

А. С. АВРУНИН, Н. В. КОРНИЛОВ, А. В. СУХАНОВ,
В. Г. ЕМЕЛЬЯНОВ

ФОРМИРОВАНИЕ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ СДВИГОВ В СТРУКТУРЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

(КОСТНЫЕ ОРГАНЫ,
СТРУКТУРА КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ,
КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА,
ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)

A. S. AVRUNIN, N. V. KORNILOV, A. V. SUKHANOV,
V. G. EMELIANOV

СОДЕРЖАНИЕ

THE FORMATION OF OSTEOPOROTIC CHANGES IN THE STRUCTURE OF BONE TISSUE

(BONE ORGANS, BONE TISSUE STRUCTURE AND ITS
REMODELLING, A CONCEPT OF PATHGENESIS, DIAGNOSIS,
AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS)

ST. PETERSBURG

1998

Предисловие	6
Введение	8
Глава 1. КОСТНАЯ ТКАНЬ	11
1.1. Клетки костной ткани	11
1.2. Костный матрикс	12
1.2.1. Органический матрикс	13
1.2.2. Минеральный матрикс	15
Глава 2. КОСТНЫЕ ОРГАНЫ	20
2.1. Метаболическая индивидуальность костных органов	22
Глава 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ	26
3.1. Остеоцитарное ремоделирование	27
3.2. Остеобластно-остеокластное ремоделирование	27
3.2.1. Формирование участков активного ремоделирования	28
3.2.2. Резорбция костного матрикса	30
3.2.3. Формирование органического матрикса	32
3.2.4. Формирование минерального матрикса	34
Глава 4. ОСТЕОПОРОЗ	37
4.1. Общие положения	37
4.2. Патогенез остеопороза	39
4.2.1. Влияние механического напряжения	39
4.2.2. Действие нейро-гуморальных и других факторов	40
4.2.3. Формирование сдвигов в структуре костного матрикса в процессе остеобластно-остеокластного ремоделирования	41
4.2.3.1. Нарушение структуры костной ткани остеокластами	41
4.2.3.2. Формирование сдвигов в структуре костной ткани остеобластами	
4.2.4. Ауторегуляторный механизм воспроизведения и накопления нарушений структуры костного матрикса	43
4.3. Определение остеопороза	44
Глава 5. ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ	45
5.1. Прямые методы	45
5.2. Косвенные методы	46
5.2.1. Исследование крови	46
5.2.2. Исследование мочи	47
Глава 6. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА	48
Заключение	50
Литература	60

CONTENTS

Preface	6
Introduction	8
Chapter 1. BONE TISSUE	11
1.1. Bone tissue cells	11
1.2. Bone matrix	12
1.2.1. Organic matrix	13
1.2.2. Mineral matrix	15
Chapter 2. BONE ORGANS	20
2.1. Metabolic individuality of bone organs	22
Chapter 3. BONE TISSUE REMODELLING	26
3.1. Osteocytic remodelling	27
3.2. Osteoblastic-osteoclastic remodelling	27
3.2.1. Formation of active remodelling loci	28
3.2.2. Bone matrix resorption	30
3.2.3. Organic matrix formation	32
3.2.4. Mineral matrix formation	34
Chapter 4. OSTEOPOROSIS	37
4.1. General facts	37
4.2. Pathogenesis	39
4.2.1. Mechanical tension influence	39
4.2.2. Neuro-humoral and other influences	40
4.2.3. Change formation in bone matrix structure in the process of osteoblastic-osteoclastic remodelling	41
4.2.3.1. Bone tissue structure disturbances caused by osteo- clasts	41
4.2.3.2. Bone tissue structure changes caused by osteoblasts	42
4.2.4. Autoregulating mechanism of reproduction and accumu- lation of bone matrix structure changes	43
4.3. Definition of osteoporosis	44
Chapter 5. DIAGNOSIS OF BONE TISSUE STRUCTURE CHANGES	45
5.1. Direct methods	45
5.2. Indirect methods	46
5.2.1. Blood analysis	46
5.2.2. Urine analysis	47
Chapter 6. PRINCIPLES OF OSTEOPOROSIS TREATMENT	48
Conclusion	55
Literature	60

ПРЕДИСЛОВИЕ

Стало уже банальным говорить об эпидемии остеопороза в связи с ростом продолжительности жизни людей и предвещать ее угрожающие последствия для населения преимущественно развитых стран в XXI веке. Расходы, связанные с лечением переломов, обусловленных снижением содержания минералов в кости, особенно поврежденных проксимального отдела бедра и позвоночника, ложатся тяжелым бременем на экономику этих государств. Так, по данным ВОЗ в 1990 г. 1,7 миллиона людей на земном шаре получили перелом шейки или вертельной области бедренной кости, причем около 95% из них миновали 50-летний рубеж. Прогнозируется неуклонный рост частоты этих травм, что требует разработки специальной системы медицинской и социальной помощи пострадавшим. Несметные суммы тратятся на создание и производство фармакологических препаратов, которые позволили бы замедлить процесс развития остеопороза и тем самым уменьшить его последствия. Однако реальных успехов в этом направлении не достигнуто.

Ознакомившись с этой относительно небольшой по объему книгой, читатель поймет, что дальнейшие поиски таких средств по своей сути бесперспективны. Клиницисты привыкли ошибочно трактовать остеопороз как самостоятельное заболевание, приводящее к повышенной ломкости кости, на которую и следует воздействовать, а не как синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме в целом метаболические сдвиги любой этиологии. Поэтому до сих пор, как справедливо замечают авторы, лечат болезнь, а не больного, не достигая сколь либо заметных результатов.

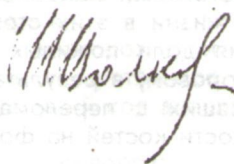
Авторский коллектив, основываясь на данных собственных многолетних исследований и на критическом анализе обширной литературы, сумел обоснованно сломать сложившиеся представления, абсолютно по-новому взглянув на патогенез остеопоротического синдрома. Согласно предлагаемой концепции в костной ткани под влиянием изменения метаболизма и нейрогуморальной регуляции формируются структурные сдвиги, которые не исчезают после прекращения воздействия этиологического фактора, а воспроизводятся в процессе ремоделирования под влиянием ауторе-

гуляторного механизма В результате происходит постепенное накопление отклонений на ультраструктурном уровне, которые со временем начинают проявляться клинически.

Соответственно и лечение остеопороза должно быть направлено на снижение выраженности метаболических сдвигов в организме, обусловленных основным заболеванием. Весьма перспективным в плане замедления развития возрастного остеопороза представляется использование слабых стрессогенных воздействий с целью оптимизации пространственно-временной организации функций, повышение адаптационных возможностей не только костных структур, но и всего организма.

Конечно, проблема остеопороза требует дальнейшего изучения. Хочется надеяться, что и теоретики, и клиницисты найдут в этой книге немало полезного и сумеют развить далее некоторые из выдвигаемых в ней гипотез.

Лауреат Гос. премии,
академик РАНН, проф.



М. В. Волков

Несмотря на то, что впервые картина остеопороза описана Rommer в 1885 г. [Франке Ю., Рунге Г., 1995], интерес к данной патологии существенно возрос только после 1960 г., причем преимущественно в государствах Европы и Северной Америки — то есть в экономически наиболее развитых странах мира. Улучшение условий жизни в этих странах способствовало увеличению среди населения доли пожилых людей, а, значит, и лиц, страдающих остеопорозом, в результате чего стало непрерывно расти число пострадавших с переломами, возникшими в связи с повышением ломкости костей на фоне остеопоротических нарушений их структуры.

Высокие затраты на лечение данного контингента больных привели к пониманию необходимости решения социально-экономической стороны проблемы травматизма, связанного с остеопорозом. Именно это не только стимулировало исследования в данной области, но и определило их характер и направление, когда экономические задачи подменили медицинские, и во главу угла было поставлено лечение остеопороза, а не основной причины, приведшей к его развитию. Потребность в «идеологическом обосновании» подобного подхода, который соответствует принципу «лечить болезнь, а не больного», способствовала тому, что ведущие специалисты и эксперты ВОЗ выделяют в данной патологии отдельные нозологические единицы. В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (**МКБ-10**) в разделе (**класс XIII**) «*Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани*» (**М00-М99**) имеется блок (**М80-М94**) «*Остеопатии и хондропатии*» с подразделом (**М80-М85**) «*Нарушения плотности и структуры кости*»:

М80 — Остеопороз с патологическим переломом (включены остеопоротическое разрушение и заклинивание позвонка)

М80.0 — Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом

М80.1 — Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников;

М80.2 — Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью;

- M80.3** — Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике;
- M80.4** — Лекарственный остеопороз с патологическим переломом (при необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин, класс XX);
- M80.5** — Идиопатический остеопороз с патологическим переломом;
- M80.8** — Другой остеопороз с патологическим переломом;
- M80.9** — Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.
- MB81** — Остеопороз без патологического перелома
- M81.0** — Постменопаузальный остеопороз;
- M81.1** — Остеопороз после удаления яичников;
- M81.2** — Остеопороз, вызванный обездвиженностью;
- M81.3** — Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания;
- M81.4** — Лекарственный остеопороз (при необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин, класс XX);
- M81.5** — Идиопатический остеопороз;
- M81.6** — Локализованный остеопороз [Лекена];
- M81.8** — Другие остеопорозы (старческий остеопороз);
- M81.9** — Остеопороз неуточненный;
- M82** — Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках
- M82.0** — Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0);
- M82.1** — Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00—E34);
- M82.8** — Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.
- M83** — Остеомаляция у взрослых (исключены):
- остеомаляция;
 - детская и юношеская (**E55.0**);
 - витамин-D-резистентная (**E83.3**),
 - почечная остеодистрофия (**N25.0**);
 - рахит (активный) (**E55.0**);
 - последствия (**E64.3**);
- M83.0** — Послеродовая остеомаляция;
- M83.1** — Старческая остеомаляция;
- M83.2** — Остеомаляция вследствие нарушения всасывания (постхирургическая остеомаляция у взрослых вследствие нарушения всасывания);
- M83.3** — Остеомаляция у взрослых вследствие недостаточности питания;

M83.4 — Костная болезнь, связанная с алюминием;

M83.5 — Другие лекарственные остеомалации у взрослых (при необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин, класс XX);

M83.8 — Другая остеомалация у взрослых;

M83.9 — Остеомалация у взрослых неуточненная.

В 1990 г. на конференции по остеопорозу в Копенгагене было принято следующее определение [Беневоленская Л. И., 1995]: **остеопороз—заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости кости и как следствие этого к увеличению риска перелома.**

Большое значение для формирования представлений об «эпидемии» остеопороза имела разработка новых диагностических приборов, которые позволили начать массовое обследование пациентов с высокой степенью риска его развития. В результате установлена большая частота остеопороза у женщин, а детальное изучение динамики обмена костной ткани показало, что потеря костной массы начинается уже после 25 лет.

Согласно современным представлениям, остеопороз — один из вариантов изменения костного обмена. В основе его формирования лежат процессы ремоделирования. Поэтому авторы настоящего труда для облегчения понимания патогенеза остеопороза сочли необходимым предварительно рассмотреть структуру и особенности метаболизма костной ткани, а также процесс ее физиологической регенерации

Предлагаемая концепция разработана на основании результатов собственного многолетнего изучения метаболизма костной ткани с привлечением данных других исследователей, которые с помощью электронной микроскопии, спектрального и рентгеноструктурного анализа с одновременным использованием генетических, цитохимических, иммунологических и прочих методов представили тонкую морфо-функциональную картину процессов, протекающих в костной ткани на ультраструктурном уровне.

Глава 1. КОСТНАЯ ТКАНЬ

Костная ткань по степени дифференцировки делится на зрелую (или пластинчатую) и незрелую. Последняя формирует скелет в эмбриогенезе и характеризуется неупорядоченным расположением коллагеновых фибрилл и высокой клеточной плотностью [Хэм А., Кормак Д., 1983; Ревелл П. А., 1993]. Отличительная черта пластинчатой костной ткани — низкая клеточная плотность и упорядоченное расположение коллагеновых фибрилл, образующих пластинки [Singh, 1978]. В процессе остеогенеза масса незрелой костной ткани постепенно уменьшается, однако незначительное ее количество всегда выявляется в местах прикрепления связок и в мочке уха [Хэм А., Кормак Д., 1983]. Зрелая костная ткань является основой губчатого и компактного веществ, соотношение которых в скелете составляет 1:4 [Buckwalter et al., 1995].

Универсальность строения костной ткани основана на однотипности минимальной структурной единицы — пластинки. В компактном веществе пластинки формируют концентрические цилиндры остеонов [Cooper et al., 1966], а также располагаются на периферии кортикального слоя и между остеонами [Cohen, 1958]. В губчатом веществе они образуют трабекулы [Singh, 1978]. Как показали исследования Saugen и соавторов [1992], проведенные на ультраструктурном уровне, пластинки костной ткани крысы и человека соединены между собой «стержнями», состоящими из протеогликанов.

1.1. Клетки костной ткани

Клетки костной ткани подразделяют на две группы [Buckwalter et al., 1995]:

— клетки остеобластного ряда: преостеобласты, остеобласты, остеоциты;

— клетки моноцитарного ряда: остеокласты.

Клетки костной ткани, костномозговые по своему происхождению, принадлежат к разным клеточным линиям, не имеющим во взрослом организме общих предшественников. Каждая из этих линий снабжена собственными стволовыми клетками — соответственно стволовыми гемопоэтическими, которые подробно изучены, и стволовыми остеогенными, которые были идентифицированы

сравнительно недавно и исследованы гораздо меньше [Фриденштейн А. Я., 1995].

А. Хэм и Д. Кормак [1983], Bresford [1989], П. А. Ревелл [1993] выделяют следующие основные функциональные свойства каждого вида клеток:

— *преостеобласты* (камбиальные клетки) служат источником остеобластов;

— *остеобласты* синтезируют основную массу органического матрикса;

— *остеоциты* формируют единую сеть костного органа, по которой осуществляется перемещение регуляторов, ионов, метаболитов и т. д.;

— *остеокласты* резорбируют костный матрикс.

1.2. Костный матрикс

Костный матрикс (межклеточное вещество) составляет около 90% костной ткани и условно делится на органический и минеральный [Buckwalter et al., 1995]. Существуют две противоположные точки зрения о стабильности его структуры. Первая, основанная преимущественно на результатах клинико-рентгенологических наблюдений, рассматривает структуру костного матрикса как высоко стабильную, что проявляется относительно малыми ее изменениями (в том числе и под влиянием различных лечебных факторов) в течение длительных временных интервалов (месяцы). Вторая базируется на данных высокочувствительных морфо-функциональных исследований с использованием гистологических, иммунохимических, радионуклидных, генетических и других методов. Согласно ей обменные процессы в костном матриксе высоко активны. Это подтверждается, например, тем, что в год замещается до 11% кортикального слоя трубчатых костей и до 44% — ребер [Harris, Nealey, 1969]. Изучая скорость метаболизма костной ткани, Reeve с соавторами [1993] совместили радионуклидное исследование с использованием ^{85}Sr и определение минеральной плотности двухфотонной абсорбциометрией для контроля за формированием кости и ее резорбцией в области шейки бедра. Они показали, что за год в норме обновляется в среднем около 8% костной ткани. Согласно нашим данным, полученным в эксперименте, величина показателей метаболизма колеблется с цирка-септанной (недельной) периодичностью. Средние значения амплитуды колебаний содержания фосфатов минерального матрикса в кортикальном слое диафиза длинных костей составляют 2%, скорости их обмена между кровью и минеральным матриксом — 1%, толщины кортикального слоя на рентгенограмме — 5%, его оптической плотности — 19%.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что стабильность макроструктуры костного матрикса на фоне выраженной регенеративной активности свидетельствует о том, что воспроиз-

ведение костной ткани происходит в рамках существующей макроструктуры и требуются дополнительные, достаточно сильные воздействия физического или нейрогуморального характера (внешние по отношению к костному органу), чтобы вызвать клинически выявляемые изменения в его структуре.

1.2.1. Органический матрикс

Органический матрикс — очень сложная, многокомпонентная, постоянно обновляющаяся структура. Ее основой являются коллагеновые белки, которые составляют до 88% общей массы [Слущкий Л. И., Севастьянова Н. А., 1986]. Кроме этого, здесь присутствуют неколлагеновые матриксные белки, остеоонектин, остеопонин, остеокальцин, матриксный Gla-протеин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, фактор роста тромбоцитов, колонии стимулирующий фактор роста и т. д., являющиеся позиционными регуляторами, а также определяются протеогликаны и другие органические компоненты [Engel et al., 1987; Holland et al., 1987].

Органический матрикс выполняет не только опорную, но и регуляторную функцию. Коллагеновая структура — фиксированный медиатор, который служит позиционным ориентиром для клеток, влияя на их метаболизм и дифференцировку [Лебедев Д. А., 1979]. Аналогичную функцию несут и входящие в его состав позиционные регуляторы [Hardy, 1984; Fisher, Termine, 1985; Engel et al., 1987; Holland et al., 1987; Sumpath et al., 1990; Monah, Baylink, 1991; Mayer et al., 1996] неравномерно распределяющиеся во внеклеточном костном матриксе. Например, остеопонин в основном встречается во вновь синтезированной минерализованной костной ткани вблизи остеобластов и в зоне остеоцитарных лакун. Его сфокусированное локальное накопление отмечено также в зоне клеточно-остеоидных контактов [Hultenby et al., 1991]. Остеокальцин распределен в костной ткани хаотично в отличие от инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, фактора трансформации 1 бета и основного фактора роста фибробластов, которые локализируются совместно [Slater et al., 1994]. Костный сиалопротеин расположен внутри межфибриллярных отверстий и регулирует в них начало кальцификации [Fujisawa et al., 1995].

