

***Роль гормонов и циклических нуклеотидов
в репаративном костеобразовании при удлинении
врожденно укороченной голени***

А.А. Свешников, Э.А. Гореванов

***The role of hormones and cyclic nucleotides in reparative
osteogenesis during lengthening of congenitally shortened leg***

A.A. Sveshnikov, E.A. Gorevanov

Государственное учреждение науки

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В процессе удлинения конечности у 20 больных с врожденно укороченной голенью определяли концентрацию гормонов и циклических нуклеотидов. Выявлены закономерные изменения концентрации гормонов в период distraction, в начале которой существенно возрастала концентрация паратгормона, а затем соматотропина. В изменении циклических нуклеотидов наблюдались реципропные отношения. Сделан вывод о существенной роли гормонального фона в репаративном костеобразовании при удлинении врожденно укороченной голени.

Ключевые слова: голень, врожденное укорочение, удлинение, чрескостный остеосинтез, гормоны, циклические нуклеотиды.

Concentration of hormones and cyclic nucleotides was determined during limb lengthening in 20 patients with congenitally shortened leg. Regular changes of hormonal concentration were noted during distraction, in the beginning of which concentration of parathormone increased significantly and then — that of somatotropin. There were reciprocal relations in the change of cyclic nucleotides. The conclusion was made about an important role of hormonal background in reparative osteogenesis during lengthening of congenitally shortened leg.

Keywords: leg, congenital shortening, lengthening, transosseous osteosynthesis, hormones, cyclic nucleotides.

Роль эндокринной системы в ответных реакциях организма на травму весьма существенна и довольно подробно изучена [1]. Однако удлинение врожденно укороченной конечности имеет ряд особенностей. Так, если рассматривать обычное оперативное вмешательство как острую хирургическую травму, то удлинение конечности является длительным процессом. К особенностям течения послеоперационного периода у ортопедических больных можно отнести и тот факт, что операционную травму переносят соматически здоровые люди, не имеющие к моменту операции адаптивных реакций. Изучение эндокринной реакции организма при уд-

линении конечности представляется весьма актуальной задачей в плане профилактики и своевременной коррекции возможных эндокринных нарушений и связанных с ними осложнений.

Для более глубокого понимания роли гормонов и циклических нуклеотидов при характеристике активности репаративного костеобразования в процессе удлинения врожденно укороченной голени мы определяли концентрацию соматотропина (СТГ), кальцитонина (КТ), паратгормона (ПТГ), а также циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и гуанозинмонофосфата (иГМФ) в крови больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 20 больных в возрасте от 10 до 19 лет, которым осуществляли билоскальный distractionный остеосинтез врожденно укороченной голени. У пациентов забирали венозную кровь в пробирки по 5 мл, центрифугировали, сыворотку отсасывали в чистые пробирки и приступали к проведению анализа.

Для исследования использовали специальные наборы, поставляемые фирмами "CEA IRE SO-RIN" (Франция) и СП "БЕЛЮРИСТ" (Минск). Определение концентрации гормонов и циклических нуклеотидов проводили согласно методикам, которые прилагались к наборам. Процесс определения изучаемых показателей включал

следующие этапы: в пробирки (по две на каждую пробу) помещали 0,1 мл сыворотки крови, смешивали с реагентами набора, содержащими антитела или антиген йод-125, далее следовала инкубация. Благодаря этому активно проходила реакция достижения подвижного равновесия. После этого пробирки центрифугировали, в результате чего комплекс “антиген-йод-125-антитело” отде-

лялся от реагентов, находящихся в несвязанном состоянии, надосадочную жидкость удаляли. Пробирки с мечеными антителами помещали в гамма-счетчик фирмы "Трактор Европа" (Голландия). По заданной программе, с учетом стандартов, автоматическое устройство строило кривую и распечатывало сведения о концентрации гормона в каждой пробе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исходном состоянии у данной категории больных содержание ПТГ было выше нормы в 1,7 раза, цАМФ - в 1,4, КТ - в 1,1 раза, СТГ - в 1,1 (табл. 1).

Таблица 1.

Концентрация остеотропных гормонов и циклических нуклеотидов у здоровых людей и при врожденном укорочении нижних конечностей

Гормоны и нуклеотиды	Показатели концентраций	
	у здоровых людей	у пациентов с врожденным укорочением
Соматотропин	1,20±0,07 нг/мл	1,05±0,07 нг/мл
Кальцитонин	108,60±4,34 пм/мл	99,1±3,13 пг/мл
Паратгормон	0,70±0,03 нг/мл	1,22±0,05 нг/мл
цАМФ	14,2±1,57 пм/мл	20,5±2,09 пг/мл
цГМФ	1,7±0,16 пм/мл	1,16±0,21 пг/мл

На 30-й день дистракции концентрация ПТГ увеличивалась в 5 раз, затем происходило постепенное снижение показателей (рис. 1).

