

Б11.018
К 28

Б. С. КАСАВИНА
В. П. ТОРБЕНКО

ЖИЗНЬ КОСТНОЙ ТКАНИ



ИЗДАТЕЛЬСТВО НАУКА

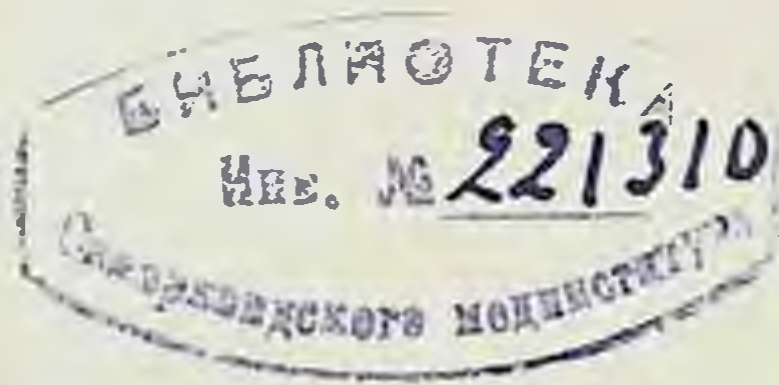
611.018
К28

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

Научно-популярная серия

Б. С. КАСАВИНА, В. П. ТОРБЕНКО

**ЖИЗНЬ
КОСТНОЙ ТКАНИ**



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

Москва 1972

ч.ч.

В книге в популярной форме изложены современные представления о костной ткани как системе, состоящей из разнообразных органических и неорганических компонентов, в которой активно протекают процессы обмена. Авторы описывают механизмы, лежащие в основе жизнедеятельности кости на молекулярном, клеточном, системном уровнях, и участие в этих процессах ферментов, витаминов и гормонов. Специальное внимание уделено развитию, созреванию и регенерации кости, а также поискам эффективных средств воздействия на эту сложную биологическую систему.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В условиях космического полета костная система одной из первых реагирует на невесомость и малоподвижный режим жизни в замкнутом пространстве. У советских и американских космонавтов во время полета отмечалось некоторое уменьшение кальция в скелете и повышенное его выделение из организма. Обращает внимание тот факт, что потери минеральных веществ скелетом происходят тотчас после начала полета.

Укладывается ли это во все еще бытующее представление о скелете как о чисто механической конструкции, призванной выполнять лишь опорную функцию? Ответ может быть только отрицательный. Оказалось, что кость представляет собой подвижную систему, обладающую интенсивным специфическим обменом веществ и участвующую в поддержании динамического равновесия с окружающей средой.

Кость обладает способностью к росту, постоянной перестройке, обновлению и старению. Она весьма чувствительна к влиянию внешних факторов и может восстанавливаться после повреждений. Все эти процессы сопровождаются изменением химического состава, регулируемого центральной нервной системой и биологически активными веществами — гормонами, витаминами, ферментами.

Данная книга будет интересна для специалистов многих областей знания. Это первая популярная брошюра, в которой в доступной форме излагаются сведения о жиз-

ни костной ткани. Выход такой книги вызовет интерес и у читателей, до сих пор не интересовавшихся этой областью знания. Более широкое ознакомление с особенностями химизма костной ткани будет способствовать дальнейшему развитию проблемы физиологии и патологии костной системы. Значение книги увеличивается еще и в связи с тем, что она написана ученым, работающим в этой области многие годы.

Академик В. В. Парин

О Т А В Т О Р О В

Последнее десятилетие ознаменовалось значительными успехами в изучении биохимии костной ткани. Бурное развитие общей и молекулярной биологии, медицины, биофизики, гистологии и физики способствовало совершенствованию методов лабораторных экспериментов. Использование рентгеноструктурного анализа, электронной микроскопии, радиоактивных изотопов, гистохимических методов позволило раскрыть тонкую структуру костных клеток — остеобластов и остеокластов, вырабатывающих органические и минеральные вещества, из которых создается костная ткань. Пioneрами физиологического подхода к изучению костной системы у нас в стране были профессоры А. В. Русаков и Т. П. Виноградова. Стало очевидным, что костные клетки обладают очень высокой метаболической активностью, о чем свидетельствует огромное количество межклеточного вещества, которое они образуют.

Установлено также, что осуществление сложных биохимических процессов синтеза и распада в костной ткани возможно благодаря биологическим катализаторам, или ферментам. При их участии происходит синтез основных органических компонентов кости, ее обызвествление, перестройка и формирование. Ферменты вызывают и те биохимические изменения, которые наблюдаются в скелете в процессе роста и развития организма.

Костная ткань весьма чувствительна к действию внешних факторов и, в частности, к проникающим излучениям. Под влиянием лучей Рентгена и других ионизирующих излучений в костях происходят существенные изменения, в основе которых лежат биохимические сдвиги, затрагивающие как органические, так и минеральные вещества костной ткани.

Широко известно свойство кости восстанавливаться при нарушении ее целостности. В основе этого процесса лежат обменные реакции, которые в поврежденном органе протекают с большой интенсивностью. Знание сущности биохимических изменений, происходящих в скелете при различных заболеваниях, открывает пути к целенаправленному воздействию и управлению патологическим процессом.

Полученные учеными сведения о химическом составе и обмене веществ с большой очевидностью показали, что в здоровом организме костная ткань представляет сложную систему с точно сбалансированными соотношениями субстратов и ферментов. Нарушение даже одного из звеньев в этой системе может привести к возникновению патологических состояний скелета.

Распространенность заболеваний скелета (рахит, остеопороз, опухоли различного происхождения и др.) и многообразие форм костной патологии заставили ученых углубленно изучать физиологию, биохимию и морфологию костной системы. Понимание сущности заболеваний скелета и разработка рациональных методов лечения возможны лишь с учетом биохимических сдвигов, происходящих в костной ткани.

В предлагаемой читателю книге авторы попытались в доступной форме описать особенности состава, структуры и обмена костной системы, которые позволяют получить более полное представление о ее сложности, о своеобразии функций.

СКЕЛЕТ БОЛЕЕТ

Распространенность и многообразие заболеваний костной системы человека в настоящее время общеизвестны. Кости могут болеть, изменять свою форму, утрачивать подвижность, рассасываться и причинять большие страдания даже в тех случаях, когда отсутствуют видимые повреждения, например перелом или ушиб.

Костными заболеваниями люди страдали давно: эти болезни были у первобытных людей и даже у некоторых животных далеких геологических эпох¹. Данные палеопатологии (учения о древних болезнях) показывают, что болезни костей существовали во все времена. Заболевания, пороки развития, уродства, наблюдаемые у современного человека, можно обнаружить на ископаемых костях человека, жившего в исторические и доисторические времена, например в бронзовом веке и в более ранней эпохе неолита, т. е. 8—10 тыс. лет назад. Об этом красноречиво рассказали археологические находки ученых во время экспедиций.

В связи с тем что кости могут в соответствующих условиях сохраняться в течение десятков тысяч и более лет, ученым удалось составить довольно четкие представления о заболеваниях костей в разные эпохи развития человечества. В этом плане большой научный интерес представили исследования древнеегипетских захоронений. Очень ценные данные получили советские ученые при исследовании погребений XI—XIII вв. н. э. Материалы раскопок позволили доказать древность многих заболеваний

¹ Самое древнее заболевание — деформирующий спондилез — обнаружено у динозавров, обитавших около 85—110 млн. лет назад.

скелета — деформирующего артроза, болезни Кашина — Бека, болезни Бехтерева и многих других.

Строительство Волго-Донского канала и создание Цимлянского моря потребовало затопления довольно больших территорий, на которых располагались многочисленные курганы и древние поселения, хранившие следы человеческой деятельности за несколько столетий. Поэтому до затопления в этом районе были проведены археологические раскопки и исследования древних могильников. В 1950—1951 гг. под руководством археолога М. П. Артамонова проводились раскопки на месте древней хазарской крепости Саркел, расположенной на левом берегу Дона, близ станции Цимлянской. Позднее хазарская крепость Саркел стала русским городищем Белая Вежа.

В результате проведенных раскопок представилась возможность изучить 350 скелетов или их частей, среди которых встречались кости, пораженные различными костными заболеваниями — болезнью Бехтерева, деформирующим артрозом и др. Явно выраженный деформирующий артроз наблюдался на крупных и мелких суставах и на позвонках.

Помимо Саркела кости, пораженные деформирующим артрозом, находили в Крыму при раскопках погребений в Эски-Кермене (VI—XII вв. н. э.), на территории Алтайского края, в Поволжье и в других местах Советского Союза.

Деформирующий артроз — часто встречающееся хроническое заболевание суставов, в основе которого лежит сочетание дегенеративных (дегенерация — перерождение) и дистрофических (дистрофия — нарушение тканевого питания) изменений хрящевой и костной тканей. Эти изменения выражаются в размягчении, разволокнении и постепенном разрушении хряща и перерождении костной ткани в виде уплотнения и разрежения отдельных ее участков. Заболевание характеризуется разрастанием суставов, образованием наплывов, сглаживанием суставного хряща, шлифовкой суставной поверхности. Иногда разрастания и наплывы достигают столь больших размеров, что превышают величину самого сустава. Чаще костные изменения при деформирующем артрозе незначительные. Этим заболеванием могут быть поражены одиночные суставы, а иногда болезнь приобретает распространенный характер и поражает многие кости.

Деформирующий артроз широко распространен в наше время. По данным некоторых исследователей, почти одну треть амбулаторных взрослых больных составляют больные, страдающие артрозом. Артрозы возникают не только в результате травм, но и вследствие измененного обмена веществ. Изучение химического состава головок костей, пораженных деформирующим артрозом, выявило глубокие нарушения обменных процессов в тканях больного сустава. В пораженных суставах отмечается разрушение основного вещества хряща и костей, а также изменение минерального состава костной ткани. Происходят также сдвиги в соотношении основных компонентов костной ткани — воды, органических и неорганических веществ: уменьшается количество минеральных веществ и повышается содержание воды.

Данные химического анализа головок костей, пораженных деформирующим артрозом, свидетельствуют о глубоких нарушениях обмена костной и хрящевой тканей при этом заболевании.

Довольно распространенной среди жителей древних эпох была болезнь Бехтерева, классическое описание которой сделал в 1892 г. русский ученый Владимир Михайлович Бехтерев, назвавший это заболевание «одеревенелость позвоночника».

Болезнь Бехтерева характеризуется тяжелыми деформациями позвоночника и крупных суставов конечностей. При этом заболевании изменяется форма суставов, они становятся малоподвижными, а в некоторых случаях полностью утрачивают способность выполнять какие бы то ни было движения. Позвоночник людей, страдающих болезнью Бехтерева, спаян в один костный блок. При этом утрачивается способность поворачивать голову, наклоняться или самостоятельно передвигаться. Это тяжелое заболевание чаще встречается у мужчин, причем обычно болезнь поражает человека в молодом возрасте — от 20 до 40 лет.

В погребениях Саркела найден скелет мужчины, пораженный тяжелой формой болезни Бехтерева. Болезнь изуродовала все суставы, а позвоночник имел дугообразную форму. Скелет лежал на боку, так как из-за тяжелых деформаций туловища и нижних конечностей покойника в другом положении поместить в могилу было невозможно (рис. 1).

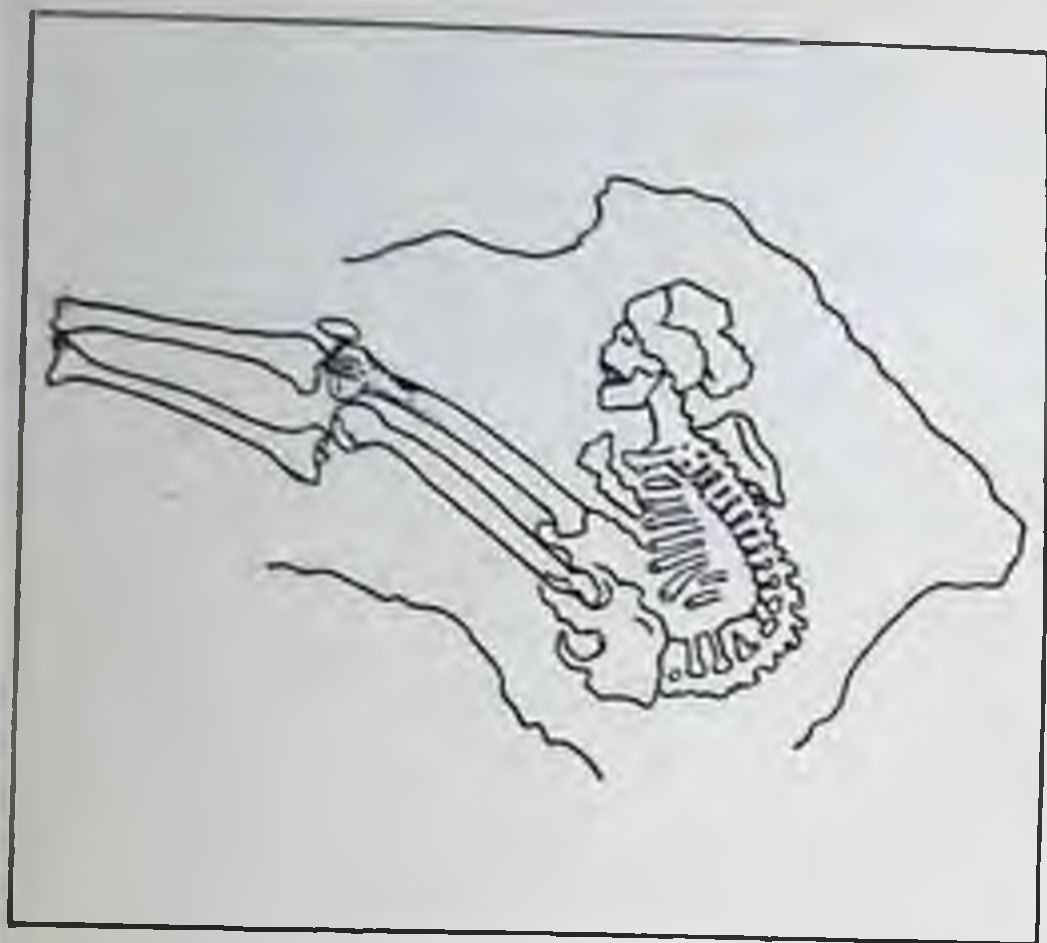


Рис. 1. Скелет человека с болезнью Бехтерева, найденный при археологических раскопках
 а — положение скелета в могиле; б — дугообразное искривление позвоночника

Болезнью Бехтерева довольно часто страдали древние египтяне. Описан позвоночник мужчины, жившего, по-видимому, в 2980—2900 гг. до н. э. Все позвонки были спаяны между собой неорганическими солями и представляли единое костное образование. Болезнь Бехтерева была и у людей, живших во времена Александра Македонского (IV в. до н. э.) и в более древнюю эпоху (неолит — последние столетия каменного века).

Болезнь Кашина — Бека, или урвовская болезнь, своими корнями также уходит в далекое прошлое. Для нее характерно образование множественных обезображивающих костных и хрящевых разрастаний. Это — эпидемическое заболевание, поражавшее значительное число людей, поселявших некоторые районы Читинской и Амурской областей. В 1930 г. в Читинской области насчитывалось около 10 тыс. больных. Очаги эпидемии наблюдались в Северном Китае, Маньчжурии и в некоторых районах Северной Кореи.

Широко распространенное в прошлом название «урвовская болезнь» связано с рекой Уров, притоком Аргуни, впадающей в Амур. Другое название — болезнь Кашина — Бека — дано по имени русских врачей Н. И. Кашина и В. В. Бека, много сделавших для изучения этого заболевания и борьбы с ним.

Впервые болезнь Кашина — Бека была описана в 1849 г. Н. М. Юрепским, связывавшим это заболевание с заболоченностью местности и особенностями химического состава воды, употребляемой в пищу. Позднее, в 1861 г., появились ряд статей Н. П. Кашина, а затем в 1899—1902 гг. были опубликованы результаты обследования 3153 жителей урвских районов, из них более 1000 оказались больными. В то время эти работы не привлекли внимания. Только после установления Советской власти в Забайкалье развернулась научная работа по изучению болезни Кашина — Бека, а в 1929 г. в районах болезни был создан научно-исследовательский центр.

В 1928—1929 гг. экспедиция Академии наук СССР под руководством археолога Г. П. Сосновского производила раскопки в Забайкалье, в бассейне реки Селенги. Было раскопано 150 могил, в которых обнаружили остатки 87 скелетов людей: 14 из них имели признаки болезни Кашина — Бека. Это заболевание находили у людей, живших в эпоху бронзы (второе тысячелетие до н. э.), а также в начале нашей эры и в более позднее время (VIII—X вв.).

Урвская болезнь поражает людей преимущественно в детском возрасте. Течение болезни хроническое: она начинается с болей в области суставов, затем отмечается их утолщение, огрубление подвижности. При этом заболевании часто возникает разрежение костной ткани, размягчение эпифизов¹, резко нарушаются процессы окостенения. А. П. Випоградов считает, что одна из возможных и основных причин урвской болезни — недостаток кальция в почве и воде. Действительно, минеральный состав почвы и питьевой воды «урвских» районов резко отличается от «здоровых» нечерноземных областей. В районах болезни Кашина — Бека кальция в почве содержится в 2 раза меньше, а стронция в 1,5—2 раза больше, чем в районах, где это заболевание не встречается. Аналогичная картина отмечается и при исследовании питьевой воды.

Стронций, поступаая в избыточном количестве в организм человека, вытесняет из кристаллической решетки

¹ Эпифиз — расширенный суставный конец длинной трубчатой кости.

апатита — главной составной части минеральных веществ кости — ионы кальция, а сам в ней не удерживается; так возникает порозность костей. Избыточное содержание стронция усугубляет неблагоприятный эффект недостатка кальция.

В почвах районов, в которых распространена болезнь Кашина — Бека, помимо несоответствия в содержании кальция и стронция отмечено повышенное количество бария, галлия и титана; кроме того, в них содержится меньше йода, кобальта, натрия, фосфора. Отмеченные сдвиги в соотношении химических элементов в почве и питьевой воде оказывают неблагоприятное влияние на организм человека и животных. Оказалось, что урвской болезнью страдают не только люди, но и животные. Анализ скелета больных животных показывает, что кальция, стронция и бария содержится в их костях значительно больше, чем в костях здоровых животных. Ниже представлены данные анализа почв районов распространения болезни Кашина — Бека (КБ +) и районов, где болезни Кашина — Бека нет (КБ —), в процентах:

	КБ +	КБ —
Кальций	35,5	37,2
Стронций	0,112	0,0398
Барий	0,0535	0,0278

Происхождение урвской болезни еще не вполне выяснено, но она может служить примером тесной зависимости состояния организма человека от минерального состава окружающей среды.

Перечень заболеваний костной системы, следы которых обнаружены на ископаемых костях, можно было бы продолжить, однако и приведенные примеры убедительно показывают, что болезни скелета имеют многовековую историю. В монографии члена-корреспондента АМН СССР Д. Г. Рохлина «Болезни древних людей» изложены результаты изучения десятков тысяч скелетов людей различных эпох с древнекаменного века и до близких нам времен, которые демонстрируют древность многих заболеваний скелета, например туберкулезных поражений, метастаз рака, рахита и др.

Раскопки не только показали древность костных заболеваний, но и выявили древность врачебного вмеша-

ства. Наиболее примитивными средствами медицины пользовались на заре становления человека.

Великий древнегреческий врач Гиппократ, живший в 460—377 гг. до н. э., известен как выдающийся хирург древности. Он предложил лечить переломы и вывихи с помощью вытяжения, жезлов, шин и даже специальных аппаратов. В древнем Египте костные болезни лечил врач Имготеп, живший 5 тыс. лет назад. Следы врачевания обнаружены на костях скелетов, найденных при раскопках на территории СССР; они относятся к глубокой древности — эпохе мезолита и неолита.

Научные основы лечения заболеваний костной системы были заложены французским врачом Андри еще в 1741 г. Он ввел термин «ортопедия», что значит медицинская дисциплина, имеющая целью профилактику, диагностику и лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызванных последствиями травм или врожденными дефектами.

Первая ортопедическая клиника в России создана в 1900 г. профессором И. П. Турнером. Развитие ортопедии в Советском Союзе связано с именами ряда выдающихся ученых (Р. Р. Вреден, Н. Н. Приоров, М. И. Ситенко, Н. П. Новаченко, В. Д. Чаклин, М. В. Волков и др.).

Распознавание болезней скелета и методы их лечения, разработанные отечественными учеными, известны далеко за пределами нашей страны. В Советском Союзе создано 20 специализированных научно-исследовательских институтов травматологии и ортопедии. Во многих из них работают ученые с мировым именем. Большие успехи медицинской науки и смежных с ней специальностей — биохимии, морфологии, физики — позволили более глубоко проникнуть в тайны человеческого организма; раскрыты многие особенности болезней и обнаружены новые, ранее не известные заболевания. Об этом мы и попытаемся рассказать ниже.

В настоящее время известны сотни различных патологических состояний скелета, среди которых имеются очень редкие заболевания. Иногда болезнь проявляется в самом раннем детском возрасте, а часто признаки тех или иных изменений скелета выявляются уже у взрослых.

Заболевания могут возникнуть в результате различных причин: травмы, инфекции, вследствие нарушения

функции органов (почек, печени, эндокринных желез и т. д.). Некоторые ортопедические заболевания имеют семейный, или наследственный, характер. К ним могут быть отнесены врожденная ломкость костей — несовершенный остеогенез, врожденный вывих бедра и др. Ряд болезней возникает в результате нарушения обмена веществ. Чаще всего такие заболевания обусловлены тем, что генетическая информация, передаваемая от родителей потомству, не содержит правильных указаний для биосинтеза. При врожденных нарушениях обмена организм утрачивает способность осуществлять определенные метаболические превращения в их нормальной последовательности. Изучение и тщательный анализ врожденных нарушений обмена показали, что организм либо не способен синтезировать определенный фермент, либо синтезирует его недостаточно. Возможно, что образуемый организмом фермент неактивен в силу структурных изменений.

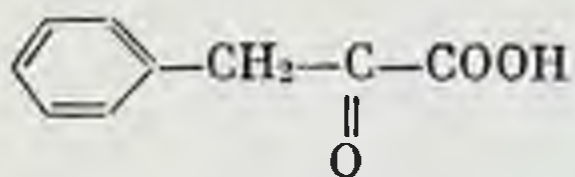
Уже известна значительная группа заболеваний, в основе которых лежат нарушения обмена белков, аминокислот, углеводов и других веществ. К ним относится, например, цистиноз. Эта болезнь встречается очень редко. Так, в Швейцарии частота заболевания составляет один случай на 600 тыс. населения. Тем не менее цистиноз представляет большой интерес, так как он относится к молекулярным болезням, или болезням молекул. Раскрытие таких ошибок обмена веществ открывает большие возможности к глубокому пониманию заболеваний и целенаправленному лечению больных.

В чем же биохимическая сущность цистиноза? Оказалось, что у больных цистинозом отмечается врожденное нарушение обмена серусодержащей аминокислоты — цистина. Это заболевание часто встречается в семьях, в которых существует кровное родство между родителями. Болезнь начинает проявляться на первом году жизни ребенка. Обычно дети рождаются нормальными, но уже с первых месяцев родители замечают, что ребенок отстаёт в весе и росте; у таких детей плохой аппетит, часто бывают рвоты. При цистинозе происходят большие изменения в костях, что проявляется в тяжелом и затяжном рахите, не поддающемся лечению витамином Д. Д-резистентный (Д-устойчивый) рахит сопровождается сильными деформациями скелета. В начальной стадии цистиноза отмечается остеопороз (деминерализация) костей, искривление

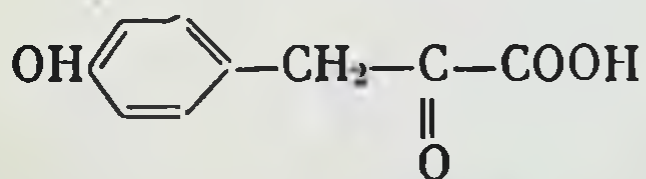
копечностей. При цистипозе в качестве лечебного мероприятия рекомендуют применять щелочную диету, для того чтобы уменьшить кислотность организма, поскольку одним из проявлений этого заболевания является ацидоз (излишек кислот). Рекомендуют также ограниченное потребление солей и постоянное применение витаминов; но эти лечебные мероприятия дают лишь некоторое улучшение. Полное излечение не наступает, и дети, страдающие хронической формой цистипоза, умирают на 6—8-й год жизни.

К заболеваниям, связанным с аномалией белков, которая отражается и на костной ткани, можно отнести алкаптонурию. Это заболевание впервые описано в 1584 и в 1649 гг. В одном из описаний речь шла о двух мальчиках, которые выделяли черную мочу, во всем остальном они были здоровы. Лечение одного из мальчиков доступными в то время средствами (кровопусканием) оказалось безуспешным. Впоследствии юноша бросил лечение, женился, стал отцом большой семьи и жил долгие годы, продолжая выделять черную мочу. Черный цвет мочи объясняется тем, что больные алкаптонурией выделяют с мочой гомогентизиновую кислоту, которая на воздухе быстро окисляется с образованием веществ черного цвета.

Заболевание алкаптонурией может протекать без тяжелых симптомов, как это было у больного, описанного выше. Однако в некоторых случаях, чаще у лиц старше 40 лет, наблюдаются тяжелые изменения в костях и суставах — кости становятся ломкими, а суставы отекают, движения их ограничиваются. Такие изменения в скелете объясняются отложением гомогентизиновой кислоты в костях. Гомогентизиновая кислота — нормальный промежуточный продукт обмена двух ароматических аминокислот — фенилаланина и тирозина, в состав которых входит бензольное ядро.

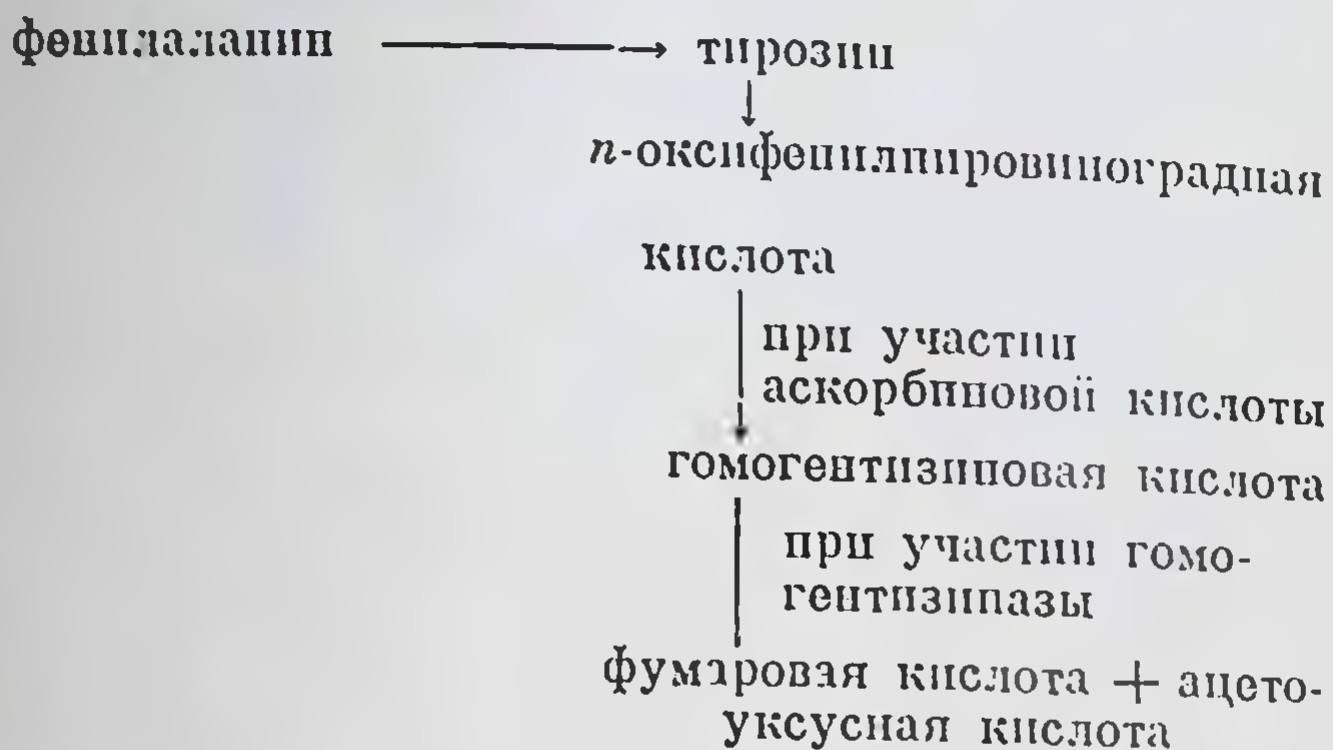


фенилаланин



тирозин

В здоровом организме превращение этих аминокислот идет по следующей схеме:



Разрыв бензольного кольца гомогентициповой кислоты осуществляется при участии фермента гомогентиципазы. У больных алкаптонурией этот фермент в организме не вырабатывается и гомогентициповая кислота выделяется в неизменном виде с мочой. Таким образом, алкаптонурия — классический пример нарушения обмена аминокислот фенилаланина и тирозина. Эта аномалия передается по наследству.

Поскольку в детском возрасте алкаптонурия протекает без тяжелых клинических признаков, детей обычно не лечат. У взрослых, для того чтобы избежать тяжелых последствий, необходимо регулировать обмен фенилаланина и тирозина соответствующей диетой. Несмотря на то что данное заболевание известно давно, только 50 лет назад был установлен наследственный дефект фермента оксидазы. Однако до сих пор не имеется радикального способа возмещения отсутствующего фермента.

К молекулярным болезням может быть отнесена и гипофосфатезия. Впервые это заболевание описано в 1948 г. Ратбуном, наблюдавшим грудного ребенка с врожденной аномалией обмена веществ. У больного были очень мягкие кости черепа, изменения в других костях напоминали рахит; кроме того, щелочная фосфатаза имела очень низкую активность.

Фосфатазы — ферменты, которые осуществляют реакцию отщепления фосфорной кислоты из ее соединений с органическими веществами. Существует около 20 различных фосфатаз. Главной чертой гипофосфатезии является

пониженная активность именно щелочной фосфатазы крови, тканей и особенно костей. В основе заболевания лежит врожденная аномалия синтеза щелочной фосфатазы, иногда передаваемая по наследству. Низкая активность щелочной фосфатазы при гипофосфатезии главная, но не единственная особенность болезни. Так, в моче большинства больных гипофосфатезией содержится этаполаминфосфорная кислота, которая у здоровых детей не обнаруживается.

Этаполаминфосфорная кислота — нормальная составная часть мозга. Сейчас не представляется возможным объяснить появление этого соединения в моче больных гипофосфатезией. На этот счет имеются лишь предположения. Возможно, что этаполаминфосфорная кислота является основным субстратом для щелочной фосфатазы. Врожденная блокировка реакции отщепления фосфорной кислоты от этого соединения приводит к появлению этаполаминфосфорной кислоты в моче.

У больных гипофосфатезией помимо щелочной фосфатазы могут быть нарушены и другие ферментные системы, в частности участвующие в образовании хондроитинсерной кислоты, которая играет важную роль в процессах костеобразования.

В настоящее время достаточно эффективной терапии этого заболевания не существует. В основном применяют гормональные препараты. Создается впечатление о положительном влиянии гидрокортизона.

К наследственным обменным заболеваниям ученые относят и семейную гипофосфатемию. Она характеризуется передающимся по наследству пониженным уровнем фосфата в крови при нормальном уровне кальция, который, по-видимому, вызван ослаблением обратного всасывания неорганического фосфата в почечных канальцах. Основное проявление дефекта обмена — высокая частота развития рахита, который лечат очень большими дозами витамина D. Костные поражения наблюдаются у детей с низким всасыванием кальция в кишечнике. Выраженная форма болезни проявляется в дугообразном искривлении ног, низкорослости и других признаках рахита. Для лечения применяют витамин D₂ (кальциферол), дозы которого начиная с 25 тыс. единиц в день доводятся до 150—250 тыс. единиц. При лечении витамином D необходимы тщательные наблюдения за признаками гипервитаминоза

БИБЛИОТЕКА
Инв. № 221310
МЕДИЦИНСКАЯ

по уровню содержания фосфора, кальция и щелочной фосфатазы сыворотки крови.

Выше были приведены примеры врожденных заболеваний скелета, вызванных аномалиями обмена определенного вещества. Чаще всего они обусловлены отсутствием или недостаточным синтезом какого-либо фермента.

Наряду с такими заболеваниями встречаются врожденные болезни скелета, причина которых до сих пор остается не раскрытой. К ним можно отнести несовершенный остеогенез, или врожденную ломкость костей, — тяжелое заболевание скелета. Наиболее характерный признак болезни — самопроизвольные переломы костей и их деформация вследствие неправильного сращения переломов, изменения окраски зубов и склер глаза (голубые склеры). Переломы возникают внутритрубно или в различные сроки после рождения ребенка. Число их у одного больного может достигать нескольких десятков — до 70 и выше. После рождения ребенка переломы могут наступать от незначительных травмирующих моментов, например при попытке встать на ножки и т. д.

При несовершенном остеогенезе происходит деминерализация скелета. Потеря солей кальция бывает столь большой, что при рентгенологическом исследовании скелета отмечается лишь небольшая разница между костью и мягкими тканями вследствие малого содержания минеральных веществ. Если в костях здоровых людей зола содержится около 60%, то при несовершенном остеогенезе — только 24—33,8%. Как правило, у больных количество кальция и фосфора в крови не выходит за пределы нормы. Однако иногда уровень кальция в крови или достигает очень большой величины — 17,7 мг %, или понижается до 5,5 мг %. При таком низком содержании кальция у больных могут возникать судороги. С обменом минеральных компонентов костной ткани тесно связана щелочная фосфатаза. Содержание этого фермента сильно повышается в периоды активной перестройки костной ткани, например при заживлении переломов, рахите, паратиреоидной остеодистрофии и других патологических состояниях. У лиц, страдающих несовершенным остеогенезом, активность щелочной фосфатазы значительно колеблется, что обусловлено бурным образованием костной мозоли после переломов. Поскольку у больных несовершенным остеогенезом переломы происходят часто, то и уро-

вень активности щелочной фосфатазы изменяется в широких пределах.

Несовершенный остеогенез — заболевание всего организма, сопровождающееся нарушением функционального состояния ряда систем и органов: понижена, например, функция зубной железы, увеличен основной обмен, сдвинуто в сторону ацидоза кислотно-щелочное равновесие. Однако наиболее характерный признак несовершенного остеогенеза — нарушение костной системы.

Большой клинический опыт показал, что несовершенный остеогенез — наследственное, семейное заболевание. Патологическая ломкость костей наблюдается у детей одних и тех же родителей в нескольких поколениях.

Биофизические методы исследования (рентгеноструктурный анализ, поляризационная микроскопия) костной ткани, взятой во время операции от больных с несовершенным костеобразованием, позволили выявить существенные отличия в расположении фибрилл¹ органической основы кости, состоящей в основном из белка коллагена. У здоровых людей волокна строго ориентированы вдоль оси кости, а миперальные вещества располагаются параллельно этим волокнам. При несовершенном остеогенезе строгая ориентация и параллельность расположения структур нарушаются. В костной ткани больных увеличивается доля растворимого коллагена, что свидетельствует о нарушении процесса созревания коллагеновых фибрилл; это подтверждается данными биохимических исследований. Так, при несовершенном остеогенезе в молекуле коллагена обнаружено повышенное содержание аминокислоты пролина. При нагрузках организма этой аминокислотой отмечается быстрое уменьшение ее в крови. Уровень пролина у больных несовершенным остеогенезом значительно ниже, чем у здоровых людей. Таким образом, имеет место повышенная интенсивность включения пролина в молекулу коллагена.

Наблюдения за обменом других аминокислот позволили сделать предположение о том, что аминокислотный состав коллагена у таких больных отличается от нормы.

Вопрос о биосинтезе коллагена при несовершенном костеобразовании приобретает большое значение. Эффек-

¹ Фибриллы — тонкие волокна, расположенные внутри клетки или в межклеточном веществе; фибриллярный — волокнистый.

тивные методы лечения могут быть разработаны лишь после установления причины отсутствия нормального развития или недоразвития коллагена. По-видимому, в патогенезе этого заболевания важная роль принадлежит гормональным сдвигам. Попытки лечения несовершенного остеогенеза с помощью различных медикаментозных средств, в том числе препаратов кальция, общеукрепляющего лечения, некоторых гормональных препаратов, неэффективны. Ортопедическое лечение, направленное на устранение деформации, дает определенные результаты.

Заболевание костной системы у человека и животных могут быть вызваны некоторыми пищевыми факторами. Так, еще со времен Гиппократов известно тяжелое заболевание человека, вызванное употреблением в пищу больших количеств семян некоторых видов бобовых растений, например гороха, называемого по-русски «чипа». При этом заболевании, получившем название «латиризм», у людей поражается нервная система: возникают головные боли, общее недомогание, длительная слабость и параличи нижних конечностей, плохо поддающиеся лечению. Латиризм особенно распространен в Индии, он встречается также в Европе, в Северной Африке и на Ближнем Востоке. В XVII в. в Вюртемберге наблюдалось так много случаев отравления чипой, что был издан специальный закон о запрещении употребления ее в пищу. Много случаев отравления людей зарегистрировано в Саратовской губернии в 1892 г. во время голода, когда жители употребляли хлеб с большим количеством примеси семян чины. Известны и другие случаи массовых отравлений людей этими семенами.

В дальнейшем латиризм был изучен на лабораторных животных. При кормлении животных семенами бобовых растений, содержащих латирогены, а также после введения в организм искусственных латирогенов отмечаются лишь слабые признаки неспецифического токсикоза при отсутствии параличей. Однако у животных возникает поражение соединительной ткани всего организма (генерализованное). Весьма характерны при этом изменения скелета. Первые клинические признаки экспериментального остеолатиризма проявляются в течение двух-трех недель после начала введения латирогена. Экспериментальные животные отстают в росте по сравнению с контрольными, у них понижена подвижность, утрачен блеск шерстно-

го покрова. Животные становятся чувствительными к прикосновениям. В более поздние периоды заболевания у них развиваются различные деформации скелета — искривление позвоночника, грудной клетки, длинных трубчатых костей, утолщение суставов.

Экспериментальный остеопатризм может быть вызван многими синтетическими латирогенами, которых известно в настоящее время более 20. Наиболее доступны и эффективны из них β -аминопропионитрил и семикарбазид. Скармливая или инъекцируя эти соединения, можно получить модели экспериментального остеопатризма.

Большой интерес исследователей к остеопатризму, представляющему истинное заболевание соединительной ткани, обусловлен возможностью воспроизведения у животных некоторых ортопедических заболеваний человека. В литературе подчеркивается сходство поражений скелета при остеопатризме и при таких заболеваниях скелета, как сколиоз, остеомаляция (рахит взрослых), несовершенный остеогенез, болезнь Педжета.

