

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ И СТРОЕНИЕ ЗОНЫ РОСТА

© *Заварухин В. И., Моренко Е. С., Свиридов М. К., Говоров А. В.*

ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

В статье представлены современные данные об эмбриональном развитии и зональном строении метаэпифизарной пластинки роста, нарушения функции которой играют важнейшую роль в формировании деформаций скелета у детей.

Ключевые слова: эпифизарная пластинка роста, зона роста, хондроциты, хрящ.

Из многочисленных аспектов биологии, вопрос о том, как происходит рост кости в длину, вызвал, пожалуй, наибольшее количество интересов. Экспериментальные исследования на данную тему начались более двух веков назад, когда Hales (1727) заметил, что отверстия, просверленные в диафизе растущей кости, всегда остаются на том же расстоянии друг от друга. Это привело к выводу, что рост длинных трубчатых костей осуществляется на концах кости. Последующие исследования, выполненные с фиксированными маркерами, позволили идентифицировать метаэпифизарный хрящ как точное место роста трубчатых костей в длину (du Hamel, 1745; Hunter, 1772)[1].

Эпифизарная пластинка роста, которая также называется «метаэпифизарный хрящ или физис» [2, 3], представляет собой тонкую прослойку гиалинового хряща, расположенного между эпифизом и метафизом длинных трубчатых костей [4]. Продольный рост трубчатых костей осуществляется в зоне роста благодаря процессам энхондрального окостенения, предполагающим постепенное замещение хрящевой ткани костной.

Развитие энхондрального окостенения у человека начинается сразу после формирования среднего зародышевого листка (мезодермы) [5]. Клетки данного зародышевого листка представляют собой малодифференцированные пролиферирующие клетки с округлым или овальным ядром, богатым рыхло расположенным хроматином. В дальнейшем в клетках одной из субпопуляций мезодермы выявляется тенденция к конденсации: образуются плотные скопления, агрегаты клеток. Затем основное вещество, окружающее клетки в агрегатах, приобретает тинкториальные свойства, присущие хрящевой ткани. Данные клетки

начинают продуцировать специфические для хряща коллаген II типа и сульфатированные протеогликаны, начинается хондрогенная дифференцировка, формируется хрящевая бластема [2].

Дальнейшая дифференцировка бластемы и моделирование хрящевых закладок будущих трубчатых костей связаны с процессами пролиферации клеток, активной секрецией ими межклеточного вещества, образованием перехондра (надхрящницы) и фрагментацией на сегменты.

В бластеме содержатся клетки, находящиеся в аутосинтетической интерфазе, в процессе подготовки к митотическому делению и пролиферации. Совокупность процессов пролиферации и секреции обеспечивает увеличение массы образующейся хрящевой ткани. В результате этого клетки бластемы, располагающиеся на ранних стадиях дифференцировки более тесно, разъединяются, отодвигаются друг от друга накапливающимся основным веществом и погружаются в матрикс. Таким образом, ткань хрящевого зачатка конечности приобретает строение, характерное для гиалинового хряща. Образование надхрящницы же осуществляется за счет клеток парахондральной мезенхимы, непосредственно окружающих хрящевую закладку [2]. Так происходит образование хрящевой модели будущей кости (рис. 1).

В последующем хондроциты в центре образовавшейся хрящевой модели перестают активно делиться и происходит их гипертрофия. В результате действия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который продуцируют клетки гипертрофической зоны, происходит инвазия кровеносных сосудов, остеобластов и других мезенхимальных клеток в хрящевую ткань, что приводит к возникновению первичного ядра (очага) оссификации

