

КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



КОСТНЫЕ ТКАНИ

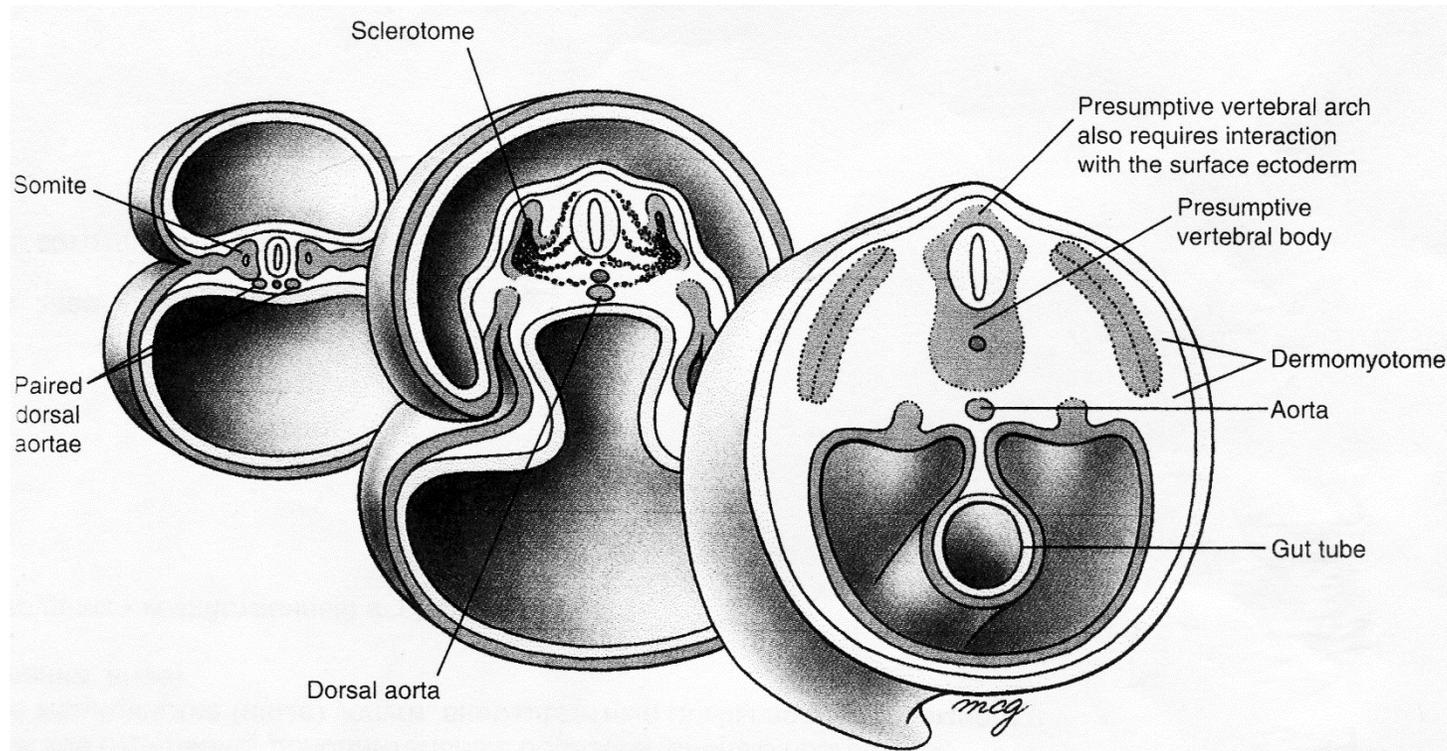
Цель лекции:

Рассмотреть строение и функционирование хрящевой и костной ткани

План лекции:

- Развитие
 - Структурная организация пластинчатой кости
 - Osteобласт и остеоцит
 - Лакунарно-канальцевая система
 - Osteокласт
 - Прямой остеогенез
 - Непрямой остеогенез
 - Хондрогенез и остеогенез – сигнальные молекулы
 - Гормональная регуляция остеогенеза и минерализации
 - Сращение переломов
- 

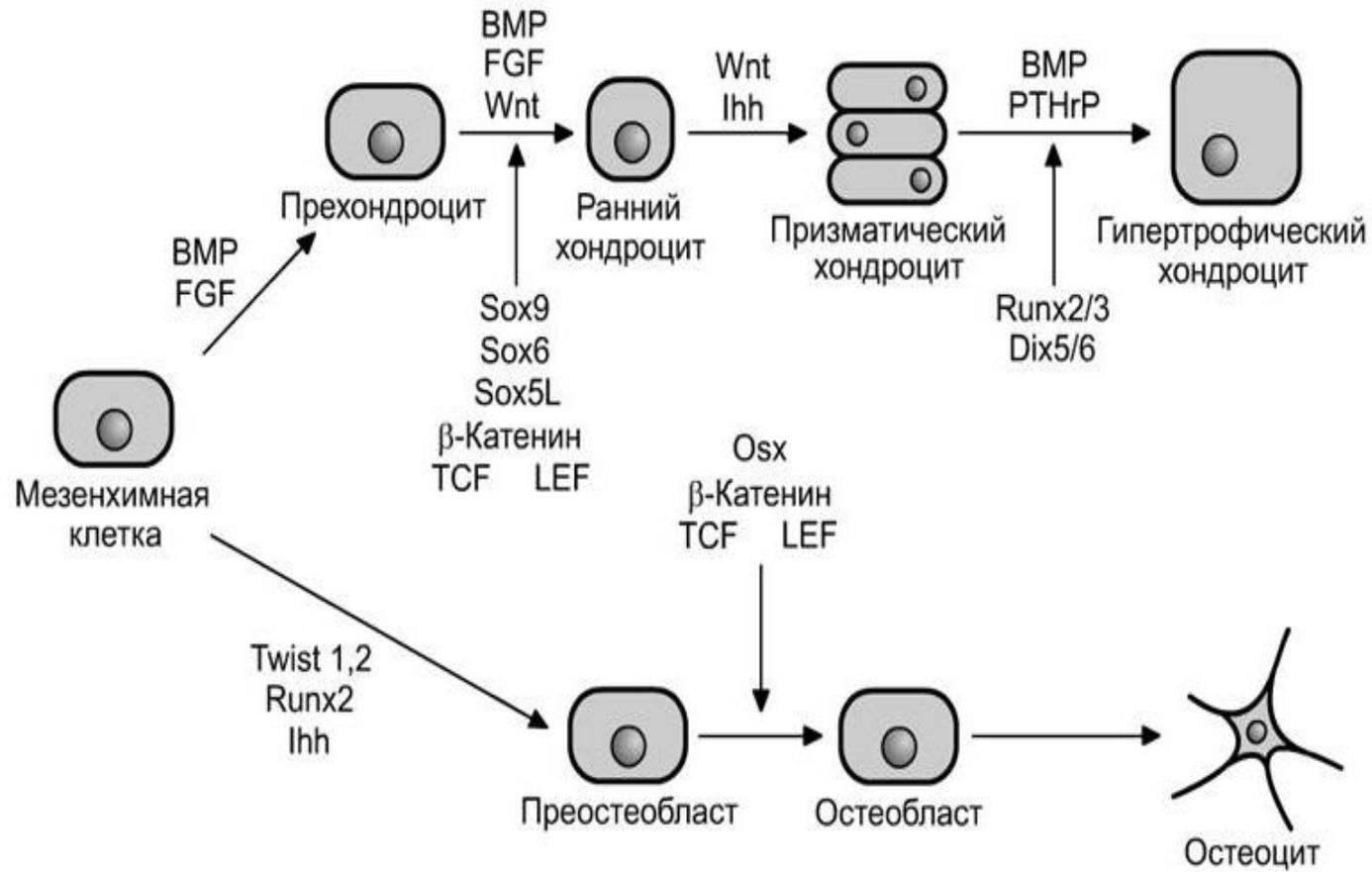
КОСТНАЯ ТКАНЬ. ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ



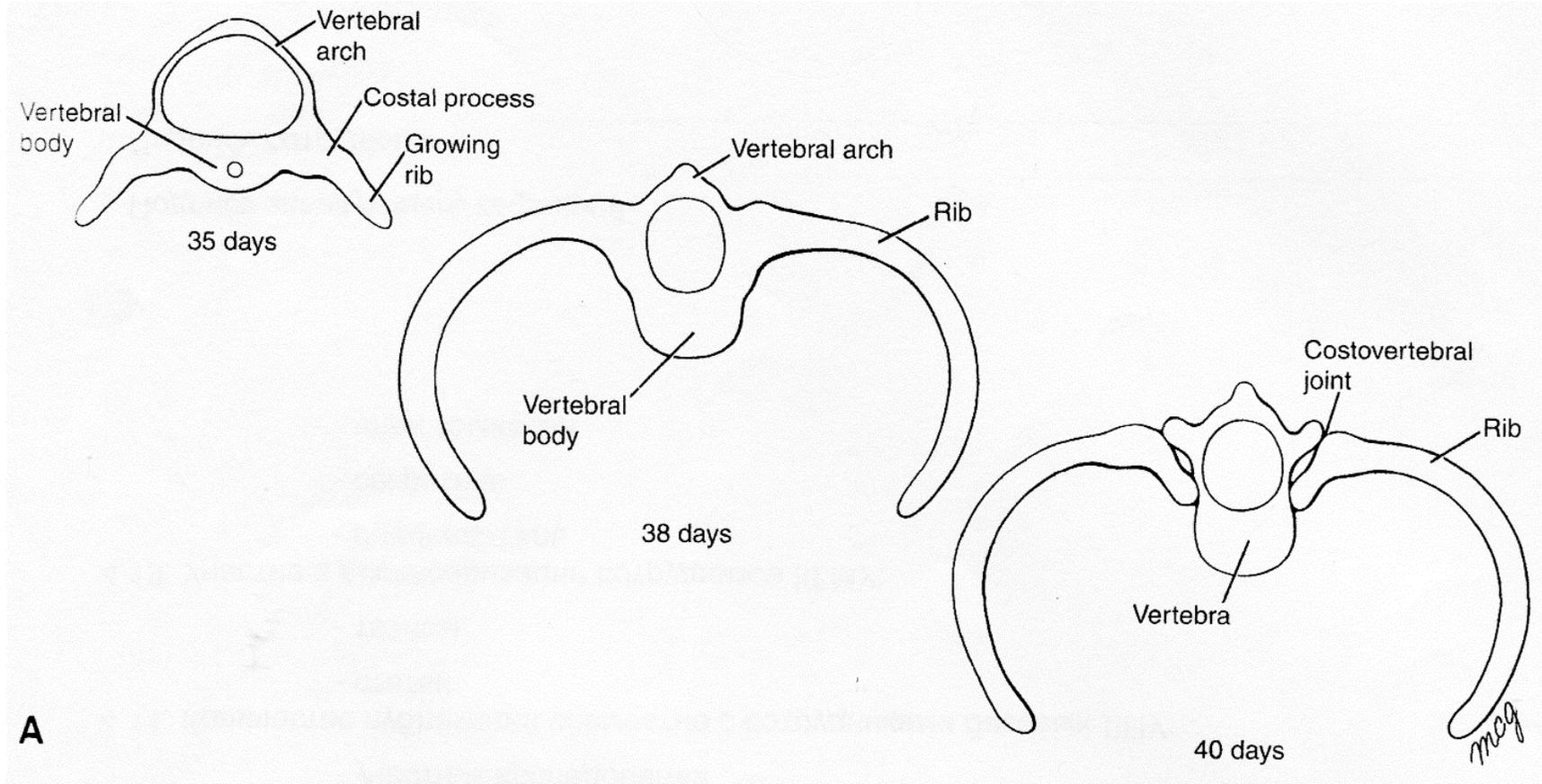
Осевой скелет состоит из черепа, позвоночного столба, рёбер и грудины. В развитии костной ткани осевого скелета участвуют склеротомы и нервный гребень.

Сигнал Shh поступает из нервной трубки и хорды и индуцирует экспрессию **фактора транскрипции Pax1** в клетках склеротома. Клетки склеротома интенсивно размножаются и выселяются из сомита. В дальнейшем приобретают способность дифференцироваться в остеогенном направлении. В течение 4-й недели клетки окружают нервную трубку и хорду.

Дифференцировка мезенхимной клетки в хондрогенном или остеогенном направлении

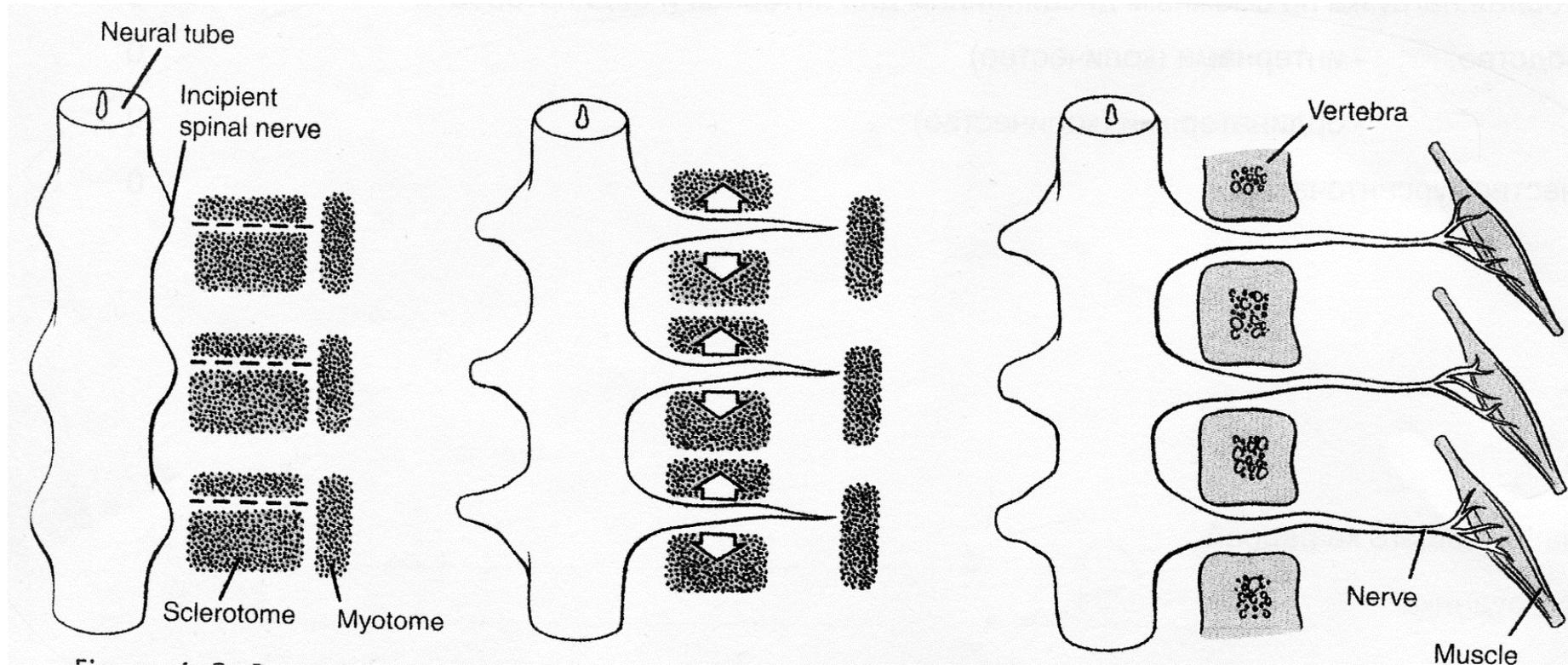


ПОЗВОНКИ И РЕБРА (4-Я НЕДЕЛЯ)



Клетки вентральной части каждого склеротома, мигрируя, окружают хорду и образуют зачаток тела позвонка. Клетки дорсальной части склеротома окружают нервную трубку и формируют зачаток дужки позвонка.

