но и минеральными. Известно, что на поверхности кристаллов образуется электрический двойной слой (двойной слой Гельмгольца), который, связывая воду, превращается в поляризованный монослой [Ньюман У., Ньюман М., 1961]. При контакте мембран с кристаллом поляризованная поверхность может оказывать существенное влияние на функцию мембран, а, следовательно, и всей клетки в целом [Финеан Дж. с соавт., 1977].

Необходимо отметить, что, если ремоделирование происходит в экстремальных условиях (например, при стрессе), то особенности регуляции отпечатываются в виде структурной информации в костном матриксе. Этот процесс лежит в основе формирования ситуаций, в которых однонаправленное регуляторное влияние на остеоцит (характеризующееся значительными сдвигами) начинает носить стабильный характер. При этом следует подчеркнуть, что пространственно-временная структура функций организма обеспечивает условия, при которых возникающие локальные изменения структуры костного матрикса мозаичны (даже на фоне длительного действия негативного фактора) в связи с крайне малой, как отмечает Frost [1964], величиной ремоделирующих единиц и, значит, требуется достаточно длительный временной интервал, чтобы произошло их слияние (и, следовательно, появилась клиническая симптоматика). По нашему мнению, механизм самовоспроизведения костной ткани имеет большое значение для воспроизведения имеющихся патологических отклонений в ее структуре.

#### **7.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ ПАТОГЕНЕЗА И МЕХАНИЗМЫ ЕГО ФОРМИРОВАНИЯ**

В 1990 г. на конференции по остеопорозу в Копенгагене [Беневоленская Л. И., 1995] было принято следующее определение: остеопороз - заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости кости и как следствие этого к увеличению риска перелома. Критический анализ проблемы остеопороза будет представлен ниже (в главе 10).

Собственные результаты, а также данные других авторов, детально изучивших ультраструктуру костной ткани на морфо-функциональном

уровне с помощью электронной микроскопии, спектрального и рентгеноструктурного анализа с одновременным использованием генетических, цитохимических, иммунологических и прочих методов клинического исследования, позволяют заключить, что остеопоротические сдвиги в структуре костной ткани по сути своей носят адаптивный характер и не являются отдельными заболеваниями (нозологическими единицами), как это трактует Международная классификация болезней, а лишь отражают приспособительные изменения метаболизма, происходящие в организме в целом.

Основываясь на вышеизложенном, мы предлагаем следующее определение: остеопороз - синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и снижению прочностных свойств костей.

Основные положения патогенеза остеопороза:

- позиционная регуляция и наличие остеоцитарной клеточной сети обеспечивают в участках ремоделирования ауторегуляторное воспроизведение костной ткани с одновременным внесением в их ультраструктуру усредненных сдвигов, имеющих место в других зонах костного органа:

- изменения нейро-гуморальной регуляции и метаболизма, происходящие в организме, приводят к формированию новых сдвигов в ультраструктуре костной ткани в прелакунарных областях и локусах ремоделирования;

- изменение механических напряжений является разрешающим фактором, а их характер определяет локализацию и величину зоны, в которой осуществляется процесс перестройки.

Основные механизмы патогенеза остеопоротического синдрома:

- сдвиги нейро-эндокринной регуляции модулируют метаболизм клеток остеоцитарного ряда и снижают их адаптационные возможности;

- изменение метаболизма остеоцитов сказывается на ультраструктуре органического матрикса в процессе его синтеза в участках ремоделирования;

- это в свою очередь влияет на характер позиционной регуляции клеток остеоцитарного ряда и на качественное и количественное распределение компонентов минерального матрикса на органической матрице;

- в результате изменения структуры органического и соответственно минерального матрикса происходят снижение минеральной плотно-

сти костного матрикса и трансформация его эластических и прочностных свойств;

- уменьшение или увеличение пластичности костной ткани определяет характер передачи сигналов, воспринимаемых механосенсорными рецепторами остеоцитов;

- изменение структуры костного матрикса (органического и минерального) приводит к сдвигам в характере позиционной регуляции;

- после сканирования рецепторами клетки структуры окружающего ее матрикса информация поступает в остеоцитарную сеть, усредняется, и ее результирующая передается остеобластам, функционирующим в участках ремоделирования, что и определяет качественные и количественные параметры спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса;

- сопряженное изменение нейро-гуморальной и позиционной регуляции стабилизирует сдвиги метаболизма клеток остеоцитарного ряда в костных органах;

- с повышением в каждом костном органе доли костного матрикса с новой ультраструктурой роль этих изменений соответственно нарастает, и постепенно процессы начинают выявляться на макроуровне в виде диагностируемого клинически снижения минеральной плотности, потери костной массы и разрежения костной ткани.

Трудности определения в каждом конкретном случае особенностей патогенетических характеристик развития остеопоротических сдвигов и их раннего выявления связаны с тем, что в метаболической перестройке костной ткани необходимо выделять два уровня трансформации ее структуры. Первый - ультраструктурный, когда процессы текут латентно в течение десятилетий, а диагностика формирующихся сдвигов практически невозможна. Второй - макроструктурный, являющийся результатом суммации предшествующих процессов на ультраструктурном уровне и характеризующийся клинически определяемым уменьшением минеральной плотности костной массы и изменением макроструктуры костной ткани. Рассмотрим их более подробно.

Первый уровень - ультраструктурный. Его основными характеристиками являются состав, спектр и пространственное распределение органических (коллаген, неколлагеновые белки, протеогликаны и др.), а также минеральных (аморфный фосфат кальция и кристаллический апатит, входящие в состав минеральных структур микроэлементы) компонентов. Пространственное расположение последних определяется ультраструктурой органического матрикса (наличием точек кристаллизации, межфибриллярных промежутков и т. д.).



При изменении внешних по отношению к костному органу условий (в первую очередь нейро-гуморальной регуляции) качественно и количественно меняется спектр синтезируемых остеocytes и остеобластами компонентов органического матрикса. В результате в прелакунарных зонах и в участках активного ремоделирования формируются сдвиги ультраструктуры костного матрикса, что сказывается на распределении в нем минеральных структур. Одновременно с этим такие факторы, как рН, ионный состав и т. п., оказывают влияние на образование кристаллической решетки, в результате ряд микроэлементов в той или иной форме включается в состав кристаллов.

Этот процесс трансформирования органического и минерального матрикса в участках ремоделирования логично рассматривать как запечатление нейро-гуморальных сдвигов в ультраструктуре костного матрикса. Результатом этого является изменение характера позиционной регуляции метаболизма клеток остеocитарного ряда, осуществляемой при взаимодействии интегриновых и неинтегриновых рецепторов, расположенных на мембранах костных клеток, с компонентами органического матрикса, в том числе коллагеном, факторами роста, морфогенными белками и т. д. При этом не только наличие позиционного регулятора, но и его отсутствие оказывает регуляторный эффект, так как органический матрикс сам по себе служит комплексным многокомпонентным позиционным регулятором, то есть регуляторный эффект достигается только суммарным их действием.

Минеральные структуры при контакте мембран остеocитов с поляризованной поверхностью кристалла также модулируют их метаболические свойства. Кроме этого, обмен микроэлементами, входящих в состав кристалла, с микроэлементами окружающей среды приводит к возникновению градиента их концентрации, что тоже влияет на клетки остеocитарного ряда. Таким образом, возникшие под действием нейро-гуморальных регуляторных и метаболических сдвигов изменения в структуре внеклеточного матрикса продолжают воспроизводить процесс и после прекращения этих возмущений.

Локальные структурные сдвиги сказываются на метаболизме всех клеток данного костного органа посредством передачи информации по остеocитарной сети. Взаиморегуляторные и метаболические эффекты, а соответственно адаптивные возможности этого многоклеточного комплекса в каждом костном органе определяются:

- долей клеток, вокруг которых трансформирована ультраструктура внеклеточного матрикса в период его ремоделирования;
- характером внешних нейро-гуморальных влияний (регуляторных и метаболических).

Существуют две группы нейро-гуморальных сдвигов: кратковременные и долговременные. Первые возникают, например, при адаптации к однократно действующему экстремальному фактору (операция, нервно-эмоциональный раздражитель) или острому заболеванию (грипп, ангина, острое отравление, гепатит и другие). Вторые связаны с развитием хронических болезней (к ним относятся и процессы, сопряженные с потерей репродуктивной функции). Формирующиеся при этом изменения структуры костной ткани носят адаптационный характер и аналогичны по своей сути происходящим в крови, но в отличие от них значительно более стабильны в связи со структурными особенностями строения кости. Таким образом, происходит постепенное накопление отклонений в ультраструктуре костного матрикса, и их доля в общей массе костной ткани неуклонно (хотя и очень медленно) нарастает. В результате развития и аккумуляции сдвигов в структуре костного матрикса по мере старения организма снижаются адаптивные возможности клеток остеоцитарного ряда. В целом это можно рассматривать как процесс постепенной суммации ошибок в структуре костной ткани.

Уменьшение адаптационного потенциала остеоцитарных клеток связано с влиянием изменения не только позиционной, но и нейро-гуморальной регуляции, т. е. обусловлено суммарным комплексным модулирующим эффектом и представляет собой проявление сдвига пространственно-временной организации функций во всем организме. Вследствие этого меняется восприимчивость цитоскелета клеток остеоцитарного ряда к механическим напряжениям. Трансформация ультраструктуры органической основы и снижение в связи с этим минеральной плотности костной ткани приводят к изменению ее эластических и прочностных свойств, что обуславливает характер передачи механических напряжений на механосенсоры клеток остеоцитарного ряда. Поэтому именно их следует рассматривать как разрешающий фактор.

По мере уменьшения адаптационных возможностей и общего числа клеток остеоцитарного ряда падает их регуляторное влияние на остальные клетки организма, они проигрывают в "борьбе за выживание" и их доля продолжает постепенно сокращаться. Это происходит одновременно с потерей костной массы. В конечном итоге накапливаемые сдвиги начинают выявляться при обследовании пациентов, то есть процесс переходит на второй уровень развития, причем момент этого перехода определяется только чувствительностью диагностического метода.

Второй уровень - макроструктурный характеризуется первоначально уменьшением минеральной плотности костной ткани, выявляемой, например, с помощью двойной фотонной абсорбциометрии. При этом

крайне важным является тот факт, что каждый костный орган имеет собственные фенотипические метаболические черты (что находит свое освещение в литературе последнего десятилетия), и поэтому область снижения минеральной плотности зависит от процессов, которые вызвали данные изменения. По мере суммации ультраструктурных сдвигов возникают признаки, определяемые рентгенологически. Рентгенографическое и остеоденситометрическое ультразвуковое исследования относятся к методам второго уровня, которые не в состоянии оценить характер тонких сдвигов.

Лечебные мероприятия должны быть направлены на стабилизацию структуры пространственно-временной организации функций в организме в целом. Наиболее перспективными представляются методы адаптационной медицины, связанные с использованием слабых стрессогенных факторов. Попытки применения в лечебных целях регуляторов, повышающих активность функционирования механизмов минерализации костной ткани, предпринимаются в условиях значительных изменений в ее структуре, и достигаемый с их помощью результат больше напоминает кальциноз, чем минерализацию (аналог процесса кальцификации фиброзно-хрящевой мозоли в ходе репаративного остеогенеза).

## 7.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление и перестройка костной ткани обеспечивается ауторегуляторным механизмом. В этой связи остеопороз является результатом действия адаптационных перестроек организма в ответ на изменение условий внешней среды, причем не только в ближайшем прошлом, но и за весь период жизни каждого индивидуума. По сути своей это пространственный относительно стабильный во времени отпечаток сдвигов пространственно-временной организации функций, величина которых постепенно нарастает в динамической системе.

## Глава 8

# ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

Прежде чем рассматривать роль этиологических факторов в формировании сдвигов метаболизма костной ткани, коснемся проблемы методических возможностей их оценки. В настоящее время в клинической практике наиболее широко используются средства лучевой диагностики (рентгенографические, томографические, изотопные, абсорбциометрические и т. д.). Фактически все они позволяют получить только "фотографию" структуры органа на макроуровне. Более чувствительным является гистологическое исследование костной ткани, которое можно проводить в том числе и на ультраструктурном уровне, однако необходимость химической обработки образцов не позволяет *in situ* точно оценить характер обменных процессов.

Ярким примером влияния подобных диагностических трудностей на понимание сути происходящих изменений служат современные представления об остеопорозе. Клинически он выявляется уже после формирования макроструктурных сдвигов в костной ткани, причем его патогенез не ясен. Таким образом, остеопороз остается недифференцируемым симптомокомплексом, которому пытаются придать форму нозологической единицы. Именно поэтому в основу диагноза положены этиологические моменты, по которым производится его дифференцировка, например, остеопороз космонавтов, остеопороз после удаления яичников, постменопаузальный остеопороз и т. д.

При оценке изменений в костной ткани необходимо учитывать, что сдвиги метаболизма в ней происходят так же, как и в крови и параметры минерально-белково-углеводно-липидного обмена отклоняются по аналогичным причинам. Однако если исследование в крови для этих целей можно осуществлять на молекулярном уровне, используя биохимические, иммунологические, радионуклидные и другие методы, и, например, определять уровень С-реактивного белка, гаптоглобина, церулоплазмينا, иммуноглобулинов G, M, A, то для костной ткани такие возможности отсутствуют.

Именно эти трудности создают превратное мнение о том, что метаболические сдвиги в крови по своей сути отличаются от тех, что проис-

ходят в костной ткани. И, если отклонения показателей в крови трактуется как реакция организма на какой-то патологический процесс (возникший, например, после удаления яичников), то изменения, наступающие в костной ткани, рассматриваются как отдельное заболевание - "остеопороз после удаления яичников" (см. МБК). Необходимо подчеркнуть, что каждая нозологическая единица характеризуется специфическим, свойственным ей симптомокомплексом, в основе которого лежат характерные метаболические сдвиги, часть из которых реализуется изменениями обмена костной ткани. Однако эти тонкие биохимические различия нивелируются при их рентгенологической оценке, и исследователь видит только увеличение пористости кости. Ее разрежение формируется при любых изменениях метаболизма в организме, а не только при травме и сопровождается фактически любую соматическую патологию (как острую, так и хроническую). В связи с этим нельзя не отметить влияние обменных сдвигов, вызванных экстремальными ситуациями, роль которых в повседневной жизни не всегда учитывается. Еще меньше принимается во внимание хроническое воздействие слабых внешних факторов, практически остающееся незамеченным.

С возрастом риск возникновения патологических отклонений в костной системе увеличивается [Шапиро К. И., 1987; Шапиро К. И. и соавт., 1995; Christiansen, Riis, 1989]. Необходимо подчеркнуть, что процессы, разворачивающиеся в костной ткани, как и во всем организме в период роста и развития (до 20 - 25 лет), отличаются от происходящих по мере дальнейшего взросления, а затем старения [Дильман В. М., 1987]. Именно поэтому весь жизненный цикл можно разделить на два этапа, а указанный возраст выделить как идеальную норму. Не вдаваясь в детальное обсуждение проблем, связанных с концепциями идеальной и возрастной нормы, отметим, что, по мнению В. М. Дильмана [1987], этот период жизни является той точкой отсчета, от которой начинается путь к возрастной патологии, и тем оптимумом, к сохранению которого необходимо стремиться. Всякое стойкое отклонение любого показателя от значений, соответствующих ему, есть движение к возрастной патологии.

При этом, как отмечает И. В. Давыдовский [1969], ложное представление о принципиальной раздельности физиологического и патологического распространено довольно широко. В патологии (как и в болезни) усматривают два раздельных аспекта, а именно "нарушение функций" и действие защитно-физиологических механизмов, то есть, 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 раз-

дваивает 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, а болезнь - не отрицание, а форма адаптации.

Постепенное по мере старения увеличение сдвигов в структуре костной ткани является по сути своей проявлением изменений структуры пространственно-временной организации функций во всем организме. В подтверждение этого можно привести результаты исследований Kahn с соавторами [1995], показавших, что нарушение остеогенеза, сопутствующее старению, - явление универсальное. Оно наблюдается и у людей, и у животных и связано с абсолютным или относительным уменьшением уровня остеобластического формирования костной ткани по сравнению с ее остеокластической резорбцией. Авторы постулировали два положения:

- при старении происходит уменьшение количества клеток остеобластического ростка или их функциональной активности или обоих этих показателей одновременно;

- остеокластический потенциал остается без изменений и, следовательно, уровень костной резорбции не меняется.

При проверке этой концепции *in vitro* они нашли, что у старых животных снижено количество стромальных остеогенных клеток и увеличено количество клеток костного мозга, способных дифференцироваться в остеокласты и моноциты. Таким образом, результаты исследования подтвердили правомочность выдвинутой гипотезы.

## 8.1. АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОСТНЫХ СТРУКТУР

В подавляющем большинстве случаев факторы, рассматриваемые как этиологические, по сути своей являются разрешающими (способствующими разрешению процесса, т. е. "последней каплей"), так как сдвиги в структуре костной ткани происходят постоянно и значительно раньше, чем их обнаруживают и дают им какое-либо объяснение. Аналогичного мнения придерживаются также Ю. Франке и Г. Рунге [1995], которые отмечают, что нарушения структуры костного матрикса возникают в большинстве случаев под одновременным влиянием нескольких негативных воздействий.

В основе происходящих изменений, как уже отмечалось выше, лежит процесс ремоделирования. Он представляет собой то узловое зве-

но, где концентрируется роль всех факторов. Последние можно разделить на две группы: внескостные и внутрискостные (ауторегуляторное воспроизведение костными клетками ранее появившихся сдвигов).

При этом обращает на себя внимание тот факт, что динамика структуры костной ткани под их влиянием зависит от пиковой массы, которой человек достигает к 25 годам. Это касается не только женщин, но и мужчин. В частности Niewoehner [1993] установил повышенный риск перелома шейки бедра в связи с возрастным остеопорозом у мужчин с низкой пиковой массой. Автор отмечает, что на величину последней влияет генетический код, пища, физическая тренированность, потребление спиртного, курение, болезни и использование медикаментозной терапии. Так, у лиц мужского пола с недоразвитием половых желез и у леченных глюкокортикоидными препаратами - заметно выше риск перелома позвоночника особенно с возрастом, поскольку присоединяется влияние возрастной резорбции костной ткани. Поэтому прогнозирование тяжести остеопороза у мужчин должно включать определение активности гонадной функции, оценку питания, кальциевого гомеостаза и состояния щитовидной железы.

Почему же чем больше пиковая масса, тем менее вероятно развитие остеопороза? В основе этого, по нашему мнению, лежит более высокий адаптационный потенциал костной ткани к действию различных факторов. Чем больше ее масса, тем больше количество костных клеток в организме и, значит, их влияние на обменные процессы в целом. В результате формируется такой тип структуры пространственно-временной организации функций, при котором рассогласование в звеньях, связанных с метаболизмом костных структур, минимальное.

### **8.1.1. Влияние внеорганных факторов**

На метаболизме костной ткани сказываются не только механические перегрузки, физические (например, ионизирующее излучение) и химические факторы. Особое место занимают нейро-гуморальные влияния, обеспечивающие сопряженное изменение структуры пространственно-временной организации функций в организме вне костных органов с теми, которые имеют место в них самих. Поэтому процессы, происходящие в костях, нельзя рассматривать как локальные.

Так, Takahashi с соавторами [1994] в течение 13 месяцев исследовали гаверсову систему субхондральной пластинки мышечков бедра взрослых кроликов после высокой дозы разового облучения одного коленного сустава. К 4-й неделе наступала закупорка каналов гаверсовой систе-

мы с уменьшением их количества и клеточной плотности всех типов клеток (эндотелиальных, периваскулярных с мезенхимальными потенциями, остеобластов, остеоцитов и остеокластов), происходило расширение капилляров и нарушение ремоделирования периваскулярной матрицы костной ткани. Последнее проявлялось тем, что следующее за процессом резорбции костеобразование отсутствовало, в результате чего падала костная масса. Установлено зависимое от времени и от дозы облучения сокращение капиллярной плотности и количества остеоцитов. Масса костной ткани существенно снижалась не только в течение первого месяца, но и с 20-й по 52-ю неделю. Авторы выявили корреляцию между капиллярной плотностью и жизнеспособностью остеоцитов, а также костной массой. К 52-й неделе участок кости, расположенный наиболее дистально от необлученных тканей, характеризовался прогрессивным разрушением без признаков восстановления.

Влияние изменения физических нагрузок достаточно детально рассматривалось выше, однако в этой главе мы считаем необходимым подчеркнуть еще раз тот факт, что в основе патогенеза возникающих при перегрузках нарушений структуры костной ткани лежат, с одной стороны, расстройства микроциркуляции, а, с другой, сдвиги нейро-гуморального влияния в момент ее ремоделирования. Так, например, Usui с соавторами [1989] изучали в эксперименте на кроликах поведение остеоцитов в условиях ишемии. Для этого брали остеохондральные "скорлупки" одного мышечка бедренной кости, покрывали их миллиметровыми фильтрами и помещали на другой мышечок. В результате установлено, что количество нормальных клеток значительно уменьшалось через два дня, а число остеоцитов с признаками пикноза возрастало. На 5-е сут процент слабо окрашиваемых остеоцитов достигал максимума с одновременным увеличением доли пустых лакун, составляющей к концу срока наблюдения (на 14-е сут) 60%. Согласно данным электронной микроскопии, некротические остециты подобны дегенерирующим, которые выявляются в физиологических условиях.

Влияние комплекса нейро-гуморальных факторов подтвердили Nather с соавторами [1990], исследовав воздействие богато васкуляризованного мышечного окружения на приживление больших свободных диафизарных сегментов кости в эксперименте. В одной серии опытов реимплантировали сегмент большеберцовой кости с надкостницей, во второй - без надкостницы, в третьей костномозговой канал был заполнен пластмассовым стержнем, а в четвертой - аутотрансплантат изолировали от окружающих мышц пластмассовым листом. Авторы показали, что резорбция и оппозиционный рост кости наблюдались во всех



сериях за исключением четвертой, где они были менее активны; в первых трех восстановление целостности костного органа произошло к 8 - 12-й неделям. Они считают, что мышечное ложе играет важную роль в процессах репаративной регенерации, то есть затруднение поступления крови нарушает ее.

Под гуморальными воздействиями мы понимаем влияние не только гормонов и медиаторов, но и различного рода метаболитов. Именно их совокупность, а не какой-либо один из факторов вызывает изменение физиологического состояния клеток. Например, снижение костной массы происходит не только при тиреотоксикозе, дефиците эстрогенов у женщин [Eriksen, Langdahl, 1995], инсулин-зависимом сахарном диабете [McNair et al., 1979], но также и при биллиарном циррозе [Kenayoglou, Holdsworth, 1968]. Алкоголь и курение являются этиологическими факторами развития идиопатического некроза головки бедренной кости [Matsuo et al., 1988].

Как отмечают на основании анализа литературы Eriksen и Langdahl [1995], высокая активность ремоделирования при тиреотоксикозе и в период менопаузы приводит к уменьшению костной массы и дезинтеграции костной структуры. Авторы связывают формирование остеопороза с дефектом остеобластной функции и с рассогласованием взаимодействия между клетками, осуществляющими резорбцию и костеобразование.

По нашему мнению, нарушения структуры костной ткани вторичны, первопричина кроется, как отмечалось выше, в гибели остеоцитов. Именно с этого момента начинается процесс ремоделирования, характер которого определяется состоянием организма. Чем больше остеоцитов погибает, тем больше образуется активных ремоделирующих единиц и, значит, большая масса костной ткани находится в процессе перестройки.

Кроме этого, остеоциты модулируют (как было показано выше) функциональную активность остеобластов, то есть опосредованно влияют на интенсивность формирования костной ткани. Другими словами, при снижении функциональной активности остеоцитов процесс восстановления костных структур будет также угнетен. Следовательно, по степени активности ремоделирования можно судить о состоянии остеоцитов. С этих позиций очень показательна работа Dunstan с соавторами [1990], исследовавших головки бедренных костей от 50 трупов и от 21 пациента с перелом шейки бедра, удаленные в течение 36 ч после смерти или травмы. Жизнеспособность остеоцитов определяли гистохимически по активности лактатдегидрогеназы, которая сохраняется в цитоплазме

жизнеспособных клеток в течение 37 ч после нарушения кровоснабжения, и нашли, что их доля составляет около 60%. У части больных перелом возник на фоне обширной остеоцитарной смерти, о чем свидетельствовали микроочаги репаративного остеогенеза после микропереломов. У других преобладала жизнеспособная костная ткань, однако она была остеопорозна, и в ней выявлялись такие же микроочаги.

Разделить действие внескостных факторов невозможно. Любое заболевание характеризуется комплексными изменениями нейро-гуморальных характеристик и соответственно метаболизма. В этой связи необходимо остановиться на проблеме метаболических отклонений, связанных с дисфункцией различных органов. Остеопатиям посвящено значительное число исследований, результаты которых свидетельствуют о том, что нарушения структуры костного матрикса связаны со свойственными им метаболическими расстройствами. Например, практически любые поражения пищеварительной системы вызывают изменения структуры костной ткани. О влиянии патологии печени было сказано выше. Lovric-Bencic с соавторами [1996] показали, что после 40-летнего возраста у женщин обязательно возникают метаболические сдвиги в костной ткани, обусловленные энтеропатией.

Bisballe с соавторами [1991], используя гистоморфометрическую оценку биоптатов кости с двойной тетрациклиновой меткой, изучали характер нарушения обмена веществ у пациентов после гастрэктомии. Трабекулярная площадь костной ткани у них оказалась ниже, у 62% больных была увеличена площадь поверхности остеоида, у 56% - толщина остеоида и у 24% - время запаздывания (лаг-период) начала процесса минерализации. Однако только 18% имели одновременно все диагностические признаки остеомаляции (возрастание толщины остеоида и времени запаздывания минерализации). Исследование крови показало снижение содержания кальция, фосфатов и 1,25-гидроксивитамина  $D_3$  и повышение концентрации щелочной фосфатазы и 1,25 гидроксивитамина  $D_3$ .

