

УДК 612.433:616.71-003.93

РОЛЬ ГОРМОНОВ И ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ В РЕПАРАТИВНОМ КОСТЕОБРАЗОВАНИИ

Хвостова С.А., Свешников К.А.

*Курганский государственный университет,
кафедра психологии развития и возрастной психологии
Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева,
кафедра нормальной физиологии*

Подробная информация об авторах размещена на сайте
«Учёные России» - <http://www.famous-scientists.ru>

У больных остеопорозом и с переломами в возрасте 60-75 лет определяли концентрацию гормонов стресс-группы и регулирующих репаративное костеобразование, а также циклических нуклеотидов. Для оценки функционального состояния костной ткани в процессе лечения контролировали плотность минеральных веществ (МП) у концов костных фрагментов и в регенерате на костных денситометрах фирм "Норлэнд" и «GE/Lunar» (США). Изучение гормонального фона в организме позволяет контролировать состояние отдельных звеньев репаративного процесса, подтверждает обоснованность заключений, проводимых по результатам денситометрических и радионуклидных исследований.

Травма является мощным стресс-фактором, который вызывает изменения не только в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники, но и в других органах и тканях. Так, описан "диабетогенный" эффект травмы и изменения в желудочно-кишечном тракте. Изучение гормональной регуляции пролиферации, дифференцировки клеток костной ткани, минерализации основного вещества при переломах является актуальной и малоизученной проблемой. Выяснение взаимодействия гормонов с рецепторами клеток, изменения под их влиянием концентрации циклических нуклеотидов в клетках стало возможным благодаря методу радиоиммунологического анализа. Исследования в этом направлении несомненно будут способствовать расшифровке молекулярного механизма действия гормонов [1]. В частности, целесообразно изучение циклических нуклеотидов, обладающих уникальной способностью передавать гормональную информацию клеткам и регулировать множество биохимических процессов, а также оценка количества белка - остеокальцина, продуцируемого остеобластами [3].

Материал и методы

Наши наблюдения проведены на 160 больных с закрытыми поперечными, косыми и винтообразными переломами костей голени у лиц в возрасте 65-75 лет. Концентрацию гормонов (АКТГ, кортизола, альдостерона, паратирин, соматотропина, кальцитонина) определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием наборов фирмы «CIS» (Франция), а циклических нуклеотидов - радиоконкурентным методом с наборами фирмы «Amersham» (Англия). Подсчет активности и распечатка результатов осуществлялись на бета- и гамма-счетчиках фирмы «Tracor Europa» (Голландия).

Для суждения о механизмах изменений функций определяли концентрацию инсулина, гастрин, остеокальцин и ангиотензин-2 с помощью радиоиммунологических наборов "Elsa osteo" и "Ren-CT2" (Франция).

В качестве инструмента вычислений использован пакет статистического анализа и встроенные формулы расчетов компьютерной программы Microsoft® Excel (2007).

Результаты исследований

Наиболее срочным ответом организма на травму конечностей было увеличение концентрации АКТГ, стимулирующего продукцию гормонов надпочечников

(табл. 1). Вследствие этого существенно увеличивалось содержание альдостерона и кортизола. С 28-го дня концентрация этих гормонов начинала уменьшаться (табл. 2).

Таблица 1. Концентрация АКТГ, кортизола и альдостерона в процессе лечения переломов у больных остеопорозом по Г.А. Илизарову ($M \pm m$)

Гормоны	Норма	После перелома	На 7-й день лечения
АКТГ (пг/мл)	31,1 \pm 1,24	241,3* \pm 12,3	132,4* \pm 2,24
Кортизол (нг/мл)	167,0 \pm 5,70	238,4* \pm 14,2	196,2* \pm 3,12
Альдостерон пг/мл	62,1 \pm 2,84	132,6 \pm 9,7	96,7* \pm 1,23

Повышение концентрации альдостерона приводило к развитию асептической воспалительной реакции. При этом вследствие усиления выведения калия из организма увеличивалась гидрофильность тканей и повышался тонус мышц. Проявлением этого эффекта являлась отечность стопы и голени.

