

Tkanka kostna

Tkanka kostna (*textus osseus*) jest rodzajem tkanki łącznej, w której w istocie podstawowej znajdują się sole mineralne, co nadaje jej twardość, sztywność i wytrzymałość na odkształcenia. Tkanka kostna ma charakterystyczną organizację przestrzenną, tworząc **kość** (os). Kości ze względu na sztywność odgrywają rolę ochronną dla narządów wewnętrznych oraz rolę dźwigni, do których się przyczepiają mięśnie. Ta ostatnia właściwość pozwala na ruchy jednych części ciała względem innych. Ponadto tkanka kostna jest ważnym rezerwuarem Ca^{2+} .

W skład tkanki kostnej wchodzi:

- **komórki** – **osteoblasty**, **osteocyty** i **osteoklasty**, które stanowią ok. 5% masy tkanki kostnej;
- **istota międzykomórkowa** składająca się z **części organicznej** – **osteoidu**, stanowiącej ok. 25% masy tkanki, i **części nieorganicznej** – **solii mineralnych**, stanowiącej 60–70% masy tkanki.

Komórki tkanki kostnej

Osteoblasty, czyli komórki kościotwórcze

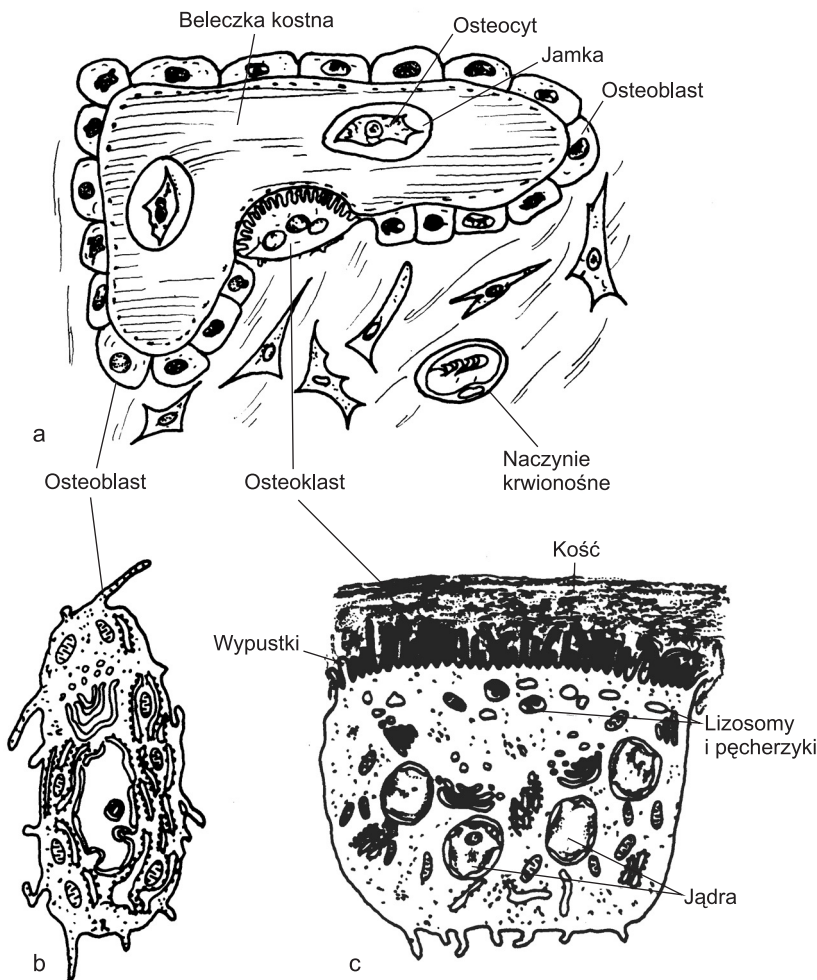
Wytwarzają składniki organiczne istoty międzykomórkowej kości. Znajdują się na powierzchni nowo powstającej kości, tworząc jednolitą błonę komórkową niedopuszczającą do tej powierzchni komórek kościogubnych, tj. osteoklastów (ryc. 10.1). Powstają z komórek macierzystych mezenchymatycznych, wywodzących się ze szpiku kostnego. Osteoblasty, wytwarzające składniki istoty międzykomórkowej, są komórkami wielkości 20–30 μm , mają okrągłe pęcherzykowate jądra i zasadochłoną cytoplazmę, bogatą w siateczkę śródplazmatyczną szorstką. Jeśli osteoblasty nie wytwarzają istoty międzykomórkowej, to stają się płaskie, a ich jądra się wydłużają. Osteoblasty mają liczne wypustki cytoplazmatyczne, którymi się łączą z wypustkami innych osteoblastów. Połączenia komunikujące typu *neksus* między wypustkami zapewniają łatwy transport jonów i związków chemicznych między komórkami.

Osteoblasty mają wyraźnie budowę biegunową. W części cytoplazmy skierowanej ku kości znajdują się liczne pęcherzyki wydzielnicze, rozbudowany aparat Gol-

giego i siateczka śródplazmatyczna szorstka. Syntezują i wydzielają składniki strukturalne istoty międzykomórkowej kości: **kolagen typu I** oraz **proteoglikany**. Te ostatnie wchodzą w skład organicznej istoty międzykomórkowej kości, zwanej **osteoidem**.

Na powierzchni osteoblastów znajduje się **glikoproteina RANKL**, która może się wiązać z **glikoproteina RANK** powierzchni prekursorów osteoklastów (komórek kościogubnych). Jest to sposób na bezpośredni kontakt tych komórek i pobudzanie różnicowania osteoklastów.

Osteoblasty wydzielają białka początkujące i regulujące proces mineralizacji kości: **osteonektynę** i **osteokalcynę** oraz **hydrolazy**, a wśród nich **kolagenazę**. Wydzielają także białko – **osteoprotegerynę**, która wiąże się z ich glikoproteina



Ryc. 10.1. Schemat budowy komórek kości. Ich występowanie w czasie wytwarzania kości (a) oraz osteoblast (b) i osteoklast (c).

RANKL i zapobiega kontaktowi osteoblast–osteoklast (ryc. 10.6). Hamuje to różnicowanie prekursorów osteoklastów i stabilizuje minerał kości oraz reguluje procesy modelowania kości; wpływa również hamująco na wapnienie naczyń krwionośnych. Osteoblasty uwalniają również **prostaglandynę (PGE₂)**. Czynność osteoblastów jest regulowana przez hormon gruczołów przytarczycznych – parathormon, i witaminę D₃. Receptory dla obu tych związków znajdują się na powierzchni i w jądrach osteoblastów.

Osteocyty

Osteoblasty otoczone zmineralizowaną istotą międzykomórkową kości nazywa się **osteocytami**. Mineralizacji nie podlega najbliższa okolica ciała osteoblastu i jego wypustek cytoplazmatycznych. W ten sposób powstają **jamki kostne**, w których leżą osteocyty oraz kanaliki kostne, gdzie znajdują się wypustki osteocytów. Zmineralizowana istota międzykomórkowa jest nieprzepuszczalna i dlatego wymiana substancji odżywczych i metabolitów w kości odbywa się przez wypustki cytoplazmatyczne między osteocytami leżącymi w pobliżu naczyń krwionośnych a osteocytami leżącymi daleko od naczyń. Na ogół w szeregu komórek przekazujących sobie substancje odżywcze jest ok. 15 osteocytów.

