

*Гололобов В. Г.*

## **КОСТНАЯ ТКАНЬ – ПОВРЕЖДЕНИЕ – РЕГЕНЕРАЦИЯ. ЗАКОНОМЕРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОГИСТОГЕНЕЗА**

*Кафедра гистологии (заведующий – проф. Р. К. Данилов) Военно-медицинской  
академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург*

Для теоретической гистологии и практической медицины не утратила актуальность проблема реактивности и регенерации костной ткани при тяжелых повреждениях. В обществе все еще возникают вооруженные конфликты, что привело к появлению пострадавших с травмами тканей и органов опорно-двигательного аппарата, включая огнестрельные переломы. Исходя из базисного научного положения о том, что совокупность свойств ткани, ее гистобластические потенции не обнаруживаются при обычных условиях существования, но выявляются под влиянием экспериментальных и патологических воздействий [14], проведено гистологическое исследование с учетом клинических аспектов, в целях установления закономерных процессов посттравматической регенерации костной ткани при заживлении огнестрельного перелома длинной трубчатой кости.

**Материал и методы исследования.** В эксперименте собакам ( $n = 38$ ) под наркозом наносили огнестрельный перелом диафиза большеберцовой кости. Сроки наблюдения – от 3 суток до 6 месяцев. Взятие биопсийного материала у 9 раненых (огнестрельные переломы получили в боевых условиях) производилось в операционной в процессе хирургической обработки переломов. Материал по срокам от момента травмы взят по истечении 1–5, 14, 23, 34 суток. Использовались методы световой, электронной, сканирующей поляризационной микроскопии, гистохимии, цитофотометрии, дихроматической рентгеновской абсорбциометрии. Статистический анализ проводили согласно рекомендациям по морфометрии [1] с использованием компьютерных программ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Гистологический анализ регенерационного остеогистогенеза после огнестрельного повреждения в эксперименте показал в своей основе сходство с результатами изучения биопсийного материала, полученного от раненых при заживлении костных ран.

При столкновении снаряда с костью диафиз в зоне раневого канала оказывался разрушенным на множество костных осколков. В зоне посттравматического некроза признаки повреждений клеток и межклеточного вещества костной ткани, тканей периоста, эндоста, костного мозга имели гистотопографический и морфофункциональный градиент распространения по отломкам к эпифизам, что характерно для фазы посттравматических изменений (первые 6 суток).

Ключевым вопросом при изучении регенерации тканей является вопрос об источниках развития новых гистологических элементов [5], важное значение для понимания процесса имеет концепция о клеточно-дифференной организации тканей [12]. В течение фазы регенерации (последующие 8–10 недель) источниками развития костной ткани регенерата в перинекротической области являлись клетки рассредоточенного камбия: сохранившие жизнеспособность детерми-

нированные остеогенные элементы надкостницы, эндоста, гаверсовых систем, а также стволовые стромальные клетки (ССК) костного мозга и периваскулоциты. В составе остеобластического дифферона регулярно выявлялись элементы, способные к пролиферации и к синтезу органического матрикса межклеточного вещества костной ткани. Регенерационный остеогистогенез в области бывшего дефекта кости взаимосвязан и скоординирован с неоваскулогенезом. Растущие сосуды обеспечивали не только метаболические процессы, поддерживающие жизнеспособность костной ткани, не исключается возможность транспорта с кровотоком в зону дефекта ССК, которые могут воспринимать воздействия индукторов микроокружения к остеогенной дифференцировке. Следует отметить, что значительная часть пролиферирующих клеток обнаруживала связь со стенкой растущих кровеносных сосудов. Периваскулярные клетки, являясь полипотентными элементами, обладающими высокой пролиферативной активностью, дивергентной дифференцировкой в фибробластический, хондробластический, остеобластический клеточные диффероны, способствовали изменяющейся внутри- и междифферонной гетероморфии, служили одним из источников образования сложного тканевого регенерата. Представляется, что принцип гетероморфной организации тканей [15] допустимо использовать при анализе мультитканевых структур.