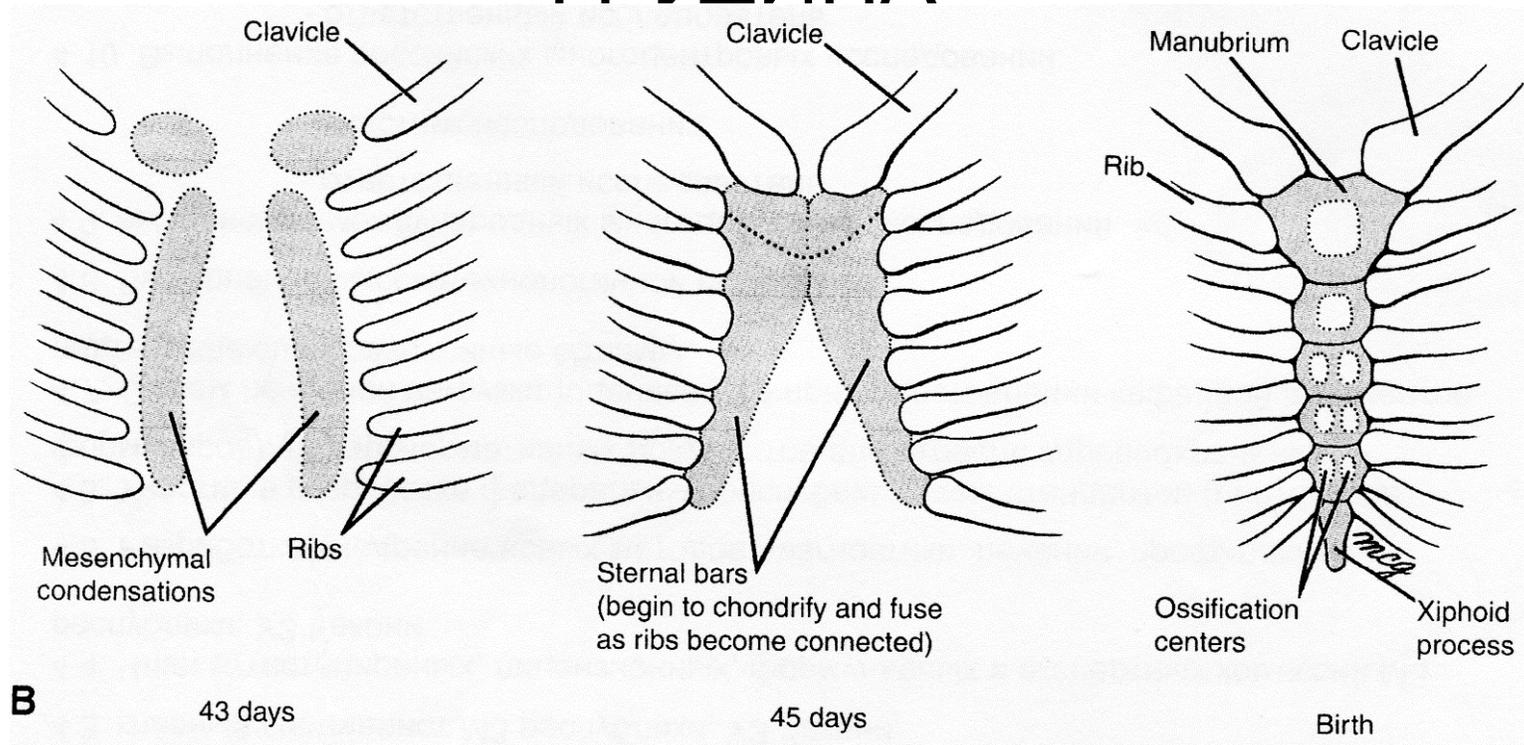
ПОЗВОНКИ



Каждый склеротом разделяется на краниальную и каудальную части. Каудальная половина одного склеротома объединяется с краниальной половиной следующего склеротома. Исходный сегментарный характер расположения сомитов реорганизуется так, что зачаток тела каждого позвонка занимает межсегментное положение. Миотомы сохраняют своё исходное положение и перекрывают соседние позвонки. Это позволяет мышцам сгибать позвоночный столб в участках межпозвоноковых соединений.

На 7 неделе в хрящевой модели позвонков появляются первичные центры окостенения. Форму каждого позвонка регулирует ген *hox*.

ГРУДИНА



Грудина развивается из пары скоплений мезенхимы. По мере соединения с грудиной первых 7 пар рёбер (7 неделя) зачатки грудины объединяются и сливаются по средней линии в кранио-каудальном направлении. На 9 неделе формируется мечевидный отросток. Костная ткань грудины, как и рёбер, образуется путём эндохондрального остеогенеза; оссификация начинается на 5 месяце и заканчивается вскоре после рождения.

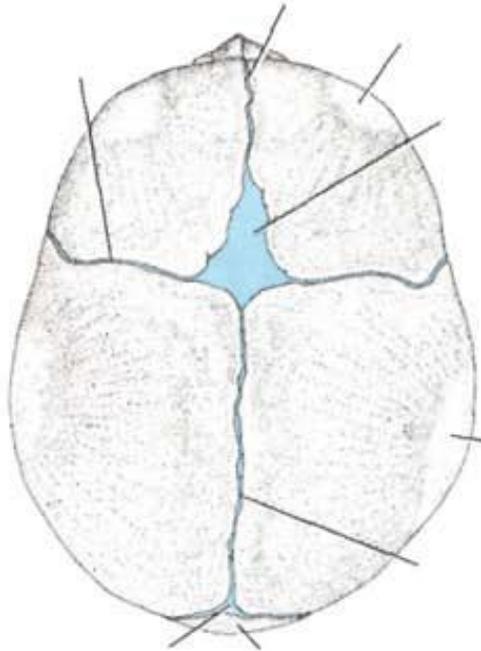
Грудина – центры окостенения во внутриутробном периоде в рукоятке и теле. Рёбра – первичные центры окостенения появляются на 6-8 неделе внутриутробного развития. Слияние костных частей ребра – в 18-20 лет.

КОСТИ ЧЕРЕПА

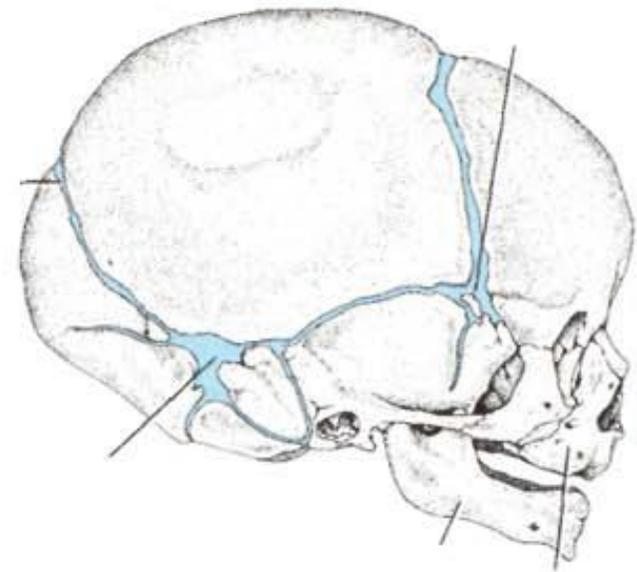
начинают дифференцироваться на 2-м мес. внутриутробного развития. К моменту рождения содержат центры окостенения, между костями – зазоры 3 мм, заполненные соединительной тканью (швы). В местах соединения углов костей – роднички, заполненные соединительной тканью. Передний лобный родничок 2,5-5 см полностью закрывается к 1,5-2 годам. Задний и боковые роднички закрыты к моменту рождения или в первые недели после рождения.



3 мес



новорожденный



Аномалии костей черепа часто сочетаются с дефектом развития головного мозга



Скафоцефалия — аномалия развития: удлинённый череп с выступающим гребнем на месте преждевременно заросшего сагиттального шва.
Платицефалия - скошенность и несимметричность черепа



Пфейффера с.



Апера с.



Крузона с.



ахондроплазия

Аномалии черепа вследствие раннего зарастания швов

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

Для развития хрящевой и костной ткани важны белки семейства FGF. Мутации рецепторов FGF приводят к развитию ряда синдромов, включая краниосиностоз, дефекты развития лица и конечностей. Вид нарушения скелетной ткани зависит от типа дефектного рецептора FGF или от характера мутаций одного и того же рецептора

Рецептор	Болезнь	Фенотипические проявления
FGFR1	Пфайффера синдром	Краниосиностоз, расширенные большие пальцы,, череп клеверный лист, недоразвитие лица
FGFR2	Пфайффера синдром Аперта синдром	Те же Краниосиностоз, недоразвитие лица. Симметричная синдактилия на руках и ногах
FGFR3	Ахондроплазия Танатоформная дисплазия	Карликовость, обусловленная короткими конечностями, недоразвитие лица Летальный тип дисплазии скелетной ткани. Младенцы погибают в течение первых нескольких минут или дней от дыхательной недостаточности

Скелет туловища

Позвонки – непрямой остеогенез

Центры окостенения – на 2-м мес. в грудных позвонках.

Позвоночник новорождённого открыт сзади по линии всех дуг позвонков, дуги закрываются к 7 годам

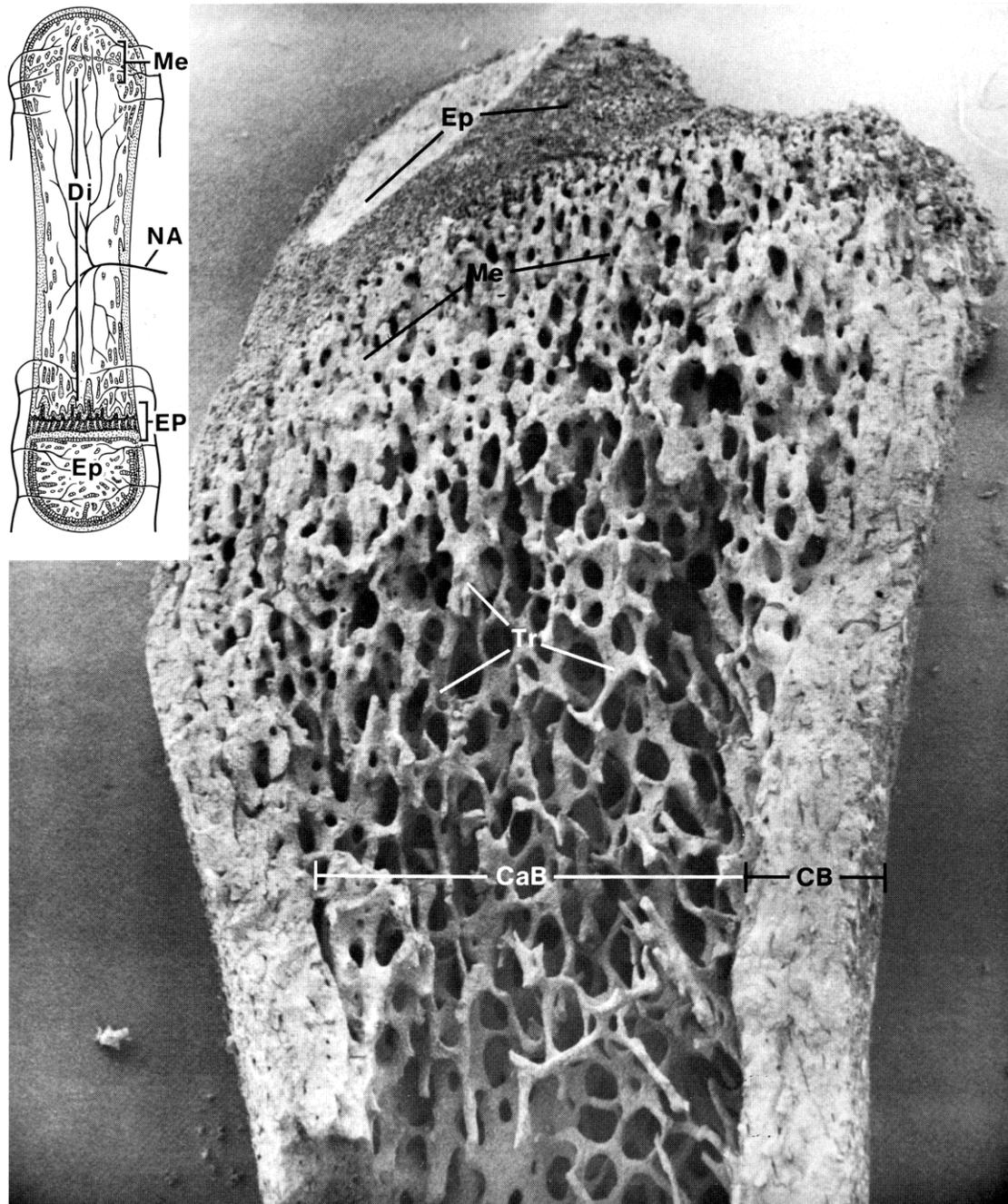
Грудина – центры окостенения во внутриутробном периоде в рукоятке и теле.

Рёбра – первичные центры окостенения появляются на 6-8 неделе внутриутробного развития. Слияние костных частей ребра – в 18-20 лет.

Скелет конечностей

Кости пояса верхних (кроме ключицы) и нижних конечностей – непрямой остеогенез. Первые центры окостенения – 2-й мес. развития, в костях таза – 3,5-4,5 мес. развития.

КОСТЬ



Кости формируют скелет организма, защищают и поддерживают жизненно важные органы, выполняют функцию депо кальция и фосфора, содержит миелоидную ткань (красный костный мозг).

Первичная (грубоволокнистая) костная ткань присутствует у плода. У взрослого она сохраняется в местах прикрепления сухожилий к костям, вблизи черепных швов, в зубных альвеолах, в костном лабиринте внутреннего уха.

Вторичная (пластинчатая) костная ткань

- Губчатое вещество (эпифиз трубчатых костей)
- Компактное вещество (диафиз трубчатых костей)

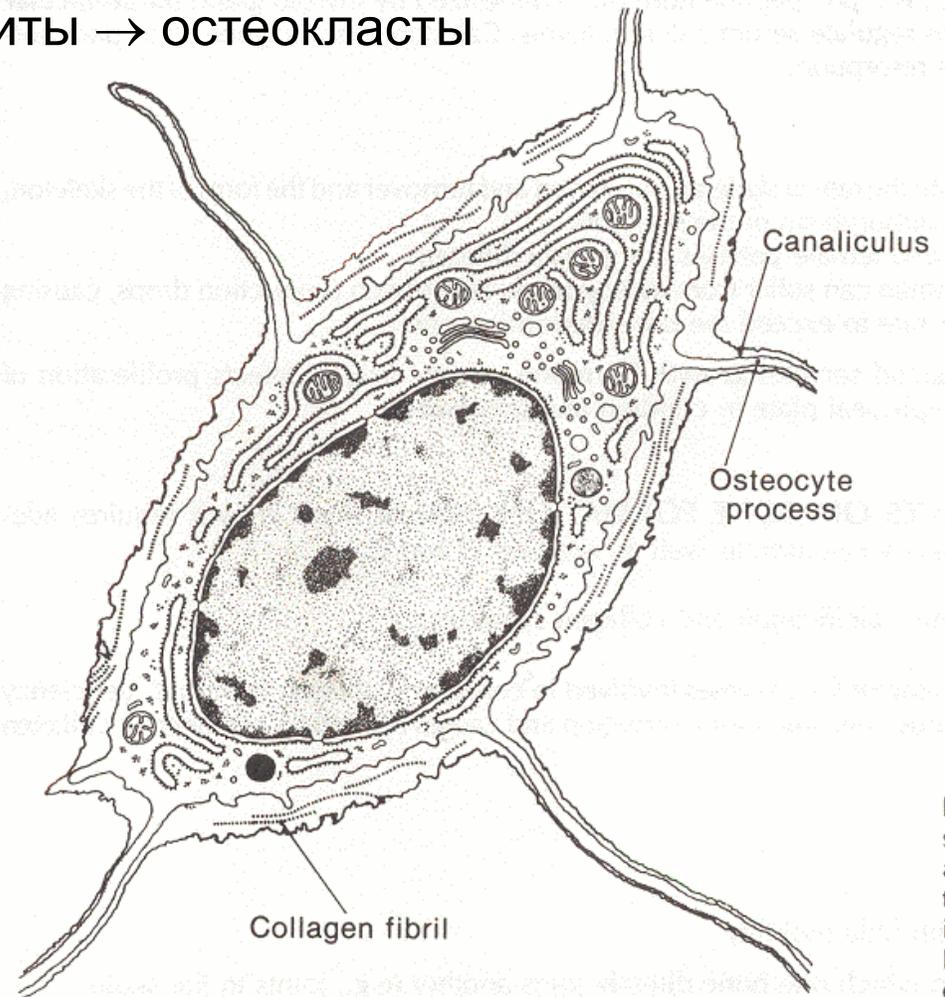
КОСТНАЯ ТКАНЬ

Костные клетки

- Дифференцирующая линия костных клеток: клетки мезенхимы → остеогенные клетки → остеобласты → остеоциты
- Разрушающая линия клеток — моноциты → остеокласты (макрофаги)