Многочисленные лабораторные исследования показали, что под действием латирогенов изменяются скорость и пути превращения коллагена. Нарушается переход растворимого коллагена в нерастворимый — этот процесс постоянно протекает в организме здоровых людей и животных. При остеопатризме коллаген становится более чувствительным к действию коллагенолитических ферментов, что сопровождается повышенным выделением продуктов его распада с мочой.

Мнение о том, что латирогены оказывают основное воздействие на коллаген соединительной ткани, общепринято. Однако механизм этого влияния еще не ясен. Следует также подчеркнуть, что латирогены оказывают влияние не только на коллаген, но и на другие основные компоненты соединительной ткани — мукополисахариды, углеводно-белковые комплексы, минеральные вещества и т. д.

Под действием латирогенов претерпевают существенные изменения ферменты соединительной ткани, регулирующие обменные процессы.

Приведенные выше данные с достаточной очевидностью показали, что скелет болеет, причем наблюдается большое разнообразие как в клиническом проявлении, так и в биохимической сущности заболеваний костной систе-

мы. При заболеваниях в скелете совершаются глубокие изменения, сопровождающиеся в одних случаях растворением костного вещества (тогда это уже не твердая опора организма, а измененная система, потерявшая свою механическую прочность и устойчивость). В других случаях происходит обезображивающее утолщение костей, вызванное усиленным образованием новой костной ткани. Отсюда естественный вывод о том, что кость живет, в ней постоянно совершаются процессы синтеза и распада, в ней постоянно происходит обмен веществ. Для того чтобы научиться распознавать болезни костей, чтобы правильно их лечить, необходимы глубокие знания химии и биохимии скелета, его строения и взаимозависимости с другими органами целостного организма.

В дальнейших главах мы попытаемся в доступной форме рассказать о строении кости, о ее химическом составе, свойствах главных компонентов костной ткани, совокупность и специфичность взаимодействия которых создали столь совершенную и прочную систему, какой является скелет.

Совершенно очевидно, что ключ к пониманию нарушений обмена при заболеваниях костной системы — в раскрытии нормальной физиологии и биохимии скелета.

КИРПИЧКИ,
ИЗ КОТОРЫХ ПОСТРОЕНА КОСТЬ

Скелет человека и других млекопитающих животных состоит из отдельных костей, число которых зависит от вида животного. В организме человека насчитывается более 200 костей. У взрослых людей скелет весит около 12 кг, т. е. составляет 18% общего веса человека. Еще до недавнего времени считали, что скелет выполняет только механическую функцию, т. е. является опорой тела и способствует передвижению. Отсюда произошел термин «опорно-двигательный аппарат». Но в последнее время установлено, что скелет выполняет и другие важные для жизни функции. Прежде всего он активно участвует в обмене веществ, в частности в поддержании на определенном уровне минерального состава крови. Кроме того, ряд веществ, входящих в состав костей (кальций, фосфор, лимонная кислота и др.), при необходимости легко вступают в обменные реакции.

Большинство костей скелета — сложные образования, состоящие из костной ткани, надкостницы, костного мозга, кровеносных и лимфатических сосудов и нервов (рис. 2).

Кость представляет собой (в простейшем случае) пластинку компактного вещества, окруженную надкостницей (слезная косточка). На продольном распиле длинной трубчатой кости бедра невооруженным глазом можно различить два вида костных структур: губчатую, или спонгиозную, кость, состоящую из тонких костных перекладин, называемых трабекулами (рис. 3, а), и компактный слой, имеющий вид сплошной однородной массы, который образует поверхностную зону всех костей.

Принцип конструкции кости, вся архитектоника костной ткани, как показывают математические расчеты, иде-

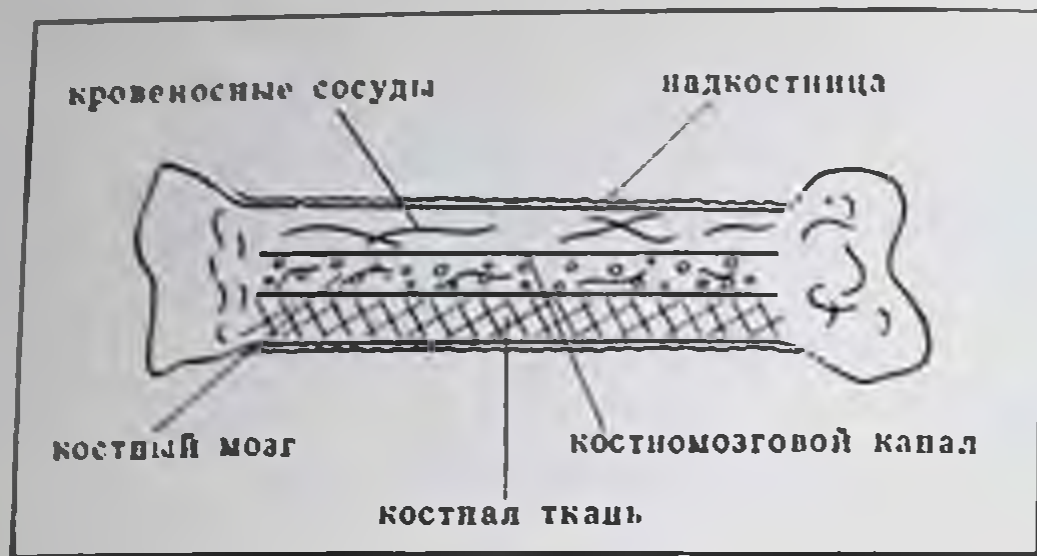


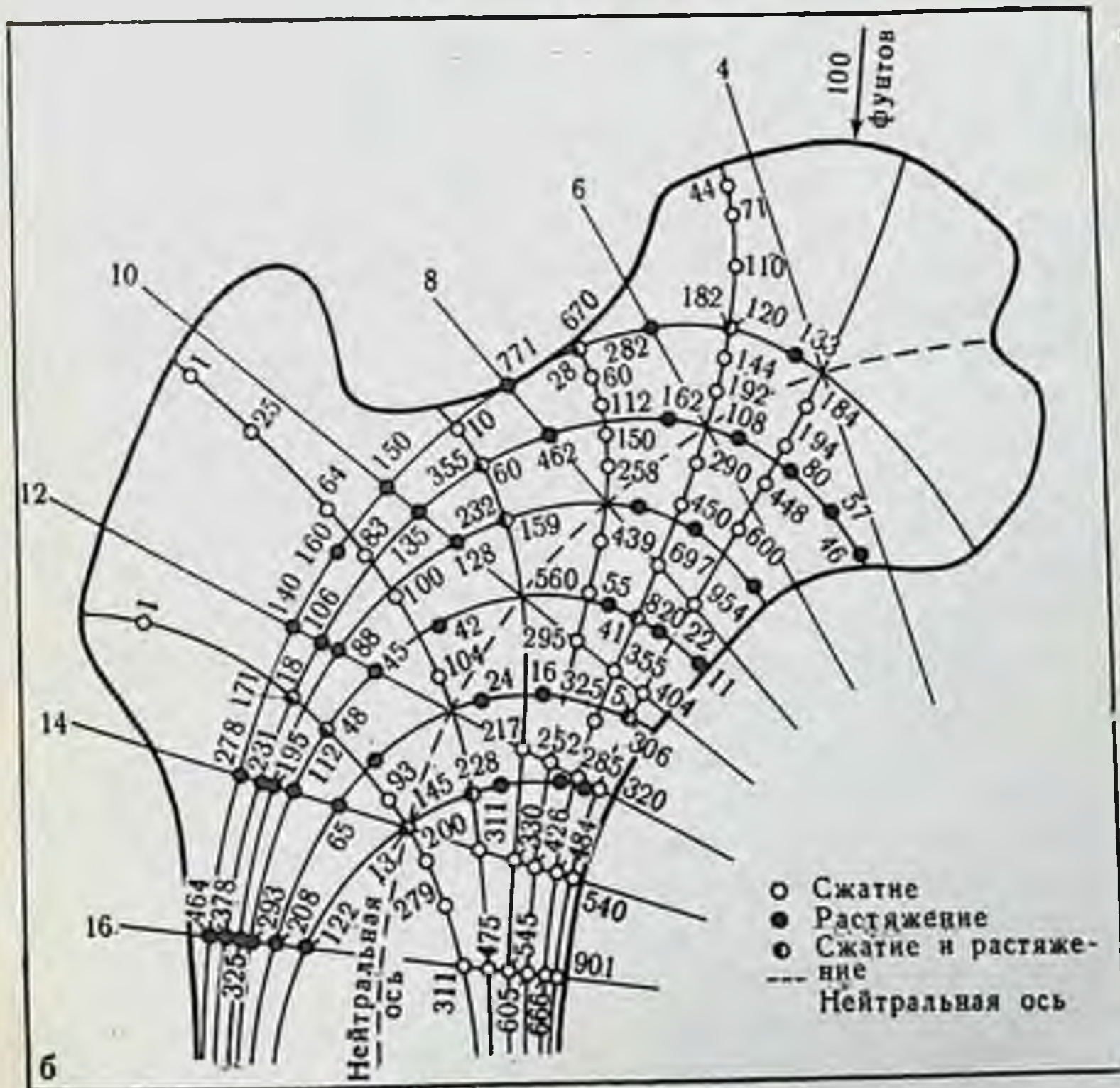
Рис. 2. Строение трубчатой кости

ально соответствуют опорной функции скелета и обеспечивают ему высокую прочность. Ориентация костных перекладки параллельно линиям основных напряжений позволяет кости выдерживать большие механические нагрузки (рис. 3, б). Особенности химического состава кости, правильность ориентации коллагеновых волокон вдоль длинной оси кости и своеобразное расположение кристаллов минерального вещества костной ткани создали весьма совершенную структуру, обладающую огромной механической прочностью и физиологической активностью. Кости обладают различной прочностью в зависимости от функции, которую выполняют. Бедренная кость, составляющая основу нижней конечности, в вертикальном положении выдерживает давление в 1,5 т, а большая берцовая кость — до 1,8 т. Такое давление в 25—30 раз больше веса тела. Кость обладает также большой прочностью на растяжение. Кость прочнее дуба. Она в 9 раз превосходит по прочности свинец и почти равна чугуну.

В конце прошлого столетия в Париже открылась Всемирная выставка. Главным экспонатом ее была Эйфелева башня (названная по имени создателя этой башни — инженера Эйфеля), которая поразила весь мир своей высотой и ажурностью конструкции. Когда архитекторы присмотрелись, они сделали неожиданное открытие: конструкция башни точно повторяла строение большой берцовой кости. Этот пример еще раз подчеркивает, насколько совершенно строение кости и какие большие нагрузки она может выдерживать.

Дальнейшее изучение строения кости с помощью светового и электронного микроскопов, позволяющих выявить ее тонкую организацию, не видимую невооружен-

Рис. 3. Продольный разрез
 бедренной кости человека
 (а) и линии максимальных
 напряжений в бедренной
 кости (б)



ным глазом, показало, что костная ткань, подобно другим тканям организма, состоит из клеток и межклеточного вещества.

Клетки костной ткани имеют специальные названия: остеобласты, физиологическая задача которых заключается в построении костной ткани; остеокласты — гигантские клетки, участвующие в процессе резорбции, т. е. рассасывания, и остециты — клетки, поддерживающие структуру костной ткани. Соотношение этих клеток в костях изменяется в зависимости от общего состояния организма и от местных процессов. Так, например, количество остеобластов значительно увеличивается при рахите или заживлении переломов. Заболевание костной системы, связанное с повышенной функцией паращитовидных желез, сопровождается усиленным рассасыванием кости, при котором увеличивается количество остеокластов.

Что же представляют собой клетки вообще и костные клетки в частности? Клетка — это сложное образование, состоящее из многих специализированных частиц, называемых органеллами. Это — митохондрии, рибосомы, аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум. Каждая органелла обладает специфическим строением, химическим составом и выполняет в клетке определенную, присущую только ей функцию. Так, оболочки, которые отделяют клетку от окружающей межклеточной жидкости, строго контролируют все входы и выходы клетки, пропуская только нужные вещества и освобождая клетку от ненужных соединений.

Митохондрии — энергетические центры клетки. В них происходит окисление органического вещества, а образующаяся при этом энергия накапливается в доступной для разных химических реакций форме (в частности, для синтеза белка, требующего большой затраты энергии).

В ядре осуществляется синтез дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, в ядрышке синтезируется рибонуклеиновая кислота. Ядро — центр хранения информации в молекулах ДНК.

Рибосомы — специализированные органеллы клетки, построенные из рибосомальных РНК и ферментов, которые синтезируют все белки клетки.

Лизосомы являются важным органоидом клетки; в них сосредоточено большое количество ферментов, действующих в кислой среде.

Остеобласты представляют собой крупные клетки овальной формы, содержащие все компоненты, подобно клеткам других тканей (рис. 4). Отличительная черта остеобластов — сплывное развитие эндоплазматического ретикулула¹ и аппарата Гольджи, что характерно для клеток, интенсивно выделяющих биологически активные вещества. Многочисленными опытами было доказано, что остеобласты вырабатывают большое количество органических веществ, в частности они обладают мощным аппаратом белкового синтеза. О том, насколько активно «работают» остеобласты, свидетельствует тот факт, что сравнительно небольшое число костных клеток синтезирует огромное количество межклеточного вещества.



Рис. 4. Схема ультраструктуры остеобласта

Остеокласты, основная функция которых заключается в резорбции кости, — крупные многоядерные клетки округлой формы. В отличие от остеобластов в них содержится не одно крупное ядро, а несколько мелких. Оболочка (мембрана), ограничивающая остеокласт, в местах соприкосновения с костными белками имеет бахромистое строение. Отдельные ее впадины внедряются глубоко в клетку. У костного края в месте соприкосновения с остеокластом наблюдается характерная волнистая изъеденная поверхность (рис. 5).

Остеоциты — это замурованные в минеральном веществе, слабо функционирующие остеобласты. В костной ткани постоянно происходит процесс превращения остеобластов в остеоциты. По мере старения остеобласт постепенно обызвествляется, а его функциональная ак-

¹ Эндоплазматический ретикулум — внутриклеточная сеточка.

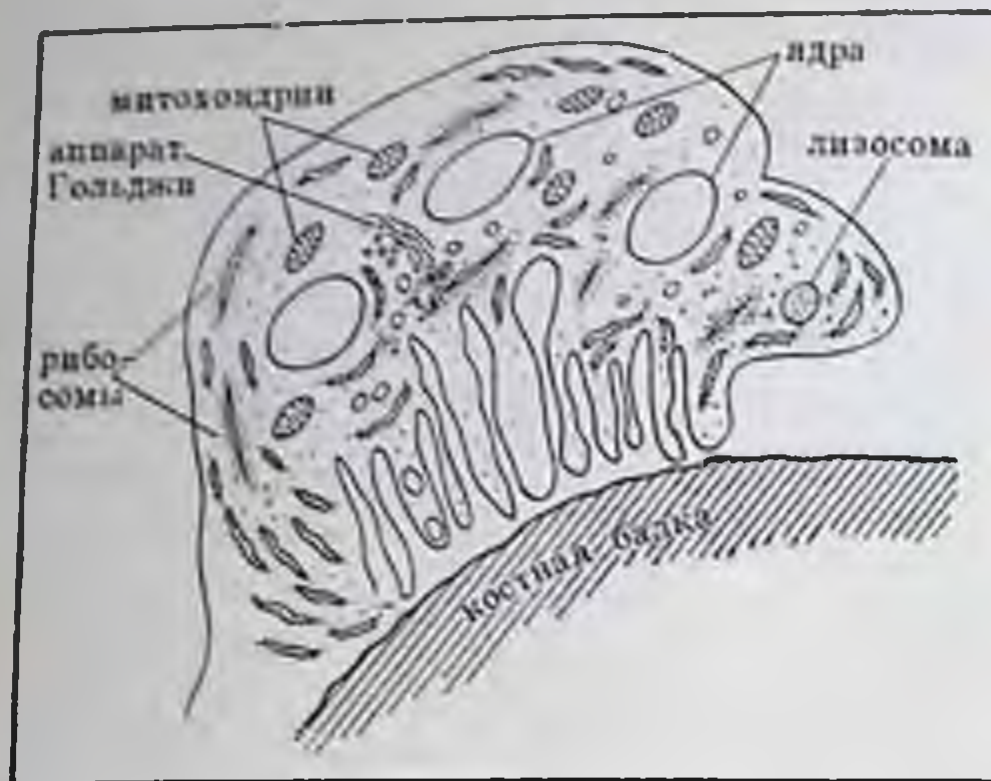


Рис. 5. Ультраструктура остеокласта

тивность повышается. Рассматривая остеоциты в электронном микроскопе, можно легко установить сходство их микроструктуры с остеобластами. Разница лишь в том, что в остеоцитах слабо развит аппарат Гольджи (рис. 6).

Таким образом кость, кажущаяся на первый взгляд простым образованием, в действительности имеет сложное строение, отличающееся своими характерными особенностями, с разными активно действующими клетками. Наиболее характерное свойство костной ткани — ее способность к минерализации, благодаря чему кость приобре-

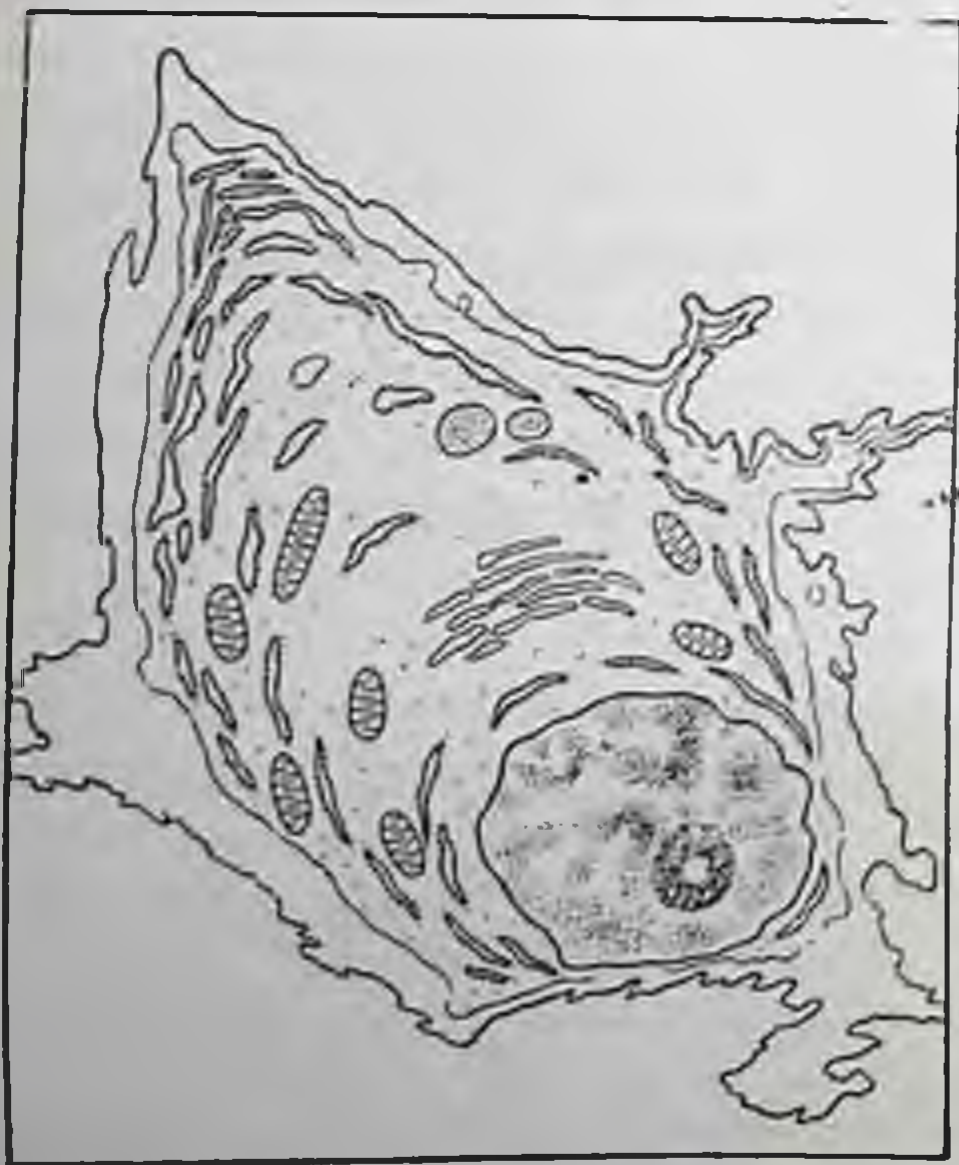


Рис. 6. Ультраструктура остеocyта

таст присущие только ей механические качества. Достигается это в результате взаимодействия между органическими и неорганическими веществами.

Коллаген — важнейший белок кости

Органические вещества кости составляют 30% ее веса. На минеральные компоненты приходится вдвое больше — приблизительно 60%, а 10% приходится на долю воды. Органические вещества кости почти полностью представлены белком — коллагеном — 95%, и только 5% составляют другие соединения. Коллаген — это фибриллярный белок в виде интенсивных структур различной величины.

Молекулы белков — очень крупные, сложные и наиболее разнообразные из всех химических соединений клетки. Основной материал, из которого построены белки, — аминокислоты. Всего насчитывают 22 аминокислоты. Соединяясь в различных сочетаниях, они образуют множество белков с различными свойствами. В состав белковой молекулы входит от нескольких сотен до нескольких тысяч аминокислот. Аминокислоты соединяются между собой, образуя длинные цепи — полипептиды. В их состав входят аминогруппа NH_2 и кислотная группа COOH . Аминогруппа молекулы одной кислоты взаимодействует с кислотной группой молекулы другой аминокислоты, образуя пептидную связь $\text{CO} - \text{NH} -$. При соединении двух аминокислот образуется дипептид, трех аминокислот — трипептид и т. д. Пептиды — это промежуточные вещества между свободными аминокислотами и белками. Полипептидные цепочки, состоящие из множества различных аминокислот, образуют основной скелет белковой молекулы или ее первичную структуру. Пептидные связи, с помощью которых соединены аминокислоты, очень прочны, что обеспечивает относительно высокую стойкость белковой молекулы.

Элементарный состав различных белков почти одинаков. Однако они отличаются по содержанию азота, строго определенному для каждого белка. Так, в коллагене 18,6% азота, в белке картофеля только 16,0%.

Коллагены составляют особый класс белков, отличающихся от других протеинов аминокислотным соста-

вом. Ниже представлен аминокислотный состав коллагена компактной кости человека (бедро) (граммы аминокислот в 100 г сухого, обеззоленного белка):

Аланин	10,90	Цистин	0,0
Глицин	25,8	Метионин	0,84
Валлин	2,97	Аргинин	8,8
Лейцин	3,60	Гистидин	0,96
Изолейцин	1,88	Лизин	4,4
Пролин	15,3	Аспарагиновая кислота	6,7
Фенилаланин	2,49	Глютаминная кислота	11,4
Тирозин	0,86	Гидроксипролин	14,1
Триптофан	—	Гидроксизинн	0,62
Серин	4,06		
Треонин	2,35		

Своеобразие коллагена состоит в том, что $\frac{1}{3}$ всех аминокислот, входящих в состав его молекулы, приходится на глицин, $\frac{1}{3}$ — на пролин и гидроксипролин, $\frac{1}{3}$ падает на долю всех остальных аминокислот — характерный признак принадлежности белка к группе коллагенов. Ни в одном из известных белков не содержится такого большого количества глицина, пролина и оксипролина. Более того, эти аминокислоты составляют основную ячейку первичной структуры коллагена и определяют его рентгенографические свойства.

Для определения молекулярных свойств белков пользуются рентгеноструктурным анализом. Сущность этого метода заключается в следующем. Любое кристаллическое вещество характеризуется правильным расположением атомов в объеме, т. е. образует кристаллическую решетку, в которой атомы вещества располагаются в определенном порядке на определенном расстоянии друг от друга. Узкий пучок рентгеновских лучей, проходя через кристаллы какого-либо химического соединения, наталкивается на атомы, расположенные в кристаллической решетке, и отклоняется под действием их электронов. Если за кристаллом поместить фотографическую пленку, то на ней возникает изображение отклоненных лучей в виде отдельных пятен. Если в веществе сохраняется периодичность атомов, то при прохождении лучей Рентгена через это вещество на фотопленке будет регистрироваться строго определенная картина, присущая

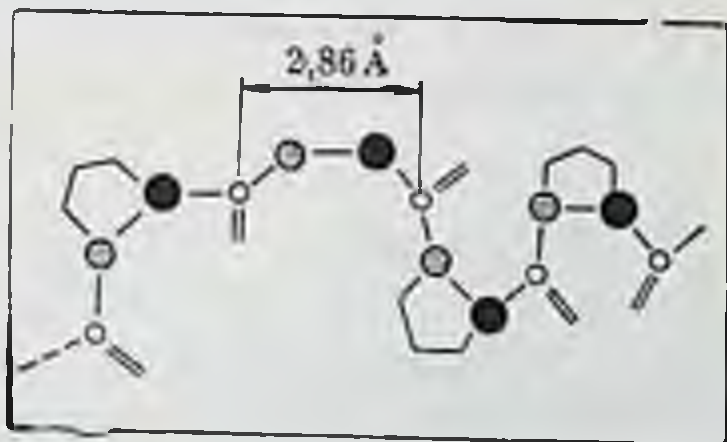
только данному кристаллическому веществу. По характеру расположения пятен и их интенсивности можно рассчитать расстояние между атомами в кристалле и определить их расположение, т. е. установить структуру кристалла. Эти изображения называются дифракционными рентгенограммами.

При изучении белков с помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что коллаген имеет специфическую картину дифракционных рентгенограмм, отличающую его от других белков.

Структура любого белка обусловлена последовательностью аминокислот в полипептидных цепях, пространственным расположением этих цепей и общей конфигурацией белковой молекулы. В связи с тем, что структура белков чрезвычайно сложна, ее подразделяют на первичную, вторичную, третичную и четвертичную.

Под первичной структурой понимают последовательность чередования аминокислотных остатков в полипептидных цепях белка. В коллагене полипептидная цепь построена по типу (глицин — пролин — X)_n. Место X могут занимать разные аминокислоты, но чаще всего это пролин или оксипролин (рис. 7). Такая последовательность аминокислот в полипептидной цепочке коллагена определяет картину дифракционных рентгенограмм.

Рис. 7. Первичная структура коллагена



Полипептидная цепь коллагена включает 1000 аминокислот. Биологические свойства белка определяются не только его аминокислотным составом и последовательностью расположения аминокислот (первичная структура), но и пространственной конфигурацией полипептидной цепи, т. е. вторичной структурой белка. Конфигурация полипептидной цепи может быть вытянутой, зигзагообразной или спиральной. Полипептидная цепь коллагена имеет спиральную форму (рис. 8).

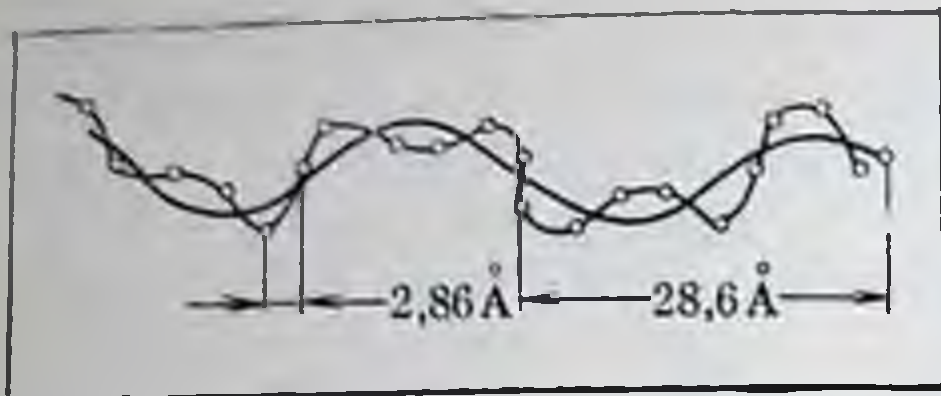


Рис. 8. Вторичная структура коллагена

Третичная структура представляет собой взаимное расположение, способ укладки полипептидных цепей внутри основной структурной единицы белка. Третичная структура коллагена представлена спирально скрученной молекулой — триплетом. Три полипептидные цепи, закрученные друг около друга по спирали, образуют макромолекулу коллагена длиной 2800 Å, диаметр ее равен 14 Å, молекулярный вес — около 300 000. Эту белковую молекулу коллагена называют тропоколлагеном (рис. 9).

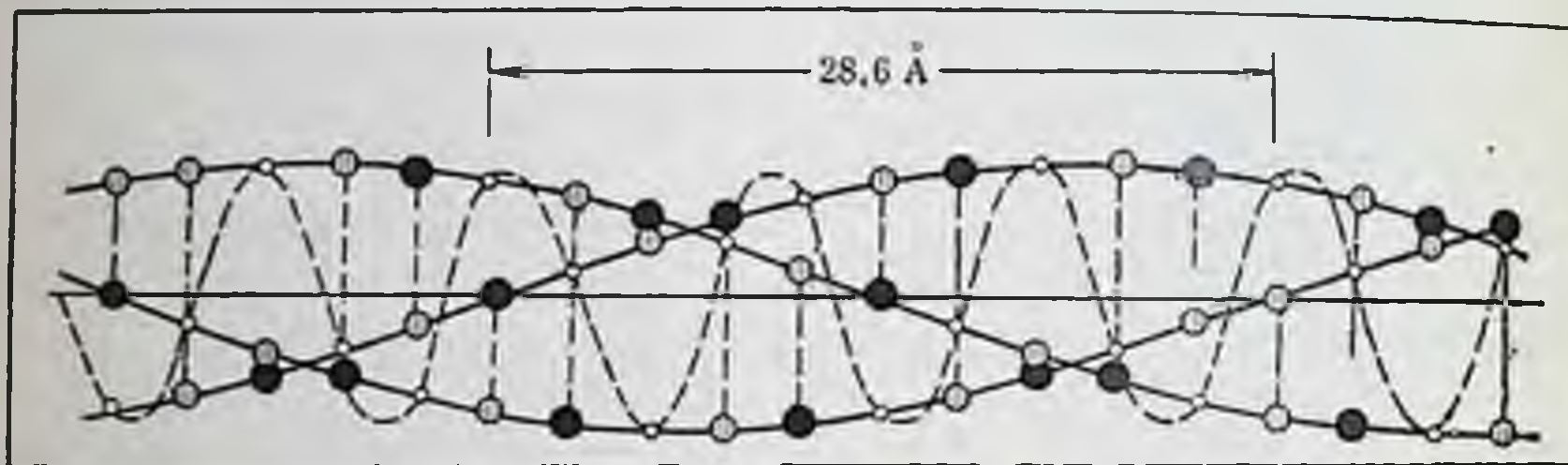


Рис. 9. Третичная структура коллагена

Четвертичная структура белка включает ассоциацию двух и более макромолекул тропоколлагена. Ассоциации — результат взаимодействия между функциональными группами полипептидных цепей. Четвертичной структурой коллагена являются фибриллы (рис. 10).

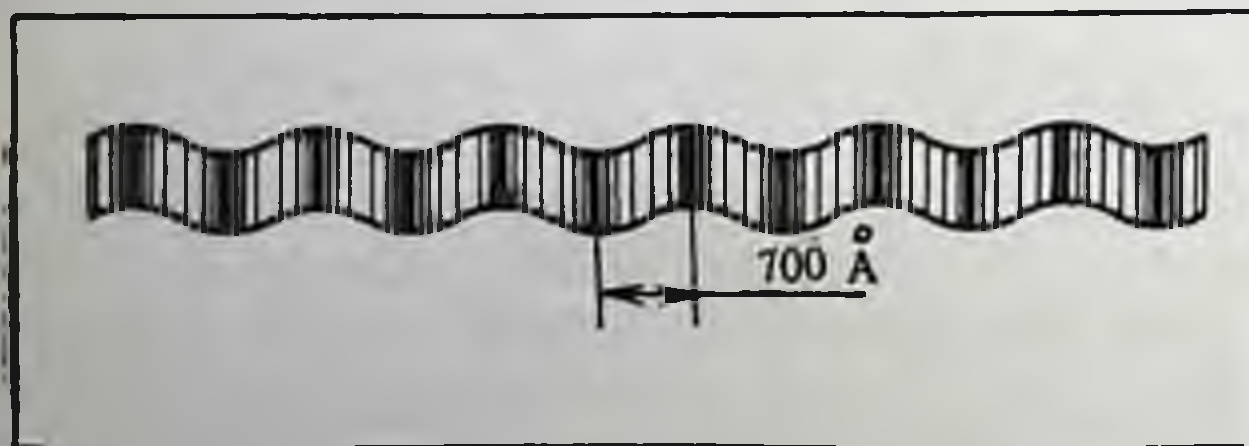


Рис. 10. Четвертичная структура коллагена

Характерная особенность коллагеновых волокон при электронномикроскопическом его изучении — поперечная исчерченность с периодичностью 640 Å. Она обусловлена тем, что параллельно расположенные макромолекулы, имеющие длину около 2800 Å, смещены относительно друг друга в продольном направлении примерно на $\frac{1}{4}$ своей длины.

Особенности строения коллагенового волокна имеют большое значение для нормальной жизнедеятельности костной ткани. Обызвествление, т. е. отложение минеральных веществ в органической основе кости, и образование той структуры, которая характерна для кости, возможны лишь в том случае, если коллагеновое волокно имеет строго закономерную структуру. Только определенный тип агрегации и упаковки макромолекул тропоколлагена создает специфические группировки, способные служить центрами кристаллизации. На их основе вырастают кристаллы костной соли, а сама органическая основа, обызвествляясь, приобретает необходимую твердость.

Коллаген вместе с минеральными компонентами определяет механические свойства кости.

Углеводы кости — основной источник энергии и важный фактор кальцификации

Углеводы — многочисленная и широко распространенная группа органических соединений, необходимых для нормальной жизнедеятельности животных и растительных организмов. Эти соединения называют углеводами, потому что многие важнейшие ее представители состоят из углерода, водорода и кислорода, причем соотношение между числом атомов водорода и кислорода в них такое же, как и в воде. Отсюда название «углеводы». Однако теперь известен ряд соединений, входящих в группу углеводов, но содержащих в своих молекулах кроме водорода, кислорода и углерода азот, серу или фосфор.

Все углеводы подразделяются на простые и сложные. Простые углеводы — кристаллические вещества, хорошо растворимые в воде, с общей формулой $C_nH_{2n}O_n$. К ним относятся глюкоза и фруктоза. Сложные углеводы обра-

зуются в результате отнятия воды от нескольких простых углеводов. Они в свою очередь подразделяются на олигосахариды и полисахариды.

Типичный представитель полисахаридов животных — гликоген, или животный крахмал. Общая формула гликогена $(C_nH_{2n}O_n)_n$, молекулярный вес очень большой — от 10^4 до 10^6 , молекула имеет разветвленную структуру (рис. 11).

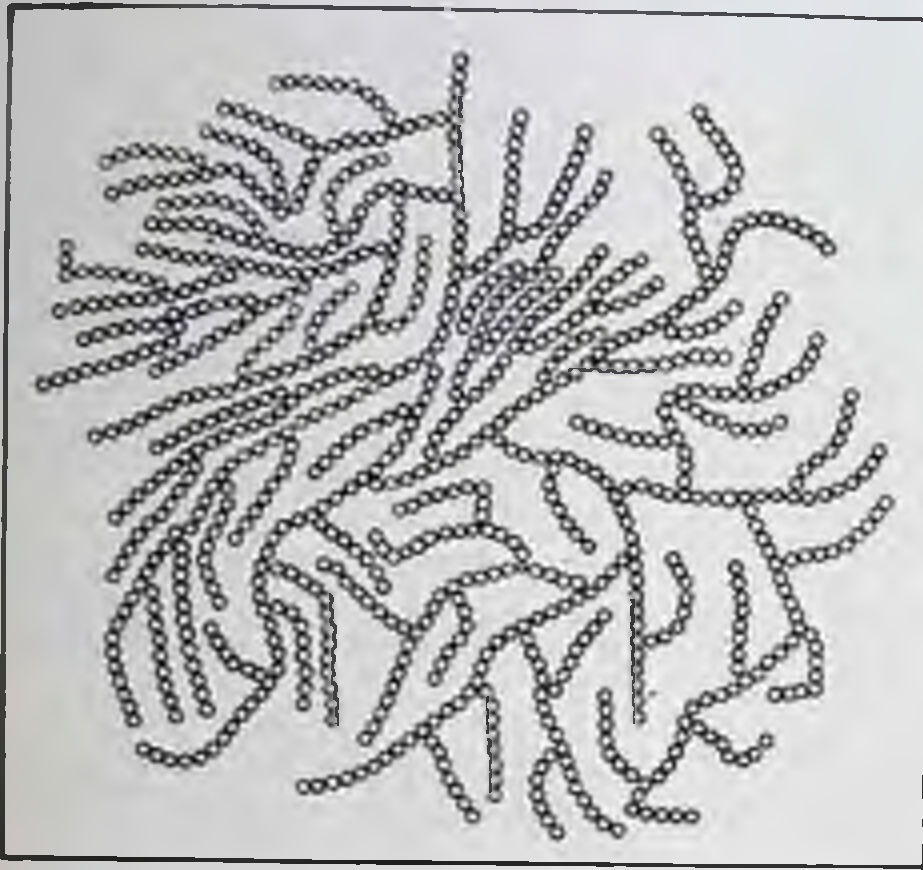


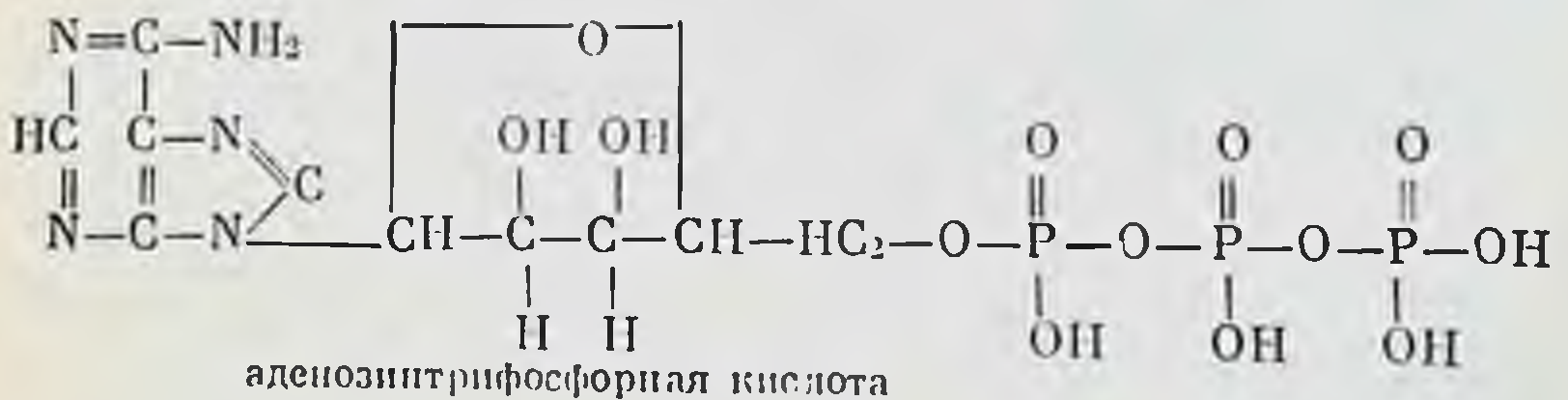
Рис. 11. Строение молекулы гликогена

Содержание гликогена в костной ткани составляет всего 5—8 мг в 100 г кости, и тем не менее роль его чрезвычайно важна. Прежде всего биосинтетические процессы в тканях организма протекают с большой затратой энергии, которая образуется в первую очередь за счет расщепления и окисления углеводов. Присутствие гликогена — необходимое условие для процесса минерализации. Если из клеток хряща, подготовленного к минерализации, удалить гликоген путем обработки срезов хряща ферментом амилазой (она расщепляет гликоген), то в дальнейшем они не подвергаются обызвествлению. Микроскопическое исследование участков кости, в которых интенсивно протекают процессы обызвествления, также подтверждают участие гликогена в процессе минерализации: клетки, в которых откладываются минеральные соли, не содержат гликоген.