Fries с соавторами [1994] при экспериментальном колите у крыс через три дня после его индукции наблюдали усиление выделения кальция с мочой в течение 20 сут и более. Через три недели возрастала экскреция гидроксипролина, уменьшались уровни циклического аденозин монофосфата и фосфора. Развитие колита сопровождалось падением массы костной ткани, веса ее сухого остатка после прокаливания и изменением отношения кальций/вода, в то время как объем кости, содержание фосфора и магния на единицу объема оставались без изменения. Авторы считают, что нарушение остеогенеза при хроническом экспериментальном колите связано с цитокинами, которые вызывают катаболические эффекты в костной ткани.

В качестве примера влияния расстройств аминокислотного обмена даже при условии постоянного и длительного лечения можно привести данные Carson с соавторами [1990], полученные при обследовании 11 молодых больных фенилкетонурией, пользовавшихся с раннего детства диетой, ограничивающей естественный белок и дополненной аминокислотами, минералами и витаминами, и свидетельствующие о значительном уменьшении минерализации костной ткани.

В связи с огромным количеством работ в этой области в заключение раздела сошлемся на обзор Ю. Франке и Г. Рунге [1995] по остеопорозу, который авторы подразделяют на системный (ювенильный, идиопатический в среднем возрасте, пресенильный, сенильный, гормональный, кишечный, ятрогенный, при болезнях костного мозга, космонавтов) и местный (атрофия вследствие иммобилизации, вызванный воспалением). Данная классификация еще раз подчеркивает, что практически при любом заболевании наблюдается изменение структуры костной ткани. Рассмотрим некоторые аспекты этого процесса с позиций теории адаптации. Резонно задать вопрос: как понимать изменение структуры кости у космонавтов - как норму или болезнь? Логично исходить из условий жизни в космосе, и тогда наблюдаемые сдвиги являются одним из элементов адаптационной перестройки всего организма. С момента возвращения космонавта на землю факторы внешней среды, которые до полета были для него обычными, становятся экстремальными (в первую очередь земное притяжение) и, следовательно, он должен к ним адаптироваться. Поэтому понятие нормы и патологии относительно. Все вышеизложенное подтверждает высказанное ранее положение о том, что существует идеальная норма, которая соответствует адаптационным возможностям организма в 20 - 25 лет и именно этот уровень должен быть критерием оценки состояния костной ткани.

## **8.2. ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ КОКСАРТРОЗ - ПРИМЕР СИСТЕМНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ С МАНИФЕСТИРУЮЩИМИ СИМПТОМАМИ ПОРАЖЕНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ\***

Как отмечают Корж с соавторами [1986], генетически обусловленная неупорядоченность организации костно-суставных структур и всех мягкотканых элементов тазобедренного сустава нарастает по мере развития организма, вследствие чего формируется атипичная структура сустава.

---

\* Раздел подготовлен совместно с канд. мед. наук В.Е. Каземирским.

Хотя пациенты, страдающие диспластическим коксартрозом, лечатся в ортопедических клиниках, данное заболевание более логично рассматривать как первично системное изменение метаболизма с манифестирующим поражением тазобедренного сустава. Говоря о генетической предрасположенности, нельзя не сослаться на Э. Ф. Лордкипанидзе [1990], которая выделяет этот фактор как один из ведущих. Кроме того, элементом патогенеза может служить влияние эндокринной дисфункции матери на развитие соединительнотканых структур плода в позднем внутриутробном периоде. Л. М. Бенгус с соавторами [1995] приводят также данные о расстройствах метаболизма коллагеновых и неколлагеновых белков. При этом они отмечают, что недоразвитие тазобедренного сустава с диспластическим синдромом может иметь как наследственное происхождение, так и быть обусловленным экзогенными факторами. Например, спорадическая дистрофическая дисплазия возникает в результате влияния разного рода тератогенных воздействий на эмбриогенез: травмы зародыша, неадекватное питание, инфекции, химическое отравление, токсоплазмоз, радиоактивное излучение и т. п.

Ясно, что вышеперечисленные внешние факторы действуют на весь организм в целом, а не только на область тазобедренного сустава, и изменение метаболизма происходит во всем организме. В подтверждение этого мнения можно привести данные Н. В. Корнилова и соавторов [1993] о том, что дисплазии носят генерализованный характер и выявляются не только в области крыши вертлужной впадины. Так, у 90% пациентов найдена дисплазия позвоночника и/или таза, при этом множественная у 65%, а при третьей стадии коксартроза - у 84,6%. В случае дисплазий патология не всегда сопровождается прогрессирующим коксартрозом. Так, при множественной дисплазии коксартроз III стадии имеется только у 1/3 больных.

Наличие дисплазий свидетельствует о снижении адаптационного потенциала тканей этой области. В результате повышается вероятность развития патологического процесса под влиянием таких факторов, которые в обычных условиях не являются экстремальными. В тазобедренном суставе, по-видимому, даже обычная нагрузка в условиях дисконгруэнтности поверхностей приводит первоначально к нарушению обменных процессов в хряще, затем процесс прогрессирует и появляются изменения в костной ткани [Бенгус Л. М. с соавт., 1995].

Однако в связи с тем, что изменения метаболизма происходят во всем организме, снижение адаптационного потенциала имеет место не только в области дисплазии, но и в других тканях и в первую очередь в других суставах в связи с формированием метаболического профиля, определяемого течением процесса в пораженном суставе.

Патогенез диспластического коксартроза можно представить следующим образом. Первично внешние факторы (в том числе сдвиги гормональной регуляции у матери в период беременности, влияние экологических факторов и т. д.) вызывают изменение считывания генетической информации. В результате возникают метаболические сдвиги в организме плода, реализуемые в ходе его развития диспластическими нарушениями тканевой структуры, то есть процесс переходит на тканевой уровень. После родов нагрузка на такой сустав приводит к новым метаболическим сдвигам как в его тканях, так и в организме в целом, что ведет к развитию и прогрессированию дегенеративных и воспалительных процессов.

Как уже отмечалось выше, системные метаболические сдвиги у этих пациентов должны обуславливать изменение структуры костной ткани вне области пораженного сустава. Для проверки этой гипотезы нами было обследовано 47 больных, находившихся на лечении в подростковом отделении Российского НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена по поводу одно- или двустороннего диспластического коксартроза и наблюдававшихся не менее года [Аврунин А. С. с соавт., 1997].

Определяли минеральную плотность позвонков пояснично-крестцового отдела позвоночника и шеек бедренных костей методом двойной фотонной абсорбции на приборе SOPHOS XRA (Франция). Структура минерального матрикса и в близлежащих, и в дистантных по отношению к тазобедренным суставам участках оказалась измененной у подавляющего числа больных (табл. 19). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют в пользу метаболических сдвигов во всем скелете. Однако они, как и возникновение нарушений структуры и функции суставов, о чем уже говорилось выше, являются только манифестацией системных обменных расстройств во всем организме, сопровождающихся изменением функционирования регуляторных механизмов, в том числе и гормональных.

Для проверки этой гипотезы было осуществлено комплексное обследование параметров эндокринного статуса пациентов, причем большинство показателей определяли многократно - от 3 до 8 раз, поскольку постоянные отклонения при отсутствии выраженной эндокринной патологии сомнительны, а периодические более вероятны.

Как видно из табл. 20, у больных диспластическим коксартрозом снижено содержание в крови тироксинсвязывающего глобулина и увеличено - кортизола; повышен уровень тестостерона, причем у лиц не только мужского, но и женского пола (хотя и реже); концентрация эстрадиола у мужчин была преимущественно понижена. Исследование уров-

**Результаты остеоденситометрии у больных диспластическим коксартрозом**

Стадия процесса	Количество пациентов	% пациентов со снижением минеральной плотности	
		в поясничных позвонках	в шейке бедренных костей
I	25	56,0	88,0
II	15	86,7	100
III	7	85,7	100
Итого	47	70,2	93,6

ня прогестерона показало чаще всего содержание или выше, или ниже нормы. Кроме этого, у 14 пациентов было проведено исследование на антитела к тиреоглобулину, и у 7 они были выявлены. Таким образом, комплексный анализ гуморальных показателей эндокринной регуляции продемонстрировал наличие существенных сдвигов. Это касается функции надпочечников, щитовидной железы, половых желез.

Наблюдаемое в наших исследованиях увеличение кортизола у больных диспластическим коксартрозом является следствием колебаний его уровня в крови. По-видимому, у них в период его максимального подъема может происходить снижение адаптационного потенциала хондроцитов и остеоцитов, а дополнительные воздействия, например, физические перегрузки, часто встречающиеся в молодом возрасте, надо рассматривать как разрешающие факторы, которые приводят к развитию патологического процесса в тазобедренном суставе, где имеются нарушения тканевой структуры, связанные с дисплазиями. В подтверждение этой гипотезы приведем данные Warner с соавторами [1987], которые показали, что введение метилпреднизолона взрослым кроликам в течение 5-9 недель индуцирует значительную гибель остеоцитов в головке бедренных костей на фоне нормального внутрикостного давления и сопротивления венозного оттока. По их мнению, патологический процесс может быть вызван прямым цитотоксическим воздействием стероидов на остеоциты, что и является пусковым моментом в генезе нетравматического остеонекроза. Lehman с соавторами [1984] использовали в эксперименте преднизолон для получения остеопении и выявили наличие

**Результаты исследования эндокринных показателей у больных  
диспластическим коксартрозом**

Показатель	Количество исследований	Уровень		
		ниже нормы (%)	в пределах нормы (%)	выше нормы (%)
Тироксин-связывающий глобулин	152	98*	2	-
Трийодтиронин	187	0,5	93,6	5,9
Тироксин	186	2,2	96,7	1,1
Свободный тироксин	90	1,1	95,6	3,3
Тиреотропный гормон	153	-	96,7	3,3
Кортизол	158	6,3	70,9	22,8*
Инсулин	182	9,3	84,1	6,6
Тестостерон мужчины	90	6,7	20,0	73,3*
Тестостерон женщины	49	-	79,6	20,4*
Эстриол мужчины	106	-	98,1	1,9
Эстриол женщины	59	-	98,3	1,7
Прогестерон мужчины	101	16,8*	55,4	27,8*
Эстрадиол мужчины	80	41,2*	52,5	6,3

Примечание: \* - значения, частота которых статистически значимо отклоняется по сравнению с нормой ( $P < 0,05$ ).

корреляции между повышением уровня кальциомодулина и количеством жизнеспособных остеоцитов и остеобластов. На основании этого они предположили, что эффект стероида опосредован действием кальциомодулина как на коллагеновый матрикс, так и на кальциевый гомеостаз.

Необходимо отметить, что мы привели наиболее простой и доступный для анализа вариант влияния гормонов на функцию хондроцитов и остеоцитов. На самом деле в данном процессе участвует не один фак-

тор, а их совокупность, и разобраться в этой сложной картине удастся, видимо, только в далеком будущем.

Итак, внешние факторы в условиях генетической предрасположенности вызывают каскад реакций, в результате чего происходят изменения пространственно-временной организации функций в организме. Они оказываются достаточно устойчивыми, и метаболизм начинает развиваться в том направлении, которое манифестируется в первую очередь дисплазиями с поражением тазобедренных суставов. Поэтому, исходя из вышеизложенного, логично на фоне общепринятых методов лечения этих пациентов использование способов, позволяющие по возможности восстановить структуру пространственно-временной организации функций, о чем пойдет речь ниже в разделе, связанном с использованием слабых стрессогенных факторов. Эти методы характеризуются системным воздействием на организм.

### **8.3. ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЙ АРТРОЗ - СИСТЕМНАЯ ПАТОЛОГИЯ**

В предыдущем разделе на основании собственных данных и анализа литературы сделано заключение о том, что диагноз "диспластический коксартроз" является манифестирующим симптомокомплексом системных метаболических нарушений, возникающих первично и приводящих к формированию дегенеративно-дистрофического процесса. Правомочно ли с этих позиций рассматривать изменения, развивающиеся в суставе после травмы или, другими словами, вызывает ли посттравматический артроз системные расстройства обмена и можно ли его трактовать как вариант системной патологии?

Проведенное нами исследование сыворотки крови пациентов с посттравматическим деформирующим артрозом коленного сустава выявило снижение уровня  $\alpha$ -2-макроглобулина, С3 компонента комплемента, иммуноглобулина М и увеличение содержания иммуноглобулина А [Аврунин А. С., Харитонов Р. Д., 1977]. На этом основании было высказано предположение, что заболевание носит не локальный, а генерализованный характер и в процесс вовлекаются иммунологические структуры, а также протеолитические системы, так как  $\alpha$ -2-макроглобулин является ингибитором сывороточных протеаз. Исследование пациентов, страдающих ревматоидным артритом, показало иной характер изменения иммунофореграммы (повышение концентрации Ig G и Ig M). Все это свидетельствует о том, что каждое заболевание имеет свой метабо-



лический профиль. Что касается ревматоидного артрита, то его общепризнанно относят к системной патологии. Как же в таком случае трактовать деформирующий артроз?

Рассмотрим гипотетическую схему генерализации процесса при посттравматическом дегенеративно-дистрофическом поражении сустава. Метаболиты, поступившие из области травмы, вызывают общую реакцию организма, особенности которой таковы, что они обеспечивают развитие процессов в суставах в том направлении, которое делает ткани менее устойчивыми к влиянию внешних факторов, а значит, способствует появлению деформирующего артроза. Это связано с тем, что для полного восстановления структуры и функции сустава необходимы такие метаболические условия, которые существуют во внутриутробном периоде жизни, а также в течение какого-то времени после родов (когда формируются ткани суставов). Этот обменный и регуляторный профиль в стареющем организме возникнуть не может, и поэтому процесс характеризуется дегенеративными изменениями (фактически преждевременным локальным старением органа). Они происходят поэтапно, и в конечном счете восстанавливается динамическое равновесие метаболизма. Однако нарушение структуры сустава вследствие травмы приводит к тому, что последующие механические нагрузки вызывают медленное усугубление метаболических расстройств, а соответственно, и нарастание рассогласования генетически запрограммированных соотношений структуры и функции образующих его компонентов (на молекулярном, клеточном, тканевом и других уровнях). Возникает замкнутый круг: местное увеличение отклонений метаболизма в суставе обуславливает усиление обменных расстройств во всем организме, что в свою очередь способствует прогрессированию дегенеративно-дистрофического процесса. Развивающиеся генерализованные сдвиги метаболизма формируют характерный для посттравматического артроза профиль обмена, включая и изменения регуляторных звеньев. Следовательно, это не может не найти отражения, в первую очередь, в метаболизме других суставов, хотя бы потому что нарушение метаболизма хряща в поврежденном суставе приводит к активации регуляторных механизмов, связанных с обменом этой ткани на уровне всего организма. В результате адаптационный потенциал гиалинового хряща интактных суставов снижается. На этом фоне даже незначительные изменения осей нагрузки, которые в обычных условиях на них не сказываются, вызывают формирование патологического процесса.

Предложенная гипотеза объясняет прогрессирование дегенеративно-дистрофических процессов с возрастом и предполагает, что наличие

даже локального очага необходимо рассматривать как системную патологию, манифестирующуюся постепенным дегенеративным поражением всех суставов.

Согласно проведенному анализу литературы исследователи не рассматривают подобный вариант патологического процесса в неповрежденных суставах как результат в том числе и влияния пораженного сустава. По-видимому, подобное направление еще предстоит разрабатывать в будущем.

#### 8.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время объективные диагностические методы выявления ранних сдвигов на ультраструктурном уровне не разработаны. Фактически распознавание развития процессов в костной ткани под влиянием того или иного фактора происходит только после достижения глубоких сдвигов в ее структуре. Эти изменения носят полиэтиологичный характер и являются лишь одним из элементов сдвигов происходящей в структуре пространственно-временной организации функций в течение всей жизни.

В этой связи развивающуюся локальную патологию органов скелета необходимо рассматривать как системный процесс независимо от первопричины. Так, при диспластическом коксартрозе первоначальные метаболические сдвиги приводят к недоразвитию тканевых структур (дисплазии), а дальнейшая функциональная нагрузка на сустав - к нарушению структур уже на органном уровне. При травме первичное поражение тканевых структур в области сустава вызывает сдвиги метаболизма не только в поврежденном органе, но и в организме в целом. Подобный сдвиг имеет свой метаболический профиль, который снижает адаптивные возможности тканей интактных суставов и способствует появлению в них дегенеративных изменений.

## Глава 9

# ЕДИНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ СДВИГОВ В СТРУКТУРЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

При оценке патогенеза нарушений структуры костной ткани мы исходим из того, что в их основе лежат процессы, связанные с ее remodelированием. Как было показано выше, действие внешних по отношению к костному органу факторов меняет спектр синтезируемых клетками костной ткани компонентов органического матрикса. Последнее приводит к изменению его ультраструктуры, а затем и макроструктуры минерального матрикса. Постепенно происходит накопление этих сдвигов, и в результате формируются такие изменения макроструктуры органа, которые становятся доступными для клинической диагностики.

При этом обращает на себя внимание тот факт, что, хотя в настоящее время детализированы принципы действия большой группы регуляторов метаболизма костной ткани, в том числе гормонов и факторов роста [Monah, Baylink, 1991], их редко используют в широкой клинической практике [Einhorn, 1995]. Это вызвано двумя причинами: разнообразием механизмов, обеспечивающих процесс remodelирования, и сложностью выявления (в каждом конкретном случае) факторов, обуславливающих конкретное изменение структуры костного матрикса. По нашему мнению, в основе подобного изменения лежат сдвиги пространственно-временной организации функций в организме в целом и поэтому оно формируется одновременно остеокластами, остеобластами и остеоцитами.

### **9.1. МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ОСТЕОКЛАСТАМИ**

*Первый* механизм представлен количественными и качественными изменениями спектра секретируемых гидролитических ферментов.

В результате появляется несоответствие между возникающим и необходимым объемом разрушений органического матрикса. Наличие подобного пути подтверждается исследованиями Judd с соавторами [1995], которые показали регуляторную роль эстрогенов при секреции остеокластами катепсина L,  $\beta$ -глюкоронидазы, лизоцима, катепсина В и щелочной фосфатазы. Следовательно, в постменопаузальном периоде, характеризующемся недостатком эстрогенов, этот механизм может явиться одним из узловых звеньев формирования остеопороза.

*Второй вариант* - это увеличение секреции остеокластных гидролаз в результате дестабилизации лизосомальных мембран, которая может быть вызвана различными факторами, в том числе длительной физической нагрузкой [Панина Л. Е., Маянская Н. Н., 1987], влиянием адреналина, гипоксией [Loegering et al., 1975] и т. д. В результате повышается внеклеточная концентрация остеокластных гидролаз, что вызывает сдвиг равновесия между их ингибиторами и ферментами в сторону последних. Это ведет к нарушению структуры костной ткани вне зоны резорбции.

Действием данного механизма можно объяснить более выраженное нарушение структуры костного матрикса в дистальном отломке по сравнению с проксимальным. Так, как уже говорилось выше, согласно данным Euges с соавторами [1995], в дистальном отделе большеберцовой кости после ее перелома в средней трети снижение минеральной насыщенности определяется и через 6 - 11 лет. Дестабилизация мембран в этой области может быть вызвана выраженными метаболическими сдвигами [Robertson et al., 1980; Stein et al., 1983; Meller et al., 1985] и гипоксией [Harris, Heaney, 1969]. Механизм воспроизведения нарушений после прекращения действия негативного фактора будет рассмотрен далее.

## **9.2. МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ОСТЕОБЛАСТАМИ**

Качественное и количественное изменение спектра синтезируемых остеобластами компонентов органического матрикса приводит к изменению структуры органического матрикса, который, как отмечают Л. И. Слуцкий и Н. А. Севастьянова [1986], определяет структуру минерального. Например, данный механизм является одним из узловых звеньев развития остеопороза на фоне лечения глюкокортикоидными препаратами [Becker et al, 1996; Paparoulos, 1996], снижа-

ющими белковосинтетическую функцию остеобластов [Dietrich et al., 1979; Canalis, 1983; Kasperk, 1995]. Аналогичные изменения вызывает метотрексат, используемый при лечении ревматоидного артрита [Scheven et al., 1995].

### **9.3. МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ОСТЕОЦИТАМИ**

Этот механизм изучен недостаточно, однако в связи с тем, что остециты осуществляют не только синтез органического матрикса [Baylink et al., 1971], но и его резорбцию [Baud et al., 1971], можно предположить, что под влиянием ряда факторов каждый из этих элементов ремоделирования может претерпеть существенные изменения. Так, в главе 2 было показано, как изменяется способность этих клеток синтезировать компоненты органического матрикса в зависимости от нагрузки.

В качестве примера связи физиологического состояния остецитов и процессов репаративного остеогенеза можно привести данные Dunstan с соавторами [1993], показавших, что при микропереломах в головке бедренной кости характеристики микромозолей положительно коррелируют с их жизнеспособностью. Если же она снижена, то мозоль незначительно выражена или даже отсутствует. К сожалению, детальный анализ этой взаимосвязи затруднен в связи с малым количеством работ в таком направлении.

Рассмотренные выше механизмы возникновения нарушений по сути своей представляют "запись" метаболических изменений, происходящих в организме, в структуре костного матрикса с образованием "отпечатка" патологического процесса. Это может оказывать (посредством позиционной регуляции) негативное влияние на клетки костной ткани (osteoblastы, osteocytes, osteoclastы). Таким образом, создается порочный круг перехода метаболических изменений в структурные, которые в свою очередь формируют новые метаболические сдвиги.

По-видимому, подобное явление имеет место после каждого экстремального воздействия, то есть стресса. В его основе лежит влияние регуляторных факторов адаптационного каскада на метаболизм клеток, в том числе и костной ткани. Есть немало оснований полагать, что именно этот фактор на фоне постоянного действия других служит основой развития и прогрессирования заболеваний костной системы.

## 9.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основе процесса формирования сдвигов в структуре костной ткани лежит процесс ремоделирования, механизмы которого являются элементами пространственно-временной организации функций в организме, и сдвиги, возникшие в ней, сказываются на взаимосвязи отдельных механизмов ремоделирования. Таким образом нарушается не ремоделирование, а изменяется характер связей между отдельными его механизмами. С этих позиций нельзя проводить коррекцию этого процесса без воздействия на организм в целом. Подобное воздействие, как это видно из практики, дает незначительный и кратковременный эффект.

## Глава 10

# ОСТЕОПОРОЗ. КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ С ПОЗИЦИЙ ЕДИНОГО ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

Как же нам представляется суть проблем, связанных с развитием, остеопороза, которому в настоящее время уделяется так много внимания. Говорят об "эпидемии остеопороза" и о том, что он с одинаковой частотой возникает и у королей, и у нищих [Франке Ю. Рунге Г., 1995]. Однако ни кого не заботит "эпидемия дряблой кожи", хотя для стран с большой продолжительностью жизни она не менее актуальна (и причины возникновения того и другого, по нашему мнению, едины).

Как пишут Chocrov с соавторами [1995], в глобальном масштабе остеопороз - серьезная и все возрастающая общая проблема. В Соединенных Штатах Америки им страдают 24 миллиона жителей (преимущественно женщины), что способствует возникновению более чем 1,3 миллиона переломов в год. Существующая терапия недостаточно эффективна, действует ограниченно и имеет побочные эффекты. В основе патофизиологии остеопороза лежит нарушение равновесия между взаимосвязанными процессами - резорбцией костной ткани и остеогенезом, которые обеспечивают в норме ремоделирование костной ткани.

В базе данных MEDLINE (одной из крупнейших баз данных мировой медицинской литературы) под ключевым словом "остеопороз" с 1981 по 1998 г. г. содержатся 6980 статей. Ежегодно проводятся симпозиумы, конгрессы, семинары на эту тему. Значительная часть исследований посвящена результатам разработки и использования медикаментозных средств, направленных на профилактику и лечение остеопороза. Однако сколь-либо значительного качественного прорыва в этом направлении пока нет.

Ведущие специалисты и эксперты ВОЗ выделяют в данной патологии отдельные нозологические единицы. В "Международной статисти-

ческой классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем" (МКБ-10) в разделе (класс XIII) "Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани" (M00-M99) имеется блок (M80-M94) "Остеопатии и хондропатии" с подразделом (M80-M85) "Нарушения плотности и структуры кости".

- M80 - Остеопороз с патологическим переломом  
(Включены: остеопоротическое разрушение и заклинивание позвонка)  
M80.0 - Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом  
M80.1 - Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников  
M80.2 - Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью  
M80.3 - Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике  
M80.4 - Лекарственный остеопороз с патологическим переломом  
При необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин (класс XX).  
M80.5 - Идиопатический остеопороз с патологическим переломом  
M80.8 - Другой остеопороз с патологическим переломом  
M80.9 - Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.
- M81 - Остеопороз без патологического перелома  
M81.0 - Постменопаузальный остеопороз  
M81.1 - Остеопороз после удаления яичников  
M81.2 - Остеопороз, вызванный обездвиженностью  
M81.3 - Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания  
M81.4 - Лекарственный остеопороз  
При необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин (класс XX)  
M81.5 - Идиопатический остеопороз  
M81.6 - Локализованный остеопороз [Лекена]



- M81.8 - Другие остеопорозы  
 Старческий остеопороз.
- M81.9 - Остеопороз неуточненный
- M82 - Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках
- M82.0 - Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0)
- M82.1 - Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00-E34)
- M82.8 - Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках
- M83 - Остеомаляция у взрослых  
 исключены: остеомаляция:  
     - детская и юношеская (E55.0)  
     - витамин-D-резистентная (E83.3)  
 почечная остеодистрофия (N25.0)  
 рахит (активный) (E55.0)  
     - последствия (E64.3)  
     - витамин-D-резистентный (E83.3)
- M83.0 - Постлеродовая остеомаляция
- M83.1 - Старческая остеомаляция
- M83.2 - Остеомаляция вследствие нарушения всасывания  
 Постхирургическая остеомаляция у взрослых вследствие нарушения всасывания.
- M83.3 - Остеомаляция у взрослых вследствие недостаточности питания
- M83.4 - Костная болезнь, связанная с алюминием
- M83.5 - Другие лекарственные остеомаляции у взрослых  
 При необходимости идентифицировать лекарственное средство используют дополнительный код внешних причин (класс XX).
- M83.8 - Другая остеомаляция у взрослых
- M83.9 - Остеомаляция у взрослых неуточненная

Попытаемся ответить на вопрос, почему решению этой проблемы именно в последние десятилетия уделяется так много внимания. Ведь впервые остеопороз, как отмечают Ю. Франке и Г. Рунге [1995], описан Rommer еще в 1885 г. Эти авторы определяют его как комплексный полиэтиологический синдром, характеризующийся приобретенным умень-

шением костной массы на единицу объема кости по отношению к нормальному показателю возрастной группы.

