

УДК 616.71—089.844

А. А. ХАНИН, С. К. ЧОПИКЯН, Л. Г. ПЕТРОСЯН, А. В. ТЕВОСЯН

ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОСТНЫЙ ИМПЛАНТАТ  
ИНДУКТОРОМ ОСТЕОГЕНЕЗА?

В работе изучалась эволюция кости при гетеротопической имплантации. Применяя различные методы количественной и качественной характеристики процесса, авторы пришли к выводу, что авитальные гомологичные костные имплантаты (аллогенные) с точки зрения остеоиндуктивных свойств являются инертными.

Костная ткань издавна является объектом пересадок. При этом преследуется цель стимуляции остеогенеза субстратами, составляющими кость [1, 4, 5, 16, 15]. Эта цель, с большим или меньшим успехом, достигалась как в эксперименте, так и в клинике. Как правило, это были топические пересадки кости в область костных дефектов. Известно, что при такого рода пересадках можно лишь в известной степени судить о стимулирующем эффекте. Иначе говоря, можно полагать, что резорбирующиеся компоненты костных трансплантатов побуждают к пролиферации многочисленные клеточные элементы в очаге травмы, в том числе и детерминированные скелетогенные. Совершенно очевидно, что об индукции остеогенеза в этих условиях дискутировать не приходится. Существуют экспериментальные модели, при которых можно изучать наличие индуктивного остеогенного потенциала—гетеротопные имплантации в ткани, которые не детерминированы к хондроили остеогенезу. Эволюция костных аллогенных авитальных трансплантатов, пересаженных гетеротопно, изучалась немногими исследователями. Некоторые из них описывали индукцию остеогенеза [12, 14, 19], другие ее или не отмечали, или наблюдали в небольшом числе случаев и в незначительном объеме [2, 7, 11, 10, 13, 20]. В указанных исследованиях авторы пользовались только морфологическими критериями, количественная характеристика процесса, столь важная для оценки в таких экспериментах, как показатель индукции остеогенеза или его отсутствия, оставалась неизученной.

## Материал и методы исследования

Опыты проведены на 82 белых крысах-самцах «Вистар» весом 160—180 г в 2 сериях. Костные имплантаты для первой серии готовились следующим образом. У животных извлекались бедренные кости, тщательно очищались от мягких тканей, надкостницы, костный

мозг отмывался холодной водой. Затем кость в течение 2 часов обезжиривалась в холодном эфире. Для второй серии опытов обезжиренная кость консервировалась в 0,5% растворе нейтрального формалина при 4°C. Перед операцией кости рассекались на фрагменты весом 15—20 мг и имплантировались в мышцы передней брюшной стенки. Формализированные имплантаты предварительно промывались в течение 25—30 мин холодным стерильным 0,9% раствором поваренной соли. Всего было произведено 139 имплантаций. Животные забивались на 7-, 14-, 21-, 30-, 60- и 90-е сутки после операции. Часть извлеченных имплантатов взвешивалась, определялся сухой вес, содержание в них золы и биохимически кальция по де Ваарду (данные обобщены в таблице). Другая часть декальцинировалась в забуференном ЭДТА на холоду, заливалась в парафин. Срезы окрашивались толуидиновой синью при pH 4,8, алциановой синью, ставилась ШИК-реакция с контролем на амилазу. На замороженных срезах изучалась щелочная фосфатаза (метод Гомори).