Образование костной ткани схематически может быть представлено как синтез органического вещества с последующим его обызвествлением, кальцификацией или

минерализацией. Все три термина имеют одинаковое значение. Процесс кальцификации протекает с большой затратой энергии, источником которой служат гликоген.

Преобразования углеводов тесно связаны с аденозинтрифосфорной кислотой (АТФ). Аденозинтрифосфат можно рассматривать как универсальный аккумулятор и распределитель химической энергии. Окисление молекулы глюкозы в известной степени аналогично ее сгоранию. В обоих случаях образуются одни и те же конечные продукты — углекислота и вода, выделяется одинаковое количество энергии. При сгорании, или окислении, одной грамм-молекулы глюкозы выделяется 674 килокалории. Однако окисление органического вещества в живой клетке существенно отличается от сгорания его вне организма. В живом организме реакции окисления направлены на максимальное использование энергии, заключенной в органическом веществе. При окислении глюкозы клетка может использовать до 70% освобождающейся энергии, тогда как при сгорании топлива в механическую или электрическую энергию превращается лишь 15—20% полученной энергии. В живой клетке существует специальный механизм, который может фиксировать значительную часть энергии в химических связях. Уже твердо установлено, что это — специальная форма химической энергии, заключенная в химических связях аденозинтрифосфорной кислоты — АТФ.



АТФ состоит из аденина, рибозы и трех молекул фосфорной кислоты, две из которых соединены между собой связями, очень богатыми энергией.

Их разрыв сопровождается освобождением большой энергии. Под действием фермента аденозинтрифосфатазы АТФ расщепляется на аденозиндифосфорную и фосфорную кислоты. Эти реакции протекают тем интенсивнее, чем с большими энергетическими затратами

идут биохимические процессы. Процессы минерализации, как уже говорилось, протекают со значительным энергетическим эффектом. В стадии интенсивной минерализации уровень энергетического обмена костной тканью во много раз выше, чем в обычных условиях.

Не менее важное значение в жизнедеятельности костной ткани принадлежит другой группе углеводов, называемых мукополисахаридами, или гликозаминогликанами. Характерная особенность этих соединений в том, что в их состав входит кроме углерода, водорода и кислорода еще азот и сера. Типичный представитель кислых мукополисахаридов костной ткани — хондроитинсерная кислота. Ее молекулярный вес составляет около 200 000 и более.

Мукополисахариды высокополимеризованные, отрицательно заряженные коллоиды. Этим определяется их участие в регуляции водного и электролитного обмена, а также способность вступать в соединения с белком — коллагеном и ионами кальция. При удалении мукополисахаридов волокна коллагена утрачивают поперечную исчерченность, видимую в электронном микроскопе, и превращаются в желатину. Таким образом, синтез мукополисахаридов — необходимое условие процесса коллагенообразования. Кроме того, они выполняют функцию стабилизации и цементирования волокнистых структур.

Процесс образования коллагенового волокна можно представить в виде отдельных стадий. Вначале микрофибриллы коллагена соединяются между собой при помощи сложных комплексов, состоящих из углеводов и

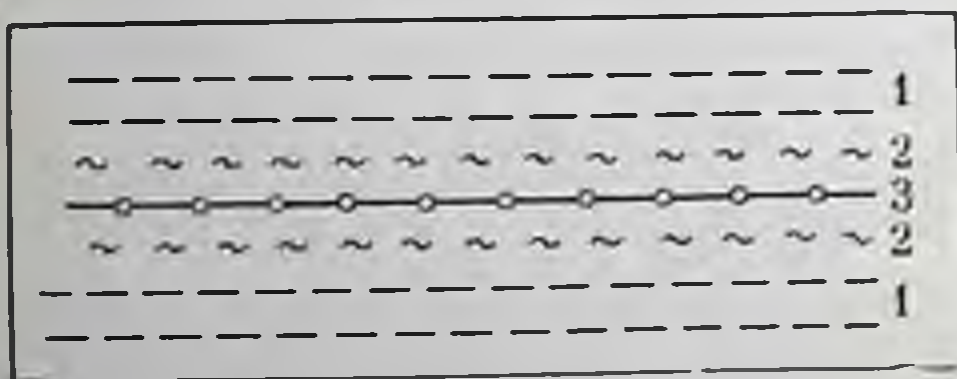


Рис. 12. Схема образования коллагенового волокна
 1 — мукополисахариды;
 2 — гликопротеиды;
 3 — коллаген (микрофибрилла)

белков. В последующих стадиях в образовании коллагенового волокна принимают участие мукополисахариды (рис. 12).

Мукополисахариды принимают также участие и в процессах минерализации костной ткани. Так, отложению

минеральных солей предшествует синтез серусодержащих мукополисахаридов — хондроитинсульфатов. И наоборот, связывание хондроитинсульфата предотвращает кальцификацию.

Нуклеиновые кислоты — регуляторы биосинтеза белков

Нуклеиновые кислоты (от латинского слова «нуклеус» — ядро) выполняют в организме ряд важнейших функций; они обеспечивают хранение и передачу генетической информации, участвуют в тех механизмах, при помощи которых эта информация реализуется в процессе синтеза всех клеточных белков, а следовательно, и всех других компонентов клетки.

Нуклеиновые кислоты представляют собой высокомолекулярные соединения, молекулярный вес некоторых из них равен нескольким миллионам и даже больше. Это самые крупные молекулы среди известных соединений живой природы. Нуклеиновые кислоты содержат кроме углерода, водорода и кислорода около 15% азота и 10% фосфора.

Известны два типа нуклеиновых кислот: рибонуклеиновые, содержащие в своем составе углевод рибозу, и дезоксирибонуклеиновые, в состав которых входит другой вид сахара — дезоксирибоза. Каждая молекула нуклеиновой кислоты включает разное количество нуклеотидов, подобно молекуле белка, состоящей из отдельных аминокислот.

Нуклеотиды тоже сложные вещества. В их молекуле определенным образом сочетаются азотистые основания (пуриновые или пиримидиновые), углевод (рибоза или дезоксирибоза) и фосфорная кислота. Сначала рибоза или дезоксирибоза соединяются с азотистыми основаниями и образуют так называемые нуклеозиды. В дальнейшем нуклеозиды, соединяясь с фосфорной кислотой, образуют нуклеотиды — основной структурный материал для построения молекулы нуклеиновой кислоты. В состав одной молекулы РНК может входить 5—6 тыс., а ДНК — до 25 тыс. отдельных нуклеотидов.

РНК и ДНК входят в состав всех живых организмов, но располагаются внутри клетки не одинаково. РНК

встречается почти во всех частях клетки, тогда как ДНК сосредоточена преимущественно в клеточном ядре.

Подробное изучение нуклеотидного состава ДНК, выполнено из различных источников, способствовало созданию химических и аналитических основ современной молекулярной биологии. Обобщая эти данные, ученые пришли к твердому убеждению, что нуклеотидный состав ДНК является характеристикой организма и определяет его биологический вид. В различных клетках и тканях одного и того же организма нуклеотидный состав ДНК очень близок. Он не изменяется в зависимости от стадии развития, возраста, питания и других физиологических факторов или условий внешней среды. Во всех таких «нормальных» ДНК строго соблюдена химическая закономерность, согласно которой содержание пуринов равно содержанию пиримидинов. Основываясь на данных химического анализа, рентгеноструктурных характеристиках и высказанных выше обобщениях, английские биохимики Уилкинс и Крик в 1953 г. предложили новую модель структуры ДНК (рис. 13). Появление этой модели стало революционным поворотом в биологическом мышлении, происшедшим в течение последующего десятилетия. За этот вклад в науку ученые были удостоены в 1962 г. Нобелевской премии.

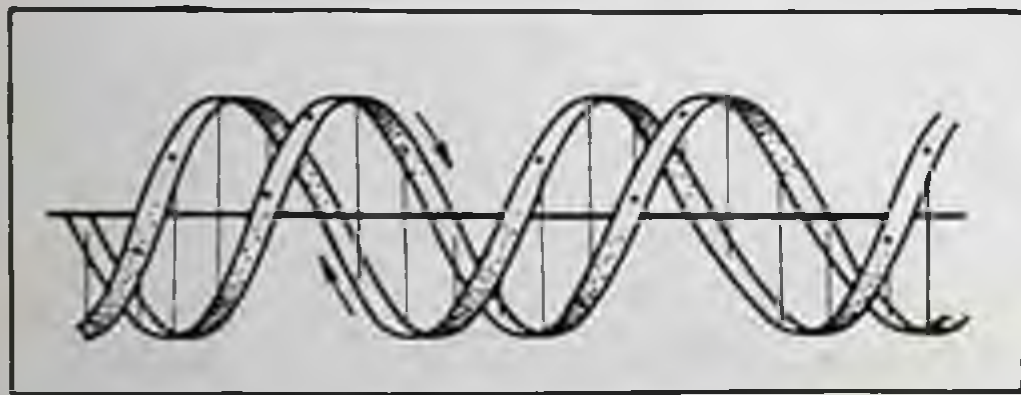


Рис. 13. Структура дезоксирибонуклеиновой кислоты

ДНК состоит из двух полинуклеотидных нитей, соединенных водородными связями. Последовательность оснований в одной полинуклеотидной нити полностью определяет их последовательность в другой, т. е. нити ДНК дополнительны друг к другу.

Рибонуклеиновая кислота содержится во всех клеточных органеллах, но наибольшее ее количество сосредоточено в рибосомах. С рибосомами связан механизм образования полипептидных цепей из аминокислот. В рибонуклеиновых кислотах отсутствует строгая закономерность в соотношении пуриновых и пиримидиновых оснований,

хотя по суммарному нуклеотидному составу они очень близки к ДНК. Молекула РНК представляет собой одночную неразрывную цепь, построенную из мононуклеотидов. (рис. 14).

Многочисленные и разнообразны опыты показали, что белки не образуются непосредственно на ДНК и их присутствии в момент белкового синтеза не обязательно. Считается, что синтез белка связан в месте синтеза с РНК промежуточным переносчиком генетической информации. Согласно классической схеме ДНК → РНК → белок ДНК определяет синтез специфических молекул информационных РНК, на которых, как на матрицах, образуются белки.

В костной ткани обнаружены оба вида нуклеиновых кислот — и ДНК и РНК. Причем количество РНК в 1,5—2 раза выше, чем ДНК. Существует также различие в содержании нуклеиновых кислот в компактной и губчатой костях, которые отличаются и по метаболической активности. Между количеством РНК в остеобластах и интенсивностью образования костной ткани наблюдается параллелизм. В физиологическом (обменном) отношении губчатая кость более активна, чем компактная, и соответственно содержание РНК в ней почти в 2 раза выше, чем в компактной.

Как известно, количество РНК в клетках является общепризнанным показателем их биосинтетической активности. Таким образом, высокое содержание РНК в костной ткани отражает непрерывную деятельность остеобластов, направленную на поддержание метаболического равновесия между клетками и огромной массой межклеточного вещества.

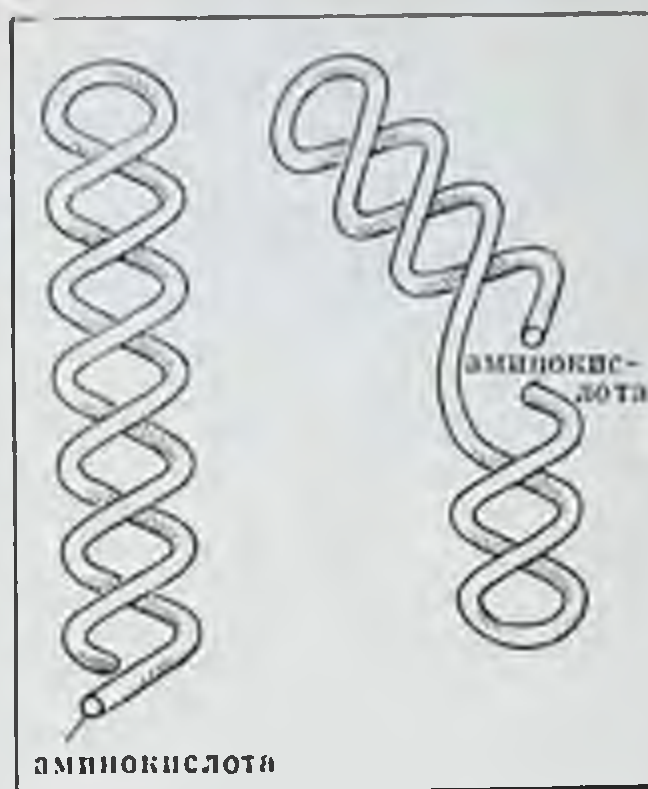


Рис. 14. Структура рибонуклеиновой кислоты

Минералы кости

Скелет — главное депо кальция и фосфора. У взрослого человека в скелете сосредоточено около 1200 г кальция, 530 г фосфора, 11 г магния. Почти 99% тканевого кальция, 87% фосфора и 58% магния содержится в скелете.

Основным соединением, составляющим главную массу минерального компонента костной ткани, является фосфат кальция. Попытки ученых раскрыть тайну строения кристаллов костной соли начались более 100 лет назад. Еще в 1862 г. немецкий ученый Хоппе высказал предположение, что костные кристаллы имеют структуру апатита. Однако доказать и подтвердить это мнение в то время не было возможности, и поиски продолжались. Накоплялись экспериментальные данные, но ответ на этот вопрос ученые получили сравнительно недавно. Только благодаря применению рентгеноструктурного анализа удалось выяснить природу и ультраструктуру минеральной фазы костной ткани.

Как показали исследования ряда ученых, минеральная часть костной ткани представляет собой кристаллы гидроксапатита. Элементарная ячейка оксапатита может быть записана формулой $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Схематическое изображение элементарной ячейки фторапатита представлено на рис. 15. Его структура такова, что он

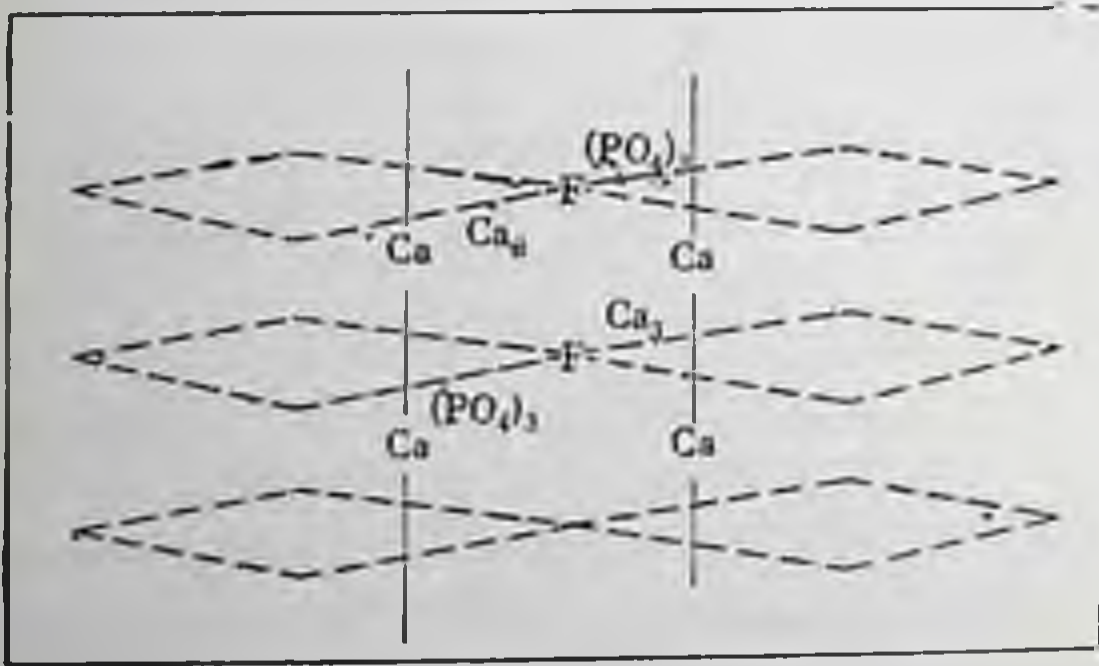


Рис. 15. Элементарная ячейка фторапатита

может легко отдавать ионы в окружающие тканевые жидкости и так же легко поглощать их. Минеральные вещества кости представляют собой систему с огромной поверхностью, находящуюся в тесном контакте с окружающей жидкостью. В зависимости от химического состава среды на поверхности минерального компонента кости пу-

тем обмена ионов осуществляются чрезвычайно быстрые изменения. Скорость обмена между костью и средой определяется размерами кристаллов костной соли. Элементарная ячейка кристалла минерального компонента костной ткани имеет гексагональную форму с очень малыми размерами (от 20×3 до 20×7 мк). Чем меньше размеры частиц, тем легче осуществляется обмен. Подсчитано, что активная поверхность 1 г костной ткани составляет 130—260 м². Если учесть, что на скелет человека в среднем приходится 18% веса тела, то активная поверхность костной ткани составит примерно 2 км².

Помимо основных элементов — кальция, фосфора и магния — в костной ткани содержатся многие другие элементы, большинство из которых присутствует в очень небольших количествах (менее 0,001%). Эти вещества, называемые микроэлементами, относятся к биологическим катализаторам гормонов, витаминов, ферментов, которые обладают огромным влиянием на жизнедеятельность и функции различных органов и тканей. В результате экспериментальных и клинических исследований установлена важная роль микроэлементов для жизнедеятельности животных и растений в нормальных и некоторых патологических состояниях. Микроэлементы выполняют очень важную роль в костной ткани. Недостаток или избыток микроэлементов в организме вызывает тяжелые органические и функциональные расстройства скелета (рахит, остеопороз и т. д.).

В настоящее время известно свыше 30 остеотропных (обладающих сродством к костной ткани) микроэлементов — медь, стронций, цинк, барий, алюминий, бериллий, кремний, фтор и др. Эти элементы имеют значение для жизнедеятельности остеогенных клеток в процессе оссификации и декальцинации. Механизм их действия взаимосвязан с активностью таких ферментов костной ткани, как щелочная фосфатаза, каталаза, цитохромоксидаза, и других окислительно-восстановительных систем. Цинк, например, является ингибитором цитохромоксидазы и каталазы и активатором щелочной фосфатазы. Обызвествление костной ткани и ее декальцинация тесно связаны с содержанием микроэлементов. Так, стронций и ванадий способствуют обызвествлению, а галлий, цинк и барий участвуют в регуляции процессов декальцинации.

Большое место в физиологии и патологии костной ткани занимает стронций. Обмен стронция тесно связан с обменом кальция. Стронций конкурирует с кальцием за места в кристаллической решетке гидроксиапатита. При недостатке в пище кальция стронций поглощается скелетом в значительно больших количествах, чем в норме; и наоборот, при диете, богатой солями кальция, стронций интенсивно выводится из организма. Это имеет значение в связи с возможным увеличением содержания радио-стронция в окружающей атмосфере в результате атомных взрывов.

Высокое содержание в почвах некоторых микроэлементов приводит к возникновению рахита. Различают несколько видов рахита, вызванных измененным составом окружающей среды (воздух, вода, почва). Механизм поражения скелета различен и зависит от избытка или недостатка тех или иных микроэлементов. Так, например, избыток бериллия в почве приводит к образованию «бериллиевого» рахита. Бериллий непосредственно воздействует на процессы кальцификации костей, так как имеет тенденцию накапливаться в них. «Бериллиевый» рахит не излечивается витамином D.

Влияние бериллия на процессы ossификации, по-видимому, связано с его специфическим действием на щелочную фосфатазу — фермент, для которого он является ингибитором.

Избыточное поступление алюминия в организм также приводит к развитию тяжелого рахита, но механизм действия его отличен от бериллия. «Алюминиевый» рахит происходит в результате образования в желудке переставоримых соединений алюминия с фосфатами, вследствие этого в скелет поступает недостаточное количество фосфора.

Избыточное количество марганца ведет к появлению «марганцевого» рахита, а недостаток его вызывает прекращение роста скелета деформации эпифизов и другие изменения. Чувствительность костной ткани к марганцу обусловлена его влиянием на метаболические процессы, обеспечивающие рост и регенерацию кости. Марганец повышает активность щелочной фосфатазы; при марганцевой недостаточности нарушается биосинтез гликозаминогликанов, выполняющих важную функцию в процессах минерализации.

Изучение распределения меди в организме человека показало, что трубчатые кости содержат наибольшее количество меди. Дефицит меди в организме приводит к искривлению и ломкости костей.

Лимонная кислота

Лимонная кислота, или, как ее еще называют, цитрат, — чрезвычайно важная составная часть костной ткани. Ее значение определяется прежде всего тем, что лимонная кислота принимает непосредственное участие в растворении минеральных веществ кости. В процессе обмена помимо цитрата образуются и другие органические кислоты, например молочная. Однако ведущая роль в растворении кальциевых солей принадлежит лимонной кислоте, поскольку она наиболее легко образует комплексы с кальцием.

Содержание цитрата в кости в 230 раз превышает концентрацию его в печени. Около 70% общего количества лимонной кислоты организма сосредоточено в скелете, она находится там в легко доступной форме, и количество ее изменяется в зависимости от многих факторов. Прежде всего существует тесная связь с метаболической активностью костного органа. В губчатой части кости обменные процессы протекают значительно активнее, чем в компактной, и содержание лимонной кислоты в ней значительно меньше. По-видимому, лимонная кислота откладывается в компактной кости в запас, а в активной губчатой кости она расходуется на осуществление окислительных процессов.

Известно, что цикл лимонной кислоты, или цикл Кребса, является главной осью, вокруг которой «вращается» метаболизм почти всех существующих клеток. Значение этого цикла заключается в обеспечении полного сгорания углеводов.

В костной ткани цикл лимонной кислоты помимо общего метаболического значения выполняет специфические функции, связанные с растворением солей кальция. Наличие ферментов, участвующих в превращениях лимонной кислоты, и их активность, характерная для костной ткани, способствуют накоплению цитрата. Было установлено, что активность фермента цитратсинтетазы,

осуществляющей реакцию образования цитрата, значительно выше активности других ферментов, принимающих участие в ее распаде. Таким образом, в костной ткани создаются условия для увеличения концентрации лимонной кислоты, которая в дальнейшем может вступать в обменные реакции с кальцием.

Как уже указывалось выше, цитрат очень легко образует растворимые комплексы с кальцием и таким образом оказывает влияние на отложение и растворение костной соли, т. е. на ее резорбцию. Лимонная кислота принимает также участие в регуляции уровня кальция в сыворотке крови. Процесс взаимодействия цитрата с ионами кальция находится под контролем гормональной регуляции, в частности гормонов паращитовидных желез. Длительное введение щенкам гормона этих желез увеличивает содержание цитрата в кости на 27%. Одновременно с этим происходит нарастание содержания цитрата в сыворотке крови. Удаление паращитовидных желез вызывает обратные явления — содержание цитрата в крови понижается.

Поддержание кальция в крови на определенном постоянном уровне чрезвычайно важно в физиологическом отношении, поскольку содержание кальция ниже 6 мг-% приводит к судорогам и даже смерти. Скелет, как можно было убедиться из сказанного выше, играет чрезвычайно важную роль в поддержании минерального равновесия в организме человека и животных.

Ферменты

Ферменты — могучие и тонкие орудия, которые выработали организмы для более полного и совершенного использования запасов энергии и материи, поступающих в их распоряжение. Практически все биохимические реакции животных и растений являются каталитическими, т. е. ускоряются ферментами. Объясняется это, во-первых, тем, что организмы получают из среды в качестве источников энергии и строительных материалов относительно устойчивые в химическом отношении вещества, и, во-вторых, тем, что необходима эффективная скорость всех происходящих в живой клетке биохимических реакций.

Как известно, белки, жиры и углеводы вне организма расщепляются на свои составные части лишь при дли-

тельном количестве их с концентрированными растворами кислот и щелочей. При этом белки постепенно распадаются на отдельные аминокислоты, сложные углеводы — на простые сахара, а жиры — на высшие жирные кислоты и глицерин. Эти же процессы у животных протекают достаточно быстро при температуре всего лишь 37° и при умеренно кислой или щелочной реакции.

Ферменты в большинстве своем — белковые системы, состоящие из белка, соединяемого с веществом небелковой природы. Небелковая часть фермента называется простетической группой. Отделенная от фермента простетическая группа называется апоферментом.

Схематически процесс взаимодействия фермента с субстратом¹ может быть представлен следующим образом. При взаимодействии фермента с веществом происходит соединение активного центра фермента с субстратом. При этом внутримолекулярная энергия перераспределяется благодаря чему снижается прочность внутримолекулярных связей и скорость реакции увеличивается. В дальнейшем образовавшийся фермент-субстратный комплекс распадается. В результате чего сам фермент освобождается, а субстрат превращается в другое вещество (рис. 16).

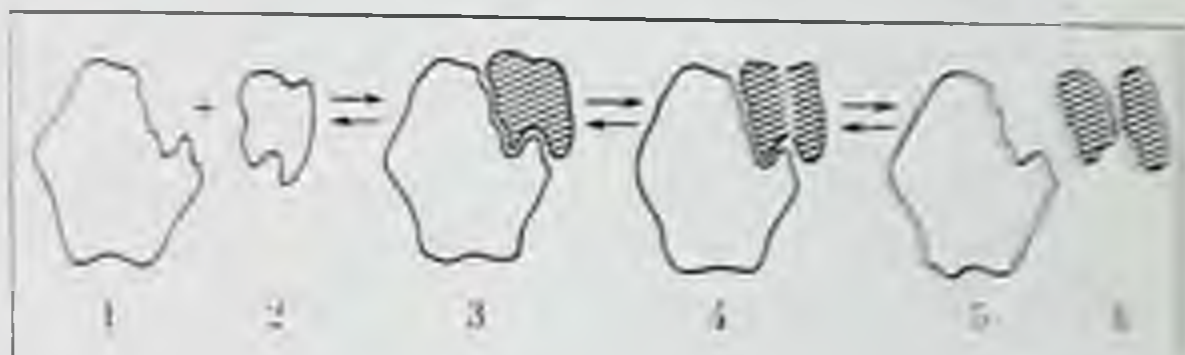


Рис. 16. Схема образования и распада комплекса фермент — субстрат
1 — фермент (активный центр изображен в виде углубления в центре справа); 2 — субстрат; 3 — комплекс фермент — субстрат (субстрат присоединился к активному центру фермента); 4 — активированный комплекс (ослабление химической связи внутри субстрата показано вертикальными линиями); 5 — фермент; 6 — продукты реакции (субстрат распался на два более простых соединения)

Сейчас уже известно более тысячи ферментов, но их, по-видимому, значительно больше.

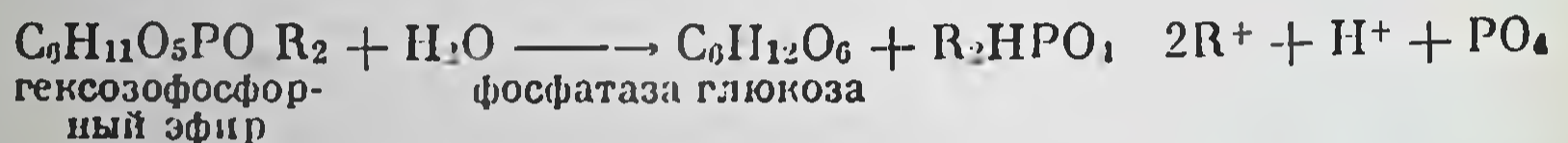
Ферментам присущи четыре главные особенности. Прежде всего они очень эффективны: в присутствии ферментов реакции протекают в миллионы раз быстрее.

¹ Субстрат — вещество, на которое действует фермент.

чем без них. Одна молекула фермента способна вступить в реакцию за одну минуту с десятками тысяч и даже миллионов молекул вещества. Ферменты не входят в состав конечных продуктов реакции и обладают способностью превращать несоизмеримо большие количества субстрата, подлежащего их действию. Ферменты действуют строго специфически, т. е. фермент, расщепляющий, например, жиры, не действует на белки; более того, он проявляет «разборчивость» к структурным особенностям. Практически каждое вещество имеет свой фермент. Активность ферментов строго регулируется. Скорость синтеза ферментов, а также их конечная концентрация находятся под генетическим контролем.

В костной ткани, как и в других тканях, содержится большое число ферментов, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность кости.

Щелочная фосфатаза — один из первых ферментов, обнаруженных в костной ткани учеными Гроссером и Хуслером в 1912 г. В последующие годы изучению щелочной фосфатазы, или, как ее еще называют, костной фосфатазы, было посвящено большое число работ, в результате выполнения которых определилась физиологическая роль щелочной фосфатазы в жизнедеятельности кости и ее значение в развитии ряда патологических процессов скелета. Щелочная фосфатаза принимает непосредственное участие в образовании волокнистых фибриллярных белков, в частности коллагена костной ткани. Она выполняет важную роль в процессах переноса иона фосфорной кислоты (PO_4^{--}) от эфира к органическому основанию костной ткани. Реакция, катализируемая щелочной фосфатазой, может быть представлена следующим уравнением:



Содержание щелочной фосфатазы зависит от активности остеобластов. В тех случаях, когда остеобласты интенсивно функционируют или увеличивается их количество, резко повышается активность щелочной фосфатазы. Например, в определенные сроки заживления переломов в месте травмы активность щелочной фосфатазы костной ткани в несколько раз превосходит уровень ее в неповрежденной кости. Это наблюдается в период интенсивно-

го образования белка коллагена и перед началом его обызвествления.

Для кости характерно присутствие другого фермента, гидролизующего гексофосфорные эфиры, известного под названием «кислая фосфатаза». Кислая фосфатаза (так же, как и щелочная) осуществляет реакцию расщепления органических эфиров фосфорной кислоты с освобождением фосфатных ионов. Но этот фермент проявляет свое действие только в кислой среде в противоположность щелочной фосфатазе, которая катализирует реакции расщепления в щелочной среде. Кислая фосфатаза сосредоточена в остеокластах; она принимает непосредственное участие в резорбции кости.

Для нормального существования живым организмам необходима энергия, доступная клетке, поскольку все жизненные процессы связаны с деятельностью клетки. Эта энергия образуется в процессе клеточного дыхания. Дыхание может происходить с участием кислорода (аэробное дыхание) и без него (анаэробное дыхание). В процессе аэробного дыхания глюкоза через ряд промежуточных соединений окисляется до углекислого газа и воды. При этом освобождается необходимая энергия. Конечная стадия аэробного превращения углеводов осуществляется в ходе так называемого цикла лимонной кислоты, или цикла Кребса. В этот цикл входит около 10 последовательных реакций, в результате которых отщепляются все атомы водорода, первоначально принадлежащие глюкозе, и выделяется энергия. Процесс отщепления водорода в ходе цикла Кребса называется дегидрогенизацией, а ферменты, осуществляющие этот процесс, — дегидрогеназы. Цикл Кребса — это фокус, в котором сходятся все обменные пути. Поэтому его реакции и субстраты играют решающую роль в биосинтезе множества важных соединений.

В результате многочисленных исследований костной ткани удалось доказать, что в ней, так же как и в других тканях, осуществляется цикл лимонной кислоты. В костной ткани обнаружены все ферменты этого цикла. К ним относятся цитрогеназа, аконитаза, изолимонная дегидрогеназа. Цикл лимонной кислоты — конечный этап распада углеводов. Начальные его стадии происходят с участием других субстратов (гликогена) и соответственно других ферментов. Гликоген — важный источник энергии кле-

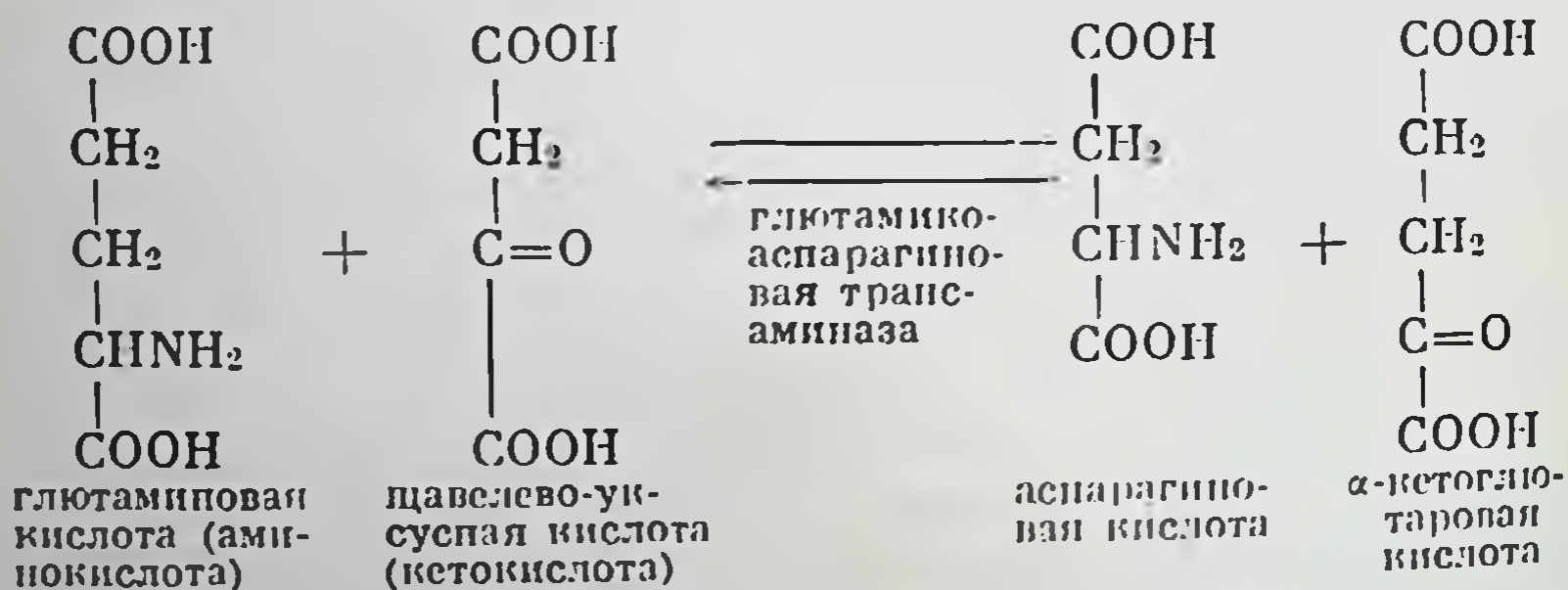
ток, однако он может быть использован в организме, лишь будучи превращенным в низкомолекулярные легко диффундирующие соединения. В процессе расщепления гликогена на более простые соединения принимают участие многие ферменты. В начальных стадиях принимают участие амплаза и фосфорилаза. Под влиянием амплазы в результате гидролиза гликоген расщепляется до глюкозы. Под действием же фосфорилазы образуются соединения глюкозы с фосфорной кислотой. В костной ткани преобладает гидролитический путь распада гликогена с участием амплазы.

В костной ткани обнаружены ферменты белкового обмена, среди которых особо следует выделить коллагеназу, поскольку еще до недавнего времени многие исследователи отрицали присутствие ее в тканях животных. Между тем роль этого фермента в обмене костной ткани очень велика, так как ее главным субстратом является коллаген.

При участии коллагеназы происходит гидролиз коллагена, его расщепление на более мелкие и простые по своему строению вещества.

В 1937 г. отечественные биохимики А. Е. Браунштейн и М. Г. Крицман открыли ферменты переамилирования или аминоферазы — глутамико-аспарагиновую и глутамико-аланиновую трансаминазы.

Эти ферменты катализируют перенос аминогрупп от какой-либо аминокислоты к кетокислоте:



Таким образом, реакции переамилирования обеспечивают образование аминокислот, необходимых для биосинтеза белка. В тканях человека присутствуют различные аминоферазы, однако наибольшую каталитическую активность проявляют два упомянутых выше фермента.

В костной ткани не обнаружена глутамино-аланиновая трансминаза, а активность глутамино-аспарагиновой трансминазы в 5 раз выше активности сыворотки крови. Эти ферменты имеют большое значение для обеспечения биосинтетических процессов костной ткани, в первую очередь для синтеза белков коллагеновой природы.

В кости присутствует специфический фермент пирофосфатаза, который имеет большое значение для процессов минерализации. Обызвествление коллагеновых волокон может происходить только в присутствии пирофосфатазы, которая разрушает пирофосфаты. Пирофосфат участвует в процессе минерализации. Пирофосфатаза снимает это явление.

Минерализация органической основы костной ткани протекает с большой затратой энергии, одним из источников которой является аденозинтрифосфорная кислота. В костной ткани аденозинтрифосфатаза имеет высокую активность, особенно у молодых, интенсивно растущих организмов. Еще до недавнего времени присутствие коллагенолитического (расщепляющего коллаген) фермента в тканях животных не было доказано. В 1963—1965 гг. появились сообщения ученых о возможном присутствии коллагелазы в костной ткани. В дальнейшем специально поставленные опыты с гомогенатами костных клеток, полученных из суставных концов длинных трубчатых костей молодых крыс, наглядно показали присутствие коллагелазы в костной ткани. Коллагенолитическая активность сосредоточена главным образом в лизосомах.

Изучение ферментного состава костной ткани показало, что в ней содержатся многие ферменты углеводного, белкового и минерального обмена. Наряду с этим имеются и некоторые особенности. Так, начальные стадии расщепления гликогена осуществляются в костной ткани главным образом амилитическим путем, т. е. с участием амилазы. Фосфоорилаза, которая по современным представлениям занимает центральное место в распаде гликогена, в кости не обнаруживается. Особенности костной ткани в отношении ферментного состава находят свое отражение и в количественном соотношении ферментов переаминирования. Эти данные свидетельствуют о том, что костная ткань обладает собственным, специфическим для нее обменом веществ.

Изоферменты

Сравнительно недавно (1959 г.) в биохимической литературе появился термин «изоферменты» (изоэнзимы, изозимы). Этим термином обозначают группу ферментов, полученных из одного источника и обладающих одним типом субстратной специфичности, т. е. расщепляющих одинаковые субстраты. Однако эти ферменты отличаются по своим физико-химическим и другим свойствам. Таким образом, ряд ферментов представлен множественными или гетерогенными молекулярными формами.