Młode osteocyty mają strukturę podobną do osteoblastów, tracąc jednak biegunowość ułożenia składników cytoplazmy. Dojrzałe osteocyty stają się płaskie, ich jądra mają zbitą chromatynę, a pęcherzyki wydzielnicze, aparat Golgiego i szorstka siateczka śródplazmatyczna są słabo rozwinięte.

Osteoklasty, czyli komórki kościogubne

Osteoklasty (*os* – kość; gr. *klastes* – niszczytel). Są rodzajem makrofagów, które wywodzą się ze szpiku kostnego; główną ich funkcją jest niszczenie kości. Są to duże, na ogół owalne komórki, mające wiele jąder (są polikariocytami). Ich średnica dochodzi do 100 μm, a powstają z jednojądrowych prekursorów. Te ostatnie, podobnie jak osteoklasty, mają na swojej powierzchni **glikoproteinę RANK**, która może się wiązać z glikoproteiną **RANKL** powierzchni osteoblastów. Takie związanie pobudza syntezę czynnika transkrypcji c-Fos, który wzbudza transkrypcję kilku genów potrzebnych do różnicowania i aktywacji osteoklastów. Prekursory osteoklastów mogą również same regulować swoje różnicowanie. Niekiedy c-Fos może aktywować gen dla **cytokiny – interferonu β**, który hamuje proces różnicowania prekursorów osteoklastów i proces niszczenia kości (ryc. 10.6).

Osteoklasty powstają przez fuzję 5–10 komórek prekursorowych osteoklastów. Witamina D₃ pobudza taką fuzję. Osteoklast jest komórką wielojądrową (polikariocytom). Ma zazwyczaj 5–10 jąder i kwasochłonną cytoplazmę. Osteoklasty znajdują się najczęściej na powierzchni kości (ryc. 10.1), leżąc w charakterystycznych zatokach (lacunae Howshipi), chociaż niekiedy leżą nad osteoblastami lub innymi osteoklastami.

Na powierzchni czynnego osteoklastu skierowanej ku kości znajdują się liczne wypustki cytoplazmatyczne, tworzące charakterystyczny rąbek. Wypustki znacznie zwiększają powierzchnię styku osteoklastu z istotą międzykomórkową kości. W cytoplazmie osteoklastów występują szczególnie obficie lizosomy, mitochondria i poliribosomy. Jest także rozwinięty aparat Golgiego oraz niezbyt rozbudowana sia-

teczka śródplazmatyczna szorstka. Główną funkcją osteoklastów jest niszczenie kości.

Osteoklasty wydzielają enzymy – **hydrolazy**, które rozkładają organiczne składniki kości i fagocytują je. Wśród hydrolaz osteoklastów nie ma jednak kolagenazy, która jest wydzielana przez osteoblasty. Pompują do swojego otoczenia H^+ i Cl^- (według mechanizmu opisanego dla komórek okładzinowych żołądka, patrz str. 481), zakwaszając je i w ten sposób przyczyniają się do usuwania minerału kości. Ponieważ osteoklasty nie mają także receptorów dla parathormonu i witaminy D (mają je osteoblasty), niszczenie kości przez osteoklasty odbywa się we współdziałaniu z osteoblastami po połączeniu tych komórek za pośrednictwem receptorów RANK z RANKL. Czynność osteoklastów nasila się również pod wpływem cytokin wydzielanych przez limfocyty T (patrz także str. 322).

Istota międzykomórkowa tkanki kostnej

W skład istoty międzykomórkowej tkanki kostnej wchodzi:

- **osteoid**, składający się z włókien kolagenowych i organicznej substancji bezpostaciowej;
- **substancja nieorganiczna**.

Włókna kolagenowe kości są zbudowane z **kolagenu typu I**, który stanowi do 80% masy wszystkich składników organicznych kości. Kolagen typu I syntetyzowany jest w osteoblastach, a następnie wydzielany na zewnątrz. Tutaj ulega precipitacji do włókienek (średnica ok. 80 nm). Włókienka łączą się między sobą, wytwarzając włókna o grubości 2–8 μm , które wchodzi w skład beleczek kostnych.

Organiczna substancja bezpostaciowa kości składa się głównie z białek niekolagenowych, które stanowią 15–20% składników organicznych kości. Wśród nich znajdują się białka regulujące mineralizację kości – **osteonektyna** i **osteokalcyna** oraz **peptydy**, a wśród nich czynnik wzrostu kości i inne.

Proteoglikany są składnikiem organicznej substancji bezpostaciowej kości. Ich cząsteczki składają się z łańcuchów białkowych, od których odchodzą glikozaminoglikany.

Substancja nieorganiczna, czyli **minerał kości**. Stanowi 60–70% masy tkanki. Jest to krystaliczny minerał – **hydroksyapatyt**, o wzorze: $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, którego grupy OH mogą być częściowo zastępowane grupami węglanowymi, cytrynianowymi, magnezem i fluorem. Hydroksyapatyt występuje w istocie międzykomórkowej kości w postaci małych kryształów, o wymiarach 10×50 nm. Fosforan wapnia może występować w kościach ludzi dorosłych, nie tylko w postaci hydroksyapatytu, lecz także jako bezpostaciowy **bruszyt** ($CaHPO_4 \cdot 2H_2O$). Bruszyt występuje szczególnie obficie w kościach płodowych.

Rodzaje tkanki kostnej

Wyróżnia się dwa rodzaje tkanki kostnej:

- **grubowłóknistą**, czyli **splotowatą**;
- **drobnowłóknistą**, czyli **blaszkowatą**.

Tkanka kostna grubowłóknista, czyli **splotowata** (*textus osseus rudifibrosus*). Jest pierwszym rodzajem tkanki kostnej pojawiającym się w rozwoju kości, w życiu płodowym i w pierwszym okresie życia pozapłodowego. U człowieka dorosłego ten rodzaj tkanki występuje w miejscach przyczepów ścięgien do kości, w wyrostkach zębodołowych, błędniku kostnym, szwach kości czaszki, a także w czasie reperacji uszkodzeń kości. Kość grubowłóknista pojawia się również w przebiegu wielu chorób kości. W tkance kostnej grubowłóknistej jest stosunkowo wiele osteocytów i osteoidu w porównaniu z substancją nieorganiczną. Charakterystyczną cechą tej tkanki jest występowanie włókien kolagenowych w grubych pęczkach, które mają nieregularny przebieg. Stąd wywodzi się nazwa tkanki – **kość grubowłóknista**.

Tkanka kostna drobnowłóknista, czyli **blaszkowata** (*textus osseus parallelifibrosus seu lamellosus*). Jest dojrzałą formą tkanki kostnej, która wchodzi w skład kości długich i płaskich. Zbudowana jest z blaszek kostnych, o grubości 3–7 μm , w których skład wchodzi pojedyncze włókna kolagenowe o grubości 1–4 μm (stąd nazwa drobnowłóknista) zbudowane z kolagenu typu I. Ponadto w skład blaszek kostnych wchodzi osteoid i minerał kości.

Wyróżnia się dwa rodzaje tkanki kostnej drobnowłóknistej: **kość gąbczastą** i **kość zbitą**.

