Северный Государственный Медицинский Университет

Реферат

на тему: «Возрастные изменения. Физиологическая и посттравматическая регенерации костной ткани»

Выполнила: Петрова Татьяна

Александровна,

студентка II курса, лечебного

факультета, 8 группы

Архангельск 2008

Содержание:

I Введение с.3

II Основная часть:

1. Общая характеристика, классификация и гистогенез

А). Эмбриональный остеогистогенез с.4

Б). Строение костной ткани и кости как органа с.6

2. Клетки костной ткани

А). Остеобласты с.7

Б). Остеоциты с.8

В). Остеокласты с.8

3. Матрикс костной ткани

А). Органический матрикс с.10

Б). Неорганический матрикс с.10

В). Минерализация костной ткани с.10

Г). Структурно-функциональные единицы с.12

Д). Надкостница с.14

Е). Эндост с.14

4. Возрастные изменения и физиологическая регенерация с.14

А). Перестройка (ремоделирование) костной ткани с.15

Б). Гормональный контроль ремоделирования с.16

В). Посттравматическая регенерация с.18

III Заключение с.23

IV Список литературы с.24

Введение

Явления регенерации были знакомы людям еще в глубокой древности. К концу 19 в. был накоплен материал, раскрывающий закономерности регенераторной реакции у человека и животных, но особенно интенсивно проблема регенерации разрабатывается с 40-х гг. 20 в.

РЕГЕНЕРАЦИЯ (от позднелат. regeneratio —возрождение, возобновление) в биологии, восстановление организмом утраченных или повреждённых органов и тканей, а также восстановление целого организма из его части. Регенерация наблюдается в естественных условиях, а также может быть вызвана экспериментально.

Переломы костей одна из самых распространённых травм в живой природе. Все живые существа, обладающие внутренним скелетом, испытывают схожие проблемы при нарушении его целостности.

Проблема переломов возникла ещё задолго до возникновения человеческого разума. С возникновением и развитием цивилизации вопрос вышел на принципиально новый уровень. Теперь переломы костей могли быть фиксированы, и заживать не только самостоятельно, но и при активной помощи человека.

Процесс регенерации развертывается на разных уровнях организации — системном, органном, тканевом, клеточном, внутриклеточном. Осуществляется он путем прямого и непрямого деления клеток, обновления внутриклеточных органелл и их размножения. Обновление внутриклеточных структур и их гиперплазия являются универсальной формой регенерации, присущей всем без исключения органам млекопитающих и человека. Она выражается либо в форме собственно внутриклеточной регенерации, когда после гибели части клетки ее строение восстанавливается за счет размножения сохранившихся органелл, либо в виде увеличения числа органелл (компенсаторная гиперплазия органелл) в одной клетке при гибели другой.

Эффективность процесса регенерации в большой мере определяется условиями, в которых он протекает. Важное значение в этом отношении имеет общее состояние организма. Истощение гиповитаминоз, нарушения иннервации и др. оказывают значительное влияние на ход репаративной регенерации, затормаживая ее и способствуя переходу в патологическую. Существенное влияние на интенсивность репаративной регенерации оказывает степень функциональной нагрузки, правильное дозирование которой благоприятствует этому процессу. Скорость репаративной регенерации в известной мере определяется и возрастом, что приобретает особое значение в связи с увеличением продолжительности жизни и соответственно числа оперативных вмешательств у лиц старших возрастных групп. Обычно существенных отклонений процесса регенерации при этом не отмечается и большее значение, по-видимому, имеют тяжесть заболевания и его осложнения, чем возрастное ослабление регенерационной способности.

**Общая характеристика, классификация и гистогенез.**

Костная ткань – это особая форма соединительной ткани с обызвествленным межклеточным веществом. В ней содержится 67 – 70% неорганических соединений, среди которых преобладают соли фосфата кальция [гидроксиапатит Ca10(PO4)6(OH)2 и Ca3(PO4)2]. Органическое вещество кости представлено белками и липидами.

Основная роль косной ткани – опорно-механическая. Кости защищают жизненно важные органы от механических повреждений, способствуют перемещению тела в пространстве. Костная ткань выступает как депо кальция и фосфата в организме. Костные трабекулы образуют каркас для костного мозга.

Кость состоит из клеток и межклеточного вещества. Выделяют ретикулофиброзную (грубоволокнистую) и пластическую костные ткани, различающиеся между собой структурной организацией и физическими свойствами межклеточного вещества. Макроскопически выделяют губчатое и компактное вещество кости, которые имеют сходные состав и структуру матрикса, но различаются плотностью. Компактная костная ткань составляет 80% зрелого скелета, окружает костный мозг и области губчатой кости. Площадь поверхности на единицу объема губчатого вещества примерно в 20 раз больше по сравнению с компактной.

**Эмбриональный остеогистогенез.** В связи с различными биомеханическими и биофизическими условиями эволюционно сформировались два основных пути образования костной ткани: прямой – из клеток скелетогенной мезенхимы (развитие грубоволокнистой костной ткани, костей черепа) и непрямой, при котором из скопления клеток скелетогенной мезенхимы формируется модели костей, состоящие из хрящевой ткани, а затем эти хрящевые модели замещаются костной тканью (длинные кости и др.).

При *прямом остеогистогенезе* исходным материалом являются скопления клеток скелетогенной мезенхимы. Остеогистогенез протекает в четыре этапа.

На первом этапе формируется остеогенный островок, состоящий из скоплений мезенхимных клеток и сосудов, прорастающих в эту область. Клетки мезенхимы ориентируются согласно векторам нагрузки, претерпевают остеогенную трансформацию и образуют остеобластические островки, в которых часть клеток располагается по периферии островков, а часть – оказывается внутри островка. В связи с этим происходит ограничение, компартментализация, внутриостровкового пространства, в котором остеобласты осуществляют биосинтез межклеточного вещества и затем секрецию по всей поверхности.

Клетки, образующие периферический слой островков, осуществляют биосинтез межклеточного вещества по поверхности, обращенной во внутриостровковое пространство. Остеобласты внутриостровкового пространства перестают вступать в митотический цикл, а клетки периферического слоя сохраняют способность к делению. Это дает возможность островку не только расширяться в периферических отделах, но и за счет биосинтетической деятельности клеток, отделившихся от периферического слоя во внутриостровковое пространство, формировать межклеточное вещество.

На втором этапе остеогенеза клетки внутриостровкового пространства сохраняют контакты с клетками периферического слоя, несмотря на образующееся между ними межклеточное вещество. Это приводит к тому, что остеобласты приобретают отростчатую форму, превращаясь в остеоциты, а межклеточное вещество оказывается пронизанным огромным количеством каналов. Формирование межклеточного вещества внутриостровкового пространства начинается с биосинтеза клетками макромолекул органического матрикса (гликозаминогликанов, гликопротеинов и коллагеновых волокон), который характеризуется специфическими тинкториальными свойствами и получил название остеоидной ткани.

Третий этап – минерализация межклеточного вещества. Остеобласты периферического слоя «перекачивают» из капилляров ионы Ca2+ и PO43-. В местах локальной концентрации этих ионов происходит эпитаксическое формирование кристаллов гидроксиапатита, прежде всего, на волокнах коллагена. Это ведет к изменению тинкториальных свойств межклеточного вещества, которое приобретает характер грубоволокнистой костной ткани. Состоящие из остеоида, а затем из грубоволокнистой костной ткани трабекулы одновременно увеличиваются в толщину и в длину, а в связи с переменным направлением вектора нагрузки приобретают разнонаправленный характер и соединяются, образуя ячейки. Одновременно, распространяясь в трех плоскостях, костные ячейки формируют органную структуру – кость, способную выполнять опорную функцию.

Окончательные границы кости определяются, с одной стороны, величиной и направлением вектора нагрузки, обусловленного как положением организма и его частей в пространстве, так и тягой мышц, прикрепляющихся к поверхностям формирующейся кости. С другой стороны, контакты с другими костями ограничивают возможности экстенсивного роста формирующейся кости и начинается неравномерное утолщение костных пластинок и стенок ячеек с одновременным созреванием межклеточного вещества до максимального насыщения минеральным компонентом, то есть осуществляется переход грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую.

Четвертый этап остеогистогенеза – процесс формирования пластинчатой костной ткани. Процесс перестройки формирующейся кости на этом этапе связан с формированием непрерывного слоя пластинчатой костной ткани, местами состоящей из нескольких слоев (на поверхности трабекулы), чтобы противодействовать максимальной величине вектора нагрузки. Затем происходит градиентное утолщение стенок ячеек за счет отложения новых слоев костной ткани в участках повышенной нагрузки и рассасывание стенок ячеек в тех местах, где нагрузка ниже. Так как межтрабекулярные пространства сообщаются друг с другом, то из надкостницы через систему прободающих каналов остеобласты переходят в слой центральных каналов ячеек. Формируется внутренний слой остеобластов, выстилающих костномозговую полость кости, или эндост. В том случае, если нагрузка на кость продолжает возрастать, то из соединяющихся между собой периферических ячеек под слоями генеральных пластинок начинают формироваться остеоны.

Таким образом, сформированная путем прямого остеогенеза кость представляет собой градиентную по биомеханическим качествам систему, состоящую из структурно-функциональных единиц различной сложности (наружных и внутренних генеральных пластинок, остеонов) и включающую взаимодействующие между собой тканевые компоненты (опорно-трофический, микроциркуляторный, нервный и иммунный).

*Непрямой остеогистогенез* – это способ развития костной ткани через стадию хрящевой. При непрямом остеогистогенезе в участках внутренней среды тела зародыша в соответствии с генетической программой и действующими условиями из клеток скелетогенной мезенхимы возникают скопления клеток, которые противодействуют силам нагрузки и, контактируя друг с другом, формируют так называемый перепончатый скелет, или скелетобластему. Клеточные скопления перепончатого скелета располагаются, прежде всего, вокруг нервной трубки, образуя осевой скелет и врастают в закладку конечностей.