Множественность молекулярных форм одного и того же фермента ученые наблюдали давно. Следуя рекомендациям Эмиля Фишера, при выполнении работ по ферментам обычно указывают вид, а также орган или ткань, из которых выделен фермент. Тем самым подчеркивается положение, что ферменты, полученные из различных источников, катализирующие одну и ту же химическую реакцию, могут различаться по своим свойствам. Значение этого явления начали осознавать лишь после того, как выяснилось, что изоферменты отличаются друг от друга отношением к ингибиторам и активаторам, а их спектр изменяется при различных физиологических и патологических состояниях. Выяснилось также, что характер распределения изоферментов связан с направлением метаболизма.

Связь множественных форм ферментов с регуляторными системами обусловила интенсивное изучение изоферментов. В настоящее время исследование изоферментов стало одной из важнейших областей энзимологии. Тысячи работ посвящены изучению различных вопросов, связанных с множественными молекулярными формами ферментов. Широкое использование в биохимии современных методов выделения, очистки и разделения позволило получить достаточно сведений о неоднородности многих биологических катализаторов, выяснить их физико-химические, иммунобиологические и другие свойства.

Открытие и изучение гетерогенности ферментов значительно расширило возможности диагностики, патогенеза и лечения различных заболеваний. В настоящее время достаточно полно изучены изоферментные спектры ряда энзимов. Особенно много работ посвящено изоферментам лактатдегидрогеназы — ЛДГ, занимающей центральное

место в процессах гликолиза и катализирующей обратимую реакцию превращения шривиноградной кислоты в молочную.

Гетерогенность лактатдегидрогеназы впервые была установлена в 1952 г. Нейладсом. Ученый выявил при электрофорезе растворов кристаллического фермента две фракции, имеющие различную подвижность и обладающие лактатдегидрогеназной активностью. Дальнейшее совершенствование техники электрофоретического анализа позволило установить вначале три, а затем пять форм ЛДГ.

Изоферменты лактатдегидрогеназы помимо электрофоретических свойств отличаются между собой по химическому составу, субстратной и иммунохимической специфичности, хроматографическим свойствам и т. д.

В тканях человека и животных, как теперь достоверно показано, встречается пять молекулярных форм лактатдегидрогеназы, однако соотношение их сильно варьирует в зависимости от вида животного и исследуемых тканей. Тем не менее общепринято следующее распределение изоферментов ЛДГ в тканях: в сердце, эритроцитах и почках преобладают изоферменты ЛДГ₁ и ЛДГ₂; эти фракции имеют наибольшую электрофоретическую подвижность — их называют анодными изоферментами. В печени и скелетной мышце главными изоферментами являются ЛДГ₄ и ЛДГ₅, обладающие наименьшей электрофоретической подвижностью.

Одна из очень важных особенностей изоферментов заключается в том, что они сильно изменяют свой спектр в зависимости от вида животного, но в пределах одного вида отличаются большим постоянством. Это свойство позволяет использовать изоферментные спектры для оценки метаболического состояния тканей. Так, известно, что избыток субстрата оказывает сильный ингибирующий эффект, причем степень ингибирования изоферментов ЛДГ не одинакова, что имеет важное значение. Поскольку восстановление пирувата в лактат, катализируемое ЛДГ₅, ингибируется даже небольшими концентрациями шривиноградной кислоты, в тканях, богатых ЛДГ₁ (в сердце), молочная кислота не может быстро накапливаться и, следовательно, полное окисление глюкозы проходит через цикл Кребса. В мышцах же, где преобладает изофермент ЛДГ₅, активность которого максимальна при концентра-

циях. ингибирующих ЛДГ₁, происходит быстрое превращение пирувата в молочную кислоту и окисление глюкозы идет путем гликолиза.

Эти свойства изоферментов ЛДГ нашли довольно широкое применение при диагностике ряда патологических состояний. Так, инфаркт миокарда сопровождается избыточным содержанием в сыворотке крови изоферментов сердечного типа, т. е. ЛДГ₁ и ЛДГ₂, тогда как при заболеваниях печени представлены в основном формы ЛДГ₄ и ЛДГ₅.

Детальное изучение распределения изоферментов в тканях глаза человека в возрастном аспекте позволило установить значительные сдвиги в окислительно-восстановительных процессах, которые необходимо учитывать при исследованиях патологических состояний органа зрения. При развитии старческой катаракты в изоферментном спектре ЛДГ значительно нарастает доля мышечных изоферментов и резко понижается общая активность ЛДГ, что свидетельствует о снижении в хрусталике скорости окислительных реакций и нарастании метаболического ацидоза.

До последнего времени в травматолого-ортопедической практике определение изоферментов лактатдегидрогеназы не заняло еще своего места. Не определены спектры изоферментов ЛДГ нормальной и патологической костной ткани. Отсутствуют также сведения об изоферментах ЛДГ сыворотки крови у больных с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Между тем такие данные могли бы оказаться полезными и в диагностике заболеваний, и при оценке эффективности проводимого лечения.

При электрофоретическом разделении костных экстрактов на агаре и акриламидном геле отчетливо выявляется пять молекулярных форм ЛДГ. В костной ткани изоферменты лактатдегидрогеназы распределяются следующим образом: ЛДГ₁ составляет в среднем 27,0%, ЛДГ₂ — 31,5, ЛДГ₃ — 23,1, ЛДГ₄ — 13,7, ЛДГ₅ — 3,0%. Такое распределение изоферментов костной ткани обеспечивает оптимальные условия ее жизнедеятельности.

Представляют определенный интерес данные, полученные при изучении изоферментов ЛДГ костной ткани при некоторых патологических состояниях (например, при остеолатризме, для которого характерно генерализован-

ное поражение органического матрикса и неорганического компонента кости). Под влиянием латирогенов в костной ткани наряду с резким повышением общей активности лактатдегидрогеназы происходят значительные сдвиги в изоферментном спектре ЛДГ. В экстрактах костной ткани, полученной от животных, болеющих остеолатиризмом, почти в 3 раза увеличено содержание ЛДГ₅ за счет снижения других форм.

Исследования изоферментного спектра ЛДГ в тканях злокачественных костных опухолей выявили резкие сдвиги в распределении молекулярных форм изоферментов, выражающиеся в увеличении фракции ЛДГ₅ за счет снижения главным образом ЛДГ₁. Эти наблюдения позволяют полагать, что в костях животных, страдающих остеолатиризмом, а также при злокачественных новообразованиях изменяется направленность метаболических реакций и ткани приобретают новые качественные свойства.

Говоря об изоферментах костной ткани, следует остановиться на действии щелочной фосфатазы, которая, как известно, выполняет важные функции в жизнедеятельности кости, принимая участие в процессах минерализации. Определение щелочной фосфатазы в сыворотке крови получило широкое распространение в клинической практике.

Основным источником фермента считается костная ткань. Имеются также данные о том, что и в других тканях и органах, например в печени, почках, кишечнике, щелочная фосфатаза содержится в значительных количествах.

Для решения вопроса о происхождении щелочной фосфатазы сыворотки крови были применены хроматографические и электрофоретические методы, с их помощью удалось в конечном счете установить гетерогенность этого фермента. При электрофорезе в агаровом геле выявляются три полосы активности щелочной фосфатазы: полоса I обладает несколько меньшей, а полоса II — несколько большей подвижностью по сравнению с α_2 -глобулинами, полоса III располагается между α_2 - и β -глобулинами. Фракция I связана с болезнями костей; более быстрые фракции II и III преобладают при болезнях печени.

Изучение распределения изоферментов щелочной фосфатазы при заболеваниях, сопровождающихся повышением общей активности этого фермента, помогает отличить

заболевания костной системы от болезней печени. Исследование только общей активности не представляет возможности различить эти патологические состояния, поскольку повышение активности щелочной фосфатазы наблюдается в обоих случаях.

К сожалению, в литературе чрезвычайно мало данных о гетерогенности кислой фосфатазы, имеющей очень важное значение в регуляции обмена костной ткани. Можно думать, что дальнейшее развитие этой области биохимии принесет новые сведения и значительно расширит практическое применение научных данных в медицине, в частности в ортопедии.

КОСТЬ ДЫШИТ И ПИТАЕТСЯ

В живом организме постоянно происходит окисление органических веществ и освобождение энергии. Любое действие человека, будь то физическая или умственная деятельность, требует энергетических затрат, без которых невозможна жизнь. Объясняется это тем, что в живом организме постоянно происходит обмен веществ, прекращение которого даже на короткое время приводит к гибели клетки, ткани, целостного организма. Каким же образом освобождается энергия, столь необходимая для нормальной жизнедеятельности?

Образование и накопление энергии, доступной для клетки, происходит в процессе дыхания. На основании исследований, проведенных в 1779—1784 гг., Лавуазье убедился в том, что дыхание по существу то же горение, хотя и более медленное. Он измерял количество тепла, выделяемое при горении и при дыхании. Это открытие стимулировало дальнейшие исследования в области энергетик обмена: были определены количества тепла, выделяемые при сгорании одного грамма углеводов, жиров и белка.

Всем животным необходимы постоянный приток кислорода и непрерывное удаление из организма углекислого газа, накапливающегося во время обмена. Такой обмен газов, или внешнее дыхание, осуществляется в специальных органах дыхания (легкие, жабры), в которых кислород из внешней среды переходит в кровь, а из крови выделяется наружу углекислый газ.

В капиллярах легких происходит диффузия кислорода в кровь и углекислого газа из крови. Кровь, поступающая в капилляры всех органов, отдает часть содержаще-

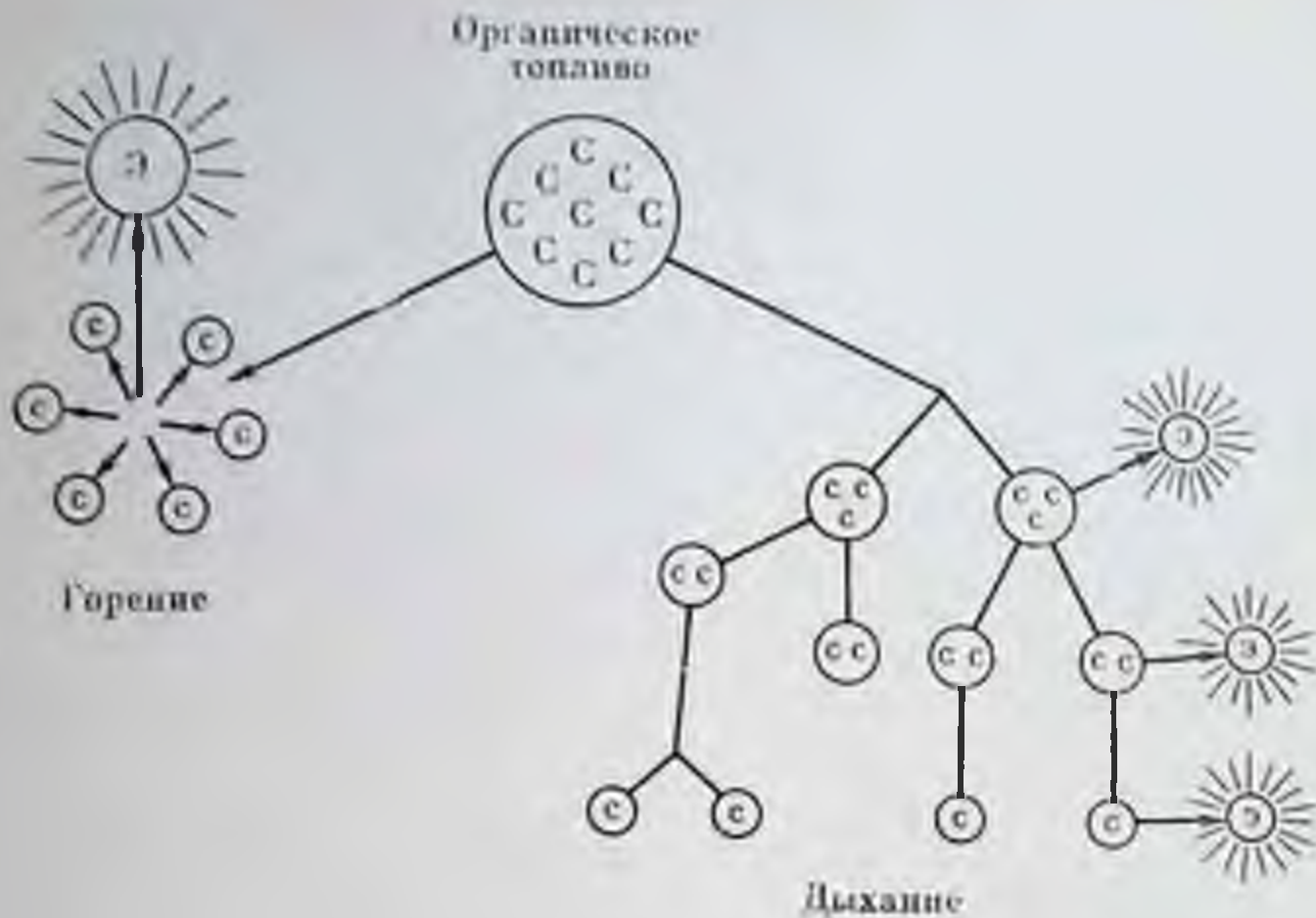


Рис. 17. Схема сгорания углеводов в процессе горения и дыхания

гося в ней кислорода и обогащается переходящей углекислотой. Ткани используют поступивший кислород для окисления органических веществ. Это — тканевое дыхание. Сущность тканевого дыхания (целого ряда последовательных реакций) в основном заключается в отщеплении водорода (окисление) и его переносе на другое вещество, которое, принимая водород, восстанавливается.

Основное вещество, используемое клеткой для получения энергии, — глюкоза. В конечном виде расщепление глюкозы может быть представлено следующим уравнением:



По такому же уравнению происходит сгорание глюкозы и в клетках. Однако если вне клетки глюкоза сгорает мгновенно с выделением огромного количества энергии, то при сгорании глюкозы в тканях энергия освобождается не сразу, а постепенно, в несколько этапов (рис. 17). В клетке глюкоза претерпевает более 20 различных превращений, прежде чем она окислится до конечных продуктов — углекислоты и воды. Интересна еще одна особенность тканевого дыхания. Клетке не всегда требуется энергия тогда, когда она извлекается из пищи,

и в том месте, где извлекается. В этих случаях избыток энергии накапливается в виде топлива, которое может быть использовано в пужный момент. Таким топливом является аденозинтрифосфорная кислота.

Процесс окисления в тканях сводится не к присоединению кислорода к окисляющемуся веществу, как считали раньше, а к отнятию от него водорода, т. е. происходит дегидрирование веществ при участии специальных ферментов, называемых дегидразами. Вещество, от которого отщеплен водород, окисляется. Отщепившийся водород присоединяется к тому или иному акцептору — воспринимающему веществу, которое при этом восстанавливается. Если акцептором водорода служит кислород, образуется вода, и в этом случае говорят об аэробном дыхании. Если же водород воспринимает другое вещество и образуется не вода, а восстановленная форма акцептора, то такое дыхание называют анаэробным. Возможны два пути анаэробного дыхания в тканях: гликогенолиз, начальным продуктом которого является гликоген, и гликолиз, когда дыхание начинается с глюкозы. В первом случае гликоген при участии фосфоорилазы превращается в глюкозо-1-фосфат, а под действием амплазы — расщепляется до глюкозы. Во втором случае анаэробное расщепление углевода начинается с глюкозы и образование глюкозофосфата происходит с участием АТФ и фермента гексокиназы.

В дальнейшем под действием других ферментов фосфорные эфиры глюкозы распадаются до пировиноградной кислоты. Часть энергии при этом освобождается, однако большая ее доля остается в пировиноградной кислоте. Если клетке требуется максимальное количество энергии из молекулы глюкозы, процесс распада не заканчивается образованием пировиноградной кислоты, а идет дальше, до полного окисления с образованием конечных продуктов обмена. Эти процессы осуществляются в цикле Кребса, в который входит около 10 последовательных реакций.

В ходе превращения глюкозы при гликолизе, а также в цикле Кребса основная реакция — отщепление водорода, или дегидрирование, осуществляемое при участии соответствующих дегидрогеназ. В этих реакциях обязательно участие вещества, принимающего водород, т. е. акцептора водорода. При аэробном дыхании конечным акцептором водорода является кислород.

Подсчитано, что в процессе дыхания из 24 атомов водорода 4 отщепляются при гликолизе, а 20 — в цикле Кребса. Таким образом, основную роль в энергетическом обмене играет цикл Кребса. В настоящее время хорошо известно, что дыхание происходит во всех клетках тканей. Долгое время не было достаточных данных, демонстрирующих дыхание костной ткани. Однако, как показали исследования последнего времени, костные клетки интенсивно дышат. Специальные эксперименты, проведенные на целостном организме (*in vivo*) и в пробирке (*in vitro*), убедительно показали, что в костной ткани интенсивно протекают процессы гликолиза.

Тонкие срезы костной ткани помещали в специальный прибор для определения интенсивности дыхания. В одной серии опытов прибавляли кислород, а в другой — глюкозу. Оказалось, что клетки костной ткани сравнительно медленно используют кислород, но с большой скоростью потребляют глюкозу. Скорость поглощения глюкозы костными клетками при анаэробных условиях была выше, чем у клеток печени. В отличие от почек, мышц и печени, которые имеют высокую скорость потребления кислорода, кости, подобно другим видам соединительной ткани, проявляют главным образом свойства анаэробного, или гликолитического, обмена. Так, более 75% субстрата, потребляемого взрослой костью, подвергается гликолизу даже в присутствии кислорода и только 16% расщепляется с участием лимоннокислого цикла.

Следует отметить еще одну особенность обмена костной ткани. Согласно современным представлениям центральное место начальных стадий расщепления гликогена в клетках животных принадлежит фосфоорилазе. В костной же ткани основной путь распада гликогена — гидролиз с участием фермента амилазы. Таким образом, в костной ткани непрерывно совершаются обменные процессы. Накопление гликогена и процессы его превращения обеспечивают необходимую энергию для нормальной деятельности костных клеток.

Клетка костной ткани выполняет большую работу по биосинтезу основных органических веществ, из которых построена кость. Опыты с меченой глюкозой (метка производилась по C^{14}) показали, что глюкоза в основном используется для образования сахаров, содержащих аминогруппу, т. е. аминосахаров, которые в последующем

являются строительным материалом для мукополисахаридов и белково-углеводных комплексов. В реакциях синтеза этих веществ участвуют специальные гексозаминосинтезирующие системы, содержащиеся в остеобластах.

Как уже говорилось выше, остеобласты активно синтезируют коллаген; это подтверждают опыты с меченой аминокислотой (пролином). Для синтеза коллагена также необходимы значительные количества энергии.

При дыхании кости освобождается значительная энергия. Для каких же процессов она необходима помимо биосинтеза основных биополимеров костной ткани и самовоспроизведения? Мы уже говорили о том, что отличительная особенность костной ткани — ее способность к минерализации. Отложение минеральных веществ в органической основе кости и последующее тесное взаимодействие между коллагеном и кристаллами гидроксиапатита — чрезвычайно сложный биохимический процесс, регулируемый многими ферментами. Он требует больших энергетических затрат для своего осуществления. При усиленной минерализации костной ткани, наблюдаемой, например, на определенных стадиях развития костной мозоли, резко возрастает активность аденозинтрифосфатазы, участвующей в распаде АТФ, и продукции энергии.

Минерализацию можно определить как образование органической основы и пропитывание ее солями кальция. Обратный процесс — растворение кальцевой соли и органического вещества. В здоровом организме оба процесса идут одновременно на определенном уровне равновесия. При заболеваниях костей эти процессы нарушаются.

Чтобы раскрыть механизм минерализации кости, ученым предстояло решить следующие вопросы: 1) какова химическая природа кальцевых соединений кости (сходство или различие кальцевых соединений кости с аналогичными веществами, которые образуются из насыщенных солевых растворов); 2) каковы физико-химические условия, которые управляют осаждением этих соединений; 3) что представляет собой минерализация: простое осаждение солей или процесс, в котором органическая основа выполняет специальную активную функцию?

Вначале ученые считали, что во многих отношениях состав и образование минерализованных тканей и осадка, который выпадает в насыщенных солевых растворах, содержащих кальций и фосфор, одинаковы (осадок состоит

из фосфата кальция — основного неорганического вещества кости). Исходя из этой теории, можно было полагать, что изучение условий осаждения объяснит механизм отложения минеральных веществ в образующейся кости. Однако, как показали дальнейшие исследования, механизм минерализации нельзя объяснить, исходя исключительно из физико-химических факторов.

Решительный поворот в изучении минерализации наметился с 1923 г., вскоре после открытия в костной ткани фермента щелочной фосфатазы.

Английский биохимик Робисон высказал мысль, что щелочная фосфатаза обладает свойством освобождать из органических соединений фосфорной кислоты неорганический фосфат, используемый для образования и осаждения фосфорнокислого кальция. Таким образом, фосфорнокислый кальций отлагается там, где действует фермент.

Гипотеза Робисона, согласно которой солевой состав крови и кости находится в равновесии, а фосфатаза вызывает состояние перенасыщения, необходимое для осаждения минеральных солей, оказалась неудовлетворительной. Щелочная фосфатаза содержится во многих других тканях, не подвергающихся минерализации, и для того, чтобы произошло обызвествление, действие фермента должно комбинироваться с другими факторами.

Выдвигались предположения, что этими факторами могут быть другие ферменты и гликоген. Действительно, экспериментальная проверка этих предположений подтвердила участие ряда ферментов и гликогена в процессах обызвествления.

Гликоген постоянно содержится в больших количествах в зонах окостенения. Содержание его снижается одновременно с осаждением кальциевых солей. Гликоген является источником сложных фосфорных эфиров, из которых после ферментативного гидролиза образуется неорганический фосфат. Доказана возможность фосфорилирования углеводов и гликолиза костной ткани. В процессе гликолиза образуются сложные эфиры с энергетическими связями, которые отдают фосфат в основное белковое вещество. АТФ одновременно может служить источником фосфата и источником энергии.

Помимо гликолиза в процессы минерализации вовлекается цикл трикарбоновых кислот, или цикл Кребса. Кость представляет собой ткань, обильно снабженную

кровью (особенно в период образования), в которой много размножающихся костных клеток, обладающих такой же высокой дыхательной активностью, как и клетки других тканей.

Важную функцию в процессах минерализации выполняют кислые мукополисахариды, которые обладают повышенным сродством к ионам кальция и фосфора.

Дальнейшее развитие учения о процессах минерализации позволило предположить, что в основе обызвествления лежит явление эпитаксии¹, ядрами кристаллизации являются волокна коллагена.

Для обызвествления в коллагеновом волокне необходимо специфическое взаиморасположение реакционноспособных групп — боковых аминокислотных цепей, способных служить центрами кристаллизации.

Создается впечатление, что решающая роль в процессах минерализации принадлежит коллагену. Однако не все коллагеносодержащие ткани (кожа, сухожилие и т. д.) способны к обызвествлению. Предполагают, что процесс обусловлен специфическими пигментами минерализации типа пирофосфатов. Это соединение предотвращает кальцификацию везде, где оно содержится. В костной ткани

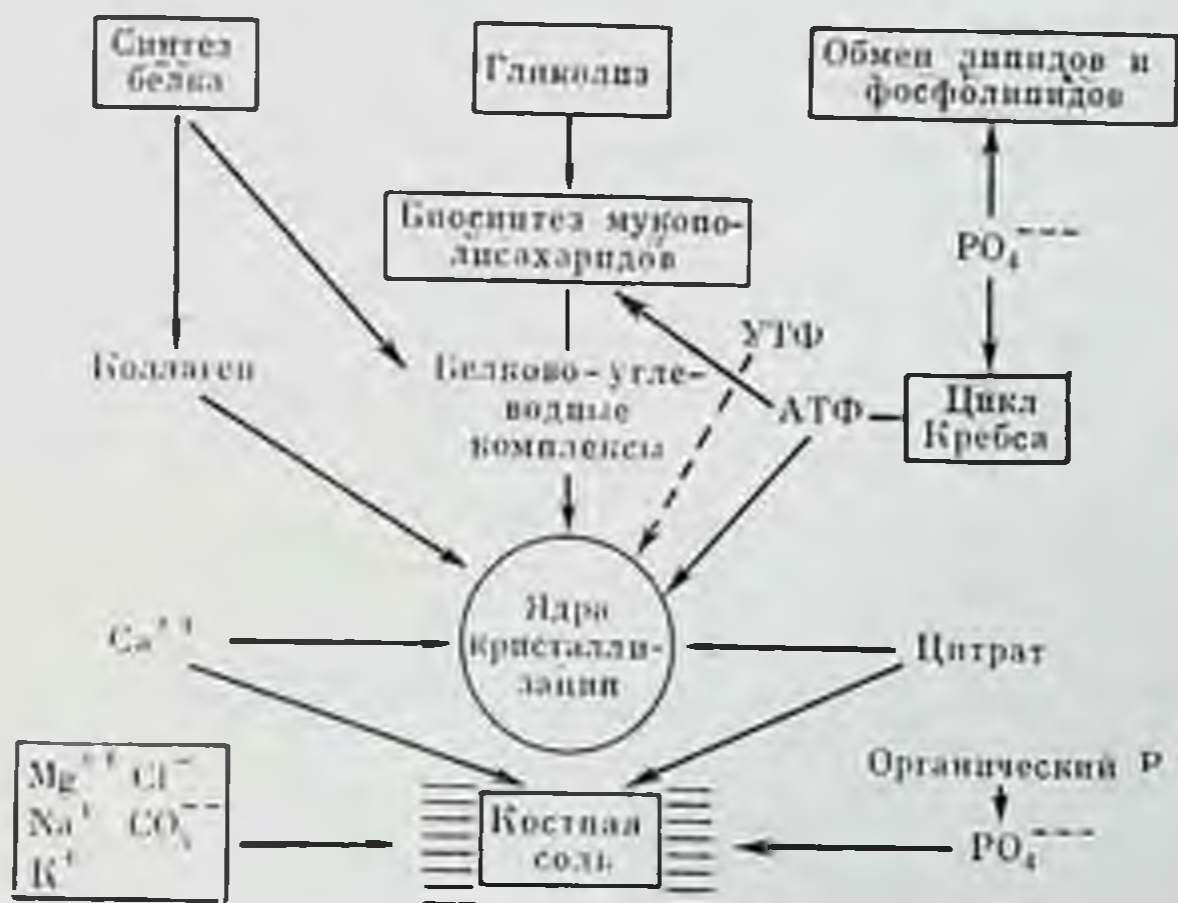


Рис. 18. Схема метаболических реакций при минерализации

¹ Эпитаксия — ориентированный рост кристаллов.

тормозящее действие пирофосфата снимается пирофосфатазой.

Минерализация — конечный этап образования костной ткани, которому предшествуют процессы синтеза белков, мукополисахаридов, ферментов, макроэргических соединений и других органических и неорганических веществ. На первом этапе обезвреживание органической основы не происходит, потому что реакционноактивные группы коллагена блокированы кислыми мукополисахаридами. Далее часть кислых мукополисахаридов деполимеризуется (расщепляется на более мелкие молекулы). При этом освобождаются специальные аминогруппы, которые способны связывать минеральные вещества.

Попытка координировать сложные метаболические процессы минерализации была предпринята итальянскими учеными, которые предполагают следующую последовательность биохимических реакций. Вначале синтезируется органическая матрица — коллаген, мукополисахариды, белково-углеводные комплексы и макроэргические фосфорные соединения, в частности АТФ. В этой фазе среда обогащается ионами кальция и фосфора, адсорбированными мукополисахаридами без образования ядер кристаллизации. Перед началом отложения солей в зону минерализации по кровеносным сосудам доставляется кислород, усиливаются процессы окисления и образуются большие количества АТФ. Кислород изменяет проницаемость клетки и способствует выходу из нее ферментов, влияющих на основное вещество и на белково-углеводные комплексы. В результате реактивные группы коллагена освобождаются, взаимодействуют с фосфатами и образуют ядра кристаллизации. В то же время ионы кальция, фосфора и других элементов, ранее связанные мукополисахаридами, освобождаются и концентрируются вокруг ядер кристаллизации, образуя первые микрокристаллы костной соли. Эти превращения схематически изображены на рис. 18.

Таково представление о процессе минерализации на современном этапе знаний о химии и биохимии костной ткани. Однако и в этой схеме имеются неясные вопросы, разъяснение которых внесет соответствующие коррективы в понимание столь сложного и биологически чрезвычайно важного процесса, каким является минерализация костной ткани.

КОСТЬ СТАРЕЕТ

Старение — закономерный процесс развития живых организмов, в который вовлечены все системы и органы. Возрастные сдвиги развиваются неравномерно. Одни системы с возрастом изменяются быстрее, другие медленнее. Более того, даже клетки одного органа стареют не одновременно. Так, например, вилочковая железа функционирует только в детстве, деятельность половых желез у женщин угасает к 50 годам, а гипофиз активно действует даже в глубокой старости. Это положение полностью относится и к костной системе. Многочисленные и тщательные исследования показали, что старение скелета происходит не сразу, а в определенной последовательности, одновременно в симметричных участках. Старение костей человека проявляется в возникновении костных разрастаний на суставных концах, в изнашивании хрящевых и других тканей костно-суставного аппарата, уменьшении толщины костей и развитии остеопороза¹. Раньше всего явления старения обнаруживаются в суставах кистей и позвоночника: вначале в шейном отделе позвоночника, затем в грудном и позже всего в поясничном отделе.

В порме в костной ткани непрерывно протекают два диаметрально противоположных процесса — воспроизведение и растворение костного вещества. В зависимости от возраста кости преобладает тот или иной процесс.

Непрерывная перестройка костной ткани — характерный признак ее жизнедеятельности. Кость растет, достигает зрелого возраста, находясь в течение ряда лет в состоянии динамического развития, а затем стареет.

¹ Остеопороз — разрежение кости.

Длинные трубчатые кости состоят из диафиза (трубчатой части кости) и эпифизов (головок кости). Строение этих костей показано на рис. 19. Поперечный разрез диафиза представлен на рис. 20. Определение размеров поперечного среза кости — диаметра или поперечника

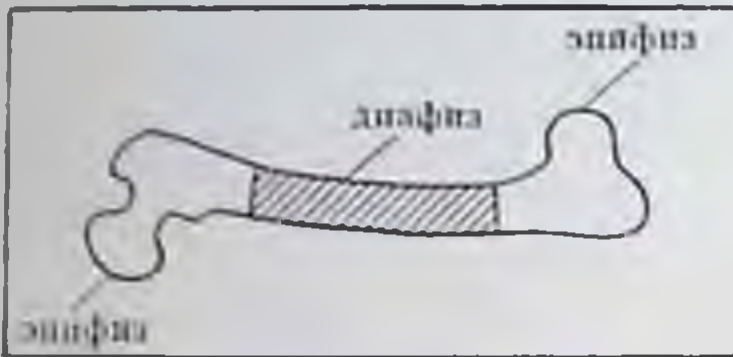


Рис. 19. Общий вид длинной трубчатой кости

диафиза, диаметра костно-мозгового канала, толщины стенки диафиза может многое рассказать о физиологической перестройке костной ткани и ее возрастных особенностях. В процессе роста и развития происходит увеличение размера поперечника диафиза и увеличении костно-мозгового канала. Соотношения между этими размерами

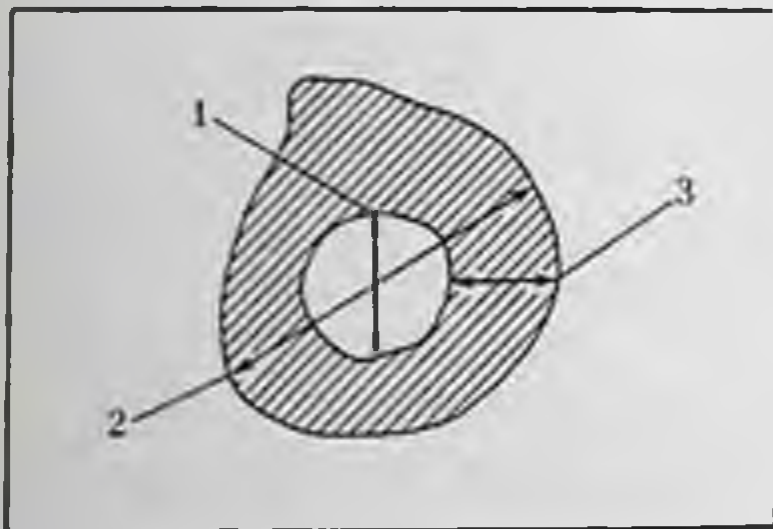


Рис. 20. Поперечный разрез диафиза

- 1 — диаметр костномозгового канала;
- 2 — поперечник диафиза;
- 3 — стенка диафиза

определяют в конечном счете толщину диафизарных стенок. Иными словами, толщина диафизарных стенок зависит от степени костеобразовательных процессов, происходящих с наружной стороны кости, окруженной надкостницей, и от активности резорбции — растворения кости — со стороны костно-мозгового канала. Изучение размеров диафиза в различные возрастные периоды позволяет установить некоторые особенности перестройки костной ткани.

В раннем детском возрасте — от рождения до двух лет — отмечается значительное (примерно в 2 раза) увеличение поперечника диафиза и костно-мозгового канала длинных трубчатых костей. В этом периоде жизни толщина стенок диафиза почти не меняется, что говорит

об активно идущих процессах костеобразования с наружной стороны и процессах рассасывания со стороны костно-мозгового канала.

На втором этапе жизни — от 2 до 12 лет — интенсивность перестройки заметно снижается. Основной ее особенностью является заметное преобладание темпов костеобразования над резорбцией со стороны костно-мозгового канала, в результате чего стенки диафиза заметно утолщаются.

Примерно такие же соотношения сохраняются до 18 лет: происходит значительное увеличение толщины стенок диафиза и увеличение его диаметра. Однако у особой этой возрастной группы перестройка костной ткани несколько интенсивнее, чем у детей до 12 лет.

С 18 до 40 лет наблюдается определенная стабилизация диафизарных параметров, уравновешенность процессов перестройки, равновесие в интенсивности костеобразования и резорбции костной ткани. У лиц старше 40—45 лет процесс резорбции начинает преобладать над костеобразованием: толщина стенки диафиза уменьшается, изменяются механические свойства кости. Она становится более хрупкой и легко подвергается травмированию. Явления остеопороза, наблюдаемые в диафизах трубчатых костей у лиц старше 40 лет, к 70—80 годам достигают значительных размеров. Прочность кости на изгиб у людей 70—80 лет уменьшена более чем в 2 раза по сравнению с прочностью кости людей 30—40-летнего возраста. Все эти изменения у людей пожилого и старческого возраста определяют частоту и своеобразие переломов.

Молодая кость в значительной степени пронизана кровеносными сосудами. Она содержит больше воды и органических веществ, чем старая; благодаря этому увеличиваются скорость диффузии и отложения дополнительных количеств минеральных веществ. В молодом возрасте возможен быстрый поверхностный и внутрикристаллический обмен вследствие малых размеров кристаллов. Отложение минерального компонента, непрерывно происходящее на всех уровнях развития, приводит к необратимости обменных реакций. Ионы, которые смогли проникнуть в кристаллическую решетку, оказываются там замурованными под вновь отложившимися слоями минеральных веществ. При уменьшении содержания воды в кристалле до минимума попавший в решетку ион теряет возможность диф-

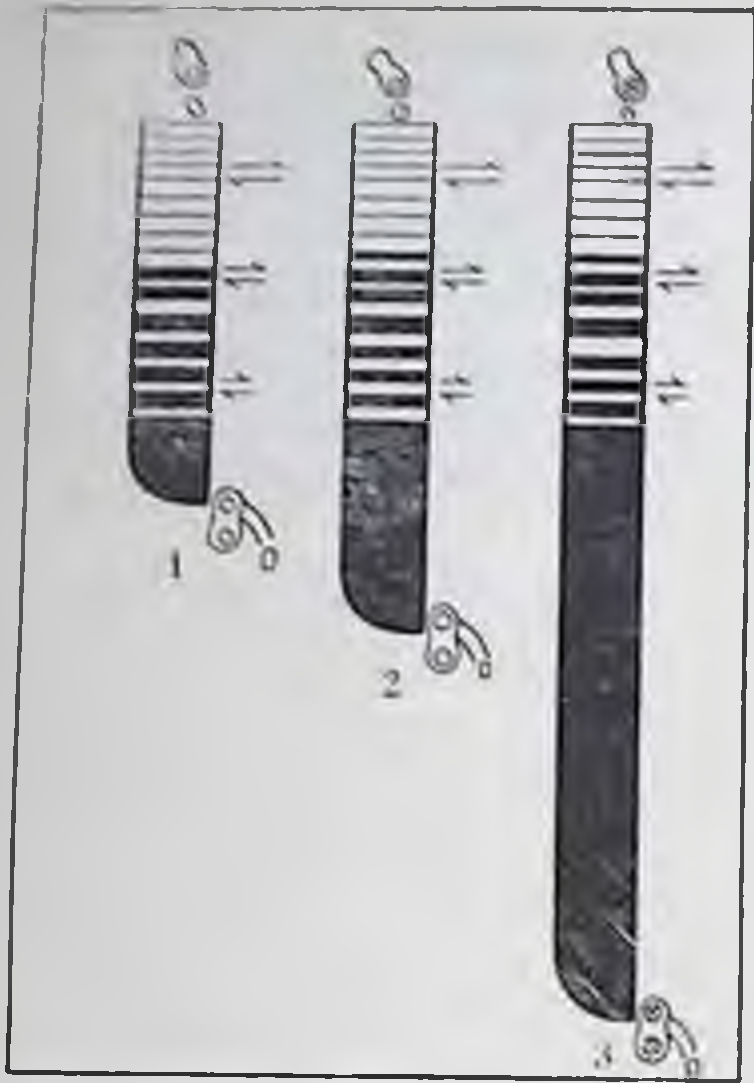


Рис. 21. Схема, иллюстрирующая уменьшение реактивности кости в зависимости от возраста

- 1 — костная ткань детенышей. Большая часть кости молодая и способна к обмену (эта часть кости обозначена штриховкой), рост кости и связанная с ним перестройка происходят быстро
- 2 — костная ткань молодых животных. Рост кости и связанная с ним перестройка кости замедлены; значительная часть кости полностью минерализована и неактивна (окрашена черным цветом)
- 3 — костная ткань взрослого животного. Основная масса кости полностью минерализована и неактивна (стрелками показано перемещение ионов)

фундировать обратно в кровяное русло. Это наглядно показано с помощью меченых атомов.

Два фактора, определяющих реактивность скелета, легли в основу использования радиоактивных изотопов в качестве метки для изучения процессов роста кости: 1) уменьшение скорости перемещения ионов и снижение скорости образования кристаллов с возрастом и 2) необратимость обменных реакций в результате внутрикристаллического обмена и роста кристаллов.