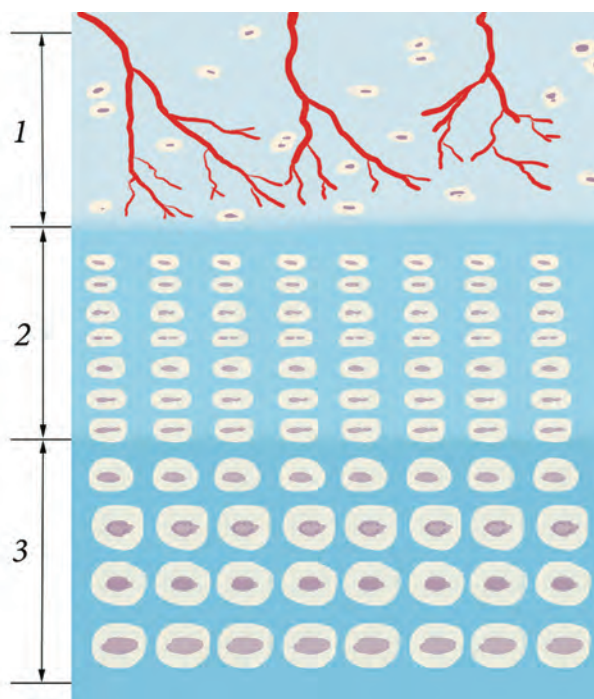


Рис. 1

и формированию кости [6]. По мере роста кости данное ядро окостенения распространяется в сторону эпифизарных пластинок [5].

Энхондральное окостенение осуществляется из двух очагов оссификации: диафизарного (первичный) и эпифизарного (вторичный). В результате распространения очагов энхондральной оссификации навстречу друг другу между ними отграничивается новая структура кости, называемая эпифизарной зоной роста.

При наступлении скелетной зрелости у большинства млекопитающих, в результате синостозирования эпифиза и метафиза, происходит замещение эпифизарной зоны роста эпифизарной линией, хотя у некоторых млекопитающих, таких как крысы, эпифизарная пластинка сохраняется и после наступления скелетной зрелости, однако уже в неактивном состоянии [7].

Также следует отметить, что эпифизарная пластинка роста «открыта» для резорбции и за-

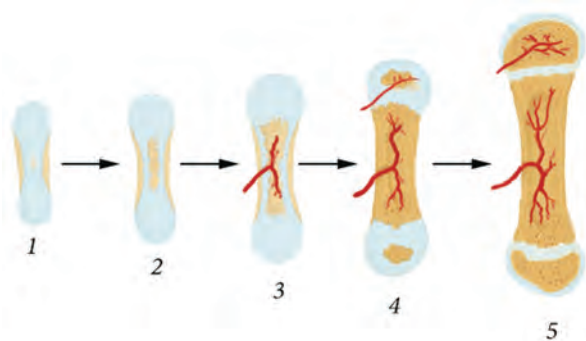


Рис. 2

мещения костной тканью со стороны диафиза и в то же время относительно «закрыта» для данных процессов со стороны эпифиза. Со стороны эпифиза менее выражена гибель хондроцитов, их кальцификация, а также сосудистая инвазия. Кроме этого, присутствуют пограничные пластинки, преграждающие путь сосудам, которые располагаются в основном параллельно границе кости и хряща [2]. Данные особенности обеспечивают длительную сохранность метафизарного хряща как пластинки роста в трубчатых костях.

Метафизарному хрящу свойственны такие понятия, как зональность и полярность [2]. Пластинку роста разделяют на зоны в зависимости от скорости пролиферации хондроцитов, от степени их дифференцировки и от особенностей клеточного состава [8].

Так, раньше в эпифизарном хряще выделяли (по направлению от эпифиза к диафизу) поверхностную зону, или зону покоящегося хряща, зону столбчатого хряща и зону пузырчатого хряща [2]. В дальнейшем было предложено выделять следующие три зоны: пограничную, промежуточную и внутреннюю.

В 1971 г. E. Gardner предложил использовать для классификации следующие четыре зоны эпифизарного хряща: зона покоящегося хряща, зона пролиферирующего хряща, зона зрелого хряща, зону гнущего и кальцифицирующего хряща.

В 1980 г. В. Г. Ковешников описал пять зон метафизарного хряща, включая в качестве пятой зоны область активного остеогенеза.

На сегодняшний день мнения различных авторов также расходятся в отношении классификации зон метаэпифизарного хряща.

Так, T. Ballock, I. Villemure et al. в зависимости от морфологических и биохимических особенностей в процессе дифференцировки хондроцитов выделяют следующие анатомические зоны пластинки роста: зону покоя, зону пролиферации и гипертрофическую зону [9, 10].