Тем не менее, как отмечают Bonucci и Silvestrini [1996], морфологическое распределение неколлагеновых белков в матриксе костей известно плохо, так как, с одной стороны, их количество зависит от типа кости, а с другой, их трудно распознать под электронным микроскопом. Эти авторы установили, что образующаяся костная ткань содержит больше межфибриллярного неколлагенового материала, чем пластинчатая кость, а минерализация органического матрикса связана с неколлагеновыми белками.

Можно выделить быстрые и медленные изменения ультраструктуры органического матрикса. Первые вызваны влиянием внешних по отношению к костному органу факторов (физическими и

нейрогуморальными нагрузками, заболеваниями, действием экстремальных факторов и так далее). Примером их развития является установленная нами в эксперименте динамика сдвигов метаболизма костной ткани, происходящих в интактных и поврежденных костях после изолированных (правой бедренной кости) и множественных (обеих бедренных и большеберцовых костей) остеотомий с одновременным интрамедуллярным остеосинтезом отломков металлическим стержнем. Оценку проводили по относительной удельной радиоактивности фосфатов, которая характеризует скорость их обмена между кровью и минеральным матриксом, содержанию фосфатов в минеральном матриксе, измерению минеральной плотности и толщины отдельных участков костей (см. рис. 1-10) [Аврунин А. С., 1996, Аврунин А. С. с соавт., 1992, 1994, 1995, 1997].

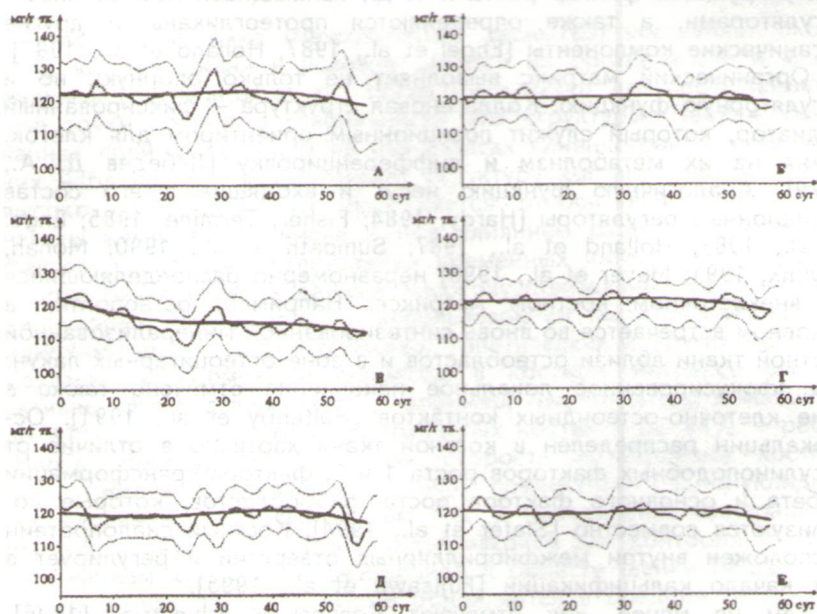


Рис. 1. Результаты математического моделирования динамики содержания фосфатов в минеральном матриксе костей после остеотомии правой бедренной кости у крыс.

По вертикальной оси — мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси — время с момента травмы в сут.

Графики: А — правая плечевая кость, Б — левая плечевая кость, В — правая бедренная кость, Г — левая бедренная кость, Д — правая большеберцовая кость, Е — левая большеберцовая кость.

Обозначения: — — — — — тренд (параметры модели $P=0,0001$);
 — сглаживающий сплайн с параметрами модели $P=0,5$;
 — — — — — полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

Медленные процессы зависят от возраста, представляют собой одно из проявлений метаболических сдвигов на уровне организма в целом и характеризуют его естественное старение. Рассматривать их надо как результат суммарного влияния внешних условий в течение прожитой жизни. Например, согласно данным Pinto с соавторами [1988], экстракты костной ткани молодых животных по сравнению с взрослыми более богаты белком, гексуронатом, сиаловыми кислотами, органическим фосфором и связанными сульфатами, имеют более значительный вес сухого остатка. Кроме этого, по мере увеличения возраста происходит существенное снижение связывающей способности ткани по отношению к кальцию.

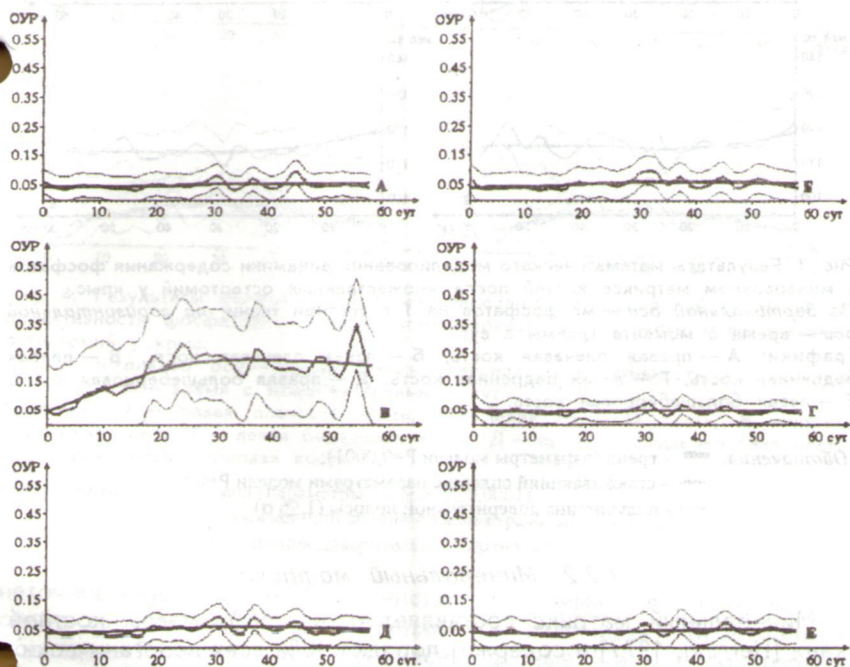


Рис. 2. Результаты математического моделирования динамики относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костей после остеотомии правой бедренной кости у крыс.

По вертикальной оси — относительная удельная радиоактивность; по горизонтальной оси — время с момента травмы в сут.

Графики: А — правая плечевая кость, Б — левая плечевая кость, В — правая бедренная кость, Г — левая бедренная кость, Д — правая большеберцовая кость, Е — левая большеберцовая кость.

Обозначения: — — — — — тренд (параметры модели $P=0,0001$);
 - - - - - сглаживающий сплайн с параметрами модели $P=0,5$;
 - - - - - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

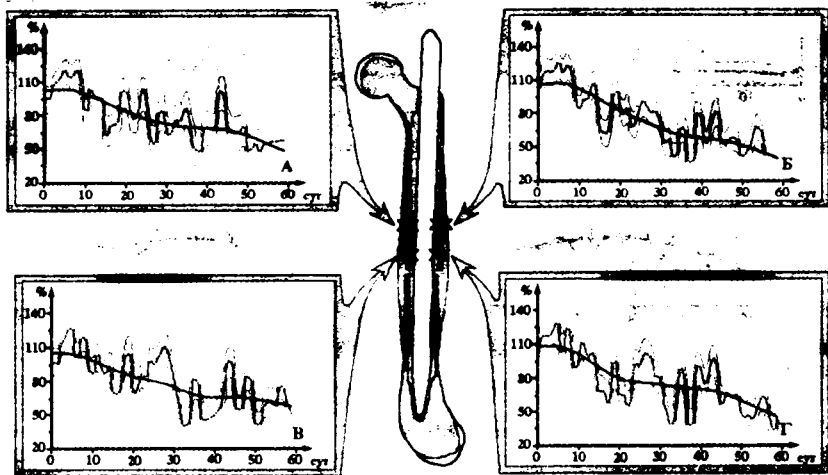


Рис. 5. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности участков кортикального слоя проксимального отломка правой бедренной кости.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок II (задний); Б — участок II (передний); В — участок I (задний); Г — участок I (передний).

Обозначения: участки на рисунке указаны стрелкой;

- ✕ - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);
- - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);
- - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$)

гидроксиапатит появляется в нейтральной или основной среде. При кислых pH часто возникают минералы типа дикальцийфосфодигидрата и октакальцийфосфата. Даже при идеальных условиях отложения наименее растворимого гидроксиапатита нестереохимическая преципитация предполагает недостатки в структуре минерала. И дикальцийфосфодигидрат, и октакальцийфосфат, по-видимому, являются предшественниками при формировании апатита. Это может происходить на начальном этапе их осаждения, сопровождающемся образованием большого количества фаз апатита. Хотя эти кислые фазы часто обнаруживаются в процессе кристаллизации *in vitro*, при изучении остеогенеза *in vivo* они выявляются редко. В последнем случае ситуация усугубляется присутствием большого количества различных ионов и молекул,

которые могут быть включены в кристаллическую решетку или адсорбированы на кристаллических поверхностях. В биологическом апатите дикальцийфосфодигидрат и октакальцийфосфат обычно выявляются только во время патологической кальцификации, где величина pH зачастую относительно низка. При нормальной кальцификации *in vivo* эти фазы не найдены, что предполагает участие других предшественников или формирование первоначально аморфной фазы фосфата кальция, который в последующем преобразуется в апатит.

Кристаллы расположены таким образом, что их продольная ось параллельна оси фибрилл. Стереохимическое соотношение Ca/P в кристаллическом апатите колеблется от 1,37 до 1,67. В аморфной фазе может находиться до 50% всех минеральных солей. Аморфный фосфат характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

На основании вышеизложенного можно заключить, что строение минерального матрикса не только связано со структурой органического, но и определяется ей, а структура кристаллов зависит от условий, в которых произошла кристаллизация. Другими словами, условия формирования кристаллов «записываются» в его структуре.

Глава 2. КОСТНЫЕ ОРГАНЫ

Кость является органом, состоящим из нескольких тканей, из которых основная масса принадлежит костной [Привес М. Г. с соавт., 1974]. Каждый костный орган имеет свойственную ему форму и величину, покрыт надкостницей, внутри содержит костный мозг, снабжен кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами. Костных органов у человека около 200, из них 36—40 непарные, остальные парные. Надкостница состоит из наружного волокнистого слоя и внутреннего камбиального. Со стороны костномозговой полости кости выстланы эндостом, а их суставные поверхности покрыты суставным хрящом [Виноградова Т. П., 1979].

М. Г. Привес с соавторами [1974] подчеркивают, что установленное еще со времен Галена деление костных органов только по одному признаку (внешняя форма) является односторонним и служит примером формализма старой описательной анатомии, вследствие чего совершенно разнородные по своему строению, функции и происхождению кости попадают в одну группу. Так, к плоским костям относят и теменную, которая является типичной покровной костью, оссифицирующейся эндодесмально, и лопатку, которая служит для опоры и движения, окостеневаает на почве хряща и построена из обычного губчатого вещества. Патологические процессы протекают различно в фалангах и пястных костях, хотя и те, и другие относятся к коротким костям, или в бедре и ребре, зачисленных в группу длинных костей.

В настоящее время существуют разные классификации костей, одной из наиболее прогрессивных является предложенная М. Г. Привесом с соавторами [1974]. Эта классификация подразумевает таблическую индивидуальность каждого костного органа.

Трубчатые кости. Построены из губчатого и компактного вещества, образующих трубку с костномозговой полостью, выполняют все три функции скелета (опору, защиту и движение). Их можно разделить на две группы:

— длинные трубчатые кости (плечевая, локтевая, бедренная и обе берцовые) являются стойками и длинными рычагами движения и имеют энхондральные очаги окостенения в обоих эпифизах (биэпифизарные кости);

— короткие трубчатые кости (пястные, плюсневые, фаланги) представляют короткие рычаги движения; энхондральный очаг

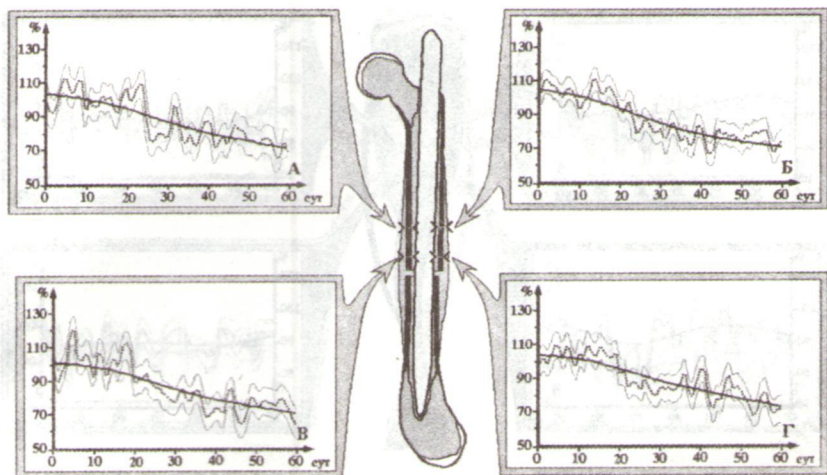


Рис. 6. Результаты математического моделирования динамики толщины участков кортикального слоя проксимального отломка правой бедренной кости.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — толщина кортикального слоя в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок II (задний); Б — участок II (передний); В — участок I (задний); Г — участок I (передний).

Обозначения: участок на рисунке указан стрелкой,

✂ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);

----- - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);

▨ - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

окостенения присутствуют только в одном (истинном) эпифизе (моноэпифизарные кости).

Губчатые кости. Построены преимущественно из губчатого вещества, покрытого тонким слоем компактного. Их можно разделить на три группы:

- длинные губчатые (ребра, грудина);
- короткие (позвонки, кости запястья, предплюсны),
- сесамовидные, похожие на сесамовидные зерна растения кунжут, откуда и происходит их название (коленная чашка, гороховидная кость, сесамовидные кости кистей и стоп); функция — вспомогательные приспособления для работы мышц; развитие — энхондральное в толще сухожилий, которые они и укрепляют. Располагаются около суставов, участвуя в их образовании и способствуя их движениям, но с костями скелета непосредственно не связаны.

Плоские кости:

- плоские кости свода черепа (лобная, теменные); функция — преимущественно защита головного мозга (покровные кости); строение — diploe; окостенение — на основе соединительной ткани;

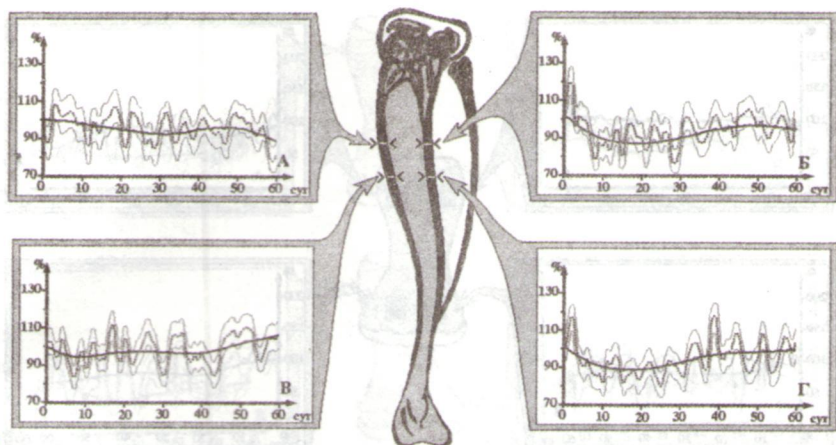


Рис 8. Результаты математического моделирования динамики толщины кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По горизонтальной оси — время прошедшее с момента травмы в сут; по вертикальной оси — толщина кортикального слоя в % к дооперационному уровню; Графики: А — участок I (передний); Б — участок I (задний); В — участок II (передний); Г — участок II (задний).

Обозначения: участок на рисунке указан стрелкой;

✂ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);

--- - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);

▨ - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

тате создается превратное впечатление, что в разных костных органах костная ткань должна однотипно реагировать на одни и те же регуляторы. Кроме того, используемые в клинической практике методы ее исследования (рентгенологические, радионуклидные, ультразвуковые) имеют низкую разрешающую способность и дают лишь «фотографию» структуры костной ткани, которая нивелирует межорганные ультраструктурные и метаболические особенности, и поэтому на первый план выступают различия геометрических характеристик костных органов.

Однако в последние годы появляются доказательства метаболической индивидуальности костных органов. Так, согласно данным Bonucci и Silvestrini [1996], распределение и количество неколлагеновых белков в костном матриксе зависят от типа кости. И поскольку эти белки являются позиционными регуляторами, можно утверждать, что характер и активность метаболизма костных клеток в разных костных органах также не одинаковы.

Показаны различия в действии гормонов щитовидной железы (которые стимулируют остеокластическую резорбцию костной ткани косвенно через регуляцию функции остеобластов) на позвонки и бедренную кость. В последней под влиянием тироксина умень-

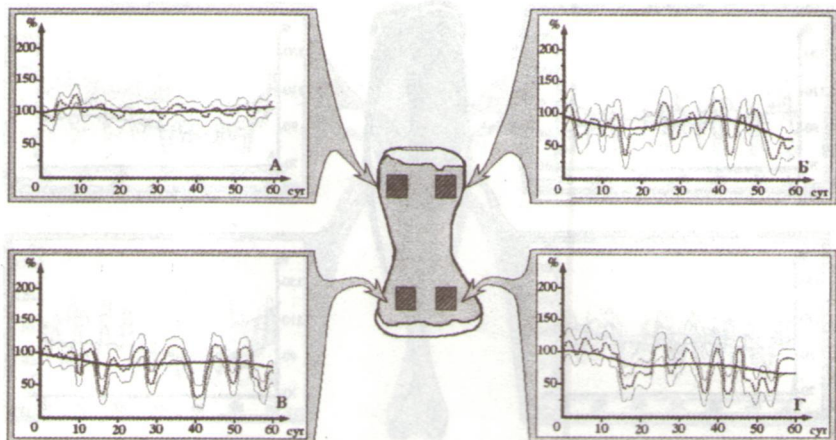






Рис. 9. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности участков костной ткани XI хвостового позвонка.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок I (правый); Б — участок I (левый), В — участок II (правый), Г — участок II (левый),

Обозначения: участок на рисунке указан стрелкой;

-  - участок исследования;
-  - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$),
-  - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);
-  - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$)

шается биоминеральная плотность, увеличивается концентрация щелочной и тартратустойчивой кислой фосфатаз, в то время как в поясничных позвонках подобных изменений не наблюдается. Аналогичный эффект, вызываемый тиреотропином, тоже связан с действием тироксина [Ongphiphadhanakul et al., 1993; Suwanwalaikorn et al., 1997].