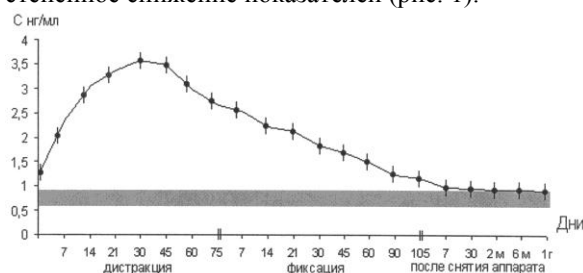


Рис. 1. Динамика концентрации паратгормона при удлинении врожденно укороченной голени.

Повышенная концентрация паратгормона у данной группы больных увеличивала содержание в крови общего кальция. Одновременно снижалось количество фосфора и хлоридов (рис. 2-4).

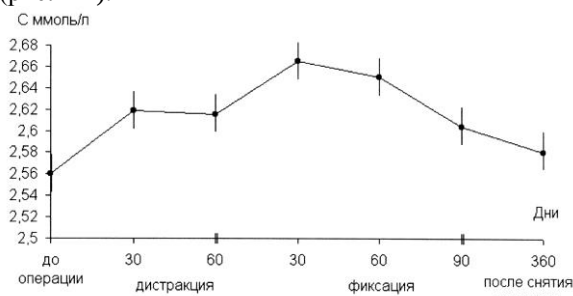


Рис. 2. Содержание общего кальция в процессе удлинения врожденно укороченной голени.

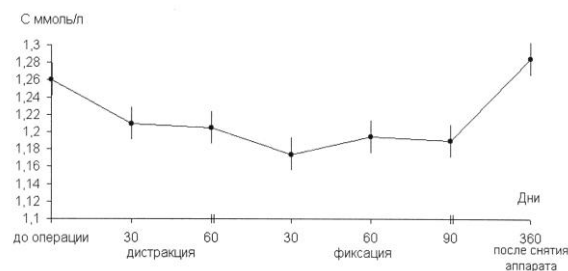


Рис. 3. Концентрация неорганического фосфора в процессе удлинения врожденно укороченной голени.

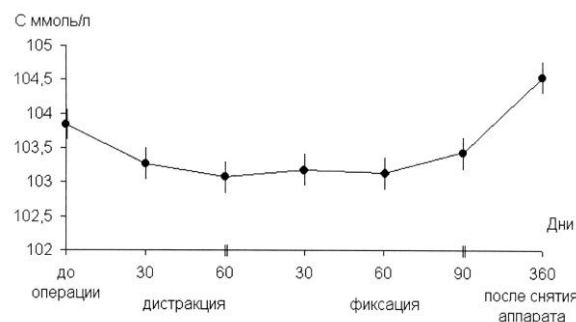


Рис. 4. Изменение хлоридов в процессе удлинения врожденно укороченной голени.

ПТГ вызывает усиление процессов резорбции, выражающееся в нарушении минеральной и органической основы кости. Уменьшение количества остеобластов снижает синтетические процессы, а увеличение числа остеокластов приводит к интенсивному растворению костной ткани [3,4]. В наших наблюдениях динамика концентрации ПТГ свидетельствовала о высокой активности процессов резорбции костной ткани, что характерно для патогенеза данного заболевания и связано, вероятно, с нарушением функции пораженной конечности, уменьшением нагрузки и наличием, вследствие этого, признаков остеопороза. Данный показатель приближался к нормальным значениям через год после снятия аппарата.

Одновременно с растворением костного минерала происходила резорбция и органического матрикса, состоящего главным образом из коллагеновых волокон и гликозаминогликанов [3].

Концентрация соматотропина (СТГ) в дооперационном периоде была ниже нормы в 1,1 раза (рис. 5). В процессе лечения на 21-30 дни фиксации отмечено возрастание концентрации в 3,2 раза, затем наблюдалось постепенное сни-

жение. В отдаленные сроки (1 год) после снятия аппарата концентрация приближалась к нормальным значениям.

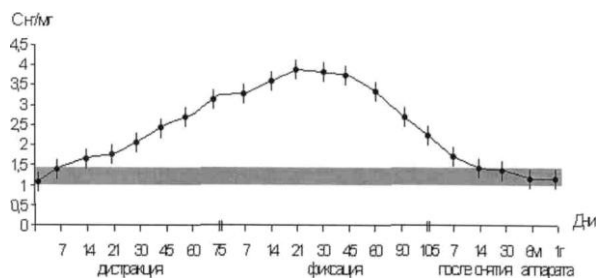


Рис. 5. Концентрация соматотропина при удлинении врожденно укороченной голени.