Степень остеопороза нарастает по мере старения организма. Как отмечает И. П. Королук [1997], общая потеря компактного вещества к 90-м годам достигает 19% у мужчин и 32% у женщин. Убыль губчатого вещества после 25 лет независимо от пола составляет в среднем 1% в год и к 70 годам доходит до 40%. Согласно данным Ю. Франке и Г. Рунге [1995], только на лечение обусловленных остеопорозом переломов шейки бедра в США ежегодно расходуется один миллиард долларов, а в Великобритании - 10 миллионов фунтов стерлингов.

Рост частоты переломов лучевой кости в типичном месте, позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и связанных с ними затрат обусловлен тем, что в развитых странах вследствие увеличения продолжительности жизни людей возрастает число пострадавших, у которых возникают травмы в связи повышением хрупкости костей. Именно это стимулирует дальнейшие медицинские и фармакологические исследования и заставляет ставить во главу угла сам остеопороз как отдельное заболевание, а не причины, приведшие к разрежению кости.

Рассматривая проблему остеопороза, необходимо первоначально определить, что является нормой. Как уже отмечалось выше, в современном здравоохранении существуют две концепции. В основу одной (эта идеология превалирует) положены представления о возрастной, а другой - об идеальной норме [Дильман В. М., 1987]. По нашему мнению, предпочтение следует отдавать второму варианту, так как изменения костной ткани в процессе старения организма, даже если они соответствуют возрасту, являются нарушением структуры, которое усугубляется с годами. Аналогичных взглядов придерживаются Johnston и Slemenda [1995], так как при диагностике остеопороза они считают нормой состояние костной ткани в 20-30 лет. В этом плане интересны результаты исследований Williams с соавторами [1987], которые показали в эксперименте на собаках, что со временем происходит уменьшение формирования компактной костной ткани и размеров остеоцитов.

Что же такое остеопороз: заболевание в соответствии с трактовкой МКБ или синдром? Как известно, любое заболевание (нозологическая единица) характеризуется единством этиологии, патогенеза, клинической картины и лечения. С этих позиций необходимо отметить огромное разнообразие причин, приводящих к остеопорозу, в зависимости от которых и осуществляется терапия. Например, при тиреотоксикозе потеря костной массы вызвана отклонениями в действии тиреоидных гормонов, при овариоэктомии - половых, а при остеопорозе космонавтов -

изменением нагрузки. В этих, как и во всех других случаях различны этиология, патогенез и соответственно лечение. Таким образом, в основе выделения остеопороза как отдельной нозологической единицы лежит принцип "лечить болезнь, а не больного" - или, другими словами, стремление достичь сиюминутного эффекта.

По мнению Christiansen и Riis [1989], остеопороз обычно развивается под влиянием нескольких факторов, которые в каждом конкретном случае крайне трудно определить. При этом нет однозначной оценки роли того или иного из них. Например, Johnston и Slemenda [1995] отводят большую роль недостатку поступления кальция в организм, в то время как Slemenda с соавторами [1994] и Peterson с соавторами [1995] считают его существенным только в период формирования скелета. Именно поэтому попытка Ю. Франке и Г. Рунге [1995] представить имеющиеся данные по этиологии остеопороза как патогенетические теории нам кажется несостоятельной. До настоящего времени нет общепринятой концепции его возникновения и развития, что, по-видимому, связано с отсутствием единого патогенеза этого состояния.

Говоря об изменении структуры костной ткани при остеопорозе, необходимо подчеркнуть тот факт, что внеклеточный матрикс кости имеет относительно жестко фиксированные компоненты, тогда как, например, во внеклеточном матриксе крови они находятся в виде раствора. Патологические сдвиги, происходящие в организме, всегда вызывают изменения состава и соотношения компонентов внеклеточного матрикса как в крови, так и в костной ткани. Синтез компонентов последней клетками остеобластного ряда зависит от нейро-гуморальной регуляции, влияния физических нагрузок и так далее. В подтверждение этого можно сослаться на исследования Bikle с соавторами [1994], Slater с соавторами [1994], Sun с соавторами [1995], Aarden с соавторами [1996], которые изучали воздействие различных факторов на функцию остеобластов и остеоцитов.

По нашему мнению, крайне важным для понимания развития остеопороза является тот факт, что к группе риска относят лиц с низкой пиковой костной массой. Исходя из данных литературы, Ю. Франке и Г. Рунге [1995] отмечают, что костная масса достигает максимума к 25 годам, после чего преобладает процесс разрушения, и в результате начинается ее постепенное уменьшение. Авторы считают, что этот максимальный показатель, зависящий от генетических и других факторов, является важнейшей детерминантой остеопороза.

Этот факт получает новое звучание, если рассматривать его с позиций теории адаптации. Низкая максимальная величина костной массы

является, на наш взгляд, результатом адаптационных перестроек организма в процессе роста и созревания под влиянием различных воздействий внешней среды. В пользу этого предположения говорят данные Ф. З. Меерсона [1993], который отмечает, что в растущем организме адаптационная перестройка сопровождается перераспределением клеточных геномов между его структурами. Их общее количество и соответственно клеточная популяция определенным образом лимитированы. При адаптации перераспределение этого ограниченного фонда протекает под знаком преимущества доминирующих систем - они получают больше геномов за счет других. Так, например, вследствие происходящей в раннем онтогенезе адаптации к физической нагрузке клеточная популяция скелетных мышц, сердца, легких увеличивается, а печени, почек снижается. В ответ на значительную гипоксию возрастает клеточная популяция сердца, легких, печени, тимуса, но уменьшается - полушарий головного мозга и почек. Иными словами, после прекращения роста и созревания организма структурный резерв и функциональная мощность доминирующих систем оказываются необратимо увеличенными, а заторможенных - перманентно низкими.

На основании этих данных можно предположить, что причиной формирования низкой костной массы являются произошедшие в период роста организма адаптационные перестройки. В результате к 25 годам наблюдается сокращение доли клеточной популяции костной ткани. Из-за уменьшения количества клеток она начинает играть менее значительную роль в регуляции метаболизма в организме и находится в более неблагоприятных условиях по сравнению с теми пулами, масса которых оказалась большей. Меньшие адаптационные возможности приводят при старении организма к снижению массы костной ткани более быстрыми темпами. При этом по мере падения костной массы (и развития остеопороза) отмечается дальнейшее уменьшение общего пула костных клеток, а, значит, и их влияния на обменные процессы в организме, и соответственно ограничиваются адаптационные возможности костной ткани. Другими словами, если в период развития и роста организма в костной ткани был сформирован более низкий адаптационный потенциал, чем в других структурах организма, то в период его старения и углубления метаболических изменений, проявляющихся нарастанием соматических изменений, происходит более быстрое уменьшение костной массы.

Узловым звеном любой костной патологии, в том числе и остеопороза, как неоднократно подчеркивалось выше, является ремоделирование. Для того, чтобы не повторять уже сказанное, отметим, что, по на-

шему мнению, в его формировании участвуют все механизмы ремоделирования, рассмотренные в главе 9. При этом особое значение в данном случае имеет ауторегуляторный механизм воссоздания структуры костной ткани (см. главу 7), благодаря которому ранее возникшие нарушения воспроизводятся [Аврунин А. С. с соавт., 1998].

Таким образом, однотипность изменений структуры и плотности костной ткани, диагностируемая как остеопороз, по сути своей представляет различные биохимические сдвиги (аналогично сдвигам в крови при различных заболеваниях), что требует дифференцированного подхода к профилактике и лечению этого синдрома. В каждом конкретном случае необходимо определить, какие именно нарушения метаболизма, происходящие в организме, привели к потере костной массы (остеопорозу).

Исходя из вышесказанного, при решении проблем, связанных с остеопорозом, одним из наиболее перспективных подходов является создание на базе многопрофильных лечебно-профилактических учреждений соответствующих центров (отделений) по его лечению. Это повлечет за собой минимальные затраты, в то же время там будут работать специалисты различных профилей и появится реальная возможность дифференцированного подхода к диагностике патологического процесса и проведению адекватной терапии.

Проблемы медикаментозной профилактики и терапии возрастного остеопороза до настоящего времени не решены, поэтому целесообразно применять методы повышения адаптационного потенциала организма с использованием слабых стрессогенных факторов, которые будут освещены в следующей главе.

В заключение необходимо подчеркнуть, что положительным эффектом от рекламы "проблемы остеопороза", столь выгодной для фармацевтических фирм, стала разработка новых методов диагностики отклонений в структуре костной ткани. В определенной степени возрастание частоты обнаружения данного синдрома связано не только с увеличением продолжительности жизни, но и с появлением высокочувствительных приборов, позволяющих проводить обследование больших групп населения, входящих в группу риска. При этом такие методы, как двухфотонная абсорбциометрия или ультразвуковая диагностика, могут с успехом использоваться для диспансеризации населения аналогично флюорографии с тем, чтобы выявить обменные нарушения в организме с последующей дифференцировкой их причин и назначением целенаправленной терапии прежде всего основного заболевания.

Таким образом доминирующее представление о синдроме остеопороза как сумме отдельных заболеваний тормозит развитие методов,

направленных на коррекцию сдвигов пространственно-временной организации функций организма в целом. Это представление является типичным вариантом механизменного подхода к процессам, протекающим в организме. Опасность его заключается в первую очередь не в том, что отсутствует эффект от предлагаемых препаратов, а в том, что это тормозит проведение исследований на основе системного подхода. Вместе с тем необходимо подчеркнуть важность развития обоих подходов на равноценной основе, так как превалирование одного в конце концов приведет к его дискредитации, что по сути своей также является не оптимальным.

## Глава 11

# ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СЛАБЫХ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРАКТИКЕ ОРТОПЕДИИ И ТРАВМАТОЛОГИИ

В настоящее время консервативные способы лечения ортопедических больных, применяемые на начальных этапах патологического процесса, фактически позволяют только замедлить его развитие. Одним из основных проявлений большинства заболеваний скелета является локальный или общий остеопороз. Непрерывно продолжается разработка новых методов медикаментозной терапии, которые на первый взгляд кажутся многообещающими. Примером могут служить исследования Chorev с соавторами [1995]. По их мнению, в основе патофизиологии остеопороза лежит сдвиг между процессами резорбции и остеогенеза. Авторы оценивали возможность использования антагонистов адгезивных молекул остеокластов, для этого изучали их роль и характер взаимодействия лиганд - интегрин. Было показано, что пептиды, имеющие в своем составе последовательность аминокислот - аргинин-глицин-аспарагиновую кислоту, угнетают *in vivo* резорбцию костной ткани. Исследователи считают, что можно разработать новые высокоэффективные и селективные ингибиторы резорбции костной ткани, действие которых основано на подавлении интегриновых рецепторов. Они синтезировали и химически проанализировали 360000 пептидов.

По нашему мнению, подобный подход, перспективность которого как уже отмечалось выше, казалось бы достаточно высока, не учитывает того, что любое воздействие, в том числе высокоселективными медикаментозными средствами, представляется позитивным только пациенту и врачу. Для организма это просто очередное внешнее возмущение. Его влияние будет подавляться за счет дублирования и многоконтурности метаболических процессов и механизмов их регуляции. В том случае, если достигнут положительный эффект (с клинической точки зрения) и развитие остеопороза или каких-либо других сдвигов в структуре костной ткани замедлится, то необходимо учитывать, что в организме произошли еще и

другие изменения метаболизма, которые так и останутся не известными. Последние реализуются в событиях через достаточно длительный промежуток времени и поэтому не будут связаны врачом и пациентом с лечебными мероприятиями, проводимыми задолго до этого.

Иными словами, любое узконаправленное воздействие, будь то хирургические или терапевтическое, является фактором, приводящим к перепрофилированию пространственно-временной организации функций, так как подавление метаболического сдвига всегда сопровождается формированием нового, не обязательно проявляющегося клинически. В связи с изложенным возникает вопрос, существуют ли подходы, которые позволяют, с одной стороны, избежать отмеченных выше негативных моментов, а, с другой, получить необходимый клинический результат.

Остановимся на этой проблеме более детально. По нашему мнению, лечебные мероприятия должны быть направлены не на снятие того или иного симптома или синдрома, а на оптимизацию пространственно-временной организации функций организма в целом. Что же мы понимаем под термином "оптимизация"? Как уже было отмечено выше, между любой парой взаимодействующих механизмов существует определенная степень рассогласованности. При оптимальной организации функций она будет минимальной и одинаковой. В таких условиях все связи между отдельными компонентами равноценны. Эта общая структура и соответствует состоянию максимальной устойчивости биосистемы к любым внешним воздействиям.

Как же происходят изменение структуры пространственно-временной организации биосистемы и ее профилизация? В процессе жизнедеятельности повторяющиеся однотипные влияния окружающей среды вызывают изменения метаболизма и соответственно связей между отдельными механизмами. В результате те информационные каналы, по которым чаще и интенсивнее проходят потоки сигналов, становятся доминирующими, а обеспечиваемая ими связь - более жесткой. Именно подобная профилизация структуры пространственно-временной организации функций и проявляется внешними эффектами, рассматриваемыми как заболевания. Основываясь на данной гипотезе, можно утверждать, что необходимо разрабатывать и применять те методы лечения, которые оптимизируют взаимоотношения одновременно между всеми элементами, что и отвечает принципу "лечить больного, а не болезнь".

Существует достаточно древний подход, который нашел свое развитие и в современных условиях. Он использует методы адаптационной медицины и в первую очередь - слабые стрессогенные факторы. Высокая степень их перспективности связана с оптимизацией структуры про-



пространственно-временной организации функций и позволяет напрямую подойти к разрешению проблемы старения. Ведь этот процесс есть не что иное, как постепенная профилизация структуры пространственно-временной организации функций под влиянием внешних факторов. Усиление доминирования отдельных механизмов также является вариантом адапционных ответов, которые определяют отрицательное развитие структуры функций в направлении старения организма.

Исходя из этого, в основе подходов к лечению подобных сдвигов должны лежать мероприятия, снимающие подобные эффекты. В этом отношении наиболее перспективными нам представляются методы адапционной медицины, которые позволят решить ряд проблем, в том числе связанных и с развитием костной патологии.

## **11.1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ\***

При разработке методов профилактики и лечения заболеваний костной системы необходимо учитывать:

- многофакторность негативных влияний;
- одновременное изменение функционирования нескольких механизмов ремоделирования;
- невозможность индивидуального определения роли отдельного негативного фактора и доли участия каждого механизма ремоделирования в развитии патологического процесса.

Именно поэтому перспективы профилактики и лечения нарушений костной структуры путем использования узкоспециализированных регуляторов в клинической практике сомнительны. В подтверждение можно привести слова Einhorn [1995] о том, что, несмотря на большое количество выделенных в настоящее время факторов роста, регулирующих метаболизм клеток костной ткани, ни один из них не нашел широкого применения в клинике. В будущем, надо полагать, для каждого из этих регуляторов будут определены области их узкого действия.

Сложность и многообразие факторов, приводящих к нарушениям структуры костного матрикса, а также взаимосвязь формирующих их механизмов требуют методов, снижающих эффект негативных влияний одновременно на все клетки костного ансамбля. В основе их разработки

---

\* Данный раздел подготовлен совместно с канд. мед. наук В.Г. Емельяновым.

должны лежать представления о том, что процессы, происходящие в костях, являются отражением изменений метаболизма в организме в целом (его фотографией). Следовательно, нельзя ожидать существенных успехов при воздействии на отдельные звенья механизмов развития костной патологии, а нужно использовать такие факторы, которые положительно сказываются на всех органах и структурах организма, то есть оптимизируют структуру пространственно-временной организации функций.

На основании собственных экспериментов, а также данных литературы мы пришли к убеждению о перспективности применения слабых стрессогенных воздействий [Караш Ю. М. с соавт. 1988; Меерсон Ф. З., 1993; Аврунин А. С., Абелева Г. М., 1994], которые повышают резистентность сердечной мышцы [Музыкант Л. И., 1973; Меерсон Ф. З., 1987], обеспечивают противоопухолевый эффект [Гаркави Л. Х. с соавт., 1977], способствуют положительному азотистому балансу в организме [Тимошин С. С., 1971], стимулируют фагоцитарную активность [Грачев Н. П., 1964] и синтез белков в лимфоузлах, селезенке, печени, надпочечниках [Учитель И. Я., Хасман Э. Л., 1964], а также иммуногенез [Гурвич Г. А. 1964], повышают резистентность к бактериальной инфекции [Сорокин А. В., 1965; Меерсон Ф. З. с соавт., 1982; Меерсон Ф. З., 1987], предотвращают нарушения метаболизма, вызванные стрессом [Меерсон Ф. З., 1987; Покалев Г. М. с соавт., 1988], предупреждают стрессовое подавление синтеза ДНК в клетках иммунокомпетентных органов и депрессию деятельности нормальных киллеров [Сухих Г. Т. с соавт., 1984], увеличивают активность антиоксидантных систем [Сутковой Д. А., Барабой В. А., 1985].

Анализ литературы позволяет утверждать, что к этой группе факторов можно отнести нормобарическую гипоксию и пирогенал.

Введение пирогенала обеспечивает, по-видимому, тренировку механизмов, связанных в числе прочего с переходом химической энергии в тепловую. Известно, что при многократных инъекциях небольших доз этого средства происходит постепенное снижение температурной реакции [Джексенбаев О. Ш., Озерецковский К. М., 1964]. Температура тела начинает повышаться через 30 - 60 мин после инъекции, достигая максимума через 1,5 - 2 ч, и через 5 - 6 ч возвращается к исходным цифрам. С 4-го дня реакция становится менее выраженной, а через 7 - 10 сут минимальной и удерживается на этом уровне в течение 2 - 4 недель [Сорокин А. В., 1964].

Обладая стрессовым воздействием, пирогенал активизирует гипофиз-адреналовую систему и приводит к развитию общего адаптационного синдрома, характеризующегося увеличением массы надпочечни-

ков в 1,5 - 1,6 раза, падением в них уровня холестерина в 1,8 - 2,4 раза и аскорбиновой кислоты в 1,7 - 3,2 раза, повышением концентрации 11- и 17-оксикортикостероидов в плазме крови в 2 - 3 раза [Тимошин С. С., 1983]. Этот препарат сохраняет положительный азотистый баланс в организме, препятствует катаболическому действию АКТГ, усиливает функцию щитовидной железы [Тимошин С. С., 1971].

Отмечено влияние определенных доз пирогенала и на фагоцитарную активность [Грачева Н. П., 1964]. И. Я. Учитель и Э. Л. Хасман [1964] наблюдали под его действием значительную интенсификацию включения меченых аминокислот в белки организма. Это было особенно характерно для белков регионарных лимфоузлов, селезенки, печени, надпочечников. Величина стимулирующего эффекта зависела от дозы и способа введения препарата. О. Г. Коган с соавторами [1964] указывают на снижение в крови уровня сахара, наиболее выраженное при максимальном повышении температуры тела.

Будучи активным и неспецифическим стимулятором иммуногенеза [Гурвич Г. А., 1964], бактериальные пирогены в эксперименте повышают резистентность животных к последующему заражению бактериями. Особенно действенно введение небольшой дозы за 24 - 72 ч до инфицирования; достигнутый эффект сохраняется 7 - 8 дней [Сорокин А. В., 1965].

С. С. Тимошин [1971] уделяет много внимания влиянию пирогенала на митотическую активность клеток, отмечая ее выраженное угнетение в течение нескольких суток, что было наиболее заметно при инъекциях в вечерние и ночные часы. Препарат может быть использован с целью торможения развития гипертрофического соединительнотканного рубца в процессе предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных, например, с рубцовыми контрактурами [Баткин А. А. с соавт., 1964; Данилова К. М., 1961]. Имеются отдельные сообщения о благотворном действии пирогенала на репаративный остеогенез [Баткин А. А. с соавт., 1964; Сорокин А. В., 1965].

Что касается дозировки пирогенала в клинической практике, то его вводят по схеме, начиная с 5 - 10 мг, постепенно увеличивая дозу до 50 - 100 мг. Курс составляет 20 инъекций через день [Баткин А. А. с соавт., 1964].

Таким образом, пирогены и пирогенал способствуют развитию общего адаптационного синдрома. Можно было бы продолжать перечисление вызываемых ими эффектов, однако ведущим при применении этого препарата, по нашему мнению, является тренировка механизмов перехода химической энергии в тепловую. Именно эти механизмы обеспечивают существенное снижение энергозатрат в организме и более рациональное их использование.

Другим слабым стрессогенным воздействием является подготовка больного к гипоксии. Хорошо известна методика адаптации путем прерывистой гипобарической тренировки в условиях барокамеры. Подобное воздействие повышает энергетическую эффективность работы дыхательных центров в головном мозге и предотвращает нарушения метаболизма, вызванные стрессом [Меерсон Ф. З., 1987; Покалев Г. М. с соавт., 1988]. Так, например, в экспериментальных исследованиях Г. М. Покалева с соавторами [1988] острая нехватка кислорода приводила к гибели 30% нетренированных животных и лишь 7,5% прошедших 4- или 8-дневные курсы гипобарической тренировки с постепенным снижением давления до 310 мм рт. ст. и экспозицией 1 ч.

Не вдаваясь в методику такой подготовки, которая у разных авторов отличается по длительности, высоте подъема, экспозиции и другим параметрам, отметим лишь достигаемый ею положительный эффект. Установлено, что прерывистая гипоксия способствует увеличению Na-, K- и Ca-зависимых АТФ-аз наружной клеточной мембраны сердца и головного мозга при нарастании концентрации в них ряда активаторов АТФ-аз, коррекции липидного обмена [Твердохлеб В.П. с соавт., 1981], ускорению гликолиза на 50 - 80%; улучшает транспорт кислорода в условиях кислородной недостаточности [Барбашева З. И. с соавт., 1970], усиливает иммунный ответ на бактериальные антигены и повышает уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови [Меерсон Ф. З. с соавт., 1982; Меерсон Ф. З., 1987]; является фактором, предупреждающим стрессовое подавление синтеза ДНК в клетках иммунокомпетентных органов и депрессию активности нормальных киллеров [Сухих Г. Т. с соавт., 1984]. Д. А. Сутковой и В. А. Барабой [1985] посвятили свое исследование изменениям в липидной триаде под действием адаптации в условиях высокогорья. Ими отмечена активизация антиоксидантных систем, вследствие чего продукты перекисного окисления липидов не накапливаются в тканях и не вызывают вторичных сдвигов в процессах окислительно-фосфорилирования. Таким образом, использование гипобарической тренировки можно считать весьма перспективным элементом предоперационной подготовки больных.

Более простой и общедоступной методикой адаптации к гипоксии являются ингаляции газовой смеси, содержащей 10% кислорода и 90% азота. Г. М. Покалев с соавторами [1988] применяли подобную превентивную терапию у больных с нейроциркуляторной дистонией ежедневно по часу в течение 10 - 12 дней. Перед началом курса тренировки и по его окончании проводили тестовую гипоксическую пробу с определением насыщения кислородом артериальной крови, ударного объема сер-

дда, систолического, пульсового, диастолического давления, частоты сердечных сокращений, общего периферического сопротивления крови, показателей энергетического обмена, уровней лактата, пирувата и глюкозы в крови. Полученные данные красноречиво свидетельствовали об улучшении гемодинамики и энергетического обмена.

Р. Б. Стрелков с соавторами [1988] применяли подобную методику у онкологических больных, подлежащих лучевой терапии. Ингаляцию осуществляли в прерывистом режиме: 5 мин вдыхание смеси, 5 мин - атмосферного воздуха. Курс лечения включал 15 - 30 сеансов. Эта нормобарическая гипоксическая стимуляция повышала общую сопротивляемость организма, способствовала нормализации гомеостаза. Пятилетняя выживаемость больных, прошедших гипоксическую тренировку, была достоверно выше.

Исследования влияния нормобарической гипоксии, проведенные Ю. М. Карашем с соавторами [1988], показали изменение функциональной активности центральной нервной системы, а также структур, ответственных за энергетические процессы, обмен кислорода.

Проведенные Ф. З. Меерсоном [1993], И. Ю. Малышевым [1992] и Margber с соавторами [1993] исследования механизма защитного действия последних продемонстрировали накопление в клетках белков теплового шока. Как отмечают А. И. Карпищенко с соавторами [1996], в функцию этих белков входят АТФ-зависимое участие в поддержании нативной конформации протеинов, транспорт вновь синтезированных белков в различные клеточные компартменты с последующей их организацией в мультимолекулярные комплексы. Они осуществляют перенос белков через клеточные мембраны, взаимодействуют с хроматином и ядерными белками - гистонами и топоизомеразами, предохраняют клетки от некротической гибели на начальных стадиях, а также от апоптоза.

В подтверждение эффективности нормобарической гипоксии можно привести данные Ю. М. Караша с соавторами [1988], которые показали, что она уменьшает вредоносное действие даже такого экстремального фактора, как ионизирующая радиация. По мнению Г. А. Софронова и соавторов [1996], одним из ведущих механизмов нарушения функционирования клеток под влиянием ионизирующего излучения является стимуляция перекисного окисления липидов, в результате чего активируются процессы апоптоза и некроза клеток. При повторяющихся тренировочных воздействиях гипоксии протективный эффект реализуется, в частности, через повышение активности антиоксидантных систем организма, в том числе сукцинатдегидрогеназы [Ушаков И. Б. с соавт., 1996].

Клиническая апробация влияния нормобарической гипоксии продемонстрировала перспективность применения этого метода для снижения побочных последствий лучевой терапии злокачественных опухолей, при лечении хронических гинекологических заболеваний, токсикозов беременности, нейроциркуляторной дистонии и гипертонии [Караш Ю. М. с соавт., 1988].

Согласно данным Ф. З. Меерсона [1993], антиоксидантная система входит в состав стресс-лимитирующих. Именно эти эффекты, возникающие при адаптации к слабым стрессогенным факторам, должны увеличить жизнеспособность остеоцитов. Подтверждением служит эксперимент Weiss с соавторами [1989], показавших, что в ишемизированной конечности, перфузированной раствором, содержащим супероксидсмутазу и каталазу, кровоток выше по сравнению с контролем. Кроме того, ими отмечено повышение жизнеспособности остеобластов, остеоцитов и мышечных клеток под влиянием антиоксидантов.

