

ФОРМИРОВАНИЕ ОСТЕОБЛАСТИЧЕСКОГО КЛЕТОЧНОГО ДИФФЕРОНА

А.Ю. ЮЛДАШЕВ³, А.М. МАХМУРОВ¹, М.А. ЮЛДАШЕВА¹

1 - Республиканский научно-практический центр экстренной медицинской помощи;

2 - Ташкентский Областной филиал Республиканский научно-практический центр экстренной медицинской помощи;

3 - Ташкентский государственный стоматологический институт

ОСТЕОБЛАСТИК ХУЖАЙРА ДИФФЕРОНИНИ ШАКЛЛАНИШИ

А.Ю. ЮЛДАШЕВ³, А.М. МАХМУРОВ¹, М.А. ЮЛДАШЕВА¹

1 – Республика тез тиббий ёрдам илмий – амалий маркази;

2 – Тошкент вилояти Республика тез тиббий ёрдам илмий – амалий марказ филиали;

3 – Тошкент давлат стоматология институти

FORMATION OF OSTEOBLASTIC CELL DIFFERON

A.Yu. YULDASHEV³, A.M. MAKHMUROV¹, M.A. YULDASHEVA¹

1 - Republican Scientific and Practical Center for Emergency Medical Aid;

2 - Tashkent Regional Branch Republican Scientific and Practical Center for Emergency Medical Aid;

3 - Tashkent State Dental Institute

Благодаря современным методам изучения биологии клетки, углубления представлений о стволовых клетках крови и соединительной ткани знания о их происхождении и дифференцировке существенно обогатились. Однако, несмотря на это, они требуют систематизации и осмысления, учета теоретических положений о гистогенетических рядах, или клеточных дифферонах, разработки современных критериев дифферона [1, 3, 6].

Цель настоящего обзора: на основании данных литературы и собственных исследований о функциональных системах в период пре- и постнатального развития установить источник формирования остеобластического дифферона.

После оплодотворения половых клеток на стадии дробления и формирования бластулы детерминируются 2 типа клеток: трофобласта (трофобластодермальные, или поверхностные) и эмбриобласта (внутренние). Клетки эмбриобласта при гастрюляции (I фаза – деляминация, 7 сут.; II фаза – иммиграция, 14-15 сутки) образуют 2 зародышевых листка: эпибласт (обращен к трофобласту) и гипобласт (обращен в полость бластоцисты). На этой стадии клетки образующие их клетки не детерминированы: эпибласт в последующем становится источником образования внезародышевой и зародышевой эктодермы, гипобласт – внезародышевой и зародышевой энтодермы. С участием клеток эпибласта и гипобласта образуются внезародышевая и зародышевая мезодерма.

Внезародышевая мезодерма дифференцируется в мезенхиму, расположенную между трофобластом и эпителием амниона, желточного мешка и аллантоиса, под эпителием пупочного канатика. Внутрizarодышевая мезодерма участвует в образовании мышечной, соединительной ткани (собственной, скелетной, со специальными свойствами и сосудов, эпителия почек, матки, гонад и семявыносящих путей, мезотелия, корково-

го вещества надпочечника, органов сердечно-сосудистой, стромы органов кроветворной и иммунной систем).

Как в развивающемся зародыше, так и во внезародышевых органах (плацента, желточный мешок, амнион) из клеток мезодермы асинхронно, но взаимосвязано (по типу обратной связи) образуется мезенхима, дифференцирующаяся в клетки рыхлой соединительной ткани (фибробласты, эндотелиоциты, ретикулярные и др.).

При формировании желточного пузырька в мезенхиму его стенки из состава клеток гипобласта мигрируют 2 отдельные бластные клетки для последующей дифференцировки соответственно в гемобласты и гонадобласты. Благодаря воздействию факторов образования и роста сосудов, кроветворения из окончательно недетерминированных клеток внезародышевой мезодермы, под трофобластом ворсинчатого и гладкого хориона, под эпителием амниона и желточного мешка дифференцируются клетки мезенхимы, эндотелия, стволовые и бластные клетки крови.

В зародышевой мезодерме фрагменты капилляров появляются между 3 и 4 неделями, на 1-2 дня позже, чем во внезародышевой мезодерме. Капилляры вне- и внутрizarодышевой мезодермы соединяются между собой в области соединения пуповины с телом зародыша, скопления энтодермальных эпителиальных клеток, образующих дольки печени.

Интра- и экстравакулярное кроветворение начинается впервые в мезенхиме под эпителием желточного мешка на 4 неделе эмбрионального развития и прекращается в конце второго месяца. Первые очаги экстра- и интравакулярного кроветворения у зародыша отмечаются в мезенхиме, расположенной между тяжами энтодермального эпителия формирующихся долек печени [1].