С. Apenisia и O. Nilsson предлагают выделить, помимо вышеуказанных зон, еще одну — пре-гипертрофическую зону, которая располагается между зоной пролиферации и гипертрофической. В данной зоне, как и в зоне пролиферации, хондроциты имеют то же расположение, однако клетки увеличиваются в размере, а во внеклеточном матриксе увеличивается концентрация коллагена X типа. В гипертрофической же зоне происходят сосудистая инвазия и замещение вновь образовавшегося хряща на костную ткань [8].

Как следует из названий, в характеристике зон главное внимание уделялось и уделяется до сих пор клеточному составу. По мнению В. М. Павло-

вой и др., это справедливо в плане функциональной оценки зон [2]. В последующем описании характеристика основных зон метаэпифизарного хряща дана с учетом противоречий между мнениями отдельных исследователей (рис. 2).

Что же касается полярности, пластинка роста считается монополярной, так как рост данной структуры осуществляется за счет только хондроцитов пролиферативной зоны, в то время как другие хрящи, например апофизы, биполярны. Их рост осуществляется как за счет резервных хондроцитов средней зоны, так и за счет хондроцитов пролиферативной и гипертрофической зон с обеих сторон. Таким образом, рост хряща происходит в двух направлениях [10].

Процентное соотношение зон в пластинке роста относительно друг друга различно для каждого вида млекопитающих. Так, для пластинки роста новорожденного поросенка характерно следующее процентное соотношение: 70 % составляет резервная зона, 17 % — зона пролиферативных хондроцитов и 13 % — зона гипертрофированных хондроцитов. В то же время у крыс в возрасте 21 дня на резервную зону приходится 6 %, 35 % составляет зона пролиферативных хондроцитов и 59 % — зона гипертрофированных хондроцитов [10].

Резервная зона непосредственно контактирует с эпифизом и является в свою очередь местом фиксации эпифизарной пластинки к костным балкам эпифизарной кости [2]. В данной зоне высоко соотношение внеклеточного матрикса к объему клеток, хондроциты находятся в относительно неподвижном состоянии, представляя собой небольшие сферической формы клетки, которые располагаются или по отдельности, или парами [8, 9].

Отсутствие признаков пролиферации в клетках позволило данную зону обозначить как зону покоящегося хряща. В 1973 г. было предложено называть покоящуюся зону резервной по отношению к нижележащим зонам. Однако в результате проведенных исследований признаков пролиферации хондроцитов так и не было выявлено. На основании полученных данных было сделано предположение, что клетки данной зоны не являются резервом для подлежащих зон [2].

Однако позднее, в 2001 г., после проведенных исследований на кроликах *in vivo*, было выявлено, что удаление пролиферативной и гипертрофической зон с сохранением только резервной зоны в пластинке роста приводит к полному восстановлению структуры эпифизарной пластинки в течение одной недели. Это позволяет предположить, что хондроциты резервной зоны выступают

в роли стволовых клеток, которые постоянно пополняют запасы пролиферативной зоны [11].

Пролиферативная зона отличается способностью к активной пролиферации, чем обусловлено ее название [2]. Большинство клеток данной зоны имеют уплощенную и клиновидную форму, находятся в аутосинтетической интерфазе, и во многих из них обнаруживаются митотические фигуры. Клетки расположены в основном в плоскости продольной оси самой эпифизарной пластинки роста, это связано с особенностями расположения коллагеновых волокон внеклеточного матрикса данной зоны. Их расположение организует делящиеся клетки в столбики. Рост метаэпифизарного хряща осуществляется как за счет увеличения числа самих клеток данной зоны, так и за счет увеличения объема внеклеточного матрикса, а именно за счет образования коллагена II и IX типов и протеогликанов [2].

Хондроциты же гипертрофической зоны теряют способность к делению, происходит 10-кратное увеличение их внутриклеточного объема за счет увеличения числа органелл, эндоплазматической сети, увеличения щелочной фосфатазы, а также синтеза и секреции коллагена X типа. Хотя точная функция коллагена X типа в пластинке роста до сих пор остается неясной, мутации, возникающие в его гене, вызывают метафизарную хондродисплазию Шмидта. Кроме этого, хондроциты этой зоны принимают участие в метаболической функции, они подготавливают внеклеточный матрикс к кальцификации, формированию кальцинированного хрящевого матрикса, который в дальнейшем подвергается резорбции и замещению пластинчатой костью [9, 12].