В процессе реабилитации у испытуемых существенно изменялось функциональное состояние паращитовидных желез, о чем мы судили по концентрации паратиреоидного гормона (табл. 2). Наибольшая концентрация его в процессе удлинения была на 7-й день, но достаточно

большие показатели в течение 8-ми недель и только после окончания лечения отмечено существенное снижение. Усиливала действие этого гормона повышенная концентрация цАМФ в крови. На начальном этапе действия паратирина, как и других белково-пептидных гормонов, принимают участие специфические рецепторы плазматической мембраны клеток-мишеней - ферменты аденилатциклаза и протеинкиназа, расщепляющая белки. Вот почему в первые две недели в регенерате было небольшое количество минералов, а к 21-му дню у концов фрагментов была выражена деминерализация.

Таблица 2. Концентрация гормонов, регулирующих костеобразование, а также соматотропина при удлинении голени на двух уровнях у лиц с ахондроплазией ($M \pm m$)

Гормоны	Норма	При переломе	В процессе лечения недели				После выписки	
			1	2	4	8	2	6
ПТ нг/мл	0,75 \pm 0,08	2,9* \pm 0,27	10,8*	9,0*	5,7*	5,0*	2,8	1,5
КТ пг/мл	103 \pm 8,4	105 \pm 12,4	135	214*	183*	162*	132	129
СТ нг/мл	1,4 \pm 0,15	1,7 \pm 0,18	3,0*	9,0*	7,3*	5,5*	3,1*	2,7

Примечание: знаком * обозначены данные, статистически достоверно ($P < 0,05$) отличающиеся от соответствующих величин в норме. ПТ – паратгормон, КТ – кальцитонин, СТ – соматотропин.

В силу резорбции гидроксипатита повышалось содержание кальция в крови и уменьшалась величина калия. Наряду с растворением костного минерала у концов отломков происходила резорбция и органического матрикса, состоящего главным образом из коллагеновых волокон и гликозаминогликанов. В результате этих про-

цессов с первых же дней после остеотомии на свободных от минералов поверхностях наблюдалось увеличение накопления остеотропных соединений - пирофосфата, дифосфаната [3].

Наиболее высокая концентрация кальцитонина наблюдалась на 2-4 недели после перелома (табл. 2). Он угнетает ре-

зорбцию кальция из костей и усиливает отложение в них минерализованного кальция, тормозит всасывание Ca^{++} и фосфатов из кишечника, а также увеличение экскреции кальция почками. Действие кальцитонина на обмен кальция обусловлено снижением проницаемости мембран клеток для Ca^{++} . Усиление отложения нерастворимых солей кальция в остеocyтах тесно связано с влиянием на его обмен витамина D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]. Кальцитонин совместно с этим витамином стимулирует процесс минерализации костной ткани, а паратиреоидный гормон, наоборот, мобилизует выведение кальция и фосфора из глубоких слоев кости.

Убыль минеральных веществ у концов костных фрагментов мы определяли с помощью костного денситометра (ошибка измерения $\pm 2\%$). Деминерализация констатировалась уже на 7-й день после остеотомии. При оценке минеральной плотности по рентгенограммам (визуально) ошибка составляет 30-50%, поэтому визуальная деминерализация видна только на 10-14 дни.

Повышенная концентрация кальцитонина создавала условия для начала интенсивного формирования органической основы регенерата. Кальцитонин тормозил также и активность остеокластов, рассасывающих кость. Поэтому ослаблялась деминерализация костных фрагментов.

В процессе лечения длительное время была повышена концентрация гормона передней доли гипофиза - соматотропина, стимулирующего анаболические процессы. Наибольшая продукция гормона приходилась на 14-28-й дни. Соматотропин стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста, усиливающего биосинтез матрикса, обмен веществ в кости и мышцах; увеличивает их массу, оказывает влияние на минеральный обмен, активизирует процесс минерализации регенерата. У концов костных фрагментов при этом уменьшалась остеопения.

Под влиянием одновременного действия соматотропина и паратирина активируется пролиферация костномозговых элементов, в том числе и остеогенных, превращение клеток-предшественников в остеобласты, усиливается биосинтетиче-

ская активность для образования костной ткани.