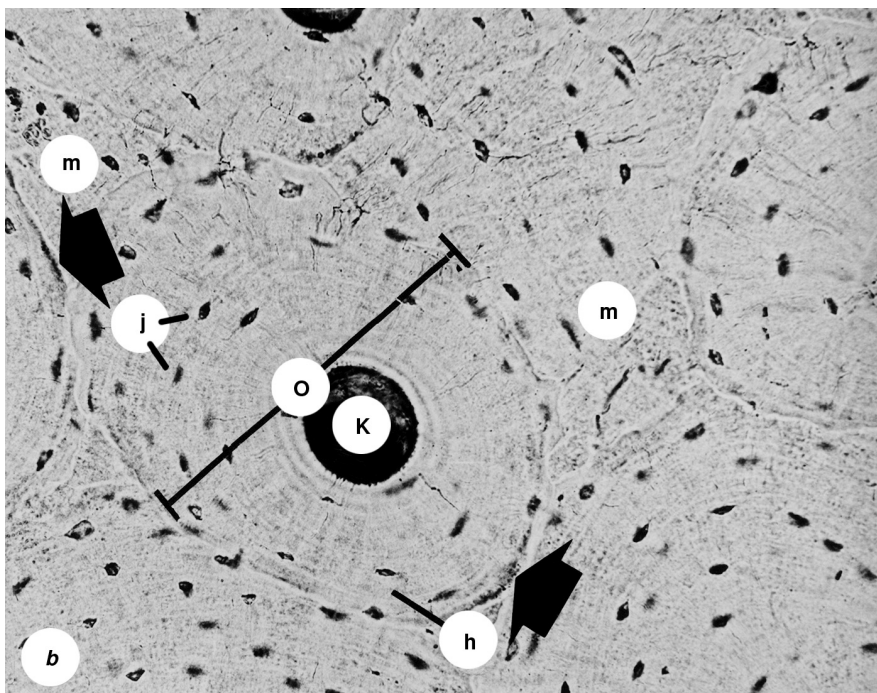
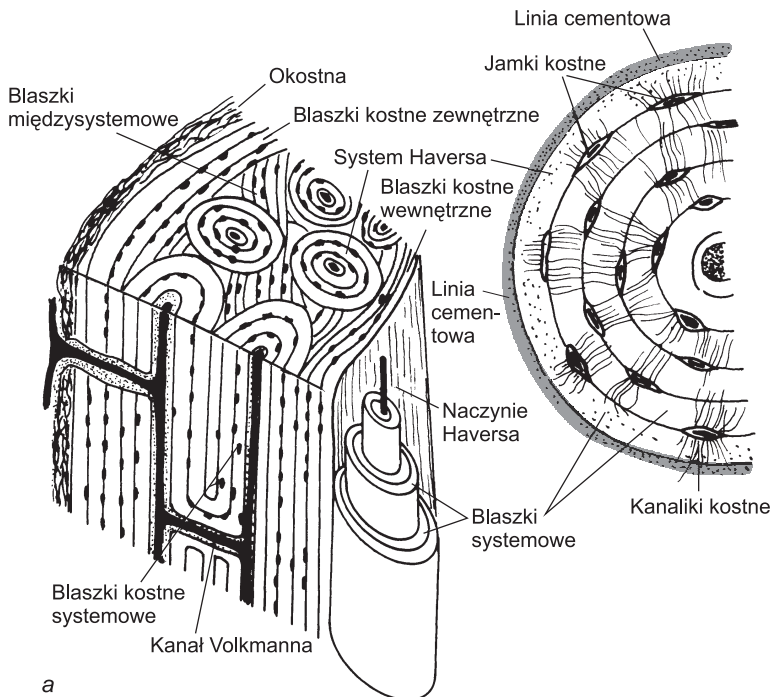
Kość gąbczasta (*os spongiosum*) składa się z blaszek kostnych, tworzących zazwyczaj beleczki, których kształt i wielkość zależą od kierunków działania sił na kość. Przestrzenie między beleczkami wypełnia szpik kostny (*medulla ossium*). Kość gąbczasta znajduje się w nasadach (*epiphyses*) i przynasadach (*metaphyses*) kości długich oraz wypełnia wnętrze kości płaskich. Wewnątrz beleczek, w jamkach kostnych, leżą osteocyty, które łączą się z innymi komórkami za pośrednictwem wypustek cytoplazmatycznych biegnących w kanalikach kostnych. Na powierzchni beleczek mogą się znajdować nieliczne osteoblasty i osteoklasty.

Kość zbita (*os compactum*) jest zbudowana z blaszek kostnych, które wypełniają objętość tkanki, stwarzając warunki dużej wytrzymałości na działanie sił mechanicznych. Wchodzi w skład zewnętrznych warstw kości płaskich oraz znajduje się w **trzonach** kości długich (*diaphyses*).

Podstawowym składnikiem strukturalnym i czynnościowym tkanki kostnej zbitą jest **osteon**, czyli **system Haversa**. Jest to układ 4–20 (zwykle 6 lub mniej) blaszek kostnych, podobnych do rurek, które leżą jedna w drugiej (ryc. 10.2). Blaszkę te noszą nazwę **blaszek systemowych** i mają grubość 3–7 μm . Włókna kolagenowe poszczególnych blaszek systemowych układają się równolegle do siebie i zwykle spiralnie w stosunku do osi długiej blaszki. W sąsiadujących ze sobą blaszkach kierunek włókien odchyła się o pewien kąt. Najbardziej zewnętrzna warstwa osteonu nie zawiera kanalików kostnych, jest uboga we włókna kolagenowe i nosi nazwę **linii cementowej** (ryc. 10.2).

W środku osteonu znajduje się kanał o średnicy ok. 50 μm , zwany **kanalem Haversa**, najczęściej zawierający włosowate naczynie krwionośne i nerw. Naczynia krwionośne różnych osteonów łączą się między sobą za pośrednictwem bocznych odgałęzień, które biegną w poprzek kości zbitą, w **kanalach Volkmana** (ryc. 10.2).

Na granicy przylegających do siebie blaszek kostnych znajdują się wklęsnięcia, które tworzą **jamki kostne**, zawierające **osteocyty**. Przez blaszki kostne, począw-



Ryc. 10.2. a. Schemat budowy kości zbitiej (z lewej) oraz fragmentu osteonu, czyli systemu Haversa, widzianego w przekroju prostopadłym do jego osi długiej (z prawej). b. Mikrofotografia szlif kości zbitej: O – osteon, K – kanał Haversa, j – jamki kostne, h – blaszka systemowa, m – blaszki międzysystemowe. Strzałki pokazują linie cementowe.

szy od kanału Haversa ku obwodowi osteonu, przechodzi promieniście wiele **kana-lików kostnych**, w których się znajdują **wypustki osteocytów**.

Przestrzenie tkanki kostnej zbitej między osteonami są wypełnione przez **blaszki kostne międzysystemowe**. Kość zbita pokryta jest od strony zewnętrznej kilko-
ma **blaszkami podstawowymi zewnętrznymi**, a od strony jamy szpikowej – **blaszkami podstawowymi wewnętrznymi** (ryc. 10.2).

Okostna i śródkostna

Zewnętrzna powierzchnia kości jest pokryta **okostną** (*periosteum*), a wewnętrzna powierzchnia (od strony jamy szpikowej) – **śródkostną** (*endosteum*). Niepokryte okostną są powierzchnie stawowe kości. Brak okostnej lub śródkostnej na powierzchni kości prowadzi nieuchronnie do osadzania się osteoklastów i niszczenia kości.