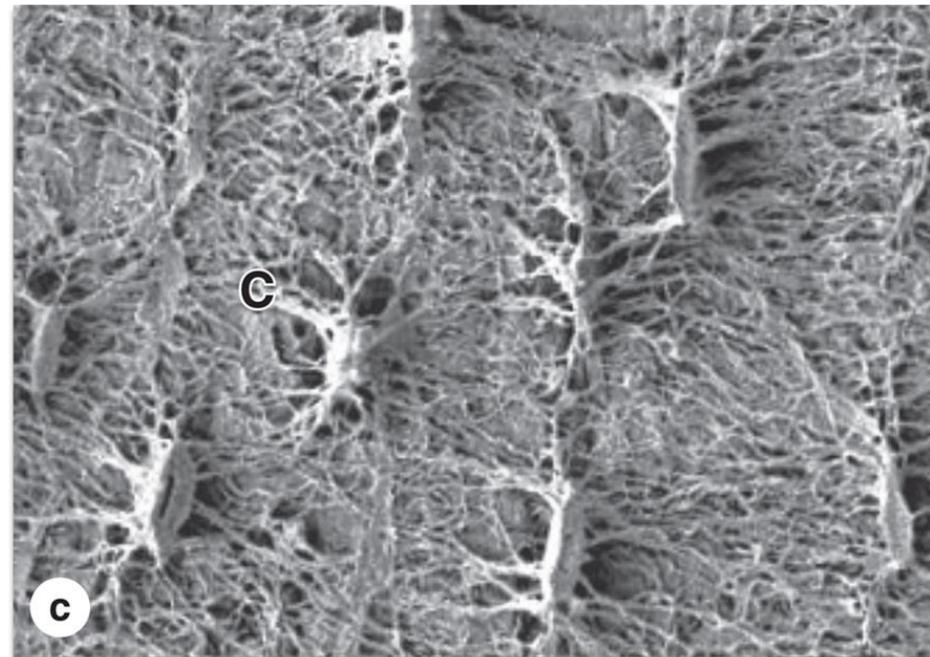
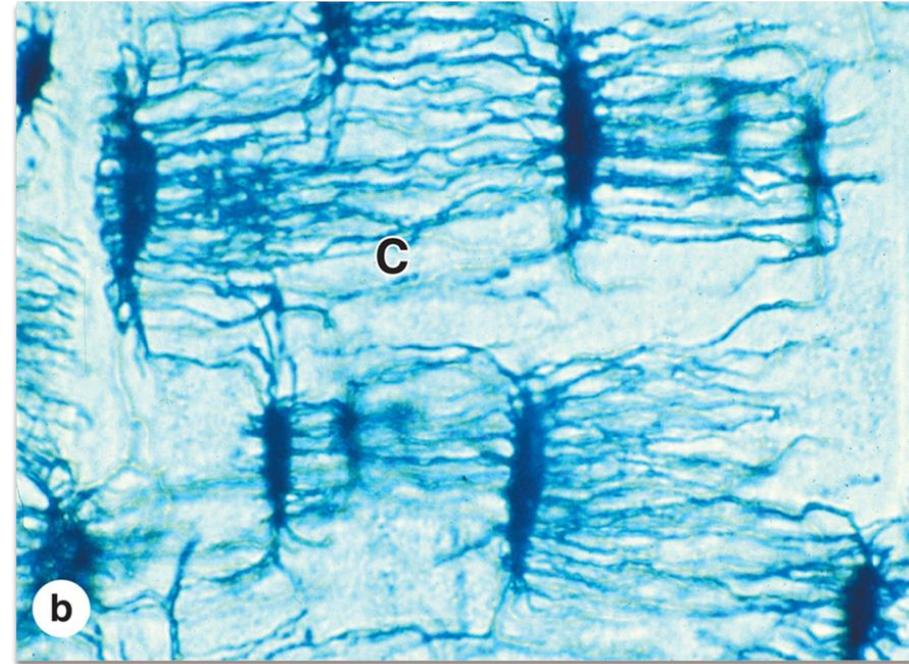
Костный матрикс

- основное вещество: протеогликаны (хондроитин сульфат, кератан сульфат) и гликопротеины (остеонектин, остеокальцин, остеопонтин)
- волокна (коллаген I типа)
- 75% неорганический компонент (кристаллы гидроксиапатита кальция, цитрат ион, карбонат ион)

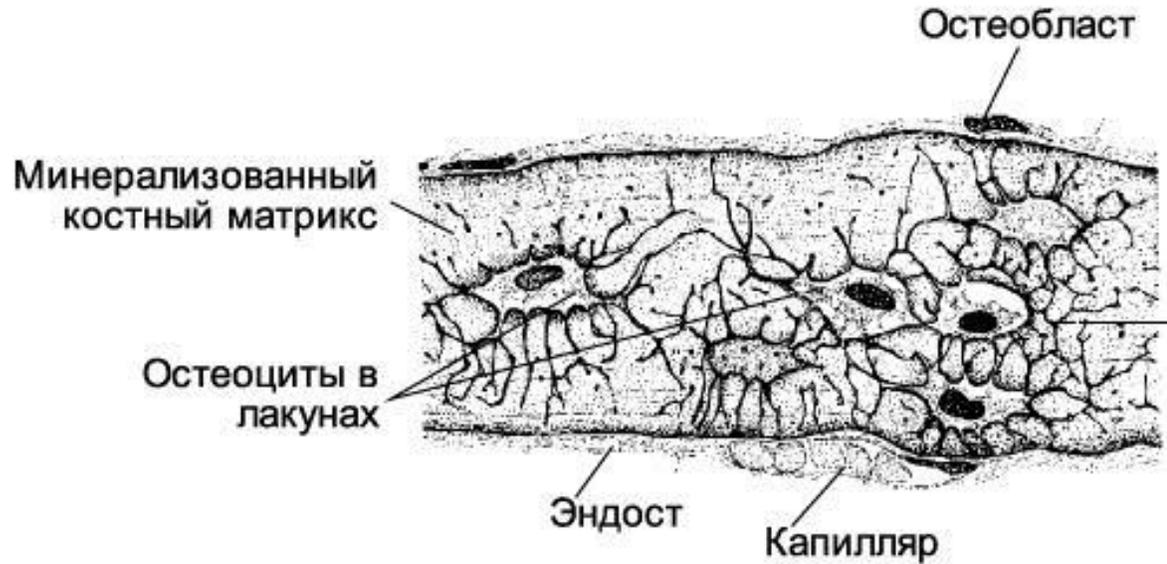


ОСТЕОЦИТЫ

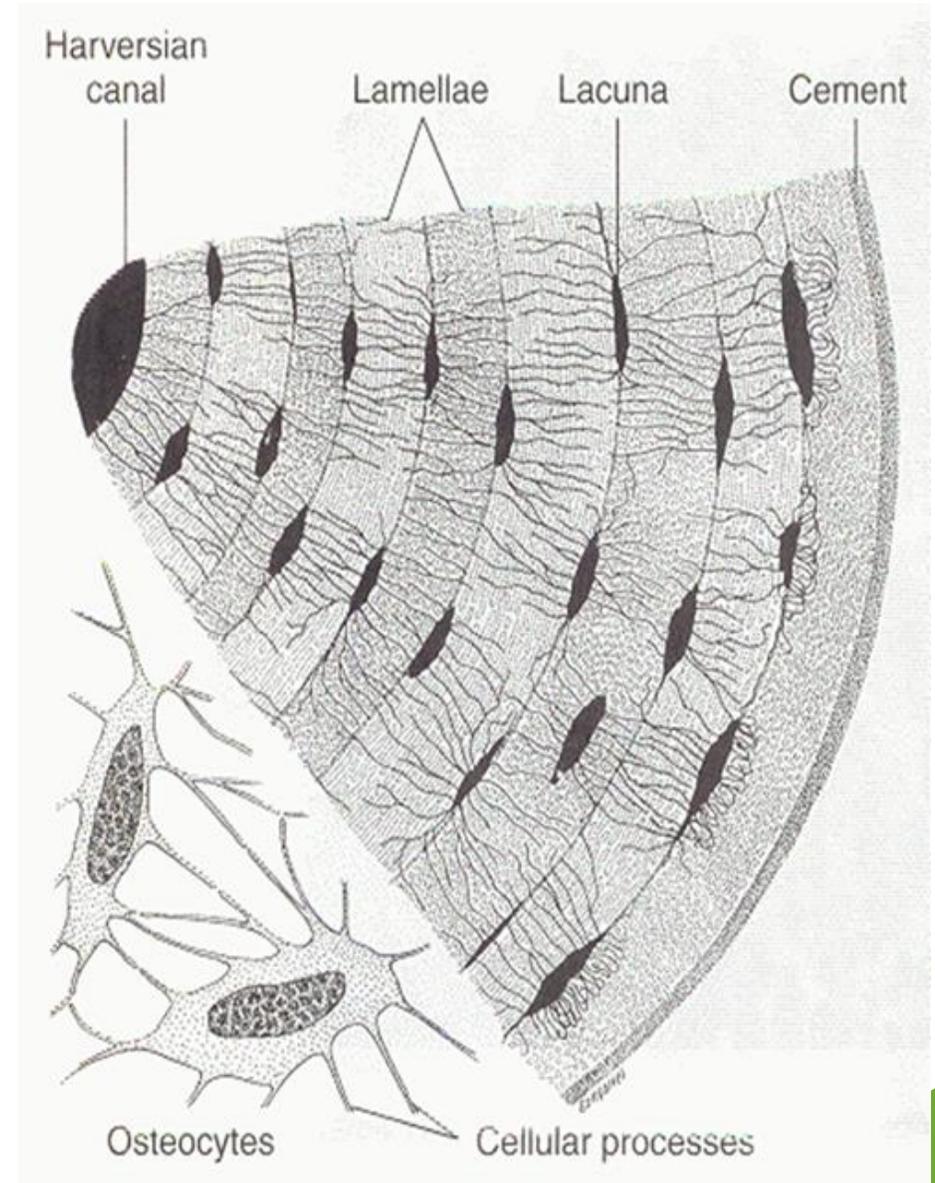
Остеоциты — зрелые неделящиеся клетки, расположенные в костных полостях, или лакунах. В клетке хорошо развиты цистерны гранулярной ЭПС, комплекс Гольджи. Тонкие отростки остеоцитов расположены в канальцах, отходящих в разные стороны от костных полостей. Отростки соседних остеоцитов, соприкасающиеся боковыми поверхностями внутри канальца, формируют щелевые контакты. Остеоциты поддерживают структурную целостность минерализованного матрикса, участвуют в регуляции обмена Ca^{2+} в организме.



Лакунарно-канальцевая система — система сообщающихся между собой канальцев и лакун, заполнена тканевой жидкостью, через которую осуществляется обмен между остеоцитами и кровью.



Костная трабекула губчатого вещества



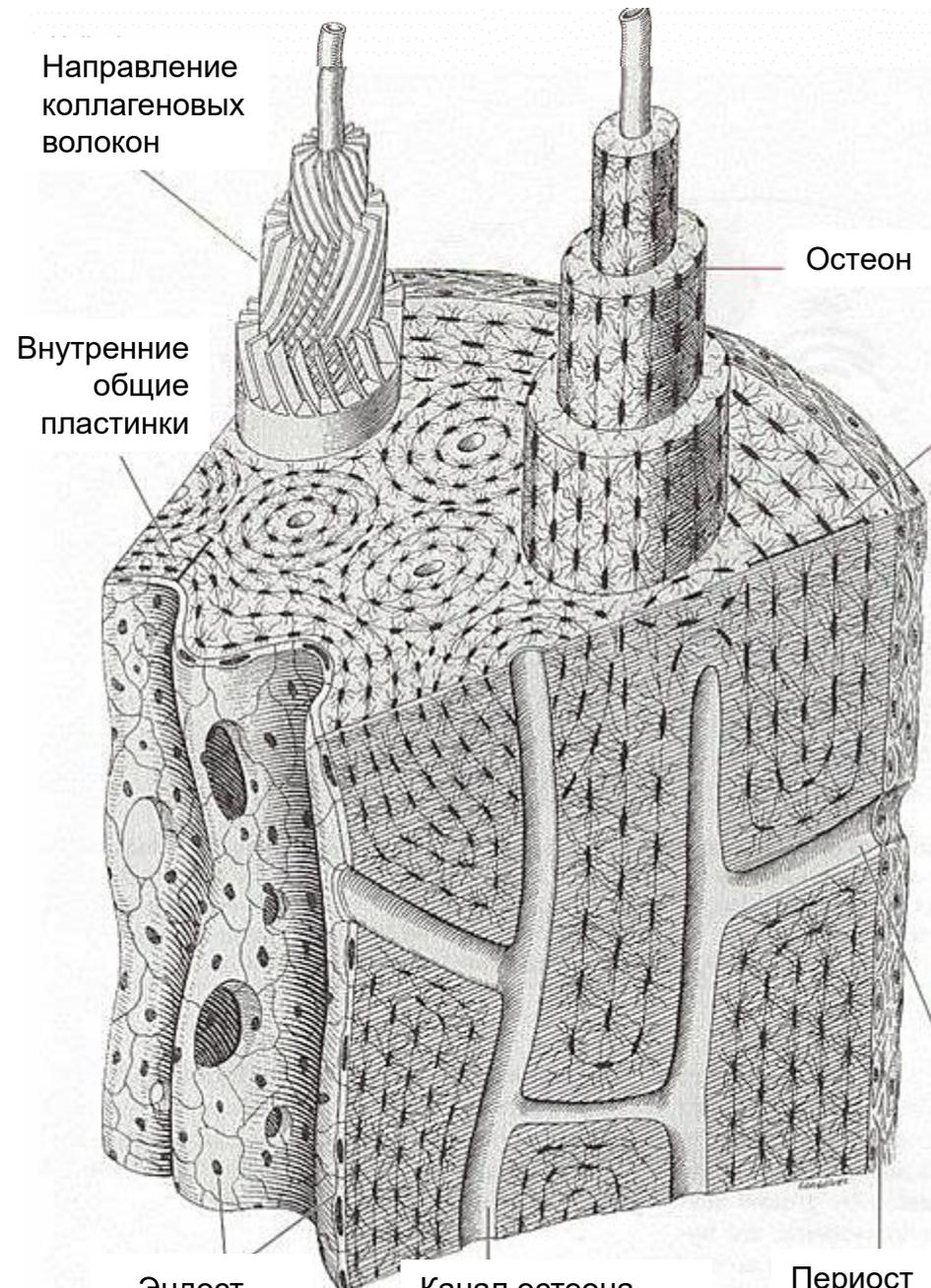
Остеон (часть) компактного вещества

НАДКОСТНИЦА

- Периост покрывает снаружи всю кость, за исключением суставной поверхности. В периосте выделяют два слоя — наружный и внутренний. Толстый наружный слой — волокнистый, представлен плотной соединительной тканью и содержит коллагеновые волокна, немногочисленные фибробласты и кровеносные сосуды. Остеогенные клетки и остеобласты входят в состав внутреннего (остеогенного) слоя надкостницы. Пучки прободающих коллагеновых волокон (волокна Шарпея), заостряющиеся по направлению к кости и уходящие в её матрикс из надкостницы, обеспечивают прочное прикрепление внутреннего слоя к поверхности кости. Периост — источник остеогенных клеток для развития, роста и регенерации костной ткани.

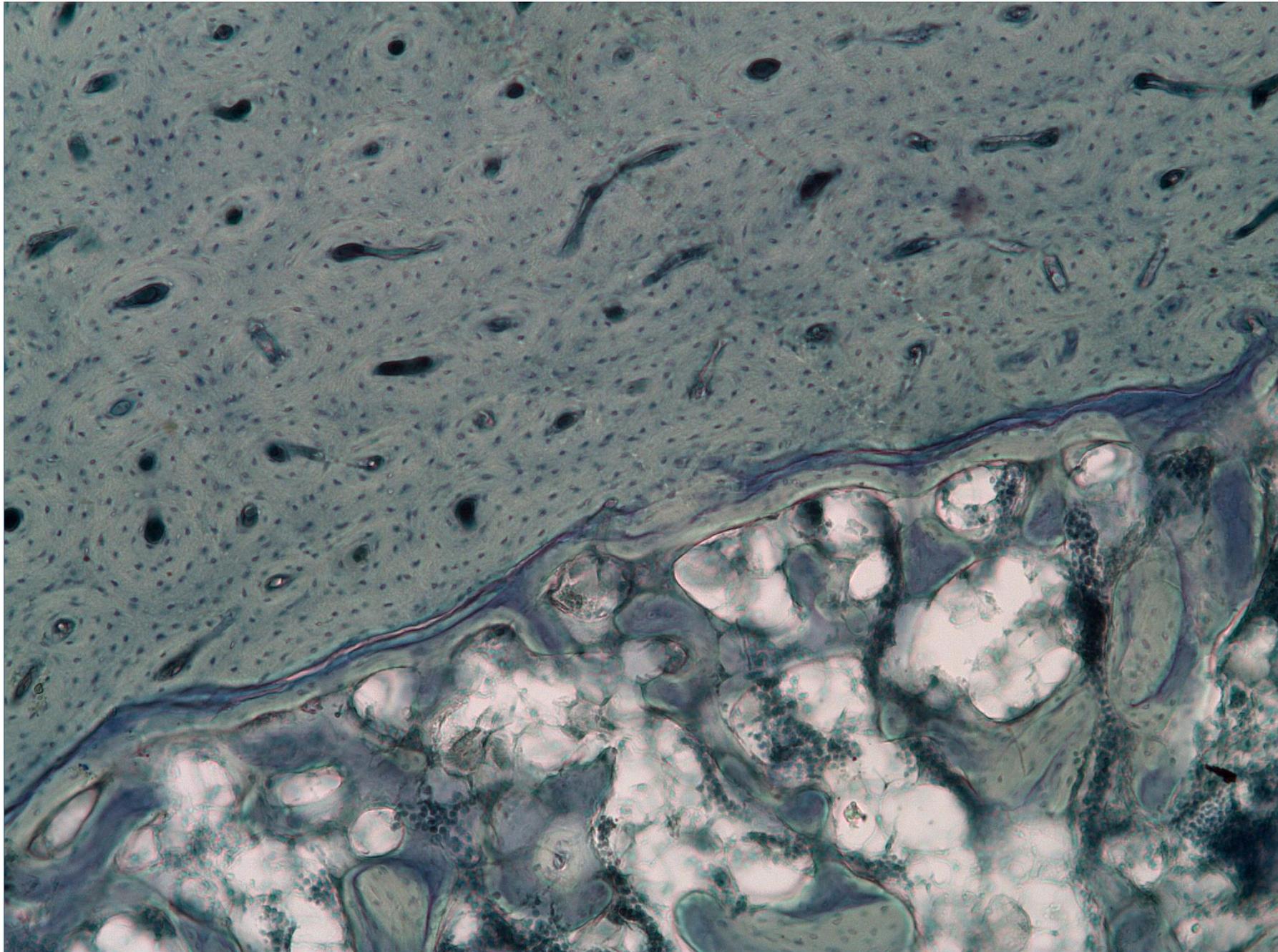
- Эндост — тонкая оболочка, покрывающая трабекулы в губчатом веществе, а также выстилающая кость (со стороны костного мозга) и хаверсовы каналы компактного вещества. Иными словами, эндост присутствует на поверхности всех костных полостей. Эндост состоит из слоя неактивных плоских остеогенных клеток. В период роста и перестройки кости целостность эндоста часто нарушается остеокластами.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОМПАКТНОГО ВЕЩЕСТВА