С 6-7 недели в зародышевой мезенхиме не только печени, но и в других формирующихся

внутренних органах (почки, кишка, кожа и др.) наблюдается гетерохронное образование капилляров, островков кроветворения. Это указывает на тесную взаимосвязь процессов детерминации, пролиферации и дифференцировки гемопоэтических и соединительно-тканых клеток при формировании внутренних органов. Следует обратить внимание: кроветворные стволовые клетки в желточном мешке развиваются в мезенхиме, под выстилающим его эпителием. Чтобы стволовые кроветворные клетки переместились в зародыш необходимо, чтобы сформированные капилляры в стенке желточного мешка через будущую пуповину проросли в зародышевую мезодерму, либо мигрировали из внезародышевой во внутризародышевую мезодерму. Однако, самым важным, на наш взгляд, является индуктивное взаимодействие в не- и внутризародышевого энтодермального эпителия с клетками мезенхимы и стволовыми клетками крови. В результате именно раздельное детерминирование клеток мезенхимы в соединительнотканые, стволовых гемопоэтических - в клетки крови под влиянием факторов роста и образования сосудов и других стимулирующих субстратов является определяющим при формировании клеточных дифферонов [1, 3, 4, 6, 11, 16].

В период эмбрионального развития печени островки кроветворения в мезодерме, врастающей в тяжи эпителиальных клеток могут располагаться как экстра-, так и интраваскулярно. Различающиеся как по времени (гетерохрония), так и пространственно (внезародышевая мезодерма ворсинчатого и гладкого хориона, желточного мешка и амниона) процессы детерминации и дифференцировки мезенхимных и кроветворных во внезародышевой (под эпителием ворсинчатого и гладкого хориона, амниона, желточного мешка и аллантаиса) и зародышевой (под эктодермальным и энтодермальным эпителием) мезодерме следует рассматривать как меру адаптации, повышения надежности гистогенетических процессов, сформировавшихся в эволюции и проявляющихся во время индивидуального развития [2, 7, 9, 17].

Таким образом, 1) внезародышевая мезодерма с 5 недели эмбрионального развития вступает во взаимодействие с внутризародышевой; 2) стволовые кроветворные клетки (СКК) из внезародышевой мезодермы «переселяются» во внутризародышевую; 3) внезародышевая капиллярная сеть в мезенхиме под эпителием желточного мешка, ворсинчатого и гладкого хориона, амниона и пуповины вступает во взаимодействие с внутризародышевой и формирует в ней единую сосудистую сеть. Благодаря этому на качественно более высокий уровень поднимается взаимодействие афферентного и эфферентного звеньев функциональной системы, обратная связь в функ-

циональной системе мать-внезародышевые органы – плод.

Уже на самой ранней стадии внутриутробного развития во внезародышевой, а затем внутризародышевой мезодерме тесное взаимодействие детерминированных мезенхимных и кроветворных клеток приводит к формированию динамичной функциональной системы внутренняя среда. Мезенхимные клетки в органах кроветворения и различных внутренних органах, организме в целом дифференцируются в соединительную ткань (собственно соединительная ткань, костная, хрящевая), которая выполняет не только опорную (механическую), но и гомеостатическую, трофическую, защитную, формообразовательную, регуляторную и др. функции. Стволовые, колониеобразующие и полустволовые их предшественники сосредоточены в составе стромы кроветворных органов; полустволовые – повсеместно (например, перициты в стенке кровеносных капилляров), в составе соединительной ткани внутренних органов [4, 6, 7].

Стволовые стромальные клетки (ССК), как известно, локализуются в строме костного мозга и других кроветворных органов и представляют собой малодифференцированные клетки, имеющие мезенхимное происхождение, обладающие при определенных условиях способностью дифференцироваться по фибробластическому, хондробластическому или остеобластическому пути. В состав стромы костного мозга, рыхлой соединительной ткани сосудистых канальцев костной ткани входят ретикулярные, недифференцированные соединительнотканые, эндостальные, фибробластоподобные, эндотелиальные клетки, адипоциты [2, 4, 6, 7]. Такие клетки присутствуют также в селезенке, лимфатических узлах и тимусе. Они в процессе физиологической или репаративной регенерации включаются в пул рециркулирующих кроветворных и соединительнотканых клеток, обеспечивают адаптацию к различным воздействиям и регуляцию гомеостаза [8]. Морфологически ССК веретеновидные, отростчатые клетки, мобилизуются при физиологической и репаративной регенерации костной ткани [2, 3, 7, 9, 10, 14]. Во взрослом организме ССК как потомки мезенхимных клеток способны к дифференцировке костных, хрящевых, гладкомышечных клеток, фибробластов, адипоцитов [4, 5, 6, 7, 12].