СТГ является важным фактором остеогенеза. Он действует опосредованно через соматомедин "С", стимулирует образование коллагена путем воздействия на биосинтез РНК и ДНК, а также включение аминокислот в полипептидную цепь [5], оказывает влияние на минеральный обмен. Под влиянием СТГ и ПТГ активизируется пролиферация костно-мозговых элементов, в том числе и остеогенных, превращение клеток-предшественников в остеобласты, усиливается их биосинтетическая активность для образования костной ткани [5].

Концентрация кальцитонина в крови у больных с врожденным укорочением нижних конечностей в исходном состоянии была ниже нормы в 1,1 раза (рис. 6).

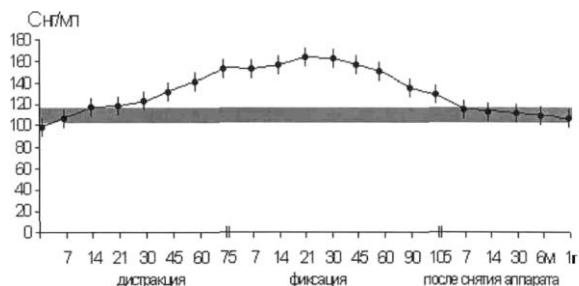


Рис. 6. Содержание кальцитонина при удлинении врожденно укороченной голени.

После операции, на 21-30 дни фиксации, происходило нарастание данного гормона в 1,5 раза, затем отмечалось постепенное снижение. Нормальные значения отмечены на 360-й день после снятия аппарата. Кальцитонин замедляет процесс деминерализации костных фрагментов, тормозит активность остеокластов, рассасывающих костную ткань, и способствует увеличению массы формирующегося регенерата в зоне удлинения. Это один из факторов, свидетельствующих о положительных реакциях в

обменных процессах в костной ткани. Увеличение концентрации кальцитонина приводит к интенсивному насыщению формируемой органической основы.

До 21 дня distraction было отмечено увеличение в крови концентрации цАМФ в 4,4 раза (рис. 7).

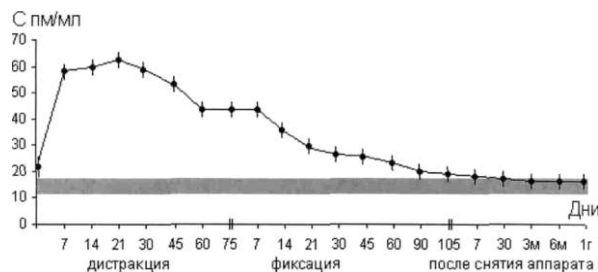


Рис. 7. Изменение концентрации цАМФ при удлинении врожденно укороченной голени.

С 21-го дня дистракции концентрация цАМФ постепенно начинала уменьшаться. Это стимулировало пролиферацию клеток костного мозга. В период образования органического матрикса цАМФ осуществляет положительную реакцию транскрипции РНК и является инициатором синтеза ДНК [2].

Содержание цГМФ до операции было понижено в 1,5 раза, на distraction и фиксации было выше нормы в 3,3 раза (рис. 8). В дальнейшем происходило постепенное снижение.

Циклический ГМФ важен в регуляции клеточного деления, а также влияет на цепь реакций, ведущих к митозу. Он стимулирует приток кальция извне и из митохондрий в клетку. В период митоза программный механизм деления клетки вызывает снижение уровня цАМФ, концентрация кальция возрастает [6]. Такое явление становится возможным благодаря структурным перестройкам мембраны, которая в период митоза становится проницаемой для кальция. Снижение содержания цАМФ является естественным механизмом относительного повышения цГМФ, который прямо зависит от концентрации кальция [7].

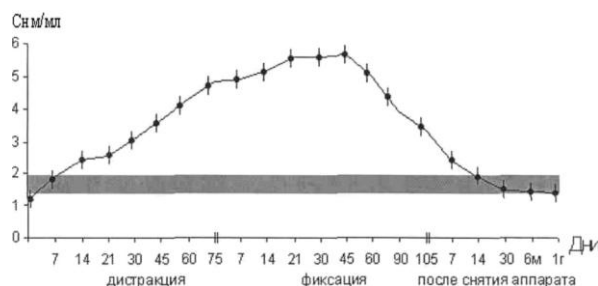


Рис. 8. Концентрация цГМФ при удлинении врожденно укороченной голени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ведущее место в реакции эндокринных желез на действие различных сильных раздражителей отводится гипофизу [1]. Незамедлитель-

ный ответ приводит к увеличению концентрации гонадотропинов, стимулирующих продукцию гормонов надпочечников [3]. По современ-

ным данным [1], существенно увеличивается содержание альдостерона и кортизола [5]. Реакция наиболее ярко выражена в ближайшие часы после операции. К концу суток наблюдалось снижение, а на 7-е наступала нормализация. Дистракция вновь предъявляла повышенные требования к надпочечникам.