Скопления мезодермальных клеток, участвующих в образовании перепончатого скелета, в основном закладываются из той части сомитов, которые получили название склеротома. В процессе формирования участков перепончатого скелета имеет место гетерогенность клеточного состава, включающего клетки эктодермы и эктомезенхимы. Участки перепончатого скелета по общей форме весьма приблизительно соответствуют будущим группам костей скелета. В их составе можно выделить периферические участки, без четкой границы переходящие в окружающую мезенхиму, и центральные участки, состоящие из более крупных клеток. В местах контакта частей перепончатого скелета, который формируется не только в соответствии с генетической программой, но и в местах перепада и перехода нагрузок, регистрируются два процесса: в участках, где разнопеременные нагрузки имеют критическую величину, происходят дистрофические и некротические изменения клеток. В других участках, в которых эти нагрузки ниже критической величины, имеет место фиброгенная дифференцировка клеток. Указанные участки соответствуют зонам формирования будущих суставов. Складывающиеся на этом этапе развития зародыша условия, при которых на перепончатый скелет приходятся все возрастающие нагрузки, а сосудистое русло еще не сформировалось, приводят к тому, что клетки участков перепончатого скелета претерпевают хондрогенную дифференцировку и сравнительно быстро образуют вокруг себя хрящевой матрикс. Одновременно происходит дальнейшее расщепление общих зачатков на участки, соответствующие будущим костям скелета.

В связи с хондрогенной дифференцировкой перепончатый скелет преобразуется в хрящевой, а в участках контакта хрящевых моделей усиливаются некротические изменения клеток, ведущие к формированию полостей будущих суставов; протекает дифференцировка клеток, выстилающих поверхность суставов и капсулы – синовиоцитов и фибробластов, формирующих наружные слои суставных капсул и связок. В связи с этими процессами хрящевые модели большинства костей имеют суставные концы, входящие в состав суставов, и тело, окруженное надхрящницей. В составе надхрящницы располагаются полипотентные стволовые клетки линии механоцитов, которые являются исходным материалом для дифференцировки в прехондробласты и хондроциты, и за счет этого осуществляется рост хрящевых моделей в толщину. Благодаря формированию сосудистого русла и врастанию сосудов в участки наиболее активных морфогенетических перестроек, что имеет место в надхрящнице, и возрастанию нагрузок на хрящевые модели, как в связи с общим увеличением массы плода, так и действием мышечного аппарата, в надхрящнице складываются условия, необходимые для остеогенной дифференцировки потомков стволовых клеток. В связи с тем, что по биофизическим закономерностям, пик нагрузки приходится на поверхности тела хрящевых моделей, именно здесь образуется слой губчатой костной ткани – костная манжетка увеличивает ее прочность, но ухудшает трофику хрящевой ткани. В связи с этим в ее центральных отделах происходят дистрофические и некротические изменения хондроцитов, приводящие к нарушению структуры хрящевого матрикса и процессам пассивного отложения минеральных солей. Сочетание продуктов распада с гиперконцентрацией минералов является мощным индуцирующим фактором для хондролиза, ангиогенеза и остеогенеза со стороны клеточных комплексов костной манжетки. От внутренней поверхности костной манжетки по направлению к центральным отделам хрящевой модели начинает врастать сосудистая почка. У вершины сосудистой почки расположены клеточные элементы, обладающие хондролитическими свойствами, за счет действия которых в хрящевой ткани формируется канал. Непосредственно за этой группой клеток расположены клетки, образующие гемокапилляр, а по периферии обнаруживаются клетки, обладающие остеогенными потенциями.

**Строение костной ткани и кости как органа.**

Различают пластинчатую и грубоволокнистую (ретикулофиброзную) костную ткани.

Грубоволокнистая костная ткань (ретикулофиброзную) обнаруживается у плодов, а у взрослых – в местах прикрепления сухожилий мышц к костям, в местах зарастания черепных швов, в зубных альвеолах, в костном лабиринте внутреннего уха. В любом возрасте этот вид костной ткани может появляться в ответ на повреждение, в результате лечения, стимулирующего костеобразование, а также при нарушениях метаболизма, воспалительных и неопластических процессах.

Грубоволокнистая костная ткань характеризуется высокой скоростью формирования и обмена. Межклеточное вещество грубоволокнистой костной ткани состоит из мощных пучков коллагеновых волокон, расположенных параллельно или под углом друг к другу, большого количества протеогликанов и гликопротеинов и имеет низкое содержание минеральных солей.

Плотность расположения остеоцитов более высокая, чем в пластинчатой костной ткани. Остеоциты уплощены, лежат в лакунах и не имеют определенной ориентации по отношению к волокнам.

Пластинчатая костная ткань отличается от ретикулофиброзной костной ткани упорядоченным расположением коллагеновых волокон в составе костных пластинок. Костные пластинки, в свою очередь, формируют параллельные концентрические слои – остеоны - структурно-функциональные единицы пластинчатой кости. Остеоны вместе с другими костными пластинками (наружные, внутренние периферические (генеральные) пластинки, интерстициальные пластинки) формируют основную массу компактной кости человека. Суммарно в составе компактной кости минеральный компонент матрикса по весу в процентном отношении несколько меньше органического.

Клетки костной ткани.

Клетки костной ткани происходят из двух клеточных линий: плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток и гемопоэтической стволовой клетки. Предшественники мезенхимальных клеток – «колониестимулирующие единицы» - дифференцируются в преостеобласты, располагающиеся вблизи костных поверхностей, которые при наличии соответствующих условий могут дифференцироваться в остеобласты. Дифферон костной ткани может быть представлен следующим рядом: *остеогенная клетка (преостеобласт)🡪 остеобласт 🡪 остеоцит*.

Гемопоэтическая стволовая линия состоит из циркулирующих или костномозговых моноцитов, дифференцирующихся в преостеокласты и остеокласты. Мезенхимальные клетки, дифференцирующиеся в остеобласты, содержатся в костных каналах, эндосте, периосте и костном мозге. Еще один источник преостеобластов составляют васкулярные перициты. Клетки мезенхимы имеют неправильную форму, крупное ядро, окруженное узкой цитоплазмой, практически не содержащей мембранных органелл. На процесс дифференцировки клеток влияет щелочная фосфатаза, остеогенный фактор – костный морфогенетический белок (BMP – bone morphogenetic protein) и pO2 (парциальное давление кислорода). При высоких значениях pO2 остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, при низких – в хондробласты.

**Остеобласты** относят к клеткам, формирующим костную ткань. Они располагаются на поверхности кости и плотно прилежат к соседним клеткам. Часть клетки, обращенная к новообразованному органическому матриксу, содержит преимущественно ГЭС, в то время как ядро находится на противоположном полюсе клетки. Остеобласты отличают по ассиметрично расположенному ядру. Основная функция остеобластов – синтез и секреция органического матрикса кости (коллагеновые и неколлагеновые белки), включающие внутри- и внеклеточные этапы. Внутриклеточный этап заключается в биосинтезе и процессинге коллагена I типа, секреции и экскреции его во внеклеточное пространство. Внеклеточный этап связан с формированием микрофибрилл, фибрилл и организации их в коллагеновые волокна, образующих сложно организованный коллагеновый каркас. Наряду с этим, остеобласты синтезируют и неколлагеновые белки (гликопротеины, остеонектин, остеокальцин, костный сиалопротеин, остеопонтин и др.), а также коллагеназу и активатор плазминогена. Маркером остеобластов является синтезируемый ими фермент щелочная фосфатаза. Остеобласты принимают участие в контроле обмена электролитов, минерализации кости посредством синтеза продуктов матрикса и образования матриксных везикул. Кроме того, системные факторы, в частности, паратгормон и цитокины могут стимулировать остеобласты к высвобождению факторов, активирующих остеокласты.

Остеобласты разделяют на активные и покоящиеся. Активные остеобласты формируют остеоид, период созревания которого около 10 суток.

Активные остеобласты – это крупные клетки кубической или цилиндрической формы диаметром 20 – 40 мкм, покрывающие 2 – 8% поверхности кости. Они имеют короткие микроворсинки, базофильную цитоплазму и эксцентрично расположенное ядро, богатое РНК. Ядро занимает до трети объема клетки и характеризуется преобладанием эухроматина над гетерохроматином, который беспорядочно распределен вдоль внутренней поверхности ядерной оболочки. В кариоплазме определяются одно или два ядрышка, окруженные гетерохроматином. В цитоплазме имеется хорошо развитая ГЭС с умеренной плотностью упаковки цистерн и канальцев, большое количество свободных рибосом и полирибосом. Митохондрии - преимущественно вытянутой формы, с низкими кристами, зачастую содержат кальций. Комплекс Гольджи хорошо развит и представлен уплощенными мешочками и секреторными пузырьками. Выявляются лизосомы и окаймленные пузырьки. В цитоплазме дифференцирующихся остеобластов определяются скопления гранул гликогена, которые, однако, отсутствуют в клетках, формирующих костную ткань. Имеются и липидные включения. Высока активность щелочной фосфатазы. Остеобласты выделяют матриксные пузырьки, содержащие липиды, Ca2+, щелочную фосфатазу и другие фосфатазы, что приводит к кальцификации остеоида. Минерализованный матрикс замуровывает клетку, и она превращается в остеоцит. Основной функцией активных остеобластов является синтез и секреция компонентов органического матрикса кости, выработка матриксных пузырьков, принимающих участие в минерализации, цитокинов и факторов роста. В активных остеобластах может снижаться синтетическая деятельность, и они превращаются в покоящиеся остеобласты или, продуцируя и окружая себя матриксом, - в остеоциты.

Наряду с остеокластами, резорбцию межклеточного вещества по стенкам канала остеона осуществляют и остеобласты. При интенсивной остеолитической активности группы рядом лежащих остеобластов, формируют лакуны остеобластической резорбции.

Покоящиеся остеобласты – это клетки, которые находятся на поверхности костной ткани, формируя своеобразную выстилку, играющую важную роль в обеспечении барьера крови – кость, но не принимают участия в формирования кости. Эти клетки имеют удлиненную и уплощенную форму, большое количество цитоплазматических островков, формирующих контакты с отростками других остеоцитов. Плотность расположения мембранных органелл в таких клетках по сравнению с активными остеобластами значительно снижена. Под влиянием паратиреоидного гормона эти клетки синтезируют ферменты, разрушающие остеоид, что в дальнейшем облегчает прикрепление остеокласта к костной ткани, и рассматривается как первый этап в резорбции кости.