Okostna. Jest zbudowana z tkanki łącznej właściwej, układającej się w dwie warstwy:

- **zewnętrzną**, zawierającą wiele włókien kolagenowych i niewiele komórek, oraz
- **wewnętrzną**, zawierającą dużo komórek, a wśród nich komórki macierzyste, które mają zdolności dzielenia się i które mogą się różnicować w osteoblasty.

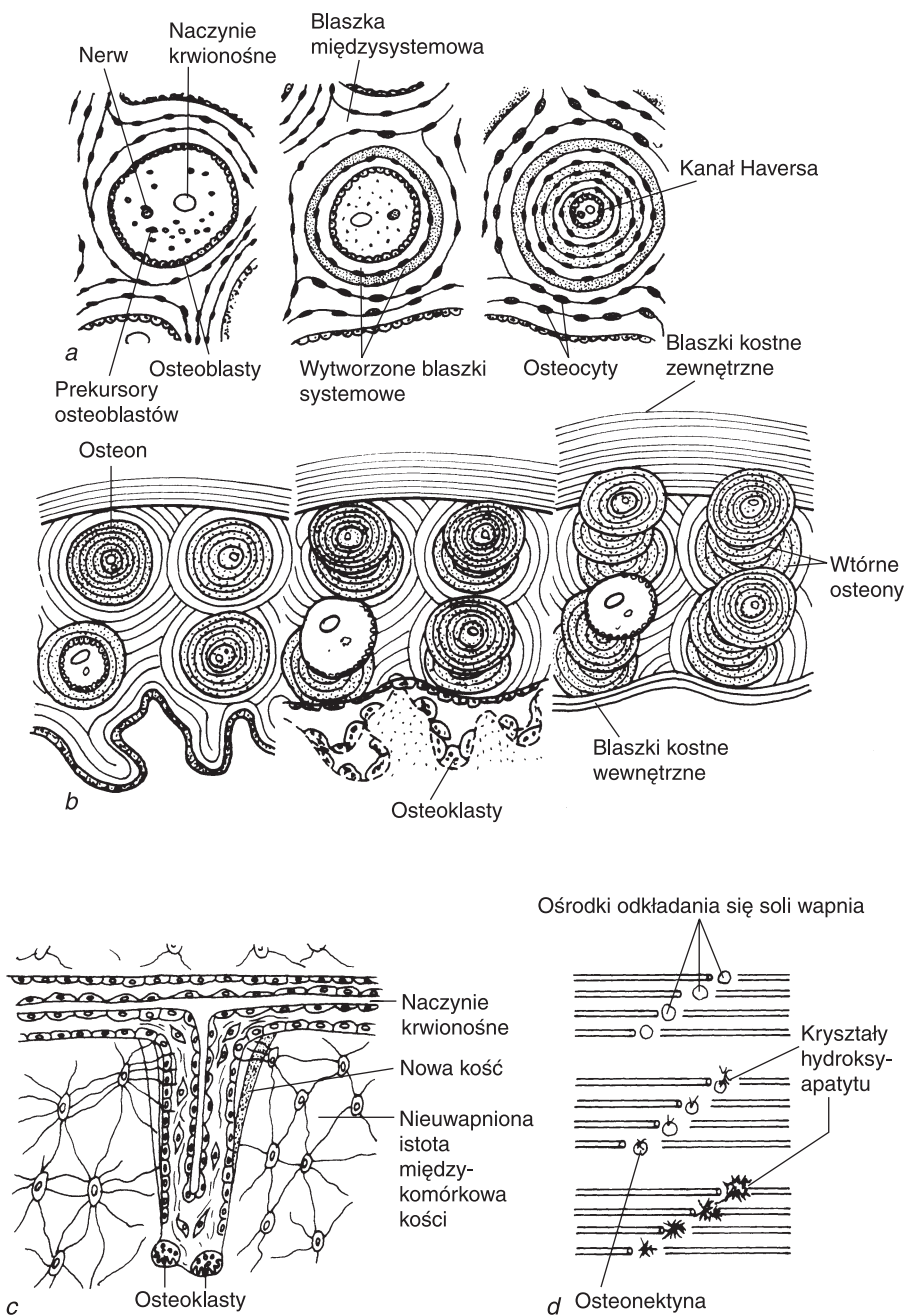
Liczne włókna kolagenowe przenikają z okostnej i wtapiają się w kość jako **włókna Sharpeya**. Włókna te umacniają położenie okostnej względem kości. W okostnej znajduje się dużo naczyń krwionośnych i nerwów oraz ich zakończeń, w tym dużo zakończeń bólowych. Dlatego okostna w stosunku do kości, a także szpiku, pełni funkcje odżywcze. Wnikają z niej do kanałów Volkmanna naczynia włosowate, które można znaleźć w kanałach Haversa. Komórki wewnętrznej warstwy okostnej i komórki śródkostnej mogą się przekształcać w osteoblasty i brać udział w przebudowie kości oraz w reperacji uszkodzeń kości.

Śródkostna składa się z komórek podobnych do komórek nabłonka, przylegających do siebie i tworzących jednowarstwową błonę, która pokrywa beleczki kostne od strony jamy szpiku. W jej skład wchodzi komórki macierzyste, które mogą się stawać komórkami zrębu szpiku, mającymi zdolność do podziałów; regulują wytwarzanie komórek krwi oraz są źródłem osteoblastów.

Powstawanie kości

Powstawanie kości, czyli **kościotworzenie** (*osteogenesis*), jest procesem zachodzącym na podłożu tkanki łącznej właściwej (mezenchymatycznej) lub chrząstki. Na podłożu tkanki łącznej właściwej powstają kości czaszki, kości twarzy oraz częściowo łopatka i obojczyk. Pozostałe kości ciała człowieka powstają na podłożu chrząstki.

Tkanka łączna właściwa, na której powstaje kość, ma postać błony i dlatego wytwarzanie kości na jej podłożu nazywa się często **kościotworzeniem na podłożu błoniastym** (*osteogenesis membranacea*). **Wytwarzanie kości na podłożu chrzęstnym** (*osteogenesis cartilaginea*) odbywa się w modelu chrzęstnym kości, tj. w chrząstce szklistej uformowanej na kształt kości długiej.



Ryc. 10.3. a. Schemat przedstawiający wytwarzanie osteonów oraz ich przemieszczanie w czasie wzrostu kości. b. Przekrój poprzeczny. c. Widok powstającego osteonu w przekroju podłużnym. d. Ośrodki wapnienia i krystalizacji hydroksyapatytów we włóknieniu kolagenowym.

Kośćciotworzenie na podłożu błoniastym

Kośćciotworzenie na podłożu błoniastym, czyli kośćciotworzenie na podłożu łącznotkankowym, odbywa się w błonie mezenchymatycznej, której komórki zaczynają wydzielać kolagen typu I i proteoglikany, stając się osteoblastami. W ten sposób powstaje **osteoid** – organiczny składnik istoty międzykomórkowej kości. Jednocześnie komórki wydzielają do otoczenia osteonektynę i osteokalcynę.

Osteonektyna jest fosfoglikoproteiną, łączącą się z kolagenem typu I. Kompleks osteonektyna–kolagen powoduje odkładanie się soli wapnia oraz wiąże kryształ hydroksyapatytu.