С возрастом замедляется рост кости и связанная с ним перестройка, что приводит к увеличению доли старой, полностью минерализованной и неактивной костной ткани (рис. 21). На рисунке показано, что доля способного к обмену компонента костной ткани с возрастом уменьшается, однако общий фонд, способный к обмену, по-видимому, почти не изменяется.

Таким образом, в кости постепенно происходит перестройка костной ткани, в результате чего непрерывно образуется молодая костная ткань, способная к обмену. Этот процесс продолжается всю жизнь.

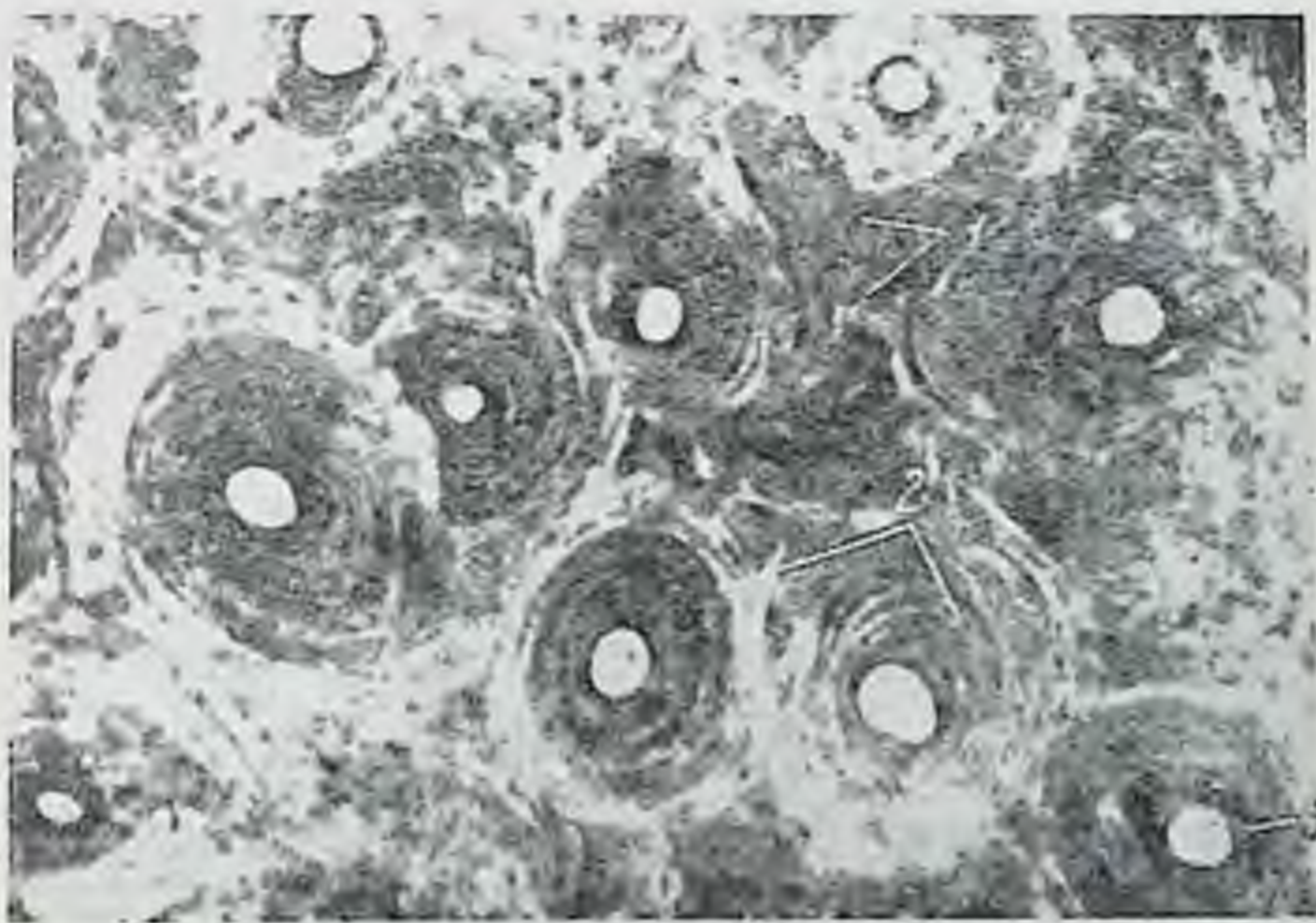
Основной элемент, из которого построены кости высших позвоночных, — пластинки. В компактном веществе длинных трубчатых костей пластинки располагаются концентрически вокруг центрального канала, образуя полые

«цилиндры». Эти микроскопические цилиндры, называемые остеонами или гаверсовыми системами, отчетливо видны на поперечном срезе компактного вещества кости (рис. 22).

Использование специальных методов исследования (микрорадиография) позволило изучить распределение минеральных веществ костной ткани компактной кости. Хорошо определяются гаверсовы системы различной степени минерализации на срезах диафизов длинных трубчатых костей. Основная закономерность минерализации остеонов заключается в различной степени минерального насыщения старых, сильно минерализованных гаверсовых систем и молодых, содержащих небольшие количества неорганических веществ. На срезах костей, полученных от особей различного возраста, можно видеть и молодые и старые остеоны. В молодом возрасте преобладают мало минерализованные, незрелые остеоны, а в пожилом — основная масса остеонов полностью обызвествлена, и на микрорадиограммах выявляются лишь единичные молодые гаверсовы системы. Возрастные изменения в костях настолько характерны, что антропологи на основании изу-

Рис. 22. Поперечный срез компактного вещества кости

1 — промежуточные пластинки; 2 — гаверсовы системы; 3 — гаверсовы каналы



чения общего вида, диаметра длинных трубчатых костей и костно-мозгового канала, толщины стенок диафиза, длины коротких трубчатых костей, рентгенологических исследований, позволяющих определить степень старческого остеопороза, с большой достоверностью устанавливают возраст человека.

На основании анатомо-антропологического и рентгенологического изучения скелета можно указать возраст плода, различные периоды младенчества и детства, периоды полужрелости и зрелости, начальные проявления старения, выраженную старость, глубокую старость. Состояние скелета часто свидетельствует о недомогании человека, раннем его увядании.

Возрастные изменения касаются не только перестройки, но и химического состава кости. Как уже говорилось, соотношение основных компонентов костной ткани (воды, минеральных и органических веществ) с увеличением возраста кости изменяется: увеличивается содержание минеральных веществ, количество воды и органической части уменьшается. Преобладание минерального компонента у взрослых сопровождается увеличением плотности костной ткани от $1,23 \text{ г/см}^3$ (у детей) до $1,65 \text{ г/см}^3$. В пожилом и старческом возрасте плотность костной ткани вновь становится меньше. Это связано с преобладанием процессов резорбции, постепенно приводящих к старческому остеопорозу кости и уменьшению количества костной ткани на единицу объема.

Выявлена отчетливая периодизация в диаметре химического состава костной ткани. В костях новорожденных и детей первых лет жизни содержатся значительные количества воды — до 20%, органические вещества составляют 35—40%, а неорганические — 50—55% веса компактной кости. В костях взрослых воды всего 10%, а органических веществ 20%, на долю минеральных веществ приходится 70%. После 40—50 лет количество минеральных веществ начинает уменьшаться при незначительных колебаниях содержания воды.

Соотношение между кальцием и азотом кости — коэффициент Ca/N — показатель степени минерализации костной ткани. В возрасте 40—50 лет коэффициент Ca/N имеет максимальное значение, у лиц старше 50 лет он уменьшается, т. е. происходит деминерализация костной ткани. Определения активности некоторых ферментов ко-

сти в возрастном аспекте, в частности щелочной фосфатазы, также выявили возрастную инактивацию. Так, у молодых растущих организмов активность щелочной фосфатазы в 10—15 раз выше, чем у пожилых.

Значительным колебаниям подвержено содержание микроэлементов в костной ткани. В зависимости от возраста в скелете закономерно изменяется содержание кремния, алюминия, марганца и меди. Исследователи нашли, что в костной ткани детей и взрослых количество кобальта с возрастом постоянно увеличивается и что костная ткань детей способна накапливать никель. Установление факта накопления отдельных микроэлементов в скелете имеет существенное значение, поскольку замена этими микроэлементами ионов кальция в кристаллической решетке гидроксиплаптата ведет к утрате механической прочности кости, повышенной ломкости и хрупкости.

В скелете плода накапливаются определенные количества микроэлементов, соотношение их остается таким же и у поворожденного. Эти исследования имеют большое практическое значение для решения вопроса о регуляции минеральных веществ в организме беременных женщин.

Известный интерес может представлять эволюция органических компонентов кости в возрастном аспекте. В диафизах трубчатых костей 2,5—3-месячного плода человека уже имеется плотная костная ткань; у 5,5-месячных плодов трубчатые кости на значительном протяжении обызвествлены. Наибольшее содержание мукополисахаридов — 210 мг% — определено в самом раннем периоде эмбрионального развития (в 2,5—3-месячном эмбрионе). С возрастом их содержание постепенно уменьшалось. Так, у детей в возрасте до 12 месяцев содержание мукополисахаридов составляло в среднем 136,0 мг% (это лишь незначительно отличается от значений, характерных для второй половины беременности), в возрасте 5 лет общий их уровень составлял 121 мг%. Примерно с 6-летнего возраста содержание мукополисахаридов достигало значений, характерных для взрослых, и до глубокой старости практически уже не изменялось.

Мукополисахариды не индивидуальные вещества, а смесь различных химических соединений. Обычно различают глюкозамин- и галактозаминсодержащие муко-

полисахариды (хондроитинсульфаты). В костях человека глюкозаминсодержащих мукополисахаридов несколько больше, чем галактозаминсодержащих. Соотношение этих групп веществ в костях человека весьма стабильно и практически не изменяется в зависимости от возраста (табл. 1).

Таблица 1

Возрастные изменения содержания мукополисахаридов в компактном веществе трубчатых костей человека в процессе онтогенетического развития

Возраст	Содержание мукополисахаридов, мг%	Отношение глюкозамина к галактозамину
Эмбриональный период (месяцы)		
2,5—3,0	210	1,1
3,5—4,5	174	1,4
5,5—6,5	152	1,2
Постнатальный период (годы)		
0—1	136	1,1
1—5	121	1,3
6—15	98	1,4
16—30	96	1,4
31—50	87	1,1
51—70	99	
Свыше 70	89	1,4

Динамика возрастных изменений содержания мукополисахаридов в компактном веществе трубчатых костей и костей черепа кроликов представлена на рис. 23.

Мы считаем необходимым подробно остановиться на возрастных изменениях мукополисахаридов в связи с той важной ролью, которую выполняют эти соединения в физиологии костной ткани. Выше указывалось, что мукополисахариды играют важную роль в процессах минерализации костной ткани; они принимают участие в образовании коллагеновых волокон и в регуляции водного и солевого обмена.

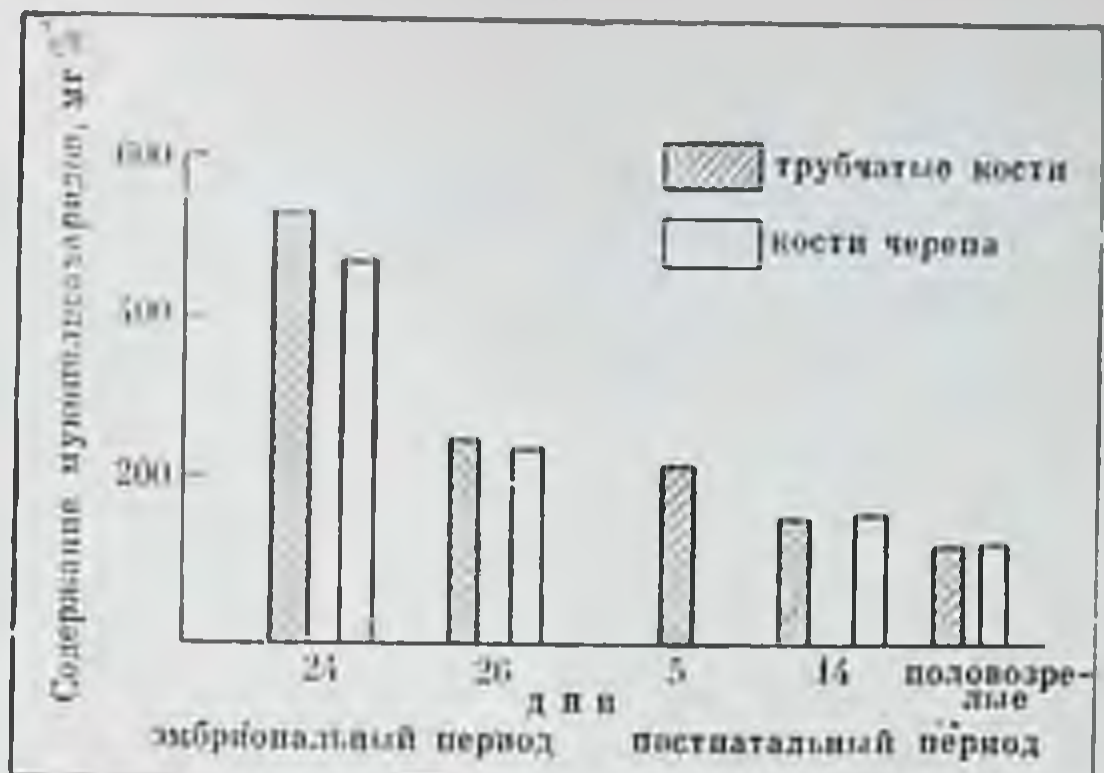


Рис. 23. Возрастные изменения содержания мукополисахаридов в компактном веществе трубчатых костей и костей черепа

Коллаген претерпевает существенные изменения в онтогенезе, т. е. в процессе роста и развития. В костной ткани различают две формы коллагена — растворимый и нерастворимый. В костной ткани молодых особей растворимого коллагена содержится больше, чем у пожилых и старых. Это характеризует его метаболическую активность. С возрастом в коллагене увеличивается число межмолекулярных связей, в результате чего уменьшается его растворимость. Коллаген становится более устойчивым к расщеплению ферментом коллагеназой, увеличивается его структурная стабильность.

Следовательно, с возрастом изменяется не только химический состав костной ткани, но и ее метаболизм. В молодом возрасте интенсивность обменных процессов значительно выше, чем в пожилом. Это особенно наглядно показано при помощи метода меченых атомов. В молодой костной ткани степень поглощения фосфора, кальция и других радиоактивных изотопов очень высокая, что свидетельствует об интенсивно протекающих процессах обмена, о высокой активности ферментов. У пожилых людей активность ферментов понижена, обменные процессы заторможены.

Глава V

**ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ
В КОСТИ**

В течение многих столетий человечество занимается вопросами, связанными с восстановлением — регенерацией (от латинского слова *regeneratio* — возрождение) частично или полностью утраченных органов. Принципиально такая возможность вполне реальна, поскольку регенерация представляет собой жизненно необходимое свойство живых организмов.

Принято выделять две основные формы регенерации — физиологическую и репаративную. Физиологическая регенерация — восстановление утраченных элементов живого организма в процессе его нормальной жизнедеятельности. При этой форме регенерации происходит постоянное разрушение и обновление не только отдельных молекул, но и структурных частей клеток и тканей. В костной ткани идет рассасывание части вещества, связанное с ее непрерывной перестройкой и образованием новых костных структур.

Репаративную регенерацию большинство ученых рассматривают очень широко. В нее включают восстановление частей организма после удаления хирургическим путем или отторжения в результате травмы, после повреждений, вызванных токсическими веществами или микроорганизмами, и т. д. В понятие регенерации включают также все процессы заживления дефектов тканей и органов.

Регенерационная способность не представляет собой совершенно определенного и неизменного свойства: в зависимости от условий она может проявляться по-разному. Применяя разнообразные экспериментальные воздействия, удается вызвать регенерацию в таких случаях, когда при обычных условиях она отсутствует.

Причиной репаративной регенерации, вызванной травмой, является не физиология органа, а повреждение, грубо нарушающее структуру органа и ткани. В тех случаях, когда возмещение поврежденных тканей вследствие каких-то причин извращается, задерживается или, наоборот, резко усиливается, говорят о патологической регенерации.

Восстановление костной ткани связано с деятельностью костных клеток — остеобластов, которые образуют остеобластическую грануляционную ткань, переходящую в дальнейшем в остеоидную. Позже остеоидная субстанция пропитывается солями фосфорнокислого кальция и приобретает строение компактной или губчатой кости.

Известно, что многие низшие животные быстро восстанавливают утраченные органы и ткани. Пресноводная гидра, например, может полностью восстановиться из небольшого кусочка своего тела в сравнительно короткий срок. Требуется всего два—шесть дней, чтобы возродилась новая гидра. Известны также примеры восстановления оторванных клешней у раков, хвостов у аксолотлей и т. д.

У амфибий (как у личинок, так и у взрослых особей) можно искусственным путем добиться отрастания лишней, хорошо сформированной конечности. Ультрафиолетовое облучение при регенерации конечности амфибий вызывает отрастание полноценной лишней конечности.

Интересные опыты по регенерации конечностей у лягушек были проведены Л. В. Полежаевым, который в течение многих лет занимается изучением морфологических и биохимических закономерностей процессов регенерации у представителей различных классов животных. Наиболее ранние его опыты касаются регенерации конечности у бесхвостых амфибий. Характерная особенность этих животных — способность к регенерации конечностей только на ранних стадиях развития. С возрастом она исчезает. Л. В. Полежаев задался целью восстановить утраченную регенерационную способность. Это ему удалось. После ампутации обеих задних конечностей у головастика травяной лягушки, уже утративших способность к регенерации, одну из культей подвергали многократному прокалыванию иглой. Конечность в дальнейшем регенерировала, тогда как контрольная, не подвергавшаяся дополнительной травме конечность не регенерировала.

Проведенные опыты показали более широкую способность животных к регенерации, чем думали раньше.

Несмотря на большие теоретические и практические успехи, достигнутые в области изучения регенераторных процессов, до сих пор не удалось добиться восстановления утраченных конечностей у млекопитающих, не говоря уже о человеке. У человека не может регенерировать целая конечность, однако ткани, из которых состоит конечность, могут восстанавливаться, что особенно характерно для костной ткани.

Заживление костных ран — одно из замечательных свойств организма, регенерационные возможности кости практически неограниченны. Они позволяют излечивать многие костные повреждения без следов на месте травмы (без рубцов и спаек). Совершенное и полное сращение костных отломков может быть осуществлено лишь при помощи новообразованной костной ткани (костной мозоли), заполнившей щель между фрагментами сломанной кости. Для этого необходимо абсолютное обездвиживание кости, поскольку даже малейшая подвижность фрагментов препятствует образованию костной ткани (рис. 24, а). Более быстрому заживлению способствуют небольшие щели между отломками (не менее 0,1 мм). Благодаря им происходит более быстрое прорастание сосудистой ткани, на основе которой развивается костная мозоль. Такой путь заживления костной раны наиболее предпочтителен. Как правило, в этом случае переломы заживают быстро и без осложнений.

Однако практически создать состояние абсолютного покоя сломанной кости очень трудно, и поэтому чаще заживление перелома происходит через стадию объемистой хрящевой мозоли, которая создает нужную обездвиженность. И только после этого начинает формироваться костное сращение. Такой путь заживления переломов более длительный, но и он приводит в конечном счете к полному сращению отломков (рис. 24, б).

При нормальном заживлении переломов костные отломки плотно соединены между собой вповь образующейся костной тканью. Процесс этот протекает в несколько стадий. Вначале вокруг перелома возникает соединительнотканная прослойка. Она содержит компоненты, которые могут обызвествляться, образуя костную мозоль. На конечной стадии регенерации при нормальном заживлении

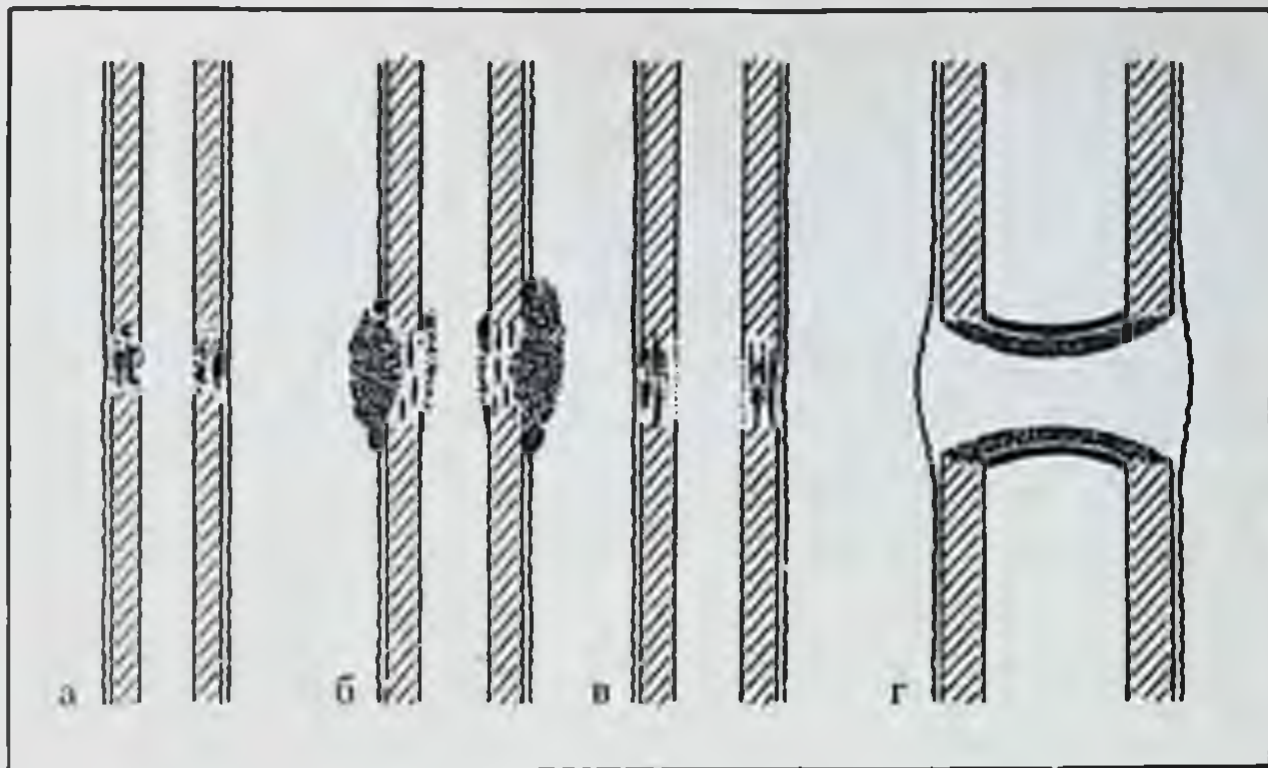


Рис. 24. Схема заживления переломов

а — наиболее совершенный тип сращения отломков; б — сращение отломков с образованием хрящевой мозоли; в — конечный результат заживления перелома через хрящевую мозоль; г — ложный сустав

переломов костная мозоль превращается в кость, обладающую весьма характерными биохимическими и физиологическими свойствами.

Одна из основных проблем теоретической травматологии — глубокое изучение биохимизма костной ткани и биохимических процессов, протекающих в ней при регенерации. Знание этих вопросов поможет воздействовать на патологический процесс как в случаях извращенного или замедленного течения регенерации, так и при осложнениях в посттравматическом периоде.

Ученые достигли огромных успехов в лечении различных костных повреждений. Но тем не менее угроза несращения кости после нанесенного ей ущерба вполне реальна и в настоящее время. Не всегда сломанная кость хорошо срастается: иногда на месте травмы образуются ложные суставы, причиняющие большие страдания больному. Обычно это происходит при отсутствии надежной фиксации костных отломков. Образующееся между ними пространство заполняется хрящевой тканью, на основе которой формируется ложный сустав (рис. 24, г). Химический состав хряща ложного сустава отличается от состава минерализующегося хряща: в нем содержатся вещества с большим молекулярным весом, плохо растворимые в воде и трудно подвергающиеся обмену.

В регуляции процессов минерализации важную роль выполняют мукополисахариды, количественный и качественный состав которых в значительной степени определяют течение процесса минерализации. Эти вещества способны вступать в соединения с другими биополимерами, в частности с белками, образуя так называемые белково-углеводные комплексы (гликопротеиды), которые уже не способны к минерализации. Огромное значение в процессах минерализации кости играет хондроитинсульфат, легко вступающий в соединение с кальцием. С помощью этого соединения происходит «подвоз» кальция из окружающей тканевой жидкости в кость. Однако если хондроитинсульфат связан с какими-либо другими веществами, то он утрачивает способность фиксировать и переносить кальций.

Нарушение процесса минерализации при ложных суставах объясняется также уменьшением содержания хондроитинсульфата при возрастании количества другого мукополисахарида — гиалуроновой кислоты. Таким образом, при ложных суставах изменяется химический состав хрящевой ткани, в результате чего она утрачивает способность к минерализации.

Общее содержание мукополисахаридов в костных отломках при несросшихся переломах конечностей у людей соответствует количествам его в нормальной костной ткани человека. Для мягких тканей, образующихся между костными отломками и вокруг них в области несросшегося перелома, характерно высокое содержание мукополисахаридов — 1000—5900 мг%; а для костных отломков из области несросшегося перелома и костной ткани трубчатых костей человека низкое — 78—108.

Лидаза (ферментный препарат) в модельных опытах вызывает деполимеризацию мукополисахаридов. Возможно, что инъекции ее в область между костными отломками могут оказать благоприятный клинический эффект, способствуя рассасыванию развивающейся соединительной ткани, которая, разъединяя костные отломки, тормозит процесс регенерации.

Быстрота и совершенство восстановления нарушенной целостности кости зависят от ряда местных и общих факторов. Тесная связь органов движения и центральной нервной системы обуславливает неразрывную взаимосвязь между условиями, создавшимися в поврежденном органе,

и общими реакциями организма, обуславливающими сдвиги в обменных процессах. Вот почему наиболее полное и более скорое восстановление целостности кости после ее переломов возможно лишь на основе изучения биохимических особенностей костного органа и законов регенерации кости.

Остановимся несколько подробнее на тех изменениях общего характера, которые возникают в организме после переломов костей. Оказывается, что переломы костей вызывают помимо местных изменений многообразные сдвиги в организме пострадавшего. Как указывалось выше, кость тесно связана с центральной нервной системой через нервные окончания, расположенные в толще кости. В результате костной травмы активизируются приспособительные механизмы в цепи нервная система — гипофиз — кора надпочечников, стимулирующей выделение соответствующих гормонов, которые обеспечивают постоянный состав крови и усиливают реакции расщепления — катаболические процессы. В противоположность распаду (катаболизму) в организме постоянно осуществляются синтетические процессы — анаболизм. В здоровом организме эти процессы уравновешены. При переломах катаболическая направленность обмена выражается в усиленном распаде белков, жиров, углеводов. При травме костной системы истощаются ресурсы витаминов, в частности витамина С, изменяется минеральный обмен. Так, у людей потеря тканевых белков при тяжелых переломах достигает 25 г в сутки. Устанавливается отрицательный азотистый баланс, т. е. организм выделяет азотистых соединений больше, чем потребляет. Это происходит за счет сгорания собственных белков. Об усиленном распаде белков при переломах свидетельствует также повышение количества небелкового азота, выводимого с мочой, увеличение в 1,5—2 раза активности ферментов белкового обмена — трансаминаз. Снижается содержание белков в сыворотке крови — создается состояние гипопротемии¹. Гипопротемия нередко сопровождается диспротеинемией — нарушением соотношения между отдельными белковыми фракциями (альбуминами и глобулинами) в сторону преобладания более крупных белковых соединений — глобулинов.

¹ Гипопротемия — пониженное содержание белка в крови.

Усовершенствование методов лабораторного исследования больных, в частности применение электрофореза, позволило более детально изучать содержание белковых фракций при различных патологических состояниях. Как известно, в норме у здоровых людей белки сыворотки крови разделяются на пять фракций: альбумины и глобулины — α_1 , α_2 , β и γ .

Альбумины выполняют важную функцию в транспорте различных веществ по кровяному руслу, α -глобулины связаны с реакциями воспаления, а γ -глобулины определяют иммунологические свойства организма. При переломах в течение первой недели заметно повышено содержание α_2 -глобулиновой фракции, что можно объяснить воспалительной реакцией в результате травмы. Спустя две-три недели после травмы белковый состав крови нормализуется.

У больных с переломами в первые дни после травмы происходит повышение уровня сахара крови и некоторых продуктов распада углеводов, в частности молочной кислоты. На 20—30-й день углеводный обмен нормализуется.

Общая реакция организма на перелом выражается также в снижении содержания железа в крови — гипоферремии, длительность которой находится в прямой зависимости от тяжести перелома. Нормализация содержания железа в сыворотке крови при переломах мелких костей, например запястья, наступает через три дня после травмы, а при переломах бедра — лишь через 14—15 дней.

При переломах страдает энергетический обмен и нарушается нормальный ритм биохимических процессов. Количество АТФ — основного энергетического продукта — после переломов уменьшается в 2 раза по сравнению с нормой.

В последнее время внимание многих ученых привлекло изучение очень важных для жизнедеятельности организма соединений, известных под названием белково-углеводных комплексов. Эти вещества выполняют важную роль в процессах регенерации, оказывают влияние на проницаемость тканей и сосудов, принимают участие в выполнении защитных функций организма. Оказалось, что при переломах в первые сутки после травмы содержание белково-углеводных комплексов в сыворотке крови увеличивается в 2 раза, а нормализация их уровня наступает

лишь спустя несколько месяцев. Сложный механизм этих изменений еще недостаточно ясен. Можно полагать, что высокий уровень сывороточных белково-углеводных комплексов связан с денатурацией основного вещества костной ткани (разложением сложного вещества на более простые соединения того же состава).

Любая травма кости наряду с влиянием на общее состояние организма сопровождается местными изменениями в очаге травмы.

В чем же сущность этих изменений?

Травмированная кость отличается повышенной интенсивностью обмена. Это удалось выяснить с помощью меченых атомов — кальция-45, фосфора-32, стронция-89 и других веществ, имеющих сродство (тропность) к костной ткани. Меченые атомы или радиоактивные изотопы по своим химическим свойствам не отличаются от обычных элементов, входящих в состав костной ткани. Подвергаясь самопроизвольному распаду, они излучают α - и β -частицы и γ -лучи. Радиоактивные излучения улавливаются с помощью специальных счетчиков. Подсчет радиоактивности можно произвести в любой точке живого организма. Чем выше величина радиоактивности (в импульсах) исследуемой ткани, тем активнее протекают в ней обменные реакции.

Меченые атомы, попадая в организм, подвергаются тем же изменениям и вступают в те же биохимические реакции, что и их нерадиоактивные аналоги. Таким путем удастся проследить судьбу введенного в организм изотопа. Благодаря своей метке радиоактивные изотопы, как фонарики, освещают свой путь обмена и позволяют судить о качественных и количественных изменениях, происходящих в сломанной кости. Именно применение радиоактивных изотопов дало возможность показать, что перелом кости сопровождается усилением обменных процессов всего скелета и что наибольшие сдвиги отмечаются в месте травмы.

О чувствительности скелета к травматическим повреждениям можно судить по тому, что уже в первые часы после перелома в месте травмы начинает накапливаться радиоактивный кальций (Ca-45), концентрация которого на третьи—шестые сутки в 3 раза превышает содержание этого элемента в неповрежденной кости. Накопление меченого кальция в месте повреждения отражает по-

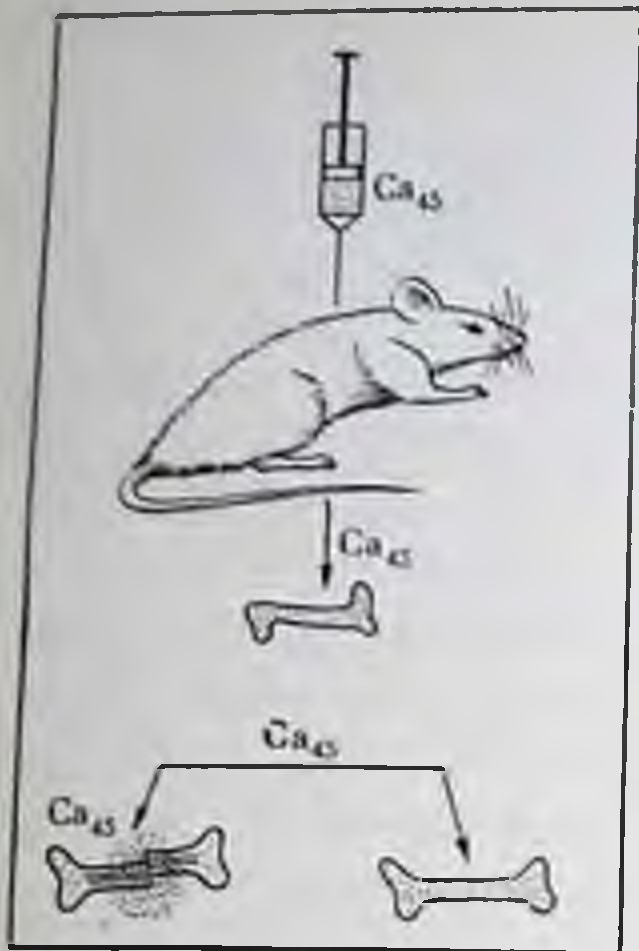


Рис. 25. Схема перераспределения минеральных веществ кости после перелома

вышенную интенсивность обмена минеральных веществ в этом участке. В последующие сроки после перелома интенсивность обменных процессов нарастает, о чем свидетельствует дальнейшее накопление кальция-45, максимум которого достигается на 20—26-е сутки; это превышает норму в 5—7 раз. Затем интенсивность обмена неорганических веществ постепенно снижается. Однако изменения минерального обмена наблюдаются в течение значительного периода времени. Перелом уже сросся, клинически и рентгенологически его уже нельзя определить, но повышенное поглощение радиоизотопов сохраняется в месте перелома до 18 месяцев.

Как узнать, откуда поступают минеральные вещества к месту травмы? На помощь пришли меченые атомы. Был проведен следующий опыт. Крысе ввели радиоактивный кальций. Счетчик зарегистрировал равномерное распределение изотопа по всему скелету. Затем крысе сделали перелом и вновь подсчитали количество радиоактивного кальция в разных участках скелета. Оказалось, что уже вскоре после перелома в месте травмы обнаружилось значительно большее количество радиоактивного кальция, чем в симметричной неповрежденной конечности (рис. 25). Основываясь на результатах приведенного опыта, можно сделать следующий вывод: поскольку дополнительного поступления радиоактивного кальция извне не было, накопление этого элемента в месте перелома произошло за счет перемещения солей кальция из неповрежденных участков скелета к месту травмы. Минеральные вещества, необходимые для построения костной мозоли, поступают не только из скелета, но и интенсивно усваиваются из пищи. Это тоже удалось выявить с помощью меченых атомов.

Микроэлементы — высокоактивные биологические факторы. Им принадлежит важная роль в регуляции обмена веществ и, следовательно, в жизненно важных физиологических процессах, а также в возникновении и развитии ряда патологических состояний. Этим и можно объяснить тот интерес, который проявляется в настоящее время специалистами разных отраслей естественных наук к разработке учения о биологической роли микроэлементов.

Изучение метаболизма меди, алюминия, марганца, кремния, титана, ванадия и других микроэлементов при регенерации костной ткани позволило установить динамику их содержания в процессе заживления переломов и выделить четыре периода в обмене минеральных компонентов, которые коррелируются с определенными морфологическими фазами.

В первой фазе происходит пролиферация¹ костеобразующих клеток; этому соответствует максимальное повышение содержания микроэлементов. Во втором периоде, который характеризуется интенсивной кальцификацией вновь образованной костной ткани, уровень микроэлементов в формирующейся костной мозоли снижается (но превышает исходную величину). В третьей фазе концентрация микроэлементов в зоне перелома вновь нарастает. Это, по-видимому, связано с интенсивно протекающими процессами рассасывания избыточной костной мозоли. В четвертом периоде в зоне бывшего перелома образуется дифференцированная костная ткань; содержание микроэлементов снижается до нормального уровня.

Накопление металлов в зоне регенерации зависит от характера метаболических процессов в месте перелома. Так, образование клеточных элементов регенерата возможно лишь в присутствии ионов меди, поскольку, входя в состав ряда ферментов, медь активирует окислительно-восстановительные процессы.

При переломе организм очень быстро отвечает на травму. Это выражается в устремлении минеральных и других веществ к месту травмы. Клетки начинают работать с большим напряжением в целях производства большего количества органического матрикса, необходимого для нормального воссоздания новой костной ткани.

¹ Проллиферация — новообразование клеток путем их размножения делением, разрастание тканей.

Как уже говорилось, наиболее важными структурными биополимерами костной мозоли являются фибриллярный, или волокнистый, белок — коллаген, неколлагеновые белки и мукополисахариды.

Для полноценного образования новой костной ткани прежде всего необходим усиленный биосинтез коллагена. И действительно, уже вскоре после перелома удается установить повышение активности ферментов белкового обмена — трансаминаз. Причем на 6—9-й день после травмы содержание аспарагиновой трансаминазы достигает максимума, в несколько раз превышая нормальные значения. Повышение активности ферментов требуется для интенсивного биосинтеза белков, так как избыточное количество аминокислот, которые являются строительным материалом при синтезе белка, не может быть полностью обеспечено белками пищи. Образование аминокислот за счет повышенной активности реакций переаминирования имеет большое значение для обеспечения синтеза белков коллагеновой природы. Количественные определения содержания коллагена на разных стадиях образования костной мозоли показали, что коллаген начинает накапливаться с первых дней посттравматического периода, достигая наибольших величин на 20—24-е сутки. Таким образом, повышение активности ферментов переаминирования предшествует образованию коллагена, и это вполне закономерно.

Об усилении образования белков костной ткани при заживлении переломов свидетельствуют также опыты с мечеными атомами по изучению биосинтетических процессов с использованием меченой аминокислоты — метионина. Повышенное включение этой аминокислоты в ткань костной мозоли — убедительное доказательство интенсивного образования белковых веществ.

В сроки наибольшего образования коллагена отмечается и наивысшая активность фермента щелочной фосфатазы. Однако значение щелочной фосфатазы не ограничивается лишь участием ее в образовании коллагена. Важная роль этого фермента определяется еще и тем, что он является переносчиком ионов фосфорной кислоты, т. е. участвует в образовании ядер минерализации.

Изучение степени минерализации костной мозоли также выявило определенные закономерности, согласующиеся с содержанием коллагена и активностью щелочной

фосфатазы. Начало интенсивного накопления минеральных веществ в костной мозоли совпадает со снижением щелочной фосфатазы, что еще раз показывает участие этого фермента в процессах минерализации кости.

Ответственным этапом в восстановлении целостности кости является биосинтез мукополисахаридов, от которых в значительной степени зависят процессы минерализации костного регенерата. Изучение этих компонентов представляет интерес в связи с их способностью связывать ионы кальция и фосфора.