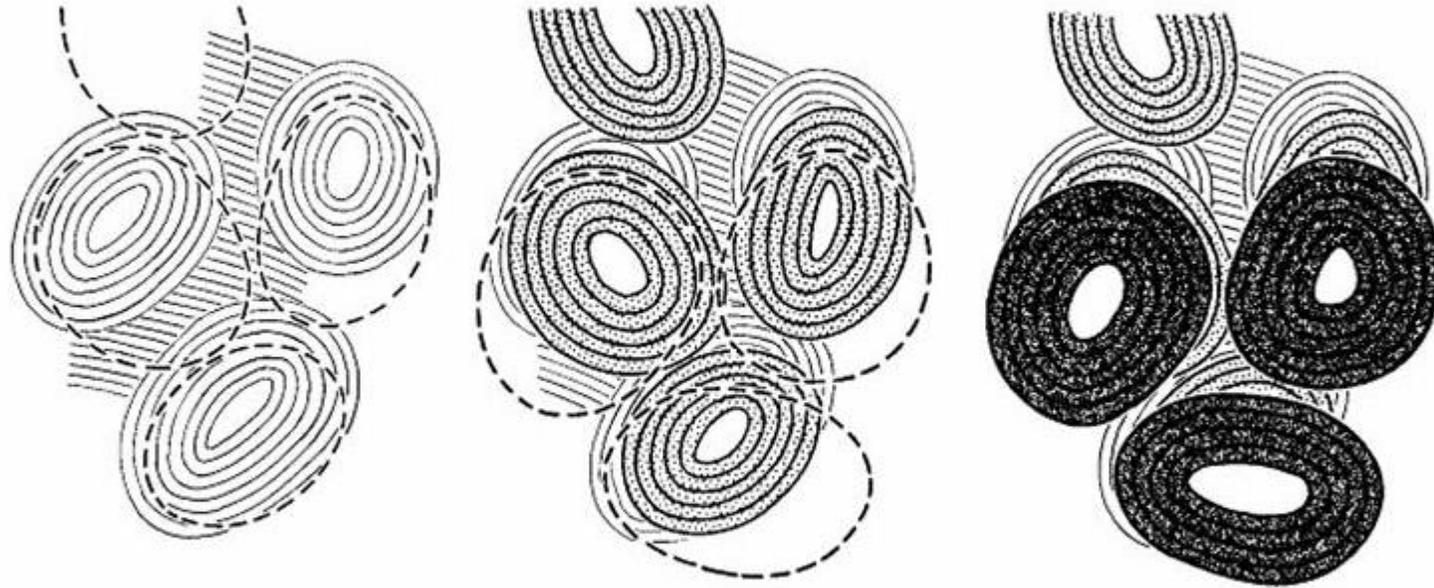
Остеон, или хаверсова система — совокупность 4–20 concentric костных пластинок. В центре остеона расположен хаверсов канал (канал остеона), заполненный рыхлой волокнистой соединительной тканью с кровеносными сосудами и нервными волокнами. Фолькмановы каналы связывают каналы остеонов между собой, а также с сосудами и нервами надкостницы. Снаружи остеон ограничен спайной линией (линия цементации), отделяющей его от фрагментов старых остеонов. Диаметр остеона (не более 0,4 мм) определяет расстояние, на которое эффективно диффундируют вещества к периферическим остеоцитам остеона по лакунарно-канальцевой системе из центрально расположенного кровеносного сосуда.

ОСТЕОНЫ КОМПАКТНОГО И ТРАБЕКУЛЫ ГУБЧАТОГО ВЕЩЕСТВА



ПЕРЕСТРОЙКА КОСТНОЙ ТКАНИ

В костной ткани одновременно и постоянно протекают процессы резорбции старой кости и формирования новой. Кость — динамичная структура с постоянно изменяющейся формой и внутренней организацией. Участки кости испытывающие сжатие, подвергаются резорбции. Напротив, в области приложения тянущих усилий образуется новая костная ткань.



Остеоны компактного вещества кости не сохраняются в течение всей жизни, а подвержены постоянной резорбции. Их фрагменты всегда присутствуют между сформированными остеонами пластинчатой кости в виде вставочных костных пластинок. В ходе резорбции остеонов образуются полости удлинённой цилиндрической формы, выстланные остеогенными клетками. В этих полостях формируются новые остеоны.

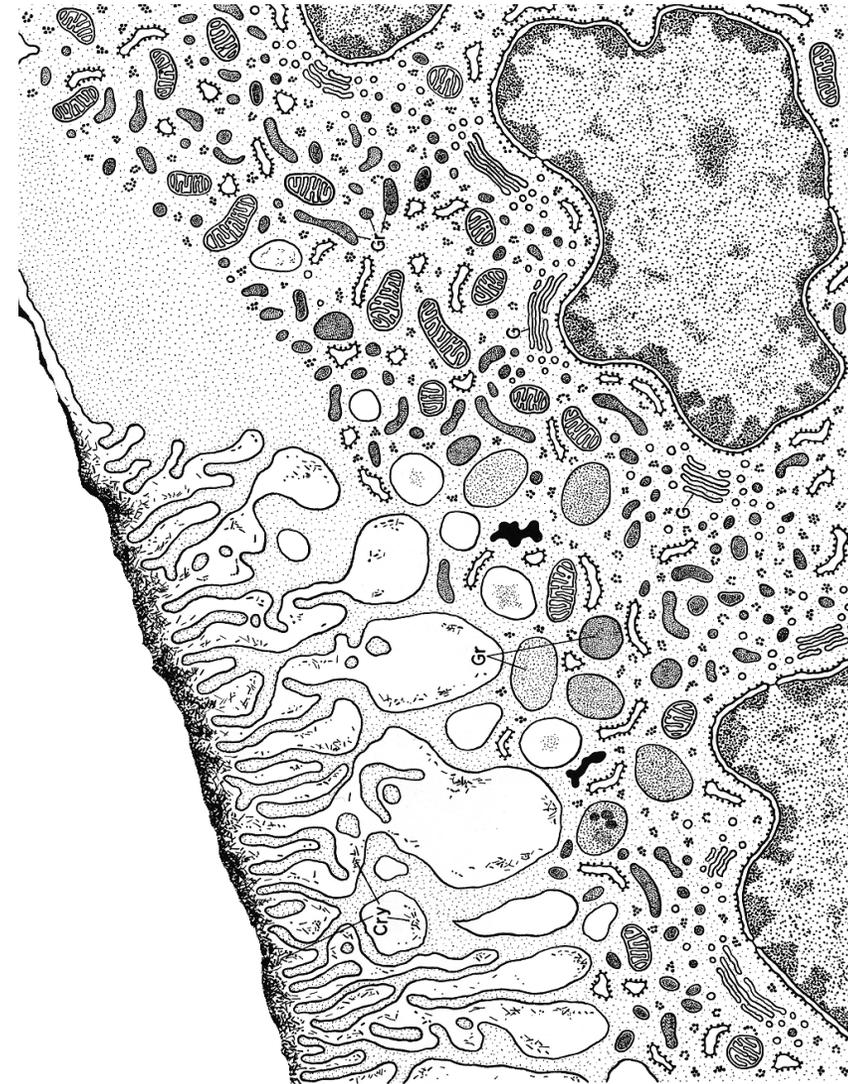
ОСТЕОКЛАСТ - КЛЕТКА СИСТЕМЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ

Клетка-родоначальница — колониеобразующая единица для гранулоцитов и моноцитов (**CFU-GM**). Для дифференцировки остеокластов **стромальные клетки костного мозга и остеобласты вырабатывают:**

- колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF)
- остеопротегерин (OPG)
- остеопротегерин лиганд (OPGL)
- RANK–рецептор

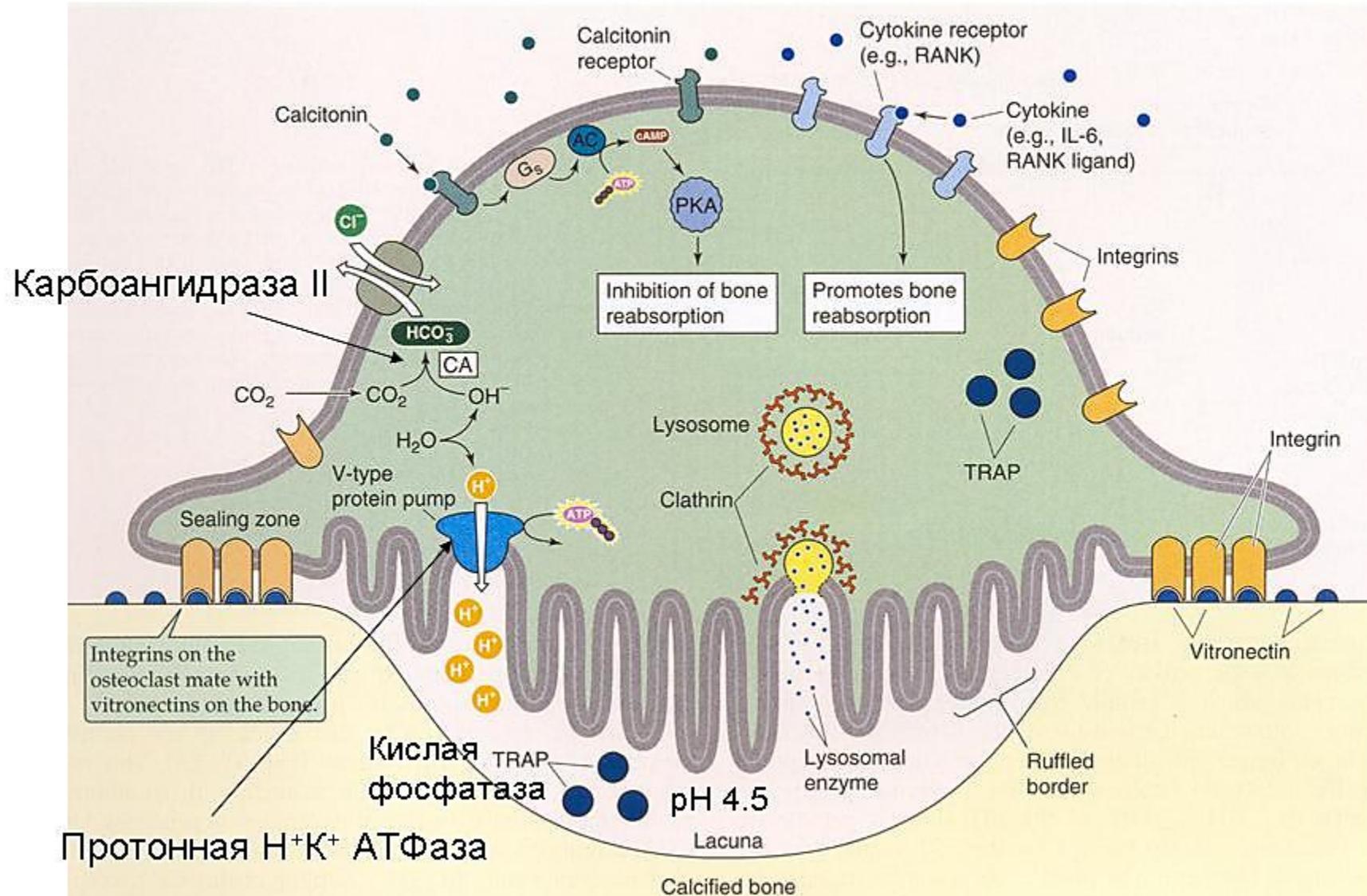
Последовательность событий:

M-CSF стимулирует митоз CFU-GM → дифференцировка раннего предшественника в преостеокласт → слияние преостеокластов → остеокласт



В остеокласте различают гофрированную каёмку, светлую, везикулярную и базальную зоны.

Взаимодействие остеокласта с поверхностью минерализованного костного матрикса



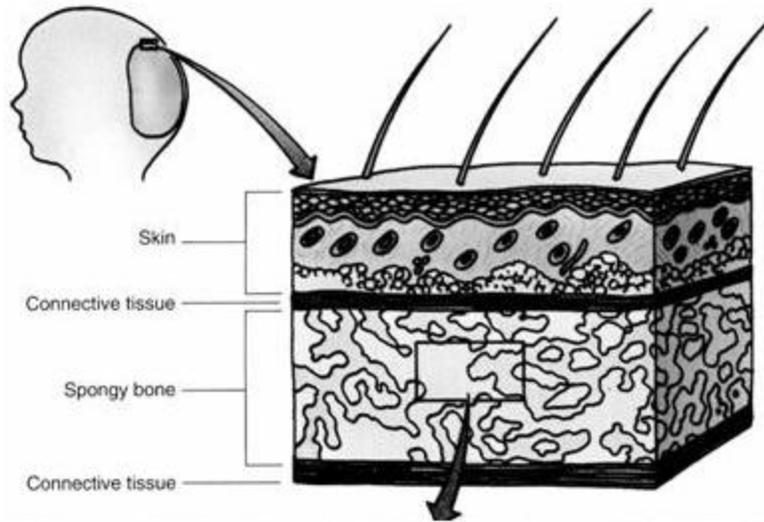
В трансформированных клетках экспрессия RANKL увеличена; это один из факторов разрушения костной ткани при раковых заболеваниях.