Таблица

Состав органических и неорганических веществ костных имплантатов

Сроки в днях	Сухой вес в %		Вес золы в мг на 100 мг сухого веса кости		Кальций в мг %	
	кость	кость конс.	кость	кость конс.	кость	кость конс.
Контроль	75,2±4,6 (64,6÷85,8)	71,8±3,4 (64÷79,3)	60,4±1,4 (57÷63,6)	60,7±1,1 (58,1÷63,3)	13±0,9 (10÷15,1)	14,9±1,4 (11,8÷18)
14	72,9±4,6 (62÷83,9)	81,9±1,0 (79,4÷84)	49,5±2,5 (43,5÷55)	52,2±3,4 (44÷60,4)	8,7±0,07 (8,5÷8,9)	9,9±0,6 (8÷11,6)
21	83,3±2,5 (78,6÷89)	76,6±2,6 (71÷82,5)	70,4±3,5 (62÷78,8)	63,4±2,9 (56,7÷70)	17,7±1,0 (15,3÷20)	13,2±0,6 (11÷15,3)
30	79,3±2,6 (73,6÷85)	72,8±2,3 (67,5÷78)	60,9±1,8 (57÷64,8)	58,7±2,1 (54÷63,5)	16,7±0,5 (15,5÷18)	13,2±0,6 (12÷14,6)
60	86,7±3,4 (78,5÷95)	88,2±1,8 (83÷92,7)	49,3±1,8 (43,8÷55)	52,9±2,1 (47,7÷58)	12,0±0,6 (10,6÷13)	10,7±0,9 (8,6÷12,7)
90	77,7±2,6 (72÷83,7)	91,5±1,1 (89÷94)	54,4±2,4 (48,6÷60)	56±2,2 (50,7÷61)	10,0±0,5 (8,4÷12)	13,8±0,6 (12,4÷15)

### Результаты исследования и обсуждение

Изучение интактных костей от различных особей показало, что они содержат 71,8±3,4% сухих веществ, 60,7±1,1 мг золы в пересчете на 100 мг сухого веса, 14,9±1,4 мг% кальция. Месячная консервация в 0,5% растворе нейтрального формалина не изменяет эти показатели.

На 14-й день после операции в извлеченных имплантатах несколько снижается содержание неорганических веществ, в том числе и кальция. Количественная сторона убыли костного вещества является отражением процесса резорбции. В имплантате появляется некоторое

число различной величины полостей резорбции, а на периферии—многочисленные узурь. Рассасывание костного вещества обуславливается, очевидно, не только наблюдаемыми гигантскими многоядерными клетками инородных тел, макрофагами, но и химической деградацией. В имплантате обнаруживается диффузная слабая метахромазия, Шик-положительная субстанция. Алциан-положительные вещества обнаруживаются лишь по внутренним стенкам полостей резорбции, костных полостей, расширенных гаверсовых каналов. О декальцинации свидетельствует также очаговая базофилия. Вместе с тем мы не отмечали ни остеогенеза, ни хондрогенеза. Резорбированные участки замещались банальной соединительной тканью, характерна умеренная лимфоидная инфильтрация. Сходная картина отмечается и в костных имплантатах, консервированных в формалине, за тем лишь исключением, что резорбция менее выражена, а лимфоидная инфильтрация более значительна (рис. 1а). В соответствии с гистологической карти-

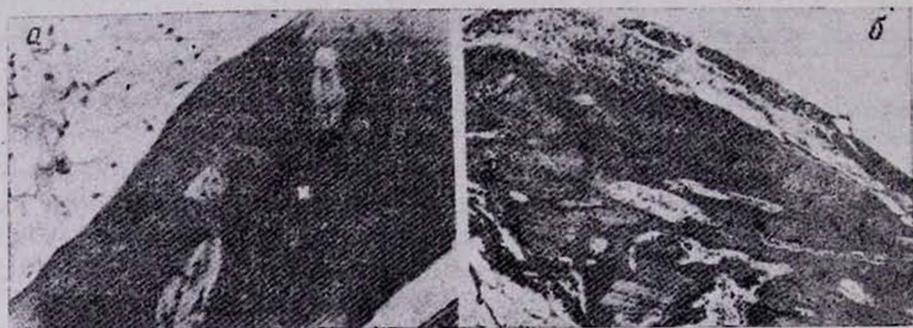


Рис. 1. а. Костный аллогенный имплантат на 14-е сутки после операции (к). Видны немногочисленные полости резорбции. Гематоксилин-эозин.  $\times 130$ . б. Инкапсулированный костный аллогенный имплантат на 60-е сутки после операции. На фоне безостеоцитной, гомогенной структуры видны различной величины полости резорбции, расширенные гаверсовы каналы, инфильтрированные лимфоцитами. Гематоксилин-эозин.  $\times 30$ .

ной к этому сроку в имплантатах не изменяется содержание золы, а кальция снижается незначительно.