Что же касается хрящевого внеклеточного матрикса, его функция в эпифизарной пластинке роста также важна. Он принимает активное участие в кальцификации хрящевой ткани, которая и служит шаблоном для образования костной ткани остеобластами [9].

В пластинке роста внеклеточный матрикс представлен определенными типами коллагена и протеогликанов. Основным видом коллагена в пластинке роста является коллаген II типа, он состоит из трех идентичных $\alpha 1$ -цепей и кодируется геном COL2A1. При возникновении мутаций в этом гене возникают хондродисплазии различной степени тяжести: ахондрогенез II типа, синдром Стиклера [13].

В пластинке роста представлены и коллагены других типов, такие как XI, IX и X типы, они также выполняют важную роль в нормальном функционировании пластинки роста.

Коллаген XI типа является гетеродимером и представлен коллагеновыми цепями $\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)$, цепи $\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)$ кодируются геном COL11A1, в то время как $\alpha 3(XI)$ — геном COL11A2. Коллаген данного типа находится только в тонких фибриллах коллагена II типа и регулирует их диаметр. Мутации, возникающие в генах COL11A1 и COL11A2, приводят к возникновению различных скелетных дисплазий, таких как синдром Стиклера или синдром Маршала. В результате проведенных исследований установлено, что при возникновении мутаций в данных генах у гомозиготных мышей возникают нарушения в структуре пластинки роста, развивается тяжелая степень хондродисплазии и животные погибают сразу после рождения [13].

Коллаген IX также является гетеродимером и состоит из трех отдельных коллагеновых цепей: $\alpha 1(IX)\alpha 2(IX)\alpha 3(IX)$, которые кодируются генами COL9A1, COL9A2, COL9A3 соответственно. При возникновении мутаций в данных генах возникают различные эпифизарные дисплазии с аутосомно-доминантным типом наследования.

Что же касается коллагена X типа, он также состоит из трех цепей $\alpha 1(X)$, за образование данного коллагена отвечает ген COL10A1, различные сбои в данном гене вызывают дисплазию Шмидта.

Протеогликаны в эпифизарной пластинке представлены агреканом, как основным компонентом, перлеканом, декорином, фибромодулином и люмиканом. Кроме этого, в пластинке роста содержатся непротеиновые белки — матрилин, тенасцин С, олигомерный матричный белок хряща.

Агрекан относится к крупным протеогликанам, так как он имеет большую молекулярную массу и содержит свыше 100 цепей гликозаминогликанов. Он придает прочность эпифизарной пластинке роста. Матрилин рассматривается как адаптер белка при формировании внеклеточного матрикса. Перлекан является основным гепарансульфатсодержащим протеогликаном базальных мембран, он обеспечивает связь между клетками и компонентами межклеточного матрикса.

Кроме вышеупомянутых хондродисплазий, в результате действия различных факторов на метаэпифизарный хрящ могут возникать и другие патологии опорно-двигательного аппарата, такие как вальгусная или варусная деформация на уровне коленных суставов, идиопатический сколиоз, брахиметакарпия [14], брахиметатарзия и многие другие.

Представленные и систематизированные в статье современные данные о строении и функциональном значении структур зон роста позволяют

по-новому взглянуть на механизмы развития деформаций скелета у детей.