ОСТЕОКЛАСТ НА ПОВЕРХНОСТИ КОСТИ

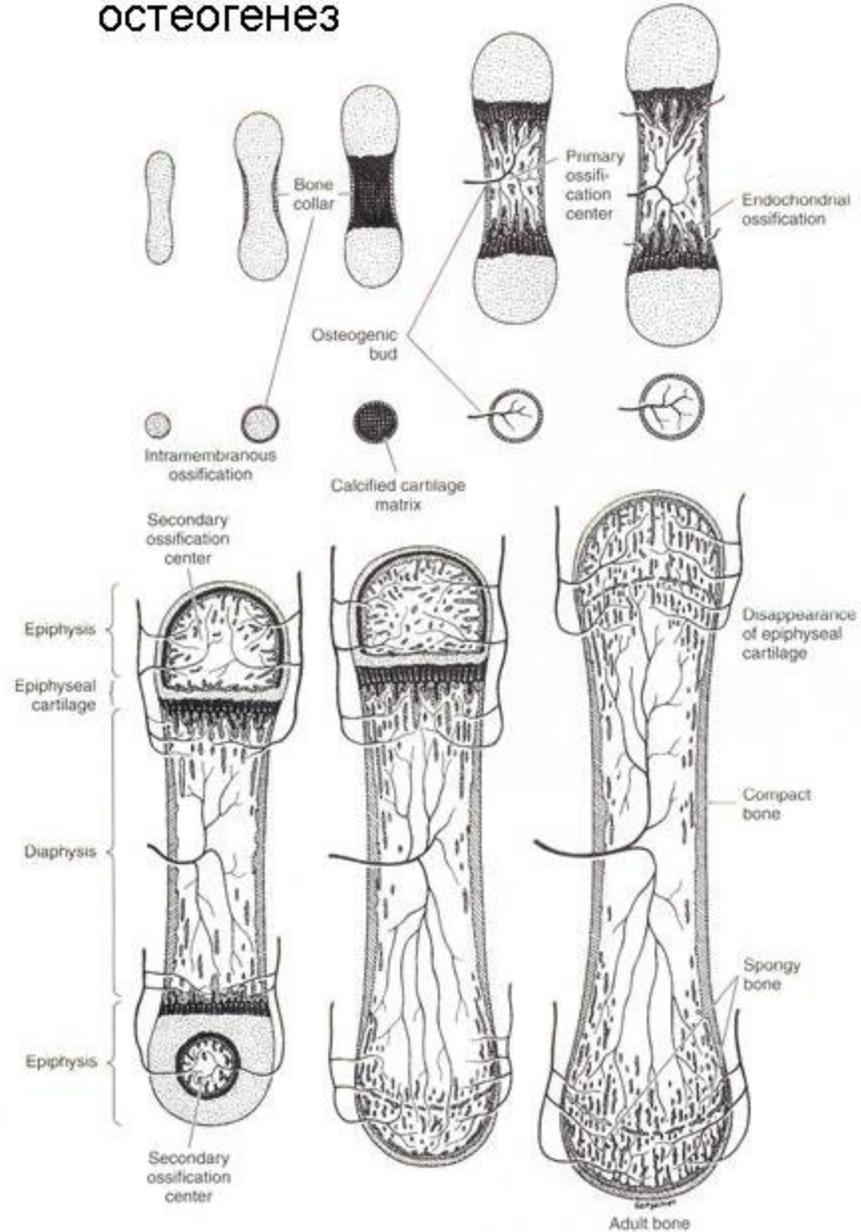


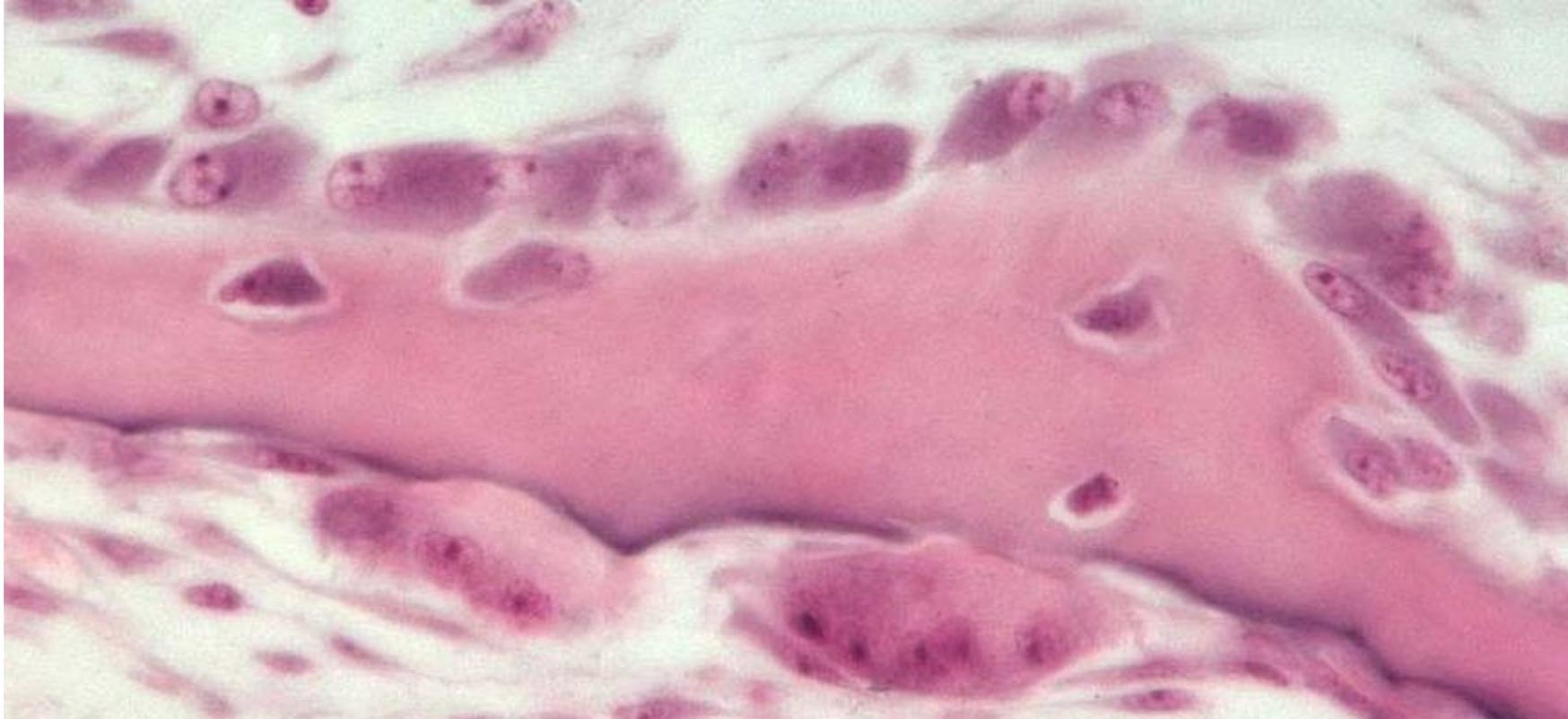
ОСТЕОГЕНЕЗ

Внутриклеточный (прямой) остеогенез



Энхондральный (непрямой) остеогенез



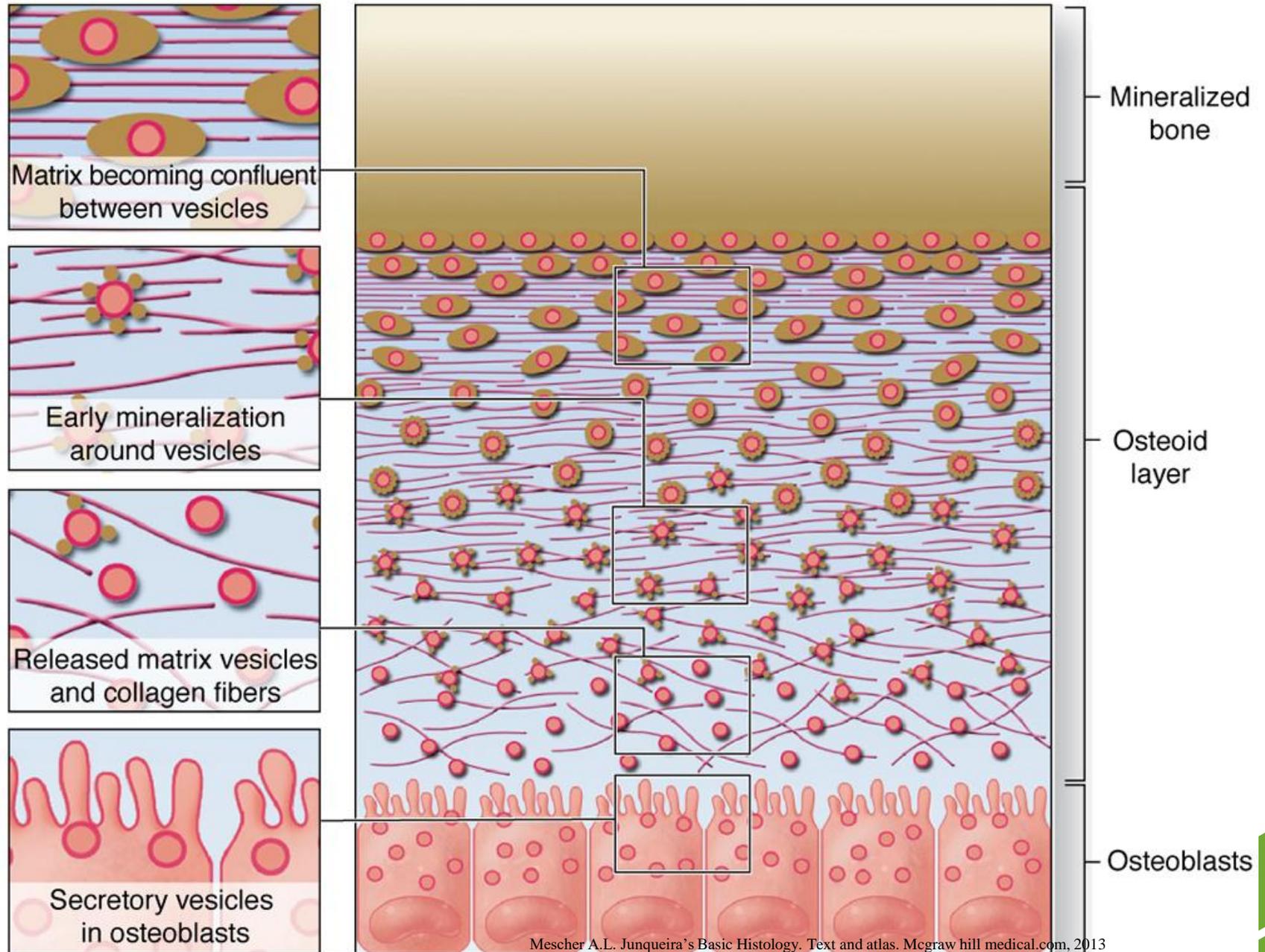


Остеобласты — неделиющиеся отростчатые клетки, имеют кубическую, полигональную или цилиндрическую форму. Ядро расположено эксцентрично, цитоплазма резко базофильна. Остеобласты активно синтезируют и секретируют вещества костного матрикса. Остеоид (неминерализованный костный матрикс) состоит из коллагена, протеогликанов и гликопротеинов

Для минерализации остеобласты секретируют

- остеокальцин (кальций-связывающий белок)
- щелочную фосфатазу, которая гидролизует соединения, содержащие фосфор и кальций
- матриксные пузырьки, концентрирующие ионы кальция и фосфора

ОСТЕОИД И МИНЕРАЛИЗАЦИЯ КОСТНОГО МАТРИКСА

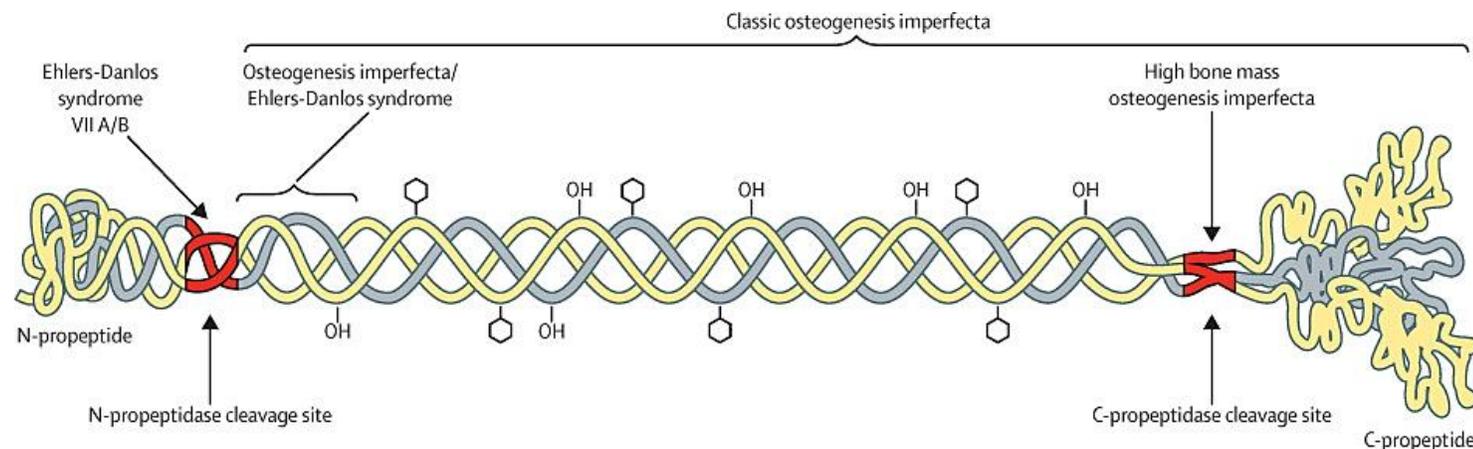


НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



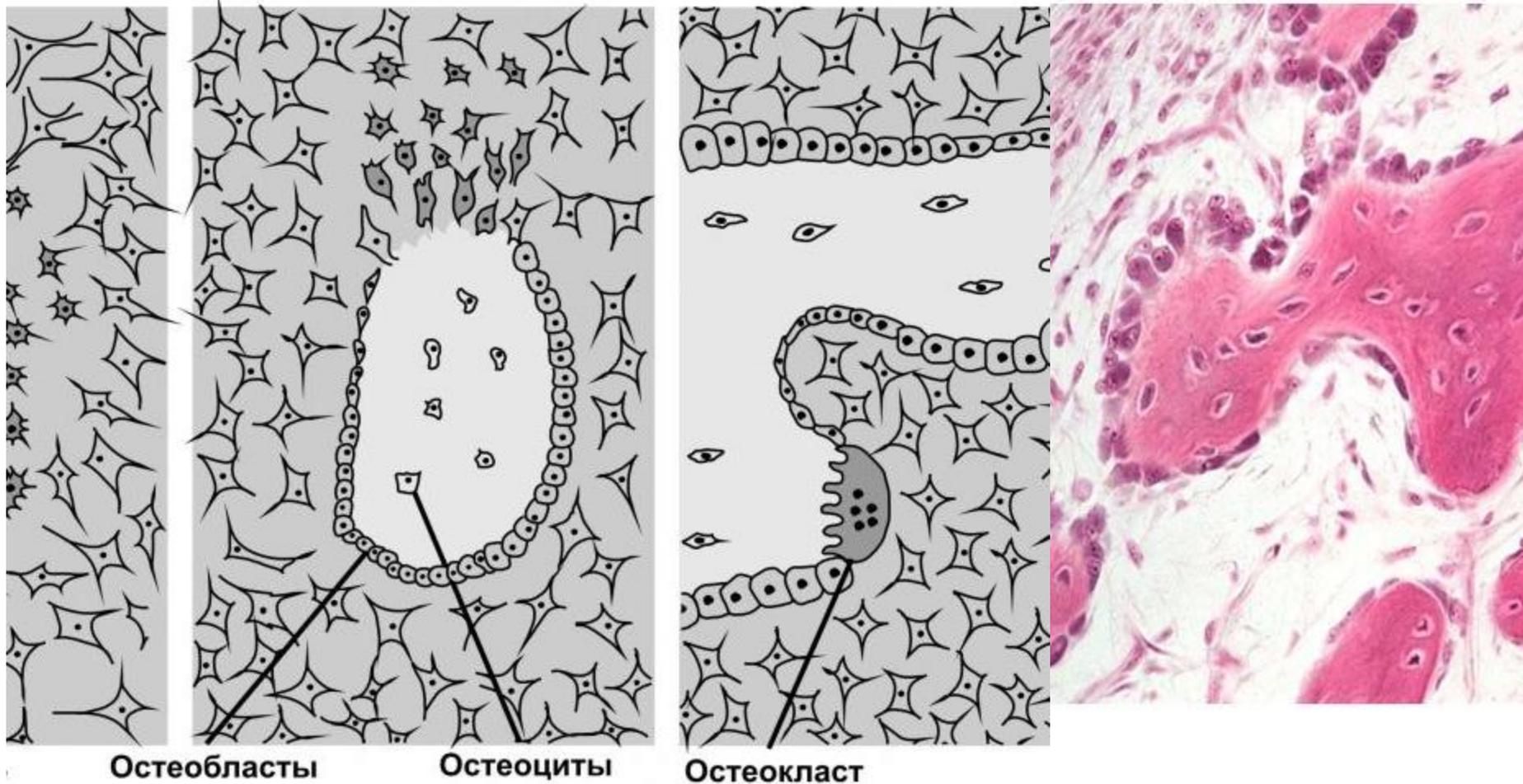
- Несовершенный остеогенез — гетерогенная группа, наследственных заболеваний, характеризующихся повышенной ломкостью костей вследствие нарушения остеогенеза («хрустальные дети»).
- Более 250 мутаций генов COL1A1 и COL1A2, кодирующих α1 и α2 полипептидные цепи молекулы коллагена типа I, характеризуются синтезом мутантного коллагена и образованием прерванных коллагеновых волокон.

<https://tse3.mm.bing.net/th?id=OIP.TC7XTch3TeNF1iRsN6ag3AHaFe&pid=Api&P=0&h=220>



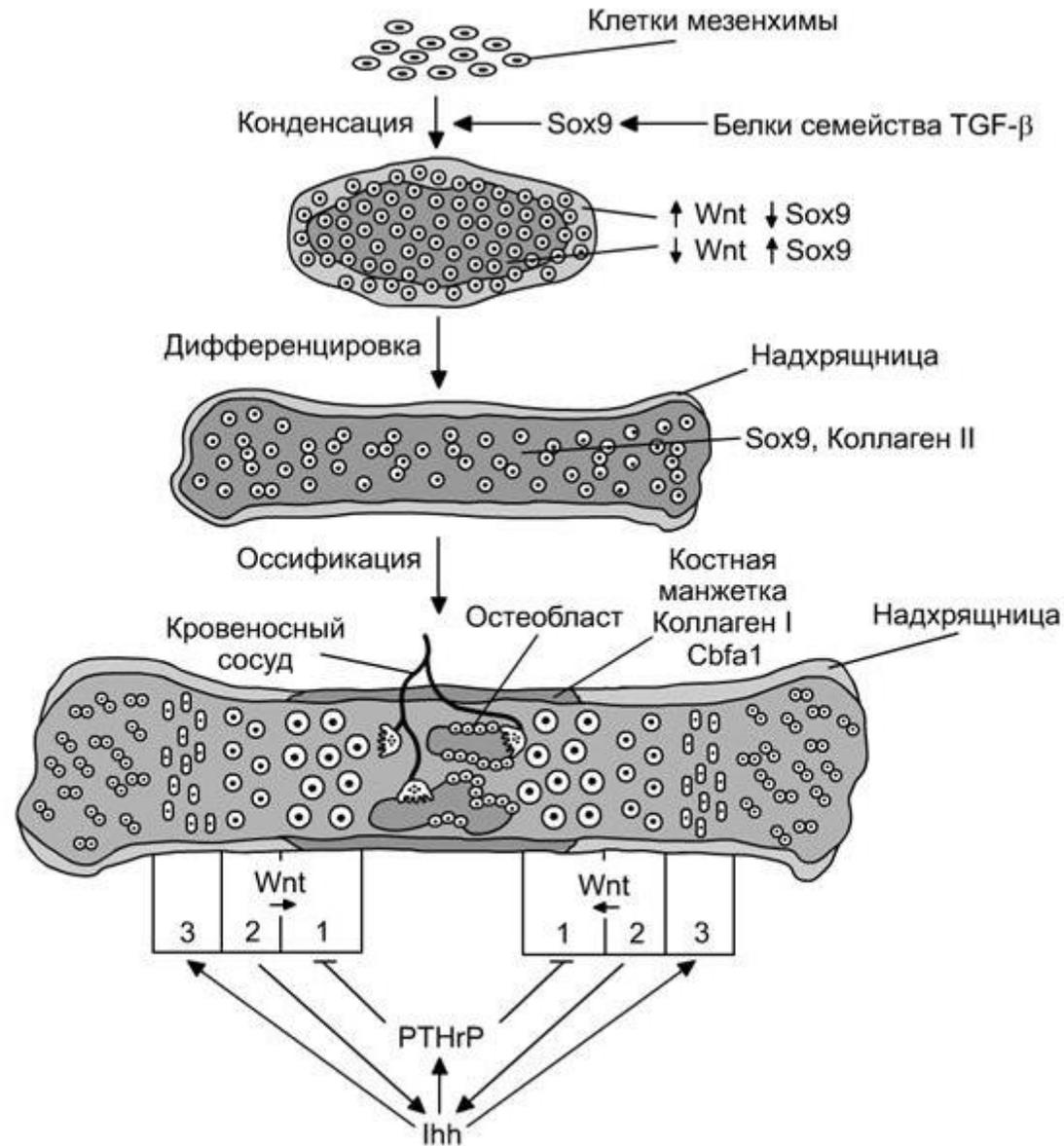
<https://www.thelancet.com/cms/attachment/2053462747/2060237785/gr1.jpg>