О начале костеобразования мы судили по отношению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) к гуанозинмонофосфату (цГМФ) [рис. 1]. Эти нуклеотиды - коферменты многих ферментных реакций, структурные единицы нуклеиновых кислот. Они оказывают влияние на фермент фосфорилирования белков - протеинкиназу. За счет этой реакции вызывают химическую модификацию других ферментов, которые изменяют свою активность и, соответственно, обменные процессы внутри клетки. В первые дни после остеотомии существенно возросла концентрация цАМФ, что отражало напряжение адренергических механизмов и являлось одной из первых ответных реакций на стресс. Под влиянием этого нуклеотида лимитировалось и ингибировалось деление клеток, а также клональная пролиферация, замедлялось прохождение клеток через фазу митоза.

В период образования органического матрикса цАМФ осуществлял положительную регулирующую роль в пролиферативном ответе стволовых клеток-предшественников костного мозга. При исследовании с меченым серным коллоидом обнаружено повышение его функционального состояния в условиях чрескостного остеосинтеза [6].

Можно предположить, что в период образования регенерата факторы микроокружения стволовых кроветворных клеток костного мозга реализуют свое действие через индукцию синтеза цГМФ, который в свою очередь изменяет межклеточные контакты в дифференцирующихся тканях остеогенного аппарата. После операции на клетки воздействует целый ряд гормонов. Значительное увеличение паратирина в начальном периоде после операции, кальцитонина и цГМФ на более поздних этапах согласуется с мнением Rasmussen и соавт. [5] о том, что происходит активация мезенхимальных клеток, усиление пролиферации клеток костного мозга и резорбции костной ткани.

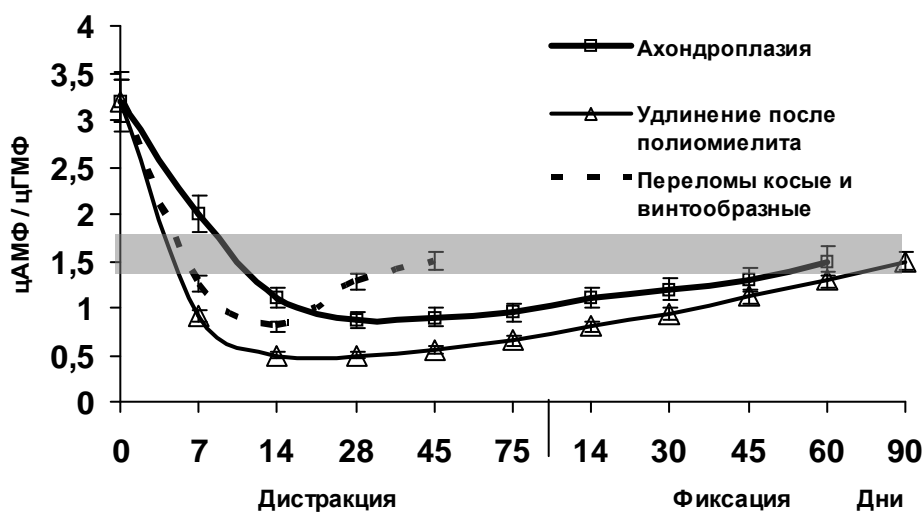


Рис. 1. Активность клеточной пролиферации (по отношению цАМФ/цГМФ) при лечении переломов у больных остеопорозом и других заболеваниях
Примечание: заштрихован предел колебаний в норме.

Значительный уровень цГМФ стимулирует освобождение химических медиаторов: лизосомальных энзимов и гистамина [4]. Установлено, что вещества, способствующие росту и ускоряющие клеточную пролиферацию (инсулин, соматомедин), оказывают влияние на интраклеточный уровень цГМФ.

В процессе лечения происходили изменения функций и эндокринных желез желудочно-кишечного тракта. Наибольшее снижение деятельности инсулярного аппа-

рата поджелудочной железы отмечено на 5–9-й дни (рис. 2). Первоначальное ослабление функции поджелудочной железы ведет к снижению интенсивности углеводного и жирового обменов. Уменьшается биосинтез жирных кислот из глюкозы и усиливается образование кетоновых тел в печени (соматотропин оказывает противоположное действие). При снижении содержания глюкокортикоидов концентрация инсулина возрастала, особенно отчетливо на 14-й день.