Список литературы

1. Scott B, Pease D. Electron microscopy of the epiphyseal apparatus. *The Anatomical record*. 2005;126(4):465-95. doi: 10.1002/ar.1091260405.
2. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. Хрящ. — М.: Медицина, 1988. — 320 с. [Pavlova VN, Kopeva TN, Slutskiy LI, Pavlov GG. Khryashch. Moscow, 1988. 320 p.]
3. Piszczatowski S. Material aspects of growth plane modeling using Carters and Stokes approaches. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2011;13(3):3-14.
4. Emons J, Chagin A, Malmlof T, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in the growth plate is stimulated by estradiol and increases during pubertal development. *Journal of Endocrinology*. 2010;205:61-68. doi: 10.1677/JOE09-03-37.
5. Ornitz D, Marie P. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes and Development*. 2002;16:1446-1465. doi: 10.1101/gad.990702.
6. Zelzer E, Olsen B. Multi roles of vascular endothelial growth factor (VEGF) in skeletal development, growth, and repair. *Current Topics in Developmental Biology*. 2004;65:169-87. doi: 10.1016/s0070-2153(04)65006-x.
7. Horton J, Bariteau J, et al. Ontogeny of skeletal maturation in the juvenile rat. *Anat. Rec (Hoboken)*. 2008;291(3):283-292. doi: 10.1002/ar.20650.
8. Anenisia Coelho de Andrade. Local regulation of growth plane chondrocytes: molecular mechanisms and implications for longitudinal bone growth. Thesis for doctor degree (Ph. D). 2010.
9. Ballock R, Regis J. The biology of the growth plane. *JBJS. ORG*. 2003;85(4):715-726.
10. Villemure I, Stokes A. Growth plane mechanics and mechanobiology. A survey of present understanding. *The Journal of biomechanics*. 2009;42:1793-1803. doi: 10.1016/j.biomech.2009.05.021.
11. Abad V, Meyers J, Weise M, et al. The role of resting zone in growth plane chondrogenesis. *Endocrinology*. 2002;43(5):1851-1857. doi: 10.1210/en.1435.1851.
12. Nowlan N, Sharpe J, Prendergast P, et al. Mechanobiology of embryonic skeletal development: insights from animal models. *Birth defects Rec C Embryo Today*. 2010;90(3):203-213. doi: 10.1002/bdrc.20184.
13. Myllyharju J. Extracellular matrix and developing growth plane. *Curr osteoporos rep*. 2014;12:439-445. doi: 10.1007/s11914-014-0232-1.
14. Заварухин В.И., Баиндурашвили А.Г., Говоров А.В. Брахиметакарпия: особенности патологии и ее оперативного лечения. // *Травматология и ортопедия России*. 2013;4(70):33-41. [Zavarukhin VI, Baidurashvili AG, Govorov AV. Brakhimetakarpiya: osobennosti patologii i ee operativnogo lecheniya. *Travmatologiya I ortopediy Rossii*. 2013;4(70):33-41.]

EMBRYONIC DEVELOPMENT AND THE STRUCTURE OF THE GROWTH PLATE

Zavarukhin V.I., Morenko E.S., Sviridov M.K., Govorov A.V.

The Turner Institute for Children's Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation

The article presents modern data on embryonic development and zonal structure of the metaepiphyseal growth plate, which dysfunction plays an important role in the formation of skeletal deformities in children.

Keywords: epiphyseal plate, growth plate, chondrocytes, cartilage.

Сведения об авторах:

Заварухин Владимир Иванович — научный сотрудник отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера» Минздрава России. E-mail: zavarukhin.md@gmail.com.

Моренко Екатерина Сергеевна — ординатор ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера» Минздрава России. E-mail: emorenko@gmail.com.

Свиридов Максим Константинович — аспирант отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера» Минздрава России. E-mail: mksviridov@mail.ru.

Говоров Антон Владимирович — к. м. н., научный сотрудник отделения реконструктивной микрохирургии и хирургии кисти ФГБУ «НИДОИ им. Г. И. Турнера» Минздрава России. E-mail: agovorov@yandex.ru.

Zavarukhin Vladimir Ivanovich — MD, research associate of the department of reconstructive microsurgery and hand surgery. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: zavarukhin.md@gmail.com.

Morenko Ekaterina Sergeevna — resident The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: emorenko@gmail.com.

Sviridov Maxim Konstantinovich — MD, PhD student of the department of reconstructive microsurgery and hand surgery. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: mksviridov@mail.ru.

Govorov Anton Vladimirovich — MD, PhD, research associate of the department of reconstructive microsurgery and hand surgery. The Turner Scientific and Research Institute for Children's Orthopedics. E-mail: agovorov@yandex.ru.