**Остеоциты** – высокодифференцированные клетки, происходящие из остеобластов, окруженные минерализованным костным матриксом и располагающиеся в остеоцитарных лакунах, заполненных коллагеновыми фибриллами.

В зрелом скелете человека остеоциты составляют 90%. Клетки имеют вытянутую форму, размер около 15 × 45 мкм, содержат одно небольшое ядро, окруженное бедной органеллами цитоплазмой, в которой определяются округлой формы митохондрии и свободные рибосомы. Комплекс Гольджи развит слабо. Объем лизосом и ГЭС зависит от функционального состояния остеоцитов. От тел остеоцитов отходят длинные (50-60 мкм) цитоплазматические отростки, толщиной 5-6 мкм, располагающиеся в канальцах и анастомозирующие с соседними клетками. Плотность расположения остеоцитарных лакун высокая, около 25 000 на 1 мм3. Через цитоплазматические отростки осуществляется контакт остеоцитов между собой и с остеобластами эндоста или периоста. Контакты формируются на стадии остеоида, в последующем они образуют сеть, пронизывающую минерализованный костный матрикс (каналикулы). Периостеоцитарные пространства между плазматической мембраной остеоцита и матриксом содержат интерстициальную жидкость, по которой метаболиты поступают к клеткам. Общая плотность периостеоцитарных пространств в костях человека составляет от 1000 до 5000 м2, а объем – 1 – 1,5 л. В этих пространствах содержится Ca2+, концентрация которого равна 0,5 ммоль/л, что практически в 3 раза ниже концентрации в плазме крови. Возможно, за счет этого осуществляется постоянный приток Ca2+ в костную ткань.

Основная функция остеоцитов – обеспечение обмена воды, белков и ионов в костной ткани. Остеоциты принимают участие в остеоплазии и остеолизе, хотя в отношении последнего имеются противоречивые точки зрения. Биосинтетическая активность остеобластов и остеоцитов, а в связи с этим и организация межклеточного вещества, зависят от величины и направленности вектора нагрузки, а также характера и величины гормо­нальных влияний. В связи с этим костная ткань — это лабильная, интенсив­но меняющаяся структура.

**Остеокласты.** Остеокласты — клетки, осуществляющие резорбцию кост­ной ткани. Они возникают из гемопоэтических гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц (КОЕ), являющихся предшественни­ками моноцитов/макрофагов. Об этом свидетельствует экспрессия на мемб­ранах остеокластов рецепторов Fc, СЗ и других мембранных маркеров макрофагов. В настоящее время не установлен механизм, который приводит к перемещению макрофагов между остеобластами к ненагружаемым участкам межклеточного вещества кости и к слиянию макрофагов с образованием многоядерных клеток — остеокластов. На их формирование влияют интерлейкин-3 и 1,25 дигидроксивитамин D3. Остеокласты — многоядерные крупные клетки размером до 150 - 180 мкм. В клетке может содержаться от 4 до 20 ядер. Ядра остеокластов практически одинаковой величины, формы и структуры. Они располагают­ся в центральной части клетки, имеют овально-вытянутую форму; эухроматин преобладает над гетерохроматином.

Остеокласты имеют куполообразную форму, с четкой дифференциацией структуры на 4 зоны: гофрированный край, светлую, везикулярную и базальную зоны. На рабочих участках плазмолемма остеокласта разделяется на светлую зону и гофрированный край.

Светлая зона — это зона прикрепления остеокласта к костной ткани. Благодаря плотному прикреплению создается замкнутое пространство, в ко­тором поддерживается высокая концентрация катионов Н+ и протеолитических ферментов. В ней не содержится мембранных органелл, цитоплазма низкой плотности. В большом количестве определяются актиновые микрофиламенты, принимающие участие в формировании контакта остеокласта с поверхностью минерализованной кости. Адгезия остеокласта к костному матриксу опосредуется рецепторами. Для рецептора витронектина расшиф­рована специфическая аминокислотная последовательность белков матрикса — Arg-Gly-Asp.

Гофрированный край имеет мелкие выросты цитоплазмы различной величины, довольно плотно прилежащие друг к другу, направленные к по­верхности кости, между которыми определяются фрагменты резорбируемого костного межклеточного вещества. Протяженность гоф­рированного края остеокластов днем в 2 раза больше, чем ночью. Эти дан­ные коррелируют с циркадианным ритмом формирования костного матрикса и свидетельствуют о наличии биологического ритма резорбции кости остеокластами. Показано, что гофрированная каемка остеокластов является динамичной структурой и образуется только при контакте с костным межклеточным веществом, но отсутствует при перемещении остео­класта.

Рабочая часть поверхности остеокласта, как правило, глубоко погружена в резорбируемое межклеточное вещество, образуя остеокластическую лаку­ну резорбции (лакуну Хаушипа). В местах размещения нескольких остео­кластов микроскопически определяется изъеденный за счет лакун контур межклеточного вещества костной ткани. В образовании резорбционной лакуны принимают участие ферменты тирозинкиназа, цистеиновые протеиназы. Кроме того, резорбционная активность остеокластов зависит от уров­ня коллагеназы, ионов водорода и кислородных свободных радикалов. Че­рез мембрану остеокласта в области гофрированного края секретируется два типа продуктов, приводящих к деструкции костной ткани: через протонный насос выделяются катионы Н+, активация функционирования которого приводит к секреции протонов, закислению в очаге резорбции (рН снижа­ется от 7 до 4) и растворению минералов кости. Катионы Н+ образуются из Н2СО3. Органический костный матрикс (остеоид) препятствует взаимо­действию остеокластов с минерализованной костной тканью. Он разрушает­ся катепсинами и коллагеназой, секретируемыми остеобластами и остеокла­стами.

Везикулярная зона остеокласта, расположенная вблизи гофрированного края, содержит многочисленные лизосомы. В базальной зоне остеокласта в цитоплазме обнаруживаются ядра, развитый комплекс Гольджи со зна­чительным количеством цистерн и секреторных пузырьков и умеренно раз­витая ГЭС. Митохондрии определяются в довольно большом количестве между ядром и плазмолеммой на участках, противоположных рабочим, и являются показателем активности остеокластов. Остеокласты могут пе­редвигаться с одного участка резорбции на другой. После выполнения резорбционной функции остеокласт может разделиться на мононуклеарные клетки. Регуляция функциональной активности остеокластов осуществляет­ся остеобластами, системными и локальными факторами, представленными в таблице:

*Факторы, регулирующие функциональную активность остеокластов*

|  |  |
| --- | --- |
| Факторы | |
| Стимулирующие | Ингибирующие |
| Системные | |
| Паратгормон (ПТГ)  Кальцитриол (1,25(ОН)2D3)  Тироксин (Т4) | Кальцитонин  Эстрогены  Тестостерон |
| Локальные | |
| Интерлейкины (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11)  Факторы некроза опухолей (TNFα, TNFβ)  Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF)  Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)  Фактор стволовых клеток (SCF)  Простагландины | Интерферон γ(IFNY)  Трансформирующий фактор  роста (TGFβ)  Интерлейкины (IL-4, IL-13) |

МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

Матрикс костной ткани занимает 90% ее объема, остальная часть прихо­дится на клетки, кровеносные и лимфатические сосуды. Костный матрикс состоит из органического и минерального компонентов. Неорганические компоненты составляют около 65% веса кости, органические компоненты — 20%, на долю воды приходится около 10%.

**Органический матрикс.** Основу органического матрикса (90%) составляет коллаген I типа с небольшим количеством (5%) коллагенов III, IV, V и XII типов. Коллаген I типа образует волокна с большим диаметром, что харак­теризует их прочность к растяжению и нагрузкам. Минерализация осуществляется вдоль фибрилл коллагена I типа. Остальные 5% составляют неколлагеновые белки (остеокальцин, остеонектин, костные сиалопротеины, костные фосфопротеины, костный морфогенетический белок, протеолипиды, гликопротеины и костно-специфические протеогликаны). Неколлагеновые белки влияют на формирование кости, минерализацию и активность клеток. Остеонектин обладает высоким сродством к костной ткани и коллагену I типа, регулирует рост кристаллов, что обусловливает его важную роль в кальцификации. Неколлагеновые белки (фибронектин, костный сиалопротеин, остеопонтин и тромбоспондин) обеспечивают межклеточные взаимодействия, ремоделирование костной ткани (остеокальцин), выступают как стимуляторы кальцификации (фосфопротеины). Костные протеолипиды, фосфопротеины связываются с кальцием, стимулируют минерализацию и рост кристаллов. Протеогликаны обеспечивают консолидацию коллагеновых фибрилл и связь коллагенов с кристаллической фазой матрикса. Низко­молекулярные протеогликаны влияют на формирование фибрилл коллагена I типа, стимулируют скорость их образования, а также прирост в толщину и длину. Структуре «коллаген—протеогликаны—кристалл» придается важ­ная роль в обеспечении механических свойств костной ткани. Костный матрикс содержит цитокины и факторы роста, часть из которых яв­ляется продуктом синтеза остеобластов; другие, вероятно, мигрируют в кость из прилежащих тканей. Такие факторы роста, как трансформи­рующий фактор роста бета (TGFβ) и инсулиноподобный фактор роста — 1 (GF-1) синтезируются остеобластами и стимулируют их рост по принципу аутокринного и (или) паракринного эффекта.