Остеокластическая резорбция поврежденных костных структур является важным составляющим звеном регенерационного остеогистогенеза. Внедряясь в каналы остеонов и трещины отломков и осколков, в места разрывов надкостницы и эндоста, остеокласты резорбировали поврежденные костные пластинки. Резорбция части пластинок остеонов приводила к расширению диаметра и изменению формы полостей гаверсовых каналов. Вслед за остеокластами в расширенные костные каналы и трещины из соединительной ткани, заполнившей дефект кости, врастали гемакапилляры, сопровождаемые рыхлой соединительной тканью с периваскулярными и остеогенными клетками. Индуцибельные к остеогистогенезу периваскулоциты, детерминированные остеогенные элементы дифференцировались в остеобласты. Последние синтезировали и наслаивали на сохранившиеся пластинки новое межклеточное вещество, постепенно дифференцируясь в остециты. В таких полостях со временем происходило их заполнение костной тканью вокруг сосудов с тенденцией формирования остеоноподобных структур. Сопряженность функций остеокластов и остеобластов приводила к обновлению костных пластинок и образованию новых поколений остеонов — структурно-функциональных единиц кости в отломках и осколках, что способствовало формированию дефинитивной гистоархитектоники кости, минуя провизорную стадию ретикулофиброзной костной ткани. Этот процесс обозначен как регенерационный эндооссальный остеогистогенез.

Помимо костной ткани, которая разрасталась по направлению к противоположному отломку и в толщину, в составе регенерата выявлялась гиалиновая хрящевая ткань в виде островков или больших территорий. Малодифференцированные элементы пери- и эндоста, ММСК, периваскулярные клетки при заживлении тяжелого огнестрельного перелома, требующего большого объема межклеточного и клеточного материала для заполнения дефекта и сращения отломков, при недостаточном локальном кровоснабжении дифференцировались

в элементы хондробластического дифферона. Хрящевые клетки способны к пролиферации, синтезу межклеточного матрикса, репаративный хондрогенез происходил интенсивно, восполняя хрящевой тканью недостаток костного регенерата. Реактивно измененная соединительная ткань регенерата постепенно становилась более дифференцированной, фибробласты активно продуцировали коллаген, коллагеновые волокна объединялись в пучки различной ориентации, фибробласты дифференцировались в конечные элементы фибробластического дифферона – фиброциты. В центральной части бывшего дефекта встречались значительные по площади участки соединительнотканного регенерата, в которых вектор расположения пучков коллагеновых волокон совпадал с продольной осью проксимального и дистального отломков. Формировалась плотная волокнистая соединительная ткань, что свидетельствовало о репаративном десмогенезе. Хрящевая и соединительная ткани являются филогенетически более древними, с более высокими темпами роста и регенерации, по сравнению с костной тканью. Процесс ее восстановления сопровождался репаративным (заместительным) хондрогенезом и десмогенезом.

Через 45–60 суток нарастали процессы минерализации костной части регенерата, а также наблюдались признаки обызвествления гиалиновой хрящевой ткани, приводившие к различной степени деструкции, гибели хондроцитов и хрящевого матрикса. Вместе с тем при заживлении перелома обнаруживались явления, характерные для пре- и постнатального хондрогенеза. Если хрящевая ткань входила в состав периостальной части регенерата, то наблюдался ее аппозиционный рост со стороны надкостницы, где присутствовали периваскулярные клетки, которые в условиях микроокружения способны пройти путь хондрогенной дифференцировки с последующей выработкой межклеточного вещества хряща. В том случае, если хрящевая ткань находилась в интермедиарной зоне, то ее рост обеспечивался интуссусцепционными механизмами. При посттравматическом костеобразовании в зоне заживления огнестрельного перелома выявлены проявления регенерационного эндохондрального остеогистогенеза. В гиалиновую хрящевую ткань регенерата, которая по краю подвергалась деструктивным изменениям, врастали кровеносные капилляры, привносились хондрокласты, разрушающие хрящ. В образующиеся полости продолжали врастать сосуды, сопровождаемые детерминированными и идуцибельными к остеогенной дифференцировке клетками, поддерживающие высокий уровень метаболизма в локальных зонах остеогистогенеза. Остеобласты адгезировались на поверхностях хрящевых лакун и заполняли их вновь образованной ретикулофиброзной костной тканью. Процесс со временем интенсифицировался (3-й месяц и далее), доля костной ткани в регенерате постепенно увеличивалась за счет эндохондрального окостенения.