ПРЯМОЙ ОСТЕОГЕНЕЗ



При проникновении кровеносного сосуда клетки дифференцируются в остеогенном направлении
Образуемая грубоволокнистая костная ткань замещается пластинчатой
Компактное вещество содержит небольшие по длине остеоны

Хондрогенез и энхондральный остеогенез



- Хрящ
1. Зона гипертрофированного хряща - Cbfa1, коллаген X
 2. Зона прегипертрофированного хряща - Sox9, коллаген II
 3. Пролиферативная зона - Sox9, коллаген II, IX, XI, агрекан

ЭНХОНДРАЛЬНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Первичный (диафизарный) центр окостенения

усиление кровоснабжения надхрящницы в хрящевой модели →

повышение pO_2 →

дифференцировка остеогенных клеток →

остеобласты →

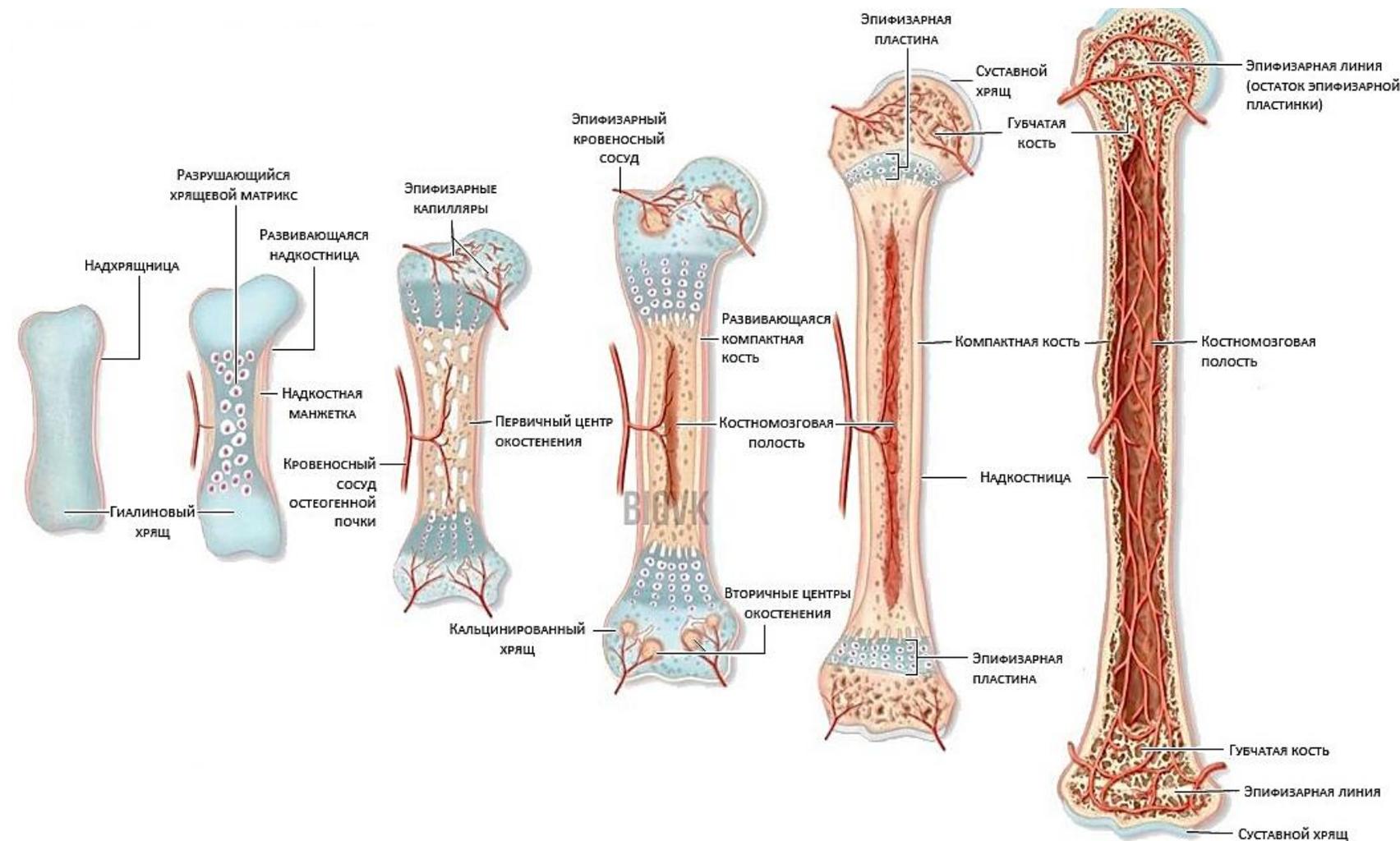
образование грубоволокнистой костной ткани (костная манжетка).

Вторичный (эпифизарный) центр окостенения

(образуется губчатое вещество)

Гиалиновый хрящ:

- на поверхности (суставной хрящ)
- между диафизом и эпифизами (эпифизарная пластинка)



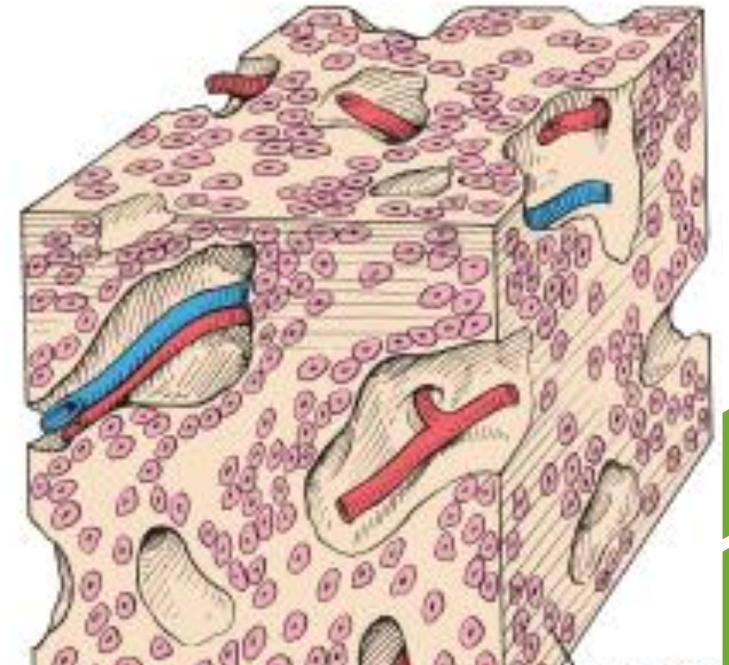
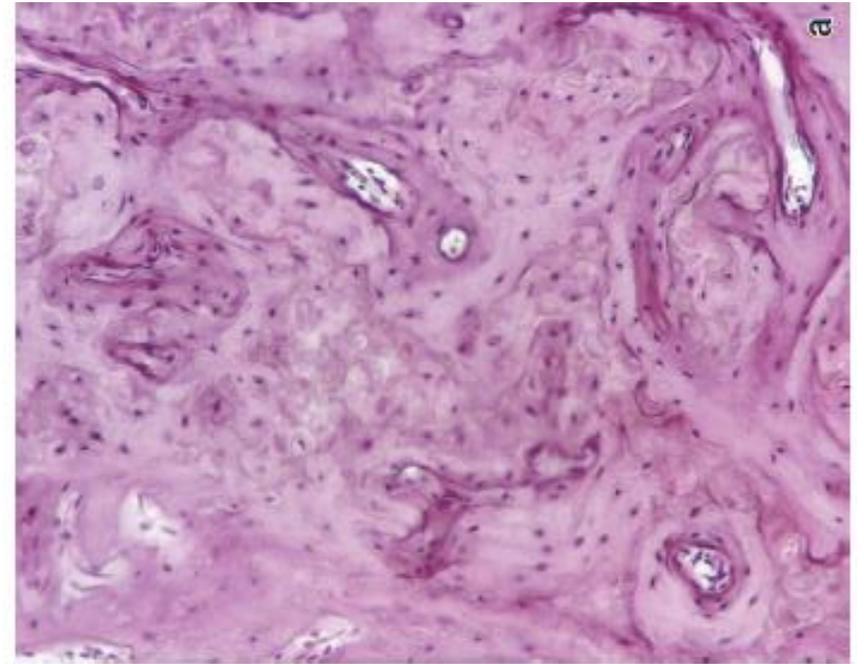
ГРУБОВОЛОКНИСТАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ

Локализация

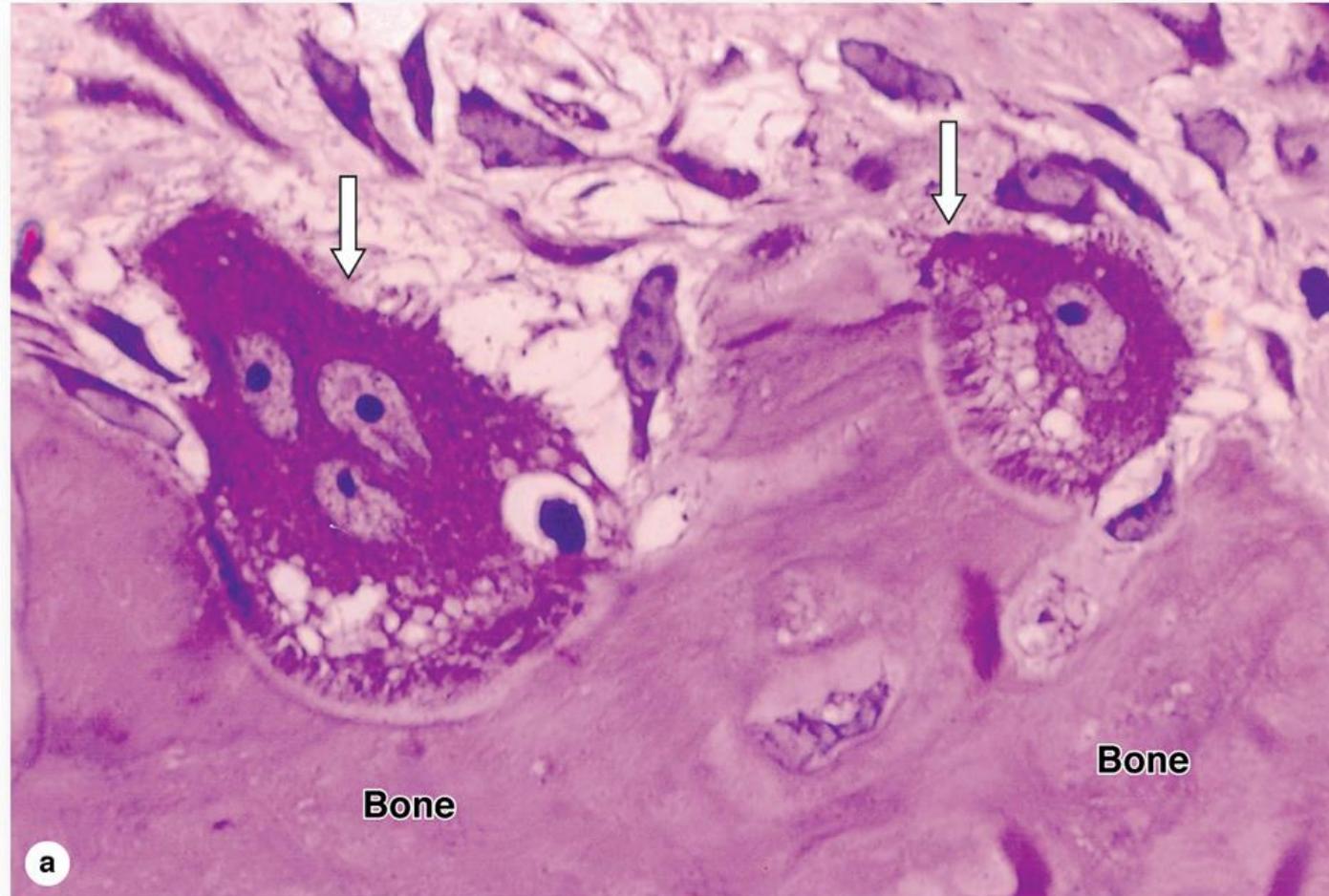
- Незрелая кость присутствует у плода. Образуется первой при прямом и непрямом остеогенезе.
- У взрослого она сохраняется в местах прикрепления сухожилий к костям, вблизи черепных швов, в зубных альвеолах, в костном лабиринте внутреннего уха.
- Постнатально незрелая кость часто образуется при заживлении переломов и в быстрорастущих костных опухолях, возникающих из остеогенных клеток.

Строение

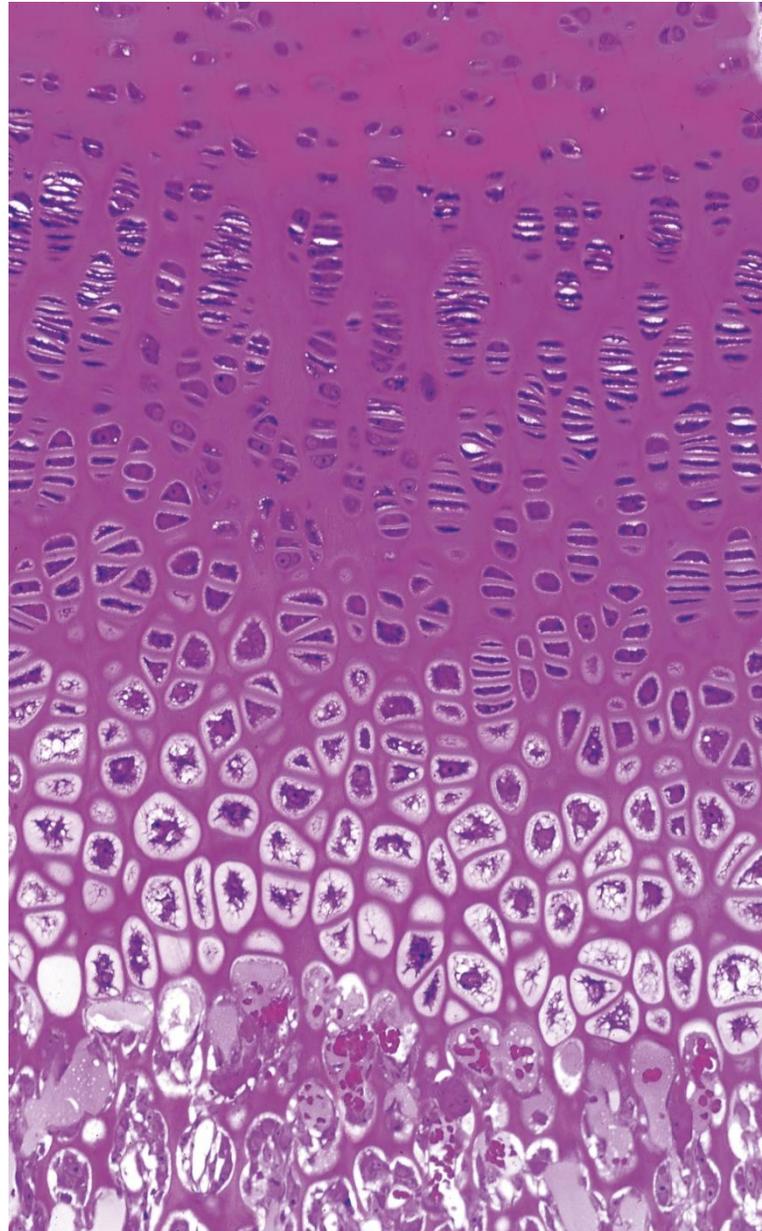
- Между толстыми пучками беспорядочно расположенных коллагеновых волокон расположены удлинённые лакуны с длинными анастомозирующими канальцами.
- Характерно большое количество протеогликанов и гликопротеинов и низкое содержание минеральных солей.
- В лакунах находятся остециты, более многочисленные по сравнению с пластинчатой костной тканью.



ОСТЕОКЛАСТЫ НА ПОВЕРХНОСТИ КОСТНОЙ ТРАБЕКУЛЫ



РОСТ КОСТИ В ДЛИНУ. ЭПИФИЗАРНАЯ ПЛАСТИНКА



— Resting zone

— Proliferative zone

— Hypertrophic cartilage zone

— Calcified cartilage zone

— Ossification zone

Участвует в удлинении трубчатых костей

Состоит из зон — резервной, размножения, гипертрофии клеток и созревания хряща, кальцификации хряща и окостенения.