Osteokalcyna, zwana także **białkiem Gla**, jest białkiem zawierającym kwas γ -karboksyglutaminowy (Gla), który występuje również w niektórych czynnikach krzepnięcia krwi. Osteokalcyna wiąże Ca^{2+} , dostarczając substrat do wytwarzania soli wapnia. Synteza osteokalcyny zależy od 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (witaminy D_3) i witaminy K, stąd udział tych witamin w kośćciotworzeniu.

Mineralizacja osteoidu (wapnienie, *calcificatio*) w kościach płodu rozpoczyna się od odkładania bezpostaciowego fosforanu wapnia we włókienkach kolagenowych. Formowanie kryształów hydroksyapatytu odbywa się w następnej kolejności i jest poprzedzone znacznym zwiększeniem stężenia osteokalcyny i osteonektyny (ryc. 10.3).

W miarę postępującej mineralizacji osteoblasty są otaczane istotą międzykomórkową kości i stają się osteocytami leżącymi w jamkach (ryc. 10.1). Powstają pierwsze **belecзки kostne**, składające się z kości grubowłóknistej. Wewnątrz beleczek widać osteocyty, a na ich powierzchni liczne osteoblasty (ryc. 10.1). Belecзки kostne powiększają się i zlewają, tworząc **grubowłóknistą kość splotową**. Wkrótce przed urodzeniem kość grubowłóknista jest niszczona przez osteoklasty, a na jej miejsce osteoblasty wytwarzają **blaszki kości drobnowłóknistej**.

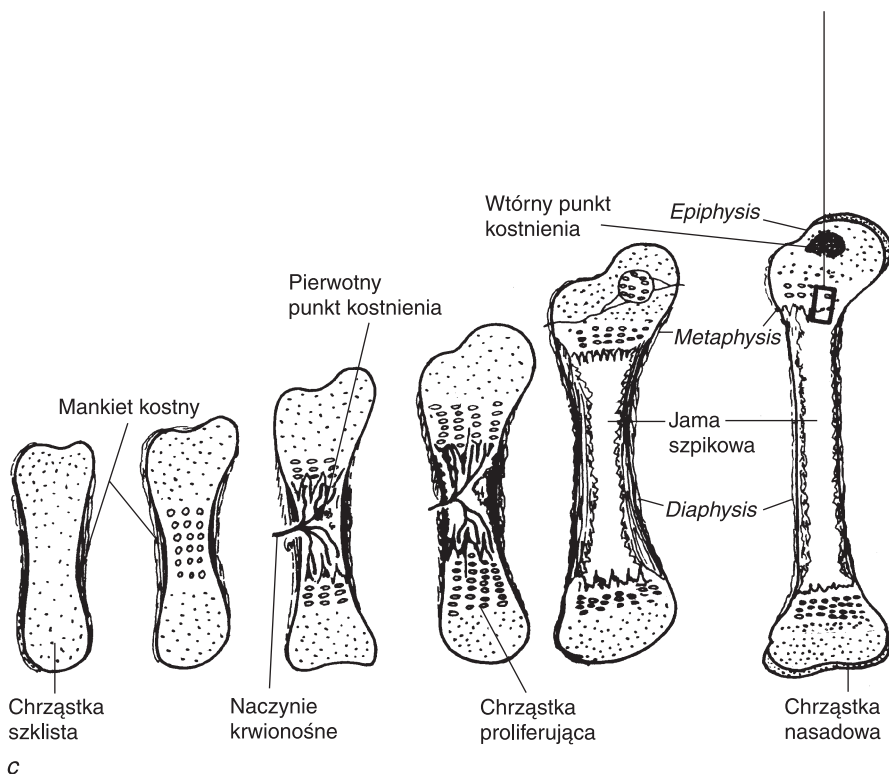
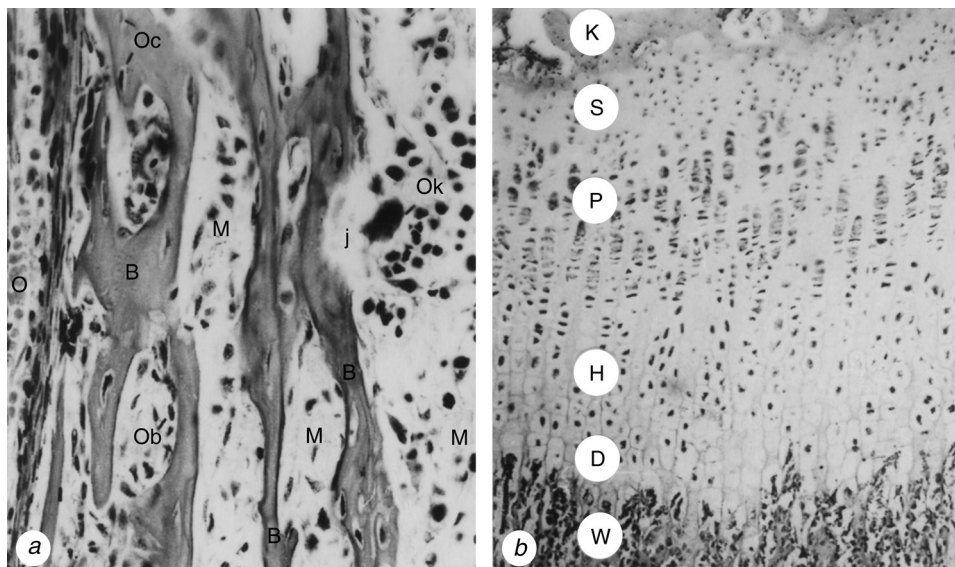
W zewnętrznych częściach modelu kości płaskiej nowo powstające blaszki mają kształt koncentrycznych rurek, zawierających naczynia krwionośne, włókno nerwowe i tkankę mezenchymatyczną; struktury takie noszą nazwę **osteonów pierwotnych**, czyli **pierwotnych systemów Haversa** (ryc. 10.3). Osteoblasty powstające z komórek tkanki mezenchymatycznej odkładają kolejne blaszki, przyczyniając się do utworzenia **osteonów wtórnych**, czyli **wtórnych systemów Haversa** (ryc. 10.3). Te ostatnie wypełniają przestrzeń zewnętrznych części modelu kości płaskich, leżąc prostopadle do jej powierzchni. Zewnętrzną warstwę osteonu wtórnego stanowi cienka warstwa istoty podstawowej bez kanalików kostnych, uboga we włókna kolagenowe, która tworzy **linię cementową** (ryc. 10.2).

Między zewnętrznymi częściami kości płaskiej zbitej znajduje się **śródkoście** (*diploe*), zbudowane z nieregularnie ułożonych blaszek kostnych. Między blaszkami jest dużo jamek szpikowych.

Kośćciotworzenie na podłożu łącznotkankowym kości czaszki, kości twarzowych i obojczyka rozpoczyna się między 7. a 12. tygodniem życia płodowego i kończy się pod koniec życia płodowego lub wkrótce po urodzeniu.