**Неорганический матрикс.** Минеральный компонент межклеточного вещества бывает в двух основных формах — аморфной и кристаллической. Аморфный фосфат кальция составляет 60% минеральной фазы. Это гранулы округлой формы размером от 5 до 20 нм. Растворимость фосфата кальция выше, чем у апатита, что имеет важное биологическое значение для обеспечения постоянства концентрации кальция в интерстициальной жидкости. Он представляет собой лабильный резерв ионов кальция и фосфора. Аморф­ный фосфат кальция — продукт жизнедеятельности костной клетки и его осаждение также регулируется клеткой. 6% объема минеральной фазы составляет СаСОз, около 1,5% — MgPО4. В костной ткани содержатся: свинец (хлориды и фториды), стронций, радий, барий, калий и натрий. Последний составляет около 50% всей его массы в организме. Небольшая доля приходится на окта-, ди-, три-, β-трикальцийфосфат, брунеит и другие вещества. Значительный объем в кости занимают кристаллы гидроксиапатита разме­ром от 10 до 150 нм. С особенностью организации кристаллической фазы кости связаны основные функциональные свойства — прочность, метабо­лизм, жизнеспособность и др. Показано, что при остеопорозе изменяются размеры кристаллов гидроксиапатита, их физико-механические и биохими­ческие свойства.

**Минерализация костной ткани.** Механизмы минерализации кости до кон­ца не раскрыты. Предполагают, что существует несколько механизмов био­минерализации. На основе одних механизмов осуществляется минерализа­ция пластинчатой костной ткани, других — хрящевой ткани и грубоволокнистой костной ткани.

Минерализация пластинчатой костной ткани протекает следующим об­разом. Вначале осуществляется биосинтез коллагена, ГАГ, протеогликанов и гликопротеинов. Коллаген определенным образом располагается в кост­ной ткани. Согласно этой модели, молекулы коллагена пере­крываются лишь на 9% их длины. Линии молекул располагаются уступами латерально и формируют фибриллы с отверстиями между концами моле­кул — зоны отверстий, а область, состоящая из неперекрывающихся мо­лекул, названа зоной перекрытия. Минеральные вещества, имеющиеся в костной ткани, откладываются внутри фибрилл и между ними (преимуще­ственно в зоне отверстий), с последующим распространением в противоположном направлении от зоны перекрытий вплоть до полной минерализации фиб­риллы. Периодичность ми­неральной фазы равна около 70 нм, т. е. соответствует пе­риоду коллагеновых фиб­рилл.

Транспорт остеотропных ионов исследован с помощью радионуклида 45Са. Фрак­ция, содержащая кальций, переносится через эндотелиальную стенку гемокапилляра в межклеточное простран­ство, откуда перемещается в остеобласты. Через 15 мин. после введения 45Са 60% метки выявляется над осте­областами, а через 40 мин. почти в одинаковой концентрации метка об­наруживается над клетками и над ближайшими областями межклеточного вещества. Через 6 ч более 60% метки определяется над межклеточным веще­ством. Помимо опосредованного транспорта (межклеточное пространст­во → остеогенные клетки → костный матрикс) допускается прямой путь че­рез межклеточное пространство в костный матрикс. Морфологически участ­ки минерализации представляют собой электронно-плотные частицы, рас­положенные между коллагеновыми волокнами.

Существенную роль в процессах биоминерализации хрящевой ткани и грубоволокнистой костной ткани играют матриксные пузырьки, или вези­кулы, насыщающие органический матрикс кристаллами гидроксиапатита, что создает условия для формирования кристаллов. Матриксные пузырьки представляют собой небольшие образования (около 100 нм и более в диа­метре), которые отделяются от клеточной мембраны в межклеточное про­странство путем экзоцитоза. В матриксе они служат ядрами формирова­ния кристаллов гидроксиапатита. Первичные ядра минерализации возни­кают на реакционноспособных группах нативных коллагенов фибрилл, комплексообразующие группировки которых обладают высоким сродством к различного рода минералам. Однако эти реакционноспособные группы блокированы сульфатированными ГАГ, обеспечивающими пространствен­ную ориентацию макромолекул коллагена и насыщение их макро- и микро­элементами. С участием гиалуронидаз и протеаз происходит деполимериза­ция кислых ГАГ с освобождением аминогрупп, которые связывают Са2+ и РО43- с образованием ядер кристаллизации.

Согласно другой гипотезе, основную роль в минерализации играют фер­менты: щелочная фосфатаза, АТФаза, фосфорилаза — отщепляющие неорганический фосфат от органического субстрата. В частности, щелочная фосфатаза высвобождает неорганический фосфат из эфиров. В результате фор­мируется локальный избыток ионов фосфора и кальция, и образуются преципитаты фосфора и кальция. Кроме того, щелочная фосфатаза действу­ет как трансфераза и обеспечивает фосфорилирование коллагена. Минера­лизация коллагена I типа начинается на поверхности фибрилл, а затем рас­пространяется вглубь, формируя непрерывную минеральную фазу. Опреде­ленную роль в процессе связывания ионов играет остеокальцин, главный неколлагеновый белок кости, и β-глицерофосфат.

Важным процессом, происходящим при минерализации, является разру­шение ингибиторов минерализации. По мнению одних исследователей, в та­кой роли выступают протеогликаны, которые разрушаются деполимеризующими ферментами типа гиалуронидазы и протеазы. Другие полагают, что ин­гибиторами кальцификации коллагена являются пирофосфаты, фосфонаты и дифосфонаты. Инактивация этих ингибиторов происходит под воздействи­ем фермента пирофосфатазы, разрушающего неорганический пирофосфонат.

Таким образом, процесс минерализации является как ферментативным, так и физико-химическим. Вокруг сформировавшихся кристаллов гидроксиапатита удерживается гидратный слой, что обеспечивает условия для бы­строго обмена неорганических ионов между поверхностным слоем кристал­ла, гидратной оболочкой и внеклеточной жидкостью. Интенсивность об­мена кальция между внеклеточной жидкостью и минерализованным матриксом зависит от концентрационных различий в солевом составе кос­ти, плазмы крови, а также от активности метаболических процессов, проис­ходящих в клетках. С повышением минерализации костной ткани снижают­ся микроциркуляция, диффузия и обмен ионов.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЕДИНИЦЫ

Исходной структурно-функциональной единицей опорных структур в губчатом веществе кости является *костная перекладина, или трабекула*, обра­зованная костной тканью, а в компактной кости — остеон. Основным фор­мообразующим фактором костной трабекулы является вектор нагрузки, величина и направленность которого определяет ориентацию макромолекулярных компонентов межклеточного вещества. Костная трабекула формиру­ется как пространственная система, противодействующая вектору нагрузки. Перестройка костной трабекулы осуществляется за счет остеосинтетической и остеолитнческой активности остеобластов, остеоцитов и остеокластов. Отложение новообразованного костного межклеточного вещества на поверхности костной трабекулы в одних участках и рассасывание в других дают возможность в сравнительно короткие сроки существенно изменить ориентацию костной трабекулы. Наименее нагружаемые участки подвергаются рассасыванию с помощью остеокластов. Вместе с тем, следует отметить, что костная трабекула может иметь различную форму, обеспечивая выполнение опорной функции только при противодействии одному вектору, т.е. в одной плоскости. Учитывая, что организм человека испытывает действие векторов нагрузки как минимум в трех плоскостях, костная трабекула является исходной структурой для более слож­ных трехмерных опорных конструкций.

Такой конструкцией явля­ется *костная ячейка*, которую в идеальном при­ближении можно считать кубом, имеющим вход во внутреннее пространство че­рез одну из стенок, Костные трабекулы одной стен­ки переходят без границы в костные трабекулы дру­гих стенок. Костная ткань ячеек окружена средой: по наружной поверхности — это соединительная, а по внутренней — ретикулярная ткани. Все остальные тканевые компоненты – микроциркуляторное русло, нервные элементы и клетки иммунной системы располагаются в ячейке и вблизи костной трабекулы.

Следует подчеркнуть две особенности. Одна заключается в том, что в момент формирования ячейки лимфатические капилляры образуются только по ее наружной поверхности, а не внутри ее и, таким образом, внутриячеистого лимфатического русла нет. Артериальный приток в пространст­ве внутри ячейки происходит под несколько большим давлением и это обусловливает повышенное давление тканевой жидкости во внутриячеистом пространстве, препятствует формированию лимфатических капилляров. Вторая особенность связана с тем, что пространство внутри ячейки оказы­вается благоприятной средой для очагов кроветворения.

Высокие биомеханические качества костных ячеек определяют возмож­ность построения из них крупных и прочных макроскопических опорных структур и, в связи с этим, большинство коротких костей построены из ячеек. В длинных костях, где величины нагрузок существенно возрастают, система ячеек не обеспечивает необходимую прочность, и они трансформируются в многослойные *разветвленные трубчатые системы – остеоны,* формирующие пластинчатую костную ткань. Взаимоотношения между структурно-функциональными единицами кости складываются на этапах развития костей скелета в за­висимости от распределения вектора нагрузки. В связи с этим эпифизы построены из ячеек, а в метадиафизе опре­деляется переход от ячеек к остеонам. Диафизы костей состоят из остеонов, наруж­ных и внутренних генераль­ных пластинок, а во внут­реннюю полость кости обра­щены отдельные костные трабекулы.

Остеон состоит из систе­мы связанных между собой костных пластинок, окружа­ющих центральный канал. Остеоциты располагаются между слоями костных пластинок. Снаружи остеон ограничен линией цементации, отделяющей его от других остеонов. Центральный канал заполнен соединительной тканью, в которой размещаются кровеносные лимфатические сосуды и нервные волокна.

Используя тетрациклиновую метку, было доказано, что время образо­вания остеонов в семилетнем возрасте составляет около 40 суток, а после 40 лет увеличивается до 79 суток. Остеон представляет собой такую же дина­мичную структуру, как и костная пластинка и ячейка, и в ответ на увеличе­ние нагрузки происходит образование новых слоев костной ткани по внут­ренней поверхности его центрального канала, что ведет к возрастанию ко­личества пластинок и сужению просвета канала. При уменьшении нагрузки остеолитическая деятельность остеобластов внутренней поверхности канала ведет к уменьшению количества пластинок у остеонов и расширению про­света центрального канала.