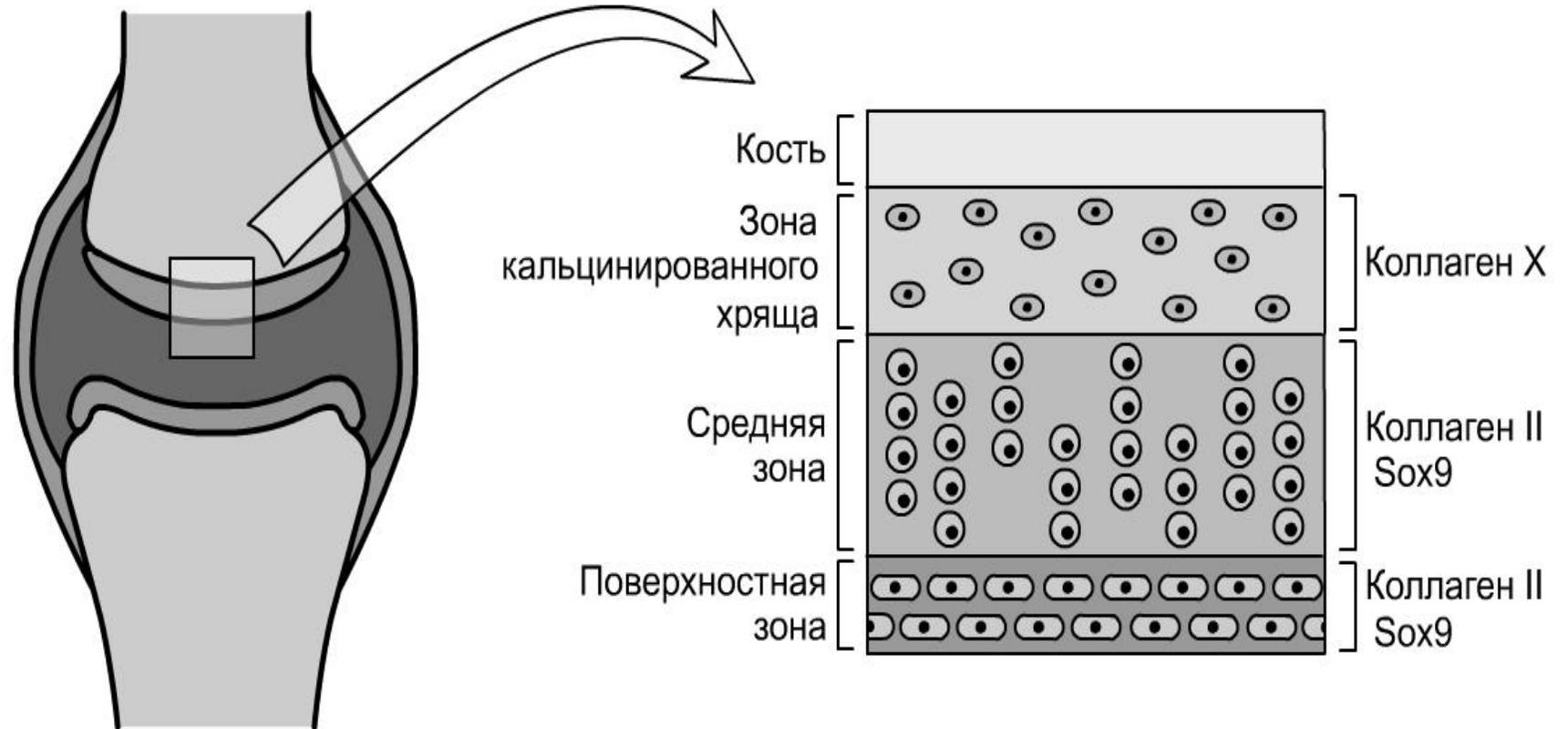
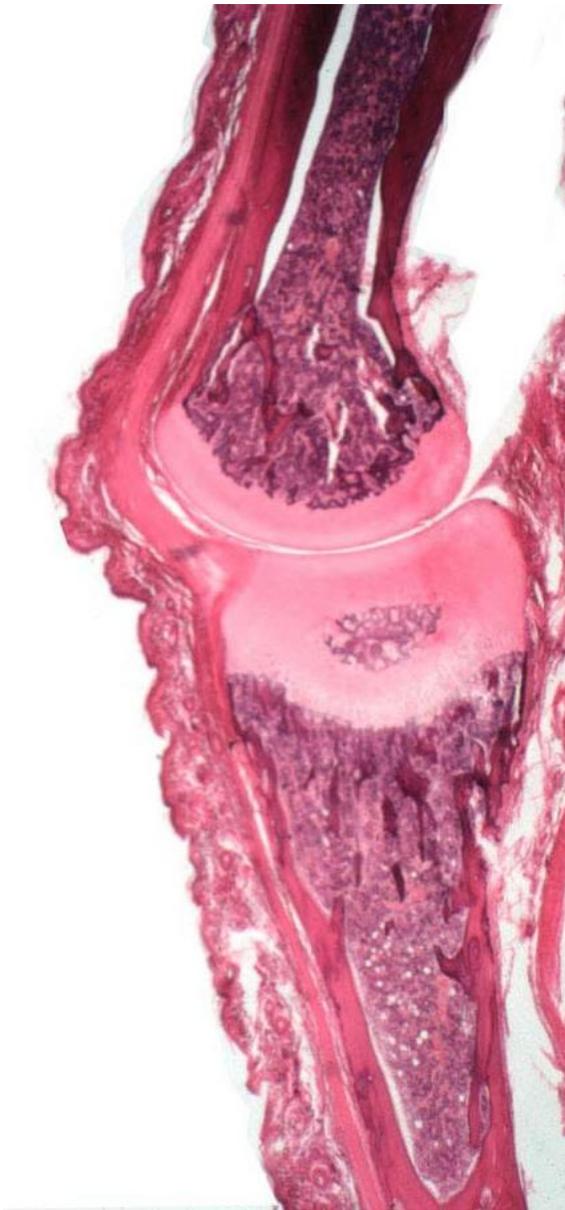
Соматомедин С усиливает синтез белка в хондроцитах

Андрогены и эстрогены.

➤ Ранее половое развитие вызывает преждевременное закрытие ЭП (низкорослость)

➤ Гипоплазия гонад приводит к замедлению закрытия ЭП (непропорциональные длинные конечности)

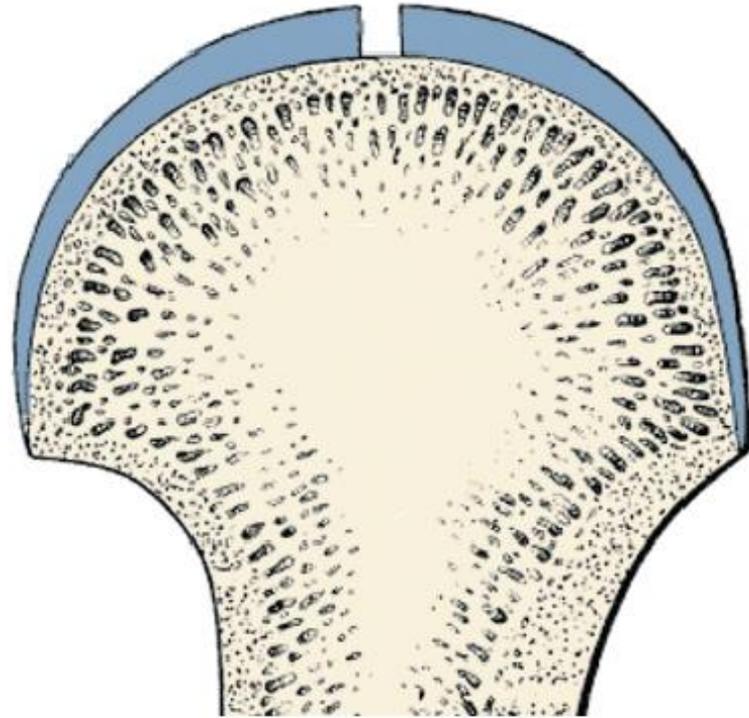
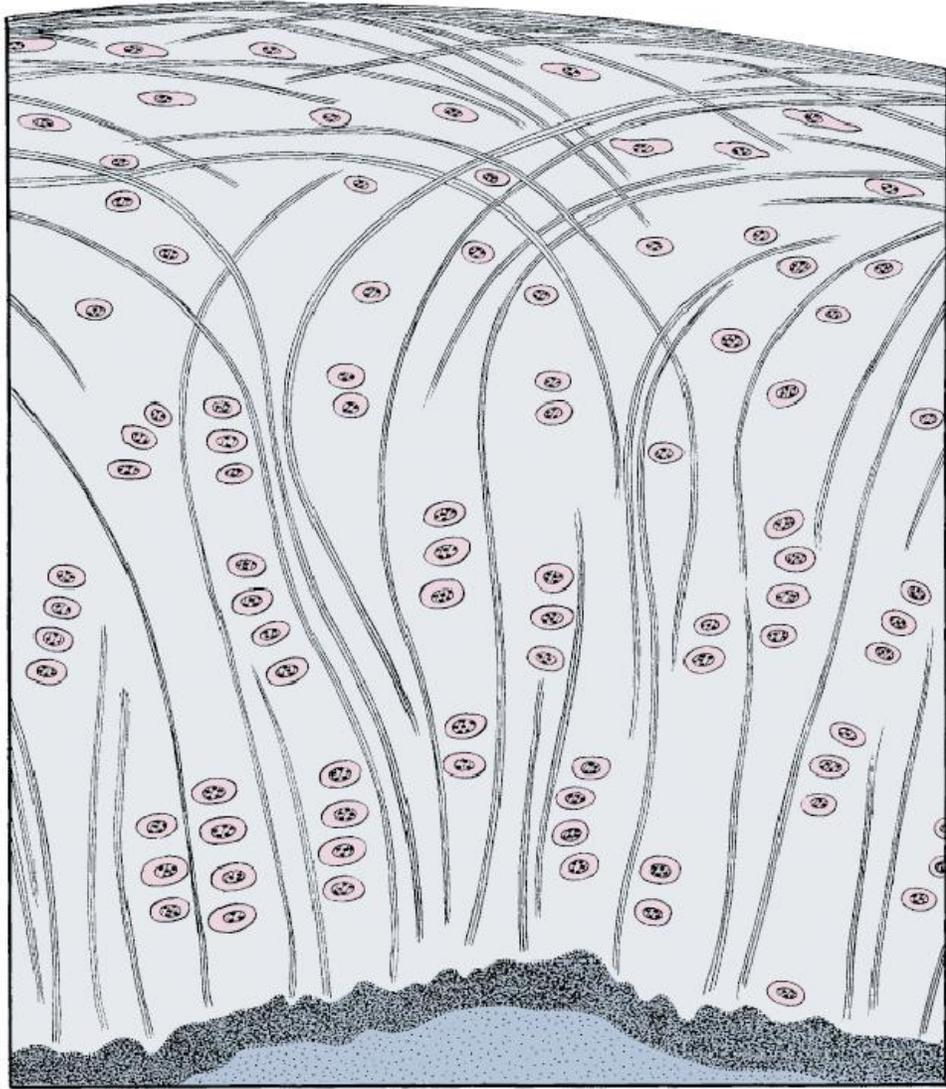
СУСТАВНОЙ ХРЯЩ



Это гиалиновая хрящевая ткань.

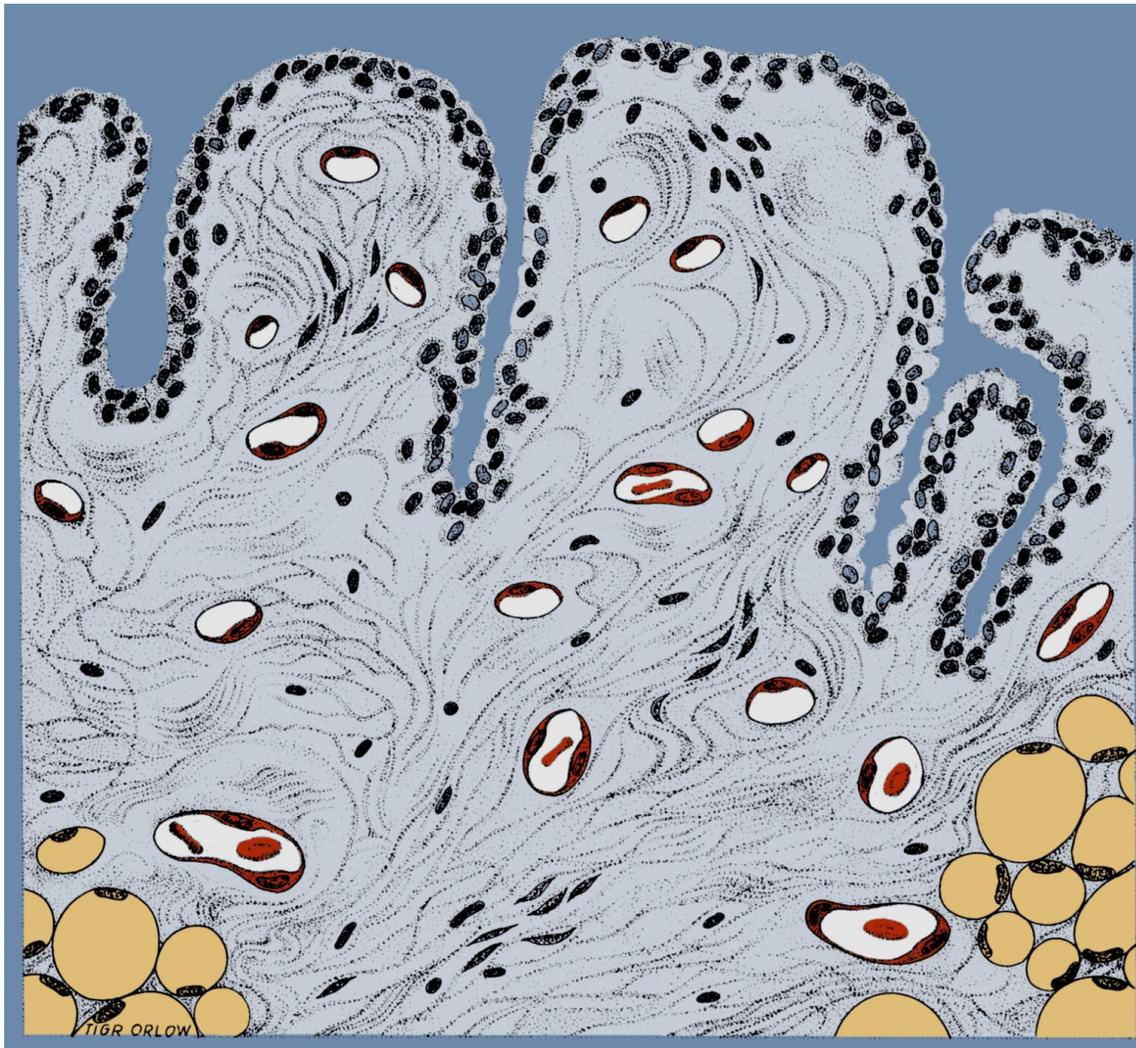
- Состоит из трёх зон:
- поверхностная зона содержит плоские клетки
- средняя зона представлена округлыми клетками, организованными в виде столбиков, или колонок
- внутренняя зона – кальцинированный хрящ
- Кость примыкает к внутренней зоне, формируя поддерживающую костную пластинку

СУСТАВНОЙ ХРЯЩ



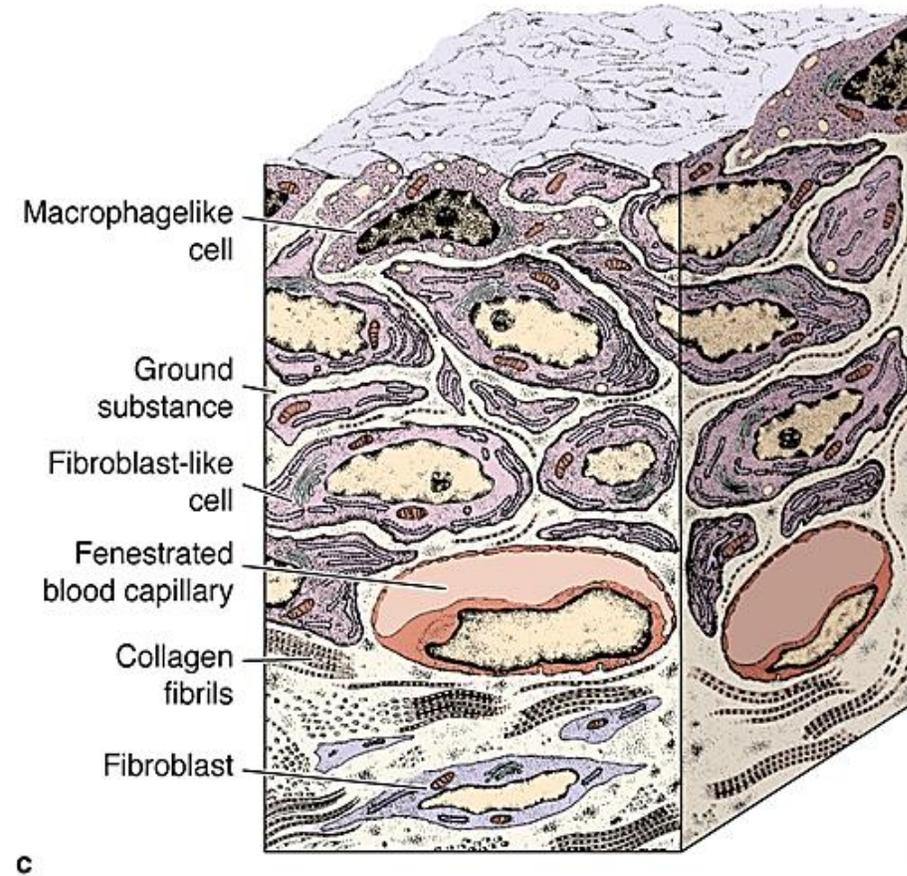
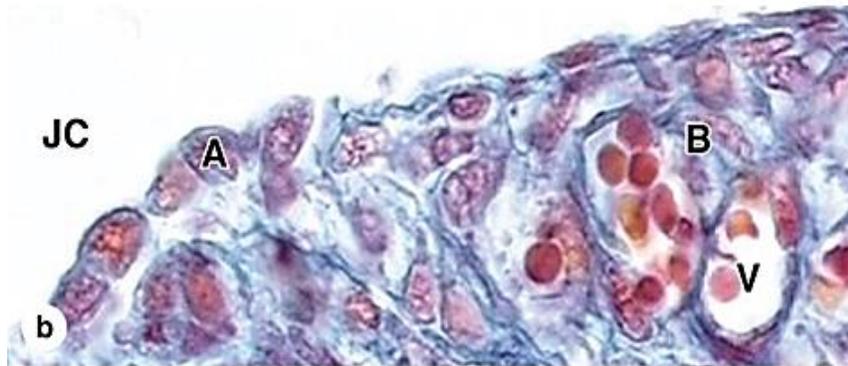
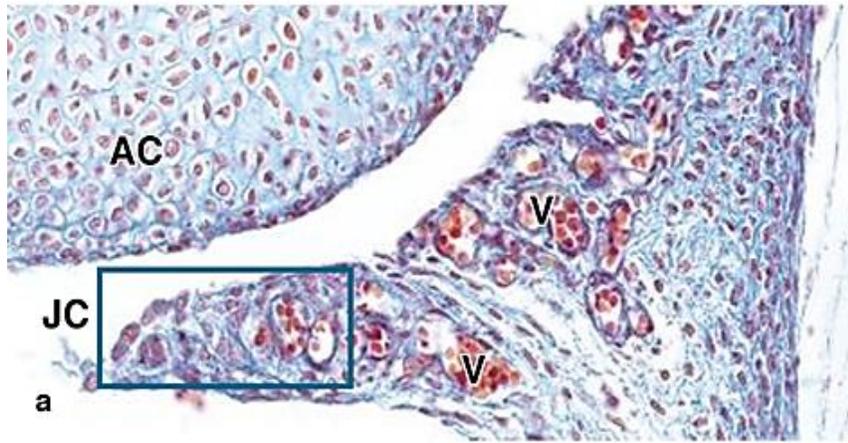
- Коллагеновые волокна расположены в виде готических арок, что способствует перераспределению давления
- Не имеет надхрящницы, поэтому не способен к регенерации.
- Получает питание из синовиальной жидкости