Анализируя различные факторы, воздействующие на клетки, Ф. З. Меерсон [1993] подчеркивает роль кальция, который в определенных условиях активирует процесс апоптоза, причем выявлена зависимость нарушений метаболизма, приводящих к клеточной смерти, не только от внутриклеточной его концентрации, но и внеклеточной. По-видимому, кальций может играть большую роль в метаболизме костных клеток в связи с тем, что при резорбции минерального матрикса локально возможно резкое повышение концентрации его ионов, вызывающее гибель клеток в данной зоне. В этом плане интересна работа Тоугу с соавторами [1995], исследовавших локализацию альфа-парвальбумина в костной ткани растущих крыс. Они нашли, что остеобласты и остеоциты содержат парвальбумин и его мРНК, причем он локализуется в цитоплазме, а в компактной кости определялся только в цитоплазматических отростках остеоцитов. Цитоплазма остеокластов также имеет это вещество. Авторы пришли к заключению, что подобное распределение парвальбумина связано с его специфическими функциональными особенностями, обеспечивающими внутриклеточный кальциевый гомеостаз в остеобластах, остеоцитах и остеокластах. В компактной кости он, по их мнению, влияет на остеоцитарные процессы регулирования потоков кальциевых ионов в минеральном гомеостазе.

Нами в литературе не найдено данных о каких-либо негативных эффектах, вызванных слабыми стрессогенными факторами.

Исходя из сказанного, мы использовали слабые стрессогенные факторы (нормобарическую гипоксию и пирогенал) с целью повышения адаптационного потенциала у пациентов, готовящихся к плановым ортопедическим операциям.

## 11.2. МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЯ ПИРОГЕНАЛА И НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ К ПЛАНОВЫМ ОРТОПЕДИЧЕСКИМ ОПЕРАЦИЯМ\*

Оптимальный эффект дает сочетание 2 - 3 слабых стрессогенных факторов [Меерсон Ф. З., 1993; Аврунин А. С., Абелева Г. М., 1994; Корнилов Н. В. с соавт. 1994, 1995]. В настоящем разделе описывается использованная нами схема.

**Показания.** Проведение подобной предоперационной подготовки показано всем больным, которым предстоит тяжелое хирургическое вмешательство, сопровождающееся интра- и послеоперационной кровопотерей более 500 мл и высоким риском развития осложнений. Абсолютными показаниями являются:

- предшествующий гнойный процесс мягких и костной тканей любой локализации (абсцесс, флегмона, остеомиелит, артрит и т. д.);
- наличие оперативного вмешательства в данной области в анамнезе;
- сопутствующие хронические воспалительные заболевания в фазе ремиссии;
- сопутствующая соматическая патология, увеличивающая риск развития послеоперационных осложнений (сахарный диабет, тиреотоксикоз и т. д.);
- длительный прием гормонов коры надпочечников;
- предшествующие инъекции гормональных препаратов в пораженный сустав;
- возраст старше 60 лет.

### 11.2.1. Предоперационная подготовка пирогеналом

**Пирогенал** - липополисахарид, разрешенный к применению в нашей стране. Выделен из клеток бактерий методом ферментативного гидролиза с последующей горячей фенольной экстракцией, спиртовым осаждением и высушиванием осадка в вакуум-эксикаторе. Согласно исследованиям, проведенным в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалея, он является высокоактивным физиологическим стимулятором широкого спектра действия, повышает резистентность организма, влияет на терморегулирующие центры гипоталамуса.

---

\* Раздел подготовлен совместно с канд. мед. наук В.Г. Емельяновым.

Препарат выпускается в ампулах по 1 мл с содержанием 10, 25 и 100 мкг пирогенала для внутримышечного введения, растворителем служит 0,9%-ный раствор хлорида натрия. Хранить его следует в темном месте при температуре 2°- 8°C. Срок годности указан на упаковке.

Схема применения пирогенала. Пирогенал вводят внутримышечно один раз в сутки. Перед этим, а затем через 1 и 5 ч измеряют температуру тела. Начальная разовая доза составляет 2,5 мкг. В последующие дни ее повышают на 5 мкг под контролем температуры тела до тех пор, пока разница до и после инъекции не достигнет 1°C. В найденной дозе, которая строго индивидуальна, инъекции продолжают до 10 дней при постоянном контроле за температурной реакцией. При возникновении привыкания и снижения градиента температуры ее вновь увеличивают на 2,5 мкг до получения названной разницы. В таких случаях подсчитывается суммарное число дней с повышением температуры на 1°C. Максимальная разовая доза составляет 100 мкг, а полный курс инъекций не должен превышать 30.

*Противопоказания к введению пирогенала.* Препарат противопоказан больным с острым лихорадочным состоянием, беременным и лицам с индивидуальной его непереносимостью, что выясняется при первой инъекции. Пациентам с судорожной готовностью пирогенал не назначается, хотя его введение возможно под прикрытием противосудорожной терапии.

### 11.2.2. Предоперационная подготовка нормобарической гипоксической стимуляцией

Хорошо переносимая человеком нормобарическая гипоксия развивается в организме при дыхании газовой гипоксической смесью (ГГС), содержащей не менее 10% кислорода и 90% азота. Она не горюча и не взрывоопасна. Смесью может быть приготовлена непосредственно перед началом сеанса из газообразного азота и атмосферного воздуха с помощью наркозного аппарата прерывистого потока или ротаметрической инъекционной системы наркозных аппаратов. Контроль за динамикой тканевой гипоксии осуществляют оксигемометром типа О-36М. Обычно процесс оксигенации крови выходит на плато при значениях 74 - 80% оксигемоглобина.

Во время процедуры пациент должен лежать на кушетке. В процессе выполнения пробы и каждого сеанса врач следит за его состоянием, регистрируя частоту дыхания, гемодинамические показатели, цвет и влажность кожных покровов. Во время курса следует ежедневно осматривать больного, чтобы исключить острые заболевания, при которых подобная терапия противопоказана.



В кабинете гипокситерапии обязательны медицинский кислород (подушки или централизованная подводка), набор сердечно-сосудистых и аналептических средств, а также раствор аммиака. Оборудование, требующееся для создания ГГС и проведения сеансов нормобарической гипоксии: газообразный азот особой степени чистоты (ГОСТ 9293-74), поставляемый в баллонах черного цвета с желтой маркировкой; редуктор, позволяющий снижать давление на выходе до 4 атм.; стандартный газопроводящий шланг; наркозный аппарат (например, "ПОЛИНАРКОН") для приготовления газовой смеси из кислорода и азота; трубки резиновые гофрированные; ротоносные маски.

Схема проведения курса нормобарической гипоксии. Однократный цикл включает попеременное дыхание смесью ГГС (5 мин) и атмосферным воздухом (5 мин). Максимальное число циклов во время первого сеанса - 5, затем добавляют по одному циклу в два дня, доводя их число до 10. Продолжительность курса - 15 дней. До начала ежедневного сеанса и в его конце контролируют частоту пульса, уровень артериального давления, частоту дыхания.

Противопоказания к нормобарической гипоксии. Противопоказанием к нормобарической гипоксии является индивидуальная непереносимость пониженного содержания кислорода во вдыхаемой газовой смеси, которая, как правило, носит в большей степени психогенный характер. Поэтому перед первым сеансом с больным необходимо провести беседу о безвредности воздействия, положительных ее моментах. В наших наблюдениях не было ни одного случая отказа или непереносимости данной процедуры.

### **11.2.3. Схема комбинированного применения пирогенала и нормобарической гипоксии**

Тренировка начинается с введения пирогенала по описанной выше схеме. Сеансы нормобарической гипоксии обычно подключают с 5-х сут, а если отмечается более раннее повышение температуры тела, что бывает крайне редко, то со следующего дня. Интервал между инъекцией пирогенала и сеансом нормобарической гипоксии составляет 1 - 2 ч, в дальнейшем оба воздействия проводятся по описанным выше схемам.

Данные методики патогенетической адаптационной подготовки больных к плановым оперативным вмешательствам в течение 3 - 4 недель просты и легко осуществимы в любом учреждении практического здравоохранения, имеющем в своей структуре хирургическое отделение. Возможно ее проведение в амбулаторных условиях или дневном стационаре.

### 11.3. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЛАБЫХ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В монографии "Осложнения в ортопедической хирургии", изданной в США [Erps, 1978], приводятся "законы вселенского упрямства", один из которых гласит: "Если Вы уверены, что все будет в порядке, значит Вы чего-то не предусмотрели". Поэтому, готовя больного к плановой операции, необходимо, на наш взгляд, постараться ответить на следующие вопросы:

- Сколь велика тяжесть предстоящей хирургической агрессии?
- Каковы потенциальные возможности организма?
- Какие сдвиги вызовет операция и сможет ли организм адекватно среагировать на нее?
- Что нужно предпринять для обеспечения компенсации в соответствии с требованиями теории адаптации в ответ на нанесенную операционную травму?

Исходя из результатов наших предыдущих исследований [Аврунин А. С., Абелева Г. М., 1991], в данной работе мы попытались дать ответ на последний из поставленных вопросов.

Как уже отмечалось, хирургическое вмешательство снижает сопротивляемость организма к недостатку кислорода. Определенная степень гипоксии при тяжелой плановой операции в связи с наркозом, кровопотерей, длительной гипокинезией неизбежна. Проведенные эксперименты и клинические наблюдения позволяют считать, что уже в первые часы после нее могут возникнуть диссеминированные перфузионные нарушения, лежащие в основе развития пневмонии и вызванные гипоксией, снижением интенсивности тканевого дыхания, метаболических и иммунных процессов [Гольяпина И. А., Марочкин В. С., 1988]. Поэтому проблемы адаптации организма к кислородному голоданию заслуживают пристального внимания.

Наиболее адекватным опосредованным показателем степени имеющегося адаптационного потенциала является характер течения восстановительного процесса в послеоперационном периоде. Отсутствие каких-либо отклонений означает, что этот потенциал достаточен для адекватной (с клинической точки зрения) реакции на хирургическую агрессию. В случае возникновения нарушений можно считать, что возможности организма не соответствуют предъявляемым требованиям. Поэтому при оценке клинических материалов в качестве характеристики адаптационного потенциала больных в основной и контрольной группах была выбрана частота любых отклонений (как местных, так и

**общих)** от обычного течения восстановительного процесса в послеоперационном периоде.

Как уже отмечалось выше, сложность выработки критериев оценки послеоперационного течения заключалась в том, что, как отмечают Н. В. Корнилов и К. И. Шапиро [1991] и А. Ж. Абдрахманов [1994], нет общепринятого определения операции, а соответственно и единой трактовки послеоперационного осложнения. Местно регистрировали длительность отека послеоперационной раны, наличие гематомы и ее эвакуацию, возникновение нагноения, выход лигатур, и т. д. Учитывали также все отклонения функционирования или состояния других органов и систем, в том числе транзиторные нарушения сердечного ритма, реакцию кожных покровов (вне операционной раны) в виде дерматитов, фурункулов, аллергических высыпаний и т. п. Подобный детальный анализ динамики послеоперационного течения привел к тому, что количество послеоперационных отклонений в нашем клиническом материале существенно возросло по сравнению с данными литературы. Однако это позволило более точно охарактеризовать адаптационные возможности отдельных физиологических систем и всего организма в целом.

Нами изучены результаты лечения 188 больных, которым были выполнены плановые ортопедические операции на нижних конечностях. Из них у 117 (контрольная группа) предоперационная подготовка проводилась обычными методами, а у 71 (основная группа) - с использованием в течение 3 - 4 недель пирогенала (51), нормобарической гипоксии (11) или одновременно обоих типов воздействия (9). Все пациенты находились на лечении в отделении экспериментальной хирургии РосНИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена. Существенных различий по полу и возрасту в сопоставляемых группах не было. Показанием к оперативному вмешательству чаще всего служил деформирующий артроз тазобедренного и коленного суставов (у 83% больных контрольной и 86% основной групп).

Поскольку степень снижения устойчивости организма в результате хирургической агрессии во многом определяется опытом врача, были проанализированы истории болезни только тех больных, операции которым производились одной и той же бригадой хирургов со значительным стажем. Тяжесть хирургической агрессии в обеих группах была примерно одинаковой, что позволило исключить и этот фактор риска (см. табл. 21).

Из табл. 22, где представлены сводные данные о частоте и характере отклонений от нормального течения послеоперационного процесса, видно, что применение слабых стрессогенных факторов как элементов предоперационной подготовки привело к положительному эффекту, резко

## Методы хирургического лечения

Метод оперативного лечения	Количество больных в группах	
	контрольная	основная
Артропластика коленного сустава с корригирующей остеотомией бедренной кости с остеосинтезом	54 (46,2%)	32 (45,1%)
Эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов	34 (29,1%)	8 (11,3%)
Артролиз, тенолиз, миолиз коленного сустава и корригирующая остеотомия бедренной кости с остеосинтезом	24 (20,5%)	27 (38,0%)
Резекция ложного сустава и остеосинтез	5 (4,2%)	4 (5,6%)
Итого	117 (100%)	71 (100%)

Таблица 22

## Частота различных вариантов отклонений в послеоперационном периоде от нормального течения восстановительного процесса

Наименование системы	Контрольная группа (n=117)	Основная группа (n=71)
Область операционной травмы	33 (28,2%)*	10 (14,1%)*
Кровотворная	9 (7,7%)	2 (2,8%)
Сердечно-сосудистая	6 (5,1%)	-
Кожные покровы	5 (4,3%)	-
Органы дыхания	5 (4,3%)	4 (5,6%)
Мочевыделительная	5 (4,3%)	-
Периферическая нервная	1 (0,9%)	-
Желудочно-кишечная	1 (0,9%)	-
Итого	65 (55,7%)*	16 (22,5%)*

Примечание: \* статистически значимые ( $P < 0,05$ ) различия между контрольной и основной группами.

снизив частоту послеоперационных осложнений. Так, вдвое реже встречались осложнения со стороны послеоперационной раны и втрое - вне ее. По нашему мнению, это связано с потенцированием механизмов энергообеспечения одновременно во всех клетках организма, поскольку нормобарическая гипоксия воздействует на окислительно-восстановительные процессы, а пирогенал - на механизмы, связанные с переходом химической энергии в тепловую [Аврунин А. С., 1996].

Изучение хронобиологических характеристик колебаний уровня тироксина, трийодтиронина, кортизола, инсулина и антител к фосфолипидам классов IgA, IgM в течение месяца после операции показало, что повышение адаптационного потенциала под влиянием слабых стрессогенных факторов сопровождается существенным изменением структуры пространственно-временной организации функций [Кротенко М. В. с соавт., 1993, 1994], с ее оптимизацией для всех составных элементов организма, на которые увеличивается нагрузка. Именно это является ведущим механизмом повышения его устойчивости в целом и каждого элемента в отдельности к влиянию негативных факторов.

#### 11.4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из перспективных подходов при попытках коррекции сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций в организме является использование слабых стрессогенных факторов. Эти факторы необходимо разделить на обладающие узконаправленным и широконаправленным эффектом. К последним относятся пирогенал и нормобарическая гипоксия, обеспечивающие тренировку энергетических механизмов, связанных с переходом химической энергии в тепловую, и окислительно-восстановительных процессов. Однако необходимо детально изучить их влияния на структуру пространственно-временной организации функций в целом. Нельзя исключить, что получение положительного эффекта в настоящем компенсируется одновременным формированием других сдвигов, которые проявятся снижением адаптационного потенциала отдельных структур организма в будущем. В то же время установлено, что под их действием колебания показателей становятся более равномерными и периодичность более правильной. Использование их при подготовке больных к тяжелым плановым ортопедическим операциям дает благоприятный клинический результат, что проявляется в снижении отклонений течения адаптационного процесса как в области операционной раны, так и во всем организме.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптация организма к внешним воздействиям определяется изменением метаболизма всех его структур, а не только тех элементов, на которые влиял конкретный фактор. Именно поэтому анализ протекающих процессов необходимо проводить на основе системного подхода, т. е. идей целостности, сложной организации исследуемых объектов и их внутренней активности и динамизма. При этом следует понимать, что целое больше, чем простая сумма составных элементов. Это обеспечивается связями между ними, оценить которые в биосистеме в их полном объеме невозможно.

На современном уровне развития науки происходит накопление сведений о структуре пространственно-временной организации функций с определением и выделением их ритмов изучением характера сдвигов в тех или иных условиях. Фактически конечной целью этого изучения является разработка "топографической анатомии" структуры пространственно-временной организации функций в организме.

В то же время уже имеется достаточное число экспериментальных данных, на основании которых можно сформулировать ряд положений системного подхода, касающихся возникновения адаптационного ответа организма и изменения при этом структуры его пространственно-временной организации функций, в том числе и в органах скелета.

Положения, характеризующие развитие адаптационного процесса в организме:

- устойчивость биосистемы и ее адаптационные возможности определяются многоконтурностью и дублированием механизмов регуляции и метаболизма;

- адаптация протекает на многих уровнях (молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и т. д.), причем на каждом из них достигается свой промежуточный результат, за которым для достижения очередного уровня следует регуляторно-метаболическая перестройка;

- вследствие этого преобладание одного процесса сменяется другим;

- подобная перестройка сопряжена с промежуточным стрессом (напряжением для организма);

- суммарная выраженность промежуточного стресса (напряжения) определяется количеством уровней, на которых она протекает одновременно,

- временные интервалы, когда возникает промежуточный стресс (напряжение), являются критическими, так как увеличиваются нагрузки на адаптационные механизмы и соответственно повышается риск возникновения относительной недостаточности одного или нескольких из них;

- если это происходит, то скорость развития клинического проявления определяется, с одной стороны, тем звеном, где оно впервые обнаружилось, а, с другой, теми механизмами, которые осуществляют компенсацию подобной недостаточности;

- каждая регуляторно-метаболическая перестройка (стресс-напряжение) имеет свои характерные особенности, причем гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая реакция, развивающаяся сразу после экстремального воздействия, является только одним из огромного количества вариантов;

- любой регуляторный эффект есть результат комплексного действия регуляторов, метаболитов и других сигналов, а не отдельного фактора;

- многоконтурность и дублирование регуляторных и метаболических механизмов обеспечивают подавление возмущающих влияний, в том числе и лечебных, что приводит к постепенному снижению эффекта последних;

- если экстремальное воздействие обусловило нарушение целостности органного компартмента, то стресс (напряжение) возникает не только в данный момент, но и при восстановлении его целостности.

Положения, характеризующие особенности изменения структуры пространственно-временной организации функций организма в процессе адаптации:

- в процессе роста, созревания и старения организма экстремальные и неэкстремальные воздействия вызывают сдвиги в структуре пространственно-временной организации функции;

- заболевание служит показателем формирования стабильных сдвигов такого рода;

- степень устойчивости адаптационных возможностей каждого варианта рассматриваемой структуры определяется длительностью жизни организма;

- лечение должно быть направлено на восстановление оптимальной структуры пространственно-временной организации функций, при которой степень рассинхронизации взаимодействия любой пары механизмов одинакова,

- одной из основных системных характеристик ее изменения в процессе адаптации является попеременное преобладание однотипных и разнотипных изменений показателей;

- все регуляторные механизмы делятся на два комплекса: увеличивающий однотипность (синхронизацию) изменения показателей и уменьшающий ее (рассинхронизирующий), отношения между ними конкурентны,

- комплекс адаптационных методов лечения должен стремиться к формированию сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций обратных тем, которые возникают при адаптации к различным внешним факторам, действующим в ходе роста, созревания, и старения организма.

Положения, характеризующие адаптационные изменения в органах скелета:

- ремоделирование костной ткани - это многоуровневый процесс; первый уровень или реструктурирование внеклеточного костного матрикса представляет собой адаптационное изменение формы и пространственного расположения его компонентов под влиянием механических или химических воздействий без участия костных клеток; второй - остеоцитарное ремоделирование, обеспечивающее перестройку структуры окологлаунарного пространства; третий - остеокластно-остеобластный тип ремоделирования, ведущей к формированию костной ткани *de novo* во всех участках костного органа;

- одним из компонентов структуры пространственно-временной организации функций в органах скелета является циркасептанная периодичность их метаболизма,

- пространственная структура внеклеточного костного матрикса отражает изменения регуляторно-метаболических процессов, произошедших ранее;

- ультраструктурные сдвиги в структуре костной ткани, обусловленные внешними по отношению к костному органу факторами, и после прекращения их действия продолжают влиять через остеоцитарную сеть на ее метаболизм;

- остеоцитарная сеть каждого костного органа реализует воспроизведение в участках ремоделирования усредненного сдвига структуры костной ткани,

- эта сеть представляет собой пространственную структуру, позволяющую гасить локальные возмущения, возникающие в участках ремоделирования под влиянием внешних по отношению к костному органу факторов, и снижать величину сдвигов в формирующейся структуре костной ткани;

- каждый костный орган имеет свои, свойственные только ему особенности метаболизма,



- многоконтурность и дублирование механизмов регуляции и метаболизма обеспечивают медленное формирование кардинальных изменений в структуре костной ткани при всей ее пластичности, в том числе в ответ и на положительные с клинической точки зрения воздействия, поэтому медикаментозные средства, используемые при лечении костной патологии, дают относительно кратковременный и зачастую незначительный эффект.

# CONCLUSION

Body adaptation to external influences is determined by the change of metabolism of all its structures alongside with those elements which are under the influence of a certain factor. It is the reason why the processes taking part in the body should be analyzed basing on a systemic approach, namely on ideas of integration, complex organization of the objects under the investigation, and their internal activity and dynamism. While doing it, one should realize that the whole is bigger than just the sum of the elements constituting it. It is due to the connections between them which cannot be fully evaluated within the biosystem.

At the present level of science development there is an accumulation of knowledge on the structure of dimensional-temporal organization of functions with designation and description of their rhythms, investigation of the character of changes happening under different conditions. Strictly speaking, this process is aimed at understanding the "topographic anatomy" of the structure of dimensional-temporal organization of functions within the body.

Nowadays there is a considerable number of experimental data allowing to formulate some theses concerning the structural approach in reference to the development of adaptational processes in the body, and the accompanying changes in the structure of its dimensional-temporal organization of functions, including skeletal organs.

The adaptational process development within the body is characterized by the following:

- the biosystem stability and its adaptational abilities rely upon the multiformity of contours and the duplication of its regulation and metabolism mechanisms;

- the adaptation takes place at many levels (molecular, subcellular, cellular, tissue, etc.), and each time an intermediate result is achieved, and the next level is reached through regulatory-metabolic remodelling:

- due to it one process is followed by the next process;
- this type of remodelling causes an intermediate stress (body strain);
- the overall markedness of the intermediate stress (strain) depends upon the number of levels at which it is going on at one at the same time;
- the periods of time when this intermediate stress (strain) occurs are critical for the body, as the burden on the adaptation mechanisms increases alongside with a greater risk of relative insufficiency of one or more of them;

- in case it happens the speed of the development of a clinically visible reaction depends on one hand on the side where it has first manifested, and on the other hand upon the mechanisms which are responsible for the compensation of this insufficiency;

- every regulatory-metabolic remodelling (stress-strain) has its peculiarities, and the hypothalamic-hypophysial-adrenalic reaction taking place soon after an extreme impact is only one variation out of a great number;

- any regulatory effect is the result of a combined action of regulators, metabolites and other signals, and not of a single separate factor;

- the multiformity of contours and regulatory and metabolic mechanism duplication suppress exciting influences, including the curative ones, with a gradual reduction of the effect of the latter;

- if an extreme impact is caused by an organ compartment disruption, the stress (strain) develops not only at this very moment, but also during its restoration.

The peculiar changes in the structure of dimensional-temporal organization of functions within the body in the process of adaptation are characterized by the following:

- in the process of body growth, maturation and aging extreme and non-extreme impacts induce changes in the structure of dimensional-temporal organization of functions;

- a disease is a sign of the appearance of persisting changes of such kind;

- the degree of adaptation abilities persistency of every variety of the structure under the discussion depends upon the life length of the body;

- treatment should be aimed at restoration of the optimal structure of dimensional-temporal organization of functions when the dissynchronization degree between any couple of mechanisms is similar;

- one of the main systemic traits of its changes in the process of adaptation is an alternating domination of similar and dissimilar changes of indices;

- all regulatory mechanisms fall into two unities: increasing the similarity (synchronization) of indices changes, and decreasing (dissynchronizing) it, these unities compete with each other;

- a complex of adaptational treatment methods should cause changes in the structure of dimensional-temporal organization of functions opposite to those which take place during the adaptation to different external factors occurring in the process of growth, maturation and aging.

The adaptational changes in skeletal organs are characterized by the following:

- bone tissue remodelling is a multilevel process, the first level or restructuring of extracellular bone matrix consists in adaptational changes of

the form and the position of its components in space caused by mechanical or chemical influences without participation of bone cells; the second level is osteocytic remodelling changing the perilacunar space structure; the third one is osteoclastic-osteoblastic remodelling type leading to bone tissue formation de novo in all regions of the bone organ;

- one of the components of the structure of dimensional-temporal organization of functions in skeletal organs is represented by circaseptanic periodicity of their metabolism;

- the dimensional structure of extracellular bone matrix reflects previous changes in regulatory-metabolic processes;

- the ultrastructural shifts in bone tissue structure caused by factors external to the bone organ continue to influence its metabolism through the osteocyte network after these factors stop acting;

- the osteocyte network of every bone organ induces a reproduction of an average shift in bone tissue structure in the areas of remodelling;

- this network represents a dimensional structure capable of suppressing local excitations occurring in remodelling zones under the influence of factors external to the bone organ and of decreasing changes in the developing structure of bone tissue;

- every bone organ possesses its own metabolic peculiarities;

- the contour multiformity and the duplication of regulation and metabolism mechanisms induce slow formation of cardinal changes in the structure of bone tissue despite its high resiliency as a reaction to different impacts including positive influences from a clinical point of view; that's why medical agents used for the sake of treatment of bone pathology cause a relatively short-lasting and often negligible effect.