При сравнении реакции энхондральной и интрамембранозной костной ткани на изменение механической нагрузки установлено, что при одинаковом воздействии резорбционная поверхность увеличивается в первой, но не во второй, то есть интрамембранозная ткань более устойчива [Chole, 1993].

¹ Интрамембранозная костная ткань образуется на месте соединительной ткани, так как мезенхима в этом случае существует в виде слоя (который ранее считали мембраной). Поэтому начинающаяся в ней оссификацию назвали интрамембранозной. Оссификация, происходящая в центральной разрушающейся части хрящевого зачатка будущей кости, названа энхондральной.

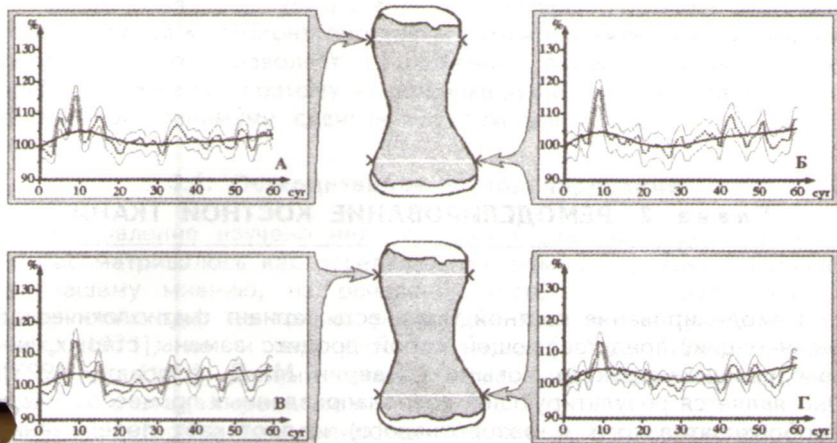


Рис. 10. Результаты математического моделирования динамики поперечных размеров XI и XII хвостовых позвонков.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — размеры участка в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок I (XI позвонок); Б — участок I (XI позвонок); В — участок II (XII позвонок); Г — участок II (XII позвонок),

Обозначения: участки на рисунке указаны стрелкой.

✂ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);

▨ - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$),

▨ - полуширина доверительной полосы ($1,96\sigma$).

Таким образом, можно говорить, что уже в настоящее время имеются факты, подтверждающие фенотипические различия органного метаболизма.

Глава 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Ремоделирование костной ткани есть вариант физиологической регенерации, представляющей собой процесс замены старых, несовершенных структур новыми [Северин М. В. с соавт., 1993]. Оно является результирующей разнонаправленных процессов (формообразовательного и резорбтивного) и протекает попеременно в различных участках. Frost [1964] выделяет поверхностное ремоделирование (в надкостнице и эндосте) и внутреннее (в кортикальном слое и больших трабекулах губчатой кости). В физиологических условиях изменение нагрузок приводит к травматизации костной ткани на ультраструктурном уровне. В норме в ответ на это для предотвращения суммации повреждений под действием постоянно меняющихся нагрузок происходит адаптивное ремоделирование кости. По мнению Parfitt [1993], ремоделирование костной ткани направлено на предотвращение ее преждевременного старения. Оно представляет собой цепочку взаимосвязанных событий, ведущих к образованию костной ткани со структурой, определяемой условиями, в которых протекает этот процесс. Другими словами, условия формирования костной ткани «записываются» в ее структуре.

Ремоделирование костной ткани — многоуровневый процесс. Osteоцитарное ремоделирование² как более низкий уровень адаптации обеспечивает перестройку костного матрикса только в окружающем остеоцит окологлаунарном пространстве, а остеобластно-остеокластное — всего костного матрикса. Osteоцитарное ремоделирование происходит в том случае, когда изменение условий существования (в том числе нейрогуморальных влияний и физических нагрузок) не приводит остеоцит к гибели, и клетка за счет изменения структуры перилаунарного пространства (окружающей среды) максимально снижает влияние этих факторов. Если же остеоцит погибает, в действие вступает остеобластно-остеокластный тип перестройки.

² Osteоцитарное ремоделирование — резорбция и синтез костной ткани остеоцитами. Происходит в области остеоцитарных лакун. Этот вариант ремоделирования не приводит к изменению формы и размеров костного органа, а сказывается только на структуре лаунарного костного матрикса.

Таким образом, устойчивость структуры костного матрикса гарантируется многоконтурностью и дублированием всех элементов регуляции, что позволяет существенно подавить возмущающие эффекты. Именно поэтому воспроизведение костной ткани достигается при минимуме сдвигов ее структуры.

3.1. Остеоцитарное ремоделирование

Это явление изучено недостаточно и до настоящего времени не рассматривалось как отдельный тип ремоделирования. Однако, по нашему мнению, на основании того, что в прелакунарной зоне происходит не только резорбция костного матрикса [Baud, Aulk, 1971], но и его формирование [Vitali, 1968; Baylink, Wergedal, 1971], данный процесс правильнее называть **остеоцитарным ремоделированием**.

Остеоцитарное ремоделирование ограничено прелакунарной областью и вызвано действием на клетки различных факторов, в том числе нейрогуморальными влияниями, механической нагрузкой и т. п. В результате перестройки окололакунарного матрикса меняются распределение и состав образующих его компонентов.

Данные о ремоделировании остеоцитами матрикса в прелакунарной зоне представляют Mason с соавторами [1996], изучавшие синтез мРНК бета-актина, остеокальцина, инсулиноподобного фактора роста 1 и других факторов. Существуют и прочие работы, доказывающие синтез коллагена и позиционных регуляторов остеоцитами [Engel et al., 1987; Holland et al., 1987; Mundy et al., 1995].

Меняя структуру и состав окружающего матрикса, остеоциты изменяют не только характер и силу адгезии, но и оказывают ауторегуляторный метаболический эффект. Это связано с тем, что на их поверхности находятся интегриновые (семейства бета 1 и альфа 5) и неинтегриновые рецепторы, которые позволяют клетке осуществлять рецепцию коллагенов I и II типов, коллагеновых волокон, остеопопина, остеоонектина, фибронектина, фибриногена, тромбоспондина, ламина [Hughes et al., 1993].

3.2. Остеобластно-остеокластное ремоделирование

Этот тип ремоделирования обеспечивает изменение не только структуры костного органа, но также его размеров и формы. В основе современных гипотез, объясняющих механизм его регуляции, лежит предположение о том, что при изменении механических напряжений остеоцит модулирует функциональную активность остеобластов и остеокластов. Гибель остеоцитов создает условия для развития остеобластно-остеокластного ремоделирования.

По нашему мнению, целесообразно выделить следующие этапы этого процесса:

- I. формирование участков активного ремоделирования,
- II. резорбция костного матрикса,

III. формирование органического матрикса,

IV. формирование минерального матрикса.

3.2.1. Формирование участков активного ремоделирования

При всей важности этого этапа для понимания патогенеза перестройки костной ткани исследователи не уделяют ему должного внимания. Имеются лишь единичные работы, по результатам которых можно сделать некоторые предположения. Так, показано, что зона активного ремоделирования возникает в области гибели остецитов [Хэм А., Кормак Д., 1983], что, вероятно, и служит отправной точкой начала процесса перестройки. Остановимся на этом вопросе более подробно.

Выделяют два типа клеточной смерти: апоптоз (программируемая клеточная смерть) и некроз [Андреева Л. И. с соавт., 1996; Карпищенко А. И. с соавт., 1996; Новожилов А. П. с соавт., 1996]. Первый есть результат реализации рецепторно опосредованных механизмов самоуничтожения клетки, а второй — следствие дезинтеграционных процессов, возникающих в клетке под влиянием экстремального фактора. По мнению В. Н. Цигана и соавторов [1996], в настоящее время нет доказательства участия генов, регулирующих апоптоз, в патогенезе остеопороза, тем не менее прогрессирующая гибель остецитов, характерная для развития остеопоротических сдвигов, протекает с формированием морфологических признаков апоптоза.

По-видимому, одним из ведущих факторов, определяющих физиологическое состояние остецитов, является характер микроциркуляции тканевой жидкости в костном матриксе. Как отмечают А. Хэм и Д. Кормак [1983], канальцевый механизм недостаточного эффективно обеспечивает этот процесс. На наш взгляд, можно выделить следующие факторы, вызывающие локальные нарушения циркуляции жидкости в костной ткани:

— физические перегрузки, при которых в отдельных локусах возникает несоответствие между имеющимися и теоретически необходимыми силовыми линиями, что приводит к механической неполноценности процесса микроциркуляции;

— местные расстройства кровообращения в костном органе, обусловленные физическими перегрузками, сбоями нейро-эндокринной регуляции и т. д.

При нарушении микроциркуляции происходит количественное и качественное изменение спектра поступающих в остецит веществ и гуморальных регуляторов, а также неполное удаление шлаков, секретируемых клеткой, из околоклеточного пространства. Так, Wichmann с соавторами [1996] продемонстрировали, что степень локальных гемодинамических сдвигов при переломе кости существенно влияет на жизнеспособность остецитов и остеобластов. Гистологическое исследование тканей в зоне травмы показало, что ухудшение микроциркуляции сопровождается значительным

увеличением количества некротизированных остеоцитов в смежной области.

Как подчеркивают А. П. Новожилов с соавторами [1996], активация апоптоза может быть обусловлена влиянием воздействий, слишком малых для гибели клеток путем некроза. К сожалению, механизм гибели остеоцитов исследован недостаточно, хотя именно слабые воздействия (как видно из вышеизложенного) могут быть пусковым звеном развития патологических процессов в костной ткани. По-видимому, сдвиги нейрогуморальной регуляции вызывают такие изменения метаболизма остеоцитов, при которых якобы незначительные отклонения гомеостаза являются разрешающим фактором и приводят к апоптозу или некрозу этих клеток. Следовательно, кажущийся полиэтиологичный характер нарушений структуры костных органов, например при остеопорозе, сводится, по нашему мнению, в конечном итоге к адаптационным возможностям остеоцитов в момент воздействия. Именно последнее определяет объем и скорость структурной перестройки костного матрикса. В подтверждение сказанного можно привести данные Dunstan с соавторами [1993], согласно которым репаративная возможность костной ткани коррелирует с отношением лакун с живыми остеоцитами к их общему количеству.

На первый взгляд, особняком стоят результаты исследований Elmardi с соавторами [1990], впервые доказавших киллерные функции остеокластов по отношению к остеоциту. Как известно, в функцию остеокластов входит гидролиз, а затем удаление составных компонентов костного матрикса, и при этом нет точных данных о судьбе остеоцитов в зоне резорбции. Авторы изучали методом электронной микроскопии область разрушения кости у молодых крыс и показали, что остеокласт способен в процессе резорбции костной ткани охватить и уничтожить остеоцит. Когда он вскрывает лауну, события развиваются в следующей последовательности: остеокласт входит в контакт с остеоцитом, его гофрированная каемка уплощается и расширяется, затем он окружает и постепенно разрушает остеоцит. Эта работа, казалось бы, противоречит данным о том, что остеоциты продуцируют факторы, угнетающие функцию остеокластов. Так, Maejima-Ikeda с соавторами [1997] выделили из них регулятор белковой природы с молекулярной массой 18,5 kDa. Этот белок обладает выраженной дозозависимой способностью ингибировать формирование зоны резорбции клетками костной ткани мышей и кроликов и клетками гигантоклеточной опухоли человека. Кроме того, он подавляет резорбтивное действие очищенных остеокластов в присутствии других клеток, вызывая в них разрушение подосом.

По нашему мнению, результаты, представленные в последних двух работах, необходимо анализировать с учетом функциональной активности и адаптационных возможностей остеоцитов. Можно предположить, что разрушению остеокластами подвергаются только маложизнеспособные клетки, которые не выделяют факторов,

ограничивающих резорбционную активность остеокластов. Однако эта гипотеза требует дальнейших детальных исследований.

3.2.2. Резорбция костного матрикса

В настоящее время выделяют три этапа остеокластной резорбции.

Первый этап. Образование предшественников остеокластов происходит в гемопоэтических тканях костного мозга. Процесс их дифференцировки регулируется стромальными клетками. Затем предшественники распространяются сосудистым путем через систему гаверсовых каналов в костную ткань, где осуществляется их дальнейшая дифференцировка в неактивные преостеокласты и остеокласты [Хэм А., Кормак Д., 1983]. Этой миграцией управляют хемотаксические факторы, включающие интерлейкин-8, инсулиноподобный фактор роста 1 и макрофагальный воспалительный белок-1 альфа. Последний вызывает ориентацию остеокластов в градиенте концентрации хемокинов и стимулирует их перемещение [Fiorelli et al., 1996]. Дифференцировка моноцитов в остеокласты происходит в зоне гибели остеоцитов.

Второй этап. Необходимым условием для дифференцировки клетки является контакт наружной мембраны моноцитов с костным матриксом. По мнению Fuller с соавторами [1995], в регулировании остеокластной резорбции костной ткани главную роль играют клетки остеобластного происхождения. Адгезия клеток остеокластной линии на костном матриксе достигается путем контакта рецепторов мембраны клеток, в том числе интегринов, с его позиционными регуляторами. Остеокласты экспрессируют следующие семейства интегринов: бета 1, бета 3, альфа 2, альфа 5 и альфа V [Опое et al., 1996]. Согласно экспериментальным данным, полученным *in vivo* Grippes с соавторами [1996], альфа V и бета 3 интегрины обеспечивают контакт остеокластов с костным матриксом и последующую резорбцию костной ткани. Ни с соавторами [1995] показали, что адгезия остеокласта на костном матриксе происходит за счет связи с остеопонтином.

Shankar с соавторами [1995] исследовали механизм передачи сигнала после взаимодействия витронектина с рецептором. Последний также входит в группу интегринов и участвует в упомянутых выше процессах. Эти рецепторы, вступая в связь с лигандом, передают сигнал внутриклеточно. Добавление пептидов, содержащих Arg-Gly-Asp (интегриновую последовательность распознавания), вызывает преходящее увеличение внутриклеточного уровня Ca^{++} . Для изучения условия передачи кальциевых сигналов в остеокластах использовали пептиды с последовательностью, аналогичной имеющейся в костном сиалопротеине. Было показано, что адгезия остеокласта и, следовательно, ретракция являются Arg-Gly-Asp-зависимыми и интегрин-зависимыми событиями. Однако внутриклеточная Ca^{++} передача сигналов Arg-Gly-Asp-неза-

висима и, вероятно, интегриннезависима. Авторы высказывают предположение, что распространение сигналов происходит не только через рецепторы витронектина. На мембране остеокласта существуют и другие пока еще не известные рецепторы, которые запускают внутриклеточный каскад передачи сигналов и, следовательно, определяют функциональную активность клетки.

Адгезия регулируется несколькими факторами, в том числе Ca^{++} , простогландами, интерлейкинами-4 и -13, перекисью водорода и так далее [Roodman, 1993, Hu et al., 1995; Shankar et al., 1995, Оное et al., 1996]. Регуляция Ca^{++} осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Высокие уровни внеклеточного Ca^{++} предотвращают прилипание остеокласта на начальном этапе, не влияя на процесс остеокластной резорбции в более поздние сроки [Hall, 1994].

Простогландины способны как стимулировать, так и угнетать резорбцию. Например, ее усиление простогландином E_2 частично связано с действием циклического 3,5-аденозин монофосфата и проявляется формированием складок и дифференцировкой остеокласта. Подавление активности изолированных остеокластов простогландами также обеспечивается регуляторными эффектами циклического 3,5-аденозин монофосфата [Kawaguchi et al., 1995].

Интерлейкины-4 и -13 могут угнетать резорбцию костной ткани, ингибируя модулированный циклооксигеназзависимый синтез простогландинов в остеобластах [Оное et al., 1996].

Перекись водорода стимулирует резорбцию костной ткани доззависимым способом. Регуляторные эффекты этого вещества распространяются на процессы формирования и резорбтивную функцию остеокласта [Suda et al., 1993].

Третий этап. После контакта с костной тканью и дифференцировки остеокласты секретируют гидролитические лизосомальные ферменты, которые, действуя в зоне перед щеточной каемкой, разрушают основную субстанцию и коллагеновые фибриллы [Bonucci, 1974, 1981]. Здесь выявлены кислая фосфатаза, арилсульфатаза, β -глюкоронидаза, (β -глицерофосфатаза и катепсины В, С, D, L, К [Vaes, 1988], лизоцим, щелочная фосфатаза [Judd et al., 1995], коллагеназа I и IV типов и стромализин [Baron, 1995]. По нашему мнению, в физиологических условиях ферменты продуцируются в количестве, необходимом только для изменения структуры тканей в том объеме, в котором клетка осуществляет резорбтивную функцию, в противном случае в костной ткани возникают структуральные дефекты, вызванные неконтролируемым действием гидролаз. Одним из механизмов, ограничивающих влияние этих ферментов, как показали исследования Everts с соавторами [1993], являются их ингибиторы, в том числе регулирующие активность матричных металлопротеиназ — коллагеназы, стромализина и желатиназы.

Растворению минералов в зоне резорбции способствует накопление там углекислоты, что обеспечивается секрецией H^+ с

помощью АТФ-зависимого протонного насоса, размещенного в щеточной каемке, и CO_2 . H^+ взаимодействуют с CO_2 при участии угольной ангидразы, активность которой в этой зоне повышена. Здесь определяется и лимонная кислота, также растворяющая минералы. Разрушенные под влиянием гидролаз фрагменты костного матрикса фагоцитируются остеокластами и перевариваются внутриклеточно [Напсох, 1972; Bonucci, 1974, 1981; Vaes, 1988; Baron, 1995].

