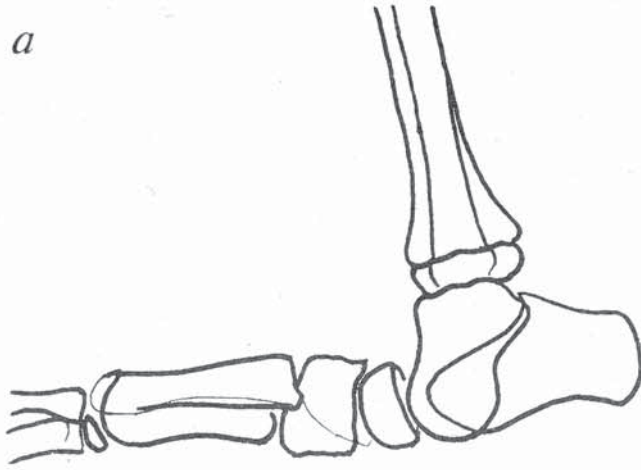
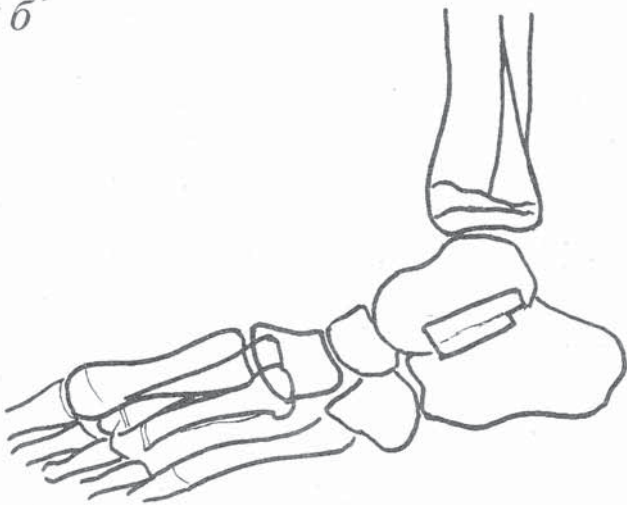


а



б



Скиаграммы больного 12 лет с выраженной "стопой-качалкой", а — до операции; б — через 1 год после остеомиопластики корня стопы.

что потребовало его скусывания. У одной пациентки отмечаются упорные боли в голеностопном суставе на оперированной стороне.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев А.М., Перхурова И.С., Семенова К.А., Витензон А.С. Хирургическая коррекция позы и ходьбы при детском церебральном параличе. — Ереван, 1986.
2. Кроль М.Б., Федорова Е.А. Основные невропатологические синдромы. — М., 1966.
3. Baker L., Hill L. // J. Bone Jt Surg. — 1964. — Vol. 46, № 1. — P. 1 — 15.
4. Bleck E.E. Orthopaedic Management in Cerebral Palsy. — Oxford; Philadelphia, 1987.
5. Grice D. // J. Bone Jt Surg. — 1952. — Vol. 43A. — P. 927.
6. Williams P.F., Menelaus M.B. // Ibid. — 1977. — Vol. 59B. — P. 333 — 336.

#### EQUINOPLANOVALGUS DEFORMATION OF THE SOLE IN PATIENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PARALYSIS AND SURGICAL TREATMENT THEREOF

A.M. Zhuravlyov, I.S. Perkhurova, A.I. Osipov, B.M. Gorchiyev

Equinoplanovalgus deformation of the sole typical of patients with infantile cerebral paralysis is formed as a result of simultaneous impact on the sole of labyrinth- tonic reflexes and Strumpel's pathological tibial synkinesia. Osteomyoplasty of the root of the sole after A.M. Zhuravlyov helps eliminate all

components of the deformation and creates the condition to make the correction irreversible. The operation was carried out in 97 patients (in 14 of these from both sides). Analysis of remote results in 54 patients showed a high efficacy of the method: the shape and function of the sole was improved in all the cases.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

Е.М. Меерсон, В.К. Ильина, В.Н. Бурдыгин,  
С.С. Родионова, А.В. Балберкин, В.Я. Брускина,  
С.И. Митин

#### КЛОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭКЗОСТОЗНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ И СИСТЕМНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ: ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛОНИРОВАНИЯ КЛЕТОК