Остеоны разделяют на три группы: 1) растущие остеоны с хорошо выраженным центральным каналом и узким ободком остеоидной костной ткани под слоем остеобластов. Сосуды канала, как правило, расширены и заполнены кровью; 2) зрелые, покоящиеся остеоны, с узким просветом центрального канала, слабо выраженным слоем уплощенных остеобластов и с суженным просветом сосудов; 3) представлена остеонами резорбционного типа, которые характеризуются расширенным центральным каналом, имеющим неровные контуры в связи с резорбцией костной ткани остеобла­стами. В просвете центрального канала определяется значительное количество клеточных элементов, расширенные и заполненные кровью сосуды. Изменение величины нагрузки создает условия для перехода от растущих остеонов к зрелым формам и от зрелых к резорбционным, а также от резорбционных остеонов к зрелым, что создает гетероморфность остеонов в пределах кости. Перестройка остеонов продолжается всю жизнь. Число остеонов, приходящихся на единицу площади среза в пластинчатой кости, с годами уменьшается. Кроме того, в молодом возрасте остеоны имеют более крупные размеры, а в старческом их диаметр значительно уменьшен, а по внутренней поверхности формируется гиперкальцифицированное кольцо. Резорбцию межклеточного вещества по стенкам канала остеона осуществляют остеокласты и остеобласты. Между остеонами располагается слой пластинок, получивший название вставочные. Коллагеновые волокна в костных пластинках имеют упорядоченное расположение — под углом к волокнам соседних пластинок, что обеспечивает прочностные свойства. Здесь же обнаруживаются костные канальцы, содержащие отростки остеоцитов. Тела остеоцитов располагаются в лакунах.

Интерстициальные каналы компактной кости включают два звена микроциркуляции, которые являются единой трофической системой. Первое звено — это центральные, прободающие и соединительные каналы, содержащие кровеносные сосуды. Центральные каналы располагаются в центре остеона, имеют различный диаметр (от 30 до 150 мкм), стенки этих каналов образованы костными пластинками. Они ориентированы, в основном, вдоль длинной оси кости, и лишь отдельные из них имеют тангенциальную ориентацию. Прободающие каналы (диаметр от 30 до 60 мкм) располагаются в кости по направлению от периоста и эндоста к центральным каналам. Соединительные каналы выполняют роль анастомозов между центральными каналами.

Второе звено — лакунарно-канальцевая система, которая обеспечивает обмен между остеоцитами и кровью. Лакуны остеоцитов в кости разделяют на 5 типов в зависимости от функциональной активности клеток: 1) неак­тивная лакуна, имеющая ровные границы, характеризует фазу покоя остео­цитов, на этой фазе поддерживается тонкая регуляция гомеостаза кальция и фосфора; 2) остеолитическая лакуна — лакуна больших размеров и не­правильной формы, остеоциты, располагающиеся в таких лакунах, содержат большое количество лизосом и осуществляют периостеоцитарный остеолиз (синоним: остеоцитарная остеоклазия); 3) остеопластическая лакуна — по стенкам лакуны определяется большое количество новообразованных радиально расположенных коллагеновых волокон; методом тетрациклиновой метки доказано, что разрушение кости и ее созидание происходят синх­ронно, остеоциты, располагающиеся в таких лакунах, содержат развитую ГЭС; 4) пятнистая лакуна, остеоциты, располагающиеся в лакуне, окруже­ны ореолом из кальцифицированного и некальцифицированного матрикса, обычно такие лакуны определяются в костной ткани при патологических состояниях (флюорозе, рахите и др.); 5) пустая лакуна, содержащая продукты распада остеоцитов; после гибели остеоцитов такие лакуны окружены сверхминерализованной мертвой тканью.

Клеточные лакуны соединяются с канальцами, формируя единую лакунарно-канальцевую систему.

**Надкостница (периост).** На поверхности кости формируется надкостница. В ней различают два слоя — внутренний остеогенный (камбиальный) и наружный фиброзный.

Внутренний слой надкостницы включает остеогенные клетки, ко­торые способны дифференцироваться в хрящевые или костные. Клеточные элементы надкостницы располагаются в три слоя: первый состоит из преостеобластов, мелких стволовых клеток; второй — из остеобластов, между которыми располагаются капиллярные петли, и третий — из фибробластов, формирующих коллагеновый каркас. Ультраструктура этих клеток вариа­бельна и зависит от степени дифференцировки. Цитоплазма у малодифференцированных клеток базофильна, определяется высокая плотность сво­бодных рибосом, что свидетельствует об интенсификации ростовых процес­сов. По мере дифференцировки клеток возрастает объем ГЭС. Клетки остеогенного слоя надкостницы принимают участие в процессах перестрой­ки кости, при развитии и росте.

Наружный слой надкостницы представлен плотной волокнистой соединительной тканью, состоящей из коллагеновых волокон, небольшого числа эластических волокон и фибробластов. Надкостница содержит сосу­ды, переходящие в мягкие ткани. В наружном слое надкостницы имеется сеть лимфатических сосудов. В остеогенном слое капиллярные петли располагаются межу остеобластами. Надкостница прочно крепится к поверхности кости за счет пучков прободающих волокон (волокон Шарпея).

**Эндост.** Со стороны костного мозга кость выстлана тонкой оболочкой, аналогичной периосту. Однако граница между наружным и внутренним слоями менее выражена. В покоящейся кости в нем обнаруживается непре­рывный слой неактивных плоских остеогенных клеток. Слой остеогенных клеток может быть нарушен деятельностью остеокластов, выполняющих резорбцию костного матрикса для пополнения потребности организма в каль­ции. Остеогенные потенции клеток эндоста проявляются в условиях резорб­ции, при переломах, развитии и росте.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Кости у мужчин и женщин формируются приблизительно до 25 лет. До 40 лет масса костной ткани практически не изменяется, а затем — до 50 лет идет ее небольшая потеря (до 0,4% в год). У женщин потеря костной ткани более высокая и составляет 0,9—1,1%. К 90 годам у мужчин убыль костной ткани достигает 18,9%, в то время как у женщин — 32,4%. Изменения в губ­чатой кости происходят намного раньше, чем в компактной. Количество трабекул уменьшается на 45% при постклимактерических остеопорозах.

Костная ткань — динамическая система, которая на этапах развития и зрелости характеризуется определенным соотношением компонентов и обновлением. Так, остеокальцин, например, в 50—100 раз больше связывается со зрелой костью, чем с эмбриональной. В надкостнице с повышением возраста не определяется митотическая активность в остеобластическом слое. Снижается плотность расположения остеобластов на поверхности кости. Остеоциты местами разрушаются и в составе костной ткани обнаружи­ваются участки с пустыми лакунами остеоцитов. В связи с непрекращающимся переходом органических и минеральных компонентов межклеточно­го вещества в сосуды происходит сначала истончение, а затем рассасывание костных структур (возрастной остеопороз).

За счет снижения активности биосинтетических процессов в клетках в межклеточном веществе уменьшается содержание хондроитинсульфатов, играющих важную роль в кальцификации. Это приводит к формированию слабо- и среднеминерализованных остеонов. Накопление в субпериостальных областях кости кератансульфатов нарушает периостальное костеобразование, что приводит к снижению механической прочности кости и к пе­реломам. Качественные изменения выражаются в уменьшении доли гликопротеидов и в возрастании роли коллагеновых белков в составе органического матрикса. Это ведет к уменьшению содержания воды и при несущественном изменении прочности ткани к статическим нагрузкам, уменьшается ее прочность к динамическим нагрузкам, т. е. возрастает хруп­кость кости. Количественные изменения проявляются в уменьшении доли костной ткани в объеме участка кости.

**Перестройка (ремоделирование) костной ткани.** Продолжительность ре­зорбции у пациентов среднего возраста в губчатой кости составляет 40—50 сут., в компактной — 30 сут. В этом возрасте скорость обновления скелета составляет в среднем 8% массы костной ткани в год (в компактном веществе кости — около 4%, в губчатом — около 20%).

В физиологических условиях процессы ремоделирования, протекающие в костной ткани, должны обеспечить как структурно-поддерживающую функцию скелета, так и выполнение метаболической роли в минеральном гомеостазе. Ремоделирование губчатой кости происходит в несколько ста­дий: активация, резорбция, формирование остеоида и его минерализации. Первая стадия — активация остеокластов. На этой стадии к фо­кальному участку кости прикрепляются остеокласты. Фактор, который ини­циирует прикрепление остеокластов к кости, в настоящее время не установ­лен, но возможно, что микроповреждения кости могут явиться сигналом к их стимуляции. Вторая стадия ремоделирования — это формирование локуса резорбции. Полость глубиной 40—60 мкм формируется в течение 4—12 сут. В следующие 7—10 сут. на границе этой области накапливаются протеогликаны, глипротеины и кислая фосфатаза, но практически не опре­деляется коллаген. Эта фаза является пограничной между резорбцией кост­ной ткани и ее формированием. На третьей фазе происходит образование остеоида. Формируются линии цементации, в матриксе появляются такие белки как коллаген, трансформирующие факторы роста. Объем новообразо­ванного остеоида зависит от количества и активности остеобластов, в нем в поляризованном свете можно обнаружить характерное расположение пуч­ков коллагеновых волокон. Последняя стадия — минерализация остеоида. Первой ступенью в кальцификации является появление матриксных везикул, богатых щелочной фосфатазой, остеокальцина и др.

Ремоделирование пластинчатой кости представляет синхронный про­цесс разрушения—созидания остеонов.

Разработана концепция взаимодействия клеточных популяций при ремоделировании кости, которая основана на оценке единиц ремоделирования — базисной многоклеточной единицы (BMU), костной ремоделирующей единицы (BRU) и костной структурной единицы (BSU).

Согласно этой концепции, BMU — комплекс клеток (в основном, остео­бластов и остеокластов), которые участвуют в локальных процессах резорб­ции и формирования кости. В нормальной костной ткани имеет место чет­кая взаимосвязь и взаимозависимость процессов резорбции и восстановле­ния. Новая костная ткань формируется лишь на тех участках, где имели место процессы резорбции. Величина BMU у здоровых людей является по­стоянной по времени образования. С возрастом у человека изменяются следующие параметры: удлиняется время, требуемое на завершение образо­вания одной единицы; уменьшается число новых BMU, которые форми­руются в единицу времени. Это приводит к снижению интенсивности ремоделирования в физиологических условиях. BRU — это компоненты пере­страивающейся костной ткани. Суммарной активностью результатов ремоделирования является BSU. В случае компактной кости в качестве BSU выступает формирование вторичных остеонов. В губчатой кости BSU зани­мает площадь 0,5—1 мм2.