Продукты распада костного матрикса управляют процессом резорбции. О влиянии уровня внеклеточного Ca^{++} было сказано выше. Аналогичный эффект может вызывать детрит органического матрикса, в том числе коллагена I типа. Как показали Nesbitt и Horton [1997], они поглощаются остеокластом путем эндоцитоза в области щеточной каемки, мигрируют посредством транцитоза и выделяются через базолатеральную мембрану. Внутриклеточное перемещение разрушенного коллагена является типичной характеристикой остеокласта, резорбирующего костную ткань, и может служить одним из регуляторных механизмов, осуществляющих контроль клетки за деградацией костной ткани.

Согласно данным Lee с соавторами [1996], экспрессия остеокластами высоких уровней вакуолярной H^+ -АТФазы в щеточной каемке мембран обеспечивает секрецию H^+ в количествах, необходимых для нормальной резорбции костной ткани. Результаты их исследования свидетельствуют о том, что вакуолярная H^+ -АТФаза остеокласта представляет собой изоформу подгруппы В2 и отличается от тех, что обнаруживаются в почках и других тканях.

Свободные радикалы кислорода, синтезируемые остеокластами, не включаются в процесс разрушения костной ткани, а участвуют в активации остеокласта в начале резорбции последней [Hall et al., 1995]. Таким образом, каждый этап инициируется и контролируется множеством регуляторных факторов, действие которых не только дополняет, но и дублирует друг друга.

3.2.3. Формирование органического матрикса

В полость резорбции мигрируют клетки-предшественники, дифференцирующиеся в остеобласты. Последние синтезируют компоненты органического матрикса, из которых складываются надмолекулярные структуры, заполняющие образовавшееся пространство [Mundy et al., 1995]. Этими компонентами в числе прочих являются коллаген, протеогликаны, неколлагеновые белки (факторы роста, костные морфогенные белки и так далее).

Формирование волокнистой основы костной ткани в процессе остеогенеза, по мнению Г. И. Лаврищевой и Г. А. Оноприенко [1996], можно разделить на два этапа: первый (внутриклеточный) — биосинтез коллагенового белка и протеингликанов и второй, происходящий во внеклеточном пространстве, — агрегация молекул в надмолекулярные структуры. Клетки остеобластной линии сек-

ретируют различные гликозоаминогликаны, а также палочковидные молекулы коллагена, которые объединяются в протофибриллы и микрофибриллы, последние — в фибриллы, а фибриллы — в волокна.

Происхождение указанных волокнистых структур имеет свою специфику. После выделения клеткой молекул тропоколлагена и отщепления проколлагеновых фрагментов, препятствующих внутриклеточной агрегации молекул, во внеклеточной среде образуются волокнистые структуры и сосудистые капилляры. Молекулы коллагена не распределены во всем объеме межклеточного основного вещества, а создают вблизи клетки тактоиды, между которыми сохраняется прослойка жидкости (жидкие кристаллы). В них располагаются палочкообразные молекулы тропоколлагена с асимметричной поверхностью, наиболее энергетически выгодной для клетки. Несмотря на то, что параллельно ориентированные асимметричные дисперсные молекулы тропоколлагена в тактоидах удалены друг от друга на десятки нанометров, взаимодействие между ними сохраняется. Образование надмолекулярных коллагеновых агрегатов из молекул коллагена, находящихся в тактоидах, возможно при сближении молекул до расстояния, на котором действуют межмолекулярные силы. Это может случиться при повышении концентрации молекул коллагена вблизи клеточной поверхности за счет дополнительного их продуцирования, а также синтеза гликозоаминогликанов и их выброса во внеклеточное пространство в непосредственной близости от коллагеновых тактоидов [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Гликозоаминогликаны, обладая более высоким сродством к воде, связывают воду коллагеновых тактоидов, тем самым способствуя сближению молекул коллагена до появления межмолекулярных сил сцепления. В результате этого образуются надмолекулярные структуры — протофибрилл-молекулярные нити, составленные из 4-5 молекул коллагена, которые примыкают друг к другу концевыми отделами на протяжении 30 нм. Затем формируются микрофибриллы путем латеральной агрегации 4—5 протофибрилл с характерным сдвигом на $1/4$ длины коллагеновой молекулы в соответствии с распределением зарядов на поверхности. Коллагеновые фибриллы строятся за счет агрегации микрофибрилл. В этом процессе участвуют протеогликианы, адсорбированные на поверхности микрофибрилл. Он чрезвычайно лабилен и зависит от большого количества факторов и условий. Интеграция фибрилл в волокна осуществляется с помощью тех же механизмов, что и объединение микрофибрилл в фибриллу. Один из протеогликанов, основу которого составляет гиалуроновая кислота, вероятно, способен связывать воду, разделяющую фибриллы. Другие протеогликианы с меньшей молекулярной массой, адсорбированные на поверхности коллагеновых фибрилл и образующие их оболочки, путем аутогезии связывают фибриллы в единый функциональный комплекс—волокно. Параметры коллагеновых волокон (толщина,

число фибрилл, форма) зависят от биохимических функций органа (механической мобильности, прочности и др.), химического состава окружающей среды, свойств компонентов, входящих в их структуру. В свежесформированной костной ткани коллагеновые волокна имеют плоскую или уплощенную форму [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Концентрическая структура цилиндров остеонов, по мнению Н. П. Омеляненко [1996], обусловлена действием пульсовых волн, которые распространяются вдоль капилляра и радиально от него в окружающей рыхлой волокнистой ткани в виде расходящихся колец. Вследствие этого образуется имеющий телескопическое строение волокнистый остов костного матрикса. Ранее Hall [1970] показал эффекты воздействия вибрации на раствор тропоколлагена в период фибриллогенеза и на формирующийся волокнистый остов: большинство новых волокнистых структур ориентировалось вдоль силовых линий. Агрегация же коллагеновых структур в неподвижной среде не имела такого ориентированного характера. Наличие в растворе протеогликанов усиливало эффект динамического структурирования, а минерализация сформированной волокнистой основы фиксировала ее форму.

Таким образом, условия, в которых образуется коллагеновый матрикс, «записываются» в его структуре. Это относится к ионному составу среды, характеру микроциркуляции, особенностям синтетической функции клеток, определяющих соотношение синтезируемых ими компонентов матрикса во внеклеточной среде, и т. д. «Впечатанные» условия окружения оказывают впоследствии постоянное регуляторное влияние на клетки. Последнее является крайне важным моментом, который определяет особенности структуры межклеточного вещества, а следовательно и самой костной ткани, осуществляя позиционную регуляцию ее клеток.

3.2.4. Формирование минерального матрикса

Минеральный матрикс откладывается на ранее образованном органическом. По мнению Frost [1964], минерализация начинается через 8 дней после появления органического матрикса. Существует несколько гипотез, раскрывающих механизм этого процесса. В соответствии с концепцией Robinson [1932] в его основе лежит локальное увеличение концентрации остатков фосфорных кислот вследствие их отщепления от гексозофосфатов или глицерофосфатов щелочной фосфатазой. В результате меняется соотношение свободных фосфат-ионов и ионов кальция, что приводит к появлению нерастворимых кальций фосфатных солей и минеральных структур.

Согласно современным представлениям местное повышение содержания неорганического фосфата происходит в результате функционирования сложного транспортного механизма. Как отмечают Caverzasio и Bonjour [1996], остеобластические клетки

осуществляют его транслокацию из системного в скелетный внеклеточный компартмент. Этот механизм функционирует в остеогенных клетках и реализует натрийзависимую доставку неорганического фосфата через плазматические мембраны. Он регулируется остеотропными факторами, в том числе паратормоном, паратормон-связывающим белком, инсулиноподобным фактором роста 1, тромбоцитарным фактором роста. Транспортная система неорганического фосфата идентифицирована также в матричных пузырьках. Она обеспечивает накопление в них фосфатов, что приводит к индукции минерализации. Ведущим моментом этого процесса является смещение модулирующего влияния остеотропных факторов на транспортный механизм матричных пузырьков. В результате гормональные и другие факторы (в том числе ионы кальция и неорганического фосфата) могут осуществлять прямую регуляцию механизма доставки неорганического фосфата не только в остеогенных клетках, но и в матричных пузырьках, то есть инициировать минерализацию костей.

Основным медиатором регуляции этого механизма после взаимодействия паратормона с паратормон-связывающим белком служит цАМФ. Эффект регуляторного воздействия паратормона не сопровождается синтезом белков *de novo*. В то же время управление транспортом фосфатов под влиянием инсулиноподобного фактора роста 1 и тромбоцитарного фактора роста обеспечивается включением тирозинфосфорилазных процессов при продуцировании белков *de novo*.

В настоящее время при рассмотрении механизмов формирования минерального матрикса предпочтение отдается теории матричных пузырьков, которые продуцируются остеобластами и содержат липиды, кальций, а также пирофосфатазу и щелочную фосфатазу. Последние разрушают ингибиторы кальцификации и гидролизуют фосфорные эфиры с продуцированием свободных фосфатов. В результате происходит локальное увеличение содержания фосфатов, что приводит к появлению минеральных структур [Bernard, 1987]. На основании результатов электронномикроскопического исследования матричных пузырьков, проведенного Sela с соавторами [1992], в зоне фронта кальцификации выделены следующие везикулярные типы: «пустой», «аморфный», «кристаллический» и «разорванный». Средний диаметр большинства пузырьков колеблется в пределах 100,3 — 121,9 нм, а среднее расстояние их от фронта кальцификации составляет менее 976,6 нм. При remodelировании лаг-период между формированием органического матрикса и его последующей минерализацией не превышает 8—12 дней. Везикулярная плотность (число везикул на единицу площади) возрастает к 8-м суткам и снижается к 14-м. Максимальные диаметры пузырьков зарегистрированы на 6-е сутки с последующим уменьшением. Расстояние от везикул до фронта кальцификации непрерывно сокращается. Количество «пустых» и «аморфных» пузырьков со временем падает, а «крис-

таллических» и «разорванных» увеличивается. Тип «разорванный» наиболее близок к фронту минерализации и имеет самый большой диаметр, затем следуют «кристаллический», «аморфный», «пустой». Эта последовательность соответствует нарастанию расстояния до фронта минерализации и уменьшению диаметра везикул. Представленные данные подтверждают гипотезу о том, что клетка формирует матричные пузырьки, накапливающие кальций и фосфат, из которых создаются аморфные фосфатнокальциевые комплексы, трансформирующиеся в гидроксипатит. Кристаллический рост сопровождается разрывом мембран.

Минерализация органического матрикса происходит после его перестройки под действием ферментов, в том числе нейтральных металлопротеиназ. Одним из элементов этой ферментной обработки является гидролиз протеогликанов, которые подавляют процесс появления минеральных структур. Их ингибирующая активность зависит от степени сульфатирования [Dean et al., 1994].

Кроме вышеназванных механизмов, управление образованием кристаллов осуществляется и позиционными регуляторами. Костный сиалопротеин располагается в межфибриллярных промежутках и регулирует образование ядер кристаллизации, остеопонтин—формирование правого типа кристалла, остеокальцин и остеоонектин — размеры и скорость этого процесса [Roach, 1994]. В экспериментальных условиях показано, что строительство кристаллов апатита может осуществляться путем быстрой с образованием первичных кристаллов или медленной кристаллизации из аморфного фосфата кальция [Ньюмен У., Ньюмен М., 1961].

Таким образом, строение минерального матрикса определяется структурой органического, а нарушения в структуре кристалла зависят от условий, в которых он сформирован.

Глава 4. ОСТЕОПОРОЗ

4.1. Общие положения

Во введении представлено определение остеопороза, принятое на конференции в Копенгагене в 1990 г. Оно отражает в большей степени социально-экономические, а не биологические проблемы, поэтому не имеет патогенетического звучания. Согласно предлагаемой нами концепции, остеопороз — это синдром, в основе которого лежат вызванные разными причинами метаболические сдвиги во всем организме, часть из которых реализуется в виде изменений ультраструктуры костного матрикса, сам же он является только одним из их проявлений.

Если исключить влияние на его развитие различных патологических процессов, в том числе тиреотоксикоза, гепатита, почечной патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и пр., которые приводят по современным представлениям к вторичным остеопорозам, то остаются изменения, характеризующие первичный остеопороз (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический). Однако все они также обусловлены значительными общими обменными расстройствами. Например, постменопаузальный остеопороз, как и ювенильный, связан в числе прочего с нарушением эндокринной регуляции. Поэтому называть подобные варианты первичными не просто не логично, но и ошибочно. Любой вариант остеопороза в патогенетическом смысле вторичен.

Как отмечает И. П. Королюк [1997], общая потеря компактного вещества к 90-летнему возрасту достигает 19% у мужчин и 32% у женщин. Убыль губчатого вещества после 25 лет независимо от пола составляет в среднем 1% в год и к 70 годам доходит до 40%. По нашему мнению, в основе снижения костной массы всегда лежит взаимодействие четырех взаимосвязанных и взаимозависимых механизмов: первый — отклонения функционирования остеоцитов, второй — остеобластов, третий — остеокластов и четвертый (результат интегрированного функционирования первых трех) — качественные и количественные изменения спектра молекул, входящих в состав внеклеточного матрикса и соответственно его ультраструктуры.

Межклеточный матрикс является позиционным регулятором для клеток костной ткани, и после изменения последней возникает

эффект длительного регуляторного воздействия на эти клетки. Другими словами, происходит «запись» внешних условий, которая начинает оказывать пролонгированный регуляторный эффект на клетки костного матрикса и после прекращения действия этиологического фактора. Таким образом, иное функционирование клеток по принципу обратной связи сказывается на молекулярной структуре матрикса и наоборот. Возникает замкнутый круг.

При рассмотрении патогенеза сдвигов метаболизма костных клеток и соответствующих изменений состава и ультраструктуры внеклеточного матрикса необходимо базироваться на понимании того, что они аналогичны по сути своей тем, что наблюдаются в крови, то есть отклонения показателей минерально-белково-углеводно-липидного обмена носят адаптационный характер. Доминирование представления о том, что в основе остеопороза лежит патологический процесс, а не вариант клеточной адаптивной реакции связано с двумя причинами:

— кости несут опорную функцию и потеря костной массы мешает ее выполнению,

— в клинической практике исследование кости проводится, как уже говорилось, на макроуровне, дающем лишь «фотографию» макроструктуры органа.

В то же время показатели обмена в крови оцениваются на молекулярном уровне (биохимические, иммунологические, радионуклидные и другие методы). Например, с диагностической целью при обследовании больного широко используется определение содержания С-реактивного белка, гаптоглобина, церулоплазмينا, иммуноглобулинов G, M, A, гормонов, свободных аминокислот, отдельных пептидов и так далее. Оценку состояния костной ткани на подобном уровне в клинической практике провести невозможно.

Именно опорная функция костной ткани является одной из ведущих причин появления превратного мнения о том, что метаболические сдвиги в ее обмене по своей сути отличаются от изменений, наблюдаемых в крови. Однако необходимо подчеркнуть, что кровь, как и костная ткань, имеет низкую клеточную плотность и большую массу межклеточного вещества. Но в ней компоненты межклеточного матрикса находятся в растворе и их регуляторное действие определяется концентрационным эффектом, а в костной ткани формируется пространственно стабильная структура и регуляция осуществляется и за счет позиционных эффектов. Эти различия привели к тому, что отклонения показателей в крови рассматриваются как реакция организма на какой-то патологический процесс, возникший, например, после удаления яичников, а в костной ткани в этой же ситуации трактуются как отдельное заболевание: «остеопороз после удаления яичников» (см. МКБ-10). Необходимо подчеркнуть, что каждая нозологическая единица характеризуется специфическим, свойственным ей симптомокомплексом, в основе которого лежат определенные метаболические сдвиги, часть из которых реализу-

ется изменениями обмена костной ткани. Однако эти тонкие биохимические различия в костной ткани нивелируются при их рентгенологической оценке, и исследователь видит только увеличение пористости кости, то есть отклонения геометрических и яркостных характеристик.

4.2. Патогенез остеопороза

В основе изменения структуры костной ткани лежат процессы ее ремоделирования. Все варианты влияний на нее (то есть на механизмы ее перестройки) можно разделить на две группы. В первую входят различные типы изменения механических напряжений (по силе, частоте), во вторую — все остальные внешние по отношению костному органу факторы (в том числе нейро-гуморальные, ионизирующие и так далее).

4.2.1. Влияние механического напряжения

Изменение механического напряжения приводит к пространственной переориентации структур внеклеточного матрикса по отношению друг к другу. При этом даже незначительные сдвиги могут вызвать существенное снижение пропускной способности канальцев (из-за их крайне малого диаметра), а значит и нарушение процесса микроциркуляции. Канальцы имеются и в кортикальной костной ткани, и в костных балках губчатой кости — это звено микроциркуляторной системы, связывающее лакуны с межструктурными (межфибриллярными и межкристаллическими) пространствами, а также с центральными каналами. Как отмечает Н. П. Омеляненко [1996], канальцы имеют различную ориентацию. Они обеспечивают поступление потоков пластического вещества и энергии в клетку. Протяженность неразветвленной части канальцев варьирует от 5 до 25 мкм, а диаметр — от 0,1 до 1,5 мкм. При этом канальцы составляют 19,3% объема интерстициального пространства, межфибриллярные и межкристаллические промежутки с эквивалентным диаметром 5—50 нм и меньше — 35,5%.