Изучение кислых мукополисахаридов при переломах позволило установить, что их содержание в костном регенерате претерпевает значительные изменения. На 7—10-й день после перелома количество кислых мукополисахаридов костной мозоли достигает максимума, превышая уровень нормы в 15—20 раз; к 55-му дню их количество приближается к исходным цифрам.

Наряду с изменением общего содержания кислых мукополисахаридов при переломах меняется и их качественный состав. В костной ткани половозрелых кроликов имеются галактозамин- и глюкозаминсодержащие мукополисахариды. В норме количество глюкозамина почти вдвое превышает содержание галактозамина, соотношение сульфатированных и несulfатированных форм примерно одинаково. В костной мозоли на 7-й день после перелома содержится примерно равное количество глюкозамин- и галактозаминсодержащих мукополисахаридов. Причем заметно преобладают сульфатированные мукополисахариды над несulfатированными. Это обусловлено, по-видимому, подготовкой ткани к процессам минерализации, поскольку сульфатированные мукополисахариды в наибольшей степени способны связывать ионы кальция. На 14—21-й день после перелома сохраняется такое же соотношение сульфатированных и несulfатированных мукополисахаридов. В этот период происходит интенсивное обызвествление. К 55-му дню состав мукополисахаридов приближается к нормальной костной ткани (табл. 2).

Значительное повышение содержания мукополисахаридов костной ткани в течение первой недели после перелома, сменяющееся в последующем быстрым снижением до уровня неповрежденной кости, свидетельствует о нормальной регенерации. При замедленной регенерации нормальное течение процесса минерализации нару-

Таблица 2

Содержание глюкоз- и галактозаминов в кости и костной мозоли в процессе регенерации, %

Объект исследования	День после перелома	Глюкозамин	Галактозамин	Отношение глюкозамина к галактозамину
Кость	—	66	34	1,9
	7-й	47	53	0,9
Костная мозоль	14-й	33	67	0,5
	21-й	28	72	0,4
	55-й	57	43	1,4

шается, высокий уровень мукополисахаридов сохраняется более длительное время, так как в регенерате вместо костной субстанции накапливается хрящевая, более богатая мукополисахаридами.

Таким образом, для нормального течения процессов минерализации необходимо оптимальное соотношение глюкозамин- и галактозаминсодержащих мукополисахаридов. Однако было бы ошибкой думать, что минерализация обусловлена лишь количеством и качественным составом мукополисахаридов. Как уже говорилось, в процессе минерализации принимают участие также белки. Мукополисахариды участвуют в образовании кристаллов гидроксиапатита, так как избирательно связывают ионы Са и PO_4 . В дальнейшем минеральный компонент взаимодействует с коллагеном.

При заживлении переломов резко усиливаются биосинтетические процессы. Для обеспечения биосинтеза необходимых веществ требуется большая энергия, которая образуется в первую очередь за счет расщепления и окисления углеводов. Вот почему репаративная регенерация костной ткани сопровождается резким увеличением дыхания и усилением обмена углеводов, в частности гликогена.

Содержание гликогена в костной мозоли постепенно нарастает, достигая максимума на 14-е сутки после перелома. В более поздние сроки запасы гликогена исто-

щаются, сгорают, выделяя при этом необходимую энергию.

Изучение динамики углеводного обмена костной ткани при заживлении переломов показало, что активность ферментов, участвующих в начальных и последующих стадиях распада гликогена, повышается с первых дней посттравматического периода, достигая максимума к третьей неделе. Обращает внимание то обстоятельство, что в сроки наивысшей минерализации костной ткани количество гликогена уменьшается, активность же ферментов, принимающих участие в расщеплении полисахарида, не меняется.

В процессах обмена углеводов центральное место занимают реакции превращения молочной кислоты с участием фермента лактатдегидрогеназы — ЛДГ, которая, как теперь установлено, находится в пяти различных формах (стр. 51).

Как показали наши исследования, нормальная костная ткань кроликов обладает высокой общей активностью ЛДГ, которая колеблется в пределах 640—1100 условных единиц. В процессе регенерации в костной ткани происходит значительное повышение общей активности ЛДГ. Уже на седьмой день посттравматического периода активность ЛДГ костной ткани в месте перелома составляла 3100 единиц. В последующие дни (до 14) отмечается дальнейшее повышение общей активности, но менее интенсивное, чем в первые дни. Затем следует постепенное снижение общей активности фермента, и на 60-е сутки она приближается к норме.

Увеличение общей активности ЛДГ, по-видимому, связано с интенсификацией окислительно-восстановительных процессов при репаративной регенерации, что вполне укладывается в представления об усилении общей метаболической реакции костной ткани в ответ на травму. Известно, что для синтеза биополимеров, а также для обызвествления костного матрикса необходимы значительные энергетические затраты, что подтверждено данными о резком увеличении активности аденозинтрифосфатазы в периоды наибольшей минерализации вновь образующейся костной ткани.

В процессе репаративной регенерации не выявлено сколько-нибудь значительных сдвигов в соотношении молекулярных форм ЛДГ. Правда, создается впечатление,

что пятая фракция, наиболее неустойчивая, несколько увеличивается на 14—21-е сутки после травмы; в дальнейшем она нормализуется.

Постоянство в соотношении отдельных форм изоферментов костных экстрактов в процессе репаративной регенерации при резком увеличении общей активности ЛДГ указывает на сохранение нормального синтеза отдельных молекулярных форм фермента с одновременным повышением активности каждой фракции.

Вторым источником энергетических ресурсов следует признать аденозинтрифосфорную кислоту. Система АТФ—АТФ-аза в процессе заживления переломов сильно активируется, и уровень аденозинтрифосфатазы в костной мозоли возрастает в несколько раз по сравнению с неповрежденной костью. Особенно высокие значения активности АТФ-азы отмечались в период минерализации органической матрицы.

Нуклеиновые кислоты в качестве регуляторов биосинтеза белков принимают на себя чрезвычайно важные функции и в репаративных процессах костной ткани. Изучение содержания нуклеиновых кислот при заживлении переломов позволило подойти к целенаправленному воздействию на скорость образования белковых веществ, а следовательно, и на скорость восстановления целостности кости. Для этого прежде всего необходимо знать сроки заживления костной раны, для которых характерна максимальная концентрация РНК. Оказалось, что наибольших величин содержание РНК в формирующейся мозоли достигает на 10—15-й день регенерации, что совпадает со сроками наибольшего образования коллагена. Именно на 10—20-е сутки в формирующейся костной мозоли наиболее отчетливо определяются биосинтетические процессы и осуществляется вся «подготовительная» работа к последующей интенсивной минерализации.

Подводя некоторые итоги по биохимии регенерационных процессов костной ткани, можно сказать, что посттравматическое восстановление кости представляет собой ряд последовательных, строго координированных между собой биосинтетических реакций. Основная направленность этих реакций — в накоплении достаточного количества биополимеров (белков, углеводов, мукополисахаридов и других соединений), структура и взаимоотношенность которых создают предпосылки для минерализации — конечного этапа репаративной регенерации.

Биосинтез этих веществ осуществляется при помощи соответствующих ферментных систем, вырабатываемых костными клетками. В определенном смысле процессы минерализации также можно отнести к ферментным реакциям, особенно если учесть, что обызвествление проходит с большими энергетическими затратами. Ферменты принимают непосредственное участие в накоплении и расходовании энергетических субстратов, а также в переносе энергии в развивающейся костной мозоли. В процессах регенерации отмечаются сдвиги ферментного спектра, которые подчеркивают характер изменений метаболизма и синтетической деятельности при восстановительных процессах.

Человечество давно волнует вопрос возможности ускорения процессов репаративной регенерации, которая иногда протекает неполно, замедленно или нарушается. В течение многих столетий врачи стремились ускорить заживление перелома, быстрее вернуть пострадавшему работоспособность. Еще во времена Гиппократов (460—377 гг. до н. э.) применяли различные средства для стимуляции регенерации костной ткани. Однако и сегодня этот вопрос не потерял своей актуальности. Существует огромное число способов стимуляции костеобразования, которые можно разделить на две группы: стимуляторы общего воздействия и способы местного стимулирования — влияние на область перелома.

Изучение обменных процессов организма при переломах позволило ученым высказать соображения о направленном воздействии на репаративные процессы костной ткани путем введения некоторых веществ. Весьма эффективным оказалось усиленное белковое питание и нагрузка большими количествами витамина С, а также комплексная С- и Р-витаминотерапия. Известно, что одна из основных функций аскорбиновой кислоты — участие в образовании волокон коллагена, она необходима для функционирования коллагенообразующих клеток. Недостаток витамина С вызывает в организме нарушение синтеза коллагена, что сказывается на скорости репаративных процессов при переломах, особенно при замедленном заживлении. Рекомендуется применение препаратов аминокислот, которые восполняют их утрату в результате травмы. Целесообразно также введение препаратов аденозинтрифосфорной кислоты, гиалуронидазного действия и т. д.

Положительное влияние на заживление перелома оказывает витамин B_{12} , что обусловлено его участием в биосинтезе метионина, реакциях переноса метильных групп, синтезе белка и обмене нуклеиновых кислот. Кроме того, витамин B_{12} стимулирует регенерацию и восстановительные функции травмированных нервов, активно воздействует на обменные процессы в костном мозге.

Известно, что состояние нервной системы является одним из факторов, определяющих течение регенеративного процесса в костной ткани.

Способы местного воздействия на регенеративную способность костной ткани очень разнообразны. Еще в древности с целью ускорения сращения переломов производили трение отломков кости. Этот прием применяется в наше время при замедленном заживлении и дает положительные результаты. Пытались лечить ложные суставы методом поколачивания области перелома деревянным молотком. Некоторые врачи рекомендуют ранние нагрузки на поврежденную конечность. Эти приемы дают лишь очень слабый эффект, поэтому поиски методов, позволяющих ускорить заживление переломов, продолжаются.

Наибольшее значение приобретают те методы, которые основаны на глубоком изучении обменных закономерностей репаративной регенерации. Среди них следует выделить стимуляцию рибонуклеиновыми кислотами. Поскольку основы последующей регенерации закладываются в ранней фазе синтеза коллагена, являющегося основой для образования ядер кристаллизации, важно воздействовать именно на эту стадию регенерации. Синтез белка программируется и осуществляется при участии нуклеиновых кислот, поэтому можно ожидать, что введение этих кислот будет стимулировать белковый синтез.

Специальные эксперименты подтвердили предположения. В опытах на кроликах удалось показать стимуляцию регенерации костной ткани под действием рибонуклеиновой кислоты. Причем было отмечено, что стимулирующим действием обладает именно РНК костной ткани, тогда как РНК, полученная из печени, не оказывает положительного влияния на регенерацию кости.

Изучение фермент-субстратного состава в норме и при посттравматической регенерации также служит основанием для разработки методов непосредственного биохимического воздействия на обмен костной ткани. В экспери-

менте при заживлении переломов костей конечностей у кроликов выявлена взаимосвязь между уровнем мукополисахаридов и эффектом, оказываемым мукополисахаридными и гиалуронидазными препаратами на процесс регенерации кости. Известно, что для костной мозоли характерно высокое содержание мукополисахаридов (особенно в первые две недели после перелома), значительно более высокое, чем в кости. Судя по соотношению глюкозамин- и галактозаминсодержащих мукополисахаридов, в состав костной мозоли в этот период входят гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты.

Подкожные местные инъекции препаратов гиалуроновой (муронита) и хондроитинсерной (хонсурида) кислот тормозили нормальную регенерацию кости. В то же время инъекции гиалуронидазы (лидазы) несколько ускоряли этот процесс, способствуя, по-видимому, более быстрому рассасыванию хряща. У кроликов при патологическом течении регенерации после рентгеновского облучения введение гиалуроновой кислоты подкожно в область костного дефекта ускоряло заживление. Положительный эффект был связан или с уменьшением чрезвычайно повышенной в результате рентгеновского облучения тканевой проницаемости, или с непосредственным восполнением недостатка разрушенных под влиянием рентгеновского облучения мукополисахаридов, необходимых для коллагенообразования. Полученные экспериментальные данные показывают, что применение мукополисахаридных препаратов для ускорения нормальной регенерации костей нецелесообразно, тогда как при замедленном сращении переломов применение этих препаратов может оказаться успешным.

Многочисленные эксперименты по изучению морфологических и биохимических закономерностей репаративной регенерации позволили Л. В. Полежаеву предложить метод стимуляции регенерации костей черепа. Как известно, кости черепа у млекопитающих животных и человека в обычных условиях не регенерируют. Между тем в хирургической практике нередко приходится удалять кости черепа в связи с травмами, опухолями мозга и т. д. В таких случаях мозг остается незащищенным.

В опытах на собаках удалось вызвать регенерацию костей черепа. Для этого отверстие в черепе собаки заполняли костными опилками, смешанными с ее кровью.

Через семь-восемь дней опилки растворились и на месте дефекта образовалась типичная костная ткань. Эти экспериментальные исследования нашли практическое применение в клинике.

Таким образом, в области регенерации костной ткани имеются определенные достижения и, главное, открываются большие перспективы для дальнейшего развития проблемы. Это обусловлено, с одной стороны, несомненными успехами в изучении и понимании биохимической сущности процессов костеобразования и регенерации, с другой — теми новыми подходами, которые используются в настоящее время (ультразвук, клей, совершенная операционная техника).

ЧАСОВЫЕ
ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КОСТИ

Более ста лет назад французский физиолог К. Бертольд впервые осуществил опыт, который показал, что последствия кастрации можно устранить путем пересадки семенников. Несколько позднее, в 1855 г. английский врач Г. А. Аддисон установил, что нарушение деятельности надпочечников является причиной возникновения «бронзовой» (аддисоновой) болезни. Наиболее характерные признаки бронзовой болезни — пигментация (окрашивание) слизистых оболочек и не защищенных одеждой частей тела. Больной чувствует общую слабость, головокружение, работоспособность его понижена.

В 1890 г. французский ученый Ш. Броун-Секар сделал попытку обобщить имеющиеся в науке данные и высказал предположение о существовании в организме человека и животных особых веществ, стимулирующих важнейшие жизненные функции. Это положение ученый подтвердил опытом. Он растер семенники барана в ступке с физиологическим раствором, и полученный экстракт вводил под кожу старым животным. После нескольких инъекций у них появились признаки подъема жизненных функций — повысилось кровяное давление, улучшился аппетит, движения стали более энергичными. Ученый повторил эксперимент на себе и, несмотря на свои 72 года, почувствовал прилив сил и бодрости. Эти опыты позволили Броуну-Секару сделать заключение о том, что половые железы и, по-видимому, многие другие выделяют прямо в кровь специфические вещества, стимулирующие организм в целом и отдельные его органы.

Железы, выделяющие свои вещества непосредственно в кровь, получили название желез внутренней секреции в отличие от желез внешней секреции, которые выделяют

вырабатываемые ими продукты во внешнюю среду или в полость человеческого тела.

Работы Броуна-Секара привлекли внимание ученых всех стран и пробудили интерес к многочисленным экспериментам. В 1905 г. английский физиолог Е. Н. Старлинг предложил назвать гормонами вещества, образующиеся в организме и стимулирующие процессы жизнедеятельности. (Гормоны получили свое название от греческого слова «гормао» — побуждаю, возбуждаю.) Регулируя взаимосвязь разнообразных химических реакций в различных органах и тканях организма в целом, эти вещества являются, таким образом, как бы часовыми жизнедеятельности.

К железам внутренней секреции (иначе их называют эндокринными) относятся гипофиз, надпочечник, щитовидная, околощитовидные, поджелудочная, половые и др. Железы внешней секреции — слезные, слюнные, желудочные, сальные, потовые, печень.

Гормоны вырабатываются эндокринными железами в чрезвычайно малых количествах, но оказывают очень сильное физиологическое действие. Химическая природа гормонов различна. Гормоны гипофиза, щитовидной и поджелудочной желез представляют собой белковые вещества. Гормоны коры надпочечников и половых желез имеют строение жироподобных веществ. Для образования некоторых гормонов необходимы специальные соединения: йод, например, нужен для выработки гормонов щитовидной железы, цинк — для образования инсулина. Для выработки гормонов гипофиза необходимы продукты распада белков — аминокислоты.

Железы внутренней секреции снабжены обильной сетью кровеносных сосудов, но циркуляция крови в них замедлена. Это облегчает обмен веществ между кровью и железами внутренней секреции. Другая особенность желез внутренней секреции заключается в том, что они пронизаны огромным числом нервных волокон с нервными окончаниями. Существует прямая зависимость между раздражением нервных окончаний и количеством вырабатываемых гормонов. Высшим регулятором деятельности желез внутренней секреции является центральная нервная система.

Эндокринные железы начинают функционировать очень рано, некоторые из них еще в период внутриут-

робного развития. Нарушения нормальной деятельности желез внутренней секреции вызывают у человека ряд заболеваний.

В этом разделе будет рассмотрено действие тех гормонов, которые оказывают непосредственное влияние на костную систему. К ним могут быть отнесены паратгормон, тироксин, тиреокальцитонин, соматотропный гормон, а также стероидные гормоны.

Паратгормон, или паратиреоидный гормон, выделяется окощитовидными, или паращитовидными, железами, расположенными в непосредственной близости от щитовидной железы. Паращитовидные железы имеют очень маленький размер — 1—2 мм, а их вес составляет всего 0,2 г. Несмотря на такие маленькие размеры, они выполняют чрезвычайно важные функции в организме, регулируя обмен кальция. Если функция этих желез ослаблена, то содержание кальция в крови понижается; это вызывает судороги мышц рук, ног, лица и туловища. Судороги могут продолжаться в течение нескольких часов. Чаще заболевание обусловлено повышенной деятельностью паращитовидных желез. В таком случае содержание кальция в крови повышается. Кальций поступает главным образом из скелета. При этом кости обедняются кальцием, становятся ломкими, легко деформируются.

Таким образом, под действием паратгормона происходят существенные изменения в костной ткани, вызванные изменением клеточного состава кости. Введение гормона паращитовидных желез приводит к уменьшению количества остеобластов и резкому увеличению числа остеокластов. С уменьшением количества остеобластов снижаются синтезические процессы, а увеличение числа остеокластов приводит к интенсивной резорбции — растворению кости.

Наряду с изменением минерального состава паратгормон оказывает существенное влияние на органическую основу костной ткани. Под влиянием этого гормона усиливается синтез мукополисахаридов, а образование коллагена тормозится. Введение экстракта паращитовидных желез сопровождается увеличением мукопротеинов сыворотки крови. Это явление можно объяснить деполмеризующим действием паратгормона на основное вещество кости. Известно, что при резорбции кости происходит не только удаление из скелета минеральных солей, но и рас-

творение органической основы костной ткани, в состав которой входят и мукополисахариды.

Изучение обмена мукополисахаридов с помощью меченой серы¹ показало, что включение этого элемента в мукополисахариды под влиянием паратгормона повышается, т. е. образование их усиливается. Действие паратгормона на обмен кальция обусловлено прежде всего нарушением обмена мукополисахаридов кости. Вначале происходит денолимеризация (разрыв связей, разукрупнение) молекул мукополисахаридов с образованием растворимых углеводных фракций, сопровождающаяся увеличением этих компонентов в крови и моче.

Другой важный фактор в действии паратгормона на кость — его влияние на окислительно-восстановительные процессы, ведущие к сдвигу реакции в сторону повышенного синтеза органических кислот, играющих важную роль в растворении кальция кости, — лимонной, или цитрата, и молочной. Введение паратгормона увеличивает содержание лимонной кислоты в костной ткани, тогда как удаление из организма парашитовидных желез заметно снижает ее образование. Гормон парашитовидных желез подавляет некоторые обменные реакции углеводов и направляет метаболизм глюкозы на образование цитрата. Лимонная кислота образует растворимые комплексы с кальцием, которые попадают в кровь и там расщепляются; так поддерживается концентрация кальция на определенном уровне.

Следовательно, паратгормон контролирует резорбцию кости. Он оказывает существенное влияние на ее химический состав, являясь одним из главных регуляторов состояния минеральных и органических компонентов скелета.

Тироксин, трийодтиронин, дийодтиронин и тиреокальцитонин вырабатываются щитовидной железой, расположенной в переднем отделе шеи. Ее вес у ребенка составляет 2 г, а у взрослого — 25—30 г. Щитовидная железа обильно снабжается кровью. Установлено, что вся кровь человеческого организма проходит через щитовидную железу за один час, т. е. в 4 раза быстрее, чем через почку.

¹ Сера входит в состав мукополисахаридов.

В 1899 г. из щитовидной железы был выделен белок тиреоглобулин, обладающий гормональным действием. Характерная особенность его состава — присутствие йода. Позднее выделили тироксин — продукт распада тиреоглобулина, оказывающий очень сильное гормональное действие, поэтому его считают основным гормоном щитовидной железы.

Гормоны щитовидной железы оказывают на организм животного разностороннее действие: стимулируют обмен жиров, белков, углеводов и минеральных веществ, ускоряют рост. Они влияют на функции центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, на активность мышц, устойчивость к инфекциям и на многие другие состояния и процессы, а также положительно действуют на регенерацию костной ткани. Хорошие результаты от применения гормона получены при лечении медленно заживающих переломов. При удалении щитовидной железы процессы костеобразования резко задерживаются. Выключение или подавление функции гормона задерживает процессы обызвествления и появления первых центров окостенения.

Имеется определенная зависимость характера воздействия больших доз тироксина от возраста: у молодых животных большие дозы тироксина оказывают стимулирующий эффект — ускоряют образование новой костной ткани, а у старых — вызывают резорбцию кости. Под влиянием тироксина ускоряется созревание костной ткани. При гипофункции щитовидной железы количество трийодтироксина снижается. Это сопровождается замедлением роста длинных трубчатых костей в результате подавления активности остеобластов и торможения процессов ossификации. Регенерация в таких случаях протекает вяло, образуется неполноценная костная мозоль.

При гиперфункции — повышенной функции щитовидной железы — происходит декальцинирующее поражение скелета, т. е. обеднение костей минеральными веществами. Специальные опыты показали, что повышенная деятельность щитовидной железы вызывает глубокие нарушения минерального обмена. Хотя содержание кальция и фосфора в крови при этом мало изменяется, скелет теряет свои минералы: большое количество кальция и фосфора выделяется с мочой и калом.

Снижение функции щитовидной железы угнетает рост

и тормозит развитие костной системы. Действие тироксина уникально в том смысле, что оно стимулирует более полное созревание костной ткани, при котором точно сбалансированы процессы, лежащие в основе обызвествления.

Тиреокальцитонин — гормон щитовидной железы, открытый в 1962 г., — обладает способностью понижать уровень кальция в крови, что имеет большое физиологическое значение. Поскольку широкому кругу читателей мало известно об этом гормоне, целесообразно остановиться на нем более подробно.

В норме концентрация кальция в крови человека и высших животных отличается высоким постоянством. До последнего времени полагали, что механизм этого явления заключается в обратной связи между интенсивностью продукции паратиреоидного гормона, выделяемого околощитовидными железами, и уровнем кальция: повышение содержания кальция приводит к усилению гормональной деятельности паращитовидных желез, повышение же сопровождается обратным явлением. Однако этот гормон действует сравнительно медленно. Если бы обмен кальция регулировался исключительно околощитовидными железами, содержание кальция претерпевало бы значительные колебания. В действительности же оно отличается поразительной стабильностью. Следовательно, в поддержании постоянного уровня кальция крови наряду с паратиреоидным гормоном должен участвовать другой фактор, обладающий более быстрым действием.

Основываясь на этих соображениях, ученые провели специальные опыты на собаках с изолированными паращитовидными и щитовидной железами. Эти опыты показали, что содержание уровня кальция в крови регулируется двумя факторами — гормоном паращитовидных желез и другим гормоном, обладающим гипокальцемическим эффектом, т. е. вызывающим понижение содержания кальция в крови. Это вещество было названо кальцитонином. Первоначально полагали, что кальцитонин вырабатывается паращитовидными железами, однако при дальнейшей проверке это предположение не подтвердилось. Экстракты из околощитовидных желез не оказывали гипокальцемического действия.

Дальнейшие опыты подтвердили наличие гипокальцемического фактора, однако вопрос о месте продукции это-

го вещества оставался открытым. Трудности в определении органа, образующего гипокальцемический гормон, объясняются анатомическими особенностями собак, поскольку у них щитовидная и паращитовидная железы имеют общее кровообращение. При раздельном изучении этих желез со всей очевидностью установлено, что гормон вырабатывает щитовидная железа.

Тиреокальцитонин — так назвали гормон, обладающий гипокальцемическим эффектом, — теперь считают одним из гормонов щитовидной железы, который вырабатывается в ней наряду с тироксипом и трийодтиропипном. Но в отличие от двух последних гормонов он не содержит в своем составе йод. Тиреокальцитонин — гормон полипептидной природы, с молекулярным весом около 3600. Таким образом, в регуляции кальцевого обмена участвуют не только паращитовидные, но и щитовидная железа.

В дальнейшем тиреокальцитонин был выделен из щитовидных желез многих животных — крыс, кроликов, морских свинок, собак, быка, оленя, обезьяны и др. У человека в норме в плазме крови его количество составляет 30—85 мкг¹ в 1 мл.

Действие тиреокальцитонина развивается очень быстро. Снижение уровня кальция после введения гормона наступает уже через 30—60 минут после внутривенных инъекций. Тиреокальцитонин в кальцевом обмене является антагонистом паратгормона. Механизм этого влияния довольно сложен. Поскольку основным фактором, регулирующим обмен кальция, считают паратиреоидный гормон, то гипокальцемию, наступающую под влиянием избытка тиреокальцитонина, можно рассматривать как результат угнетения деятельности паращитовидных желез. Однако гипокальцемический эффект тиреокальцитонина полностью сохраняется у животных с удаленными паращитовидными железами. Следовательно, эти железы не являются точкой приложения действия тиреокальцитонина.

Как показали дальнейшие исследования, место действия гипокальцемического гормона — костная ткань, и заключается оно в подавлении мобилизации кальция из депо. Тиреокальцитонин ослабляет резорбцию кости.

¹ Микрограмм — одна миллионная доля грамма.

Он не влияет непосредственно на паращитовидные железы, но способствует фиксации кальция скелетом. Особенно отчетливо это положение может быть продемонстрировано в опытах *in vitro* на тканевых культурах кости. Добавление тиреокальцитонина угнетает выход кальция из кости и способствует отложению его в ней.

Тот факт, что точкой приложения действия тиреокальцитонина является костная ткань, объясняет, почему наибольший гипокальцемический эффект отмечается в случаях гиперкальцемии, сопровождающейся усиленной резорбцией кости. Основное физиологическое значение тиреокальцитонина заключается не в понижении уровня кальция крови, а в ослаблении деминерализации кости. На основании этих представлений тиреокальцитонин начали применять в клинике, особенно он эффективен при заболеваниях, вызванных усиленной резорбцией костной ткани.

Таким образом, щитовидная железа оказывает стимулирующее влияние на обмен, рост и развитие кости.

Соматотропный гормон, или гормон роста, передней доли гипофиза оказывает глубокое влияние на обмен белков, жиров, углеводов и минеральных веществ. Он стимулирует рост большинства органов и тканей, в том числе и рост костной ткани.

Долгое время не было известно, почему одни люди высокого роста, а другие низкого, почему встречаются тучные и худые люди, страдающие жаждой или постоянно испытывающие чувство голода. Теперь известно, что эти состояния обусловлены нарушением деятельности желез внутренней секреции. Рост в значительной степени зависит от деятельности одной из желез внутренней секреции — гипофиза.

Гипофиз имеет форму крупной фасоли и весит 0,65 г. Он расположен в полости черепа и представляет собой как бы отросток мозга. Нарушение его функции может сделать человека или великаном, или карликом. Влияние на рост и развитие организма — только одна из наиболее характерных функций гипофиза. Железа вырабатывает и другие гормоны (всего девять гормонов), которые влияют на кровяное давление, выработку молока и т. д.

Влияние соматотропного гормона на рост организма демонстрируют следующие опыты. Если вводить гормон роста экспериментальным животным, то их рост очень

сильно увеличивается, иногда в 2 раза по сравнению с контрольными животными. Так, например, под влиянием ростового гормона вес крысы может достигать 900 г вместо 450 г (при этом пропорции тела сохраняются). Подобное явление иногда наблюдается у людей. Так, если в период развития организма, когда рост еще не закончен, повышается функция гипофиза и увеличивается образование гормона, то это приводит к гигантизму. Гигантами считают людей, рост которых выше 2 м.

Низкий, карликовый, рост зависит чаще всего от уменьшения выработки ростового гормона гипофизом. Карликовым считается рост менее 130 см у мужчин и 121 см у женщин.

Отставание в росте может быть вызвано и другими причинами, например нарушением деятельности щитовидной железы, врожденным нарушением развития скелета и др.

Рост длинных трубчатых костей в длину осуществляется за счет размножения хрящевых клеток эпифизарной пластинки. Но эта способность хряща исчезает при недостатке или отсутствии гормона: размер хрящевых клеток уменьшается, а основное вещество хряща обызвествляется. При введении соматотропного гормона способность к росту восстанавливается. Прекращение роста, вызванное у молодых животных удалением гипофиза, может быть устранено введением гормона роста, причем эндокринные нарушения, вызванные отсутствием других гормонов гипофиза, при этом не восстанавливаются.

Специфическое действие гормона роста на костную ткань доказано многими исследованиями. Гормон стимулирует синтез кислых мукополисахаридов кости. Удаление же гипофиза почти прекращает включение меченой аминокислоты глицина в коллаген кости. Применение соматотропного гормона при экспериментальных переломах подтверждает факт прямого действия его на кость: ростовой гормон положительно влияет при нарушениях процессов заживления переломов и ускоряет регенерацию. Соматотропный гормон оказывает существенное влияние на синтез белков в костных клетках, усиливая включение аминокислот в белковую молекулу.

Соматотропный гормон оказывает стимулирующее действие на образование костной ткани, особенно эффективное в комбинации с препаратами щитовидной железы.

Таким образом, гормон передней доли гипофиза оказывает многообразное и существенное влияние на костную систему. Одно из основных воздействий — влияние его на продольный рост костей, усиление синтеза мукополисахаридов и белков костной ткани, в обызвествлении которых участвуют гормоны щитовидной железы.

Половые гормоны условно можно разделить на две группы: эстрогены — вещества, обладающие действием фолликулярного, т. е. женского, гормона, и андрогены — мужские половые гормоны. Половые гормоны ускоряют созревание и сокращают период роста кости. Этим объясняется тот факт, что при патологическом раннем половом созревании наступает преждевременное прекращение роста, карликовость.

Эстрогены усиливают активность остеобластов, оказывая тем самым влияние на рост и оссификацию кости. При кастрации в половозрелом возрасте или после прекращения функционирования яичников повышается активность остеобластов, замедляется образование кости, усиливается резорбция и деминерализация. Опыты, проведенные с радиоактивными изотопами, показывают, что под влиянием эстрогенов ускоряется захват кальция скелетом. При введении в организм эстрогенов совместно с кальцием наблюдается увеличение минерализации длинных трубчатых костей.

У пожилых людей, у которых обычно понижена гормональная деятельность половых желез, под действием эстрогенов нормализуется фосфорно-кальциевый обмен, усиливается отложение минеральных веществ в костной ткани.

В пожилом возрасте отмечается параллелизм между уменьшением уровня половых гормонов и изменениями кости. На этом основано утверждение, что эти гормоны ответственны за старческий остеопороз. И действительно, введение эстрогенов способствовало в ряде случаев образованию кости и оказывало благоприятное действие при лечении остеопороза.

Андрогены оказывают общее анаболическое (синтезирующее) действие на организм, способствуя более активному усвоению пищевых продуктов, в результате чего создается положительный азотистый баланс. (В организме азот задерживается в больших количествах, чем выводится, в противоположность отрицательному азотисто-

му балансу.) Мужские половые гормоны в больших дозах угнетают рост хряща, задерживают процессы резорбции кости. Оптимальные дозы стимулируют рост кости, увеличивают интенсивность минерализации костной мозоли. Под действием половых гормонов повышается синтез в обмен мукополисахаридов.

Влияние половых гормонов на костную ткань особенно отчетливо выявляется в модельных опытах заживления переломов у кастрированных животных. Кастрация тормозит регенерацию, а введение соответствующих половых гормонов ускоряет процесс сращения перелома. Половые гормоны специфически влияют на перестройку кости, и их недостаток не может быть компенсирован другими факторами.

Стероидные гормоны, образуемые надпочечниками, также оказывают существенное влияние на кости. Надпочечники — небольшие конусообразной формы железы, расположенные над почками. Вес их у взрослого человека составляет от 3 до 12 г. Каждый надпочечник состоит из наружного слоя — коркового и внутреннего — мозгового. Строение и функции коркового и мозгового слоев различны. Корковый слой надпочечника выделяет гормоны, называемые кортикостероидами. Мозговое вещество надпочечников выделяет в кровь адреналин. Нарушение деятельности надпочечника приводит к тяжелому заболеванию, известному под названием болезни Иценко—Кушинга. Наиболее характерный ее признак — остеопороз, вызываемый нарушением нормального обмена костной ткани. В этом случае он обусловлен разрушением белкового компонента кости в результате повышенного выделения гормонов — глюкокортикоидов. Опыты на животных подтвердили влияние гормонов коры надпочечников на деминерализацию кости. Длительное лечение стероидами иногда вызывает общий остеопороз, разрушение позвоночника, самопроизвольные переломы, а также угнетает заживление переломов.

В опытах с мечеными атомами показано тормозящее действие кортизона на синтез органических веществ кости — коллагена и мукополисахаридов; он понижает скорость включения минеральных компонентов в кость. Данные о снижении мукополисахаридов кости под действием кортизона в определенной степени раскрывают механизм развития остеопороза при болезни Иценко—Кушинга. По-

сколько известно, что кислые мукополисахариды связывают ионы кальция, нарушения в обмене мукополисахаридов приводят к деминерализации кости.

Приведенные здесь данные свидетельствуют о том, что и стероидные гормоны оказывают регулирующее влияние на костную систему.

Нормальная жизнь костной ткани — сочетание двух противоположных процессов — построения и растворения костного вещества. Процессы растворения кости заключаются не только в деминерализации костной ткани, т. е. растворении и вымывании неорганических веществ, но и в разрушении органической ее основы. После деминерализации органические компоненты также подвергаются разрушению. В процессе резорбции кости большую роль играет распад коллагена. Существует мнение, что первичное действие гормонов на резорбцию костей может быть обусловлено изменениями в обмене коллагена. Как в нормальных, так и в патологических условиях резорбция кости находится под гормональным контролем, который осуществляется через химические изменения в коллагене (табл. 3).

Данные, приведенные в таблице, показывают влияние различных гормонов на образование и резорбцию кости.

Таблица 3

Влияние некоторых гормонов на построение и резорбцию кости

Гормон	Образование кости	Резорбция кости
Паратиреоидный	+	++
Тиреокальцитонин	±	--
Тироксин:		
физиологический уровень	+	+
гипертиреоидный уровень	-	++
Соматотропин	++	+
Кортикостероиды	--	±

Примечание. + стимулирующее влияние; — ингибирующее влияние; ± без влияния или противоречивый результат; ++ и -- более сильный эффект чем + или —.

Паратгормон и тиреокальцитонин имеют противоположное действие. Наиболее сильный эффект резорбции имеют тироксин и паратиреоидный гормон.

После открытия специальных оргanelл клетки — лизосом — становятся более понятными и механизмы резорбции кости под действием гормонов.

Лизосомы

Изучение структуры клетки при помощи электронного микроскопа и ее функции методами биохимии позволило установить многие детали жизнедеятельности клетки. Доказано, например, что митохондрии осуществляют энергетические превращения, а более мелкие оргanelлы — рибосомы служат центрами образования ферментов.

Лизосомы — клеточные структуры, открытые сравнительно недавно. Бельгийский ученый де Дюв, с именем которого и связано это открытие (1955 г.), в одной из первых своих работ назвал лизосомы «мешками самоубийц». Этим он подчеркнул их способность переваривать клетку (они могут выполнять и другие функции). Следует подчеркнуть, что новое направление, возникшее в науке в связи с исследованием лизосом, является развитием представлений генерального русского микробиолога И. И. Мечникова о внутриклеточном пищеварении.

Лизосомы, впервые обнаруженные в клетках печени, встречаются во всех животных клетках, особенно они многочисленны и крупны в лейкоцитах, основная функция которых — переваривание. В лизосомах сосредоточены многие ферменты, известные под общим названием «кислые гидролазы», так как они проявляют свое действие в кислой среде.

Таким образом, лизосомы образуют внутриклеточную систему, направленную на разрушение (переваривание) внутриклеточных структур.

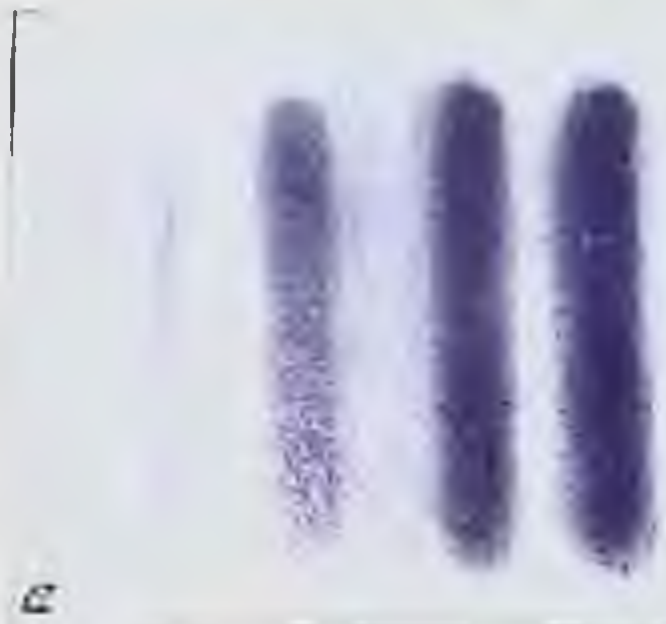
Согласно представлениям де Дюва, лизосома наполнена активными переваривающими ферментами. До тех пор, пока целостность лизосомной мембраны не нарушена, переваривание субстратов ферментами сосредоточено внутри лизосом. Однако после разрыва мембраны ферменты выходят из лизосомы, действуют на цитоплазму, что приводит нередко к полному перевариванию клетки.

Сейчас установлено, что вредное действие на организм различных факторов — токсинов, излучений, гипоксических состояний и т. д. — приводит к изменениям в тканях через лизосомальный аппарат клетки. При этом определенные участки клетки отграничиваются, и в эти зоны изливается содержимое лизосом. Под действием гидролаз данные участки клетки подвергаются разрушению и затем удаляются из нее.

При рассмотрении биохимических особенностей лизосом обращают внимание два обстоятельства — ферментативная характеристика и состояние мембран. Большая часть работ по изучению химического состава лизосом посвящена исследованию ферментного набора. В 1955 г. с лизосомами связывали лишь пять ферментов — кислую фосфатазу, кислую рибонуклеазу, катепсин, кислую дезоксирибонуклеазу и β -глюкуронидазу. В настоящее время количество лизосомальных ферментов превышает три десятка, и это число продолжает увеличиваться.