ССК входят в состав так называемого кроветворного микроокружения, элементы которого, в первую очередь, синтезируют и секретируют гемопоэтические цитокины (колонестимулирующий фактор роста гранулоцитов и макрофагов-КСФР и др.). КСФР в сочетании с IL-1 и IL-3 обеспечивает фенотипические проявления остеокластов, синтез КФ, экспрессию кальцитониновых и фибронектиновых рецепторов. Получены

данные о циркуляции ССК и СКК в периферической крови различных лабораторных животных в норме и экспериментальных условиях [2, 6, 7, 8].

ССК на следующем этапе могут дифференцироваться в фибробласты, хондробласты и остеобласты. Остеогенные клетки, являющиеся частично коммитированными, камбиальными в остеобластической линии дифференцировки являются результатом экспрессии определенной группы генов. Ключевую роль в этом процессе играет транскрипционный фактор CBFA: снижается транскрипция генов, кодирующих белки, которые участвуют в пролиферации и адгезии и повышается транскрипция генов остеобласт специфических белков. На завершающем этапе дифференцировки характерен синтез остеобластами преимущественно коллагена I типа, а также неколлагеновых белков костного матрикса – остеопектин, костные морфогенетические белки, трансформирующий фактор роста β (ТФР β), ЦФ и др. В опытах на культурах остеогенных клеток мышей и крыс показано, что при добавлении ТФР β_2 клетки дифференцировались в остеобласты, а под действием ТФР β_1 – в хондробласты. Дифференцировка и пролиферация хондробластов стимулируется при связывании с рецептором фактора роста фибробластов (ФРФ-2) [4, 5, 9, 17].

Популяция ССК неоднородная: в естественных условиях (при репаративной регенерации костной ткани) или культивировании может дать начало двум типам клеток-дифферонов – фибробластам или остеобластам. При образовании остеобластического дифферона различают детерминированные и индуцибельные остеогенные клетки-предшественники. Первые для реализации своих остеогенных потенций не нуждаются в какой-либо индукции: им для остеобластической дифференцировки необходимо наличие тесных контактов с клетками микроокружения. Индуцибельные клетки-предшественники остеогенные свойства проявляют только после действия определенных индукторов: они заключены в стенке капилляров (периваскулоциты, или перициты, надкостницы, экстраклеточных органах. Детерминированные клетки-предшественники определяются в костях скелета [4, 6, 10, 15].

Эмбриональная мезенхимальная клетка образует ССК, которая мультипотентна и является родоначальной клеткой для хондро-, мио-, остео- и адипоцитов, а также фибробластов волокнистой соединительной ткани и сухожилий [2, 4, 6, 9]. Данное положение было многократно подтверждено при клонировании стволовых зародышевых мезодермальных клеток. Во взрослом организме источником системной регуляции популяции остеобластов являются ССК (их доля существенно возрастает после переломов, формирования дефектов костной ткани), внутреннего слоя

надкостницы, эндоста, периваскулярные клетки [2, 10]. В физиологических условиях после травмы и возникновения дефекта в области диафиза трубчатых костей одновременно можно наблюдать десмо-, хондро- и остеогенез. Хрящевая и соединительная ткани являются филогенетически более древними, с более высокими темпами роста и регенерации, по сравнению с костной тканью. Процесс восстановления костного дефекта сопровождается репаративным (заместительным) хондрогенезом и десмогенезом [2].

Остеобласты (ОБ) являются наиболее активными клетками дифферона и составляют функциональный пул при остеогистогенезе [2, 4, 6]. По своему фенотипу ОБ – типичные интенсивно синтезирующие и секретирующие клетки с отчетливой поляризацией. В цитоплазме имеется хорошо развитая гранулярная эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, многочисленные рибосомы и полисомы, умеренное число митохондрий. Процесс дифференцировки происходит во времени и пространстве, в каждый конкретный момент клетка находится на определенном этапе дифференцировки, варьирующего синтеза и секреции межклеточного вещества. Для высокодифференцированных ОБ типично постепенное снижение активности щелочной фосфатазы и матриксных белков (ОК, оп и др.). Часть из них, покрывающая кость со стороны костномозгового канала, становятся плоскими и входят в состав эндоста. Такие клетки называются выстилающими, поверхностными остеоцитами, уплощенными мезенхимальными клетками, что свидетельствует о неоднозначности мнений об их происхождении и функции [2, 4, 9, 10]. Не исключено, что они представляют собой две популяции клеток остеогенного дифферона: камбиальные (дифференцирующиеся) и высокодифференцированные, завершившие свой жизненный цикл. В них мало органелл и они находятся в местах формирования остеоида и резорбции костного матрикса. Для них характерны тесные контакты как между собой, так и с остеонами посредством отростков, проникающих в канальцевую их систему.