В скелетной ткани насчитывается около 35 миллионов BSU, каж­дая — объемом 0,05 мм3, 40% из них приходится на губчатую костную ткань. При нормальном росте и развитии подростков и лиц до 35 лет характерно повышенное костеобразование, что приводит к увеличению массы кости. При остеопенических состояниях, болезни Педжета, остеопетрозе и остеопорозах различного происхождения имеет место нарушение процессов ре­моделирования. Так, при болезни Педжета уровень костеобразования зна­чительно увеличен по сравнению с нормой, повышены и процессы ре­зорбции. Развитие остеосклероза при остеопетрозе связано с нарушением функции остеокластов.

Для остеопороза, который возникает вследствие хронического примене­ния глюкокортикоидов, характерно снижение костеобразования и увеличе­ние активности процессов резорбции. Постклимактерические остеопорозы характеризуются тем, что уровень костеобразования может не отличаться от нормы, но значительно увеличивается резорбция костной ткани. В условиях гиперпаратиреоза, гипертиреоза, хронического недостатка кальция в ор­ганизме, рассасывание превалирует над костеобразованием. Ситуация, ко­торая связана с повышением резорбции и костеобразования, характерна для процессов заживления переломов. Для людей зрелого возраста или при аутосомно-доминантной форме остеопетроза характерен высокий уровень формирования кости и низкий уровень резорбции, что приводит к увеличе­нию массы костных трабекул. В условиях сенильных остеопорозов уровень костеобразования значительно снижен, а резорбции — повышен. При медикаментозной терапии эстрогенами, а также солями кальция у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечается положительный баланс процессов перестройки костной ткани, при этом уровень формирования кости соответствует норме, а уровень резорбции уменьшается. При нарушении процессов минерализации повышенное образование остеоида за счет высо­кой биосинтетической активности остеобластов может приводить к остео­маляции.

**Гормональный контроль ремоделирования.** Среди гормонов наиболее су­щественное влияние на метаболизм костной ткани и гомеостаз кальция ока­зывает паратгормон, витамин D и его метаболиты, и, в меньшей степени, кальцитонин. То или иное участие принимают почти все другие гормоны, продуцируемые железами организма, медиаторы и модуляторы.

*Паратгормон.* Паратгормон связывается преимущественно с клетками, располагающимися между матриксом кости и сосудами. Они отличаются от остеобластов ультраструктурной организацией — богаты гранулами гликоге­на, имеют вытянутые митохондрии, развитый комплекс Гольджи и большое количество микротрубочек. По локализации и строению такие клетки могут быть отнесены к преостеобластам. В меньшей степени метка гормона обна­руживалась в остеоцитах. Общий принцип действия паратгормона заключа­ется в том, что он связывается со специфическими рецепторами цитоплазматической мембраны, активизирует аденилатциклазу, что сопровождается повышением уровня цАМФ в клетках. Одновременно стимулируется по­ступление ионов кальция в клетку, подавление биосинтеза щелочной фосфатазы и коллагена. На более поздних этапах увеличивается выход ионов кальция из кости и повышение их концентрации в крови. Предполагается, что стимулированные паратгормоном остеобласты выделяют цитокины, ко­торые активируют остеокласты и их предшественники. В экспериментах in vitro доказано, что клетки остеобластического ряда при действии паратгор­мона выделяют фактор, стимулирующий колониеобразование гранулоцитов и макрофагов. Под влиянием паратгормона повышается митотическая ак­тивность остеобластов, что ведет к увеличению их количества. Усиливается остеолитическая активность остеобластов и остеоцитов. Этот процесс сопровождается рассасыванием костного межклеточного вещества и поступле­нием компонентов органического и неорганического матрикса кости в гемокапилляры. Остеокласты также реагируют на введение паратгормона. В них обнаруживается увеличение поверхности гофрированной каемки цитоплазматической мембраны, прилежащей к кости. При длительном введе­нии этого гормона происходит увеличение количества остеокластов. Меха­низм этого процесса неизвестен.

*Кальцитонин.* Действие гормона парафолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы — кальцитонина — заключается в ингибировании остеокластической резорбции костной ткани. Он способствует уменьшению гофрированной каемки остеокластов. Под влиянием кальцитонина повыша­ется активность остеобластов и остеоцитов, что ведет к интенсивному пере­мещению молекул, необходимых для биосинтеза костного межклеточного вещества, из сосудистого русла в матрикс, способствуя насыщению межкле­точного вещества органическими и минеральными компонентами и к возрастанию прочности костных структур. Кальцитонин тормозит выход органических веществ и минеральных компонентов из клеточного матрикса. Наиболее существенное влияние паратгормона и кальцитонина зафиксиро­вано по уровню изменения концентрации ионов Са2+. За счет постоянного, но разнонаправленного действия паратгормона и кальцитонина, в организ­ме удерживается постоянство концентрации ионов Са2+ в крови несмотря на колебания в поступлении и потреблении этих ионов всеми клетками ор­ганизма.

*Витамин D и его метаболиты.* На костную ткань оказывают прямое дей­ствие витамин D и его метаболиты. Витамин D представляет собой смесь витамина D3 и витамина D2. D3 образуется в коже под влиянием ультрафио­летового облучения, а D2 — из эргостерина пищевых продуктов. Основное действие витамина D на костную ткань — это обеспечение ионами Са2+ и РО43- за счет стимуляции их всасывания в кишечнике. Витамин D и его ме­таболиты усиливают остеокластическую резорбцию кости, уменьшают син­тез коллагена остеобластами, стимулируют биосинтез инсулиноподобного фактора роста-I.

*Гормон роста.* Важным фактором, оказывающим выраженное действие на развитие костных тканей у детей, является гормон роста. У взрослых за счет стимуляции им процессов костеобразования, увеличивается масса кос­ти, а это приводит к деформациям кости. Гормон роста не влияет на тече­ние процессов резорбции. Его действие опосредуется рецепторами на остео­бластах, продуцирующих инсулиноподобные факторы роста.

*Глюкокортикоиды.* Глюкокортикоиды оказывают выраженное действие на формирование костной ткани. Они могут, как стимулировать, так и ингибировать процессы резорбции. Для роста костных тканей необходимы низ­кие дозы глюкокортикоидов, оказывающих стимулирующее действие на биосинтез коллагена. Избыток глюкокортикоидов ингибирует биосинтез коллагена и инсулиноподобного фактора роста-I, что снижает рост костей.

*Половые гормоны.* Эстрогены и андрогены стимулируют процесс костеоб­разования, принимают участие в росте костей и закрытии эпифизарной зоны роста. Доказано, что у женщин эстрогены замедляют процессы резорб­ции костной ткани.

*Тиреоидные гормоны.* Костная ткань чувствительна к изменению уровня в крови тиреоидных гормонов. Так, их дефицит приводит к нарушению раз­вития центров оссификации, а при избытке — стимулируется остеокластическая резорбция костной ткани, что сопровождается снижением плотности кости.

*Инсулин и глюкагон.* Механизм действия инсулина и глюкагона на кост­ные ткани изучен недостаточно. Выявлено, что недостаток инсулина у детей приводит к замедлению роста, в связи с чем он рассматривается как важный системный гормон, регулирующий рост костей. Инсулин стимулирует биосинтез макромолекул матрикса костей и хрящей, а также процессы минерализации костной ткани. В резорбции кости непосредственного участия принимает.

Глюкагон ингибирует резорбцию кости в культуре ткани, но в организме стимулирует секрецию кальцитонина и через него влияет на остеогенез.

*Локальные регуляторы ремоделирования.* Простагландины (ПГ). В настоя­щее время установлено, что в регуляции метаболических процессов костной ткани принимают участие и факторы микроокружения, в частности, ПГ. Клетки костной ткани продуцируют простаноиды, из которых наиболее изу­чены ПГЕ2. ПГ модулируют различные процессы, включая воспаление, кро­вообращение и ионный транспорт через клеточные мембраны. Экзогенные ПГЕ2 стимулируют биосинтез коллагена, пролиферацию и цитодифференцировку клеток периоста, что приводит к утолщению кости за счет развития периостальных напластований. При этом в самой костной ткани при экзо­генном воздействии ПГЕ2 происходит стимуляция процессов резорбции, что сопровождается выделением из кости кальция и магния. Возможно, ПГ регулируют дифференцировку остеобластов и выступают как агенты локаль­ного контроля за остеокластической резорбцией кости. ПГ, подобно паратгормону, повышают уровень цАМФ, индуцируя остеобласты к стимуляции активности остеокластов. В экспериментальных условиях доказана связь между продукцией ПГ макрофагами и фактором, активирующим остеоклас­ты, который продуцируется лимфоцитами. Этот механизм может иметь мес­то при резорбции кости вследствие хронического воспалительного процесса или при предопухолевом состоянии.

Инсулиноподобные факторы роста существуют в двух формах (IGF-1, IGF-2). IGF-1 стимулирует биосинтез и ингибирует деградацию коллагена и других компонентов матрикса, стимулирует пролиферацию остеобластов.

Трансформирующий фактор роста-β. Имеется 5 разновидностей данно­го фактора. Их биологические эффекты связаны с регуляцией пролиферативной активности остеобластов. Они стимулируют биосинтез коллагена I типа, остеопонтина, секрецию цитокинов, щелочной фосфатазы, продук­цию ПГЕ2 и ингибируют выработку остеокальцина.

Факторы роста фибробластов обнаруживаются в костях. Они стимулиру­ют в костных клетках биосинтез коллагена I типа.

Тромбоцитарный фактор роста регулирует костную резорбцию и репли­кацию костных клеток.

На синтез ДНК и коллагена в остеобластах выраженное действие оказы­вает интерлейкин-1. Остеобластическая резорбция кости, опосредованная паратгормоном, может стимулироваться остеокальцином.