Если изменение механических напряжений не приводит к бели остеоцита, то происходит активация остеоцитарного ремоделирования. В результате, с одной стороны, меняется порог чувствительности клеток к напряжениям, а с другой, их метаболизм. Для дальнейшего развития процесса большое значение имеет также регуляторное влияние на метаболизм остеоцитов и остеобластов, осуществляемое через отростки, объединяющие их в единую сеть [Arden et al., 1994]. Отростки поверхностно расположенных остеобластов соединены между собой и с отростками остеоцитов. Эта связь сохраняется, когда остеобласты превращаются в остециты. По нашему мнению, такая система межклеточных взаимодействий филогенетически была сформирована как защитный механизм, предотвращающий воссоздание случайно возника-

ющих изменений в костном матриксе. Однако этот же механизм лежит в основе появления и воспроизведения сдвигов ультраструктуры костного матрикса под влиянием различного рода факторов. Каждая клетка сканирует интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами своей наружной мембраны структуру костного матрикса. Эта информация суммируется, и ее результирующая передается остеобластам, что и определяет качественные и количественные характеристики спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса. Следовательно, чем больше клеток получают информацию об одинаковых сдвигах в структуре матрикса, тем сильнее их влияние на функцию остеобластов (через цитоплазматические мостики) и тем в большем объеме воспроизводятся имеющиеся отклонения. Но из-за очень малых размеров зон ремоделирования эти изменения длительно (годами) не выявляются, пока не сольются в большие очаги.

Способность остеоцитов влиять на окружающий их матрикс проявляется в замене одних позиционных регуляторов на другие в окололакунарном пространстве. Так, согласно Mason с соавторами [1996], на увеличение нагрузки они отвечают синтезом бета-актина, остеокальцина, инсулиноподобного фактора роста 1 и других факторов. Эти изменения, по-видимому, определенным образом сказываются на механосенсорных возможностях остеоцита, взаимодействующего с белковым матриксом. Другими словами, в процессе регулирования клеточного ответа на механическую нагрузку происходит адаптивная перестройка окружающего клетку органического матрикса.

4.2.2. Действие нейро-гуморальных и других факторов

Действие нейро-гуморальных и других факторов является фоновым и определяет характеристики механосенсорной рецепции, в том числе чувствительность цитоскелета клетки к механическому воздействию (механосенсорный порог). Это связано с тем, что данные факторы влияют на метаболизм остеоцитов и остеобластов, что обеспечивает активацию остеоцитарного и остеобластно-остеокластного ремоделирования и, следовательно, реализуется в качественных и количественных сдвигах спектра и распределении позиционных регуляторов. В результате меняются чувствительность и характер реакции на трансформацию механических напряжений. Таким образом, последнее является только разрешающим фактором, приводящим к формированию постоянных сдвигов ультраструктуры и состава органического матрикса, а они в свою очередь влекут за собой перманентные сдвиги метаболизма остеоцитов и остеобластов.

Патогенетически любые изменения метаболизма в организме, связанные с заболеваниями, стрессом, токсинами и так далее, влияют на жесткость цитоскелета остеоцитов, на его чувствительность к деформациям и внутрикостному напряжению. Остеопени-

ческие факторы делают цитоскелет более ригидным, снижая его восприимчивость к деформации, в результате ослабевают передача сигналов о нагрузке и создаются условия для накопления микроразрывов. Остеотропные факторы, наоборот, увеличивают пластичность цитоскелета, его реактивность на изменение напряжения, вследствие этого происходит передача большего количества сигналов о нагрузке (активность обмена костной тканью возрастает). Лечебные факторы в зависимости от механизма действия оказывают аналогичные влияния.

В физиологических условиях ремоделирование, в процессе которого уменьшается костная масса, осуществляется в зонах пониженного напряжения. Следовательно, остеопенические факторы (например, нейро-гуморальные регуляторы, метаболиты и т. д.), делая цитоскелет более жестким, вызывают повышение порога чувствительности к изменению напряжений (сокращение числа сигналов). В результате наблюдается потеря костной массы даже при обычных нагрузках.

Одним из примеров влияния нейро-гуморальных факторов на функцию остеобластов может служить увеличение синтеза ими рецептора инсулиноподобного фактора роста 3 при действии гормона роста и паратгормона, инсулиноподобного фактора роста 1 в присутствии паратгормона [Slater et al., 1994]; 17 бета-эстрон активизирует синтез инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 и фактора трансформации 1 бета [Slater et al., 1994].

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что адаптивная перестройка органического матрикса, сказываясь на характере аутокринной регуляции метаболизма костных клеток, приводит не только к изменению механосенсорного порога их чувствительности, но и восприимчивости к другим внешним сигналам. В связи с этим нельзя не отметить значение сдвигов метаболизма, вызванных экстремальными факторами, что в повседневной жизни далеко не всегда учитывается. Еще меньше принимается во внимание хроническое влияние слабых внешних воздействий, которое практически не замечают. Если они приводят к гибели остеоцитов и, следовательно, к появлению участков активного ремоделирования, то в механизме развития сдвигов структуры внеклеточного костного матрикса ведущую роль начинает играть процесс остеобластно-остеокластного ремоделирования.

4.2.3. Формирование сдвигов в структуре костного матрикса в процессе остеоцитарного и остеобластно-остеокластного ремоделирования

4.2.3.1. Нарушение структуры костной ткани остеокластами

Первый механизм: количественная и качественная трансформация спектра секретлируемых гидролитических ферментов. След-

ствии этого возникает несоответствие между имеющимся и необходимым объемом разрушения органического матрикса, а также его характером. В результате изменяется процесс фагоцитоза и происходит накопление нарушений структуры костного матрикса. Наличие подобного механизма подтверждается исследованиями Judd с соавторами [1995], которые показали регуляторную роль эстрогенов при секреции остеокластами катепсина L, β -глюконидазы, лизоцима, катепсина В и щелочной фосфатазы. Следовательно, в постменопаузальном периоде, характеризующемся недостатком эстрогенов, этот механизм может явиться одним из узловых звеньев формирования остеопороза.

Второй механизм: возрастание секреции лизосомальных гидролаз в результате дестабилизации лизосомальных мембран, которая может быть вызвана различными факторами, в том числе длительной физической нагрузкой [Панина Л. Е., Маянская Н. Н., 1987], влиянием адреналина, гипоксией [Loegering et al., 1975] и т. п. В результате повышается внеклеточная концентрация остеокластных гидролаз, что вызывает сдвиг равновесия между их ингибиторами и ферментами в сторону последних. Это приводит к нарушению структуры костной ткани вне зоны резорбции.

Действием данного механизма можно объяснить более выраженное нарушение структуры костного матрикса в дистальном отломке по сравнению с проксимальным. Согласно данным Eyles и Kanis [1995], в дистальном отделе большеберцовой кости после ее перелома в средней трети снижение минеральной насыщенности определяется и через 6—11 лет. Дестабилизация мембран в этой области может быть вызвана отчетливыми метаболическими сдвигами [Robertson et al., 1980, Stein et al., 1983; Meller et al., 1985] и гипоксией [Harris, Heaney, 1969].

4.2.3.2. Формирование сдвигов в структуре костной ткани остеобластами

Частично на этом механизме мы останавливались выше в разделе, посвященном остеоцитарному ремоделированию. В его основе лежат качественные и количественные сдвиги в спектре синтезируемых элементов органического матрикса. В результате меняется его ультраструктура, а следовательно распределение и соотношение минеральных компонентов (аморфных и кристаллических). Это связано с тем, что характер отложения минералов определяется пространственным расположением позиционных регуляторов (например, остеоонектина и костного сиалопротеина).

Изменения метаболизма остеобластов происходят как под влиянием регуляторных воздействий остеоцитов, так и нейро-гуморальных факторов (в организме эти оба эти варианта воздействуют одновременно, потенцируя друг друга).

Подобный механизм развития остеопороза имеет место не только как результат обменных расстройств, связанных с опре-

деленными заболеваниями или старением организма, но и как следствие назначения различных медикаментозных средств, например глюкокортикоидных препаратов [Becker et al., 1996; Paropoulos, 1996], снижающих белковосинтетическую функцию остеобластов [Dietrich et al., 1979; Canalis, 1983; Kasperk, 1995]. Аналогичные изменения вызывает метотрексат, используемый при лечении ревматоидного артрита [Scheven et al., 1995].

4.2.4. Ауторегуляторный механизм воспроизведения и накопления нарушений структуры костного матрикса

В настоящее время есть все основания говорить об ауторегуляторном механизме воспроизведения костного матрикса, он служит основой развития остеопоротического синдрома. В предлагаемой гипотезе, базирующейся на результатах изучения обмена костной ткани последних лет, все известные этиологические факторы, приводящие к возникновению остеопороза, объединены единым патогенетическим механизмом.

В основе концепции лежит тот факт, что внеклеточный матрикс, будучи продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным, а активно влияет на их функции. Это еще более важно в связи с тем, что сам он не постоянен. Процессы скелетогенеза включают в себя закономерные последовательные модуляции фенотипической экспрессии клеток, то есть приводят к качественным и количественным изменениям их биосинтетических потенций. При этом регуляторная роль внеклеточного матрикса имеет комплексный характер и проявляется как результат одновременного действия всех рецептируемых компонентов.

Существование подобного взаимодействия клеток костной ткани с окружающим основным веществом подтверждается результатами исследований Aarden с соавторами [19963, согласно которым остециты и остеобласты осуществляют рецепцию одних и тех же субстратов (коллагены I и II типов, коллагеновые волокна, остеопонин, остеонектин, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин и ламин). При этом та часть клеток, которая реагирует с тромбоспондином, связывается также с остеопонином, остеонектином, витронектином, фибронектином, фибриногеном и ламинном. Остециты хуже взаимодействуют с остеопонтином и витронектином. Размеры адгезивных зон на них меньше по сравнению с такими же участками остеобластов. Прилипание остецитов происходит аналогично остеобластам в соответствии с площадью экстрацеллюлярной белковой матрицы, с которой они контактируют. Этот процесс обеспечивается не только интегрин бета 1 субъединицей, но другими интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами.

Кристаллические структуры также являются позиционными регуляторами. Известно, что на поверхности кристаллов существует электрический двойной слой (двойной слой Гельмгольца), который

связывает воду, образуя поляризованный монослой [Ньюман У., Ньюман М., 1961]. При контакте мембран с кристаллом поляризованная поверхность может оказывать существенное влияние на функцию мембран, а следовательно и всей клетки в целом [Финеан Дж. с соавт., 1977].

Другим важнейшим условием ауторегуляторного воспроизведения структуры костного матрикса с учетом возникших ранее сдвигов служит известный но малоизученный процесс клеточных взаимодействий между остеоцитами, остеобластами и внеклеточным матриксом. Остеоциты (как уже отмечалось выше) соединены между собой и остеобластами цитоплазматическими отростками, что позволяет осуществлять взаиморегуляторную функцию. Каждая клетка сканирует рецепторами своей наружной мембраны структуру окружающего ее костного матрикса. При поступлении этой информации в остеоцитарную сеть она усредняется, и ее результирующая через цитоплазматические мостики передается остеобластам, функционирующим в участках ремоделирования, что и определяет качественные и количественные характеристики спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса. Таким образом, чем больше клеток получает информацию о наличии сдвигов в структуре матрикса, тем значительнее ее влияние на функцию остеобластов и тем в большем объеме происходит воспроизведение имеющихся отклонений.

4.3. Определение остеопороза

Основываясь на вышеизложенном, мы предлагаем следующее определение: **остеопороз — синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и повышению ломкости костей.**

Глава 5. ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

Все методы диагностики сдвигов метаболизма костной ткани и ее структуры делятся на прямые и косвенные.

5.1. Прямые методы

К сожалению, с помощью применяемых в клинической практике прямых методов невозможно диагностировать вышеперечисленные особенности ультраструктурных сдвигов в костном матриксе и охарактеризовать изменение метаболизма костных клеток. Они, как уже отмечалось ранее, позволяют только определить макроструктурные сдвиги в костной ткани на уровне органа и получить их «фотографию».

1. Гистологическое изучение биопсийных препаратов. Его недостатком является необходимость химической обработки материала перед исследованием. Иммунохимические, генетические, электронномикроскопические методы достаточно дорогостоящие и поэтому находят применение преимущественно в эксперименте или при решении узкой клинической задачи.

2. Рентгенографические методы. Из-за низкой разрешающей способности они обеспечивают диагностику изменений в структуре костной ткани тогда, когда потеря костной массы составляет более 20%. Кроме этого, качественная оценка рентгенологической картины весьма субъективна, зависит от опыта и знаний рентгенолога. Количественная рентгеноденситометрия, даже с использованием оптического клина, имеет только патогенетическое значение и ограничена областью экспериментальных исследований для определения среднестатистических данных в группах. Индивидуальная диагностическая ценность этого метода мала в связи с высокой вероятностью ошибки.

3. Ультразвуковые методы. Будучи основаны на определении скорости распространения в костной ткани ультразвуковой волны и ее рассеивания, они не позволяют обнаружить ультраструктурные изменения на доклиническом уровне.

4. Сцинтиграфия скелета. Необходимо помнить, что при использовании технеция радиофармпрепарат только транспортирует радионуклид в костную ткань, где последний отщепляется и

связывается с вновь синтезированными структурами органического матрикса, а не встраивается в минеральные структуры. Таким образом, этот метод дает сравнительную оценку активности синтеза органического матрикса.

5. Остеоденситометрия (одно- и двухфотонная радионуклидная и рентгеновская). Позволяет рассчитать следующие показатели:

- содержание минералов (BMC — bone mineral content), г/см;
- минеральную плотность (BMD — bone mineral density), г/см;
- минеральную объемную плотность (BMVD — bone mineral volume density), г/см².

Наиболее точным из этих параметров является BMC, однако индекс BMD более важен с клинической точки зрения, так как лучше коррелирует со степенью риска переломов и поэтому имеет большее прогностическое значение. BMVD оценивается сравнительно редко, поскольку требует использования компьютерной томографии и специальной программы обработки данных.

Состояние костной ткани считается нормальным (в соответствии с рекомендациями ВОЗ), если показатели BMC и BMD не превышают пределы одного среднеквадратичного отклонения от величин, полученных при исследовании референтной группы лиц в возрасте 25—30 лет [Королюк И. П., 1997].

Результаты денситометрии представляют в виде Z-критерия в процентах половозрастного норматива и в величинах стандартного отклонения от среднетеоретической нормы или в виде T-критерия в процентах от пика костной массы у лиц соответствующего пола, который выражается в величинах стандартного отклонения (это основной показатель по критериям ВОЗ). При снижении костной массы (остеопения) показатели BMC и BMD находятся в пределах от -1 до $-2,5$ SD, при остеопорозе средней тяжести превышают $-2,5$ SD. Остеопороз считается тяжелым, когда одновременно со снижением BMC и BMD более $-2,5$ SD наблюдаются остеопоротические переломы.

5.2. Косвенные методы

К ним нужно отнести определение различных показателей, в том числе так называемых маркеров костного метаболизма, преимущественно в крови и моче.

5.2.1. Исследование крови

При интерпретации результатов оценки любого показателя в крови необходимо учитывать, что его уровень является результирующей между величинами поступления и выведения вещества из кровотока. Следовательно, увеличение содержания свидетельствует только о преобладании первого, а снижение — второго. Подобное превалирование может происходить как на фоне низкой, так и высокой скорости поступления. Таким образом, изменение

уровня показателя в крови в первую очередь говорит о происходящих генерализованных сдвигах метаболизма и отражает патогенетические особенности процесса (не представляя ожидаемой ценности при индивидуальной диагностике). Именно поэтому чем более ярко и стандартно клинически проявляется патологический процесс, тем более характерны лабораторные данные. При смазанной, нетипичной клинической картине они также не типичны.

Наиболее часто при лабораторной диагностике проводят определение ионизированного и общего кальция, неорганических фосфатов, активности щелочной и тартратустойчивой кислой фосфатаз, остеокальцина, паратиреоидного гормона, кальцитонина, оксипролина, карбокси- и аминотерминальных пептидов проколлагена 1 типа.

5.2.2. Исследование мочи

Уровень экскреции вещества с мочой является результирующей между величиной его усвоения в организме и способностью почек вывести это химическое соединение. При этом необходимо подчеркнуть, что абсолютно специфических маркеров нет. Например, оксипролин, образующийся уже после синтеза цепей коллагена путем гидроксирования пролина, снова не включается в этот процесс, а утилизируется или удаляется с мочой. Однако надо помнить, что масса коллагена в организме составляет около 20% от всей массы белков и он входит в состав не только костной ткани. Поэтому увеличение уровня оксипролина в моче является лишь характеристикой доминирования экскреции оксипролина над его использованием. При этом наблюдаемое повышение рассматриваемого показателя неправомерно связывать только с изменением обмена костной ткани, оно свидетельствует в пользу интенсификации обмена коллагеновых структур во всем организме.

В моче в настоящее время чаще всего принято определять экскрецию кальция, фосфатов, пиридинолина, диоксипиридинолина, оксипролина, галактозилоксилизина, N-концевого телопептида.

Глава 6. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Как справедливо отмечает И. В. Давыдовский [1969], ложное представление о принципиальной раздельности физиологических и патологических процессов распространено довольно широко. В последних (как и в болезни) усматривают два разных момента: с одной стороны, «нарушение функций», а с другой, действие защитно-физиологических механизмов, то есть болезнь и «физиологическую меру» против нее. Введение в обиход слова «защита», на его взгляд, вообще не приемлемо при анализе биологических процессов, протекающих в организме. Оно не просто раздваивает единое, но и отчуждает части от неделимого по своему существу. Фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии. С этих позиций адаптация — не есть синоним здоровья, а болезнь — не отрицание, а форма адаптации.

Эти представления полностью разделяют авторы данной монографии и предлагают следующие принципы лечения остеопороза.

1. Основываясь на представленной выше концепции, можно заключить, что ведущим направлением является снижение величины метаболических сдвигов в организме, другими словами, лечение основного заболевания (щитовидной железы, печени, желудочно-кишечного тракта и т. п.), вызвавшего обменные расстройства. Иначе любые меры будут бесперспективными.