Между 14- и 30-ми сутками в имплантатах не происходит сколько-нибудь значительного нарастания резорбции. Соединительнотканые элементы не содержат щелочной фосфатазы и бедны гликогеном. Вместе с тем происходит повышение содержания в имплантатах золы до контрольного уровня, а кальция—даже выше его. В то же время в формализированных имплантатах содержание золы не изменяется, а кальция повышается до уровня контрольного.

На 60-е сутки резко уменьшается содержание золы в имплантатах, а уровень кальция возвращается к контрольному. Гистологически же к этому сроку отмечается некоторая активация процесса резорбции с увеличением лимфоидной инфильтрации (рис. 1б). По-прежнему

ни в одном случае мы не наблюдали специфического генеза. В формализированных имплантатах также несколько активируется резорбция, сопровождающаяся более интенсивной лимфоидной инфильтрацией. В одном случае был отмечен очаг хондрогенеза в относительно крупной полости резорбции.

На 90-й день морфологически резких изменений по сравнению с предыдущим сроком, а также между обеими сериями опытов не отмечалось. Имплантаты гомогенны, безостеоцитны, появляется диффузная слабая базофилия, многие полости резорбции индуцированы. Весовые же показатели свидетельствуют о падении содержания кальция в первой серии опытов и некотором повышении золы и кальция—во второй.

Таким образом, авитальные аллогенные костные имплантаты с точки зрения остеоиндуктивных свойств являются инертными. В гетеротопном месте они подвергаются медленной резорбции, что, вероятно, вызывает сенсбилизацию. Формализированные имплантаты медленнее резорбируются и вызывают более выраженную лимфоидную инфильтрацию. Данные морфологии коррелируют с динамикой изменения неорганических компонентов имплантатов, за исключением двух объяснимых обстоятельств. Первое—это повышение в некоторые сроки веса золы и содержания кальция при отсутствии данных о наличии хондро- и остеогенеза. Вполне возможно, что это является следствием диффузии тканевых солей кальция в имплантат как реакции на инородное тело по типу кальцификаций. Второе—некоторое повышение сухого веса имплантатов или же неизменность его при фактическом рассасывании. Это обстоятельство можно объяснить замещением резорбируемых участков соединительной тканью.

Чем же объяснить, что костный матрикс обладает остеоиндуктивным потенциалом [3, 6, 9, 17, 21, 23, 25], а цельная кость—нет, или же в ничтожном объеме? В настоящее время рядом исследований показано, что такие компоненты кости как мукополисахариды, коллагеновый белок, водо- и солерастворимые и нерастворимые белки и, наконец, неорганические соли не вызывают индукцию остеогенеза [24]. Была выдвинута гипотеза о наличии в кости специфического индуцирующего образование кости фактора, имеющего структуру полипептида и тесно связанного с коллагеном [21, 22]. Если дальнейшие исследования дадут возможность окончательно раскрыть природу остеоиндуктивного начала в кости, то можно будет дать объективное объяснение наблюдаемому нами факту. На сегодняшний день можно предположить, что наличие неорганических солей в имплантате препятствует контакту проникающих в него в процессе резорбции соединительнотканых элементов с указанным остеоиндуктивным началом. Такую вероятность не исключает и ряд других авторов [8, 18, 26]. Однако трудности в интерпретации фактов не должны вызывать негативизм в отношении как теоретической, так и практической стороны вопроса. С теоретической точки зрения весьма важно исследовать условия, в которых осуществляется индукция остеогенеза и, пожалуй, это наиболее перспективная

область костной трансплантологии. С практической точки зрения необходимым пересмотр взглядов на роль минерального компонента кости при ее имплантации как фактора, стимулирующего или индуцирующего остеогенез.

Ереванский НИИ травматологии и ортопедии  
им. проф. Х. А. Петросяна

Поступила 18/1 1977 г.