Лизосомы разных видов животных и разных тканей значительно отличаются по своему ферментативному спектру. Однако у всех лизосом optimum активности ферментов расположен в кислой зоне. Обычно активность кислых лизосомальных гидролаз находится в скрытом, или латентном, состоянии. Лишь при определенных условиях происходит освобождение и активация ферментов. Латентность лизосомальных ферментов определяется свойствами окружающих их мембран, состоящих из белков и липидов. Этим веществам принадлежит решающая роль в функционировании лизосом.

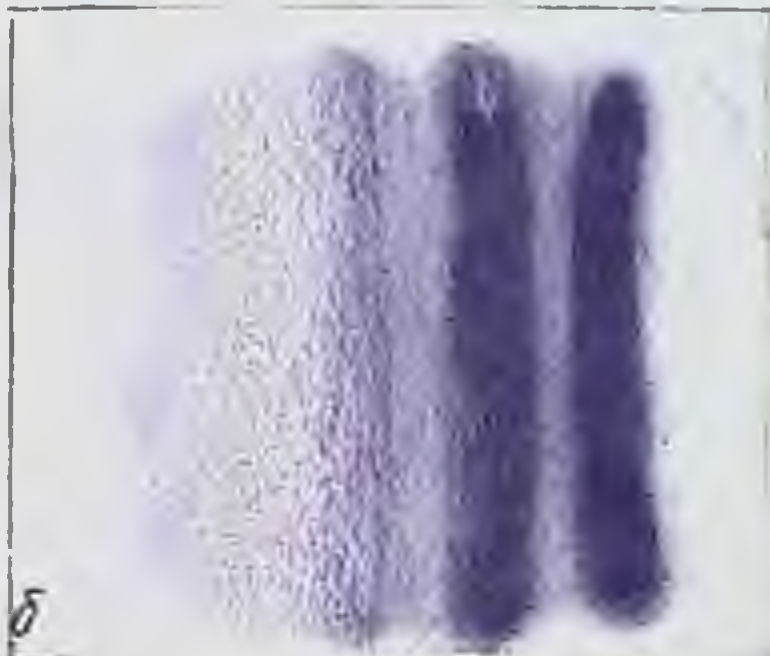
Изучение лизосомальных ферментов костной ткани показало, что в лизосомах костных клеток содержится более 10 гидролитических ферментов (вероятно, их число значительно больше). Под их действием осуществляются процессы распада органических и неорганических компонентов кости. Обнаружение в костных клетках галактуронидазы и коллагеназы свидетельствует о важной роли лизосом в расщеплении мукополисахаридов и деструкции коллагена. Процессы резорбции (растворения) кости теснейшим образом связаны с деятельностью лизосом. Высвобождение лизосомальных ферментов наблюдается при действии физических факторов — при замораживании и оттаивании, изменении рН, ионной силы, облучении ультрафиолетовыми лучами, при γ -облучении, действии



a



b



c



d



e



f

Изоферменты лактатдегидрогеназы (ЛДГ) кости кролика в процессе заживления перелома (*a*, *b*, *c*, *d*) и при остеолатризме (*e*, *f*)
a — нормальная кость;

b, *c*, *d* — костная мозоль на 14, 21 и 60 день после перелома. (соотношение отдельных форм ЛДГ в процессе регенерации не изменяется);

e — нормальная кость; низкое содержание ЛДГ₁ и ЛДГ₂ (слабо окрашенные полосы), высокое содержание ЛДГ₃ и ЛДГ₄ (интенсивно окрашенные полосы);

f — кость больного кролика после введения латирогена; значительное увеличение ЛДГ₁ и ЛДГ₂.

а



б



**Мукополисахариды костной ткани
в процессе заживления перелома**

а — нормальная кость — малое содержание кислых мукополисахаридов, выявляемое по красно-фиолетовому окрашиванию;

б — на 7 день после перелома — значительное содержание кислых мукополисахаридов;

в — на 22 день после перелома в костной мозоли происходит уменьшение количества кислых мукополисахаридов.

в

ультразвука, а также под влиянием химических и биологических агентов, изменяющих структуру мембран без ее разрыва. В настоящее время известно много факторов, которые влияют на мембрану лизосом, — лабильзирующих (ослабляющих прочность мембраны) и стабилизирующих (укрепляющих). К таким факторам могут быть отнесены гормоны, витамины, некоторые катионы и т. д.

Говоря о влиянии лизосомальных ферментов на костную ткань, необходимо осветить известный факт повышения ломкости костей при гипервитаминозе А. В опытах на животных показано, что под влиянием витамина А лизосомальные мембраны повреждаются, из лизосом освобождаются кислые гидролазы, подвергаясь расщеплению основные органические компоненты костного матрикса. Кость утрачивает механическую прочность, в результате чего возникают самопроизвольные переломы.

Некоторые гормоны оказывают также влияние на состояние мембран костных клеток. Наибольшее лабильзирующее действие оказывают паратиреоидный гормон и тироксин, тогда как тирокальцитонин предотвращает резорбцию кости. Лизосомы вовлекаются в многочисленные патологические процессы, что обусловлено их универсальной ролью в жизнедеятельности организма. В настоящее время трудно представить развитие какой-либо болезни без непосредственного участия в нем лизосом. Они выполняют роль первого исполнителя в явлениях воспаления, дистрофии и деструкции клеток.

Действие паратиреоидного гормона, вызывающее резорбцию кости, скорее всего связано с влиянием его на мембраны лизосом, освобождением ферментов, растворяющих минеральные и органические вещества кости, и созданием условий для действия лизосомальных ферментов. Отличительная черта этих ферментов в том, что они проявляют наибольшую активность в условиях кислой среды. Одно из проявлений действия паратгормона — усиление образования органических кислот. Противоположным действием обладают тирокальцитонин и стероидные гормоны: они подавляют резорбцию, предотвращают растворение кости благодаря стабилизации лизосомальных мембран и уменьшению активности кислых гидролитических ферментов.

Все сказанное свидетельствует о большом влиянии различных гормонов на обмен веществ кости. Это можно

лишний раз продемонстрировать на примере основного белка кости — коллагена.

1. Кортизон уменьшает синтез коллагена кости.

2. Тиреокальцитонин задерживает распад коллагена и резорбцию кальция кости.

3. Паратиреоидный гормон влияет на резорбцию кальция кости и на коллаген, а также на увеличение образования и освобождение ферментов, обладающих коллагенолитической активностью.

4. Троксин вызывает распад коллагена кости.

5. При лечении соматотропными гормонами увеличивается скорость синтеза коллагена и усиливается положительный баланс кальция.

Помимо перечисленных выше принципов регуляции обмена костной тканью биологически активными веществами существуют еще закономерности, связанные с явлениями суточной периодичности. В последние 15—20 лет резко возросло количество исследований, посвященных изучению так называемых биологических ритмов у живых существ. На протяжении суток происходит множество ритмических изменений в растениях и животных. Меняется химический состав, температура, двигательная активность. Листья многих растений совершают суточные движения; со временем суток, как правило, согласовано открывание и закрывание цветов и т. д.

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что периодичность — характерное свойство самых разнообразных процессов, которые происходят в живых организмах. Жизнь сложного организма в значительной степени определяется тем, насколько совершенно осуществляется согласование различных периодических процессов, например согласование суточного ритма двигательной активности и химизма крови. Не-видимому, одна из главных функций внутренних часов высших животных — согласование, настройка разных периодических процессов на один лад. Нарушение согласования является, возможно, причиной многих болезней. Можно указать на несколько моментов, обусловивших повышенный интерес исследователей различных профилей к изучению суточной и циркадной¹ периодичности в осуществлении жизненных процессов.

¹ Циркадный, или околосуточный, ритм имеет период меньше или больше 24 часов (23—25 часов).

Во-первых, суточному ритму подчинен большой круг биохимических, физиологических и морфологических показателей жизнедеятельности растительного и животного организма — ферментативная активность, синтез РНК и ДНК, секреция гормонов, чувствительность к различным препаратам, активность передвижений, температура тела, деление клеток и другие процессы.

Во-вторых, ритмы присущи как многоклеточным, так и одноклеточным организмам; и способность измерять время с помощью «биологических часов» является их врожденным свойством. Цикличность биологических процессов на протяжении суток — одно из приспособлений, обеспечивающих эффективный уровень работы различных систем организма. Важную роль в осуществлении суточных ритмов приписывают цитоплазме клеток. Это, возможно, обусловлено периодической доступностью субстрата действию ферментов.

Проблема суточных ритмов и их регуляции в жизнедеятельности организма имеет не только теоретическое значение. В настоящее время этим вопросам отводится значительное место в медицинских исследованиях. Действительно, если организм представляет собой систему, характерной чертой которой являются биологические ритмы, то при развитии патологических состояний может возникнуть рассогласование ритмов отдельных функций. Вполне возможно, что расстройство ритмов усугубляет патологические процессы. Лечебные воздействия, имеющие своей целью нормализацию функций организма, очевидно, должны проводиться с учетом их ритмичных изменений. Видные специалисты этой области считают, что в медицине должно войти понимание ритмичной природы большинства физиологических функций в норме и патологии. Анализ биоритмов улучшает постановку диагноза и повышает эффективность лечения. Необходимо считаться с периодическими колебаниями чувствительности органов к различным лекарствам.

Обменные процессы в костной ткани также подвержены суточной периодичности. Так, интенсивность синтеза коллагена, новообразование и резорбция кости меняются в течение суток.

Витамины

Другим примером веществ, регулирующих обмен костной тканью, являются витамины. Витамины — сложные органические соединения различного строения, синтезируемые растениями, микроорганизмами и частично животными. Химические, физические и физиологические свойства отдельных витаминов столь различны, что им нельзя дать общее определение. Витамины объединены в отдельную группу по признаку их абсолютной необходимости для сложного организма человека и животных в качестве составной части пищи.

В количественном отношении потребность в витаминах очень небольшая, однако роль их исключительно важна. Если в среднем человек потребляет за день около 600 г (в пересчете на сухой вес) питательных веществ, то витамины составляют всего 0,1—0,2 г. Отсюда очевидно, что витамины выполняют каталитические функции.

Заболевания, вызванные отсутствием витаминов в пище, были известны еще в древние времена. Заболевание цингой давно известно среди мореплавателей и путешественников, длительное время находящихся без свежей пищи. Заболевание бери-бери издавна распространено среди населения Японии и других стран Восточной Азии, питавшегося полированным рисом. Причины таких заболеваний объяснялись по-разному. Одни считали, что эти болезни вызываются микроорганизмами, по мнению других причина заключалась в неполноценности питания. Было также замечено, что изменение диеты, употребление свежих продуктов, особенно растительного происхождения, быстро излечивало больных. Эти наблюдения заставили ученых многих стран глубже изучать роль питания в здоровье человека. К числу таких исследований нужно отнести и опыты русского ученого Н. И. Лунина, который произвел свои замечательные работы по кормлению мышей натуральным и искусственным молоком.

В результате этих опытов Н. И. Лунина пришел к выводу, что для нормальной жизни мышей кроме белков, жиров, углеводов и солей необходимы еще какие-то важные питательные вещества, которые содержатся в естественном и отсутствуют в искусственном молоке. В 1890-е годы опыты Н. И. Лунина подтвердил другой отечественный ученый — С. А. Сосни. Однако существова-

ные пятой группы веществ (витаминов), необходимых для питания человека и животных, было признано лишь в начале XX в.

В 1912 г. польский ученый Казимир Функ выделил из рисовых отрубей в кристаллическом виде вещество, которое в ничтожно малых количествах излечивало больных голубей от полиневрита. Это заболевание напоминает болезнь бери-бери у человека и вызывается той же причиной — питанием полированным рисом.

Функ подверг химическому анализу выделенное им вещество и нашел, что оно состоит из углерода, водорода и азота. Ученый предположил, что основное значение здесь имеет азот, точнее, соединение азота с водородом, так называемая аминогруппа. Поэтому он назвал это вещество «витамином». «Вита» в переводе с латинского языка означает жизнь, «амин» — азотсодержащая группа. В 1914 г. Функ предложил назвать болезни, возникающие у человека и животных при недостатке или отсутствии в пище витаминов, авитаминозами.

В настоящее время можно говорить о витаминологии как о научной дисциплине, включающей химию, биологию, физиологию и фармакологию витаминов, клинику авитаминозов и раздел, посвященный изучению результатов применения витаминов.

Присутствие витаминов в организме обуславливает правильный его рост и развитие, способствует повышению сопротивляемости организма к неблагоприятным условиям внешней среды. Витамины необходимы для восстановления тканей и клеток после травм и операций. Они оказывают влияние на деятельность многих систем, в том числе и костной.

Если жиры, белки и углеводы нужны организму для получения энергии, то витамины необходимы для особых целей (как теперь установлено, каталитических или ферментативных). Оказалось, что многие ферменты не могут выполнять свою функцию без витаминов. Некоторые ферменты содержат витамины, синтезировать которые сам организм не может. Поэтому если витамины не поступают в организм человека или животного с пищей, то задерживается синтез необходимых ферментов и нарушается нормальный ход обменных процессов. Вначале роль витаминов была известна мало, и их называли по буквам латинского алфавита А, В, С, D, Е и т. д. Постепенно от-

крывались все новые витамины, и их стали делить на жирорастворимые и водорастворимые. К жирорастворимым относятся витамины А, D, E и K, к водорастворимым — все остальные, известные в настоящее время.

В организме человека витамины, за исключением А и D, не синтезируются. Витамин А образуется из так называемого провитамина — каротина — под влиянием особого фермента, а витамин D — тоже из провитамина эргостерина или гирохолестерина под влиянием ультрафиолетовых лучей солнца. Все остальные витамины поступают в организм человека только с пищей в готовом виде.

Остановимся более подробно на тех витаминах, которые оказывают непосредственное влияние на костную ткань, к ним относятся витамины А, С и D.

Витамин А имеет большое значение для нормального роста и развития скелета, он оказывает свое действие непосредственно на скелет и через нервную систему. При пониженном содержании этого витамина происходит утолщение костей и изменение их формы. Существенные изменения наступают в костях черепа. Утолщение костей черепа сужает отверстие, через которое проходят черепно-мозговые нервы, и сдавливает их. То же наблюдается и в других костях. Так, например, стенки длинных трубчатых костей утолщаются, а костно-мозговой канал сужается. Воздействие витамина А на скелет определяется специфическим влиянием его на активность остеобластов и остеокластов. При недостаточном поступлении витамина А в организм тормозится синтез мукополисахаридов и нарушается нормальная минерализация кости. Это демонстрируют опыты с радиоактивными изотопами серы и фосфора. Включение их в кость существенно замедляется. Недостаток витамина А в пище задерживает рост костей, а искусственно вызванные переломы заживают в таких условиях медленно.

Иногда наблюдаются случаи острого отравления избыточными количествами витамина А. Обычно это происходит у северных народов, потребляющих большое количество печени полярных животных. Острые отравления витамином А вызывают головную боль, рвоту, чрезмерное утомление и раздражительность, иногда наблюдается шелушение кожи. Хронический избыток витамина А чаще всего наблюдается у маленьких детей, которые употребляют в течение длительного времени повышенные дозы

витамина. В этих случаях усиливается клеточная активность, что приводит к чрезмерной деструкции кости, истончению ее и нарушению повообразования костной ткани. Нарушается рост кости, появляются кровоизлияния.

Действие избыточных количеств витамина А на кости обусловлено влиянием на лизосомы. Он уменьшает прочность мембран лизосом; содержащиеся в них ферменты выходят в окружающую среду и разрушают основные компоненты кости, вызывая ее деструкцию.

На многочисленных опытах по изучению влияния витамина А на целостный организм ученые убедились, что существует тесная взаимосвязь между деятельностью основных желез внутренней секреции и витамином А. Так, при А-авитаминозе снижается выработка половых гормонов, уменьшается образование тиреотропного гормона гипофизом. Установлена непосредственная взаимосвязь между продукцией кортикостероидов и витамином А.

Витамин С, или аскорбиновая кислота, — самый популярный. О его общем действии на организм достаточно хорошо известно современному человеку. Значительно меньше знают о его влиянии на костную систему.

Образование костей — сложный процесс, в котором взаимодействуют многие биохимические и физико-химические реакции. Для новообразования кости необходимо синтезировать органическую основу, сформировать коллагеновые волокна, осуществить их минерализацию. Во всех этих процессах важную роль играют остеобласты. Они производят мукополисахариды и коллаген, который затем переходит в коллагеновые волокна, процесс формирования которых находится в тесной зависимости от содержания витамина С.

Аскорбиновая кислота необходима для функционирования коллагенообразующих клеток — остеобластов. Недостаток ее в организме вызывает нарушение синтеза коллагена. Кроме того, аскорбиновая кислота обеспечивает нормальную проницаемость капилляров. Многочисленные опыты показали, что недостаток этого витамина приводит к торможению заживления ран и переломов.

При С-авитаминозе возникают специфические изменения в костной системе. Как в плоских, так и в трубчатых костях происходит разрежение костных структур. Особенно резко разрежены участки усиленного отложения нового костного вещества. В зонах усиленной перестройки

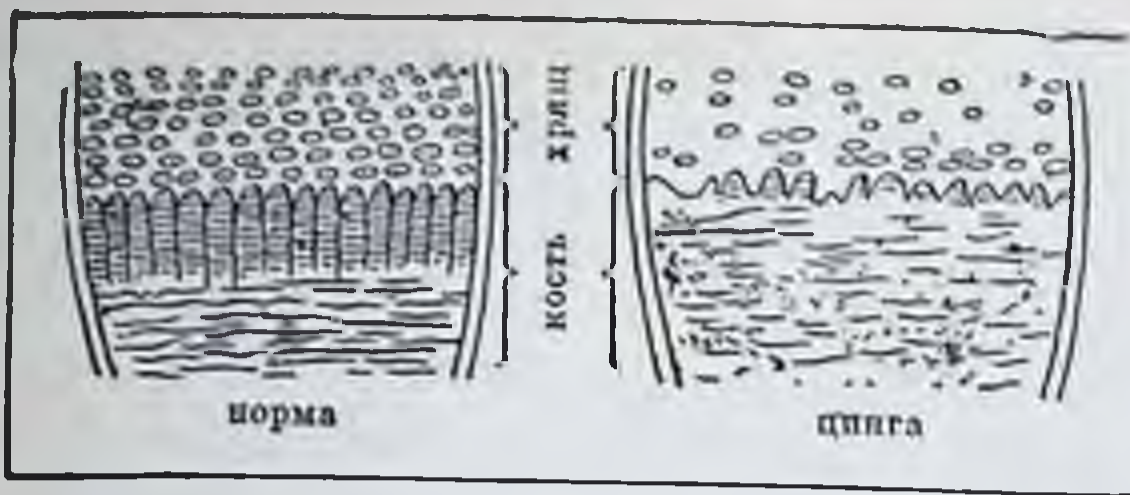


Рис. 26. Нарушение образования кости при скорбуте

происходит ускоренное разрежение кости, а новообразование задерживается. Нередко происходят внутренние переломы, сопровождающиеся кровоизлияниями в костномозговое пространство. При С-авитаминозе пролиферация и дифференциация клеточных элементов кости задерживаются, но процесс обызвествления вновь образованной костной ткани идет нормальным темпом (рис. 26).

При дефиците аскорбиновой кислоты уменьшается скорость синтеза РНК и коллагена и, следовательно, образование белковых веществ уменьшается. При отсутствии аскорбиновой кислоты нарушается общий механизм, от которого зависит биосинтез белков, ферментов, мукополисахаридов, существенно влияющий на химическую, морфологическую и функциональную специализацию элементов соединительной и, в частности, костной ткани. Аскорбиновая кислота в значительной степени определяет нормальное функционирование надпочечников; недостаток этого витамина нарушает их деятельность.

Витамин D имеет большое значение для нормального развития скелета. Иногда этот витамин называют «антирахитическим». Такое название возникло потому, что при его отсутствии в организме развивается рахит (от греческого слова «рахис» — позвоночник).

В настоящее время установлено, что под влиянием ультрафиолетовых лучей солнца и кварцевой лампы в организме вырабатывается витамин D из провитаминов. Вот почему дети, бывающие достаточно на солнце или облучаемые кварцевой лампой, рахитом не болеют, а больные излечиваются.

Клиническая картина рахита известна с давнего времени. Ее подробное описание было дано в 1650 г. Массовое заболевание детей рахитом наблюдалось в Англии

во время промышленной революции. С тех пор его называют еще «английской болезнью». Важнейший признак этого авитаминоза — поражение костей всего скелета. Вследствие того что в костях не откладываются минеральные соли, в частности фосфорнокислый кальций, они становятся мягкими. Под влиянием веса тела ноги искривляются внутрь в виде буквы X или наружу в виде буквы O.

Наблюдаются нарушения в костях черепа, позвоночника и ребер. У ребенка, больного рахитом, длительное время не зарастают роднички, увеличены теменные и лобные бугры, зубы прорезаются поздно, иногда искривляется позвоночник, на костно-хрящевой границе ребер появляются утолщения — рахитические четки. Их можно увидеть на грудной клетке в виде цепочки по костно-хрящевой границе ребер. При рахите дети, как правило, худые, ноги у них кривые, голова и живот большие. Все это сказывается на общем развитии ребенка.

При рахите кости подвергаются сильной деминерализации. Химический состав костей здоровых и больных рахитом детей значительно отличается по содержанию минеральных веществ. Содержание зольных веществ в % к сухому весу кости у здоровых составляет 56—60; у больных рахитом 22—32.

От недостатка витамина D страдают не только дети, но и взрослые, но значительно реже. Остеомаляция (размягчение костей) — заболевание, связанное с недостаточностью витамина D у взрослых, чаще наблюдается у женщин во время беременности или сразу же после родов. При этом заболевании кости легко искривляются.

Остеопороз — другое проявление авитаминоза D у взрослых, при котором наблюдается разрежение костной ткани. Кость приобретает чрезмерную пористость вследствие рассасывания костного вещества и увеличения существующих полостей.

Дефицит витамина обуславливается недостатком ультрафиолетовых лучей, а также другими факторами, например нарушением соотношения между кальцием и фосфором в пище, нарушением всасывания минеральных веществ в связи с заболеванием кишечника и почек. При недостатке ультрафиолетовых лучей имеет значение как количество, так и спектральный состав лучей. Нормальный солнечный спектр только в своей коротковолновой

части содержит лучи, вызывающие образование витамина D. Загрязненная атмосфера промышленных городов затрудняет действие солнечного света, так как поглощает его ультрафиолетовую часть. Оконное стекло тоже поглощает активный свет. Таким образом, жители больших городов чаще испытывают недостаток витамина D, что сказывается на состоянии скелета, особенно в процессе его роста.

Регуляция обмена фосфора и кальция — веществ, столь необходимых для нормального развития скелета, — осуществляется витамином D через паращитовидные железы. А их деятельность находится в прямой зависимости от содержания кальция в крови: активность паращитовидных желез тем ниже, чем выше уровень кальция в крови. При рахите в кишечнике ухудшается абсорбция кальция и содержание его в крови понижается. Это вызывает повышенную деятельность паращитовидных желез, и количество кальция в крови стабилизируется на определенном уровне за счет резервов организма. Одновременно с этим нарушается резорбция фосфора почками, что приводит к большой потере фосфатов (этим объясняется понижение уровня фосфора в крови).

Между витамином D и паращитовидными железами существует неразрывная связь: при рахите объем и вес паращитовидных желез увеличиваются, а при введении больших доз витамина D — уменьшаются. Этот витамин и паратероидный гормон обладают одним общим свойством — повышать абсорбцию кальция из кишечника. Их различает только быстрота и сила действия. Витамин D действует на резорбцию кальция гораздо интенсивнее, чем паратероидный гормон.

В случаях введения токсических доз витамина D происходит повышение основного обмена за счет стимуляции деятельности щитовидной железы под влиянием тиреотропного гормона гипофиза. Мужской половой гормон способствует развитию рахита, женский — оказывает антирахитическое действие. Таким образом, существует определенная взаимосвязь между витамином D и важнейшими железами внутренней секреции, прежде всего паращитовидными железами.

При беременности и кормлении грудью необходимо увеличить поступление в организм витамина D. Так как потребность в нем возрастает у беременных на 50%, этот

витамины особенно необходим осенью и зимой в условиях недостаточного солнечного облучения. Прием избыточного количества витамина вызывает тяжелые осложнения в результате развития гипервитаминоза.

Раньше рахит был распространен повсеместно. В настоящее время тяжелые формы рахита встречаются редко. Однако умеренная форма рахита и сейчас довольно распространено явление.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что образование, рост и развитие кости — чрезвычайно сложный процесс, регулируемый гормонами и витаминами, которые, как часовые, зорко следят за правильностью биохимических реакций во всей костной системе.

РАДИАЦИЯ ВЛИЯЕТ
НА КОСТНУЮ ТКАНЬ

Изучение влияния ионизирующих излучений на организм — одна из важных задач современной биологии. Интерес к этой проблеме заметно возрос за последние годы. Объясняется это широким применением атомной энергии в различных отраслях промышленности, техники, биологии, медицины и т. д.

Исследования биологического действия ионизирующего излучения на живой организм начались в конце прошлого столетия, вскоре после открытия лучей Рентгена, радия и явления радиоактивности. Последние 15—20 лет ознаменовались особенно напряженной работой в этой области. Изучение биологического действия ионизирующего излучения связано с другими важными биологическими задачами — исследованием роста и старения организма, возникновения злокачественных опухолей и т. д. В настоящее время эта проблема интересует не только биологов и врачей, но и других специалистов, причастных к использованию атомной энергии в разных областях жизни. Это — инженеры-проектировщики, строители атомных электростанций, научные сотрудники, работающие с радиоактивными веществами, и другие специалисты, по роду своей профессиональной деятельности соприкасающиеся с вопросами биологического действия ионизирующих излучений.

Особенно возрос интерес к изучению патологии лучевых поражений костной системы. Интенсивно исследуются функциональные и структурные изменения в костной ткани после внешнего и внутреннего облучения организма различными видами ионизирующих излучений.

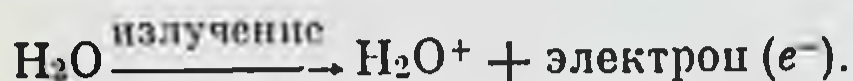
Под термином «ионизирующие излучения» следует понимать разные по физической природе виды излучений,

обладающих высокой энергией и близким характером химического и биологического действия на живые организмы. Различают два вида ионизирующих излучений — электромагнитные (к ним относятся рентгеновские лучи и гамма-излучение) и излучения разного рода ядерных частиц (альфа- и бета-частицы, протоны и нейтроны).

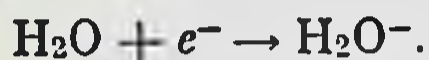
Механизм поглощения энергии разных по своей физической природе излучений (рентгеновских и гамма-квантов, заряженных частиц, нейтронов) не одинаков. Но в конечном счете он сводится к возникновению в поглощающей среде ионов и возбужденных молекул¹. Эффект ионизации, который свойствен всем видам излучений, упомянутым выше, позволяет отнести их к одной категории — ионизирующим излучениям. Чтобы понять механизм их биологического действия, необходимо прежде всего выяснить первоначальные физико-химические и биохимические сдвиги, возникающие в облученном организме.

Воздействие ионизирующего излучения на животный организм начинается с действия ионизации.

Поскольку вода является главной составной частью всех живых организмов, радиобиологов прежде всего заинтересовали процессы, идущие в воде и водных растворах под влиянием ионизирующего излучения. Их последовательность можно представить следующим образом. Нейтральная молекула воды под действием ионизирующего излучения теряет электрон и превращается в положительный ион:



Освободившийся электрон внедряется в другую нейтральную молекулу воды и превращает ее в отрицательный ион:



Ионы H_2O^+ и H_2O^- очень неустойчивы; этим они отличаются от ионов H^+ и OH^- , образующихся при диссоциации молекул воды. Расщепляясь, они образуют свободные радикалы:



(точкой обозначен свободный радикал).

¹ Возбужденными молекулами называют такие молекулы, которые при столкновении с ионизирующей частицей приобретают избыточную энергию в результате перемещения электронов на оболочках атомов.

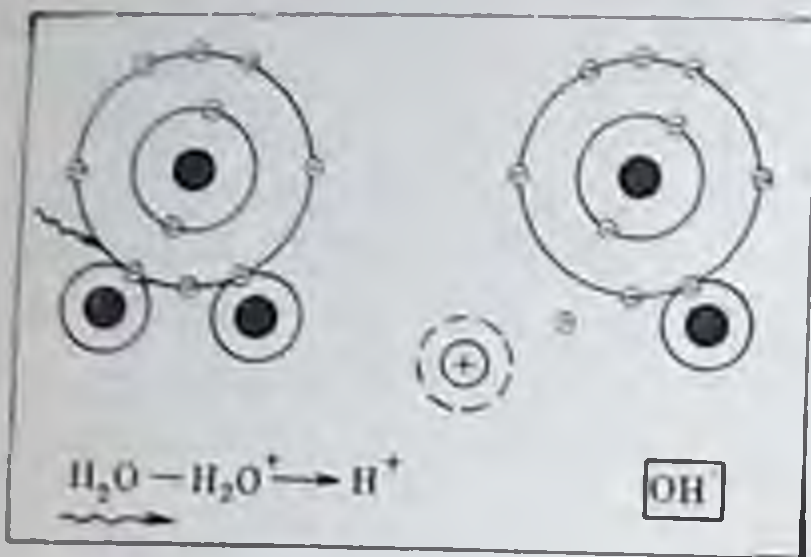


Рис. 27. Схема образования свободного радикала

Схематически процесс образования свободного радикала OH^\cdot представлен на рис. 27. В молекуле воды один атом кислорода соединен с двумя атомами водорода. При ее ионизации отщепляется один электрон и ион воды H_2O^+ разлагается на протон и радикал OH^\cdot .

Таким образом, эффект ионизации заключается в электрическом взаимодействии заряженной частицы с электроном. Атом или молекула, теряя электрон, приобретает положительный заряд. Положительный ион вместе с оторвавшимся электроном образует пару ионов. На это затрачивается только часть энергии ионизирующей частицы. Полная передача ее энергии сопровождается образованием многих пар ионов. Первичные радиохимические процессы возникают в тканях только по следу пролетающей ядерной частицы. Физико-химическая стадия действия ионизирующего излучения на поглощающую среду завершается образованием свободных радикалов. В следующей стадии — химической — свободные радикалы реагируют с растворенными в воде веществами.

Вторая особенность ионизирующих излучений — их проникающая способность. Наибольшей проникающей способностью обладают рентгеновские и гамма-лучи, наименьшей — альфа-частицы.

При внешнем облучении альфа-излучателями поражается только поверхностный слой кожи глубиной 1—2 мм. Бета-частицы углубляются в мягкие ткани на 1 см и более. Гамма-лучи и рентгеновские лучи способны проходить через все ткани человеческого организма, оказывая общее лучевое воздействие.

Действие понижающей радиации на организм

Понижающие излучения могут прямо или косвенно влиять на структуру химических веществ, вызывать их окисление или восстановление, деструктуризацию, отщеплять различные группировки и т. д. Само по себе воздействие понижающих излучений даже в дозах, вызывающих тяжёлый патологический процесс, субъективно не ощущается. В отличие от видимого света и тепла понижающее излучение не обнаруживается органами чувств. Человек может находиться в зоне действия излучения и не знать этого, если не воспользуется сигнальными приборами.

Было бы ошибочным думать, что действие понижающей радиации на живые организмы и их ткани во всех случаях оказывает губительное действие. Известно, что все живое на Земле постоянно подвержено действию понижающего излучения. Жизнь на Земле возникла в этих условиях и развивалась от более простых форм к более сложным.

Человек в обычных условиях облучается от внешних и внутренних источников. Естественный фон складывается из космических лучей, излучений находящихся в земной коре радиоактивных веществ, содержащегося в воздухе радона, а также из излучений радиоактивных веществ, попадающих внутрь организма. В теле человека находятся следующие радиоактивные вещества: калий, углерод, уран, радий и др. Следует отметить, что почти 100% находящегося в организме радия содержится в костях. В естественных условиях человек за время своей жизни получает общую дозу облучения в 5—7 рентген. К этой дозе человек за время существования жизни на Земле приспособился, и у современной науки нет убедительных доказательств вредного действия такой дозы на организм. Повышение уровня радиоактивного фона оказывает вредное действие, поэтому на Земле необходимо сохранять естественный уровень облучения и предупреждать любые возможности его повышения.

Таким образом, незначительные дозы понижающей радиации безвредны и в некоторых случаях (например, радоновые ванны) оказывают положительное действие на организм. В то же время десятки рентген вредно влияют на гепатический аппарат клетки, а несколько сотен рентген будут представлять смертельную опасность для

человека, вызывая рассогласованность биохимических процессов и глубокое нарушение обмена веществ.

Первые высказывания о влиянии ионизирующих излучений, в частности рентгеновских лучей, на обменные процессы живых организмов относятся к 1896 г. Их сделал русский физиолог Р. И. Тарханов. Ученый провел и опубликовал результаты одного из первых радиобиологических исследований по влиянию x-лучей на нервную систему. Он высказал предположения о действии лучей Рентгена на обмен веществ сложных организмов.

В 1910 г. и в последующие годы русский исследователь М. И. Неменов указывал на роль обменных процессов в поражающем действии ионизирующих излучений.

В наше время ионизирующие излучения используются очень широко. Трудно назвать отрасль науки или промышленности, в которой бы не применялись эти излучения в том или ином виде. Одновременно расширялся и углублялся фронт исследований влияния проникающих излучений на живые организмы.

Благодаря использованию электронной микроскопии, эффекта парамагнитного резонанса и многих других методов появилась возможность проникнуть в тайны живых клеток. Это в свою очередь помогло установить роль обменных нарушений, возникающих при действии ионизирующей радиации на организм, которые ведут его к гибели. Рассмотрим с этой целью случай, имевший место в одной из клинических больниц Москвы 9 июня 1960 г.

Вот выдержка из регистрационного журнала: «В 16 часов 40 минут был доставлен больной Б. 19 лет, лаборант радиобиологической лаборатории. 8 июля 1960 г. в 20 часов с целью самоубийства (мысль о котором возникла в связи с неблагоприятными отношениями в семье) Б. взял из заводской лаборатории гамма-дефектоскопии герметически закрытый алюминиевый патрончик, наполненный радиоактивным цезием (Cs-137) активностью 10 г-эквивалентов. В течение 5 часов больной носил капсулу с активным веществом в левом кармане брюк, а затем в течение 15 часов перемещал ее под одеждой вокруг живота и спины. В результате дозиметрического анализа установлено, что больной подвергся неравномерному внешнему облучению гамма-квантами».

После непродолжительной первичной реакции в течение первых полутора суток общее состояние больного

было удовлетворительным. Ухудшение наступило на третий день, оно неуклонно прогрессировало, и, несмотря на разнообразную и рациональную помощь, больной погиб на 18-е сутки.

Что же произошло с этим больным? Что предшествовало конечному эффекту действия понизирующей радиации? Какие процессы разыгрывались в его организме?

Известно, что в облученном организме за фазой первичных реакций следует скрытый период болезни, при котором обычными методами не удается констатировать ее клинических проявлений. Современные физико-химические методы исследования дают возможность понять биологическую сущность процессов, наступающих в облученной клетке. При действии излучений на клетку различают два процесса: первичный — образование понов, осколков молекул и так называемых возбужденных молекул и вторичный — последующие превращения этих понов.

Радиационная биохимия располагает большим материалом об обмене белков, нуклеиновых кислот, липидов, гормонов, витаминов и т. д. Известно, что различные биохимические системы обладают неодинаковой чувствительностью к радиоактивному излучению. При массивных дозах понизирующих излучений общей закономерностью является дискоординация биохимических процессов клетки, ткани и целостного организма. Нарушается биосинтез и обмен дезоксирибонуклеиновой кислоты, нуклеопротеидов (сложных комплексов белка и нуклеиновых кислот), происходит активация гидролитических ферментов, т. е. ферментов, расщепляющих белки, жиры, углеводы до более простых молекул. Ферменты выходят из лизосом и начинают бесконтрольно действовать. Нарушения обмена приводят к образованию чужеродных для клеток продуктов, таких, как органические перекиси, хиноны, обладающие токсическими свойствами. Образовавшиеся органические перекиси усиливают отрицательное влияние понижения на биохимические системы.

Эти изменения сопровождаются нарушением структуры и жизнедеятельности органелл клетки. Восстановительные процессы не успевают ликвидировать последствия обменных изменений, что приводит к гибели клетки. Такова общая картина нарушений обмена у млекопитающих, облученных большими дозами понизирующей радиации.

Следовательно, радиационное поражение клеток — очень сложный процесс. Совершенно несостоятельно представление о наличии в клетке какой-то точки, в которой развиваются все явления радиационного поражения. Необходимо еще раз подчеркнуть, что конечный биологический эффект, сопровождающийся видимыми морфологическими изменениями, остановкой деления, разрывами хромосом, возникновением мутаций и т. д., является следствием предыдущих процессов нарушения обмена.

Ионизирующая радиация оказывает на клетку и на клеточные структуры как прямое, так и косвенное действие. Все реакции, характеризующие первичный физико-химический и биохимический превращений неорганических и органических соединений тканей. Решающая роль принадлежит процессу окисления с образованием радикалов.

Описанные выше явления относятся к большим дозам, вызывающим гибель 50% облученных животных за 30 дней¹. При небольших дозах могут наблюдаться отдаленные последствия лучевого поражения, например ненормальное развитие потомства, образование злокачественных опухолей и т. д.

Понятия «большие» и «малые» дозы ионизирующей радиации весьма относительны, поскольку чувствительность разных организмов, их клеток и тканей к проникающим излучениям не одинакова. Это положение иллюстрируют данные табл. 4.

Мы рассмотрели основные положения биологического действия ионизирующих излучений на целостный организм. Изучение изменений в костной системе в условиях облучения представляет особый интерес. Это обусловлено прежде всего тем, что некоторые радиоактивные изотопы обладают способностью избирательно накапливаться в скелете. К ним относятся изотопы кальция, стронция, бария, радия, плутония и др. Кроме того, широкое применение рентгеновых лучей с диагностической и особенно лечебной целью, например при лечении злокачественных опухолей мягких тканей, иногда вызывает патологические изменения в костной системе.

В принципе нет качественного различия между биологическими эффектами внешнего облучения от радиоактив-

¹ Такие дозы называют сублетальными.

Дозы, вызывающие смерть 50% облученных организмов
в течение 30 дней

Вид животного	Доза, рентгены	Вид животного	Доза, рентгены
Морская свинка	300—350	Кролик	900—1000
Свинья	275—335	Курица	1000
Человек	Около 400	Амеба	100 000
Собака	325—400	Дрожжи	30 000
Мышь	350—500	Иифузория	300 000
Крыса	450—600		
Обезьяна	500		

ных источников и от других типов ионизирующей радиации, например рентгеновскими лучами.

При внутреннем облучении источник радиации может поступать в организм при вдыхании радиоактивной пыли, с пищей или водой, содержащей радиоактивные вещества. Отлагаясь в различных тканях организма, изотоп непрерывно длительное время облучает эту ткань. Конечными результатами отложения изотопов, имеющих сродство к костной ткани, являются некроз (отмирание) кости, появление злокачественных опухолей скелета и др.