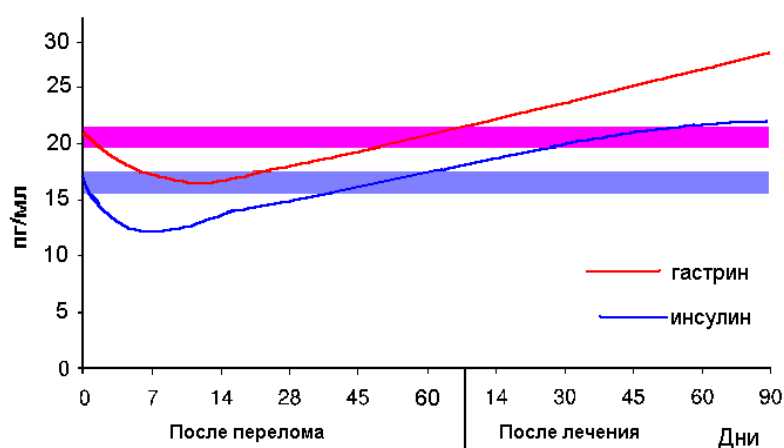


Рис. 2. Концентрация гастрина и инсулина при лечении переломов конечностей у больных остеопорозом
Примечание: заштрихован предел колебаний в норме для гастрина и инсулина

Изменялась эвакуаторная функция желудка. При поступлении пищи первоначально включаются условно-рефлекторные механизмы секреции. Вскоре наслаивается нейрогуморальная фаза, в которой ведущую роль играет гастрин. По нашим наблюдениям концентрация гастрин уменьшалась на 3-14 дни и одновременно ослаблялась эвакуаторная функция желудка (рис. 2). При последующем повышении содержания гастрин (с 21-го дня) увеличивалась частота и сила сокращений мышц желудка, скорость прохождения перистальтической волны, повышался тонус кардиального сфинктера желудка.

Обсуждение результатов

Существенное значение имеет стимуляция паратирином образования в почках активного метаболита витамина Д - 1,25-диоксихолекальциферола (витамин Д₃), который существенно увеличивает всасывание кальция из кишечника и отложение его в костях. Абсорбцию кальция в кишечнике уменьшает кортизол. При недостаточности витамина Д₃ развиваются проявления остеопороза, боли в мышцах, парестезии. Имеет значение не только концентрация этого витамина в крови, но и непосредственно в кости. Для компенсации этого состояния в организме стимули-

руется деятельность паращитовидных желез, увеличивается уровень иммунореактивного паратирина, ускоряющего деминерализацию и, следовательно, увеличивается содержание остеокальцина в сыворотке (одного из белков костной ткани), который освобождается из кости в силу ухода из нее кальция [3].

Таким образом, в процессе лечения переломов у больных остеопорозом изменяются не только обменные процессы и состояние кровообращения, но и изменяется гормональный фон, что может отразиться на психофизиологическом состоянии организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Кожемякин Л.А. // Циклические нуклеотиды: Сб. науч. тр. М., Наука. 1979. С. 92.
2. Свешников А.А. // Пат. физиол. 1984. № 3. С. 53.
3. Свешников А.А. // Гений ортопедии. 1999. № 1. С. 48.
4. Федоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. М.: Медицина. 1979. 280 с.
5. Rasmussen H. // Science. 1970. V. 170. P. 404.
6. Sveshnikov A. A. // Radiol. Diagn. (Berl.). 1985. Bd 26. S. 407.

ROLE OF HORMONES AND BLOOD GLANDS IN REPARATIVE BONE FORMATION

Khvostova S.A., Sveshnikov K.A.

*Kurgan state university, chair of maturity and age psychology
Mordovian state university of N.P.Ogarev, chair of normal physiology*

At admittance to the hospital of 480 elderly and old people aged 60-75, with osteoporosis and fractures we were defining the concentration of stress-group hormones, hormones controlling the reparative bone formation and cyclic nucleotide. We controlled the mineral density of bone fragments ends and regenerate using bone densitometer ("GE/Lunar", USA) to define functional status of bone tissue. Hormonal phone examination in body helps to control the status of different parts of reparative process, and confirms conclusions assurance according the results of densitometric and radionuclide examinations.