Kośćciotworzenie na podłożu chrzęstnym

Ten rodzaj kośćciotworzenia powstaje w **związku chrzęstnym kości**, nazywanym także **modelem chrzęstnym kości**, zbudowanym z chrząstki szklistej. Związek



Ryc. 10.4. a. Kościotworzenie na podłożu mezenchymatycznym. O – okostna, B – beleczki kostne, Ob – osteoblasty, Oc – osteocyty, Ok – osteoklast, j – jamka Howshipa, M – mezenchyma. b. Kościotworzenie śródchrzęstne: S – strefa chrząstki spoczynkowej, P – strefa komórek proliferujących chrząstki, H – strefa przerostu komórek, D – strefa komórek degenerujących, W – strefa wapnienia, K – kość i jama szpikowa wtórnego punktu kostnienia. c. Schemat postępu kościotworzenia na podłożu chrzęstnym (bez zachowania skali).

chrzęstny kości ma kształt pałeczki, z rozszerzeniami na końcach (ryc. 10.4). Rozszerzenia odpowiadają nasadom kości (*epiphyses*), a węższa część między nimi odpowiada trzonowi kości (*diaphysis*). Na podłożu chrzęstnym powstają wszystkie kości długie z wyjątkiem obojczyka.

Kośćiotworzenie rozpoczyna się w trzonie zawiązka chrzęstnego kości, pod ochrzęstną. Macierzyste komórki mezenchymatyczne ochrzęstnej dają początek osteoblastom, które wytwarzają pierwsze beleczki kości grubowłóknistej, układające się na kształt mankietu dookoła środkowej części trzonu zawiązka chrzęstnego kości.

W ten sposób powstaje **mankiet kostny** (ryc. 10.4), który jest wynikiem kośćiotworzenia na podłożu tkanki mezenchymatycznej z ochrzęstnej (*osteogenesis membranacea*). Komórki chrząstki tej okolicy ulegają przerostowi (hipertrofii), degenerują, a istota podstawowa częściowo się rozkłada, co powiększa jamki chrzęstne. Między jamkami odkładają się sole wapnia. Nazywa się to **wapnieniem** (*calcification*). W procesie wapnienia bierze udział białko istoty podstawowej chrząstki wiążące wapń, które nazywa się **chondrokalcyną**.

Przez otwory w mankiecie kostnym przedostają się pęczki tkanki mezenchymatycznej z ochrzęstnej, w których są komórki macierzyste oraz włosowate naczynia krwionośne. Tworzą one **pęczek naczyniowo-komórkowy**, który przenika do środkowych części modelu chrzęstnego. Jednocześnie pojawiają się tutaj makrofagi – **chondroklasty**, które zaczynają niszczyć chrząstkę, stwarzając wolną przestrzeń dla nowo powstających beleczek kostnych. Z komórek macierzystych powstają osteoblasty, które zaczynają wytwarzać kość. Powstają beleczki kości grubowłóknistej wewnątrz zmienionej chrząstki trzonu zawiązka chrzęstnego kości. To kośćiotworzenie nazywa się **kościotworzeniem śródchrzęstnym** (*osteogenesis intrachondralis*).

W wyniku kośćiotworzenia śródchrzęstnego powstaje **punkt kostnienia pierwotny** (*punctum ossificationis primarium*, ryc. 10.4). Kośćiotworzenie w obrębie mankietu kostnego i wewnątrz trzonu zawiązka chrzęstnego kości szybko postępuje i wkrótce obejmuje cały trzon kości, w którego skład wchodzi liczne beleczki kości grubowłóknistej z jamkami szpikowymi. Ochrzęstna otaczająca skostniały trzon kości nazywana jest okostną.

Od początku wytwarzania kości na powierzchni beleczek kostnych pojawiają się liczne osteoklasty niszczące kość. W wyniku niszczenia beleczek kostnych w środkowej części trzonu zawiązka kości osteoklasty przyczyniają się do powstania **jamy szpikowej** (*cavum medullare*).

Komórki chrząstki szklistej leżące między nasadą a trzonem zawiązka kości, tj. leżące w części przynasadowej (*metaphysis*), dzielą się intensywnie, powodując **wzrost zawiązka kości na długość**. Podziały komórek chrząstki są pobudzane przez peptydowy hormon wątroby – **somatomedynę C**, czyli **IGF I**, i prowadzą do układania się jamek chrzęstnych w szeregiach równoległych do osi długiej zawiązka kości (ryc. 10.4). Na dośrodkowych końcach szeregów jamek chrzęstnych chondrocyty przerastają (ulegają hipertrofii), chrząstka degeneruje, wapnieje i jest niszczone przez chondroklasty. W miejscu niszczonej chrząstki osteoblasty budują pierwsze beleczki kostne, zawierające resztki istoty międzykomórkowej chrząstki. W ten sposób nowo wytwarzana kość podąża za wzrostem chrząstki na długość.

Jednocześnie osteoklasty niszczą wewnętrzną powierzchnię mankietu kostnego, co w połączeniu z odkładaniem kości przez osteoblasty na jego zewnętrznej powierzchni powoduje **wzrost zawiązka kości na szerokość**.

W późniejszym rozwoju płodowym oraz w życiu pozapłodowym rozpoczyna się, niekoniecznie w tym samym czasie, kościotworzenie śródchrzęstne w nasadach, niekoniecznie w nasadach tej samej kości. Kościotworzenie to zachodzi w **punktach kostnienia wtórnych** (*punctum ossificationis secundarium*). To kościotworzenie postępuje promieniście i nie towarzyszy mu powstawanie mankietu kostnego.

Po zakończeniu wytwarzania kości w punktach kostnienia wtórnych (pod koniec życia płodowego i w pierwszych latach po urodzeniu) chrząstka występuje w kości jako **chrząstka stawowa**, pokrywająca nasady kości w stawach, oraz jako **chrząstka nasadowa** lub **płytką nasadową** występująca w przynasadzie (*metaphysis*) kości.

Chondrocyty części zewnętrznej chrząstki nasadowej ciągle się dzielą. Jednocześnie chrząstka dośrodkowej części płytki nasadowej przerasta, wapnieje, jest niszczona przez chondroklasty i powstaje w niej tkanka kostna.

Na przekroju płytki nasadowej można wyróżnić następujące strefy:

- **chrząstki spoczynkowej**, leżącej najbardziej obwodowo, która jest podobna do typowej chrząstki szklistej;
- **komórek chrząstki proliferujących (dzielących się)**;
- **dużych komórek hipertroficzných**;
- **komórek degenerujących**;
- **wapnienia i wytwarzania tkanki kostnej** (ryc. 10.4).

W ten sposób płytki nasadowe są miejscami, w których się odbywa stały wzrost kości na długość aż do okresu pokwitania.

Kościotworzenie na podłożu chrzęstnym rozpoczyna się wytworzeniem punktów kościotworzenia pierwotnych w zawiązkach kości między 7. a 16. tygodniem życia płodowego. Tylko w nielicznych kościach powstają w życiu płodowym punkty kostnienia wtórne (np. w bliższej nasadzie kości ramiennej i w dalszej nasadzie kości udowej w 36. tygodniu życia płodowego). W większości kości długich punkty kostnienia wtórne powstają po urodzeniu.

Wzrost kości

Kości długie rosną na długość dzięki stałym podziałom komórek chrząstki w tej części płytki nasadowej, która jest skierowana ku nasadzie. Natomiast w części płytki nasadowej skierowanej ku trzonowi kości następuje niszczenie chrząstki i odkładanie kości. W ten sposób płytka nasadowa przesuwa się, nie zmieniając swojej grubości, a jej przemieszczanie wyznacza tempo wzrostu kości na długość.

U kobiet ok. 18. rż. i u mężczyzn ok. 20. rż. następuje połączenie nasady z trzonem wskutek zaniku płytki nasadowej. Hamuje to wzrost szkieletu.