2. Остеопороз, развивающийся с возрастом, обусловлен нарастающими изменениями метаболизма. Сдвиги в процессах остеогенеза, сопутствующие старению организма, — явление универсальное, наблюдаемое и у людей, и у животных. Оно связано с абсолютным или относительным снижением уровня остеобластического формирования костной ткани по сравнению с ее остеокластической резорбцией. В настоящее время показано, что при старении происходит уменьшение количества клеток остеобластического роста или их функциональной активности или того и другого одновременно. Остеокластический потенциал не претерпевает изменений и, следовательно, уровень костной резорбции остается прежним.

В подобной ситуации для замедления развития остеопороза прежде всего необходимо оптимизировать пространственно-временную организацию функций, повысить адаптационные возмож-

ности не только отдельных структур, в частности клеток костной ткани, и в первую очередь остеоцитов, но и всего организма в целом. С этой целью рекомендуется использовать слабые стрессогенные воздействия (в том числе пирогенал, нормобарическую и гипобарическую гипоксию). На фоне такой терапии требуется увеличение физической нагрузки.

3. С целью торможения развития остеопороза назначают различные медикаментозные средства: кальцитонин, бифосфонаты, соли фтора, анаболические стероиды, препараты витамина D, соли кальция. Следует подчеркнуть, что все они играют только вспомогательную роль, но пренебрегать ими нельзя. В то же время к этим препаратам нужно относиться с достаточной осторожностью, так как некоторые из них обладают гормональной активностью и их применение может вызвать различного рода побочные эффекты. Желательно удостовериться в том, что они соответствуют патогенетически обоснованной терапевтической необходимости у конкретного больного, а не лечению остеопороза вообще. В противном случае использование этих средств окажется выгодным не пациенту, а фармацевтическим фирмам, их производящим.

Указанные медикаменты дают в большинстве случаев паллиативный эффект и в основном приводят (при положительном результате) к увеличению минерализации костной ткани. Однако это явление без оптимизации структуры органического матрикса необходимо рассматривать как кальцификацию (кальциноз) костных структур. В результате происходит смазывание клинической картины, и развитие нарушений структуры костного матрикса принимает иную форму, маскируясь повышением минеральной плотности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные результаты, а также данные других авторов, детально изучивших ультраструктуру костной ткани на морфофункциональном уровне с помощью электронной микроскопии, спектрального и рентгеноструктурного анализа с одновременным использованием генетических, цитохимических, иммунологических и прочих методов клинического исследования, позволяют заключить, что *остеопоротические сдвиги в структуре костной ткани по сути своей носят адаптивный характер и не являются отдельными заболеваниями (нозологическими единицами), как это трактует МБК, а лишь отражают приспособительные изменения метаболизма, происходящие в организме в целом.*

Основные положения патогенеза остеопороза:

— позиционная регуляция и наличие остеоцитарной клеточной сети обеспечивают в участках ремоделирования ауторегуляторное воспроизведение костной ткани с одновременным внесением в их ультраструктуру усредненных сдвигов, имеющих место в других зонах костного органа;

— изменения нейро-гуморальной регуляции и метаболизма, происходящие в организме, приводят к формированию новых сдвигов в ультраструктуре костной ткани в прелакунарных областях и локусах ремоделирования;

— изменение механических напряжений является разрешающим фактором, а их характер определяет локализацию и величину зоны, в которой осуществляется процесс перестройки.

Основные механизмы патогенеза остеопоротического синдрома:

— сдвиги нейро-эндокринной регуляции модулируют метаболизм клеток остеоцитарного ряда и снижают их адаптационные возможности;

— изменение метаболизма остеоцитов сказывается на ультраструктуре органического матрикса в процессе его синтеза в участках ремоделирования;

— это в свою очередь влияет на характер позиционной регуляции клеток остеоцитарного ряда и на качественное и количественное распределение компонентов минерального матрикса на органической матрице;

— в результате изменения структуры органического и соответственно минерального матрикса происходят снижение минеральной плотности костного матрикса и трансформация его эластических и прочностных свойств;

— уменьшение или увеличение пластичности костной ткани определяет характер передачи сигналов, воспринимаемых механосенсорными рецепторами остеоцитов;

— изменение структуры костного матрикса (органического и минерального) приводит к сдвигам в характере позиционной регуляции;

— после сканирования рецепторами клетки структуры окружающего ее матрикса информация поступает в остеоцитарную сеть, усредняется, и ее результирующая передается остеобластам, функционирующим в участках ремоделирования, что и определяет качественные и количественные параметры спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса;

— сопряженное изменение нейро-гуморальной и позиционной регуляции стабилизирует сдвиги метаболизма клеток остеоцитарного ряда в костных органах;

— с повышением в каждом костном органе доли костного матрикса с новой ультраструктурой роль этих изменений соответственно нарастает, и постепенно процессы начинают выявляться на макроуровне в виде диагностируемого клинически снижения минеральной плотности, потери костной массы и разрежения костной ткани.

Трудности определения в каждом конкретном случае особенностей патогенетических характеристик развития остеопоротических сдвигов и их раннего выявления связаны с тем, что в метаболической перестройке костной ткани необходимо выделять два уровня трансформации ее структуры. Первый — ультраструктурный, когда процессы текут латентно в течение десятилетий, а диагностика формирующихся сдвигов практически невозможна.

Второй — макроструктурный, являющийся результатом суммации предшествующих процессов на ультраструктурном уровне и характеризующийся клинически определяемым уменьшением минеральной плотности и костной массы, а также изменением макроструктуры костной ткани. Рассмотрим их более подробно.

Первый уровень — ультраструктурный. Его основными характеристиками являются состав, спектр и пространственное распределение органических (коллаген, неколлагеновые белки, протеогликаны и др.), а также минеральных (аморфный фосфат кальция и кристаллический апатит, входящие в состав минеральных структур микроэлементы) компонентов. Пространственное расположение последних определяется ультраструктурой органического

матрикса (наличием точек кристаллизации, межфибриллярных промежутков и так далее).

При изменении внешних по отношению к костному органу условий (в первую очередь нейро-гуморальной регуляции) качественно и количественно меняется спектр синтезируемых остеоцитами и остеобластами компонентов органического матрикса. В результате в прелакунарных зонах и в участках активного ремоделирования формируются сдвиги ультраструктуры костного матрикса, что сказывается на распределении в нем минеральных структур. Одновременно с этим такие факторы, как рН, ионный состав и т. п., оказывают влияние на образование кристаллической решетки, в результате ряд микроэлементов в той или иной форме включается в состав кристаллов.

Этот процесс трансформирования органического и минерального матрикса в участках ремоделирования логично рассматривать как «запись» нейро-гуморальных сдвигов в ультраструктуре костного матрикса. Результатом этой «записи» является изменение характера позиционной регуляции метаболизма клеток остеоцитарного ряда, осуществляемой при взаимодействии интегриновых и неинтегриновых рецепторов, расположенных на мембранах костных клеток, с компонентами органического матрикса, в том числе коллагеном, факторами роста, морфогенными белками и так далее. При этом не только наличие позиционного регулятора, но и его отсутствие оказывает регуляторный эффект, так как органический матрикс сам по себе служит комплексным многокомпонентным позиционным регулятором, то есть регуляторный эффект достигается только суммарным их действием.

Минеральные структуры при контакте мембран остеоцитов с поляризованной поверхностью кристалла также модулируют их метаболические свойства. Кроме этого, обмен микроэлементов, входящих в состав кристалла, с микроэлементами окружающей среды приводит к возникновению градиента их концентрации, что тоже влияет на клетки остеоцитарного ряда. Таким образом, возникшие (под действием нейро-гуморальных регуляторных и метаболических сдвигов) изменения в структуре внеклеточного матрикса продолжают воспроизводить процесс и после прекращения этих возмущений.

Локальные структурные сдвиги сказываются на метаболизме всех клеток данного костного органа посредством передачи информации по остеоцитарной сети. Взаиморегуляторные и метаболические эффекты, а соответственно адаптивные возможности этого многоклеточного комплекса в каждом костном органе определяются:

- долей клеток, вокруг которых трансформирована ультраструктура внеклеточного матрикса в период его ремоделирования;
- характером внешних нейро-гуморальных влияний (регуляторных и метаболических).

Существует две группы нейро-гуморальных сдвигов: кратковременные и долговременные. Первые возникают, например, при

адаптации к однократно действующему экстремальному фактору (операция, нервно-эмоциональный раздражитель) или острому заболеванию (грипп, ангина, острое отравление, гепатит и другие). Вторые связаны с развитием хронических болезней (к ним относятся и процессы, сопряженные с потерей репродуктивной функции). Формирующиеся при этом изменения структуры костной ткани носят адаптивный характер и аналогичны по своей сути происходящим в крови, но в отличие от них значительно более стабильны в связи со структурными особенностями строения кости. Таким образом, происходит постепенное накопление отклонений в ультраструктуре костного матрикса, и их доля в общей массе костной ткани неуклонно (хотя и очень медленно) нарастает. В результате развития и аккумуляции сдвигов в структуре костного матрикса по мере старения организма снижаются адаптивные возможности клеток остеоцитарного ряда. В целом это можно рассматривать как процесс постепенной суммации ошибок в структуре костной ткани.

Уменьшение адаптивного потенциала остеоцитарных клеток связано с влиянием изменения не только позиционной, но и нейро-гуморальной регуляции, то есть обусловлено суммарным комплексным модулирующим эффектом и представляет собой проявление сдвига пространственно-временной организации функций в организме в целом. Вследствие этого меняется восприимчивость цитоскелета клеток остеоцитарного ряда к механическим напряжениям. Трансформация ультраструктуры органической основы и снижение в связи с этим минеральной плотности костной ткани приводят к изменению ее эластических и прочностных свойств, что обуславливает характер передачи механических напряжений на механосенсоры клеток остеоцитарного ряда. Поэтому именно их следует рассматривать как разрешающий фактор.

По мере уменьшения адаптационных возможностей и общего числа клеток остеоцитарного ряда падает их регуляторное влияние на остальные клетки организма, они проигрывают в «борьбе за выживание» и их доля продолжает постепенно сокращаться. Это происходит одновременно с потерей костной массы. В конечном итоге накапливаемые сдвиги начинают выявляться при обследовании пациентов, то есть процесс переходит на второй уровень развития, причем момент этого перехода определяется только чувствительностью диагностического метода.

Второй уровень — макроструктурный характеризуется первоначально уменьшением минеральной плотности костной ткани, выявляемой, например, с помощью двойной фотонной абсорбциометрии. При этом крайне важным является тот факт, что каждый костный орган имеет собственные фенотипические метаболические черты (что находит свое освещение в литературе последнего десятилетия), и поэтому область снижения минеральной плотности зависит от процессов, которые вызвали данные изменения. По мере суммации ультраструктурных сдвигов возникают признаки,

определяемые рентгенологически. Рентгенографическое и остеоденситометрическое ультразвуковое исследование относятся к методам второго уровня, которые не в состоянии оценить характер тонких сдвигов.

Лечебные мероприятия должны быть направлены на стабилизацию структуры пространственно-временной организации функций в организме в целом. Наиболее перспективными представляются методы адаптационной медицины, связанные с использованием слабых стрессогенных факторов. Попытки применения в лечебных целях регуляторов, повышающих активность функционирования механизмов минерализации костной ткани, предпринимаются в условиях значительных изменений в ее структуре, и достигаемый с их помощью результат больше напоминает кальциноз, чем минерализацию (аналог процесса кальцификации фиброзно-хрящевой мозоли в ходе репаративного остеогенеза).

Наиболее перспективные направления изучения патогенеза развития остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани:

— преимущественный переход от исследований, проводимых *in vitro*, к изучению морфо-функциональных характеристик костной ткани *in vivo*;

— определение ультраструктуры органического матрикса, включая распределение в нем позиционных регуляторов, в зависимости от действия факторов, вызывающих остеопоротические сдвиги;

— исследование характера распределения минеральных структур при изменении ультраструктуры органического матрикса;

— выявление роли различных компонентов органического матрикса как центров кристаллизации;

— оценка влияния ультраструктуры внеклеточного матрикса на адаптационные возможности клеток остеоцитарного ряда,

— изучение воздействия факторов (в том числе адаптационных методов лечения — инъекции пирогенала, нормобарическая и гипобарическая гипоксия), оптимизирующих пространственно-временную организацию функций в организме, на возможность оптимизации структуры костного матрикса.

CONCLUSION

Our own findings and the results of the research done by other authors who have studied in detail the bone tissue ultrastructure on the morpho-functional level with the help of electron microscopy, spectral and roentgenostructural analysis with the simultaneous application of genetic, cytochemical, immunological, and other methods show that *osteoporotic changes in bone tissue structure possess in their essence an adaptive character, and in disagreement — with the «International Classification of Diseases...» do not represent separate diseases (nosology units), but only reflect the adaptative metabolic shifts, taking place in the body as a whole.*

The main aspects of the pathogenesis of osteoporosis:

- the positional regulation and the presence of the osteocyte network provide for the bone tissue autoregulated reproduction in the areas of remodelling with the simultaneous appearance in their ultrastructure of average shifts occurring in other regions of the bone organ;
- the changes of the neuro-humoral regulation and the metabolism in the body cause new shifts in the bone tissue ultrastructure in perilacunar regions and remodelling loci;
- the changes of mechanical tensions are the starting factor, and their character predetermines the position and the extent of the area in which the process of remodelling is taking place.

The main mechanisms of the osteoporotic syndrome pathogenesis:

- the neuro-endocrine regulation changes modulate the metabolism of the cells of the osteocytic row, and decrease their adaptation ability; the osteocyte metabolism shifts influence the organic matrix ultrastructure in the process of its synthesis in the areas of remodelling;
- the latter in its turn influences the character of the positional regulation of the cells of the osteocytic row, and the qualitative and quantitative distribution of the mineral matrix components on the organic matrix;

— the structure changes of the organic and correspondingly of the mineral matrix cause the reduction of the bone matrix mineral density, and the transformation of its elastic and strength qualities;

— the reduction or the increase of the bone tissue resiliency determine the distribution character of the signals received by the osteocyte mechanosensory receptors;

— the changes in the structure of the bone matrix (organic and mineral) induce the shifts in the character of the positional regulation;

— after the cell receptors have scanned the structure of the surrounding matrix, the information is perceived and averaged by the osteocyte network, and sent to the osteoblasts functioning in the remodelling loci, which determines the qualitative and quantitative parameters of the spectrum of the organic matrix components synthesized by them;

— the simultaneous changes of the neuro-humoral and positional regulation stabilize the shifts of the osteocyte row cell metabolism in bone organs;

— the share of the bone matrix with the new ultrastructure increasing in every bone organ, the role of these changes becomes more and more significant, and eventually the processes start revealing themselves at the gross level as clinically diagnosed mineral density reduction, bone mass loss or bone tissue rarefaction.

The difficulties of defining the peculiarities of the pathogenetic characteristics of the osteoporotic changes in every particular case and of their early recognition are due to the presence of two levels of the structure transformation in the bone tissue metabolic remodelling. One of them is ultrastructural, with the processes developing latently during decades, the diagnosis of the appearing changes being practically impossible, and the other — macrostructural. The latter is the result of the accumulation of the proceeding processes at the ultrastructural level, and is characterized by the clinically evident reduction of the mineral density and the bone mass, as well as by the changes in the bone tissue gross structure. Let's describe them in more detail.

The first level — ultrastructural. Its main characteristics are the composition, the spectrum, and the space distribution of organic (collagen, noncollagenous proteins, proteoglycans, etc.) as well as of mineral (amorphous calcium phosphate and crystalline apatite, microelements composing mineral structures) components. The space position of the latter depends upon the organic matrix ultrastructure (the presence of crystallization sites, interfibrillar spaces, etc.).

If the conditions which are external in respect of the bone organ (and first of all the neuro-humoral regulation) change, there develop qualitative and quantitative changes in the spectrum of the organic matrix components synthesized by osteocytes and osteoblasts. It causes shifts of the bone matrix ultrastructure in

the areas of active remodelling which influence the distribution of its mineral structures. Simultaneously such factors as pH, ionic composition, etc. modulate the crystalline network formation, and a number of microelements in one or another form is included in the composition of the crystals.

This process of organic and inorganic matrix transformation in the areas of remodelling should be interpreted as "an imprint" of the neuro-humoral changes in the bone matrix ultrastructure. It causes shifts in the character of the positional regulation of the osteocyte row cell metabolism executed due to the interaction of the integrin and non-integrin receptors situated on the bone cell membranes with the organic matrix components, including collagen, growth factors, morphogenic proteins, etc. Both the presence, and the absence of the positional regulator possesses a regulatory effect because the organic matrix by itself is a complex, multi-component regulator, that is the regulatory effect is achieved only due to their combined action.

Mineral structures in the presence of a contact of the osteocyte membranes with the polarized surface of the crystal also modulate their metabolic properties. Besides that, the exchange of the microelements composing the crystal with the microelements of the surroundings leads to the formation of their concentration gradient which is not indifferent for the cells of the osteocyte row. Thus, the changes in the extracellular matrix structure occurring under the action of neuro-humoral regulatory and metabolic shifts continue to reproduce this process after the interruption of these influences.

The local structural changes influence the metabolism of all cells of the particular bone organ, sending information along the osteocyte network. The interregulatory and metabolic effects and respectfully the adaptational potencies of this multicell complex in any bone organ depend upon the number of cells with the transformed ultrastructure of the surrounding extracellular matrix in the process of remodelling, and upon the character of the extrinsic neuro-humoral influences (regulatory and metabolic)

There are two groups of neuro-humoral changes: short-term, and long-term. The former appear, for example, in a response to the action of a single extreme impact (surgery, neuro-emotional crisis) or of an acute disease (flue, angina, acute poisoning, hepatitis, etc.). The latter are connected with the development of chronic diseases (including the processes leading to infertility). The bone tissue structure changes which accompany them have an adaptational character and are analogous in their essence to those of the blood, but unlike the latter they are considerably more stable due to the bone structure peculiarities. So the changes in the bone matrix ultrastructure gradually accumulate, and their role in the the bone tissue on the whole steadily (although very slowly) increases. The development and the accumulation of the described

shifts in the bone matrix structure in connection with the process of aging reduce the adaptational potency of the cells of the osteocyte row. On the whole it may be regarded as a process of gradual summing up of mistakes in the bone tissue structure.