Многие гормоны активируют фермент аденлатциклазу, расщепляющую АТФ на циклический 3',5'-АМФ и неорганический фосфат. 3',5'-АМФ, называемый вторичным посредником, передает специфический сигнал внутриклеточной мишени, то есть через систему 3',5'-АМФ - зависимую протеинкиназу, модулирует активность ферментов клеточного метаболизма. Так, под влиянием увеличения концентрации гонадотропинов, гормонов надпочечников и парашитовидных желез в мембранах клеток увеличивается образование цАМФ [6].

В наших наблюдениях концентрация кальцитонина нарастала сравнительно медленно в силу ослабления функционального состояния щитовидной железы, но с 15 суток наблюдалось восстановление функции железы, и концентрация гормона начинала медленно увеличиваться. Это создавало условия для начала формирования органической основы регенерата. Кальцитонин тормозил также активность остеокластов, рассасывающих кость. Ослаблялась деминерализация костных фрагментов [3].

В связи с тем, что удлинение конечности, как стресс-фактор, тормозит деятельность гипофиза, отчетливое увеличение концентрации соматотропина нами обнаружено на 7-14 дни. Соматотропин стимулирует анаболические процессы, образование коллагена путем воздействия на биосинтез РНК и ДНК и включение аминокислот в полипептидную цепь, оказывает влияние на минеральный обмен [3]. В результате такого действия активнее происходит про-

цесс минерализации регенерата [5], а у концов костных отломков прекращается дальнейшая убыль минералов. Их содержание начинало нарастать. Под влиянием одновременного действия этого гормона и паратирин активизируется пролиферация костно-мозговых элементов, в том числе и остеогенных, превращение клеток-предшественников в остеобласты, усиливается биосинтетическая активность для образования костной ткани [4].

Таким образом, функция нейро-эндокринного аппарата играет решающую роль в запуске и выраженности многообразных защитно-компенсаторных реакций, направленных на поддержание гомеостаза, особенно в ответ на оперативное вмешательство и удлинение конечности. При заполнении диастаза костной тканью стабилизируются процессы не только в конечности, но и создается благоприятное общее состояние организма, свидетельством чему является стабильная динамика изучаемых гормонов и циклических нуклеотидов.

В данной работе с помощью современного метода радиоиммунологического анализа впервые проведен анализ процесса костеобразования при удлинении врожденно укороченной голени методом билокального дистракционного остеосинтеза. Количественная оценка параметров дала возможность проследить за развитием процесса регенерации в динамике. Вскрыта динамика внутренних процессов, лежащих в основе костеобразования (минерализация регенерата и изменение концентрации гормонов). На основе этих данных можно говорить о существенной роли гормонов и циклических нуклеотидов в репаративном процессе при лечении больных с врожденно укороченной голенью.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 01-04-96422.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свешников А.А., Офицерова Н.В., Ральникова С.В. Концентрация гормонов, регулирующих процесс костеобразования, и циклических нуклеотидов при переломах длинных костей // Ортопед, травматол. - 1987. - №9. - С. 30-35.
2. Федоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. - М.: Медицина, 1979. - 280 с.
3. Свешников А.А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективной функциональных изменений в органах при чрескостном остеосинтезе // Гений ортопедии. - 1999. - №1. - С. 48-52.
4. Илизаров Г.А., Палиенко Л.А., Шрейнер А.А. Костномозговое кроветворение при остеосинтезе в условиях дистракции // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты разрабатываемого в КНИИЭКОТ метода чрескостного остеосинтеза. - Курган, 1983. - С. 38-39.
5. Свешников А.А., Офицерова Н.В., Ральникова С.В. Гормональная регуляция костеобразования при переломах // Стресс, адаптация, функциональные нарушения. - Кишинев: Штиинца, 1984. - С. 291-294.
6. Кожемякин Л.А., Коростовцев Д.С., Королева Т.Р. Циклические нуклеотиды в клинической и экспериментальной медицине // Циклические нуклеотиды. - М.: Наука, 1979. - С. 92-135.
7. Rassmussen H. Cell communication calcium ion and cyclic monophosphate // Science. - 1970. - Vol. 170. - P. 404-412.

Рукопись поступила 26.06.00.