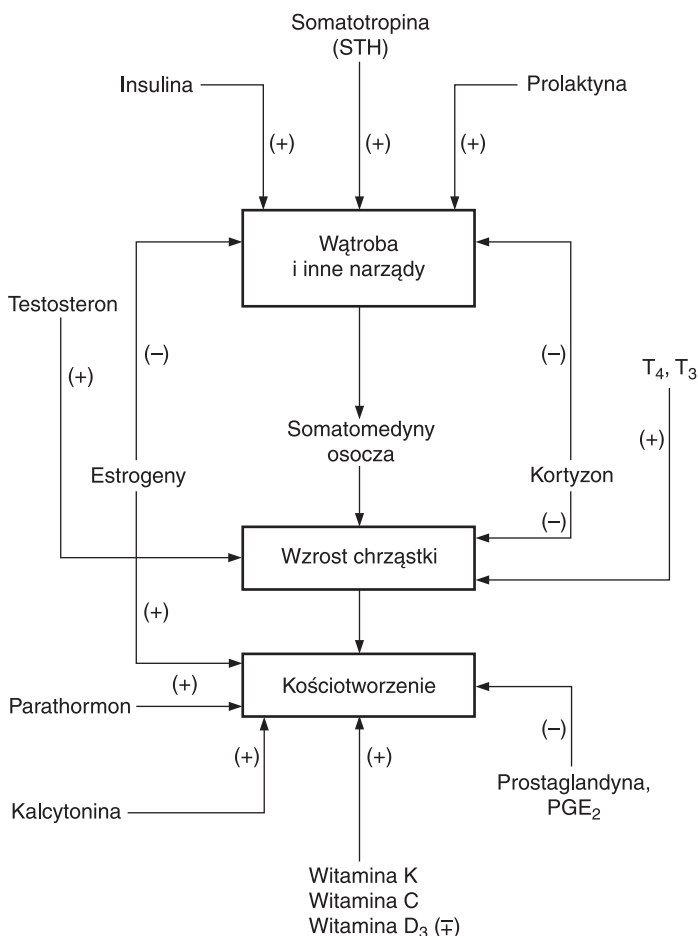
Zwiększanie średnicy kości, czyli wzrost kości na szerokość, odbywa się dzięki odkładaniu kości przez osteoblasty okostnej z jednoczesnym jej niszczeniem od strony jamy szpikowej.

Wzrost kości płaskiej powstającej na podłożu łącznotkankowym odbywa się na jej obwodzie. Biorą w nim udział osteoblasty powstające z tkanki mezenchymatycznej **ciemniączek** (*fonticuli*). W ten sposób zwiększa się kość płaska, wzrastając promieniście w wielu kierunkach. Ciemniaczka stopniowo zmniejszają się, zanikając przed 2. rż. Między kośćmi płaskimi pozostają wąskie **rozstępy** (*suturæ*), wypeł-

nione tkanką łączną właściwą, w której obrębie zachodzi kościotworzenie w miarę zwiększającej się jamy czaszki. Około 30. rż. następuje ostateczne zarośnięcie szwów i wytworzenie **kościozrostu** (*synostosis*). Wzrost kości płaskiej na grubość odbywa się przez nakładanie kości z udziałem osteoblastów okostnej od strony zewnętrznej z jednoczesnym niszczeniem kości przez osteoklasty od strony przeciwnej. Taki sam mechanizm prowadzi do zmian krzywizny kości płaskich między urodzeniem a pokwitaniem.

Aspekt lekarski

Pobudzanie wzrostu kości. Pobudzenie wzrostu chrząstki nasadowej, a tym samym wzrostu kości długich i wzrostu całego ciała, można uzyskać u dzieci przez podawanie hormonu wzrostu (STH, patrz str. 424) lub somatomedyny C, czyli IGF I (ryc. 10.5). Hormony te podawane *in vivo* wydalnie zwiększają proliferację komórek chrząstki nasadowej



Ryc. 10.5. Wpływ hormonów i witamin na wzrost chrząstki i kościotworzenie. Plusy oznaczają pobudzenie, minusy – hamowanie.

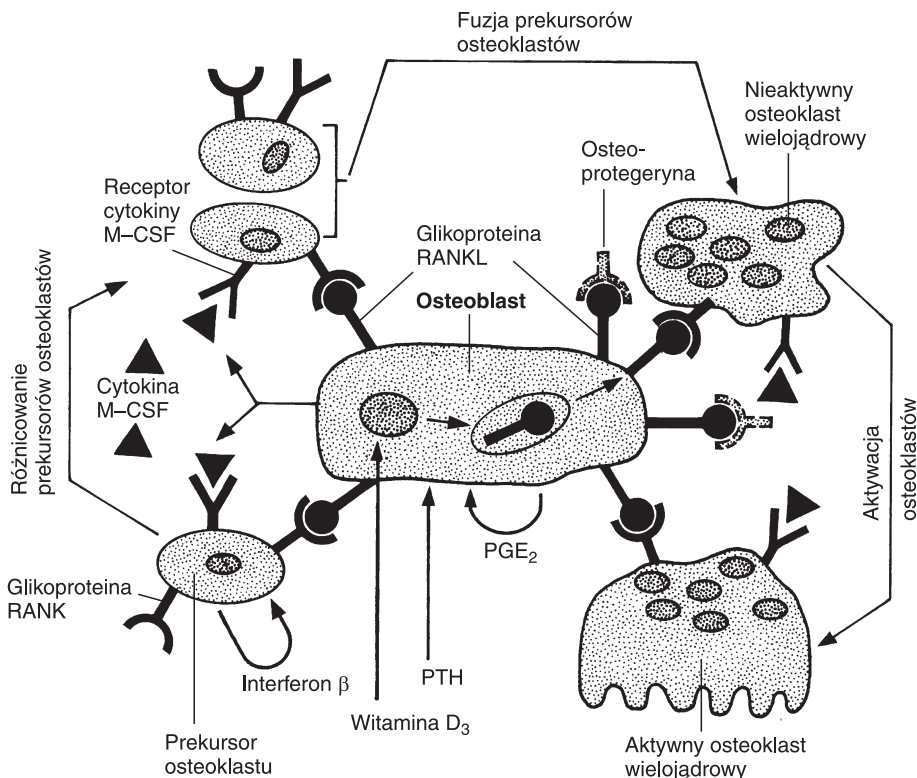
oraz przyspieszają wydzielanie składników istoty międzykomórkowej chrząstki – proteoglikanów i kolagenu. Prowadzi to do wzrostu całego ciała.



Modelowanie kości

U człowieka dorosłego ok. 10% masy kostnej jest wymieniane w ciągu roku. Oznacza to, że w ciągu ok. 10 lat składniki kości są wymieniane w 100%. U dzieci, szczególnie w ciągu dwóch pierwszych lat życia, proces wymiany składników kości jest jeszcze bardziej intensywny i wynosi ok. 50% rocznie. Wiąże się to z przybieraniem przez dziecko pozycji ortostatycznej oraz rozpoczęciem chodzenia. Proces takiej wymiany składników kości nosi nazwę **modelowania kości**. Modelowanie kości usuwa drobne jej uszkodzenia oraz dostosowuje jej budowę do zmieniających się obciążeń działających na kość.

Modelowanie kości jest wynikiem harmonijnego współdziałania prekursorów osteoklastów z osteoblastami, w wyniku czego dochodzi do niszczenia, a następnie odbudowy kości w nowym kształcie. Współdziałanie osteoklastów i osteoblastów odbywa się za pośrednictwem ich błonowych glikoprotein – RANK i RANKL (ryc. 10.6).