The decrease of the adaptational potential of the osteocytes is caused by the changes not only in positional, but also in neuro-humoral regulation, thus it is predetermined by the combined, complex modulating effect, and it reproduces the shifts in the dimensional and temporal organization of the functions in the whole body. It compromises the susceptibility of the cytoskeleton of the cells of the osteocyte row to mechanical tensions. The transformation of the organic base ultrastructure and the reduction of the bone tissue mineral density caused by it modulate its resiliency and strength which condition the character of the mechanical tension distribution along the mechanosensors of the osteocyte row cells. That's why they should be regarded as the starting factor.

With the decrease of the adaptational potency and the overall number of the cells of the osteocyte row they lose their regulating influence over the rest of the cells of the body, and cannot win "the battle for life", that's why their population reduces. In the long run the accumulated changes become recognized in patients' examination. That means that the process has switched to the second level of its development, and the moment of this «switch» depends only upon the sensitiveness of the applied method of examination.

The second level — gross structural — is characterized at its beginning by the bone tissue mineral density reduction diagnosed, for example, with the help of the dual photon absorption. It should be emphasized here that every bone organ possesses its own phenotypic metabolic traits (which has been exemplified by the literature of the last decade), that's why the area of the mineral density decrease depends upon the processes which have caused these changes. With the accumulation of the ultrastructural shifts there appear roentgenologically verified signs. Roentgenography and ultrasound osteodensitometry belong to the methods of the second level which cannot evaluate the character of slight changes.

Treatment should aim at the stabilization of the structure of the dimensional-temporal function organization of the whole body. The most promising are the methods of adaptational medicine using weak stress factors. The attempts to apply for treatment purposes regulators enhancing the activity of the bone tissue mineralization mechanisms are made under the conditions of marked changes in its structure, and the effect achieved with them is closer to calcinosis than to mineralization (analogous to the process of fibrochodral callus calcification during the reparative osteogenesis).

The most promising lines in research concerning the pathogenesis of the osteoporotic change development in the structure of the bone tissue:

— predominant transition from the research conducted in vitro to the studies of morpho-functional characteristics of the bone tissue in vivo,

— evaluation of the organic matrix ultrastructure, including the distribution of the positional regulators in it, in connection with the factors causing osteoporotic changes;

— study of the character of the mineral structure distribution alongside with the organic matrix ultrastructure changes;

— definition of the role of different components of the organic matrix as crystallization centres;

— estimation of the unfluence of the extracellular matrix ultrastructure over the adaptational potency of the cells of the osteocyte row;

— study of the influence of factors (including adaptational methods of treatment — pyrogenal injections, normobaric and hypobaric hypoxia) improving the dimensional-temporal organization of the body functions in respect of the bone matrix structure optimisation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 33 с.
2. Аврунин А. С. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование)/А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. М. Смирнов и др.//Травматол. и ортопед. России. — 1994. — N 2. — С. 111—120.
3. Аврунин А. С., Абелева Г. М. О возможности неспецифической подготовки больных к плановым оперативным вмешательствам (некоторые соображения, основывающиеся на анализе литературы)//Травматол. и ортопед. России. — 1994. — N 1. — С. 134—146.
4. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. Обмен фосфатов минерального матрикса интактных костей после единичных и множественных переломов//Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1992. — N 3. — С. 322—324.
5. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Этапы и стадии восстановления динамического равновесия в организме при нарушении целостности длинных трубчатых костей (экспериментально-теоретическое исследование)//Травматол. и ортопед. России. — 1995. — N 4. — С. 46—52.
6. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Хронологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости (Сообщение I)//Анналы травматол. и ортопед. — 1997. — N 3—4. — Р. 31—35.
7. Андреева Л. И., Иванова Л. И., Титова М. В., Петрова В. С. Биохимические механизмы апоптоза//Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996. — С. 51—71.
8. Беневоленская Л. И. Распространенность остеопороза позвоночника в популяционной выборке г. Москвы//Первый Российский симпозиум по остеопорозу/Тезисы лекций и докладов. — М., 1995. — С. 11—14 с.

9. *Виноградова Т. П.* Анатомия кости // БМИ Т. 11—М., 1979 — С. 444—446.
10. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека. — М.: Медицина, 1969. — 602 с.
11. *Карпищенко А. И.* и др. Стресс, белки теплового шока и апоптоз / А. И. Карпищенко, В. Л. Пастушков, Н. П. Михалева, и др. // Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996. — С. 149—157.
12. *Королюк И. П.* Клиническое значение и лучевая диагностика остеопороза // Старшее поколение. — 1997. — N 2. — С. 32—35.
13. *Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А.* Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М.: Медицина, 1996. — 207 с.
14. *Лебедев Д. А.* Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма // Успехи совр. биол. — 1979. — Т. 88, N 4 — С. 36—39.
15. *Новожилов А. П., Плужников Н. Н., Новиков В. С.* Механизмы клеточной смерти: проблемы и перспективы // Программированная клеточная гибель. — СПб, 1996. — С. 9—29.
16. *Ньюмен У., Ньюмен М.* Минеральный матрикс кости. — М.: Иностранная литература, 1961. — 270 с.
17. *Омельяненко Н. П.* Интерстициальное пространство костного вещества (в компактной костной ткани). Формирование волокнистых структур в костном матриксе регенерата // Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М., 1996. — С. 13—20.
18. *Панина Л. Е., Маянская Н. Н.* Лизосомы, их роль в адаптации и восстановлении. — Новосибирск: Наука, 1987. — 198 с.
19. *Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И.* Анатомия человека. — Л.: Медицина, 1974. — 671 с.
20. *Прохончуков А. А., Жижина Н. А., Тигронян Р. А.* Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии // Проблемы космической биологии. Т. 49. — М.; Наука, 1984. — 200 с.
21. *Ревелл П. А.* Патология кости. — М.: Медицина, 1993. — 267 с.
22. *Северин М. В., Юшков Б. Г., Ястребов А. П.* Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. — Екатеринбург: изд-во УрГМИ, 1993. — 185 с.
23. *Слуцкий Л. И., Севастьянова Н. А.* Органический матрикс кости: новые биохимические данные // Ортопед., травматол. — 1986. — N 8. С. 69—78.
24. *Суханов А. В., Аврунин А. С., Корнилов Н. В.* Перестройка костной ткани после нарушения целостности костей // Морфология. — 1997. — N 6. С. 82—87.
25. *Суханов А. В., Корнилов Н. В., Назаров И. А., Аврунин А. С.* Математическое моделирование процесса перестройки биоминеральных структур кортикального слоя бедренной кости

при нарушении ее целостности//Сборник материалов конференции «Биоминералогия и медицинская экология». — Луцк, 1995. — С. 110—112.

26. *Финеан Дж, Колмэн Р., Митчелл Р.* Мембраны и их функции в клетке. — М.: Мир, 1977. — 200 с.

27. *Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз. — М.: Медицина, 1995. — 299 с.

28. *Фриденштейн А. Я.* Возможная роль стволовых остеогенных клеток костного мозга в остеопорозе//Первый Российский симпозиум по остеопорозу/Тезисы лекций и докладов. — М., 1995. — С. 61-62 с.

29. *Хит Д., Маркс С. Дж.* Нарушение обмена кальция. — М.: Медицина, 1985. — 334 с.

30. *Хэм А., Кормак Д.* Костная ткань//Гистология. Т. 3. — М., 1983. — С. 19—131.

31. *Циган В. Н.* и др. Роль апоптоза в патогенезе и лечении заболеваний/В. Н. Циган, Д. В. Булавин, А. Т. Марьянович др//Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996. — С. 105—120.

32. *Aarden E., Burger E., Nijweide P.* Function of osteocytes in bone//J. Cell Biochem. — 1994. — V. 55, N 3. — P. 287—299.

33. *Aarden E. et al.* Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro/E. Aarden, P. Nijweide, A. van der Plas et al.//Bone. — 1996. — V. 18, N 4. — P. 305—313.

34. *Avrunin A., Komilov N., Sukhanov A., Parshin V.* The coordination of mineral matrix remodelling in different skeletal sites after an isolated femoral fracture//SICOT-96. — Amsterdam, 1996. — P.676.

35. *Baron R.* Molecular mechanisms of bone resorption //Acta Orthop Scand. — 1995. — V. 66, Suppl. 266. — P. 66-76.

36. *Baud C., Aulk E.* Osteocyte differential count in normal human alveolarbone//Acta Anat. — 1971.-V. 78, N 3. — P. 321—327.

37. *Baylink D., Wergedal J.* Bone formation by osteocytes//Am. J. Physiol. — 1971. — V. 221, N 3. — P. 669—678.

38. *Becker A. et al.* Differences in bone mineral density during long-termglucocorticoid therapy/A. Becker, E. Komely, R. Santen et al./World Congress on Osteoporosis. (Abstracts-on-disk). — Amsterdam, 1996.

39. *Bernard B. A.* C^{++} binding alcalin phosphatase in mechanism of calcification//Calcium regulation and bone metabolism. Basis and clinical aspects. — 1987. — V. 9. — P. — 413—418.

40. *Bonucci E.* The organic-inorganic relationships in bone matrix undergoing osteoclastic resorption //Calcif. Tiss. Res. — 1974. — V. 16, N 1. — P. 13—36.

41. *Bonucci E.* New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts//Clin. Orthop. — 1981. — N 158. — P. 252—269.

42. *Bonucci E., Silvestrini G.* Ultrastructure of the organic matrix of embryonic avian bone after en bloc reaction with various elec-

tron-dense 'stains'//Acta Anat. — 1996. — V. 156, N 1. — P. 22—33.

43. *Bresford J.* Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow//Clin. Orthop. — 1989. — N 240. — P. 270—280.

44. *Buckwalter J.* et al. Bone biology (Part II. Formation, form, modelling, remodelling and regulation of cell function)/ J. Buckwalter, M. Glincher, R. Cooper et al.//J. Bone Jt. Surgery. — 1995. — V. 77-A, N 8. — P. 1276-1289.

45. *Canalis E.* Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae//Endocrinology. — 1983 — V. 112, N 3 — P. 931—939.

46. *Caverzasio J., Bonjour J.* Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism//Kidney Int. — 1996. — V. 49, N 4. — P. 975—980.

47. *Chole R.A.* Differential osteoclast activation in endochondral and intramembranous bone//Ann. Otol., Rhinol., Laryngol. — 1993. — V. 102, N 8 (Pt 1). — P. 616—619.

48. *Cohen J., Harris W.* The three dimensional anatomy of haversian systems//J. Bone Jt. Surgery. — 1958. — V. 40-A, N 4. — P. 419-434.

49. *Cooper R., Milgram J., Robinson R.* Morphology of the osteon. An electron microscopic study.//J. Bone Jt. Surgery. — 1966. — V. 48-A, N 10. — P. 1239—1271.

50. *Grippes B.* et al. Antibody to beta 3 integrin inhibits osteoclast-mediated bone resorption in the thyroparathyroidectomized rat/B. Grippes, V. Engleman, S. Settle et al.//Endocrinology. — 1996. — V. 137, N 3. — P. 918-924.

51. *Dean d.* et al. Matrix vesicles produced by osteoblast-like cells in culture become significantly enriched in proteoglycan-degrading metalloproteinases after addition of beta-glycerophosphate and ascorbic acid/D. Dean, Z. Schwartz, L. Bonewald et al. //Calcif. Tiss. Int. — 1994. — V. 54, N 5. — P. 399—408.

52. *Dietrich J.* et al. Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro/J. Dietrich, E. Canalis, D. Maina et al.//Endocrinology. — 1979. — V. 104, N 3. — P. 715—721.

53. *Dunstan C., Somers N., Evans R.* Osteocyte death and hip fracture//Calcif. Tiss. Int. — 1993. — V. 53, Suppl. I. — P. S 113—S 117.

54. *Elmardi A., Katchburian M., Katchburian E.* Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption//Calcif. Tiss. Int. — 1990. — V. 46, N 4. — P. 239—45.

55. *Engel J.* et al. Calcium binding domains and calcium-induced conformational transition of SPARC/BM-40/ osteonectin, an extracellular glycoproteins expressed in mineralized and nonmineralized tissues/ J. Engel, W. Taylor, M. Paulsson et al.//Biochemistry. — 1987. — V. 26, N 22. — P. 6958—6965.

56. Everts V., Hoeben K., Beertsen W. The release of tissue inhibitor of metalloproteinases by calvarial bone explants and its immunolocalization//Bone Miner. — 1993. — V. 22, N 1. — P. 43—55.

57. Eyres K., Kanis J. Bone loss after tibial fracture//J. Bone Jt. Surgery. — 1995. — V. 77-B, N 3. — P. 473 — 478.

58. Fiorelli G. et al. Characterization and function of the receptor for IGF-T in human preosteoclastic cells/G. Fiorelli, L. Formigli, S. Zecchi-Orlandini et al.// Bone. — 1996. — V. 18, N 3. — P. 269—276.

59. Fisher L., Termine J. Noncollagenous proteins influencing the local mechanisms of calcification//Clin. Orthop. — 1985. — N 200. — P. 362—385.

60. Fratzl P. et al. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering/P. Fratzl, N. Fratzl-Zelman, K. Klaushofer et al.//Calcif. Tiss. Int. — 1991. — V. 48, N 6. — P. 407—413.

61. Frost H. Mathematical elements of lamella bone remodeling. — Springfield: Thomas books, 1964. — 127 p.

62. Fujisawa R., Nodasaka Y., Kuboki Y. Further characterization of interaction between bone sialoprotein and collagen //Calcif Tiss. Int. — 1995. — V. 56, N 2. — P. 140—144.

63. Fuller K., Owens J., Chambers T. Macrophage inflammatory protein-1 alpha and IL-8 stimulate the motility but suppress the resorption of isolated rat osteoclasts//J. Immunol. — 1995. — V. 154, N 11. — P. 6065—6072.

64. Hall D. A. [1970] — цит. по Лаврищевой Г. И., Оноприенко Г. А., 1996.

65. Hall T. A reappraisal of the effect of extracellular calcium on osteoclastic bone resorption// Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — V. 202, N 1.- — P. 456—562.

66. Hall T. et al. The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption/T. Hall, M. Schaeublin, H. Jeker et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — V. 207, N 1. — P. 280—287.

67. Hancox N. The osteoclast// The Biochemistry and Physiology of Bone. V.I-Lond.-N.-Y., 1972. — P. 45—67.

68. Hardy A. Demineralized bone matrix-induced osteogenesis//Clin. Orthop. — 1984. — N 188. — P. 239—246.

69. Harris W., Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease //New Engl. J. Med. — 1969. — V. 280, N 4. — P. 193—202.

70. Herring G. Methods for the study of glycoproteins and proteoglycans of bone using bacterial collagenase. Determination of bone sialoprotein and chondroitin sulfate//Calcif. Tiss. Res. — 1977. — V. 24, N 1. — P. 29—36.

71. Holland P. et al. In vivo expression of mRNA for the Ca-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by in situ hybridi-

zation/P. Holland, S. Harpes., J. McVey et al.//J. Cell Biol. — 1987. — V. 105, N 1. — P. 473—478.

72. *Hu D., Hoyer J., Smith J.* Ca⁺ suppresses cell adhesion to osteopontin by attenuating binding affinity for integrin alpha v beta 3//J. Biol. Chem.- 1995. — V. 270, N 17. — P. 9917—9925.

73. *Hughes D.* et al. Integrin expression in primary bone and cartilage tumors/D. Hughes, D. Salter., J. Godolphin et al. — J. Pathol. — 1993. — V. 170, Suppl. 412A. — P. 1993.

74. *Hultenby K.* et al. Ultrastructural immunolocalization of osteopontin in metaphyseal and cortical bone/ K. Hultenby, F. Reinholt, A. Oldberg et al.//Matrix. — 1991. — V. 11, N 3. — P. 206—213.

75. *Johnsson M., Nancollas G.* The role of brushite and dicalcium phosphate dihydrate in apatite formation//Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 1992. — V. 3, N 1. — P. 61—82.

76. *Judd J., Kremer M., Oursler M.* Age dependence of estrogen responsiveness//Calcif Tiss. Int. — 1995. — V. 56, Suppl 1. — P. S25—S26.

77. *Kasperk C.* et al. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro/ C. Kasperk, U. Schneider, F. Niethard, et al.//Calcif. Tiss. Int. — 1995. — V. 57, N 2 — P. 120—124.

78. *Kawaguchi H.* et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism/H. Kawaguchi, C. Pilbeam, J. Harrison et al.//Clin Orthop. — 1995. — N 313. — P. 36—46.

79. *Komilov N., Avrunin A., Sukhanov A., Parshin V.* Mineral matrix remodelling in intact bones during fracture healing//World Congress on Osteoporosis (Abstracts-on-disk). — Amsterdam, 1996,

80. *Lee M.* et al. Ultrastructural characterization of preosteoclasts derived from bone marrow progenitors stimulated by osteoclast colony stimulating factor/M. Lee, M. Jonas, J. Lottsfeldt et al.//Anat. Rec. — 1996. — V. 246, N 2. — P. 176 — 184.

81. *Loegering D., Bonin M., Smith J.* Effect of exercise, hypoxia, and epinephrine on lysosomes and plasma enzymes//Exp. a. Mol. Pathol. — 1975. — V. 22, N 22. — P. 242—251.

82. *Maejima-Ikeda A.* et al. Chick osteocyte-derived protein inhibits osteoclastic bone resorption/ A. Maejima-Ikeda, M. Aoki, K. Tsuritani et al.//Biochem. J. — 1997. — V. 322 (Pt 1). — P. 245—250.