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва

Изучали клональные особенности стромальных клеток костного мозга, полученных при биопсии крыла подвздошной кости больных с системными заболеваниями скелета: множественной экзостозной хондродисплазией (16 больных) и системным остеопорозом (24 больных). Исследовали пролиферативный потенциал клеток, основным показателем которого является эффективность клонирования. Анализировали индукционно-морфогенетические взаимоотношения между эффективностью клонирования и биологическими индукторами, содержащимися в аутологичной и добавляемой взвеси костномозговых клеток (так называемом фидере). Быстрый рост и пролиферация экзостозов при множественной экзостозной хондродисплазии, по-видимому, обусловлены как повышенной пролиферативной активностью самих культивируемых клеток, так и (особенно) усилением ростстимулирующего влияния аутологичного "фидера", что отличает быстрорастущие экзостозы от так называемых спокойных, при которых собственно пролиферативная активность клеток увеличена (но в меньшей степени), причем усиления влияния аутофидера не обнаруживается. При системном остеопорозе установлено резкое снижение эффективности клонирования собственно клеток-мишеней, что, вероятно, связано с ослаблением их колониеобразующих свойств и/или уменьшением их количества в эксплантируемой взвеси.

Известно, что многие патологические процессы связаны с генетически детерминированными нарушениями элементарных клеточных функций, таких как пролиферация, дифференцировка, локомоция, клеточные контакты и т.д. В настоящее время в связи с теоретическими и практическими достижениями в области культивирования клеток *in vitro* в культивированных клетках можно продемонстрировать не только морфологические аномалии, характеризующие данную болезнь, но и физиологические нарушения (например, эффективность клонирования). При болезнях соединительной ткани (в том числе костно-суставного аппарата) исследуют фибробласты — главные клеточные компоненты соединительной ткани. Основными клеточными элементами специализированных типов соединительной ткани (костной и хрящевой) служат остеогенные и хрящевые клетки, общие предшественники которых находятся среди стромальных фибробластоподобных клеток костного мозга, что доказано в опытах их обратной пересадки в организм, а также при культивировании по методу органных культур на мембранных фильтрах [5]. Эти особенности костномозговых фибробластов позволяют использовать информацию об их колониеобразующих



свойствах в изучении патогенеза заболеваний костной и хрящевой ткани [7].

Под этим углом зрения в настоящем исследовании рассматриваются две нозологические формы системных заболеваний скелета: множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД) — гиперпролиферативный процесс с костно-хрящевыми разрастаниями и системный остеопороз (СОП), при котором уменьшается масса кости (остеопения); с этой точки зрения СОП можно считать оппозиционным состоянием по отношению к МЭХД.

Изучалось одно из фундаментальных генотипических свойств клеток и клеточных сообществ — пролиферативный потенциал.

Представление о пролиферативном потенциале как о генетическом признаке организма достаточно хорошо обосновано. Суть его заключается в том, что диплоидные клетки человека и животных, культивируемые *in vitro*, имеют ограниченную, определенную способность размножаться митозом [9, 10]. Одним из основных показателей пролиферативной активности клеток является эффективность их клонирования, которую можно использовать для характеристики гипо- и гиперпролиферативных процессов [3].

В основе такого анализа лежит способность колониеобразующих фибробластоподобных клеток костного мозга (КОКФ) в результате пролиферации в монослойных культурах давать дискретные колонии, каждая из которых состоит из потомков одной КОКФ, т.е. является клеточным клоном [1, 4, 6]. Отношение числа колоний к числу эксплантированных клеток отражает эффективность колониеобразования, или клонирования — ЭКОФ.

Вместе с тем костномозговые фибробласты являются единственным типом фибробластов, которым для пролиферации в культуре не хватает ростстимулирующих факторов, поэтому требуется их добавление извне [6]. Один из таких рост-

стимулирующих факторов для КОКФ содержится в тромбоцитах и мегакариocyтах костного мозга [8, 11]. Добавление его при культивировании КОКФ вызывает так называемое подкармливающее, "фидерное" действие на культуру. Оптимальным источником дополнительного фидера для КОКФ человека являются нестромальные ксеногенные костномозговые клетки кролика.

Для исследования эффективности клонирования колониеобразующих клеток костного мозга принципиально взаимодействие их с ростстимулирующими факторами.

Материал и методы исследования. Костный мозг был получен из крыла подвздошной кости 16 больных МЭХД, 28 больных СОП и 4 больных в отдаленном периоде после травмы (контрольная группа) во время операции или при диагностической биопсии.

Клонирование стромальных фибробластов костного мозга (КОКФ) проводилось по методу, описанному А.Я. Фриденштейном [6].

Для оценки индукционно-морфогенетических взаимоотношений пролиферативной активности КОКФ и биологических индукторов, содержащихся в фидерных клетках, изучали зависимость клеточных колоний от фидера по разработанной нами методике [2], которая дает возможность рассмотреть влияние ауто- и ксенофидера, а также состояние самих клеток-мишеней (при смене среды, т.е. "сбросе" фидера), когда устраняется влияние внешних для КОКФ ростстимулирующих факторов.