Особый интерес представляло состояние костных осколков. Значительная их часть инкорпорируется в соединительную ткань регенерата, богатую кровеносными сосудами. Сохранившиеся остеогенные элементы в периосте, в каналах остеонов, эндосте осколков обеспечивались трофикой путем диффузии веществ из окружающих сосудов и гемокapилляров, вросших в каналы остеонов, – реваскуляризация осколков. Остеобласты не утрачивали способность к синтезу ДНК, продуцировали ретикулофиброзную костную ткань, которая в виде разветвленных

тонких балок начиналась от поверхности осколка, срасталась с подобным регенератом, исходящим от отломка или соседнего осколка. Многочисленные осколки, представляющие кусочки кости как органа, оказавшиеся в костной ране, их реактивное состояние рассматриваются в русле закономерностей роста тканей и органов в условиях культивирования их в организме. Костные осколки как органная культура *in vivo* в условиях раневого гистогенеза, проходят все основные стадии регенераторного процесса [13]. Продукция осколками ретикулофиброзной костной ткани, формирование в осколках и их регенерате новых остеонов является проявлением закономерностей гистотипического и органотипического роста, дифференцировки костной ткани, несмотря на то, что подобное культивирование происходит в экстремальных условиях — при заживлении огнестрельного перелома. Регенерационный остеогистогенез с участием осколков существенно дополняет периостальную, эндостальную и интермедиарную части костного регенерата, включая их в состав общего тканевого регенерата. Осколки являются одними из важных источников развития костной ткани при травмах кости как органа.

Следует отметить, что костные отломки и особенно осколки, подвергающиеся остеокластической резорбции и различной степени деминерализации, представляют собой органический костный матрикс, состоящий в основном из белковых компонентов. Высвобождаемый из деминерализующейся костной ткани костный морфогенетический белок рекрутирует являющиеся для него мишенью периваскулярные клетки к остеогенной дифференцировке. В связи с этим вокруг таких осколков, краев отломков, а также в центральных частях регенерата среди хорошо васкуляризированной соединительной ткани обнаруживались остеобласты, формировавшие трабекулы ретикулофиброзной костной ткани, — локусы индуцированного регенерационного остеогистогенеза. Подобный процесс являлся еще одним вкладом в посттравматическую регенерацию костной ткани при заживлении костной раны.

Фаза адаптации клеточных и тканевых структур, смена функциональных гистионов [2, 4] в условиях раневого гистогенеза имела пролонгированное течение. К 90–120-м суткам опыта нарастал процесс ремоделирования ретикулофиброзной костной ткани регенерата. Отмечалось формирование первичных остеонов. Они закладывались внутри межбалочных промежутков, содержавших рыхлую волокнистую соединительную ткань, кровеносные сосуды с периваскулоцитами, элементы остеобластического дифферона. Количество остеонов увеличивалось, ориентация их была различной, вплоть до перпендикулярной по отношению к продольной оси кости. Остеоны с подобной ориентацией, в целом обеспечивая прочность регенерата, однако, являлись временными структурами, подвергались перестройке, и к концу исследованного срока новообразованные гаверсовы системы были в основном направлены вдоль продольной оси кости, согласно функциональным нагрузкам. Под периостом и со стороны эндоста остеобласты располагались не концентрически, а выстраивались в цепочки и формировали наружные и внутренние окружающие пластинки (6-й месяц от момента травмы). Ремоделирование костного регенерата с образованием пластинчатой костной ткани сопровождалось повышением количества коллагенового белка, степени минерализации и поляризационно-оптических свойств межклеточного

вещества. Адаптивное значение для заживления перелома имеет репаративный хондрогенез и десмогенез, рассматривающиеся как регенерационные гистогенетические рекапитуляции.