К местным факторам, стимулирующим резорбцию кости, относят и по­вышенное напряжение кислорода, натяжение и сдавливание кости, как факторы, модифицирующие активность клеток. Известно, что в кости при приложении к ней внешних сил или сдавливании, возникает «пьезоэлектри­ческий эффект», а на границе твердого вещества с жидкостью — «электро­кинетический феномен». Механизмы резорбции костной ткани и вклад биоэлектрических потенциалов в этот процесс нуждаются в дальнейшей уточнении, хотя метод электростимуляции положительно зарекомендовал себя при лечении переломов кости.

**ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ**

Весьма полно изучены восстановительные процессы костной ткани по­сле механического повреждения, вызывающего перелом кости. Регенерационный остеогенез протекает на основе активации закономерных процессов, характерных для физиологической регенерации костной ткани. В образова­нии костного регенерата участвуют детерминированные остеогенные элементы, являющиеся потомками стволовых стромальных клеток, локализо­ванные в надкостнице, эндосте, каналах остеонов и костном мозге. Эти клетки пролиферируют, дифференцируются в остеобласты, и последние продуцируют грубоволокнистую костную ткань соответственно в периостальной, эндостальной и интермедиарной зонах регенерации. В пролиферирующих клетках периоста уже через 12 ч после перелома регистрируются признаки экспрессии гена костного морфогенетического белка, с 3-х суток эти признаки определяются в клетках периоста на протяжении отломков и в элементах костного мозга, прилежащих к области перелома.

Посттравматический остеогенез всегда сопровождается ростом крове­носных сосудов, которые обеспечивают не только метаболические процессы в зонах регенерации костной ткани, но и привносят малодифференцированные периваскулярные клетки. Анализ клеточно-дифферонной организации регенерационного гистогенеза позволяет считать, что периваскулоциты, об­ладающие высокими пролиферативными возможностями, реализуют свои цитогенетические потенции путем дивергентной дифференцировки, явля­ются источником развития остеобластического, фибробластического и хондробластического клеточных дифферонов. Взаимодействующие в процессе регенерации клеточные диффероны формируют в составе регенерата кост­ную, волокнистую соединительную и гиалиновую хрящевую ткани. Потом­ки стволовой кроветворной клетки являются источниками образования макрофагальных элементов.

Разнообразие тканей и органных структур в составе трубчатой кости обусловливают сложность и динамику гистологического состава посттравматического регенерата в процессе заживления перелома. После альтеративных и деструктивных изменений клеток и тканей в области перелома, в ре­зультате макрофагальной реакции, межклеточных внутридифферонных и междифферонных взаимодействий ведущими процессами регенерационного гистогенеза являются пролиферация и цитодифферанциация.

Ультраструктурный анализ дифференциации элементов фибробластического дифферона (префибробласт — молодой фибробласт — зрелый фибробласт — фиброцит) позволяет вскрыть динамику формирования реактив­но измененной рыхлой соединительной ткани, ее дальнейшее созревание в составе регенерата и запрограммированную гибель части ее элементов. Посттравматический гистогенез сопровождается формированием участков гиалиновой хрящевой ткани. Как правило, хрящевая ткань возникает в сла­бо кровоснабжаемых зонах регенерата и образуется клетками, представляющими элементы хондробластического дифферона (прехондробласт — хондробласт — молодой хондроцит — зрелый хондроцит). При репаративном хондрогенезе происходили процессы обызвествления хряща, что приводило к гибели хондроцитов, межклеточного вещества и последующему энхондральному остеогенезу.

Основным диффероном при регенерационном остеогенезе является остеобластический клеточный дифферон, элементы которого (преостеобласт — молодой остеобласт — зрелый остеобласт — остеоцит) имеют остеогенную детерминацию или могут происходить из индуцируемых к остеоге­незу периваскулоцитов. Остеобласты интенсивно синтезируют и секретируют органический матрикс грубоволокнистой костной ткани. С помощью иммунофлуоресцентного метода исследования установлено, что остеоблас­ты способны синтезировать коллаген разных типов в течение процесса за­живления перелома кости. В органической основе межклеточного вещества интактной костной ткани, костного регенерата белки неколлагеновой при­роды (остеокальцин, остеопонтин, костные морфогенетические протеины, остеонектин, фосфопротеины и др.) обладают свойствами регуляторов минерализации, факторов роста, остеоиндуктивных веществ, митогенных факторов, регуляторов темпа образования коллагеновых фибрилл и позици­онных медиаторов.

Процессы минерализации органической основы костного регенерата инициируются матриксными везикулами, которые, отшнуровавшись от плазмолеммы остеобластов, выявляются в остеоиде. Они богаты фосфатом кальция и щелочной фосфатазой, содержат липопротеины и фосфолипиды. Эти вещества, а также некоторые неколлагеновые белки (например, остео­нектин и остеопонтин) оказывают контролирующее влияние на отложение кристаллов гидроксиапатита и связывание их с коллагеновыми волокнами.

Остеобласты, продуцируя межклеточное вещество, могут быть соедине­ны простыми неспециализированными межклеточными контактами. Ультрацитохимически показано, что плазматическая мембрана остеобласта по­дразделяется на три домена: остеоидный, прилежащий к остеоиду; латераль­ный, контактирующий с соседним остеобластом; сосудистый, обращенный к клеткам-предшественникам и кровеносным сосудам. Активность различ­ных ферментов, секреция коллагена, концентрация ионов кальция обеспе­чиваются различными доменами клеточной мембраны остеобласта, что сви­детельствует о морфофункциональной полярности этих клеток. По мере накопления остеоида и последующей его минерализации остеобласты по­степенно окружаются межклеточным веществом, при этом сохраняя с помощью отростков связи между собой и с другими элементами остеобластического дифферона. Остеоциты в процессе дифференцировки и установления межклеточных контактов типа простых неспециализированных и щелевая обеспечивают интегрирующие взаимодействия в составе вновь образованной костной ткани, способствуют транспорту ионов, трофических веществ, метаболитов и др. Взаимные трансформации клеток остеобластического хондробластического и фибробластического дифферонов и метаплазия костной, хрящевой и соединительной тканей при посттравматическом остеогенезе не наблюдались.

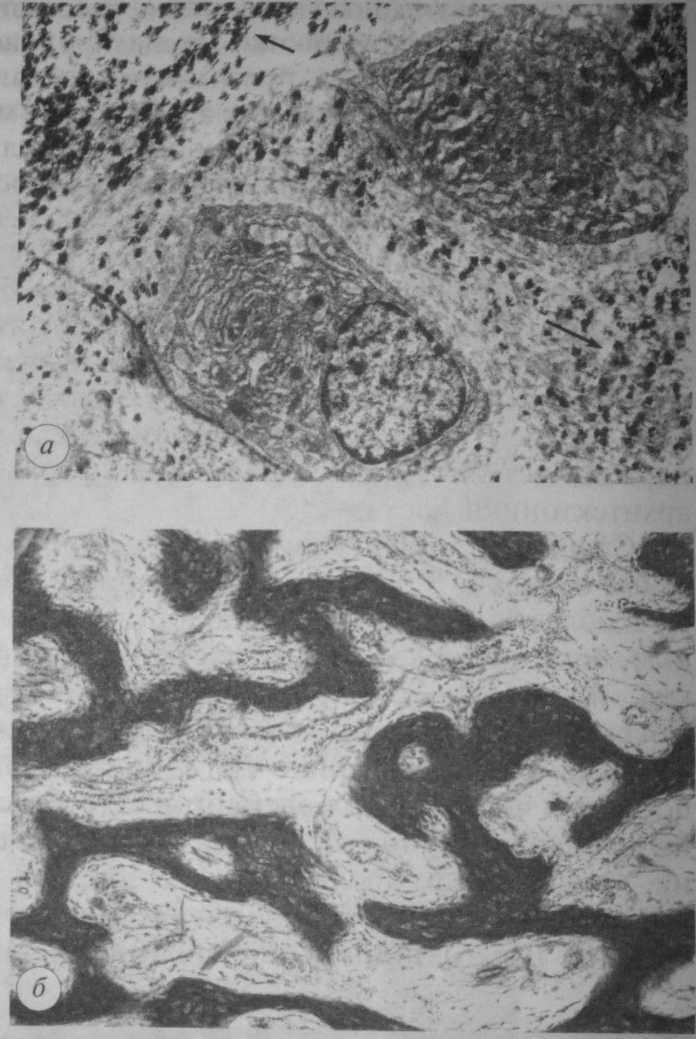
Процессы резорбции и ремоделирования костной ткани связаны с дея­тельностью клеток остеокластического дифферона. Результаты изучения ультраструктурной организации, генеза и цитофизиологии остеокластов дают основания считать их костными макрофагами с выраженной секретор­ной деятельностью. Существует точка зрения о том, что у остеокластов, моноцитов и макрофагов имеются разные клетки-предшественники, образую­щиеся из стволовой кроветворной клетки.

В процессе регенерации костной ткани существует тесная связь между ее образованием остеобластами и резорбцией остеокластами, сопряженность деятельности этих элементов при ремоделировании грубоволокнистой кост­ной ткани в пластинчатую, что регулируется их собственными медиатора­ми, межклеточными взаимодействиями, компонентами органического неколлагенового матрикса, а также влиянием ряда гормонов. Наряду с этими клеточными дифферонами функционируют типичные мононуклеарные макрофаги с выраженной фагоцитарной активностью. Эти клетки после де­минерализации межклеточного вещества, дезинтеграции и растворения ор­ганического субстрата фагоцитируют его остатки.

Особой формой повреждения костной ткани является огнестрельное. Повреждение тканей кости происходит от непосредственного удара снаряда о кость и передачи его кинетической энергии на различное расстояние от места прохождения снаряда, а также бокового удара, вызывающего вибра­цию, смещение и деформацию тканей, прилегающих к раневому каналу и отстоящих от него на значительном удалении.