Ryc. 10.6. Schemat przedstawiający oddziaływanie osteoblastu i prekursorów osteoklastów w procesie niszczenia kości. PGE_2 – prostaglandyna G_2 , PTH – parathormon (wg prof. A. Dziedzic-Goćławskiej).

Związanie tych glikoprotein w czasie bezpośredniego współdziałania prekursorów osteoklastów z osteoblastami prowadzi do syntezy czynnika transkrypcji c-Fos, który uaktywnia geny potrzebne do różnicowania osteoklastów i ich aktywacji. Niekiedy c-Fos pobudza syntezę cytokiny – interferonu β , który na drodze autokrynii hamuje różnicowanie i aktywację osteoklastów. Ponadto osteoblasty produkują osteoprotegerynę, która wiąże się z ich błonową glikoproteina RANKL, zapobiegając jej wiązaniu z glikoproteina RANK prekursorów osteoklastów. Zapobiega to także różnicowaniu i aktywacji osteoklastów. W zależności zatem od bezpośredniego współdziałania prekursorów osteoklastów z osteoblastami oraz wpływu cytokin i witaminy D_3 dochodzi do różnicowania i fuzji prekursorów osteoklastów (osteoklastogenezy) i powstawania wielojądrowych osteoklastów. Takie osteoklasty są następnie aktywowane i rozpoczynają niszczenie kości, co jest warunkiem rozpoczęcia modelowania kości.

Unaczynienie kości

Krew dociera do kości długich przez jedną lub dwie tętnice odżywcze trzonu, tętnice przynasadowe i nasadowe. Tętnice odżywcze tworzą po wewnętrznej stronie śródkostnej liczne anastomozy z tętnicami przynasadowymi i dają dwa rodzaje odgałęzień: obwodowe (kostne) i środkowe (szpikowe). Obwodowe odgałęzienia rozpadają się na naczynia włosowate wchodzące do kanałów Volkmanna i dochodzące do kanałów Haversa. Przepływ krwi w tych naczyniach jest powolny. W kości i szpiku nie ma naczyń limfatycznych.

Cytofizjologia wzrostu kości

Komórkami odpowiedzialnymi za wytwarzanie kości są **osteoblasty**, które:

- **Wydzielają kolagen typu I** i składniki proteoglikanów – glikozaminoglikany i białko, które budują osteoid.
- **Wydzielają białka biorące udział w precypitacji soli wapnia** oraz w wytwarzaniu kryształów hydroksyapatytów – osteonektynę i osteokalcynę.
- **Wydzielają białko osteoprotegerynę**. Białko to hamuje aktywność osteoklastów i w ten sposób chroni kości przed utratą ich składników mineralnych. Ponadto osteoprotegeryna hamuje procesy wapnienia naczyń krwionośnych, a wiążąc się z komórkami dendrytycznymi (prezentującymi antygeny), przedłuża ich życie.

Na powierzchni osteoblastów znajduje się glikoproteina RANKL, która może się wiązać z powierzchniową glikoproteina RANK prekursorów osteoklastów. Prowadzi to do różnicowania i aktywacji osteoklastów.

Aktywność osteoblastów jest pobudzana zmniejszonym wytwarzaniem neuropeptydu Y i jego receptora Y_2 . Dochodzi wtedy do wytwarzania większych i mocniejszych kości.

Osteoblasty są również odpowiedzialne za niszczenie kości przez:

- **wydzielanie hydrolaz** w tym również kolagenazy – enzymu rozkładającego kolagen;
- **wiązanie z receptorami swojej powierzchni parathormonu** (tj. hormonu gruczołów przytarczycznych zwiększającego stężenie Ca^{2+} we krwi) i 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (witamina D_3);
- uwalnianie prostaglandyny PGE_2 , co prowadzi do aktywacji osteoklastów.

Parathormon po związaniu się z receptorami osteoblastów hamuje syntezę kolagenu oraz pobudza syntezę i wydzielanie przez te komórki hydrolaz, w tym kolagenazy. Enzymy te, przenikając przez kanaliki kostne, rozkładają osteoid. Składniki rozkładającego się osteoidu przyciągają i aktywują osteoklasty. Pod wpływem parathormonu osteoblasty odłączają się od powierzchni kości. Z tą powierzchnią łączą się osteoklasty, które kontynuują niszczenie kości.

Osteoklasty powstają z jednojądrowych komórek prekursorowych, które mają na swojej powierzchni glikoproteiny RANK, wiążące się z glikoproteinami RANKL powierzchni osteoblastów. Takie związanie prowadzi do syntezy czynnika transkrypcji – c-Fos, który uaktywnia geny potrzebne do różnicowania prekursorów osteoklastów i ich aktywacji. Różnicowanie prekursorów osteoklastów zachodzi pod wpływem **cytokiny – M-CSF** (ang. macrophage colony stimulating factor). Jednak prekursory osteoklastów mogą także same wpływać na swoje różnicowanie. Ich c-Fos może także prowadzić do syntezy **cytokiny – interferonu β** , która hamuje proces ich różnicowania (ryc. 10.6).

Różnicujące się prekursory osteoklastów fuzują (zlewają się) ze sobą, wytwarzając wielojądrowe osteoklasty, które następnie są aktywowane. W procesie fuzji bierze udział witamina D_3 .

Regulacja stopnia niszczenia kości i powstawanie chorób kości, takich jak **zrzeszotnienie kości (osteoporoza)** i **marmurkowatość kości (osteopetroza)**, zależy przede wszystkim od stopnia różnicowania i fuzji komórek prekursorowych osteoklastów, a w mniejszym stopniu od aktywacji wielojądrowych osteoklastów.

Zróżnicowane i aktywne osteoklasty działają w ten sposób, że część minerału kości jest rozpuszczana przez kwas solny, cytrynowy i mlekowy. Kwas solny powstaje na zewnątrz osteoklastów przez czynne pompowanie przez jego błonę H^+ i Cl^- , podobnie jak w komórkach okładzinowych gruczołów żołądka (patrz także str. 480). Osteoklasty mają także na swojej powierzchni receptory dla **kalcytoniny** (hormonu tarczycy). Po związaniu kalcytoniny następuje unieczynnienie osteoklastów, tzn. że przestają one niszczyć kość.

Kośćciotworzenie jest regulowane przez wiele hormonów, które mogą je pobudzać lub hamować. Pokazano to na ryc. 10.5.

Aspekt lekarski

Wpływ estrogenów na kości. Godny podkreślenia jest wpływ estrogenów (żeńskich hormonów płciowych) na kości (ryc. 10.5). Hormony te działają na komórki C tarczycy (patrz str. 433), pobudzając je do wydzielania peptydowego hormonu – kalcytoniny. Receptory dla kalcytoniny znajdują się na powierzchni osteoklastów. Po związaniu tego hormonu osteoklasty stają się nieczynne, przestają niszczyć kość i uwalniać Ca^{2+} . Dlatego też zmniejszenie stężenia estrogenów w organizmie kobiet po menopauzie doprowadza niekiedy do wzmożonej aktywności osteoklastów i dużego ubytku minerału kości. Wynikiem tego jest choroba, głównie kobiet po menopauzie – **zrzeszotnienie kości**, czyli **osteoporoza**, w której dochodzi do nadmiernej łamliwości kości.