Ա. Ա. ԽԱՆԻՆ, Ա. Կ. ՉՈՊԻԿՅԱՆ, Լ. Գ. ՊԵՏՐՈՍՅԱՆ, Ա. Վ. ԹԵՎՈՍՅԱՆ

ՀԱՆԴԻՊԱՆՈՒՄ Է ԱՐԴՅՈՔ ՈՍԿՐԱՅԻՆ ԻՄՊԼԱՆՏԱՆՏԸ  
ՕՍՏԵՈՏԵՆԵԶԻ ԻՆԴՈՒԿՏՈՐ

Ա մ փ ն փ ո լ մ

Առնետների վրա կատարված փորձերից ուսումնասիրվել է ավիտալ ալոպեն ոսկրային իմպլանտանտների էվոլյուցիան: Այդ թվում նաև ֆորմալինիզացված մկանային հյուսվածքին: Մորֆոլոգիական և հյուսվածքաբանական տվյալները, քանակական անալիզի տվյալները (չոր քաշը, մոխրի և կալցիումի քանակը) ցույց են տվել, որ իմպլանտացիայի ենթարկվող նյութը օստեոգենիզի ինդուկցիայի տեսակետից հանդիսանում է իներտ: Այդ երևույթի պատճառների քննարկումը բերել է հեղինակներին այն կարծիքին, որ անհրաժեշտ է վերանայել այն հայացքները, որոնք կապված են իմպլանտացիայի ենթարկվող ոսկրի միներալ կոմպոնենտների հետ, ինչպես օստեոգենիզը ստիմուլյացիայի ենթարկվող ֆակտոր:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зайченко И. Л. Пластика разными материалами костных дефектов в свете стадийного развития регенеративного процесса костной ткани и вообще ткани. Львов, 1958.
2. Костандян Л. И., Голикова Н. А. Экспериментальная хирургия и анестезиол., 1966, 5, 65.
3. Лалыкина К. С., Лациник Н. В., Епихина С. Ю., Фриденштейн А. Я. Булл. эксперим. биол. и мед., 1976, 2, 239.
4. Сиповский П. В. Компенсаторные и репаративные реакции костной ткани. Л., 1961.
5. Филатов В. П. Тканевая терапия. Киев, 1953.
6. Ханин А. А., Мелик-Тангян Д. В., Чопикян С. К., Баюшева З. И. Тез. докл. науч. конф. Ереванского НИИ травматологии и ортопедии. Ереван, 1976, стр. 85.
7. Andersen K. Transpl. Bull., 1959, 24, 1:198.
8. Bang G., Urist M. R. Arch. Surg., 1967, 94, 6:781.
9. Boyne P. J. Hard tissue growth, repair and remineralisation. Ciba Found. Simp., II, London, 1973:121.
10. Bruyn P. P., Kabisch W. T. Am. J. Anat., 1955, 96:375.
11. Campbell C. J., Brower T., McFadden D., Payne E., Doherty J. J. Bone Jt. Surg., 1953, 35—A:332.
12. Chalmers J. J. Bone Jt. Surg., 1959, 41—B, 1:160—179.
13. Chalmers J., Gray, Rush. J. Bone Jt. Surg., 1975, 57—B, 1:36—45.

14. *Huggins Ch., Redd A. A.* Cell. Proc. Growth, Develop. and Different. Proc. Symp. Bhabha Atom. Res. Cent. Bombay, 1972:209—214.
15. *Leriche R., Pollcard A.* Les problemes de la physiologie normale et la pathologie de l'os. Paris, 1926.
16. *Levander G.* Nature, 1945, 155:148—149.
17. *Linden G. J. J.* Anat., 1975, 119, 2:359—367.
18. *Ray R., Hollowey S. J.* Bone It. Surg., 1957, 39—A, 5:1119—1128.
19. *Ray R. D.* Illinois Med J., 1957, 3, 6:316—318.
20. *Urist M., McLean F. J.* Bone It. Surg., 1952, 34—A:443—570.
21. *Urist M. R.* Science, 1965, 150, 12:893—899.
22. *Urist M., Dowell T., Hay P., Strates B.* Clin. Orthop., 1968, 59:59—96.
23. *Urist M. R.* Ciba Found. Simp., II, London, 1973:121—141.
24. *Urist M., Swata H., Boyd S., Ceccotti P. J.* Histochem., Cytochem., 1974, 22, 2:88—103.
25. *Wlodarski K., Hancox N. M., Brooks B. J.* Bone It. Surg., 1973, 55—B, 3:595—603.
26. *Yeromans S. D., Urist M. R.* Arch. Oral. Biol., 1967, 12, 7:999—1008.