Особую опасность представляет стронций-90, который образуется при атомных взрывах и разными путями может поступать в организм человека, как это изображено на схеме.

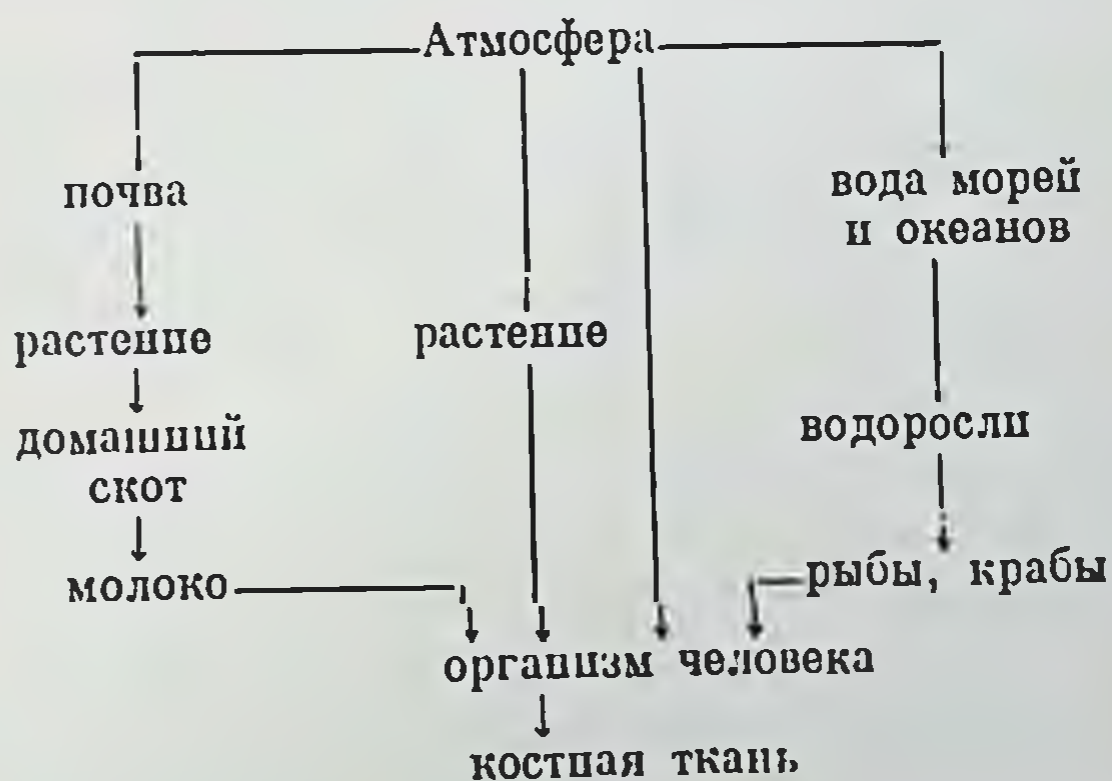
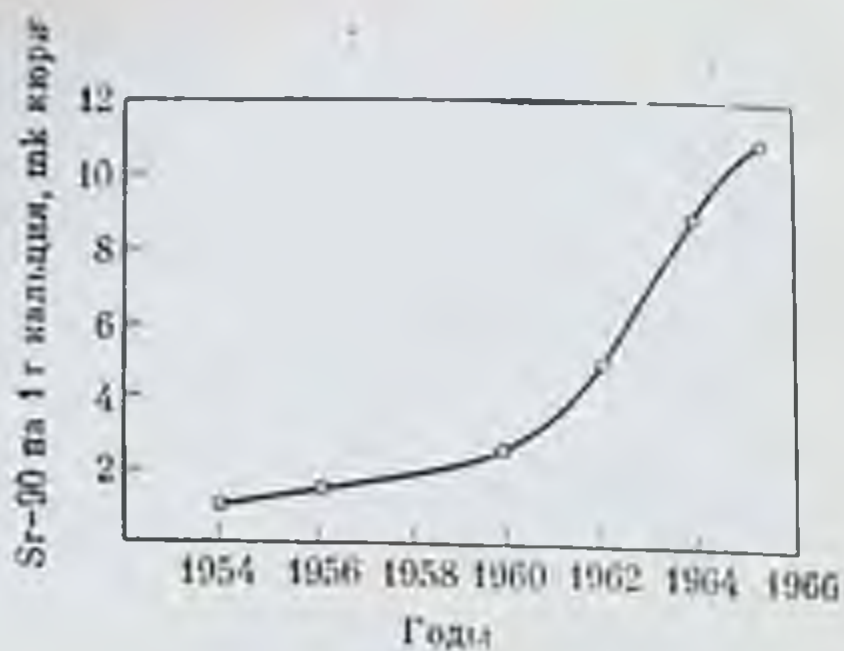


Рис. 28. Накопление стронция-90 в костях детей (в возрасте до года)



Локализация радиоактивного стронция в костях — фактор, обуславливающий серьезные повреждения костного мозга и самой костной ткани. Длительное воздействие радиоактивного стронция, включившегося в костные кристаллы, приводит к возникновению различного рода поражений скелета, среди которых наиболее часты и опасны злокачественные опухоли костей. У 75% крыс, которым вводят радиоактивный стронций, возникают злокачественные опухоли.

Стронций по своим химическим свойствам очень близок к кальцию и легко включается в организм, замещая его в кристаллической решетке основного минерального компонента костной соли — гидроксипатита. В больших количествах радиоактивный стронций попадает в организм детей грудного возраста с молоком, которое содержит значительные количества радиоактивного стронция. Это происходит в результате загрязнения атмосферы, воды и почвы радиоактивными веществами, образующимися при взрывах ядерных устройств.

Стронций-90, накапливаясь в костях, подвергает постоянному облучению не только кость, но и костный мозг, очень чувствительный к действию радиации.

Стронций-90 относится к долгоживущим радиоактивным изотопам с периодом полураспада, равным 27,7 годам.

При введении 0,2—0,4 мкюри стронция на 1 кг веса животного развивается хроническая лучевая болезнь. Увеличение дозы в 2—3 раза приводит к развитию острой формы лучевой болезни. При поражении радиоактивным стронцием на первое место выступают процессы, происходящие в костной системе. Степень выраженности кост-

ных изменений в разных отделах скелета не одинакова. Это обусловлено неравномерным распределением строица в скелете, что зависит от различной интенсивности обменных процессов в разных частях скелета. Чем выше интенсивность обмена костной тканью, тем больше включение радиоактивного строица. Вот почему у детей накопление радиоактивных веществ в костях выражено сильнее, чем у взрослых (рис. 28).

Влияние внешнего облучения на костную ткань

Как уже говорилось выше, влияние ионизирующих излучений на целостный организм и его системы стало интересовать врачей и радиобиологов вскоре после открытия лучей Рентгена. Однако радиационные поражения костной системы и костной ткани длительное время не привлекали к себе особого внимания со стороны радиобиологов. Лучевые поражения костей, возникающие в результате неосторожного использования лучистой энергии при рентгенотерапии различных заболеваний внутренних органов, находились в поле зрения сравнительно узкого круга врачей.

В ранний период радиобиологии (до 20-х годов нашего столетия) считалось, что костная ткань взрослого человека очень устойчива к действию ионизирующей радиации и что патологические изменения в ней не наступают при дозах, повреждающих кроветворную систему и мягкие ткани.

Наблюдения последующих лет показали неправильность такого мнения. Уже в 20-х годах стали появляться сообщения о тяжелых поражениях костей после рентгеноскопии. Патологические изменения костей выражались в развитии некроза отдельных участков костной ткани, возникновении остеомелитов, злокачественных опухолей, самопроизвольных переломов и т. д. Характерно, что эти патологические состояния костной ткани возникали не сразу после облучения, а спустя длительное время; в некоторых случаях проходили годы, иногда десятилетия. Это обстоятельство послужило причиной неправильных выводов о высокой устойчивости костной ткани к действию ионизирующей радиации.

В дальнейшем появилось значительное число сообщений о лучевых поражениях костей после рентгенотерапии разных участков организма. Описаны случаи тяжелых неживающих остеомиелитов челюстей после рентгенотерапии в связи со злокачественными опухолями полости рта, а также изменения ребер, позвонков, лопаток, костей таза и длинных трубчатых костей. В растущих костях патологические изменения могут возникать при дозах 200—400 рентген, которые не вызывают изменений в коже. При неправильном облучении детей в скелете ребенка происходит задержка роста костей и, как результат этого, искривление позвоночника, асимметрия костей и другие деформации.

Клинические наблюдения, а также результаты многих экспериментальных работ полностью опровергли прежнее представление о высокой устойчивости костной ткани к действию понижающих излучений. Этот взгляд особенно отчетливо подтверждается благодаря экспериментальным исследованиям, посвященным изучению функциональных и структурных изменений, возникающих в костной ткани в результате внешнего или внутреннего облучения.

После местного облучения большими дозами (2000—3000 рентген и более) кости выглядят безжизненными и хрупкими, а иногда становятся очень плотными. При микроскопическом изучении выявляется характерная особенность изменения костной ткани — уменьшение количества клеточных элементов, в частности остеобластов. Костная ткань после облучения может рассасываться, что сопровождается явлениями остеопороза.

Описанным выше клинико-морфологическим изменениям, наблюдаемым после рентгеновского облучения, предшествуют нарушения обмена костной ткани, которые влияют на ее способность к росту, обновлению и регенерации. Экспериментально показано, что нарушения метаболизма происходят как в минеральных, так и в органических составных частях костной ткани.

Существенные изменения происходят в обмене гликогена — основного потенциального источника энергии, необходимой для осуществления процессов жизнедеятельности костной ткани. Уже в первые дни после общего облучения животных сублетальными дозами в костной ткани происходит значительное уменьшение запасов этого

углевода. Одновременно с уменьшением количества гликогена наблюдается понижение активности фермента амилазы. Активность альдолазы — другого фермента углеводного обмена — у ряда животных не изменяется. Активность щелочной фосфатазы — фермента, принимающего участие в процессах минерализации костной ткани, — в первые дни после облучения резко уменьшается и держится на низком уровне в течение трех-четырех недель, затем начинает постепенно восстанавливаться; к двум месяцам она приближается к исходному уровню.

Обеднение костной ткани гликогеном в этих условиях объясняется уменьшением синтезирующей активности костной ткани. Снижение расщепления гликогена в результате уменьшения активности ферментов, осуществляющих начальные стадии гидролиза гликогена, приводит к обеднению костной ткани низкомолекулярными продуктами распада, главным образом глюкозой. Тот факт, что распад глюкозы на более мелкие молекулы — триозы, осуществляемый ферментом альдолазой, не только не уменьшается, а в ряде случаев усиливается, свидетельствует о нарушении биохимических реакций в цепи углеводного обмена.

Вслед за общим понижующим воздействием происходят качественные изменения в структуре коллагена и процессах минерального обмена. Наступают нарушения кристаллизации костной ткани, и минерализация вновь образующейся кости не достигает нормального уровня.

С помощью метода меченых атомов удалось установить глубокие нарушения минерального и белкового обмена костной ткани после общего рентгеновского облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь. Уже в течение первых суток после облучения происходит угнетение белкового и минерального обмена, которое держится до конца разгара лучевой болезни. В случаях выздоровления животных происходит медленное восстановление обменных процессов. Под влиянием ионизирующих излучений нарушается обмен нуклеиновых кислот — органической части костной ткани. Изменения белкового, минерального, углеводного и других видов обмена веществ костной ткани — один из важных патогенетических факторов в развитии лучевых поражений скелета.

Влияние ионизирующей радиации на костную систему сказывается и на восстановительных процессах. В настоящее время вряд ли у кого возникают сомнения относитель-

по угнетения восстановительных процессов после интенсивного (300—900 рентген) облучения организма. Но как протекает процесс регенерации в облученном организме, какие количественные и качественные изменения происходят в нем?

Мы уже знаем, что заживление костных ран подчинено определенным биохимическим закономерностям, основное значение которых заключается в обеспечении необходимых для образования костной мозоли высокомолекулярных соединений и дальнейшей их минерализации. Активация биохимических процессов кости — характерный признак полноценного образования новой костной ткани на месте перелома. В таких случаях ферменты начинают работать более интенсивно, а вырабатываемые ими продукты либо быстро расходуются в дальнейшей цепи биохимических превращений, либо накапливаются и формируются в зрелые структуры, например в волокна коллагена. Обызвествление может осуществляться только на основе полноценных коллагеновых волокон, в структуру которых включаются белково-углеводные комплексы и мукополисахариды. После перелома усилия организма направляются на восполнение образовавшегося дефекта. Ионизирующие излучения наносят большой вред организму и препятствуют образованию новой костной ткани.

Особенно наглядно это можно показать с помощью метода меченых атомов. Уже в первые часы после перелома у облученных животных отмечается дисгармония в минеральном обмене. Если у необлученных животных концентрация изотопов нарастает постепенно, то после облучения этот процесс носит скачкообразный и противоречивый характер. Избирательное накопление минеральных веществ в месте травмы у облученных животных начинается позже, чем в контрольных опытах, а затем, на вторые сутки, значительно уменьшается. На шестой день происходит резкий подъем концентрации минералов в месте перелома. В отличие от необлученных животных динамика накопления минеральных веществ не имеет равномерного ритма: она проходит через серию неожиданных нарастаний и спадов и никогда не достигает величин, свойственных контрольным животным.

Изменения обмена веществ после облучения отчетливо выявляются и при определении активности ферментов. У облученных животных отсутствует нормальный ритм

повышения ферментативной активности. Длительное время (до 14 дней) не происходит повышение активности ферментов углеводного обмена, столь отчетливо выявляемое в контроле. Ресурсы гликогена, а следовательно, и энергетическое обеспечение клеток и тканей намного снижены по сравнению с необлученными животными. Это в свою очередь отражается на структуре костной ткани. Задерживается формирование коллагеновых волокон, их расположение становится хаотичным, а не строго ориентированным вдоль длинной оси кости. Кристаллы минеральных веществ имеют меньшие размеры, а образующаяся костная мозоль существенно отличается от мозоли необлученных животных. В ней длительное время сохраняется хрящевая ткань и грубоволокнистое строение вновь образованной костной ткани. У облученных животных отмечается выраженная тенденция к образованию ложных суставов, которые обычно у животных не возникают.

Таким образом, ионизирующие излучения вызывают сложный комплекс изменений в репаративных процессах при заживлении переломов, которые приобретают новые качественные особенности.

МОЖНО ЛИ ЗАМЕНИТЬ
ПОРАЖЕННУЮ КОСТЬ?

Люди создавали сказки и легенды о том, как живая вода исцеляет раны. Сколько надежд и чаяний вкладывалось в заветную мечту научиться восстанавливать утраченные органы!

У врачей в борьбе за жизнь и здоровье человека часто возникает необходимость пересадки тканей и органов. Раскопки курганов и захоронений показывают, что еще в древние времена делались попытки закрытия образовавшихся дефектов черепов у воинов. В качестве матерпала использовалось золото, серебро и даже скорлупа кокосовых орехов.

Начало восстановительной хирургии было положено в 1852 г. крупнейшим русским ученым хирургом Н. И. Пироговым, который впервые в мире осуществил костнопластическую операцию при тяжелом повреждении стопы. Н. И. Пирогов подшил кусочек пяточной кости к распилу костей голени. Кости срослись, и образовалась хорошая опорная культя. В данной операции были использованы собственные кости больного. Такие пересадки называются аутопластическими.

Метод костной аутотрансплантации получил широкое распространение. Пересаживались не только маленькие кусочки кости, но делались попытки пересадки больших фрагментов костей и даже целых суставов. Аутопластические операции давали неплохие результаты, однако даже в случаях полного успеха больному всегда наносилась дополнительная травма. С помощью этого метода не удавалось заполнить большие дефекты, а неблагоприятные исходы аутотрансплантации заставляли ученых искать новые пути в пластической хирургии. Делались попытки пересадить человеку кости животных — ге-

теротрансплантация. Такие операции не получали широкого распространения, так как заканчивались неудачей. Пересадка тканей одного человека другому (такие операции называются гомопластическими пересадками) оставалась неразрешенной задачей. И тем не менее поиски продолжались. Известен случай пересадки здорового зуба камеристки вместо большого зуба ее принцессы. Эту операцию осуществил придворный врач Амбруаз Паре в XVI в. Позже гомопластические операции при костных дефектах проводили многие исследователи. Врачи очень тщательно подбирали величину и форму пересаживаемых костей, при операциях тщательно соблюдались все возможные предосторожности. Однако успех приходил не так часто, как этого хотелось. Особенно сложно пересаживать суставы.

Опыты по пересадке суставов у собак, проведенные русским врачом Ю. Р. Пенским в 1893 г., побудили ученых к дальнейшей разработке этой проблемы. Несколько позже, в 1907 г., в Германии Э. Лексер осуществил две гомопластические пересадки суставных концов, которые закончились вполне успешно. Одна больная пользовалась пересаженным суставом 16 лет.

С 1914 г. в России гомопластические пересадки суставов производил хирург Н. В. Павловский-Сильванский. Неудачный исход этих операций насторожил ученых, и вскоре от них отказались.

В 50-х годах в связи с усовершенствованием способов обработки и хранения гомотканей ученые вновь вернулись к вопросу о возможности пересадки целых суставов или части сустава.

Проблема гомопластики костной ткани чрезвычайно актуальна в наше время в связи с широким развитием пластической и восстановительной хирургии. Пересадка костей и суставов — одна из важнейших проблем в восстановительной хирургии и ортопедии. При соответствующей организации запасы гомологичной костной ткани могут быть неограниченными. В СССР первая лаборатория по заготовке, консервации и хранению запасов гомокости создана в 1957 г. в Центральном институте травматологии и ортопедии по предложению академика АМН СССР профессора Н. Н. Приорова. Ученые института разработали методики консервации ткани глубоким замораживанием, лиофилизацией, различными растворами, обла-

дающими антисептическими свойствами, и другими способами. Это позволило создать запасы костнопластического материала и полностью удовлетворить растущие потребности клиники.

Массовые травматические повреждения, вызванные мировыми войнами, в значительной степени способствовали широкому распространению костнопластических операций. Дефекты костей, ложные суставы и неправильно сросшиеся переломы, имеющиеся у значительного числа пострадавших, требовали сложных реконструктивных вмешательств, среди которых операциям костной пластики принадлежит одно из первых мест. Успехам пересадки костной ткани способствовало внедрение в клинику современного технического оборудования, мощных антибиотиков и других достижений науки и техники. Наиболее совершенным материалом для костной пластики считается свежий аутотрансплантат, поскольку при его пересадке процессы физиологической перестройки происходят наиболее быстро и совершенно. При этом полностью отсутствуют явления, связанные с белковой несовместимостью тканей.

В наше время, когда проводятся очень большие по объему оперативные вмешательства, хирурги постоянно испытывают потребность в гомопластическом материале. Решению этой задачи способствуют лаборатории консервации тканей, созданные сейчас в ряде лечебных учреждений.

В клиниках травматологии и ортопедии проведено много операций по пересадке полусуставов и целых суставов. Получены обнадеживающие результаты, однако полный успех еще не достигнут. Этому мешают иммунологические реакции, которые неизменно возникают при пересадке массивных гомосуставов. Такие неудачи и осложнения ученые пытаются разрешить путем подавления иммунологической активности, замены естественных тканей человека всевозможными искусственными материалами, из которых изготавливали различные модели протезов — металлические, пластмассовые, комбинированные и т. д.

На вооружение врачей травматологов и ортопедов в современные клиники поступают различные изделия из металла, при помощи которых удается прочно соединить отломки поврежденной кости, а иногда и заменить по-

ражешную кость. Различного рода гвозди, пластинки, скобы, скрепки и т. д. позволяют осуществлять многие сложные, ранее невыполнимые операции. В медицинской практике нашли также применение металлические суставы, способные выполнять функции пораженного органа.

У больших, страдающих болезнью Бехтерева, годами прикованных к постели, после замещения измененных суставов металлическими появляется возможность сидеть и самостоятельно передвигаться.

Стремясь восстановить утраченные органы, медики много работают также над вопросами протезирования, т. е. создания искусственных органов. Сейчас уже широко применяют искусственную почку — аппарат временно выполняющий функции почки, что дает пораженному органу возможность восстанавливаться, вживляют искусственные клапаны при операции на сердце и т. д.

Много усилий потратили ученые на создание совершенных протезов конечностей. Инвалидность, вызванная ампутацией верхней конечности выше локтя, чревата серьезными последствиями — человек утрачивает функциональную активность. Обычные протезы не обеспечивают должной функциональности и быстроты действия. Сейчас созданы новые биоэлектрические протезы, которые воспринимают команду от мышц, оставшихся в культе. Такой протез реагирует на желания своего обладателя с быстротой естественного органа. С помощью этих протезов пострадавший может поднимать предметы весом до 6,5 кг и удерживать груз до 25 кг.

В течение ряда лет ведутся разработки по замене органических тканей всевозможными искусственными материалами, из которых изготавливают различные модели протезов — металлические, пластмассовые, комбинированные и т. д. И в этом случае не достигнут положительный результат. Хирурги вновь обратились к использованию гомологичных тканей. Гомопластические операции по пересадке суставов проводили в довольно широких масштабах, ими занимались ученые как в нашей стране, так и за рубежом. В результате установлены некоторые новые факты. Так, например, при пересадке полусуставов у щенков трансплантат постепенно замещается тканью реципиента¹ и полностью осваивается организмом.

¹ Реципиент — человек или животное, которому пересаживают ткань или орган.

Своеобразие органических компонентов костной ткани (особенно кортикальной кости) определяет небольшую иммунологическую реакцию при трансплантации; это обстоятельство открывает более широкие перспективы для использования гомоткани. Другие взаимоотношения между реципиентом и трансплантатом устанавливаются при пересадке целых суставов или полусуставов. В этих случаях вместе с кортикальной костью пересаживаются большие массы губчатой кости, которая обладает выраженной иммунологической активностью. Организм на пересадку гомосустава реагирует иначе, чем на кортикальную кость. Этим, по-видимому, и можно объяснить сравнительно большой процент неудачных операций.

При гомопересадках в силу специфичности антигенного строения каждого индивидуума возникает иммунологический конфликт между реципиентом и трансплантатом, т. е. между новым хозяином и пересаженной тканью. Такой конфликт заканчивается обычно гибелью трансплантата. Отторжение трансплантата происходит не сразу. В первые дни после пересадки создается впечатление полного благополучия. Однако вскоре в силу несовпадения антигенов¹ трансплантата с тканями принимающего организма антигены трансплантата мобилизуют защитные силы реципиента. Вначале трансплантат атакуют лейкоциты, затем лимфоциты. Через пять-шесть дней трансплантат наполнен этими защитными клетками. Они скапливаются вокруг трансплантата, образуя оборонительный вал. Изолированный трансплантат начинает погибать, его остатки убирают фагоциты. Образовавшиеся дефекты заполняются соединительной тканью. Так выглядит в общих чертах реакция организма на пересаженную гомоткань.

При костной гомопластике реакции тканевой несовместимости имеют меньшую активность, чем при пересадке других тканей. Однако и в данном случае они отчетливо проявляются. Вот почему усилия ученых направлены на изыскание способов подавления иммунологической реакции реципиента на гомотрансплантат. Имеется несколько путей, способствующих выработке толерантно-

¹ Антигены — чужеродные для организма вещества (чужеродные белки), вызывающие при введении в организм образование антител.

сти — терпимости к чужеродной ткани. Влияние можно оказывать как на реципиента в направлении снижения его иммунологических реакций на чужеродный белок, так и на трансплантат путем снижения его антигенной активности.

Снижение тканевой несовместимости достигается путем воздействия на организм реципиента биологическими, физическими и химическими методами. К ним можно отнести облучение подопытного животного лучами Рентгена, введение специальных препаратов (антиметаболитов, смеси чужеродных белков), удаление селезенки и т. д. Снижение иммунологических реакций при гомотрансплантации достигается также облучением трансплантата лучами Рентгена или радия, действием низких температур, лиофилизацией, обработкой трансплантатов в различных жидких средах и т. д.

Консервация костной ткани улучшает пластические свойства гомотрансплантата, создает лучшие условия для замещения дефектов. При пересадке гомотканей не происходит истинного приживления, но они выполняют важную роль в процессе замещения дефектов и разрастания в пересаженных трансплантатах тканевых элементов реципиента. Установлено, что консервированные костные гомотрансплантаты лучше замещаются, чем свежие. Обработанные холодом гомосуставы дают лучшие результаты и более длительное время выполняют возложенные на них функции, сохраняясь в организме в течение нескольких лет.

Идея консервации тканей принадлежит русскому ученому П. И. Бахметьеву (1912 г.). В 30-е годы вопросы консервации тканей успешно разрабатывал академик В. П. Филатов. Под его руководством проведено много исследований, которые с несомненностью показали преимущества консервированных тканей перед свежими. И хотя в то время многие вопросы, связанные с обработкой холодом, не были разрешены, практические результаты оказались столь очевидными, что эти методы прочно вошли в повседневную практику учреждений, занимающихся пластическими операциями.

Помимо консервации холодом — одного из наиболее распространенных методов обработки тканей — в последнее время стали применять слабые растворы формалина. Оказалось, что ткани, хранившиеся в формалине, при-

обретают новые качества, и их успешно используют при гомопластических операциях. Обработка костей формалином создает предпосылки для замещения дефектов костей черепа, которые, как известно, в обычных условиях не регенерируют. Слабые растворы формалина хорошо сохраняют клеточную структуру и физико-химические свойства кости. Обработанный формалином трансплантат имеет наиболее оптимальные условия для образования новой костной ткани.

Довольно широкое распространение получил метод консервации костей в твердых средах — парафине и специальной пластмассе. Более предпочтительна консервация в пластмассе. Этот метод позволяет длительное время сохранять природные свойства кости. Трансплантаты, заключенные в пластмассу, могут находиться при комнатной температуре. Они удобны для транспортировки, применение их дает вполне удовлетворительные результаты.

Сейчас известны различные методы консервации тканей низкими температурами, от 0 до -196° (жидкий азот) и даже -272° (жидкий гелий). Наиболее часто применяют температуры $-25-30^{\circ}$. При этих условиях трансплантаты сохраняются длительное время и дают хороший клинический эффект. Разработан ряд методов консервации костей в жидких средах. Для этой цели помимо уже упоминавшегося раствора формалина используют солевые растворы различных концентраций, бета-пропилактон и другие вещества.

Проблема трансплантации костей в нашей стране разрабатывается весьма успешно, проведено огромное количество различных костнопластических операций, в результате которых тысячи больных выздоровели и получили возможность выполнять привычную для них работу.

Значительно более сложные задачи встают перед учеными при решении проблемы пересадки целых органов — почек, сердца, конечностей. Первую в мире реплантацию конечности человеку произвел в 1962 г. американский хирург Молт. 28 мая 1962 г. в массачусетский госпиталь был доставлен 12-летний мальчик, у которого электропоездом была отрезана рука в верхней трети плеча. Ребенок и его правая рука, оставшаяся в рукаве куртки, были доставлены в госпиталь через 30 минут после катастрофы. Больной был в шоке. К пересадке руки приступи-



Рис. 29. Гомотрансплантация конечности у крысы

ли после того, как его вывели из этого состояния. В течение трех часов оторванная рука находилась на льду. Перед пересадкой рука была перфузирована¹ солевыми растворами с гепарином. Больной выписался на 21-й день после реплантации в хорошем состоянии. Через 6 месяцев он повторно поступил в госпиталь для операции сшивания нервов. Через 15 месяцев появились полноценные движения, хороший мышечный тонус, на пальцах появилась чувствительность. В результате этой операции мальчику была возвращена рука, функции которой почти не отличаются от здоровой руки.

В 1963 г. успешную реплантацию кисти осуществил Чен Чжун-вей. Описан случай реплантации руки у 20-летнего мужчины после травматической ампутации. Через 12 недель после реплантации руки были сшиты нервы. Функциональное восстановление наступило через год — плечо двигалось хорошо, локоть — удовлетворительно, пальцы сгибались слабо.

В настоящее время в мировой литературе описано несколько десятков случаев реплантации конечности человека. Этим результатам предшествовали многие годы напряженной работы ученых.

Сейчас уже совершенно очевидно, что для успешной реплантации конечности необходимо прежде всего знать, в течение какого срока орган, отделенный от организма, может сохранять способность к приживлению. Нужно иметь возможность сохранять изолированную конечность

¹ Перфузия — пропускание жидкостей через сосуды органа.

перед пересадкой, чтобы она не потеряла своих жизненных свойств. И, наконец, необходимо иметь специальную аппаратуру для консервации и последующей реплантации конечности.

Дело в том, что ампутированная конечность попадает в неблагоприятные условия. В силу прекращения кровообращения в ней накапливаются продукты неправильного обмена, которые губительно действуют на клетки тканей. Однако, стремясь сохранить постоянство внутренней среды, изолированная конечность в течение какого-то времени будет оставаться жизнеспособной. Знать сроки жизнеспособности чрезвычайно важно. Экспериментально установлено, что при температурах $+2-4^{\circ}$ конечность может сохраняться до 24 часов. В течение суток изменения в тканях не достигают значительной степени, и такие конечности при реплантации могут приживаться. При более длительном хранении изменения быстро нарастают и становятся необратимыми, конечность теряет свою жизнеспособность. Особенно быстро изменения наступают при комнатной температуре. При реплантации длительно консервированных конечностей после сшивания кровеносных сосудов и включения пересаженной конечности в общий ток крови у животных развивается картина так называемого трансплантационного токсикоза. При этом понижается кровяное давление, нарушается функция дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Через 5—12 часов животное погибает. Чтобы предупредить накопление ядовитых продуктов обмена в консервируемом органе, предлагается наряду с охлаждением проводить перфузию конечности и искусственное кровообращение изолированного органа.

Разработка этих и других вопросов реплантации конечностей (например, механический шов кровеносных сосудов, техника восстановления нервов) создала реальные предпосылки для успешного приживания ампутированных конечностей у человека.

Достижения современной хирургии велики. Однако заветная мечта пересадки конечности одного человека другому до сих пор остается неосуществимой. Удастся пересаживать почки: к концу 1969 г. в мире было пересажено более 4 тысяч почек. Всем известны операции по пересадке сердца. Однако никому еще не удалось пересадить человеку конечность, хотя экспериментальные

исследования в этом направлении неустанно ведутся, особенно активно в последние годы.

Что же мешает пересадке гомологичных органов? Тканевая несовместимость, тканевый барьер — вот главное препятствие на пути гомопластических пересадок.

Встречаются люди, белковое строение (антигенное) и состав тканей которых очень близки. Это однояйцевые близнецы. Между их тканями не существует антагонизма, и поэтому создаются наиболее благоприятные условия для пересадок. Сейчас известно около 50 операций пересадки почек от близнецов, развившихся из одной яйцевой клетки. Такие операции помогают ученым прокладывать пути для преодоления несовместимости тканей. Использование различных приемов в опытах на животных позволяет выработать состояние терпимости к чужому белку, или, как говорят, состояние толерантности.

В 1938 г. американский биолог Д. Швинд показал, что если двух однопометных крысят вскоре после рождения соединить парабризом¹, то можно получить приращение пятой дополнительной ноги (рис. 29). В нашей стране в 1939—1940 гг. аналогичным путем А. Г. Лапчинскому удалось осуществить замену ампутированной конечности у крыс путем гомопластической пересадки. Таким образом, несовместимость удалось преодолеть путем парабриза.

В 1953 г. М. Гашек в классических опытах вновь доказал возможность преодоления несовместимости. Ученый срастил эмбриональные оболочки и соединил общим кровообращением два зародыша куриных яиц. Цыплята, вылупившиеся из этих яиц, были толерантными. В том же году аналогичные результаты получила группа английских ученых, которые объектом своих исследований избрали мышей.

Разрабатывая вопросы создания толерантности, М. Гашек и А. Пуза установили, что у собак она может быть получена при замене крови реципиента донорской не только в эмбриональном периоде, но и в первые недели после рождения. Применяв методику полной замены крови у новорожденных щенят, А. Г. Лапчинский провел

¹ Парабриз — метод искусственного сращивания двух животных. При парабризе устанавливается общее кровообращение.

ряд гомопластических операций у собак и добился удлинения сроков приживления пересаженных конечностей. В одном случае удалось получить приживление чужой конечности. Собака с пересаженной конечностью прожила семь лет.

Эти и многие другие чрезвычайно интересные и важные опыты не решают, однако, проблемы в целом.

На пути разрешения этой проблемы встречаются большие трудности. До сих пор не разрешены окончательно вопросы тканевой несовместимости. Выполнение операций по пересадке целых органов, особенно конечностей, требует постоянного совершенствования хирургической техники. Созданный в Советском Союзе специальный институт по трансплантации органов и тканей, в котором сосредоточены коллективы, представляющие самые различные специальности, смежные с медициной, призван решать эти вопросы. Не последнее место занимают исследования по биохимии костной ткани, сведения о которой изложены в настоящей книге.

ЛИТЕРАТУРА

- Биноградова Т. П.* Руководство по патологической анатомии, т. 6. М., Медгиз, 1962.
- Касавина Б. С.* Изменения белковых компонентов в процессе регенерации мышечной и костной ткани и на разных стадиях онтогенетического развития организма. В кн.: Биохимические изменения в организме при травме. Под ред. Н. Н. Приорова и Б. С. Касавиной. М., 1959.
- Ньюман У., Ньюман М.* Минеральный обмен кости. М., 1961.
- Рачев Л., Тодоров И., Статева С.* Обмен веществ в детском возрасте. Софья, «Медицина и физкультура», 1962.
- Рохлин Д. Г.* Болезни древних людей. М.—Л., «Наука», 1965.
- Русаков А. В.* Патологическая анатомия болезней костной системы. М., Медгиз, 1959.
- Скоблин А. Н., Белоус А. М.* Микроэлементы костной ткани. М., «Медицина», 1968.
- Слуцкий Л. И.* Биохимия соединительной ткани в норме и при патологических состояниях. Л., «Медицина», 1969.
- Слуцкий Л. И., Домбровская Л. Э.* Остеолаптизм. Рига, «Знание», 1972.
- Торбенко В. П.* Углеводный обмен костной ткани в норме при переломах и лучевой болезни. В кн.: Переломы костей и повреждения суставов при лучевой болезни. М., «Медицина», 1967.
- Энгстрем Э., Бьернерстед П., Клемендеон К., Нелсон Э.* Кость и радиоактивный стронций. М., Медгиз, 1962.
- Asboe — Hansen K.* Hormones and connective tissue Baltimore, Williams and Wilkins, 1966.
- Balazs A. E., Roger W. Hanloz.* The amino Sugars. London — New York, Academ. Press, 1965.
- Budy A. M.* Biology of Hard Tissue, Washington, 1968.
- Chvapil M.* Physiology of connective tissue, Prague, Czechoslovak medical press, 1967.

- Fourman V., Royer P.* Calcium Metabolism and the bone, Oxford — Edinburg, Blackwell, 1968.
- Glimcher M. I.* The organization and structure of bone and the mechanism of calcification. Academ. Press, London — New York, 1967.
- Mc Kusick V. A.* Heritable disorders of Connective Tissue. Saint Bouis, Mosby, 1966.
- Calcitonin.* Proc. of the Symposium on thyrocalcitonin and the C Cells London, Heinemann, 1968.
- Vaes G.* Lysosomes and the Cellular physiology of bone resorption. B Lysosomes in Biology and Pathology ed. S. T. Dingle, H. B. Fell. Amsterdam—London, North—Holland, Publishing company, 1969.
- Vaughan I. H.* The Physiology of bone. Oxford, Clarendon Press, 1970.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
От авторов	5
Глава I. Скелет болеет	7
Глава II. Кирпичики, из которых построена кость	23
Глава III. Кость дышит и питается	55
Глава IV. Кость стареет	63
Глава V. Восстановительные процессы в кости	72
Глава VI. Часовые жизнедеятельности кости	91
Глава VII. Радиация влияет на костную ткань	116
Глава VIII. Можно ли заменить пораженную кость?	130
Литература	141

Бяатриса Соломоновна Касавина
Анна Павловна Торбенко

ЖИЗНЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

Утверждено к печати
редколлегией серии
научно-популярных изданий
Академии наук СССР

Редактор издательства В. Н. Вяземцева
Художественный редактор В. Н. Тикунов
Художник А. А. Коврижкин
Технический редактор В. Д. Прилепская

Сдано в набор 14/IV-1972 г. Подписано к печати 31/VII-1972 г.
Формат 84×108¹/₃₂ Бумага № 1
Усл. печ. л. 7,66 Уч.-изд. л. 7,3 Тираж 13 500 экз.
Т-14055 Тип. зак. 461
Цена 49 к.

Издательство «Наука»
Москва, К-62, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука».
Москва Г-99, Шубинский пер., 10





49 коп.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО
«НАУКА»
ГОТОВИТСЯ
К ПЕЧАТИ
КНИГА:**

ФРИДМАН Э. П.

Лабораторный двойник человека. 9 л. 60 к.

В настоящее время обезьяны стали незаменимыми лабораторными животными. В опытах на обезьянах были сделаны важные открытия, позволившие медикам избавить человечество от таких тяжелых заболеваний, как полиомиелит, сифилис, туберкулез, брюшной тиф. В наше время эти животные — объект изучения физиологов, психологов, генетиков, анатомов.

В своей книге кандидат биологических наук Э. П. Фридман рассказывает об истории исследования обезьян, о современном этапе и перспективах развития этой области науки.

Книга доступна и интересна широкому кругу читателей.

Для получения книг почтой заказы просим направлять по адресу: Москва, В-463, Мичуринский проспект, 12, магазин «Книга — почтой» Центральной конторы «Академкнига»;

Ленинград, П-110, Петрозаводская ул., 7, магазин «Книга — почтой» Северо-Западной конторы «Академкнига» или в ближайшие магазины «Академкнига».

Адреса магазинов «Академкнига»:

Алма-Ата, ул. Фурманова, 91/97; Баку, ул. Джапаридзе, 13; Днепропетровск, проспект Гагарина, 24; Душанбе, проспект Ленина, 95; Иркутск, 33, ул. Лермонтова, 303; Киев, ул. Ленина, 42; Кishинев, ул. Пушкина, 31; Куйбышев, проспект Ленина, 2; Ленинград, Д-120, Литейный проспект, 57; Ленинград, Менделеевская линия, 1; Ленинград, 9 линии, 16; Москва, ул. Горького, 8; Москва, ул. Вавилова, 55/7; Новосибирск, Академгородок, Морской проспект, 22; Новосибирск, 91, Красный проспект, 51; Свердловск, ул. Мамина-Сибиряка, 137; Ташкент, 11-29, ул. Ленина, 73; Ташкент, ул. Шота Руставели, 43; Томск, наб. реки Ушайки, 18; Уфа, Коммунистическая ул., 49; Уфа, проспект Октября, 129; Фрунзе, бульвар Дзержинского, 42; Харьков, Уфимский пер., 4/6.