# SYNOPSIS

## Chapter 1 GENERAL CHARACTERISTIC OF BONE ORGANS

Principles of previous classifications of bone organs are criticized. Literature data are presented which may form the basis of a new branch of osteology, studying their metabolic differences. Basing on their experimental findings (chronobiologic characteristics of phosphate exchange in mineral matrix of long bones in animals with single and multiple osteotomies), the authors show that the process of bone integrity restitution is accompanied by an alternating increase or decrease of the similarity of changes of bone tissue metabolic indices in the whole skeleton. Data of other researchers and personal findings demonstrate that bone tissue metabolism is unique for every bone organ. It is suggested that this is one of the main reasons of unsimilarity of the reaction of different bone organs in response to changing neuro-humoral and physical influences.

New concepts are outlined, namely of the stress caused by the organic compartment integrity disruption, and of the stress induced by its restitution. Modern literature data concerning bone tissue structure, osteoblastic and osteoclastic cell lines are discussed, each cell type is characterized from the point of view of regulatory effects and their functions.

Difficulties in studying bone tissue cells are demonstrated, and insufficiency of result interpretation due to high complexity and variety of regulatory influences over the cells of the osteoblastic as well as of osteoclastic row is emphasized. It is pointed out that in a highly complicated structure like the biosystem the reason of interpretation difficulties lies in duplication of regulatory mechanisms and in contour multiplicity of their interaction schemes. Mechanism duplication and contour multiplicity make the biosystem more stable and increase its adaptational potentials. It is the reason why cardinal changes in bone tissue structure despite its high resiliency develop slowly. Summing the chapter up, the authors stress that due to the aforementioned mechanism duplication and contour multiplicity different influences acting on bone tissue do not result in quick development of a pathological process, and

medical agents used for bone pathology treatment lead to a rather short-lasting and negligible effect.

## **Chapter 2**

### **ADAPTATIONAL PROCESSES AT CELLULAR AND CELLULAR COMPLEX LEVEL**

Changes in cell functional activity under the influence of external factors are analyzed on the basis of the notion of adaptation levels. It is stressed that the discussion of data without taking the latter into account will inevitably lead to erroneous conclusions. Literature findings on adaptational abilities of osteocytic, osteoclastic-osteoblastic cellular complexes and of cellular and extracellular structures are presented. The role played by various factors in the process of adaptation, including neuro-humoral regulation, mechanical strain, etc. is outlined. The equal importance of all functions of osteocytes is emphasized, and critical remarks are addressed to numerous researchers who see their main role in mechanosensory function. It is pointed out that the ideology prevailing at the present moment and tending to distinguish between principal and secondary functions which different authors attach to this or that body element makes the correct interpretation of findings impossible, as far as this approach is grounded not on the estimation of the whole complex of active factors, but on the influence of only the provoking one. A hypothesis is suggested explaining the reasons of differences in bone tissue cell density in various animal species.

## **Chapter 3**

### **BONE MATRIX**

Data on bone matrix structure and processes of its formation and remodelling are presented. It is pointed out that slow changes in bone matrix structure may be the reason of an erroneous impression that metabolic processes in bone tissue occur at a low speed. It is supposed that during bone matrix remodelling conditions under which it has been formed are imprinted in its structure. Consequently this imprint is constantly "taken into account" by the cells and determines the changes in their adaptational abilities. Such imprint has been seen not only in the structure of bone matrix and the position of minerals in space, but also in the crystal structure of hydroxylapatites and amorphous calcium phosphate. Adaptational changes

in extracellular bone matrix structure non-connected with cellular activity are discussed.

#### **Chapter 4**

### **PHYSIOLOGIC REGENERATION OF BONE TISSUE**

Basing on literature findings, the mechanisms of bone tissue physiologic regeneration are described. A new concept of osteocytic remodelling is outlined and explained. It embraces the mechanisms of bone matrix remodelling by osteocytes in the area of osteocytic lacunae. Literature data on osteoblastic-osteoclastic remodelling type are analyzed. The stages of this remodelling are presented and grounded, such as an appearance of zones of active remodelling, bone matrix resorption within them, organic matrix formation, mineral matrix formation. The interconnection and interdependence between osteocytic and osteoclastic-osteoblastic remodelling types are shown. It is emphasized that contour multiplicity and duplication of all elements of remodelling prevent serious deviations in bone matrix structure under changing external conditions. Due to this very reason bone tissue is reproduced with minimal changes in its structure.

#### **Chapter 5**

### **BONE TISSUE REPARATION AS AN ELEMENT OF BODY GENERAL REACTION FROM THE POINT OF VIEW OF THE THEORY OF SYSTEMS**

Classifications of bone reparation dynamics regarding it as a local element of the general body response are presented. It is explained why the understanding of bone reparation should not be limited by the borders of the local reaction. Adaptational processes in the skeleton after bone integrity disruption caused by an injury or surgery are described. Animal experiments have shown that the time necessary for bone integrity anatomical restitution does not depend on the number of fractures or osteotomies, and in case of a multiple long bone injury (for example osteotomies of both femoral and tibial bones) the terms of restoration for similar and dissimilar bones are the same. A hypothesis about the interrelationship and interdependence between local and general processes is suggested and grounded. Chronobiologic characteristics of phosphate exchange in mineral bone matrix are presented. Basing on their personal experimental findings and available publications, the

authors have formulated the law of local reaction development and the concept of traumatic field.

The results of chronobiologic studies of remodelling indices in different parts of bone tissue (mineral density and size) in intact and injured bones as well as of periosteal callus formation are presented. Circaseptanic (about 7 days) periodicity of this process is demonstrated. On the ground of this chronobiologic research, cycles, periods and stages of adaptational cascade development in response to bone injury are differentiated. Basing on literature data, the characteristic of general reaction is given, and the idea of posttraumatic disease is criticized. Reasons and mechanisms of multiorgan failure are hypothesized, and criteria defining the moment from which adaptational process should be considered as posttraumatic disease are given.

It is demonstrated that a local zone (locus) is a pacemaker for the realization of the adaptational process genetic programm. The process of functional system1 formation is described.

Experimental data on GAMK-ergic system changes in polytrauma are presented. The combined general reaction to an injury is described, and it is suggested that one should take into consideration both the cascade of functional activity stimulation of separate structures, and the cascade of suppression of other functioning structures in the body. Chronobiologic characteristics of gender-dependent hormonal level changes caused by surgical aggression of equal severity are described. Basing on literature findings, the development of intracellular adaptational cascade is exemplified for its occurrence after insulin-receptor interaction.

## Chapter 6

### **ROLE OF EXTREME IMPACT CHARACTER, ITS STRENGTH AND STRUCTURE OF DIMENSIONAL-TEMPORAL ORGANIZATION OF FUNCTIONS IN ADAPTATIONAL RESPONSE DEVELOPMENT**

The problem of connections between adaptational processes and dimensional-temporal organization of body element functions is considered. On the basis of the understanding of the latter structure a hypothesis is suggested, explaining the mechanisms of influence of the impact strength and character as well as of the body state over the development of adaptational processes. From this point of view literature data on the character of postoperative complications and personal experimental findings are analyzed. Basing



on the latter, peculiarities of complication development in single and multiple injuries as well as after delayed surgery are discussed.

## **Chapter 7**

### **AUTOREGULATORY MECHANISM OF BONE TISSUE STRUCTURE REPRODUCTION**

A hypothesis concerning the autoregulatory mechanism of bone tissue reproduction is suggested. It is based on other authors' and personal findings, and explains the reasons of the occurrence and reproduction of deviations in bone tissue structure. Cellular basis of the autoregulatory mechanism is presented. The role of extracellular matrix in maintenance of its functioning is discussed.

## **Chapter 8**

### **ETIOLOGIC ASPECTS OF BONE PATHOLOGY**

The role of different etiologic factors inducing bone tissue structure changes is discussed including external (extraorganic) factors. Among the latter the authors distinguish neuro-humoral influences and various physical impacts (mechanical overstrain and different physical impacts, for example radiation, being among them). These influences are evaluated on the ground of formation of imprints of metabolic changes revealed within the body in the form of bone matrix structure reorientation in space.

Personal and literature data on dysplastic coxarthrosis are used to demonstrate systemic metabolic changes in the whole body manifesting as joint involvement. Another hypothesis based on personal findings deals with opposite events when a primary injury of articular structures (posttraumatic arthrosis) causes systemic metabolic shifts resulting in adaptational potential decrease in tissues of intact joints, due to which even lower strains contribute to their degeneration.

## **Chapter 9**

### **INTEGRAL PATHOGENERIC ASPECTS OF CHANGES IN BONE TISSUE STRUCTURE**

Basing on literature data, a complex theory on the pathogenesis of development of bone tissue structure changes under the action of various ex-

traosseous factors is presented, taking into account that the main reason of the occurrence of these changes consists in bone tissue remodelling. The role of osteoclasts, osteocytes and osteoblasts in this process is discussed.

## **Chapter 10**

### **OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT FROM THE POINT OF VIEW OF INTEGRAL ETIOPATHOGENERIC MECHANISM OF BONE PATHLOGY FORMATION**

Osteoporosis is looked upon not as a nosologic entity but as a syndrome accompanying the development of the majority of pathologic processes. Basing on personal findings and literature analysis, a new concept of osteoporotic changes in bone tissue structure is suggested. The main mechanism defining osteoporosis development lies in the autoregulatory path of bone tissue structure reproduction. Structural deviations which have taken place earlier under the influence of neuro-humoral regulators are also reproduced.

## **CHAPTER 11**

### **APPLICATION OF MILD STRESSING FACTORS IN ELECTIVE SURGERY (BASING ON ORTHOPAEDIC AND TRAUMA SURGERY)**

The problems of bone pathology treatment are discussed on the basis of the theory of adaptation. It is postulated that the adaptational potential of bone tissue cells gradually diminishes causing disturbances in its structure. It is suggested to use mild stressing factors (pyrogenal injections, normobaric hypoxia) in the process of patients' preparation for elective orthopaedic surgery. The methods and the results of their application are described.

1 "Functional system" is a term coined by P. Anokhin (1970). Studying the mechanisms of function compensation, he demonstrated that this process was ruled by some extensive functional formation capable of changing the results of its own activity and gradually through a number of stages taking it to the normal level. This physiologic entity possessing definite traits of selforganization was named as functional system.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманов А. Ж. Показатель активности хирурга. Как это понимать и насколько он нужен? // Ортопед., травматол. - 1994. - N 4. - С.73 - 74.
2. Абелев Г. И. и др. Эмбриональный сывороточный альфа-глобулин и его синтез перививаемыми гепатоцитами мышей / Г. И. Абелев, С. Д. Перова, Н. Н. Храмова и др. // Биохимия. - 1963. - N 4. - С. 625 - 634.
3. Аврунин А. С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Самара, 1998. - 33 с.
4. Аврунин А. С. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование) / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов., А. М. Смирнов и др. // Травматол. и ортопед. России - 1994. - N 2. - С. 111-121.
5. Аврунин А. С., Абелева Г. М. Осложнения при плановых операциях (хирургическая агрессия) // Вестн. хирургии. - 1991. - N 6. - С. 108 - 111.
6. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. Структура местной реакции организма - информационно-зависимый процесс // Ортопед., травматол. - 1991. - N 6. - С. 59 - 62.
7. 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) // Травматол. и ортопед. России. - 1995. - N 4. - С. 46 - 52.
8. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Позиционные регуляторы костной ткани - основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза // Морфология.- 1998.- N 4.- С. 7-12.
9. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В., Емельянов В. Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани.- СПб.: Ольга, 1998.- 67 с.
10. Аврунин А. С., Харитонов Р. Д. Исследования некоторых белков сыворотки крови при ревматоидном артрите и деформирующем артрозе // Ортопед., травматол. - 1977. - N 6. - С. 40 - 43.
11. Албертс Б. и др. Молекулярная биология клетки/ Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др. - М.: Мир, 1994. - 516 с.
12. Алиев М. А., Масалин М. М. Прогнозирование острого послеоперационного панкреатита // Хирургия. - 1987. - N 11. - С. 53 -56.
13. Амирагова М. В., Стульников Б. В., Подольский Л. Г. Участие миндалевидного комплекса в регуляции секреции инсулина и кортикостероидов при эмоциональном стрессе // Физиол. журнал. - 1977. - N 12. - С. 1644 - 1652.
14. Андреев Б. В. // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. - Л., 1984. - С. 89 - 97.

15. Андреев Б. В., Васильев Ю. Н., Марусов И. В., Косинский В. П. // Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. - Л., 1978. - С.38 - 48.
16. Андреева Л.И., Иванова Л.И., Титова М.В., Петрова В.С. Биохимические механизмы апоптоза // Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996. - С. 9-29.
17. Анохин П. К. Теория функциональных систем // Успехи физиол. наук. - 1970. - N 1. - С. 19 - 54.
18. Арнольд В. И. Теория катастроф. - М.: Наука, 1990. - 127 с.
19. Ахо А. Я. Электронномикроскопическое и гистологическое изучение заживления переломов у молодых и старых крыс//Механизмы регенерации костной ткани. - М., 1972. - С. 52-85.
20. Бабаян С. С., Таратута О. В., Упырев А. В. Сывороточные и секреторные компоненты гуморальной защиты организма при хирургической патологии // Сов. мед. - 1987. - N12. - С. 25 - 27.
21. Балаболкин М. И., Недосугова Л. В. Рецепторы к инсулину и значение их исследований в диагностике нарушения углеводного обмена // Лаб. дело. - 1980. - N 7.- С. 404 - 409.
22. Барбашева З. И. и др. Динамика изменения резистентности организма и реакций на клеточном уровне в процессе адаптации к гипоксии / З.И. Барбашева, Г.И. Григорьева, Л.Н. Симановский и др. // Адаптация водных животных. Адаптация к условиям высокогорья. Адаптация организма человека и животных к экстремальным природным факторам среды / Материалы симпозиума. - Новосибирск, 1970. - С. 35 - 44.
23. Баткин А. А., Петров Г. Т., Фролов С. Ф. Применение пирогенала при оперативном лечении переломов, рубцовых контрактур и при свободной кожной пластике у обожженных // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. - М., 1964. - С. 44 - 46.
24. Башуров З.К. Лечение ложных суставов костей голени: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Л., 1974. - 28 с.
25. Бездробный Ю. В. Свойства и организация инсулиновых рецепторов периферических тканей // Успехи совр. биол. - 1980. - Вып.1. - С. 80 - 96.
26. Бездробный Ю. В. Регуляция экспрессии инсулиновых рецепторов и их место в механизме действия инсулина // Успехи совр. биол. - 1981. - вып.1. - С. 35 - 48.
27. Бездробный Ю. В. и др. Специфическое связывание 125-И-инсулина в плазматических мембранах жировых клеток у больных фео-хромочитомой / Ю. В. Бездробный, Н. Ю. Евдокимова, Ф. С Ефимов и др. // Пробл. эндокринологии. - 1981. - N 5. - С.38 - 42.
28. Бездробный Ю. В. и др. Инсулиновые рецепторы жировых клеток при повышенном уровне контринсулярных гормонов / Ю. В. Бездробный, А. С. Ефимов, Н. Ю. Евдокимова и др. // Сов. мед. - 1984. - N 9. - С. 21 - 26.
29. Белова А. А. Связь кровоснабжаемых мышц с подлежащей костью и значение этого обстоятельства для заживления переломов // Труды II Украинского съезда ортопедов - травматологов и работников протезного дела. - Киев, 1940. - С. 171 - 172.

30. Бенгус Д. М., Дедух Н. В., Шевченко С. Д., Корольков А. И. Врожденная дисплазия тазобедренного сустава. Эпидемиология и факторы риска (обзор литературы) // Ортопед., травматол. - 1995. - N 4. - С. 75 - 82.
31. Беневоленская Л. И. Распространенность остеопороза позвоночника в популяционной выборке г. Москвы // Первый Российский симпозиум по остеопорозу / Тезисы лекций и докладов. - М., 1995. - С. 11 - 14.
32. Берталанти Л. Общая теория систем - краткий обзор // Исследования по общей теории систем. - М.: Прогресс, 1969. - 234 с.
33. Бецишор В.К. Множественные переломы костей конечностей и их последствия. - Кишинев: Штиинца, 1985.- 345 с.
34. Билобрив В. М. и др. Количественный анализ процесса репаративной регенерации кости / В. М. Билобрив, А. В. Чугай, В. Б. Проскура и др. // Докл. АН УССР. Сер.Б. - 1987. - N 5. - С. 57 - 60.
35. Вайль С. С. Проблема общего и местного в патологии. - Л.: Изд-во ВМА, 1954. - 65 с.
36. Василевский Н. Н., Трубочев В. Ф. Системный анализ адаптивной саморегуляции функций организма (экспериментальные и теоретические основания и перспективы) // Адаптивная саморегуляция функций. - М., 1977. - С. 11 - 48.
37. Васильев В. Ю., Еремин В. П., Болевая чувствительность и нейромедиаторные влияния // Бюл. экпер. биол. и мед. - 1968. - N 9. - С. 123 - 126.
38. Виноградова Т. П., Лаврищева Г. И. Регенерация и пересадка костей. - М.: Медицина, 1974. - 247 с.
39. Волчегорский И. А., Костин Ю. К., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И. Экспериментальное исследование адренергической модуляции чувствительности к инсулину // Пробл. эндокринологии. - 1993. - N 4. - С. 36 - 40.
40. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адапционные реакции и резистентность организма. - Ростов / Дон: Медицина, 1977. - 120 с.
41. Георгисва С. А., Бабиченко Н. Е., Пучиньян Д. М. Гомеостаз, травматическая болезнь головного и спинного мозга. - Саратов: Изд-во Саратовского университета, 1993. - 221 с.
42. Германюк Я. Л. Рецепторы инсулина и сахарный диабет // Врач. дело. - 1982. - N 6. - С. 9 - 13.
43. Гололобов В. Г. Регенерация костной ткани после огнестрельного перелома // Морфология. - 1996. - N 1. - С. 57 - 61.
44. Гольяпина И. А., Марочкин В. С. Оптимизация методов предупреждения послеоперационных пневмоний // Тер. арх. - 1988. - N 3. - С. 123 - 126.
45. Грачев Н. П. Влияние пирогенала на фагоцитарную активность эндотермально-макрофагальной системы у здоровых и инфицированных бактериями БЦЖ морских свинок // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. - М., 1964. - С. 7 - 8.
46. Гудз И. М. Клинические и иммунологические последствия профилактического применения антибиотиков // Клин. хирургия. - 1988. - N 1. - С. 3 - 5.
47. Гурвич Г. А. Роль стрессовых механизмов в адьювантном действии пирогенала и эндотоксина // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. - М., 1964. - С. 11.

48. Давыдов В. В. и др. Гормональные сдвиги у больных при тяжелых механических повреждениях / В. В. Давыдов, И. И. Дерябин, В. К. Кулагин и др. // Воен.-мед. журн. - 1980. - N 4. - С. 38 - 41.
49. Давыдовский И. В. Общая патология человека. - М.: Медицина, 1969. - 602 с.
50. Данилова К. М. Влияние пирогенала на соединительную ткань // Патол. физиол. и экспер. тер. - 1961. - N 5. - С. 24 - 30.
51. Де Бор К. Практическое руководство по сплайнам. - М.: Радио и связь, 1985. - 303 с.
52. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Постный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. - М.: Медицина, 1985. - 206 с.
53. Джексенбасв О. Ш., Озерцовский К. М. Гипофиз-адреналовая система, температурная реакция и их взаимоотношения при введении пирогенала морским свинкам // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. - М., 1964. - С. 6.
54. Дильман В. М. Четыре модели медицины. - Л.: Медицина, 1987. - 287 с.
55. Евдокимова Н. Ю. Влияние инсулина и контринсулярных гормонов на состояние инсулиновых рецепторов плазматических мембран жировой ткани (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ...канд. мед. наук, - Л., 1985.- 24 с.
56. Ерохин И. А. Травматическая болезнь - общепатологическая концепция или нозологическая категория // Вестн. травматол. и ортопед. - 1994. - N 1. - С. 12 - 15.
57. Ефимов А. С., Бездробный Ю. В. Структура и функции инсулиновых рецепторов. - Киев: Наукова Думка, 1987.- 172 с.
58. Зайченко И. Л. Элементы к построению управления регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей. - Львов: МЗ УССР, 1958. - 234 с.
59. Зеленина Н. В., Марьянович А. Т., Циган В. Н. Гуморальная регуляция апоптоза // Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996. - С. 90 - 104.
60. Иванов В. В. и др. Гипоинсулинемия и перекисное окисление липидов при эмоционально-болевым стрессе / В. В. Иванов, И. В. Луста, Т. Н. Сатрихина и др. / Пробл. эндокринол. - 1990. - N 2. - С. 77 - 80.
61. Ивашкин В. Т., Васильев В. Ю., Северин Е. С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. - Л.: Лен. отд. АН СССР, 1987. - 276 с.
62. Игнатов Ю. Д. и др. Влияние болевого воздействия, вызванного политравмой, на обмен (-аминомасляной кислоты и функциональное состояние животных / Ю. Д. Игнатов, Б. В. Андреев, Е. П. Макарова и др. // Патол. физиол. и экспер. тер. - 1989. - N 1. - С. 11-14.
63. Игнатов Ю. Д., Андреев Б. В., Сытинский И. А. ГАМК-эргические механизмы в деятельности антиноцицептивных систем мозга // Успехи совр. биол. - 1985. - N 1. - С. 22 - 37.
64. Имамалиев А. С., Лирцман В. М., Бурлаков Н. В. Множественные переломы костей и основные принципы их лечения // IY Межреспубликанский съезд травматологов-ортопедов республик Закавказья. - М.-Баку, 1981. - С. 29 - 33.
65. Кайнова А. С. Лизосомы и коллагеновые заболевания // Вопр. ревматол. - 1972. - N 2. - С. 83 - 87.
66. Калинин О. Г. Гемодинамические и метаболические нарушения в раннем периоде травматической болезни // Ортопед., травматол. - 1991. - N 6 - С. 19 - 24.

67. Кантор Х. Клетки иммунной системы. Т- лимфоциты // Иммунология Т. 1. - 1987. Москва, - С. 93 - 111.
68. Караш Ю. М. Стрелков З. Б., Чижов А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. - М.: Медицина, 1988. - 351 с.
69. Карелин А. А., Тяжина В. С. Определение генерируемой инсулином АТФ в плазматических мембранах как подход к диагностике нарушений пострецепторной передачи сигнала // Лабораторное дело. - 1982. - N 5. - С. 47 - 49.
70. Карпищенко А. И. и др. Стресс, белки теплового шока и апоптоз / А. И. Карпищенко, В. Л. Пастушенков, Н. П. Михалева, и др. // Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996. - С. 247-296.
71. Катинас Г. С. Уровни организации живых систем и биологические ритмы // Фактор времени в функциональной организации деятельности живых систем. - Л., 1980. - С. 82 - 85.
72. Катинас Г. С., Быков В. Л. Метод естественной периодизации процессов // Арх. анат. - 1976. - N 9. - С. 98 - 103.
73. Кириллова Т. В., Спивак И. М. Сравнительное исследование влияния аллопуринола и кофеина на восстановление митотического цикла в клетках после рентгеновского облучения // Цитология. - 1993. - N 11/12. - С. 46 - 53.
74. Кобзев Э. В. Система оценки исходов и контроля за течением травматической болезни // Ортопед., травматол. - 1988. - N 3. - С. 70 - 74.
75. Коган О. Г., Кайшибаев С. К., Лундина Е. Е. Изменение некоторых морфологических и биохимических показателей крови при внутривенном применении пирогенала // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. - М., 1964. - С. 32 - 33.
76. Комаров Ф. И., Романов Ю. А., Моисеева Н. И. Хрономедицина - новое направление в медико-биологической науке и практике // Хронобиология и хрономедицина. - М., 1989. - С. 5 - 17.
77. Комиссаренко В. П. и др. Характеристика инсулиновых рецепторов плазматических мембран адипоцитов при гиперкортицизме / В. П. Комиссаренко, Ю. В. Бездробный, Н. Ю. Евдокимова и др. // Докл. АН СССР. - 1979. - Т.244, N 3. - С. 474 - 478.
78. Корж А. А., Белоус А. М., Панков Е. Я. Репаративная регенерация кости. - М.: Медицина, 1972. - 232 с.
79. Корнилов Н. В., Гринштейн Е. Я. Показания к эндопротезированию тазобедренного сустава при диспластическом коксартрозе // Материалы VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. - Ярославль, 1993. - С. 183 - 184.
80. Корнилов Н. В. и др. Асимметрия формирования периостальной мозоли при изолированном переломе правого бедра / Н. В. Корнилов, В. А. Гапонов, А. М. Смирнов и др. // Амбулаторная травматолого-ортопедическая помощь. Новое в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы / Тезисы докладов. Часть I. - СПб. - Йошкар-Ола, 1994. - С. 65 - 66.
81. Корнилов Н. В. и др. Предоперационная неспецифическая профилактика осложнений у больных с патологией опорно-двигательной системы при плановом оперативном лечении / Н. В. Корнилов, В. И. Карпцов, К. А. Новоселов и др. // Амбулаторная травматолого-ортопедическая помощь. Новое в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы / Тезисы докладов. Часть I. - СПб - Йошкар-Ола, 1994. - С. 54 - 55.