После ранения в области огнестрельного перелома (большеберцовой ко­сти собак) выявлялись: зона раневого канала; зона посттравматического некроза; перинекротическая зона (область), распростра­нявшаяся по проксимально­му и дистальному костным отломкам в направлении к эпифизам. При действии высокоскоростных ранящих снарядов диафизы разруша­лись на множество костных осколков, возникал значите­льный объем повреждений и некротических изменение клеток и тканей в раневом канале, а также в зоне посттравматического некроза. Изучение биоптатов костной части регенерата показало, что остеобласты не утрачивали способность к синтезу ДНК, их меченные 3Н-тимидином ядра обнаруживались на 15 - 30-e сутки после трав­мы. Эти данные свидетельствовали о развер­тывании пролиферативной фазы регенераторного про­цесса.

Пролиферация детерми­нированных остеогенных клеток, дальнейшая их дифференцировка и специализа­ция, синтез органического матрикса межклеточного ве­щества остеобластами при­водили к формированию регенерата, состоящего из грубоволокнистой костной ткани:



Регенерационный остеогенез при заживлении перелома *(а* — 5-е, *б* — 10-е сут. опыта).

*а* — остеобласты и межклеточное вещество с минеральны­ми компонентами (стрелки) — электронная микрофото­графия; *б* — интермедиарная часть костного регенерата,(окраска: по Румянцеву-Овчарову). Ув.: *а* — 5000; 6 — 70

Периваскулярные клетки рассматрива­ются как один из источни­ков образования сложного тканевого регенерата при за­живлении огнестрельных пе­реломов. Исходя из своих цитогенетических потенций, способности воспринимать воздействия индукторов остеогенной дифференцировки, периваскулоциты диф­ференцируются в остеоблас­ты и тем самым участвуют в регенерационном костеобразовании. Возможность их дифференцировки в элемен­ты фибробластического и хондробластического дифферонов обусловливало наличие в регенерате волокнистой соединительной и гиалиновой хрящевой тканей.

Совершая резорбцию костной ткани в зоне посттравматического некроза, остеокласты формировали многочисленные резорбционные лакуны.

Остеокластическая резорбция поврежденных костных структур при огнестрельных переломах является важным составляющим звеном в процессе регенерационного остеогенеза. Вслед за остеокластами в костные каналы провождаемыми периваскулярными и остеогенными клетками, дифференцирующимися в остеобласты. Последние, располагаясь в расчищенных остеокластами каналах на поверхности сохранившихся костных пластинок, синтезировали и наслаивали на них новое межклеточное вещество, посте­пенно дифференцируясь в остеоциты. Заполнение таких полостей костной тканью происходило вокруг кровеносных сосудов, что приводило к форми­рованию остеоноподобных структур на месте поврежденных гаверсовых систем.

Резорбция остеокластами нежизнеспособных элементов костной ткани, костеобразующаяся деятельность остеобластов, полярные по значению, но сопряженные функции этих клеток, реваскуляризация отломков и осколков способствовали регенерационному эндоссальному остеогенезу. Этот про­цесс обеспечивал обновление костных пластинок и образование новых ге­нераций остеонов, что содействовало формированию дефинитивной гистоархитектоники кости.

Специального внимания при огнестрельных переломах заслуживают ко­стные осколки. В процессе регенерационного гистогенеза костные фрагмен­ты в области перелома обрастали рыхлой волокнистой соединительной тка­нью, богатой кровеносными сосудами, которые проникали в каналы оскол­ков и обеспечивали трофику их клеточных и тканевых элементов. Сохранившие жизнеспособность остеогенные клетки осколков включали меченые предшественники ДНК, пролиферировали, дифференцировались, пополняя число зрелых элементов остеобластического дифферона, которые продуцировали органическую основу межклеточного вещества костной тка­ни. О начальных проявлениях остеогенеза свидетельствовало образование тонких балок грубоволокнистой костной ткани от поверхности осколков, со стороны надкостницы и/или эндоста, а также по краю разрыва костных пластинок гаверсовых систем. Это отражает принципиально важ­ную возможность гистотипического роста в виде вновь образованной кост­ной ткани за счет камбиальных клеток осколков, что является дополнитель­ным и существенным источником формирования костного регенерата.

Следует отметить, что костные отломки и особенно осколки, подверг­шиеся различной степени резорбции и деминерализации, представляют со­бой органический матрикс, состоящий в основном из белковых компонен­тов. Вблизи таких осколков, краев отломков в хорошо васкуляризированной соединительной ткани регистрировались очаги индуцированного остеогенеза. Освобождаемые от деминерализирующейся костной ткани костные морфогенетические белки способствуют дифференцировке остеогенных кле­ток-предшественников в остеобласты, а также рекрутируют периваскулярные клетки к остеогенной дифференцировке. Подобный процесс является еще одним вкладом в регенерационный остеогенез при заживлении крупно­го дефекта костной ткани.

Для адаптивной фазы процесса регенерации костной ткани характерно возрастание представительства в регенерате элементов остеобластического дифферона, снижение внутри- и междифферонной гетероморфии, ремоделирование костного регенерата с образованием пластинчатой костной ткани, сопровождающееся повышением количества коллагена, поляризационно-оптических показателей и степени минерализации межклеточного вещества.

Гистологический анализ биопсийного материала, полученного от ране­ных при заживлении огнестрельных переломов длинных трубчатых костей, показал принципиальное сходство с результатами исследования закономер­ностей регенерационного остеогенеза после огнестрельного повреждения в эксперименте. Подтверждена способность остеогенных клеток к пролифе­рации. Ангиогенез при регенерации костной ткани не только обеспечивает метаболизм этого процесса — растущие кровеносные сосуды пополняют ре­зерв клеток, способных к дифференцировке в остеобласты, что особенно важно при образовании крупных дефектов кости. Регенерационный эндоссальный остеогенез является одним из механизмов посттравматической ре­генерации костной ткани человека, существенно его значение при заживле­нии многочисленных рассеянных по отломкам локальных повреждений, вторичных некрозов костной ткани. Костные осколки с жизнеспособными остеогенными элементами являются продуцентами грубоволокнистой кост­ной ткани, которая включает их в состав сложного тканевого регенерата при заживлении костной раны.

Проецируя модусы филэмбриогенеза на регенерационный гистогенез при заживлении огнестрельного перелома, при котором на определенных стадиях значительный объем в регенерате занимают хрящевая и волокни­стая соединительная ткани, замещающиеся костной, не без основания эти процессы можно рассматривать как регенерационные гистогенетические рекапитуляции, совершающиеся путем анаболии. Существенно, что гистогенетические рекапитуляции «оправданы» функционально и морфогенетически и потому закреплены естественным отбором. Они в качестве одной из форм проявления наследственности служат той основой, на которой и разыгрываются явления эволюционной изменчивости процессов гистогенеза.

Заключение

Важное место в исследованиях механизмов регуляции процессов регенерации занимает изучение роли различных отделов нервной системы в их течении и исходах. Новым направлением в разработке этой проблемы является изучение иммунологической регуляции процессов регенерации, и в частности установление факта переноса лимфоцитами «регенерационной информации», стимулирующей пролиферативную активность клеток различных внутренних органов. Регулирующее влияние на течение процесса регенерации оказывает и дозированная функциональная нагрузка.

Главная проблема состоит в том, что регенерация тканей у человека происходит очень медленно. Слишком медленно, чтобы произошло восстановление действительно значительного повреждения. Если бы этот процесс удалось хоть немного ускорить, то результат оказался бы куда как значительным.

Знание механизмов регуляции регенерационной способности органов и тканей открывает перспективы для разработки научных основ стимуляции репаративной регенерации и управления процессами выздоровления.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Гололобов В. Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов.СПб.:Петербург — XXI век, 1997.

2. Данилов Р. К. Реакции клеток и тканей и их жизнеспособность в огнестрельной ране/ Об­щая патология и медицинская реабилитация.— СПб.: ВМедА, 1994.— С. 54—61.

3. Дедух Н. В., БенгусЛ. М., Кошульский И. В. Роль простагландинов в процессах развития и роста хрящевой ткани// Усп. совр. биол.— 1995.— № 4.— С. 501—509.

4. Дедух Н. В., Жигун А. И., Ролик А. В. Регенерация суставного хряща: достижения и перс­пективы// Ортопед. травматол. и протезир.— 1997.— № 3.— С. 25—26.

5. Пиголкин // Морфология. – 2006.- т.129, № 4. – с. 101

6. Дедух Н. В., Панков Е. Я. Гормональная регуляция процессов развития// Усп. совр. биол.- 1988.- № 6.- С. 454-469.

7. Кабак С. Л., Фещенко С. П., Аниськова Е. Костно-суставная система: морфологические и биологические аспекты формирования.— Мн.: Наука и техника, 1990.

8. Клишов А. А., Графова Г. Я., Гололобов В. Г. и др. Клеточно-дифферонная организация тканей и проблема заживления ран//Арх. анат.— 1990.— Т. 98, вып. 4.— С. 5—23.

9. Корж А. А., Дедух Н. В., Шевченко С. Д. и др. Диагностика и консервативное лечение забо­леваний и повреждений опорно-двигательной системы. Остеопороз.— Харьков: Основа, 1995.— Кн. 1.

10. Корж А. А., Черных В. П., Флиппенко В. А. и др. Диагностика и консервативное лечение за­болеваний и повреждений опорно-двигательной системы. Остеопороз.— Харьков:Основа, 1997.— Кн. 2.

11. Лаврищенко Г. И., Оноприенко Г. А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей.— М.: Медицина, 1996. 207 с.

12. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов/ Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова.— М.: Медицина, 1996.

13. Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. Проблема остеопороза в ревматоло­гии.- М.: СТИН, 1997.

14. Павлова В. Н., Копьева Т. Н., Слуцкий Л. И., Павлов Г. Г. Хрящ.— М.: Медицина, 1988.

15. Ревелл П. А. Патология кости: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1993.

16. Суханов А. В., Аврунин А. С, Корнилов Н. В. Перестройка костной ткани после нарушения целостности кости// Морфология.— 1997.— Т. 112, вып. 6.— С. 82—87.

17. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1995.

18. Байбеков // Бюллетень эксперимент. биол. И медицины. – 2001. – т.131, № 4. – с.472-476.

19. Аврунин А.С. // Травматологическая ортопедия. – 1994. - № 2 . – с.111-121