Таким образом, клонирование проводили в 3 экспериментальных вариантах (см. таблицу): 1-й вариант — смена среды, т.е. удаление ("сброс") аутофидера без добавления ксенофидера; 2-й вариант — смена среды не производилась, т.е. сохранялся аутофидер, ксенофидер не добавляли; 3-й вариант — смена среды ("сброс"), добавление ксенофидера.

Сравнительная характеристика эффективности клонирования стромальных клеток костного мозга при МЭХД и СОП

Диагноз	Число наблюдений	1-й вариант — смена среды		2-й вариант — без смены среды		3-й вариант — смена среды; добавление ксенофидера	
		$M \pm m$	$p$	$M \pm m$	$p$	$M \pm m$	$p$
МЭХД: "спокойные" экзостозы	4	63,2±11,1	0,05	60,02±5,9	> 0,05	73,2±5,7	> 0,05
быстрорастущие экзостозы	12	71,0±11,9	< 0,02	111,8±7,8	< 0,001	113,0±11,8	< 0,001
СОП	24	25,5±3,5	< 0,05	34,04±4,95	< 0,02	56,6±3,6	> 0,05
Контроль (отдаленные последствия травм)	4	36,0±3,2		53,4±4,9		64,0±4,6	

Примечание.  $p$  по отношению к контролю.

Результаты исследования. Распределение ЭКОФ в норме (контроле) можно охарактеризовать следующими закономерностями (см. таблицу): "сброс" уменьшает ЭКОФ. Если это так, то аутофидер стимулирует пролиферативную активность КОКФ; добавление ксенофидера увеличивает ЭКОФ, и это увеличение более выражено, чем увеличение за счет аутофидера.

У больных со "спокойными" экзостозами пролиферативный потенциал собственно клеток-мишеней (1-й вариант) был повышен по сравнению с контролем (на границе достоверности,  $p = 0,05$ ). Учитывая относительно невысокую способность КОКФ пролиферировать и давать колонии без фидера в норме, можно полагать, что это ука-

зывает на аномально усиленную способность к пролиферации собственно КОКФ больных МЭХД. В то же время присутствие как ауто- (2-й вариант), так и ксенофидера (3-й вариант) существенно не влияло на ЭКОФ, и ЭКОФ во 2-м и 3-м вариантах практически не отличалась от контроля.

Другую картину мы наблюдали у больных с быстрорастущими экзостозами. Во всех 3 вариантах опытов ЭКОФ была высокодостоверно больше, чем в контроле (см. таблицу). При этом обнаруживалось необычно сильное влияние аутофидера на ЭКОФ (2-й вариант) по сравнению с ксенофидером (3-й вариант). ЭКОФ собственно культивируемых клеток (1-й вариант) была повышена еще более значительно, чем при "спокойных" экзостозах.



При изучении эффективности клонирования стромальных фибробластов от больных СОП (см. таблицу) обращала на себя внимание низкая ЭКОФ собственно культивируемых клеток, не подвергнувшихся влиянию ни ауто-, ни ксеногенных ростстимулирующих факторов (1-й вариант опыта), т.е. можно полагать, что выявленный эффект связан преимущественно с колониеобразующими свойствами самих клеток, а не с фидерным воздействием. В то же время сохранялся нормальный ответ клеток на воздействие ростстимулирующих факторов, содержащихся как в ауто-, так и в ксенофидерах (2-й и 3-й варианты опытов).

Таким образом, состояния можно считать оппозитными как с точки зрения основных клинических проявлений заболевания (костно-хрящевые разрастания при МЭХД и остеоопения при СОП), так и под углом зрения клональных особенностей клеток, имеющих непосредственное отношение к гистогенезу костной и хрящевой ткани. Механизмы этих изменений могут быть различными, чему представлены первые доказательства.

Складывается впечатление, что при СОП выявленное резкое уменьшение эффективности клонирования связано преимущественно с уменьшением числа колониеобразующих клеток в единице объема костного мозга и/или ослаблением их пролиферативной активности.

Быстрый рост и пролиферация экзостозов при МЭХД, по-видимому, обусловлены как повышением пролиферативной активности самих культивируемых клеток, так и (особенно) усилением ростстимулирующего влияния аутофидера.

Приведенные данные показывают необходимость дальнейшего изучения причин наблюдаемых феноменов.