82. Корнилов Н. В. и др. Неспецифическая профилактика осложнений у ортопедических больных при плановом оперативном лечении / Н. В. Корнилов, В. И. Карпцов, К. А. Новоселов и др. // Амбулаторная травматолого-ортопедическая помощь. Новое в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы // Тезисы докладов. Часть I. - СПб. - Йошкар-Ола, 1994а. - С. 67 - 68.
83. Корнилов Н. В. и др. Неспецифическая профилактика осложнений у больных с патологией опорно-двигательной системы при плановом оперативном лечении: Методические рекомендации РосНИИТО им. Р. Р. Вредена; Сост. Н. В. Корнилов и др. - СПб: б/п, 1995. - 11 с.
84. Корнилов Н. В. и др. Подготовка пациентов к плановым ортопедическим операциям / Н. В. Корнилов, В. И. Карпцов, К. А. Новоселов и др. // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии / Материалы Республиканской научно-практической конференции. - М., 1995. - С. 134 - 135.
85. Корнилов Н. В., Шапиро К. И. К вопросу о показателе хирургической активности (в порядке дискуссии) // Ортопед., травматол. - 1991. - N 1. - С. 70 - 72.
86. Королюк И. П. Клиническое значение и лучевая диагностика остеопороза // Старшее поколение. - 1997. - N 2. - С. 32 - 35.
87. Красавина В. С., Зенкевич Г. Д. Состав кислых мукополисахаридов кости и ткани костной мозоли // Биохимия. - 1962. - N 2. - С. 279 - 285.
88. Красовская Г. П. Динамика отложения минеральных фосфатных солей в костную ткань в процессе приживления костного трансплантата // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1955. - N 11. - С. 37 - 40.
89. Кротенко М. В., Новоселов К. А., Аврунин А. С. Предоперационная подготовка пирогеналом при плановом оперативном лечении больных с патологией опорно-двигательного аппарата // Материалы VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. - Ярославль, 1993. - С. 397.
90. Кротенко М. В. и др. Влияние предоперационной подготовки пирогеналом при плановых оперативных вмешательствах на содержание в крови кортизола и антител к фосфолипидам / М. В. Кротенко, П. Г. Назаров, К. А. Новоселов и др. / Амбулаторная травматолого-ортопедическая помощь. Новое в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы / Тезисы докладов. Часть II. - СПб - Йошкар-Ола, 1994. - С. 58 - 59.
91. Крыжановский Г. Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. - М., 1973. - С. 20-34.
92. Крыжановский Г. Н. Расстройство нервной регуляции // Патология нервной регуляции функций. - М., 1987. - С. 5 - 42.
93. Кузькина С. А., Аврунин А. С. Возможные механизмы действия инсулинорецепторных комплексов и их влияние на развитие адаптационной перестройки организма при экстремальных воздействиях (аналитический обзор литературы) // Травматол. и ортопед. России. - 1995. - N 1. - С. 51 - 56.
94. Кульберг А. Я. Рецепторы клеточных мембран. - М.: Высшая школа, 1987. - 104 с.
95. Купер М., Керни Д., Шер И. Клетки иммунной системы. В- лимфоциты. Часть II // Иммунология. Т. 1. - М., 1987. - С.74 - 89.
96. Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. - М.: Медицина, 1996. - 207с.



97. Лебедев Д. А. Коллагеновые структуры - одна из информационных систем организма // Успехи совр. биол. - 1979. - N 4 - С. 36 - 39.
98. Летунов В. Н. Термодинамические аспекты теории адаптации // Труды Зоологического института АН СССР. - Л., 1987. - С. 31 - 40.
99. Ломакин М. С., Арцимович Н. Г. Сравнительные аспекты и функции индукторов пролиферации // Успехи совр. биол. - 1991. - N 3.- С. 429 - 443.
100. Лордкипанидзе Э. Ф. Этиологические и патогенетические факторы врожденного вывиха бедра в Грузии: Автореф. дисс. ...д-ра. мед. наук. - М., 1990. - 53 с.
101. Любарская С. Г., Грачева Н. К., Князева А. П., Старосельцева Л. К. Инсулинрецепторное взаимодействие на плазматических мембранах клеток печени и изолированных адипоцитах крыс при экспериментальном ожирении // Пробл. эндокринологии. - 1981. - N 1. - С. 66 - 71.
102. Макарова Е. П., Аврунин А. С., Андреев Б. В. Болеутоляющий и стресспротективный эффекты ГАМК-позитивных препаратов при длительном ноцептивном воздействии // Актуальные проблемы лекарственного обезболивания. - Л., 1989. - С. 95 - 103.
103. Макарова Е. П., Андреев Б. В. // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. - Л., 1984. - С. 80 - 89.
104. Малышев И. Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и роль в нем белков теплового шока: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - М., 1992. - 46 с.
105. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. Т. 2. - М.: Мир, 1993. - 415 с.
106. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс, профилактика. - М.: Наука, 1981. - 278 с.
107. Меерсон Ф. З. Адаптация организма к стрессовым ситуациям и предупреждение нарушений ритма сердца // Успехи физиол. наук. - 1987. - N 4. - С. 56 - 79.
108. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. - М.: Нурохиа medical ltd. 1993. - 331 с.
109. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: концепции долговременной адаптации. - М.: Дело, 1993. - 301 с.
110. Меерсон Ф.З. и др. Постстрессовая активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адаптационных реакциях организма / Ф.З.Меерсон, В.И.Павлова, Г.Т.Сухих и др. // Патол. физиол. и эксп. тер. - 1982. - N5. - С. 3 - 14.
111. Мельников В. Н. Адаптация как многоуровневый процесс // Адаптация и адаптогены. - Владивосток, 1977. - С. 21 - 27.
112. Микаелян Н. П. Изучение взаимодействия инсулина с его рецепторами в плазматических мембранах лимфоцитов при ожоговой травме у крыс // Вопр. мед. химии.- 1988. - N 5. - С. 96 - 98.
113. Микаелян Н. П. Влияние краш-синдрома на инсулинрецепторное взаимодействие в клетках // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1990.- Т.109, N 1.- С.23-25.
114. Модяев В. П. Гистохимическое и морфологическое изучение восстановления кости в эксперименте (при переломах, аутотрансплантации и использовании биологических каркасов): Автореф. дисс.....канд. мед. наук. - Л., 1966. - 53 с.
115. Музыкант Л. И. О фазе суперкомпенсации в динамике восстановительного процесса // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. - М., 1973. - С. 135 - 139.

116. Насонкин О. С., Дерябин И. И. Травматическая болезнь. - Л.: Медицина, 1987. - 301 с.
117. Никитин Г. Д., Митюнин Н. К., Грязнухин Э. Г. Множественные и сочетанные переломы костей. - Л.: Медицина, 1983. - 264 с.
118. Новожилов А. П., Плужников Н. Н., Новиков В. С. Механизмы клеточной смерти: проблемы и перспективы // Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996. - С. 9 - 29.
119. Ньюмен У., Ньюмен М. Минеральный матрикс кости. - М: Иностранная литература, 1961. - 270 с.
120. Омеляненко Н. П. Интерстициальное пространство костного вещества (в компактной костной ткани). Формирование волокнистых структур в костном матриксе регенерата // Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. - М., 1996. - С. 13 - 20.
121. Панина Л. Е., Маянская Н. Н. Лизосомы, их роль в адаптации и восстановлении. - Новосибирск: Наука, 1987. - 198 с.
122. Погожев И. Б. Вычислительные процессы и системы. - М.: Наука. 1985. - 165 с.
123. Покалев Г. М. и др. Биохимические критерии адекватности организма к гипоксии и их применение для разработки методики тренирующей терапии / Г. М. Покалев, Е. М. Хватова, Г. Б. Фомина и др. // Патол. физиол. и экспер. тер. - 1988. - N 4 - С. 48 - 51.
124. Предтеченский В. Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. - М.: Медицина, 1964. - 580 с.
125. Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И. Анатомия человека. - Л.: Медицина, 1974. - 671 с.
126. Прохончуков А. А., Жижина Н. А., Тигронян Р. А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии // Проблемы космической биологии. Т. 49. - М., 1984. - С. 136-162.
127. Пяткин В. П., Бутенко Г. Е., Пяткина Л. И. Синхронизация циркадных ритмов - критерий адаптированности // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях / Тезисы докладов III Всесоюзной конференции. - Новосибирск, 1981. - С. 6 - 7.
128. Ревелл П. А. Патология кости. - М.: Медицина, 1993. - 267 с.
129. Редькин Ю. В. и др. Инсулиндепонирующая функция эритроцитов периферической крови у крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму / Ю. В. Редькин., Л. В. Полуэктов., М. П. Тагильцева. и др. // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1985. - N 1. - С. 17 - 19.
130. Ролевич И. Б. Влияние перелома кости на биохимические процессы в костной ткани // Ортопед., травматол. - 1979. - N 9. - С 47-52.
131. Романов Ю. А. Временная организация как принцип биологической организации // Фактор времени в функциональной организации деятельности живых систем. - Л., 1980. - С. 9 - 14.
132. Савельев В. И., Родюкова Е. Н. Трансплантация костной ткани. - Новосибирск: Наука, 1992. - 218 с.
133. Свешников А. А., Офицерова И. В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования // Ортопед., травматол. - 1986. - N 2. - С. 67-70.

134. Северин М. В., Юшков Б. Г., Ястребов А. П. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. - Екатеринбург: УрГМИ, 1993. - 185 с.
135. Селезнев С. А. Патогенез травматического шока и болезнь размождения // Патология физиология экстремального состояния. - М. - 1973. - С. 71 - 106.
136. Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. - М.: Медгиз, 1960. - 176 с.
137. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ. - М.: Медицина, 1987. - 400 с.
138. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань. - М.: Медицина, 1981. - 312 с.
139. Силберг Р., Хаслер М., Силберг М. Изменение суставного хряща карликовой мыши при действии инсулина (электронно-микроскопическое исследование) // Механизмы регенерации костной ткани. - М. 1972. - С. 211 - 218.
140. Слущкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной костной ткани. - Л.: Медицина, 1969 - 375 с.
141. Слущкий Л. И., Севастьянова Н. А. Органический матрикс кости: новые биохимические данные // Ортопед., травматол. - 1986. - N 8. - С. 69-78.
142. Смирнов А. М., Аврунин А. С. Пространственно-временная организация минерального обмена в бедренной кости при переломе // Циклические процессы в природе и обществе. Вып. 3. М., 1994. -- С. 74-75.
143. Сорокин А. В. Пирогены. - Л.: Медицина, 1965. - 173 с.
144. Софронов Г. А. и др. Возможные пути влияния химических агентов и ионизирующих излучений на процессы апоптоза / Г. А. Софронов, Н. Н. Пшенкина, Ю. Ю. Ивницкий и др. // Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996 - С. 209 - 217.
145. Старосельцева Л. К. Рецепторы инсулина и механизм действия инсулина в организме // Пробл. эндокринологии. - 1974. - N 5. - С. 108 - 113.
146. Степанова С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. - М.: Наука, 1986. - 239 с.
147. Стрелков Р. Б. и др. Повышение сопротивляемости организма к различным экстремальным факторам с помощью нормобарической гипоксической стимуляции / Р. Б. Стрелков, А. Г. Белых, Ю. М. Караш и др. // Вестн. АМН СССР. - 1988. - N 5. - С. 77 - 80.
148. Стручков Ю. В. Прогнозирование и профилактика послеоперационных нарушений // Хирургия. - 1987. - N 7. - С. 119 - 123.
149. Суджян А. В. и др. Роль парентерального питания в стрессовых ситуациях / А. В. Суджян, Г. Г. Кныров, Р. А. Шекоян и др. // Современные проблемы регенерации. - Йошкар-Ола, 1980. - С. 191 - 195.
150. Сутковой Д. А., Барабой В. А. Некоторые показатели энергетического обмена у крыс при иммобилизационном стрессе и влиянии адаптации к высокогорью // Докл. АН УССР. Сер. Б. Геол. хим. и биол. науки. - 1985. - N 2. - С. 76 - 78.
151. Сухих Г. Т. и др. Влияние интерферона и его индуктора, заключенного в липосомы, на восстановление активности естественных киллеров после иммобилизационного стресса / Г. Т. Сухих, Ф. З. Меерсон, Л. В. Ванько и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. - 1984. - N 11. - С. 81 - 84.
152. Сушельницкий С. И., Якимович И. А., Стойка Р. С. Синергизм стимулирующего влияния трансформирующего фактора роста ( и инсулина на субстратнезависимую пролиферацию клеток линии CHO-719 // Цитология. - 1993. - N 8. - С. 47 - 51.

153. Твердохлиб В. П. и др. Адаптация прерывистой гипоксией с целью профилактики метаболических нарушений при эмоционально-болевым стрессе / В. П. Твердохлиб, Г. Т. Лобанова, Н. Д. Архипова и др. // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях / Тезисы докладов III Всесоюзной конференции. Т.2. - Новосибирск, 1981. - С. 157 - 158.
154. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. - М.: Мир, 1989. - 656 с.
155. Тимошин С. С. Влияние пирогенала на митотическую активность клеток некоторых видов эпителия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Махачкала, 1971. - 17 с.
156. Тимошин С. С. Биологическая роль реактивного торможения митозов при стрессе // *Арх. патол.* - 1983. - N 4. - С. 83 - 87.
157. Тихонова Н. Е. и др. Изменение рецепторного связывания дексаметазона и инсулина клетками крови у крыс после введения гидрокортизона в раннем постнатальном онтогенезе / Н. Е. Тихонова, Г. Ш. Татарина, С. Г. Пивина и др. // *Пробл. эндокринол.* - 1991. - N 2. - С. 31 - 40.
158. Ткаченко С. С. Травматическая болезнь (К итогам дискуссии) // *Травматол., ортопед.* - 1990. - N 10. - С. 56 - 59.
159. Торбенко В. П., Касавина Б. С. Функциональная биохимия костной ткани. - М.: Медицина, 1977. - 272 с.
160. Уотерман Т. Теория систем и биология. Точка зрения биолога // *Теория систем и биология.* - М., 1971. - С. 7 - 58.
161. Учитель И. Я., Хасман Э. Л. О механизме адьювантного действия пирогенала / / Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. - М., 1964. - С. 10 - 11.
162. Ушаков И. Б. и др. Радиопротекторы и гипоксия: механизмы комбинированной защиты / И. Б. Ушаков, М. М. Абрамов, Л. Л. Хунданов и др. - СПб.: Политика. Конверсия, 1996. - 151 с.
163. Федоров В. И. Рост, развитие и продуктивность животных. - М.: Колос, 1973. - 272 с.
164. Фель В. Я. Нарушение цитодифференцировки при малигнизации и проблема иммунного надзора. - Л.: Наука, 1977. - 184 с.
165. Финнеан Дж, Колмэн Р., Митчелл Р. Мембраны и их функции в клетке. - М.: Мир, 1977. - 200 с.
166. Фишкин В. И., Львов, С. Е., Удальцов В. Е. Региональная гемодинамика при переломах костей. - М.: Медицина, 1981. - 184 с.
167. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. - М.: Медицина, 1995. - 299 с.
168. Фурлуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. - Кишинев: Штинница, 1986. - 238 с.
169. Хадхазы Ч., Дедух Н. В. Влияние инсулина на дифференцировку хряща *in vitro* / / *Бюлл. exper. биол. и мед.*-1988.- N 2. - С. 219 - 221.
170. Хит Д., Маркс С. Дж. Нарушение обмена кальция. - М.: Медицина, - 1985. - 334 с.
171. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань // *Гистология.* Т. 3. - М., 1983. - С. 19 - 131.
172. Цибин Ю. Н. Что такое травматическая болезнь? (По поводу статьи И. А. Ерохина) // *Вестн. травматол. и ортопед.* - 1994. - N 3. - С. 41.

173. Циган В. Н. и др. Роль апоптоза в патогенезе и лечении заболеваний / В. Н. Циган, Д. В. Булавин, А. Т. Марьянович и др. // Программированная клеточная гибель. - СПб., 1996. - С. 105 - 120.
174. Чаклин В. Д. Переломы костей и их лечение. - Свердловск: Свердловское областное издание, 1936. - 197 с.
175. Шапиро К. И. Социально-гигиеническое изучение и обоснование системы организации специализированной ортопедической помощи взрослому городскому населению: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - Л., 1987. - 35 с.
176. Шапиро К. И., Москалев В. П., Григорьев А. М. Частота заболеваний крупных суставов у взрослого населения Санкт-Петербурга // Тезисы докладов Областной научно-практической конференции. - СПб., 1995. - С. 27 - 28.
177. Шапот В. С. О проявлениях и механизмах системного действия опухоли на организм // Патол. физиол. и экпер. тер. - 1974. - Вып. 3. - С. 3-12.
178. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. - М.: Медицина, 1975. - 96 с.
179. Швырев Н. И. Соматотропная активность гипофиза при травматической болезни: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. - Л., 1980. - 15 с.
180. Шехтер А. Б., Серов В. В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Арх. патол.- 1991. - N 7. - С. 7 - 14.
181. Эшби У. Р. Конструкция мозга. - М., Мир, 1962. - 398 с.
182. Эшби У. Р. Теоретико-множественный подход к механизму и гомеостазису // Исследования по общей теории систем. - М., 1969. - С. 398 - 323.
183. Aarden E. et al. Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro / E. Aarden, P. Nijweide, A. van der Plas et al. // Bone. - 1996. - V. 18, N 4. - P. 305 - 313.
184. Aarden E., Burger E., Nijweide P. Function of osteocytes in bone // J. Cell Biochem. - 1994. - V. 55, N 3. - P. 287 - 299.
185. Aarden E., Wassenaar A., Alblas M. Immunocytochemical demonstration of extracellular matrix proteins in isolated osteocytes// Histochem. Cell Biol. - 1996. - V. 106, N 5. - P.495 - 501.
186. Abrahmsen J., Eldar S. Acute cholecystitis after orthopaedic operations // Int. Orthop. - 1988. - V. 12, N 1. - P. 93 - 95.
187. Accounting for perioperative deaths // Lancet. - 1987. - V. 2, N 8572. - P. 1369 - 1371.
188. Ajubi N. et al. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes, a cytoskeleton-dependent process / N. Ajubi, J. Klein-Nulend, P. Nijweide et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1996. - V. 225, N 1. - P. 62 - 68.
189. Akamine A, Kimura R, Maeda K. Implanted bone particles induce osteoclast development in the presence of osteoblast lineage cells // Bone. - 1994. - V. 15, N 3. - P. 343 - 349.
190. Almahbobi G., Korn M., Hall F. Calcium/calmodulin induces phosphorylation of vimentin and myosin light chain and cell rounding in cultured adrenal cells // Eur. J. Cell Biol. - 1994. - V. 63, N 2. - P. 307-15.
191. Archer J. A. et al. Insulin receptors in human circulating lymphocytes: application to the study of insulin resistance in man / J. A. Archer, P. Gorden, J.R. Gavin et al. // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. - 1973. - V. 36, N 4. - P. 627 - 633.
192. Arnett T.R., Spowage M. Modulation of the resorptive activity of rat osteoclasts by small changes in extracellular pH near the physiological range // Bone. - 1996. - V. 18, N 3. - P. 277 - 279.

193. Arold R., Newton A. Inhibition of the insulin receptor tyrosine kinase by sphingosine // *Biochemistry*. - 1991. - V.30, N 31. - P. 7747 - 7754.
194. Ashurst D. Collagens synthesized by healing fractures // *Clin. Orthop.* - 1990. - N 255. - P. 273 - 283.
195. Baron R. Molecular mechanisms of bone resorption // *Acta Orthop. Scand.* - 1995. - V. 66, Suppl. 266. - P. 66 - 76.
196. Baud C., Aulk E. Osteocyte differential count in normal human alveolar bone // *Acta Anat.* - 1971. - V. 78, N 3. - P. 321 - 327.
197. Baxter J., Funder J. Hormon receptor // *New. Engl. J. Med.* - 1979. - V. 301, N 6. - P. 1149 - 1161.
198. Baylink D., Wergedal J. Bone formation by osteocytes // *Am. J. Physiol.* - 1971. - V. 221, N 3. - P. 669 - 678.
199. Becker A. et al. Differences in bone mineral density during long-term glucocorticoid therapy / A. Becker, E. Kornely, R. Santen et al. // *World Congress on Osteoporosis. Abstracts-on-disk. Amsterdam.* - 1996.
200. Beck-Nielsen H., Pedersen O. Degradation and glucose metabolism in human monocytes // *Diabetologia.* - 1979. - V. 17, N 2. - P. 77 - 84.
201. Bennet G., Custrecasas P. Insulin receptor of fat cells in insulin resistant metabolic states // *Science.* - 1972. - V. 176, N 4036. - P. 805 - 806.
202. Bergentz S. Incidence of thromboembolism in association with surgical and medical diseases // *Acta Chir. Scand.* - 1988. - V. 543, Suppl. - P. 10 - 14.
203. Bergqvist D. Concluding remarks and remaining problems on thromboprophylaxis / *Acta Chir. Scand.* - 1988. - V. 543, Suppl. - P. 48 - 51.
204. Berhanu P., Olefsky J. Photoaffinity labelling of insulin receptor in viable cultured human lymphocytes. Demonstration of receptor shredding and degradation // *Diabetes.* - 1982. - V. 31, N 4. - P. 410 - 417.
205. Bernard B. A. Ca<sup>++</sup> binding alcalin phosphatase in mechanism of calcification // *Calcium regulation and bone metabolism. Basis and clinical aspects.* - 1987. - V. 9. - P. - 413 - 418.
206. Berquist T. Fracture healing // *Imaging of Orthopedic Trauma.* - Lond., 1991. - P. 39 - 83.
207. Bertoli A. et al. Differences in insulin receptors between men and menstruating women and influence of sex hormones of insulin binding during the cycle / A. Bertoli, R. De Pirro, A. Fusco et al. // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* - 1989. - V. 50, N 2. - P. 246 - 250.
208. Bhargava U. et al. Ultrastructural analysis of bone modules formed in vitro by isolated fetal rat calvaria cells / U. Bhargava, M. Bar-Lev, C. Bellows et al. // *Bone.* - 1988. - V. 9, N 3. - P. 155 - 163.
209. Bigi A. et al. The role of magnesium on the structure of biological apatites/ A. Bigi, E. Foresti, R. Gregorini et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1992. - V. 50, N 5. - P. 439 - 444.
210. Bikle D. et al. Altered skeletal pattern of gene expression in response to spaceflight and hindlimb elevation/ D. Bikle, J. Harris, B. Halloran et al. // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 267, N 6 (Pt 1). - P. E.822 - E.827.
211. Binhorn G. et al. The osteogenic response to distant skeletal injury/ G. Binhorn, V. Devlin, J. Warman et al. // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1990. - V. 72-A, N 9. - P. 1374 - 1378.

212. **Bisballe S.** et al. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: interrelations between **biochemical** markers of bone remodelling, vitamin D metabolites, and bone **histomorphometry** / S. Bisballe, E. Eriksen, F. Melsen et al. // *Gut*. - 1991. - V. 32, N 11. - P. 1303 - 1307.
213. **Blair H.**, Schlesinger P., Ross F. Recent advances toward understanding osteoclast **physiology** // *Clin Orthop*. - 1993. - N 294. - P. 7 - 22.
214. **Bonucci E.** The organic-inorganic relationships in bone matrix undergoing osteoclastic **resorption** // *Calcif. Tiss. Res.* - 1974. - V. 16, N 1. - P. 13 - 36.
215. **Bonucci E.** New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts // *Clin. Orthop*. - 1981. - N 158. - P. 252 - 269.
216. **Bonucci E.**, Silvestrini G. Ultrastructure of the organic matrix of embryonic avian **bone** after en bloc reaction with various electron-dense 'stains' // *Acta Anat.* - 1996. - V. 156, N 1. - P. 22 - 33.
217. **Boskey A.**, Maresca M., Wikstrom B. Hydroxyapatite formation in the presence of **proteoglycans** of reduced sulfate content: studies in the brachymorphic mouse // *Calcif. Tiss. Int.* - 1991. - V. 49, N 6. - P. 389 - 393.
218. **Brandesky J.**, Shermaan M., Lenet M. Compression: is it necessary for bone healing? // *J. Foot Surg.* - 1989. - V. 28, N 5. - P. 425 - 428.
219. **Bresford J.** Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow // *Clin. Orthop*. - 1989. - N 240. - P. 270 - 280.
220. **Brighton C.**, Hant R. Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1991. - V. 73-A, N 6. - P. 832 - 847.
221. **Britto J.** et al. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone **resorption** / J. Britto, A. Fenton, W. Holloway et al // *Endocrinology*. - 1994. - V. 134, N 1. - P. 169 - 176.
222. **Buckwalter J.** et al. Bone biology (Part I. Structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization) / J. Buckwalter, M. Glimcher, R. Cooper et al. // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1995(a). - V. 77-A, N 8. - P. 1256 - 1275.
223. **Buckwalter J.** et al. Bone biology (Part II. Formation, form, modelling, remodelling and regulation of cell function) / J. Buckwalter, M. Glimcher, R. Cooper et al. // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1995(b). - V. 77 -A, N 8. - P. 1276 - 1289.
224. **Bumba J.**, Novak K., Kusak I. Biochemical symptoms of catabolism // *Scripta Med.* - 1983. - V. 56, N 1. - P. 155 - 161.
225. **Canalis E.** Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae // *Endocrinology*. - 1983 - V. 112, N 3. - P. 931 - 939.
226. **Caplan A.** Bone development and repair // *BioEssays*. - 1987. - V. 6, N 4. - P. 171 - 179.
227. **Carson D.** et al. Osteopenia and phenylketonuria / D. Carson, L. Greeves, L. Sweeney et al. // *Pediatr. Radiol.* - 1990. - V. 20, N 8. - P. 598 - 599.
228. **Caswell A.**, Russell R. Evidence that ecto-nucleoside-triphosphate pyrophosphatase serves in the generation of extracellular inorganic pyrophosphate in human bone and articular cartilage // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1988. - V. 966, N 3. - P. 310 - 317.
229. **Caverzasio J.**, Bonjour J. Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism // *Kidney Int.* - 1996. - V. 49, N 4. - P. 975 - 980.