Таким образом, мобилизация клеточных элементов рассредоточенного камбия, взаимодействие дифферонов различного цитогенетического происхождения, флюктуирующая внутри- и междифферонная гетероморфия, формирование и смена регенерационных гистионов, внутри- и межгистионная гетероморфия, архитектоника межклеточного матрикса в совокупности являются гистологическими критериями диагностики стадийности, состояния и прогнозирования исхода восстановления поврежденной костной ткани и кости как органа. Экспериментально-гистологический анализ гистогенетических основ раневого процесса [5–7], выявленные закономерности посттравматического остеогенеза позволили научно обосновать использование клеточных и тканевых биотехнологий для оптимизации заживления костных ран в целях клинического применения. Например, определены остеогенные свойства культуры стромальных клеток костного мозга, их влияние на репаративный остеогенез, разработаны методики получения культуры пластинчатой костной ткани и создания тканеинженерных конструкций скелетных тканей, основы клеточных технологий для травматологии и ортопедии [3, 8–11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Автандилов Г. Г.* Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990.
2. *Гололобов В. Г.* Клеточно-дифферонные и гистионные составляющие посттравматического остеогенеза // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2007. № 9. С. 236–237.
3. *Гололобов В. Г., Деев Р. В., Николаенко Н. С.* и др. Характеристика культуры пластинчатой костной ткани *in vitro* // *Морфология*. 2004. Т. 125. Вып. 2. С. 64–68.
4. *Данилов Р. К.* Вклад ученых-гистологов Военно-медицинской академии в разработку учения о тканях. Актуальные вопросы гистогенеза и регенерации. Общие принципы организации тканей позвоночных // *Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии: гистогенез и регенерация тканей*. Труды ВМедА. 2004. Т. 257. С. 11–47.
5. *Данилов Р. К.* Раневой процесс: гистогенетические основы. СПб.: ВМедА, 2008.
6. *Данилов Р. К., Гололобов В. Г., Григорян Б. А.* и др. Гистогенетические основы раневого процесса. Материалы докладов VI Всеросс. съезда АГЭ. Саратов, 23–26 сентября, 2009 г. // *Морфология*. 2009. Т. 136. Вып. 4. С. 47–48.
7. *Данилов Р. К., Григорян Б. А., Гололобов В. Г.* и др. Экспериментально-гистологический анализ раневого процесса. Вопросы морфологии XXI века. Вып. 1: Сб. научн. тр., посвященный 100-летию каф. мед. биологии СПбГМА им. И. И. Мечникова. СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова; ДЕАН, 2008. С. 100–104.

8. Деев Р. В., Гололобов В. Г. Остеогенные свойства культуры стромальных клеток костного мозга. Материалы докл. IX Конгресса междунар. ассоциации морфологов. Бухара, 14–17 мая 2008 г. // Морфология. 2008. Т. 133. Вып. 2. С. 39.
9. Деев Р. В., Гололобов В. Г., Цупкина Н. В. и др. Гистогенетический принцип создания тканеинженерных конструкций скелетных тканей. Вопросы морфологии XXI века. Вып. 1: Сб. научн. тр., посвященный 100-летию каф. мед. биологии СПбГМА им. И. И. Мечникова. СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова; ДЕАН. 2008. С. 114–119.
10. Деев Р. В., Цупкина Н. В., Бозо И. Я. и др. Культура скелетогенных клеток как основа клеточных технологий в травматологии и ортопедии. Всерос. симпозиум «Культивируемые клетки как основа клеточных технологий». СПб., 12–14 октября 2009 г. // Цитология. 2009. Т. 52. № 9. С. 760–761.
11. Деев Р. В., Цупкина Н. В., Гололобов В. Г. и др. Влияние трансплантированной культуры стромальных клеток костного мозга на репаративный остеогенез в области дефекта теменных костей // Цитология. 2008. Т. 50. № 4. С. 293–301.
12. Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984.
13. Лазаренко Ф. М. Закономерности роста и превращения тканей и органов в условиях культивирования их в организме. М.: Медгиз, 1959.
14. Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. Л.: Изд-во АН СССР, 1946.
15. Шевченко Н. А. Гетероморфия как принцип тканевой организации // Тез. докл. 9-й Междунар. конгресса анатомов. М., 1970. С. 162.

*Горбач Е. Н.*

## **ГИСТОСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕРМЫ КОЖНОГО ПОКРОВА ГОЛЕНИ СОБАКИ ПРИ ЕЕ УДЛИНЕНИИ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ДИСТРАКЦИОННОГО ОСТЕОСИНТЕЗА**

*ФГУ Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия»  
им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий, Курган, e-mail: gorbach.e@mail.ru*

---

Открытие общебиологического свойства тканей «отвечать на возникающие в них напряжения, преимущественно напряжения растяжения, регенерацией и ростом» (эффект Илизарова) позволило поставить и решить задачи управления процессами роста и формообразования в живых организмах. На основании этого феномена разработано огромное количество способов лечения патологий ортопедического и травматологического профиля. Известно, что при удлинении конечности методом чрескостного дистракционного остеосинтеза (ЧДО) состояние параоссальных тканей играет важную роль. В связи с этим в последние годы в РНЦ «ВТО» особое внимание уделяется состоянию мягкотканого компонента, в том числе и кожи. Исследования акустических свойств кожного покрова пациентов с патологией различных сегментов конечностей в разные периоды лечения методом ЧДО выявили повышение коэффициента анизотропии, связанное