СУСТАВНАЯ КАПСУЛА И СИНОВИАЛЬНАЯ ОБОЛОЧКА



Фиброзный слой — плотная волокнистая соединительная ткань. Образующие пласты коллагеновые и эластические волокна ориентированы вдоль длинной оси диартроза и соединяют надкостницу одной кости с надкостницей другой. Внутренний (синовиальный) слой образован специализированной соединительной тканью, выстилающей полость сустава.

Синовиальная оболочка: внутренний слой



- многочисленные кровеносные и лимфатические сосуды
- нервные волокна
- тучные клетки
- коллагеновые и эластические волокна

Клетки двух типов:

- антигенпредставляющие, интенсивно фагоцитирующие
- синовиальные фибробластоподобные

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Йодсодержащие гормоны (тироксин и трийодтиронин — гормоны фолликулярных клеток щитовидной железы) стимулируют непрямой остеогенез (линейный рост кости).

Глюкокортикоиды (кортизол, кортизон — гормоны коры надпочечников) тормозят остеогенез.

Остеопороз вторичный возникает при продолжительном приёме глюкокортикоидов при лечении ревматоидного артрита, болезни Крона, астмы, отторжения трансплантата. Следствие остеопороза — компрессионные переломы позвонков, головки шейки бедра.

Эстрогены (женские половые гормоны) стимулируют остеогенез, при недостатке эстрогенов развивается остеопороз.

Постменопаузальный остеопороз (тип I) — самая распространённая форма среди женщин, связанная с прекращением секреции эстрогенов.

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ-2

Синтез макромолекул костного матрикса стимулируют **соматомедины** (соматомедин С, синтезируемый гепатоцитами).

Активность соматомединов определяет гормон роста (**соматотропин**).
Образующийся в передней доле гипофиза. Вследствие избытка соматотропина развиваются аномальные кости конечностей и лицевого скелета (акромегалия).

Витамин С необходим для образования коллагена. При дефиците этого витамина замедляются рост костей и заживление переломов.

Витамин А поддерживает образование и рост кости. Недостаток витамина тормозит остеогенез и рост костей. Избыток витамина А вызывает зарастание эпифизарных хрящевых пластинок и замедление роста кости в длину (низкорослость).

Кальцитриол (активная форма витамина Д₃), необходимый для всасывания Ca²⁺ в тонком кишечнике, поддерживает процесс минерализации. Рахит характеризуется костными нарушениями, вызванными недостаточной минерализацией остеоида.

Витамины в метаболизме костной ткани

Витамин D повышает уровень Ca^{2+} и PO_4^{2-} в крови:

- Стимулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике
- Действует на остеобласты, стимулируя секрецию интерлейкина 1 (IL-1).
IL-1 активирует остеокласты → усиление резорбции кости → повышение уровня кальция в крови

Остеомалация — патология скелета, возникающая при недостаточной минерализации органического матрикса костей. У детей это рахит, вызванный дефицитом витамина D. У взрослых — нарушения метаболизма кальция, фосфора и витамина D.

Витамин C — кофактор гидроксилирования остатков пролина и лизина в гранулярной эндоплазматической сети остеобластов.

Цинга развивается при дефиците витамина C, со стороны костной ткани характеризуется нарушениями остеогенеза и регенерации. Вместо нормальной остеоидной ткани формируется фиброзная, поэтому неполноценная ткань кости легко травмируется, возникают трещины, что клинически проявляется возникновением мелких или крупных поднадкостничных кровоизлияний.

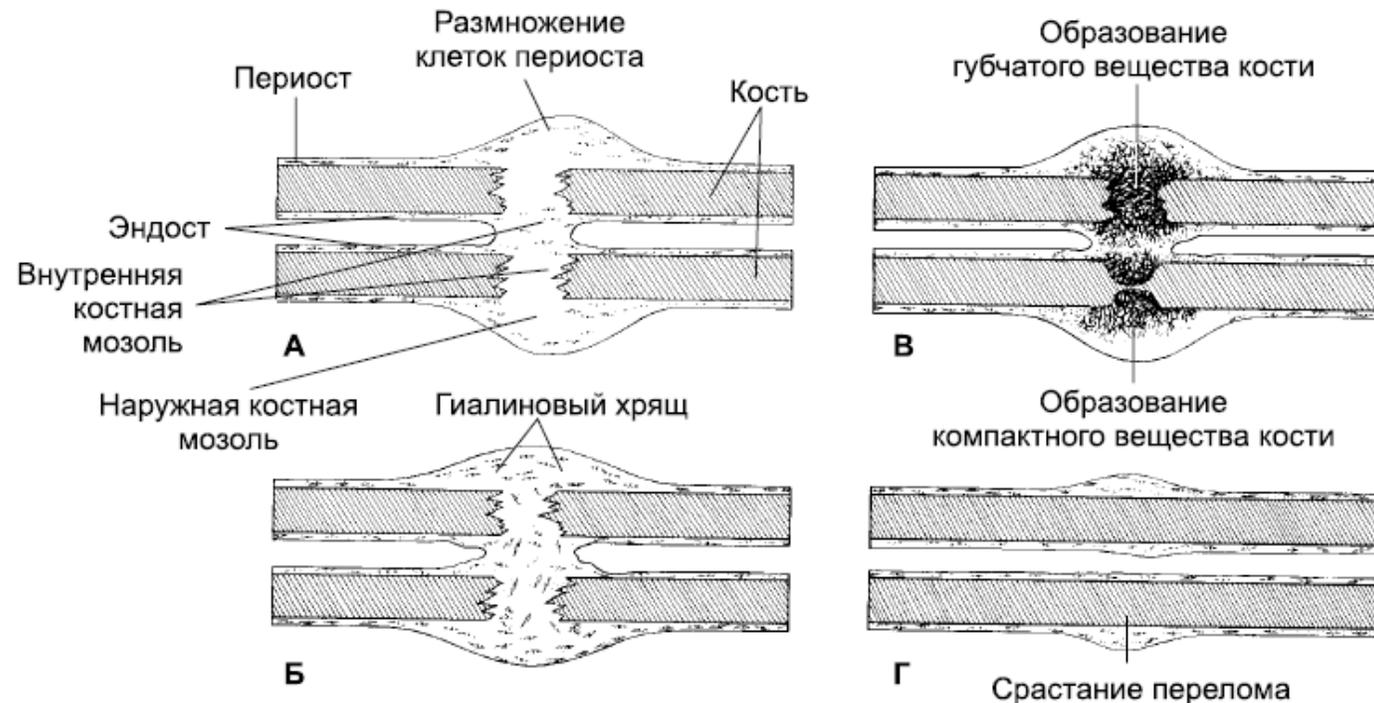
СРАЩЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ

Образование гематомы — фактор роста фибробластов (из эндотелия), трансформирующий фактор роста бета (из тромбоцитов) → дифференцировка остеогенных клеток надкостницы в остеобласты

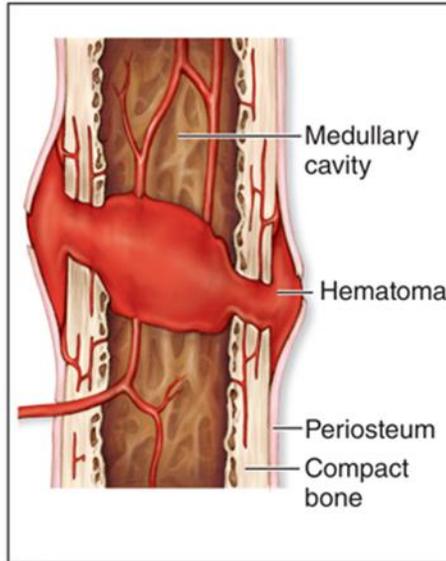
Формирование костной мозоли

- остеобласты образуют грубоволокнистую костную ткань
- появление гиалинового хряща в наружной части костной мозоли
- энхондральный остеогенез. При этом сначала образуется губчатая кость, позднее перестраивающаяся в компактную

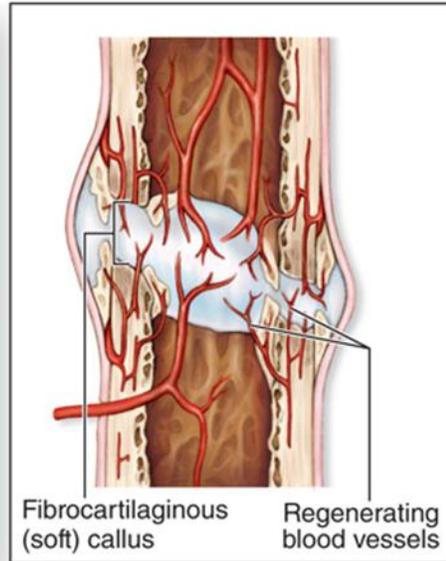
Полное срастание перелома путём соединения фрагментов кости вновь образованной пластинчатой костной тканью (компактная кость)



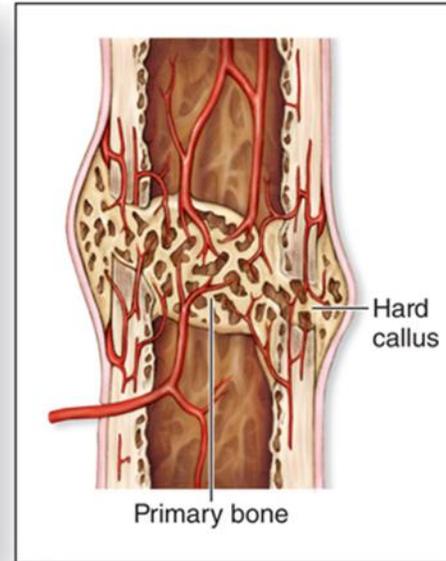
СРАЩЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ



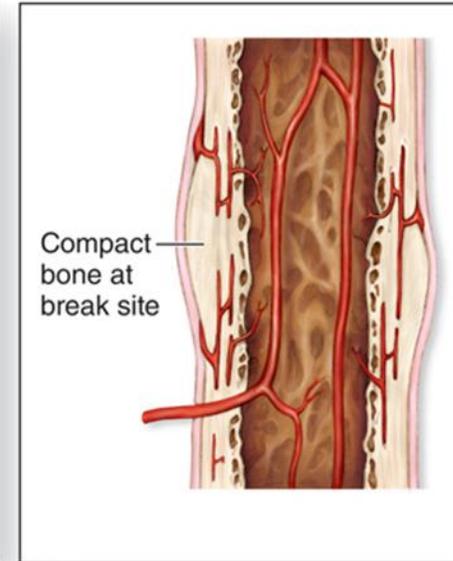
(a) A fracture hematoma forms.



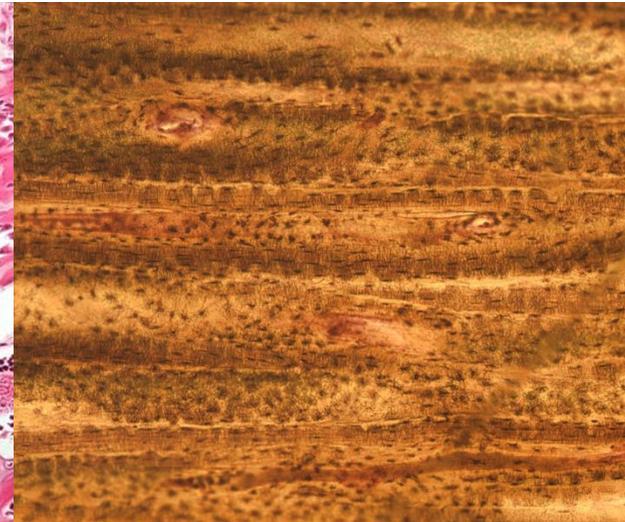
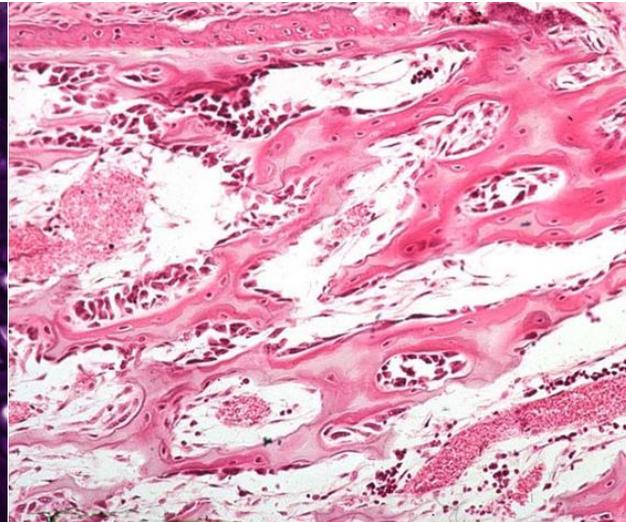
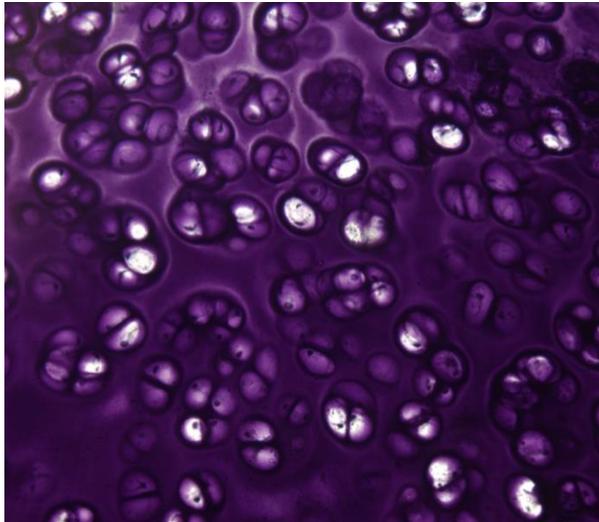
(b) A fibrocartilaginous (soft) callus forms.



(c) A hard (bony) callus forms.



(d) The bone is remodeled.



ОСТЕОСИНТЕЗ

Остеосинтез — хирургическая операция, направленная на соединение костных фрагментов после перелома, остеотомии, резекции.

Внутренний (погружной) остеосинтез — метод соединения костных фрагментов путём их обнажения, репозиции и последующей фиксации костными трансплантатами или имплантатами, изготовленными из металлических сплавов, полимерных материалов, керамики и других синтетических материалов.

Металлические конструкции, получившие наибольшее распространение: винты, пластины, штифты, спицы.

- **Интрамедуллярный остеосинтез** — фиксатор вводят внутрь костномозгового канала длинных костей (как правило, используют штифты).
- **Накостный остеосинтез** — соединение отломков производят пластиной, которую фиксируют поверх кости.
- **Кортикальный остеосинтез** — фиксатор проводится через кортикальный слой кости (винты, спицы).

Внешний (наружный) остеосинтез — соединение костей с помощью фиксаторов, расположенных над поверхностью кожи и соединённых с костью переходными элементами (спицы, стержни). Метод не предусматривает оперативного обнажения очага повреждения для фиксации отломков. Фиксаторы, применяемые для внешнего остеосинтеза, называют аппаратами внешней фиксации.