230. Chole R. Differential osteoclast activation in endochondral and intramembranous bone // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* - 1993. - V. 102, N 8 (Pt 1). - P. 616 - 619.
231. Chorev M. et al. Approach to discovering novel therapeutic agents for osteoporosis based on integrin receptor blockade / M. Chorev, R. Dresner, Y. Pollak et al. // *Eshel Biopolymers.* - 1995. - V. 37, N 6. - P. 367 - 375.
232. Christiansen G., Riis B. Is it possible to predict the fast bone loser just after the menopause // *Bone and Mineral Research.* - Amsterdam, 1989. - P. 317 - 332.
233. Civitelli R. Cell-cell communication in bone // *Calcif. Tiss. Int.* - 1995. - V. 56, Suppl. 1. - P. S.29 - S.31.
234. Cuatrecasas P. Insulin-receptor interactions in adipose tissue cells: direct measurement and properties // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 1971. - V. 68, N 6. - P. 1264 - 1268.
235. Dean D. et al. Matrix vesicles produced by osteoblast-like cells in culture become significantly enriched in proteoglycan-degrading metalloproteinases after addition of beta-glycerophosphate and ascorbic acid / D. Dean, Z. Schwartz, L. Bonewald et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1994. - V. 54, N 5. - P. 399 - 408.
236. Dekel S., Lenthall G., Francic M. Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture: An experimental study in rabbit // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1981. - V. 63-B, N 1. - P. 185 - 192.
237. De Meyts P., Bianco A., Roth J. Site-site interaction among insulin receptor: characterization of the negative cooperativity // *J. Biol. Chem.* - 1976. - V. 251, N 7. - P. 1877 - 1888.
238. De Pirro R. et al. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women / R. De Pirro, A. Fusco, A. Bertoli et al. // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* - 1978. - V. 47, N 6. - P. 1387 - 1389.
239. Dietrich J. et al. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro. Effect of parathyroid hormone and calcitonin / J. Dietrich, E. Canalis, D. Maina et al. // *Endocrinology.* - 1976. - V. 98, N 4. - P. 943 - 949.
240. Dietrich J. et al. Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro / J. Dietrich, E. Canalis, D. Maina et al. // *Endocrinology.* - 1979. - V. 104. - N 3. - P. 715 - 721.
241. Diss D., Greenstein B. Insulin receptors on *Xenopus lae-vis* oocytes: effects of injection of ob/ob mouse liver mRNA // *J. Cell. Sci.* - 1991. - V. 100, N 1. - P. 167 - 173.
242. Duncan R., Hruska K. Chronic, intermittent loading alters mechanosensitive channel characteristics in osteoblast-like cells // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 267, N 6 (Pt 2). - P. F909-F916.
243. Dunstan C. et al. Bone death in hip fracture in the elderly / C. Dunstan, R. Evans, E. Hills et al. // *Calcif Tiss. Int.* - 1990. - V. 47, N 5. - P. 270 - 275.
244. Dutta-Roy A., Kahn N., Sinha A. Interaction of receptor for prostaglandine / prostacyclin and insulin in human erythrocytes and platelets // *Life Sci.* - 1991. - V. 49, N 16. - P. 1129 - 1139.
245. Einhorn T. Enhancement of fracture-healing // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1995. - V. 77-A, N 6. - P. 940 - 956.
246. Einhorn T. et al. The osteogenic response to distant skeletal injury / T. Einhorn, G. Simon, V. Devlin et al. // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1990. - V. 72-A, N 9. - P. 1374 - 1378.
247. Eiseman B., Schroter G. Die Immundepression als eine Reaktion auf Operationen. Ihre Bedeutung fur postoperative Infektionen // *Zbl. Chir.* - 1987. - Bd. 112, N 14. - S. 873 - S.884.



248. Elmqvist A., Katchburian M., Katchburian E. Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption // *Calcif. Tiss. Int.* - 1990. - V. 46, N 4. - P. 239 - 245.
- Engel J. et al. Calcium binding domains and calcium-induced conformational transition of SPARC/BM-40 / osteonectin, an extracellular glycoproteins expressed in mineralized and nonmineralized tissues / J. Engel, W. Taylor, M. Paulsson et al. // *Biochemistry.* - 1987. - V. 26, N 22. - P. 6958 - 6965.
250. Epps C. H. (ed.) Complications in orthopaedic surgery. - Phila.: Lippincott Co., 1978. - 1206 p.
251. Eriksen E. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: Three dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease // *Endocrine Rev.* - 1986. - V. 7, N 4. - P. 379 - 408.
252. Eriksen E., Langdahl B. Bone changes in metabolic bone disease // *Acta Orthop. Scand.* - 1995. - V. 66, Suppl 266. - P. 195 - 201.
253. Everts V., Hoeben K., Beertsen W. The release of tissue inhibitor of metalloproteinases by calvarial bone explants and its immunolocalization // *Bone Miner.* - 1993. - V. 22, N 1. - P. 43 - 55.
254. Eyres K., Kanis J. Bone loss after tibial fracture // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1995. - V. 77 -B, N 3. - P. 473 - 478.
255. Fabry M., Brandenburg D. Analysis of the human insulin receptor // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* - 1992. - V. 373, N 9. - P. 915 - 923.
256. Farrow S.C. Epidemiology in anaesthesia. II Factors affecting mortality in hospital / *Brit. J. Anaesth.* - 1982. - V. 54, N 8. - P. 811 - 817.
257. Fehlmann M. et al. Internalized insulin receptors are recycled to the cell surface in rat hepatocytes / M. Fehlmann, J.-Louis Carpentier, E. Van Obberghen et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1982. - V. 79. - P. 5921 - 5925.
258. Fiorelli G. et al. Characterization and function of the receptor for IGF-I in human preosteoclastic cells / G. Fiorelli, L. Formigli, S. Zecchi-Orlandini et al. // *Bone.* - 1996. - V. 18, N 3. - P. 269 - 276.
259. Fisher L., Termine J. Noncollagenous proteins influencing the local mechanisms of calcification // *Clin. Orthop.* - 1985. - N 200. - P. 362 - 385.
260. Flint D. Went D. Insulin binding to rat mammary-gland Golgi membranes // *Biochem. Soc. Trans.* - 1981. - V. 9. - P. 469 - 471.
261. Franceschi R., Wilson J., Dixon S. Requirement for Na(+)-dependent ascorbic acid transport in osteoblast function // *Am. J. Physiol.* - 1995. - V. 268, N 6 (Pt 1). - P. 1430 - 1439.
262. Fraser J. et al. Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae / J. Fraser, M. Helfrich, H. Wallace et al. // *Bone.* - 1996. - V. 19, N 3. - P. 223 - 226.
263. Fratzl P. et al. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering / P. Fratzl, N. Fratzl-Zelman, K. Klaushofer et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1991. - V. 48, N 6. - P. 407 - 413.
264. Frayn K. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis // *Clin. Endocr.* - 1986. - V. 24, N 5. - P. 577 - 599.
265. Freychet P. et al. Insulin interactions with liver plasma membranes. Independence of the hormones and its degradation / P. Freychet, C. Kahn, J. Roth et al. // *J. Biol. Chem.* - 1972. - V. 247, N 12. - P. 3953 - 3961.

266. Friedman J., Au W., Raisz L. Responses of fetal rat bone to thyrocalcitonin in tissue culture // *Endocrinology*. - 1968. - V. 82, N 1. - P. 149 - 156.
267. Fries W. et al. Effect of experimental colitis on bone metabolism in the rat / W. Fries, D. Giacomini, M. Plebani et al. // *Digestion*. - 1994. - V. 55, N 4. - P. 229 - 233.
268. Frost H. *Mathematical elements of lamella bone remodelling*. - Springfield: Thomas books, 1964. 127 p.
269. Frost H. The biology of fracture healing (part I) // *Clin. Orthop.* - 1989. - N 248. - P. 283 - 293.
270. Fujisawa R., Nodasaka Y., Kuboki Y. Further characterization of interaction between bone sialoprotein and collagen // *Calcif Tiss. Int.* - 1995. - V. 56, N 2. - P. 140 - 144.
271. Fukuoka H. et al. Metabolic turnover of bone and peripheral monocyte release of cytokines during short-term bed rest / H. Fukuoka, M. Kiriyaama, Y. Nishimura et al. // *Acta Physiol. Scand.* - 1994. - V. 616 (Suppl.). - P. 37 - 41.
272. Fuller K., Owens J., Chambers T. Macrophage inflammatory protein-1 alpha and IL-8 stimulate the motility but suppress the resorption of isolated rat osteoclasts // *J. Immunol.* - 1995. - V. 154, N 11. - P. 6065 - 6072.
273. Gambhir K., Archer J., Carter L. Insulin radioreceptor assay for human erythrocytes // *Clin. Chem.* - 1977. - V. 23, N 9. - P. 1590 - 1595.
274. Gambhir K. et al. Characteristics of human erythrocyte insulin receptors / K. Gambhir, J. Archer, C. Bradley et al. // *Diabetes*. - 1978. - V. 27, N 7. - P. 701 - 708.
275. Gavin J., Buell D., Roth J. Water-soluble insulin receptor from human lymphocytes / *Science*. - 1972. - V. 178. - P. 168 - 169.
276. Giercksky K., Danielsen S., Revhaug A. Prediction of postoperative complications / *Scand. J. Gastroenterol.* - 1988. - V. 149 (Suppl.). - P. 69 - 73.
277. Gluck R. Preoperative and postoperative medical evaluation of surgical patients // *Am. J. Surg.* - 1988. - V. 155, N 6. - P. 730 - 734.
278. Gohel A., Hand A., Gronowicz G. Immunogold localization of beta 1-integrin in bone: effect of glucocorticoids and insulin-like growth factor I on integrins and osteocyte formation // *J. Histochem. Cytochem.* - 1995. - V. 43, N 11. - P. 1085 - 1096.
279. Goid J. Comparison of insulin binding proteins in plasma and nuclear membranes of obese and lean mouse liver // *J. Receptor. Res.* - 1981. - V. 2, N 2. - P. 5 - 6.
280. Goldfine I. Interaction of insulin, polypeptide hormones and growth factors with intracellular membranes // *Biochim., Biophys. Acta.* - 1981. - V. 650, N 6. - P. 53 - 67.
281. Goldfine I. et al. Entry of insulin into target cells in vitro and in vivo / I. Goldfine, B. Kris, K. Wond et al. // *Receptor-mediated binding and internalization of toxins and hormones*. - N.Y., 1981. - P. 233 - 250.
282. Goldfine I., Caro J. The molecular mechanisms of insulin action // *Insulin action*. - N.Y., 1989. - P. 11 - 22.
283. Goldhaber P., Rabadjija L. H<sup>+</sup> stimulation of cell-mediated bone resorption in tissue culture // *Am. J. Physiol.* - 1987. - V. 253, N 1 (Pt. 1). - P. E90-98.
284. Goransson H. et al. Histology and histomorphology of bone regeneration after experimental injuries / H. Goransson, H. Patiala, M. Linden et al. // *Ann. Chir. Gynaecol.* - 1992. - V. 81, N 1. - P. 58 - 65.
285. Gowen M., Hundy G. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon gamma on bone resorption in vitro // *J. Immunol.* - 1986. - V. 136, N 7. - P. 2478 - 2482.

286. Grano M. et al. Extracellular Ca<sup>++</sup> sensing is modulated by pH in human osteoclast-like cells in vitro / M. Grano, R. Faccio, S. Colucci et al. // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 267, N 4 (Pt 1). - P. 961 - 968
287. Grigoriadis A. et al. c-Fos: a key regulator of osteoclast-macrophage lineage determination and bone remodeling / A. Grigoriadis, Z. Wang, M. Cecchini et al. // *Science.* - 1994. - V. 266, N 5184. - P. 443 - 448.
288. Groggaard B., Gerdin B., Reikeras O. The polymorphonucleus leukocyte: has it a role in fracture healing? // *Arch. Orthop. Trauma Surgery.* - 1990. - V. 109, N 5. - P. 268 - 271.
289. Grundnes O., Reikeras O. Effect of physical activity on muscle and bone blood flow after fracture // *Acta Orthop. Scand.* - 1991. - V. 62, N 1. - P. 67 - 69.
290. Hall D. [1970] - цит. по Лаврищевой Г.И., Оноприенко Г.А., 1996.
291. Hall T. et al. The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption / T. Hall, M. Schaeublin, H. Jeker et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1995. - V. 207, N 1. - P. 280-287.
292. Hancox N. The osteoclast // *The Biochemistry and Physiology of Bone.* V.1. - Lond.- N. Y., 1972. - P. 45 - 67.
293. Hanjoong J. et al. Identification, partial purification, and characterization of two guanosine tri-phosphate-binding proteins associated with insulin receptors / J. Hanjoong, Y. Bong, W. Harold et al. // *Endocrinology.* - 1992. - V. 131, N 6. - P. 2855 - 2862.
294. Hardy A. Demineralized bone matrix- induced osteogenesis // *Clin. Orthop.* - 1984. - N 188. - P. 239 - 246.
295. Harrigan T., Hamilton J. Bone strain sensation via transmembrane potential changes in surface osteoblasts: loading rate and microstructural implications // *J. Biomech.* - 1993. - V 26, N 2. - P. 183 - 200.
296. Harris W., Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease // *New Engl. J. Med.* - 1969. - V. 280, N 4. - P. 193 - 202.
297. Hayden J., Mohan S., Baylink D. The insulin-like growth factor system and the coupling of formation to resorption // *Bone.* - 1995. - V.17, N 2 (Suppl). - P. 93S - 98S.
298. Hentunen T. et al. Osteoclast recruiting activity in bone matrix/ T. Hentunen, N. Cunningham, O. Vuolteenaho et al. // *Bone Miner.* - 1994. - V. 25, N 3. - P. 183 - 198.
299. Heitemeyer U., Claes L., Heierholzer G. Significance of postoperative stability for bony repairment of comminuted fractures // *Arch. Orthop. Trauma Surgery.* - 1990. - V. 109, N 3. - P. 144 - 149.
300. Helfrich M. et al. Beta 1 integrins and osteoclast function: involvement in collagen recognition and bone resorption / M. Helfrich, S. Nesbitt, P. Lakkakorpi et al. // *Bone.* - 1996. - V. 19, N 4. - P. 317 - 328.
301. Henricson A., Hulth A., Johnel O. The cartilaginous fracture callus in rats // *Acta Orthop. Scand.* - 1987. - V. 58, N 3. - P. 244 - 248.
302. Herring G. Methods for the study of glycoproteins and proteoglycans of bone using bacterial collagenase. Determination of bone sialoprotein and chondroitin sulfate // *Calcif. Tiss. Res.* - 1977. - V. 24, N 1. - P. 29 - 36.
303. Hill G. Malnutrition and surgical risk: guidelines for nutritional therapy // *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* - 1987. - V. 69, N 6. - P. 304 - 305.

304. Hirakawa K. et al. Localization of the mRNA for bone matrix proteins during fracture healing as determined by in situ hybridization / K. Hirakawa, S. Hirota, T. Ikeda et al. // *J. Bone Miner Res.* - 1994. - V. 9, N 10. - P. 1551 - 1557.
305. Hirner A., Haring R., Witton B. Preoperatives Risiko der Gallenchirurgie // *Langehbecks Arch. Chir.* - 1987. - Bd. 372. - S. 862.
306. Hirsch P., Munson L. Thyrocalcitonin // *Physiol. Rev.* - 1969. - V. 49, N 3. - P. 548 - 622.
307. Holland P. et al. In vivo expression of mRNA for the Ca-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by in situ hybridization / P. Holland, S. Harpes., J. McVey et al. // *J. Cell Biol.* - 1987. - V. 105, N 1. - P. 473 - 478.
308. Holliday L., Dean A., Lin R. NO concentrations inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures by cGMP-dependent mechanism / L. Holliday, A. Dean, R. Lin // *Am. J. Physiol.* - 1997. - V. 272, N 3 (Pt. 2). - P. F283 - F291.
309. Hopfer F. Der Einfluss des Lebensalters auf die Häufigkeit postoperativer Wundinfektionen // *Zbl. Chir.* - 1988. - Bd. 113, H. 15. - S. 968 - 972.
310. Horeysek G., Syring J., Monnich D. Postoperative Wundinfektion in der Chirurgie - eine prospektive Studie // *Akt. Chir.* - 1988. - Bd. 23, H. 1. - S. 14 - 16.
311. Horowitz M. et al. Parathyroid hormon and lipopolysaccharide stimulate isolated murine osteoblast-like cells to secrete granulocyte-macrophage colonistimulating factor / M. Horowitz, D. Coleman, T. Kupper et al. // *J. Bone Min. Res.* - 1987. - V. 2, Suppl. 1. - P. A.234 - A337.
312. Horton M. Interactions of connective tissue cells with the extracellular matrix // *Bone.* - 1995. - V. 17, N 2 (Suppl) - P. 51S - 53S.
313. Hu D., Hoyer J., Smith J. Ca<sup>++</sup> suppresses cell adhesion to osteopontin by attenuating binding affinity for integrin alpha v beta 3 // *J. Biol. Chem.* - 1995. - V. 270, N 17. - P. 9917 - 9925.
314. Hughes D. et al. Integrin expression in primary bone and cartilage tumors / D. Hughes, D. Salter., J. Godolphin et al. // *J. Pathol.* - 1993. - V. 170 (Suppl:412A). - P. 65A-89A
315. Hulthenby K. et al. Ultrastructural immunolocalization of osteopontin in metaphyseal and cortical bone / K. Hulthenby, F. Reinhold, A. Oldberg et al. // *Matrix.* - 1991. - V. 11, N 3. - P. 206 - 213.
316. Hulth A., Olerud S. Early fracture callus in normal and cortisone treated rats // *Acta Orthop. Scand.* - 1964. - V. 34, N 1. - P. 3 - 11.
317. Hut T.K. Surgical wound infections: an overview // *Amer. J. Med.* - 1981. - V. 70, N 3. - P. 712 - 718.
318. Hyldebrandt N., Damholt W., Nordentoft E. Investigation of the cellular response to fracture assessed by autoradiography of the periosteum // *Acta Orthop. Scand.* - 1974. - V. 45, N 2. - P. 175 - 181.
319. Ignatov Y., Andreev B., Galustyan G. // *Drug Dependence and Emotional Behavior.* - N. Y. 1986. - P. 236 - 259.
320. Ingram R. et al. Paget's disease is associated with changes in the immunohistochemical distribution of noncollagenous matrix proteins in bone/ R. Ingram, M. Collazo-Clavell, R. Tiegs // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1996. - V. 81, N 5. - P. 1810 - 1820.
321. Isaki H., Hanaoka H. The effects of high dose of parathyroid hormone on fetal osteoclasts and their precursors in vivo: an ultrastructural-cytochemical study // *Anat. Rec.* - 1995. - V. 243, N 4. - P. 421 - 429.

322. Ishidou Y., et al. Enhanced Expression of type I receptors of bone morphogenetic proteins during bone formation / Y. Ishidou, I. Kitajima, H. Obama et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. - V. 10, N 11. - P. 1651 - 1659.
323. Jacenko O. c-fos and bone loss: a proto-oncogene regulates osteoclast lineage determination // *Bioessays.* - 1995. - V. 17, N 4. - P. 277 - 281.
324. Johnsson M., Nancollas G. The role of brushite and dicalcium phosphate dihydrate in apatite formation // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* - 1992. - V. 3, N 1. - P. 61 - 82.
325. Johnston C., Slemenda C. Pathogenesis of osteoporosis // *Bone.* - 1995. - V. 17, N 2 (Suppl). - P. 19S - 22S.
326. Jonell O., Hulth A. The effect of single and double trauma on the mitotic activity of bone marrow and thymus // *Acta Chir. Scand.* - 1979. - V. 145, N 1. - P. 73 - 79.
327. Judd J., Kremer M., Oursler M. Age dependence of estrogen responsiveness // *Calcif Tiss. Int.* - 1995. - V. 56, Suppl 1. - P. S25 - S26.
328. Kaaktinen E., Keskiisaari L., Holmstrom T. Intramedullary nailing and cortical bone mineral content // *Acta Radiol.* - 1993. - V. 34, N 5. - P. 464 - 467.
329. Kahn A. et al. Age-related bone loss. A hypothesis and initial assessment in mice / A. Kahn, R. Gibbons, S. Perkins et al. // *Clin. Orthop.* - 1995. - N 313. - P. 69 - 75.
330. Kanatani M. et al. Role of interleukin-6 and prostaglandins in the effect of monocyte-conditioned medium on osteoclast formation / M. Kanatani, T. Sugimoto, M. Fukase et al. // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 267, N 6 (Pt. 1). - P. E868 - E876.
331. 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, N 11. - P. 1628 - 1635.
332. Kasperk C. et al. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro / C. Kasperk, U. Schneider, F. Niethard et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1995. - V. 57, N 2 - P. 120 - 124.
333. Kawaguchi H. et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism / H. Kawaguchi, C. Pilbeam, J. Harrison et al. // *Clin Orthop.* - 1995. - N 313. - P. 36 - 46.
334. Kenayoglou A., Holdsworth C. Bone disease and calcium absorption in primary biliary cirrhosis // *Lancet.* - 1968. - V. 1, N 7545. - P. 715 - 721.
335. Key L., Wolf W., Gundberg C. Superoxide and bone resorption // *Bone.* - 1994. - V. 15, N 4. - P. 431 - 436.
336. Kiechle F., Jarett Z., Popp D. Isolation from rat adipocytes a chemical mediator for insulin activation of piruvat dehydrogenase // *Diabetes.* - 1980. - V. 29, N 10. - P. 852 - 855.
337. Kimmel D. A paradigm for skeletal strength homeostasis // *J. Bone Miner. Res.* - 1993. - V. 8, Suppl. 2. - P. S515 - S522.
338. Klein D., Raisz L. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture // *Endocrinology.* - 1970. - V. 86, N 6. - P. 1436 - 1440.
339. Klein-Nulend J. et al. Pulsating fluid flow increases nitric oxide (NO) synthesis by osteocytes but not periosteal fibroblasts-correlation with prostaglandin upregulation / J. Klein-Nulend, C. Semeins, N. Ajubi et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1995. - V. 217, N 2. - P. 640 - 648.
340. Kontinen Y., Imai S., Suda A. Neuropeptides and the puzzle of bone remodelling. State of the art // *Acta Orthop. Scand.* - 1996. - V. 67, N 6. - P. 632 - 639.

341. Konzert-Wenzel J. Heilungstendenz von Frakturen bei Mehrfachverletzungen // *Med. Welt.* - 1974.- Bd. 25. - S. 142 - 146.
342. Krzysztof H., Wlodarski M. Properties and origin of osteoblasts // *Clin. Orthop.* - 1990. - N. 252. - P. 276 - 293.
343. Kukita T. et al. Novel cell-surface Ag expressed on rat osteoclasts regulating the function of the calcitonin receptor/ T. Kukita, A. Kukita, K. Nagata et al. // *J. Immunol.* - 1994. - V. 153, N 11. - P. 5265 - 5273
344. Kurihara N. et al. Macrophage-stimulating protein activates STK receptor tyrosine kinase on osteoclasts and facilitates bone resorption by osteoclast-like cells / N. Kurihara, A. Iwama, J. Tatsumi et al. // *Blood.* - 1996. - V. 87, N 9.- P. 3704 - 3710.
345. Laitala T., Vaananen H. Inhibition of bone resorption in vitro by antisense RNA and DNA molecules targeted against carbonic anhydrase II or two subunits of vacuolar H(+)-ATPase // *J. Clin. Invest.* - 1994. - V. 93, N 6. - P. 2311 - 2318.
346. Lanyon L. Osteocytes, strain detection, bone modelling and remodelling // *Calcif. Tiss. Int.* - 1993. - V. 53, Suppl 1. - P. S102 - S107.
347. Larner J. et al. Generation by insulin of a chemical mediator that controls protein phosphorylation and rephosphorylation / J. Larner, G. Galasko, K. Cheng et al. // *Science.* - 1979.- V. 206, N 4425. - P. 1408 - 1410.
348. Lee B. et al. Osteoclasts express the B2 isoform of vacuolar H+-ATPase intracellularly and on their plasma membranes / B. Lee, L. Holliday, B. Ojikutu et al. // *Am. J. Physiol.*- 1996. - V. 270, N 1 (Pt 1).- P. C382 - C388.
349. Lehman W., Solomons C., Hollister J. Calmodulin activity in corticosteroid-induced osteopenia // *Clin. Orthop.* - 1984. - N 187. - P. 300 - 307.
350. Lener U. Stimulation of bone resorption by the kallikrein-kinin system and the coagulation cascade // *Acta Orthop. Scand.* - 1995. - V. 66, Suppl. 266. - P. 45-50.
351. LeRoit D., Lowe W., Roberts C. Evolution of insulin and the insulin receptor // *Insulin Action.* - N. Y., 1989. - P. 5 - 10.
352. Leveson S. Surgical deaths // *Brit. Med. J.* - 1988. - V. 296, N 6614. - P. 3 - 4.
353. Loegering D., Bonin M., Smith J. Effect of exercise, hypoxia, and epinephrine on lysosomes and plasma enzymes // *Exp. and Mol. Pathol.* - 1975. - V. 22, N 2. - P. 242 - 251.
354. Lovric-Bencic M. et al. Metabolic bone disease in a female patient with gluten enteropathy / M. Lovric-Bencic, S. Cukovic-Cavka, M. Korsic et al. // *Lijec Vjesn.* - 1996. - V. 118, N 5-6. - P. 118 - 121.
355. Ludwig S., Muller-Wieland D., Goldstein B. The insulin receptor gene and its expression in insulin-resistant mice // *Endocrinology.* - 1988. - V. 123, N 1. - P. 594 - 600.
356. Luyten F. Cartilage-derived morphogenetic proteins // *Acta Orthop. Scand.* - 1995. - V. 66, Suppl. 266. - P. 51 - 54.
357. Maejima-Ikeda A. et al. Chick osteocyte-derived protein inhibits osteoclastic bone resorption / A. Maejima-Ikeda, M. Aoki, K. Tsuritani et al. // *Biochem. J.* - 1997. - N 322 (Pt 1). - P. 245 - 250.
358. Magnuson M., Granner D. Use of fusion genes to analyze the effect of insulin on PEPCK gene transcription // *Insulin Action.* - N.Y., 1989. - P. 153 - 162.
359. Mangham D., Scoones D., Drayson M. Complement and the recruitment of mononuclear osteoclasts // *J. Clin. Pathol.* - 1993. - V. 46, N 6.- P. 517 - 521.