Так, можно предполагать, что аутофидерное влияние может быть обусловлено не только специфичным для КОКФ ростовым фактором, содержащимся в тромбоцитах и мегакариocyтах костномозговой взвеси [8, 11], но и другими ростстимулирующими факторами, содержащимися в клетках этой взвеси. Причины повышения или понижения активности самих культивируемых клеток, вероятно, следует искать в наследственных дефектах клеток, рецепторов, в дефектах продукции факторов (в том числе ростстимулирующих), способствующих пролиферации и выработываемых самими клетками-мишенями.

При рассмотрении многих болезней костно-суставной системы, в том числе МЭХД и СОП, как следствия генетически детерминированных нарушений морфогенеза любой из выявленных показателей может оказаться тестом на костно-хрящевую патологию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лурья Е.А., Оуэн М., Фриденштейн А.Я. и др. //Бюл. экспер. биол.— 1986.— № 4.— С. 481—483.
2. Меерсон Е.М., Ильина В.К., Барер Ф.С. и др. //Ортопед. травматол.— 1990.— № 9.— С. 43—48.
3. Терехов С.М. Клональный анализ при изучении наследственной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
4. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники.— М., 1973.
5. Фриденштейн А.Я., Лурья Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения.— М., 1980.
6. Фриденштейн Ф.Я. //Методы клонирования клеток.— Л., 1988.— С. 257—265.

7. Шапошников Ю.Г., Меерсон Е.М., Грунберг К.Н. и др. //Генетические и иммунологические методы исследования больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата.— М., 1988.— С. 3—10.
8. Castro-Malaspina H. et al. //Blood.— 1980.— Vol. 56, № 2.— P. 289—301.
9. Cristofalo V.J. //Senescence, Dominant or Recessive in Somatic All Crosses/Eds Nichols, Murphy.— New York; London, 1977.— P. 13—21.
10. Hayflick L. //Handbook of the Biology of Aging./Eds C. Finch, L. Hayflick.— New York, 1977.— P. 159—179.
11. Hirota J., Okamura S., Kimura N et al. //Europ. J. Haemat.— 1988.— Vol. 40.— № 1.— P. 83—90.

#### CLONAL ASSAY OF BONE MARROW STROMAL CELLS IN MULTIPLE CARTILAGINOUS EXOSTOSIS OR SYSTEMIC OSTEOPOROSIS: PECULIARITIES OF CELL CLONING EFFICACY

E.M.Meerson, V.K.Ilyina, V.N.Burdigin, S.S.Rodionova, A.V.Balberkin, V.Ya.Bruskina, S.I.Mitin

The authors studied the clonal peculiarities of bone marrow stromal cells that were obtained at biopsy of the upper flaring portion of the ilium from patients with two nosologic forms of systemic skeleton diseases: multiple cartilaginous exostosis (MCE, 16 patients) and systemic osteoporosis (SOP, 24 patients). Cell proliferative potential the main index of which was the cloning efficacy (CE), have been studied. Induction and morphological interrelations between CE and biological inductors that existed in autologic as well as in the added suspension of bone marrow cells (so called "feeder") were analyzed. The results showed that rapid growth and proliferation of exostoses in MCE were apparently stipulated by both the enhanced proliferative activity of cultivated cells and (particularly) enhancement of growth stimulating influence of autologic "feeder". That felled quick-growing exostoses from so-called "quiet" ones in which the proliferative activity of cells was increased (but to a smaller degree) and no enhancement of aut feeder influence was detected. Sharp decline of bone marrow stromal cells CE was observed in SOP and that was probably related to the weakening of their colony-forming properties and/or the decrease of their number in the volume of the exploited suspension.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

Ю.Г. Шапошников, М.В. Волков, А.И. Елькин, Т.А. Прохорова, О.В. Оганесян, Н.В. Селезнев

#### ВОССТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА МЕТОДОМ ВИБРОФРИКЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

Впервые разработан метод артропластики локтевого сустава при помощи шарнирно-дистракционного аппарата наружной фиксации, позволяющего автоматически осуществлять виброфрикционное воздействие на суставные концы по определенному алгоритму. Производится полное удаление дегенеративно-измененной хрящевой ткани суставных концов вместе с субхондральной пластинкой и разработка движений в аппарате по заданному алгоритму. Метод обеспечивает восстановление структуры и функции сустава.

Восстановление функции поврежденного локтевого сустава — одна из наиболее актуальных проблем современной ортопедии. Частота неудовлетворительных исходов лечения околосуставных и внутрисуставных переломов (образование контрактур или анкилозов локтевого сустава) остается довольно высокой, несмотря на использование новейших методов лечения. По данным разных авторов, процент осложнений колеблется от 12 до 20 [7, 10].

При выраженных контрактурах и анкилозах ведущее место в лечении отводится хирургическому методу, поскольку, как правило, только оперативным