Остециты (ОЦ) представляют собой терминальную стадию дифференцировки и блокирования пролиферации. В их цитоплазме выявляется относительно мало органелл: вариативность их количества зависит от стадии жизненного цикла [2, 4, 10, 14] и воздействия экзогенных и эндогенных факторов. ОЦ выполняют функцию обеспечения целостности костного матрикса за счет участия в образовании белкового и полисахаридного компонентов межклеточного вещества, в регуляции минерализации костной ткани, остеоцитарном остеолитическом и обеспечивают ответ на механические стимулы. Выстилающие клетки и ОЦ расположены оптимально для того, чтобы восприни-

мать любые изменения упругого напряжения костной ткани и, трансформируя механические стимулы и биохимические сигналы, инициировать процессы ремоделирования в определенном ее локусе. ОЦ имеют длинные ветвящиеся, контактирующие между собой на поверхности костных пластинок, в канальцах отростки. С помощью отростков они контактируют с ОБ, выстилающими клетками, ССК, интерстицией. Их совокупность со структурами, составляющими кость как орган следует расценивать как ФС, обеспечивающую гомеостаз внутренней среды и обладающую высокими обменными метаболическими свойствами.

Таким образом, представленные данные позволяют прийти к заключению об унитарной модели клеточных типов из ССК, происходящей из эмбриональных мезенхимальных элементов, дифференцировке в клетки фибробластической, хондробластической, остеобластической, адипоцитарной, гладкомышечной, сосудистой линий. Комбинация различных элементов транскрипционных механизмов создает очень сложную и гибкую систему контроля транскрипции, что позволяет дифференцироваться и функционировать клеткам определенного типа.

Литература:

- Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, цитология и эмбриология // Основы эмбриологии человека. - М.: Медицина, 2012. - С.733-785.
- Бруско А.Т., Гайко Г. В. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2014. – №. 2. – С. 5-8.
- Гололобов В.Г. Костная ткань-повреждение-регенерация. Закономерные процессы посттравматического остеогистогенеза. //Вопр. морфологии XXI века. - СПб, 2010. - С. 90-95.
- Гололобов В. Г. Костная ткань-повреждение-регенерация. закономерные процессы посттравматического остеогистогенеза //Вопросы морфологии XXI века/ВГ Гололобов//Сб. научн. тр., посвященный. – 2008. – С. 90-95.
- Данилов Р.К. Учение о камбиальности тканей как о гистогенетической основе познания механизмов раневого процесса. //Вопр. морфологии XXI века.- СПб, 210. - С. 35-39.
- Деев Р. В. и др. Ранние стадии регенерационного гистогенеза в периостальной части костной мозоли у человека //Морфология. – 2018. – Т. 153. – №. 2. – С. 63-69.
- Дедух Н.В., Панков Е.Я. Скелетные ткани.//Руководство по гистологии. Т.2. - СПб: Спецлит-ра, 2011. - С. 95-105
- Миханов В. А., Шурыгина Е. И. Особенности динамики коллагеновых белков экстрацеллюлярного матрикса и остеобластического дифферона в процессе репаративного остеогистогенеза при применении фактора роста фибробластов бактериальной природы //Альманах молодой науки. – 2016. – №. 2. – С. 35-40.
- Морозова В.Т. Особенности морфогенеза стволовых кроветворных органов.//Клиническая и лабораторная диагностика. - 2017. - Т.62, №2. - С. 88-91.
- Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология, биохимия). М.: 2010, Т. 2. - 599с.
- Онопrienko Г.А., Волошин В.П. Микроциркуляция и регенерация костной ткани: теоретические и клинические аспекты. М.: Бином, 2017. - 180 с.
- Рахимов А. М. Стимуляция аутогенным костным мозгом остеорепарации в зоне смоделированного ложного сустава бедренной кости у крыс //Гений ортопедии. – 2016. – №. 4.
- Соловьев В. А., Шинкаренко Т. В. Происхождение, дифференцировка и морфофункциональная характеристика клеток костной ткани //verhnevolg. – 2011. – Т. 9. – №. 3. – С. 49-54.
- Шурыгина Е. И., Куприянова Е. Д. Особенности динамики клеточных дифферонов и коллагеновых белков экстрацеллюлярного матрикса в процессе репаративного остеогистогенеза при применении фактора роста фибробластов бактериальной природы. – 2016.
- Юлдашев А.Ю., Рахматова М.Х., Нишанова А.А. Пространственно-временная организация процессов пролиферации и миграции лимфоидных клеток лимфатических узелков пейеровой бляшки.//Журнал теорет.и клин. мед. - 2015. - №5. - С.28-31
- Kuznetsov S.A., Mankani M.H., Gronhos S. et al., Circulating skeletal stem cells. //J.Cell Biol. - 2014.- V. 164, N5. - P. 1133-1139.
- Shapiro F, Bone development and relation to fracture repair. The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts.// Eur. Ctlil Material. - 2013. - V. 15, N1.- P. 53-76.