360. Marber M. et al. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia of heat stress is associated with resistance to myocardial infarction / M. Marber, D. Latchman, J. Walker et al. // *Circulation*. - 1993. - V. 88, N 3. - P. 1264 - 1272.
361. Marotti G. et al. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface of rabbit tibiae / G. Marotti, M. Ferretti, M. Muglia et al. // *Bone*. - 1992. - V. 13, N 5. - P. 363 - 368.
362. Marotti G. et al. Quantitative evaluation on osteocyte canalicular density in human secondary osteons / G. Marotti, M. Ferretti, F. Remaggi et al. // *Bone*. - 1995. - V. 16, N 1. - P. 125 - 128.
363. Marshall S. The intracellular itinerary of insulin and insulin receptors in insulin action // *Insulin Action*. - N.Y., 1989. - P. 35 - 52.
364. Mason D., Hillam R., Skerry T. Constitutive in vivo mRNA expression by osteocytes of beta-actin, osteocalcin, connexin-43, IGF-I, c-fos and c-jun, but not TNF-alpha nor tartrate-resistant acid phosphatase // *J. Bone Miner. Res.* - 1996. - V. 11, N 3. - P. 350 - 357.
365. Matsuo K. et al. Influence of alcohol intake, cigarette smoking and occupation status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head / K. Matsuo, T. Hirohata, Y. Sugioka et al. // *Clin. Orthop.* - 1988. - N 234. - P. 115 - 123.
366. Mattsson J. et al. Characterization of proton transport in bone-derived membrane vesicles / J. Mattsson, P. Lorentzon, B. Wallmark et al. // *Biochim. Biophys. Acta*. - 1993. - V. 1146, N 1. - P. 106 - 112.
367. Mayer H., Scutt A., Ankenbauer T. Subtle differences in the mitogenic effects of recombinant human bone morphogenetic proteins-2 to 7 on DNA synthesis on primary bone-forming cells and identification of BMP-2/4 receptor // *Calsif. Tiss. Int.* - 1996. - V. 58, N 1. - P. 249 - 255.
368. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1978. - V. 60-B, N 2. - P. 150 - 162.
369. McNair P. et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis / P. McNair, S. Madsbad, M. Christiansen et al. // *Acta Endocrinol.* - 1979. - V. 90, N 3. - P. 463 - 472.
370. Mee A. et al. Demonstration of vitamin D receptor transcripts in actively resorbing osteoclasts in bone sections / A. Mee, J. Hoyland, I. Braidman et al. // *Bone*. - 1996. - V. 18, N 4. - P. 295 - 299.
371. Meller Y. et al. Parathormon, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients / Y. Meller, R. Kestenbaum, S. Shany et al. // *Clin. Orthop.* - 1985. - N 199. - P. 272 - 277.
372. Mikuni-Takagaki Y. et al. Distinct responses of different populations of bone cells to mechanical stress / Y. Mikuni-Takagaki, Y. Suzuki, T. Kawase et al. // *Endocrinology*. - 1996. - V. 137, N 5. - P. 2028 - 2035.
373. Mirmira R., Tager H. Disposition of the phenylalanine B25 side chain during insulin-receptor and insulin-insulin interactions // *Biochemistry*. - 1991. - V. 30, N 33. - P. 8222 - 8229.
374. Monah S., Baylink D. Bone growth factors // *Clin. Orthop.* - 1991. - N 263. - P. 30 - 48.
375. Mullender M., Huiskes R. Proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law // *J. Orthop. Res.* - 1995. - V. 13, N 4. - P. 503-512.

376. Mullender M. et al. Osteocyte density and histomorphometric parameters in cancellous bone of the proximal femur in five mammalian species / M. Mullender, R. Huiskes, H. Versleyen et al. // *J. Orthop. Res.* - 1996. - V. 14, N 6. - P. 972-979.
377. Mundy G. et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones / G. Mundy, J. Shapiro, J. Bandelin et al. // *J. Clin. Invest.* - 1976. - V. 58, N 2. - P. 529 - 534.
378. Mundy G. et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells / G. Mundy, B. Boyce, Hughes E. et al. // *Bone.* - 1995. - V. 17, N 2 (Suppl). - P. 71S-75S.
379. Najjar T., Kahn D. Comparative study of healing and remodelling in various bones / // *J. Oral. Surg.* - 1977. - V. 35, N 5. - P. 375 - 379.
380. Nakase T. et al. Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing / T. Nakase, S. Nomura, H. Yoshikawa et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1994. - V. 9, N 5. - P. 654 - 659.
381. Nather A., Balasubramaniam P., Bose K. Healing of non-vascularised diaphyseal bone transplants. An experimental study // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1990. - V. 72-B, N 5. - P. 830 - 834.
382. Nefussi J., Sautier J., Forest N. Cell culture model and concept of bone surface // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* - 1993. - V. 187, N 5. - P. 620 - 632.
383. Nefussi J., Sautier J., Nicolas V. How osteoblasts become osteocytes: a decreasing matrix forming process// *J. Biol. Buccale.* - 1991. - V. 19, N 1. - P. 75 - 82.
384. Nelson C. Infected joint implants. Principles of treatment // *Orthop. Rev.*- 1987a.- V.16, N 4.- P. 215 - 223.
385. Nelson C. Prevention of sepsis // *Clin. Orthop.* - 1987b. - N 222. - P. 66 - 72.
386. Nesbitt S., Horton M. Trafficking of matrix collagens through bone-resorbing osteoclasts // *Science.* - 1997. - V. 276, N 5310. - P. 266 - 269.
387. Nesbitt S. et al. Biochemical characterization of human osteoclast integrins. Osteoclasts express alpha v beta 3, alpha 2 beta 1, and alpha v beta 1 integrins / S. Nesbitt, A. Nesbitt, M. Helfrich et al. // *J. Biol. Chem.* -1993. - V. 268, N 22. - P. 16737 - 16745.
388. Nicoll E. Fractures of the tibial shaft // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1964. - V. 46-B, N 3. - P. 373 - 384.
389. Niewoehner C. Osteoporosis in men. Is it more common than we think? // *Postgrad. Med.* - 1993. - V. 93, N 8. - P. 59 - 60.
390. Nijweide P., van der Plas A., Olthof A. Osteoblastic differentiation // *Ciba Found. Symp.* - 1988. - N 136. - P. 61 - 77.
391. Nishimura Y. et al. Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females / Y. Nishimura, H. Fukuoka, M. Kiriyaama et al. // *Acta Physiol. Scand.* - 1994. - V. 616 (Suppl.). - P. 27 - 35.
392. Ongphiphadhanakul B. et al. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin / B. Ongphiphadhanakul, S. Alex, L. Braverman et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1992. - V. 7, N 9. - P. 1227 - 1231.
393. Onoe Y. et al. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts / Y. Onoe, C. Miyaura, T. Kaminakayashiki et al. // *J. Immunol.* - 1996. - V. 156, N 2. - P. 758 - 764.
394. Orgen S., Holm A. Test-specific effects of the 5-HT reuptake inhibitors alaproclate and zimelidine on pain sensitivity and morphine analgesia // *J. Neural. Transmis.*- 1980.- V. 47, N 2.- P. 253-271.



395. Oswestry O., Athens T. Ischaemia complicating closed tibial and fibular shaft fractures // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1967. - V.49-B, N 2. - P. 268 - 275.
396. Owens J, Gallagher A., Chambers T. IL-10 modulates formation of osteoclasts in murine hemopoietic cultures // *J. Immunol.* - 1996. - V. 157, N 2. - P. 936 - 940.
397. Page M., Ashhurst D. The effects of mechanical stability on the macromolecules of the connective tissue matrices produced during fracture healing. II. The glycosaminoglycans // *Histochem. J.* - 1987. - V. 19, N 1. - P. 39 - 61.
398. Palumbo C., Palazzini S., Marotti G. Morphological study of intercellular junctions during osteocyte differentiation // *Bone*. - 1990. - V. 11, N 6. - P. 401 - 406.
399. Pandey R. et al. Bisphosphonate inhibition of bone resorption induced by particulate biomaterial-associated macrophages / R. Pandey, J. Quinn, A. Sabokbar et al. // *Acta Orthop. Scand.* - 1996. - V. 67, N 3. - P. 221 - 228.
400. Papa V., et al. In intact and functional soluble form of the insulin receptor is secreted by cultured cells / V. Papa, R. Russo, B. Gliozzo et al. // *Endocrinology*. - 1993. - V. 133, N 3. - P. 1369 - 1376.
401. Papapoulos S. Glucocorticoids induced osteoporosis // *World Congress on Osteoporosis. Abstracts-on-disk.* - Amsterdam, 1996.
402. Parfitt A. Bone age, mineral density, and fatigue damage // *Calcif. Tiss. Int.* - 1993. - V. 53, Suppl 1. - P. S82 - S86.
403. Pead M. et al. Increased 3H-uridine levels in osteocytes following a single short period of dynamic bone loading in vivo / M. Pead, R. Suswillo, T. Skerry et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1988. - V. 43, N 2. - P. 92 - 96.
404. Perkins S. Kling S. Local concentrations of macrophage colony-stimulating factor mediate osteoclastic differentiation // *Am. J. Physiol.* - 1995. - V. 269, N 6 (Pt. 1). - P. E1024 - E1030.
405. Perren S. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation // *Clin. Orthop.* - 1979. - N 138. - P. 175 - 196.
406. Persson U. et al. How far does prophylaxis against infection in total hip joint replacement offset its cost / U. Persson, F. Montgomery, A. Carlsson et al. // *Brit. Med. J.* - 1988. - V. 296, N 6615. - P. 99 - 102.
407. Peterson C., Eurell J., Erdman W. Alterations in calcium intake on peak bone mass in female rat // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. - V. 10, N 1. - P. 81 - 95.
408. Playforth M., Smith Y., Evans M. Preoperative assessment of fitness score // *Brit. J. Surg.* - 1987. - V. 74, N 10. - P. 890 - 892.
409. Polk H. Non-specific host defence stimulation in the reduction of surgical infection in man // *Brit. J. Surg.* - 1987. - V. 74, N 11. - P. 969 - 970.
410. Postachini F. et al. Early fracture callus in the diaphysis of human long bones / F. Postachini, S. Gumina, D. Perugia // *Clin Orthop.* - 1995. - N 310. - P. 218 - 228.
411. Prendergast P., Huiskes R. Microdamage and osteocyte-lacuna strain in bone: a microstructural finite element analysis // *J. Biomech. Eng.* - 1996. - V. 118, N 2. - P. 240 - 246.
412. Prigogine I., Stengers I. Order out of chaos. Man's new dialogue with nature. - Lond.: Heinemann, 1984. - 230 p.
413. Rand. T., Berquist R. Fracture healing // *Imaging of orthopedic trauma.* - Lond., 1991. - P. 39 - 83.

414. Reeve J. et al. Bone remodelling in hip fracture / J. Reeve, J. Zanelli, N. Garrahan et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1993. - V. 53, Suppl 1. - P. S108-S112.
415. Rey C. et al. The carbonate environment in bone mineral: a resolution-enhanced Fourier transform infrared spectroscopy study / C. Rey, B. Collins, T. Goehl et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1989. - V. 45, N 2. - P. 157 - 164.
416. Riancho J., Zarrabeitia M., Gonzalez-Macias J. Interleukin-4 modulates osteoclast differentiation and inhibits the formation of resorption pits in mouse osteoclast cultures // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1993. - V. 196, N 2. - P. 678 - 685.
417. Roach H. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralisation and resorption // *Cell Biol. Int.* - 1994. - V. 18, N 6. - P. 617 - 628.
418. Robertson D. et al. Microdensitometry as a clinical tool for diagnosis the progress of fracture healing / D. Robertson, D. Smith, S. Das et al. // *J. Oral Surg.* - 1980. - V. 38, N 5 - P. 740 - 743.
419. Robinson R. The significance of phosphoric esters in metabolism. - 1932. - 47 p.
420. Rodan G., Martin T. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption - a hypothesis // *Calcif. Tiss. Int.* - 1981. - V. 33, N 3. - P. 349 - 351.
421. Rolband G., Williams J., Webster N. Deletion of the insulin receptor (-subunit acidic domain results in enhanced metabolic signaling // *Endocrinology.* - 1993. - V. 133, N 3. - P. 1437 - 1443.
422. Roodman G. Role of cytokines in the regulation of bone resorption // *Calcif. Tiss. Int.* - 1993. - V. 53, Suppl 1. - P. S.94 - S.98.
423. Rosen O. After insulin binds // *Science.* - 1987. - V. 237, N 4988. - P. 1452 - 1458.
424. Ross F. et al. Interactions between the bone matrix proteins osteopontin and bone sialoprotein and the osteoclast integrin alpha V beta 3 potentiate bone resorption / F. Ross, J. Chappel, J. Alvarez et al. // *J. Biol. Chem.* - 1993. - V. 268, N 13. - P. 9901 - 9907.
425. Sabokbar A. et al. Increased osteoclastic differentiation by PMMA particle-associated macrophages. Inhibitory effect by interleukin 4 and leukemia inhibitory factor / A. Sabokbar Y. Fujikawa J. Brett et al. // *Acta Orthop. Scand.* - 1996. - V. 67, N 6. - P. 593 - 598.
426. Saffar J. et al. Regulation of osteoclastic resorption by prostanoids in vivo / J. Saffar, J. Lasfargues, P. Leroux et al. // *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* - 1993. - V. 187, N 5. - P. 608 - 619.
427. Saltiel A. Transmembrane signaling in insulin action // *Insulin Action.* - N.Y., 1989. - P. 107 - 116.
428. Sandberg M. et al. In situ localization of collagen production by chondrocytes and osteoblasts in fracture callus / M. Sandberg, H. Aro, P. Multimaki et al. // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1989. - V. 77-A, N 1. - P. 69 - 77.
429. Sato T. et al. The biological roles of the third component of complement in osteoclast formation / T. Sato, E. Abe, C. Jin et al. // *Endocrinology.* - 1993. - V. 133, N 1. - P. 397 - 404.
430. Sauren Y. et al. An electron microscopic study on the presence of proteoglycans in the mineralized matrix of rat and human compact lamellar bone / Y. Sauren, R. Mieremet, C. Groot et al. // *Anat. Rec.* - 1992. - V. 232, N 1. - P. 36 - 44.
431. Scheven B. et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: modulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 / B. Scheven, J. Maaik, V. Veen et al. // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. - V. 10, N 6 - P. 874 - 880.

432. Schmid C. et al. Growth hormone and parathyroid hormone stimulate IGFBP-3 in rat osteoblasts / C. Schmid, I. Schlapfer, M. Peter // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 267, N 2 (Pt. 1). - P. E226 - E233.
433. Schultzer C., Harris W. Deep-wound infection after total hip replacement under contemporary aseptic conditions // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1988. - V. 76-A, N 6 - P. 724 - 727.
434. Sela J. et al. The effect of bone injury on extracellular matrix vesicle proliferation and mineral formation / J. Sela, Z. Schwartz, D. Amir et al. // *Bone Miner.* - 1992. - V. 17, N 2. - P. 163 - 167.
435. Sell S. et al. Hepatocyte proliferation and (1 fetoprotein in pregnant, neonatal and partially hepatectomized rats / S. Sell, M. Nichols, F. Becker et al. // *Cancer Res.* - 1974. - V. 34, N 4. - P. 865 - 871.
436. Shankar G. et al. Structural determinants of calcium signaling by RGD peptides in rat osteoclasts: integrin-dependent and -independent actions / G. Shankar, T. Gadek, D. Burdick et al. // *Exp. Cell Res.* - 1995. - V. 219, N 2. - P. 364 - 371.
437. Shapiro F. et al. Transmission electron microscopic demonstration of vimentin in rat osteoblast and osteocyte cell bodies and processes using the immunogold technique / F. Shapiro, C. Cahill, G. Malatantis et al. // *Anat. Rec.* - 1995. - V. 241, N 1. - P. 39 - 48.
438. Shevde N., Pike J. Estrogen modulates the recruitment of myelopoietic cell progenitors in rat through a stromal cell-independent mechanism involving apoptosis // *Blood.* - 1996. - V. 87, N 7. - P. 2683 - 2692.
439. Shoelson S., Kahn C. Phosphorylation, the insulin receptor, and insulin action // *Insulin action.* - N.Y., 1989. - P. 23 - 33.
440. Simonet W. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density / W. Simonet, D. Lacey, C. Dunstan et al. // *Cell.* - 1997. - V. 89, N 2. - P. 309 - 319.
441. Singh I. The architecture of cancellous bone // *J. Anat.* - 1978. - V. 127, N 98 (Pt. 2). - P. 305 - 310.
442. Skerry T. et al. Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue in vivo and in vitro / T. Skerry, R. Suswillo, A. Haj et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1990. - V. 46, N 5. - P. 318 - 326.
443. Slater M. et al. Modulation of growth factor incorporation into ECM of human osteoblast-like cells in vitro by 17 beta-estradiol / M. Slater, J. Patava, K. Kingham et al. // *Am. J. Physiol.* - 1994. - V. 267, N 6 (Pt. 1). - P. E990-E1001.
444. Slemenda C. et al. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: Evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity / C. Slemenda, T. Reister, S. Hui et al. // *J. Pediatrics.* - 1994. - V. 125, N 2. - P. 201 - 207.
445. Smith R. Head injury, fracture healing and callus // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1987. - V. 69-B, N 4. - P. 518 - 520.
446. Sodek J. et al. Regulation of osteopontin expression in osteoblasts / J. Sodek, J. Chen, T. Nagata et al. // *Medical Research Council Group in Periodontal Physiology Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1995. - V. 21, N 760. - P. 223 - 241.
447. Spencer R. The effect of head injury on fracture healing. A quantitative assessment / // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1987. - V. 69-B, N 4. - P. 525 - 528.
448. Stanislawski-Birencwajg M., Uriel J., Grabar P. Association of embryonic antigens with experimentally induced hepatic lesions in the rat // *Cancer Res.* - 1967. - V. 27, N 11. - P. 1990 - 1997.

449. Staub J. et al. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model / J. Staub, P. Tracqui, P. Brezillon et al. // *Am. J. Physiol.* - 1988. - V. 254, N 1 (Pt 2). - P. R134 - R149
450. Stein H. et al. A new method of measuring bone density in the lower tibia of normal and postinjury limbs / H. Stein, S. Sabato, I. Leichter et al. // *Clin. Orthop.* - 1983. - N 174. - P. 181 - 186.
451. Stoner H., Jates D. Measuring the severity of injury // *J. Roy Soc. Med.* - 1980. - V. 73, N 1. - P. 19 - 22.
452. Straus D. Regulation by insulin of cellular growth and proliferation: relationship to the insulin-like growth factors // *Insulin Action.* - N.Y., 1989. - P. 143 - 152.
453. Suda N., Morita I., Kuroda T., Participation of oxidative stress in the process of osteoclast differentiation // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1993. - V. 1157, N 3. - P. 318 - 323.
454. Suda T. et al. Modulation of osteoclast differentiation by local factors / T. Suda, N. Udagawa, I. Nakamura et al. // *Bone.* - 1995. - V. 17, N 2 (Suppl.). - P. 87S - 91S.
455. Sumpath T. et al. Bovine osteogenic protein is composed of dimers of OP-1 and BMP-2A, two members of the transforming growth factor ( superfamily / T. Sumpath, J. Coughlin, R. Whestone et al. // *J. Biol. Chem.* - 1990. - V. 265, N 32. - P. 13198 - 13205.
456. Sun Y., McLeod K., Rubin C. Mechanically induced periosteal bone formation is paralleled by the upregulation of collagen type one mRNA in osteocytes as measured by in situ reverse transcript-polymerase chain reaction // *Calcif. Tiss. Int.* - 1995. - V. 57, N 6. - P. 456 - 462.
457. Sutton I., Simmonds M. Effects of acute and chronic pentobarbitone on the gamma-aminobutyric acid system in rat brain // *Biochem. Pharmacol.* - 1974. - V. 23. - P. 1801 - 1808.
458. Suwanwalaikorn S. et al. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thyroid hormone localized by in situ hybridization / S. Suwanwalaikorn, M. Van Auken, M. Kang et al. // *Am. J. Physiol.* - 1997. - V. 272, N 2 (Pt 1). - P. E212 - E216.
459. Tai H. et al. Transcriptional induction of cyclooxygenase-2 in osteoblasts is involved in interleukin-6-induced osteoclast formation / H. Tai, C. Miyaura, C. Pilbeam et al. // *Endocrinology.* - 1997. - V. 138, N 6. - P. 2372 - 2379.
460. Takagi M. et al. Biochemical and immunocytochemical characterization of mineral binding proteoglycans in rat bone / M. Takagi, M. Maeno, A. Kagami et al. // *J. Histochem. Cytochem.* - 1991. - V. 39, N 1. - P. 41 - 50.
461. Takahashi S. et al. Cloning and identification of annexin II as an autocrine/paracrine factor that increases osteoclast formation and bone resorption / S. Takahashi, S. Reddy, J. Chirgwin et al. // *J. Biol. Chem.* - 1994. - V. 269, N 46. - P. 28696 - 28701.
462. Takahashi S. et al. Long-term changes in the haversian systems following high-dose irradiation. An ultrastructural and quantitative histomorphological study / S. Takahashi, M. Sugimoto, Y. Kotoura et al. // *J. Bone Jt. Surgery.* - 1994. - 76-A, N 5. - P. 722 - 738.
463. Tanaka K. et al. Time-lapse microcinematography of osteocytes / K. Tanaka, T. Matsuo, M. Ohta et al. // *Miner. Electrolyte Metab.* - 1995. - V. 21, N 1-3. - P. 189 - 192.
464. Thompson B., Saklatvala J., Chambers T. Osteoblasts mediate interleukin 1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts // *J. Exper. Med.* - 1986. - V. 164, N 1. - P. 104 - 112.

465. Toury R. et al. Localization of the Ca(2+)-binding alpha-parvalbumin and its mRNA in epiphyseal plate cartilage and bone of growing rats / R. Toury, F. Belqasmi, M. Hauchecorne et al. // *Bone*. - 1995. - V. 17, N 2. - P. 121 - 130.
466. Treadway J. L., Frattali A. L., Pessin J.E. Intramolecular subunit interactions between insulin and insulin-like growth factor 1 (( half-receptors induced by ligand and Mn/MgATP binding // *Biochemistry*. - 1992. - V.31, N 47. - P. 11801 - 11805.
467. Trueta J. The role of vessels in osteogenesis // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1963. - V. 45-B, N 2. - P. 402 - 418.
468. Tsay R., Weinbaum S. Viscous flow in a channel with periodic cross-bridging fibers: exact solutions and Binkman approximation // *J. Fluid Mech*. - 1991. - N. 226. - P. 125 - 148.
469. Tsukahara H. et al. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on bone metabolism in growing rats / H. Tsukahara, M. Miura, S. Tsuchida et al. // *Am. J. Physiol*. - 1996. - V. 270, N 5 (Pt. 1). - P. E840 - E845.
470. Udagawa N. et al. c-fos antisense DNA inhibits proliferation of osteoclast progenitors in osteoclast development but not macrophage differentiation in vitro / N. Udagawa, J. Chan, S. Wada et al. // *Bone*. - 1996. - V. 18, N 6. - P. 511 - 516.
471. Ulivieri F., Bossi E., Azzoni R. Quantification by dual photonabsorptiometry of local bone loss after fracture // *Clin. Orthop*. - 1990. - N 250. - P. 291 - 296
472. Ullrich A. et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosin-kinase family of oncogenes / A. Ullrich, J. Bell, E. Chen et al. // *Nature*. - 1985. - V. 313, N 6005. - P. 756 - 761.
473. Usui Y., Kawai K., Hirohata K. An electron microscopic study of the changes observed in osteocytes under ischemic conditions // *J. Orthop. Res*. - 1989. - V. 7, N 1. - P. 12-21.
474. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption // *Clin. Orthop*. - 1988. - N. 231. - P. 239 - 271.
475. Van Epps-Fung C. et al. Regulation of osteoclastic acid secretion by cGMP-dependent protein kinase / C. Van Epps-Fung, J. Williams, T. Cornwell et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*.- 1994. - V. 204, N 2. - P. 565 - 571.
476. Vittali P. Osteocytic activity // *Clin. Orthop*. - 1968. - N 56. - P. 213 - 226.
477. Wan-ye-Lau et al. Influence of surgeons( experience on postoperative sepsis / Wan-ye-Lau, Sheung-tat Fan, Kin Wah Chu et al. // *Am. J. Surg*. - 1988. - V. 155, N 2. - P. 322 - 326.
478. Warner J. et al. Studies of nontraumatic osteonecrosis. Manometric and histologic studies of the femoral head after chronic steroid treatment: an experimental study in rabbits / J. Warner, J. Philip, G. Brodsky et al. // *Clin. Orthop*. - 1987. - N 225. - P. 128 - 140.
479. Weinbaum S., Cowin S., Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading - induced bone fluid shear stresses // *J. Biomech*. - 1994. - V. 27, N 3. - P. 339 - 360.
480. Weiss A. et al. Oxygen radical scavengers improve vascular patency and bone-muscle cell survival in an ischemic extremity replant model / A. Weiss, L. Carey, M. Randolph et al. // *Plast. Reconstr. Surg*. - 1989. - V. 84, N 1. - P. 117 - 123.
481. White A., Pajabi M., Southwick W. The four biomechanical stages of fracture repair // *J. Bone Jt. Surgery*. - 1977. - V. 59-A, N 2. - P. 188 - 192.

482. White R., Dilworth P. Pneumonia in hospital // *Brit. J. Dis. Chest.* - 1988. - V. 82, N 2. - P. 121 - 126.
483. Wichmann M., Arnoczky S., DeMaso C. Depressed osteoblast activity and increased osteocyte necrosis after closed bone fracture and hemorrhagic shock // *J. Trauma.* - 1996. - V. 41, N 4. - P. 628 - 633.
484. Willenegger S. Morphological findings in primary fracture healing // *Callus Formation.* - Lond., 1967. - P. 75 - 86.
485. Williams E., Pinto M., Kelly P. Effects of age on cell size and ion uptake in canine cortical bone // *Mayo. Clin. Proc.* - 1987. - V. 62, N 1. - P. 15 - 21.
486. Wilson J., Dixon S. Ascorbate concentration in osteoblastic cells is elevated by transforming growth factor-beta // *Am. J. Physiol.* - 1995. - V. 268, N 4 (Pt. 1). - P. E565-E571.
487. Wolfman D., Tinling S. Systemic osteoclast activation by localized pressure // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 1993. - V. 119, N 2. - P. 165-168.
488. Yamashita K., Takagi T. Ultrastructural observation of calcification preceding new bone formation induced by demineralized bone matrix gelatin // *Acta Anat.* - 1992. - V. 143, N 4. - P. 261 - 267.
489. Zaidi M. et al. Cellular biology of bone resorption/ M. Zaidi, A. Alam, V. Shankar et al. // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* - 1993 V. 68, N 2. - P. 197-264.
490. Zaidi et al. Regulation of extracellular calcium sensing in rat osteoclasts by femtomolar calcitonin concentrations / M. Zaidi, V. Shankar O. Adebajo et al. // *Am. J. Physiol.* - 1996. - V. 271, N 3 (Pt 2). - P. F637 - F644.
491. Zimmermann B. Occurrence of osteoblast necroses during ossification of long bone cortices in mouse fetuses // *Cell Tiss. Res.* - 1994. - V. 275, N 2. - P. 345 - 353.