83. *Mason D., Hillam R., Skerry T.* Constitutive in vivo mRNA expression by osteocytes of beta-actin, osteocalcin, connexin-43, IGF-I, c-fos and c-jun, but not TNF-alpha nor tartrate-resistant acid phosphatase//J. Bone Miner. Res.-1996.-V. 11, N 3.-P. 350—357.

84. *Mayer H., Scutt A., Ankenbauer T.* Subtle differences in the mitogenic effects of recombinant human bone morphogenetic proteins-2 to 7 on DNA synthesis on primary bone-forming cells and identification of BMP-2/4receptor//Calsif Tiss. Int. — 1996. — V. 58, N 1. — P. 249—255.

85. Meller Y. et al. Parathormon, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients/Y. Meller, R. Kestenbaum, S. Shany et al.//Clin.Orthop. — 1985. — N 199. — P. 272—277.

86. Monah S., Baylink D. Bone growth factors//Clin. Orthop. — 1991. — N 263. — P. 30-48.

87. Mundy G. et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells/G. Mundy, B. Boyce, Hughes E. et al.//Bone. — 1995. — V. 17, N 2 (Suppl). — P. 71S—75S.

88. Nesbitt S., Horton M. Trafficking of matrix collagens through bone resorbing osteoclasts//Science. — 1997. — V. 276, N 5310. — P. 266—269.

89. Ongphiphadhanakul B. et al. Etidronate inhibits the thyroid hormone induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function/B. Ongphiphadhanakul, L. Jenis, L. Braverman et al.//Endocrinology. — 1993. — V. 133, N 6. — P. 2502—2507.

90. Onoe Y. et al. IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts/Y. Onoe, C. Miyaura, T. Kaminakayashiki et al.//J. Immunol. — 1996. — V. 156, N 2. — P. 758—764.

91. Papapoulos S. Glucocorticoids-induced osteoporosis//World Congress on Osteoporosis (Abstracts-on-disk). — Amsterdam, 1996.

92. Parfitt A. Bone age, mineral density, and fatigue damage//Calcif. Tiss. Int. — 1993. — V. 53, Suppl. I. — P. S82—S86.

93. Pinto M. et al. Age-related changes in composition and Ca^{++} — binding capacity of canine cortical bone extracts/ M. Pinto, J. Gorski, J. Penniston et al.//Am. J. Physiol. — 1988. — V. 255, N 1 (Pt 2). — P. H1 01-H1 10.

94. Reeve J. et al. Bone remodelling in hip fracture/J. Reeve, J. Zanelli, N. Garrahanetal.//Calcif. Tiss. Int. — 1993.-V 53, Suppl. 1.—P. S108—S112.

95. Rey C. et al. The carbonate environment in bone mineral: a resolution enhanced. Fourier transform infrared spectroscopy study/ C. Rey, B. Collins, T. Goehl et al.//Calcif. Tiss. Int. — 1989. — V. 45, N 2. — P. 157—164.

96. Roach H. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralisation and resorption// Cell Biol. Int. — 1994. -V. 18, N 6. — P. 617-628.

97. Robertson D. et al. Microdensitometry as a clinical tool for diagnosis the progress of fracture healing/D. Robertson, D. Smith, S. Das et al.//J. Oral. Surg. — 1980. — V. 38, N 5 — P. 740—743.

98. Robinson R. The significance of phosphoric esters in metabolism. — 1932. — 47 p.

99. Roodman G. Role of cytokines in the regulation of bone resorption//Calcif. Tiss. Int.- 1993. — V. 53, Suppl. I. — P. S94—S98.

100. *Sauren Y.* et al. An electron microscopic study on the presence of proteoglycans in the mineralized matrix of rat and human compact lamellar bone/ Y. Sauren, R. Mieremet, C. Groot et al.//Anat. Rec. — 1992. — V. 232, N 1. — p. 36—44.

101. *Scheven B.* et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro; modulation by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/B. Scheven, J. Maaikje, V. Veen et al.//J. Bone Miner. Res. — 1995. — V. 10, N 6. — P. 874—880.

102. *Sela J.* et al. The effect of bone injury on extracellular matrix vesicle proliferation and mineral formation /J. Sela, Z. Schwartz, D. Amir et al.//Bone Miner. — 1992. — V. 17, N 2. — P. 163—167.

103. *Shankar G.* et al. Structural determinants of calcium signaling by ROD peptides in rat osteoclasts: integrin-dependent and -independent actions/G. Shankar, T. Gadek, D. Burdick et al.//Exp. Cell Res. — 1995. — V. 219, N 2. — P. 364 — 371.

104. *Singh I.* The architecture of cancellous bone//J. Anat. — 1978. — V. 127, Pt 2. — P. 305—310.

105. *Slater M.* et al. Modulation of growth factor incorporation into ECM of human osteoblast-like cells in vitro by 17 beta-estradiol/M. Slater, J. Patava, K. Kingham et al.//Am. J. Physiol. — 1994. — V. 267, N 6 (Pt 1). — P. E990—E1001.

106. *Stein H.* et al. A new method of measuring bone density in the lower tibia of normal and postinjury limbs/H. Stein, S. Sabato, I. Leichter et al.//Clin. Orthop. — 1983.-N 174. — P. 181—186.

107. *Suda N., Morita I., Kuroda T.* Participation of oxidative stress in the process of osteoclast differentiation//Biochim. Biophys. Acta. — 1993. — V. 1157, N 3.-P. 318—323.

108. *Sumpath T.* et al. Bovine osteogenic protein is composed of dimers of OP-I and BMP-2A, two members of the transforming growth factor β superfamily/T. Sumpath, J. Coughlin, R. Whestone et al.//J. Biol. Chem. — 1990. — V. 265, N 32. — P. 13198—13205.

109. *Suwanwalaikorn S.* et al. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thyroid hormone localized by in situ hybridization/S. Suwanwalaikorn, M. Van Auken, M. Kang et al.//Am. J. Physiol. — 1997. — V. 272, N 2 (Pt 1). — P. E212—E216.

110. *Vaes G.* Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption //Clin. Orthop. — 1988. — N. 231. — P.239—271.

111. *Vitali P.* Osteocytic activity // Clin. Orthop. — 1968. — N 56. — P. 213—226.

112. *Wichmann M., Arnoczky S., DeMaso C.* Depressed osteoblast activity and increased osteocyte necrosis after closed bone fracture and hemorrhagic shock//J. Trauma. — 1996. — V. 41, N 4. — P. 628—633.

А. С. АВРУНИН, Н. В. КОРНИЛОВ, А. В. СУХАНОВ,
В. Г. ЕМЕЛЬЯНОВ

ФОРМИРОВАНИЕ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ СДВИГОВ В СТРУКТУРЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

(КОСТНЫЕ ОРГАНЫ,
СТРУКТУРА КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ,
КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОПОРОЗА,
ЕГО ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ)

CONTENTS

Preface	6
Introduction	8
Chapter 1. BONE TISSUE	11
1.1. Bone tissue cells	11
1.2. Bone matrix	12
1.2.1. Organic matrix	13
1.2.2. Mineral matrix	15
Chapter 2. BONE ORGANS	20
2.1. Metabolic individuality of bone organs	22
Chapter 3. BONE TISSUE REMODELLING	26
3.1. Osteocytic remodelling	27
3.2. Osteoblastic-osteoclastic remodelling	27
3.2.1. Formation of active remodelling loci	28
3.2.2. Bone matrix resorption	30
3.2.3. Organic matrix formation	32
3.2.4. Mineral matrix formation	34
Chapter 4. OSTEOPOROSIS	37
4.1. General facts	37
4.2. Pathogenesis	39
4.2.1. Mechanical tension influence	39
4.2.2. Neuro-humoral and other influences	40
4.2.3. Change formation in bone matrix structure in the process of osteoblastic-osteoclastic remodelling	41
4.2.3.1. Bone tissue structure disturbances caused by osteo- clasts	41
4.2.3.2. Bone tissue structure changes caused by osteoblasts	42
4.2.4. Autoregulating mechanism of reproduction and accumu- lation of bone matrix structure changes	43
4.3. Definition of osteoporosis	44
Chapter 5. DIAGNOSIS OF BONE TISSUE STRUCTURE CHANGES	45
5.1. Direct methods	45
5.2. Indirect methods	46
5.2.1. Blood analysis	46
5.2.2. Urine analysis	47
Chapter 6. PRINCIPLES OF OSTEOPOROSIS TREATMENT	48
Conclusion	55
Literature	60

ПРЕДИСЛОВИЕ

Стало уже банальным говорить об эпидемии остеопороза в связи с ростом продолжительности жизни людей и предвещать ее угрожающие последствия для населения преимущественно развитых стран в XXI веке. Расходы, связанные с лечением переломов, обусловленных снижением содержания минералов в кости, особенно поврежденных проксимального отдела бедра и позвоночника, ложатся тяжелым бременем на экономику этих государств. Так, по данным ВОЗ в 1990 г. 1,7 миллиона людей на земном шаре получили перелом шейки или вертельной области бедренной кости, причем около 95% из них миновали 50-летний рубеж. Прогнозируется неуклонный рост частоты этих травм, что требует разработки специальной системы медицинской и социальной помощи пострадавшим. Несметные суммы тратятся на создание и производство фармакологических препаратов, которые позволили бы замедлить процесс развития остеопороза и тем самым уменьшить его последствия. Однако реальных успехов в этом направлении не достигнуто.

Ознакомившись с этой относительно небольшой по объему книгой, читатель поймет, что дальнейшие поиски таких средств по своей сути бесперспективны. Клиницисты привыкли ошибочно трактовать остеопороз как самостоятельное заболевание, приводящее к повышенной ломкости кости, на которую и следует воздействовать, а не как синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме в целом метаболические сдвиги любой этиологии. Поэтому до сих пор, как справедливо замечают авторы, лечат болезнь, а не больного, не достигая сколь либо заметных результатов.

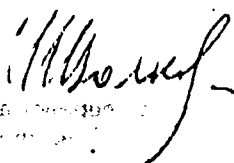
Авторский коллектив, основываясь на данных собственных многолетних исследований и на критическом анализе обширной литературы, сумел обоснованно сломать сложившиеся представления, абсолютно по-новому взглянув на патогенез остеопоротического синдрома. Согласно предлагаемой концепции в костной ткани под влиянием изменения метаболизма и нейрогуморальной регуляции формируются структурные сдвиги, которые не исчезают после прекращения воздействия этиологического фактора, а воспроизводятся в процессе ремоделирования под влиянием ауторе-

гуляторного механизма В результате происходит постепенное накопление отклонений на ультраструктурном уровне, которые со временем начинают проявляться клинически.

Соответственно и лечение остеопороза должно быть направлено на снижение выраженности метаболических сдвигов в организме, обусловленных основным заболеванием. Весьма перспективным в плане замедления развития возрастного остеопороза представляется использование слабых стрессогенных воздействий с целью оптимизации пространственно-временной организации функций, повышение адаптационных возможностей не только костных структур, но и всего организма.

Конечно, проблема остеопороза требует дальнейшего изучения. Хочется надеяться, что и теоретики, и клиницисты найдут в этой книге немало полезного и сумеют развить далее некоторые из выдвигаемых в ней гипотез.

Лауреат Гос. премии,
академик РАМН, проф.



М. В. Волков

Несмотря на то, что впервые картина остеопороза описана Rommer в 1885 г. [Франке Ю., Рунге Г., 1995], интерес к данной патологии существенно возрос только после 1960 г., причем преимущественно в государствах Европы и Северной Америки. Это есть в экономически наиболее развитых странах мира. Улучшение условий жизни в этих странах способствовало увеличению среди населения доли пожилых людей, а, значит, и лиц, страдающих остеопорозом, в результате чего стало непрерывно расти число пострадавших с переломами, возникшими в связи с повышением ломкости костей на фоне остеопоротических нарушений их структуры.

Высокие затраты на лечение данного контингента больных привели к пониманию необходимости решения социально-экономической стороны проблемы травматизма, связанного с остеопорозом. Именно это не только стимулировало исследования в данной области, но и определило их характер и направление, когда экономические задачи подменили медицинские, и во главу угла было поставлено лечение остеопороза, а не основной причины, приведшей к его развитию. Потребность в «идеологическом обосновании» подобного подхода, который соответствует принципу «лечить болезнь, а не больного», способствовала тому, что ведущие специалисты и эксперты ВОЗ выделяют в данной патологии отдельные нозологические единицы. В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКБ-10) в разделе (класс XIII) «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M00-M99) имеется блок (M80-M94) «Остеопатии и хондропатии» с подразделом (M80-M85) «Нарушения плотности и структуры кости»:

M80 — Остеопороз с патологическим переломом (включены остеопоротическое разрушение и заклинивание позвонка)

M80.0 — Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом

M80.1 — Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников;

M80.2 — Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью;

- M80.3** — Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике;
- M80.4** — Лекарственный остеопороз с патологическим переломом (при необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин, класс XX);
- M80.5** — Идиопатический остеопороз с патологическим переломом;
- M80.8** — Другой остеопороз с патологическим переломом;
- M80.9** — Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.
- M81** — Остеопороз без патологического перелома
- M81.0** — Постменопаузальный остеопороз;
- M81.1** — Остеопороз после удаления яичников;
- M81.2** — Остеопороз, вызванный обездвиженностью;
- M81.3** — Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания;
- M81.4** — Лекарственный остеопороз (при необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин, класс XX);
- M81.5** — Идиопатический остеопороз;
- M81.6** — Локализованный остеопороз [Лекена];
- M81.8** — Другие остеопорозы (старческий остеопороз);
- M81.9** — Остеопороз неуточненный;
- M82** — Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках
- M82.0** — Остеопороз при множественном миеломатозе (C90.0);
- M82.1** — Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00—E34);
- M82.8** — Остеопороз при других болезнях, классифицированных в других рубриках.
- M83** — Остеомаляция у взрослых (исключены:
 — остеомаляция;
 — детская и юношеская (E55.0);
 — витамин-D-резистентная (E83.3),
 — почечная остеодистрофия (N25.0);
 — рахит (активный) (E55.0);
 — последствия (E64.3);
- M83.0** — Послеродовая остеомаляция;
- M83.1** — Старческая остеомаляция;
- M83.2** — Остеомаляция вследствие нарушения всасывания (постхирургическая остеомаляция у взрослых вследствие нарушения всасывания);
- M83.3** — Остеомаляция у взрослых вследствие недостаточности питания;

M83.4 — Костная болезнь, связанная с алюминием;

M83.5 — Другие лекарственные остеомалации у взрослых (при необходимости идентифицировать лекарственное средство используется дополнительный код внешних причин, класс XX);

M83.8 — Другая остеомалация у взрослых;

M83.9 — Остеомалация у взрослых неуточненная.

В 1990 г. на конференции по остеопорозу в Копенгагене было принято следующее определение [Беневоленская Л. И., 1995]: **остеопороз—заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости кости и как следствие этого к увеличению риска перелома.**

Большое значение для формирования представлений об «эпидемии» остеопороза имела разработка новых диагностических приборов, которые позволили начать массовое обследование пациентов с высокой степенью риска его развития. В результате установлена большая частота остеопороза у женщин, а детальное изучение динамики обмена костной ткани показало, что потеря костной массы начинается уже после 25 лет.

Согласно современным представлениям, остеопороз — один из вариантов изменения костного обмена. В основе его формирования лежат процессы ремоделирования. Поэтому авторы настоящего труда для облегчения понимания патогенеза остеопороза сочли необходимым предварительно рассмотреть структуру и особенности метаболизма костной ткани, а также процесс ее физиологической регенерации

Предлагаемая концепция разработана на основании результатов собственного многолетнего изучения метаболизма костной ткани с привлечением данных других исследователей, которые с помощью электронной микроскопии, спектрального и рентгеноструктурного анализа с одновременным использованием генетических, цитохимических, иммунологических и прочих методов представили тонкую морфо-функциональную картину процессов, протекающих в костной ткани на ультраструктурном уровне.

Глава 1. КОСТНАЯ ТКАНЬ

Костная ткань по степени дифференцировки делится на зрелую (или пластинчатую) и незрелую. Последняя формирует скелет в эмбриогенезе и характеризуется неупорядоченным расположением коллагеновых фибрилл и высокой клеточной плотностью [Хэм А., Кормак Д., 1983; Ревелл П. А., 1993]. Отличительная черта пластинчатой костной ткани — низкая клеточная плотность и упорядоченное расположение коллагеновых фибрилл, образующих пластинки [Singh, 1978]. В процессе остеогенеза масса незрелой костной ткани постепенно уменьшается, однако незначительное ее количество всегда выявляется в местах прикрепления связок и в мочке уха [Хэм А., Кормак Д., 1983]. Зрелая костная ткань является основой губчатого и компактного веществ, соотношение которых в скелете составляет 1:4 [Buckwalter et al., 1995].

Универсальность строения костной ткани основана на однотипности минимальной структурной единицы — пластинки. В компактном веществе пластинки формируют концентрические цилиндры остеонов [Cooper et al., 1966], а также располагаются на периферии кортикального слоя и между остеонами [Cohen, 1958]. В губчатом веществе они образуют трабекулы [Singh, 1978]. Как показали исследования Saugen и соавторов [1992], проведенные на ультраструктурном уровне, пластинки костной ткани крысы и человека соединены между собой «стержнями», состоящими из протеогликанов.

1.1. Клетки костной ткани

Клетки костной ткани подразделяют на две группы [Buckwalter et al., 1995]:

— клетки остеобластного ряда: преостеобласты, остеобласты, остеоциты;

— клетки моноцитарного ряда: остеокласты.

Клетки костной ткани, костномозговые по своему происхождению, принадлежат к разным клеточным линиям, не имеющим во взрослом организме общих предшественников. Каждая из этих линий снабжена собственными стволовыми клетками — соответственно стволовыми гемопоэтическими, которые подробно изучены, и стволовыми остеогенными, которые были идентифицированы

сравнительно недавно и исследованы гораздо меньше [Фриденштейн А. Я., 1995].

А. Хэм и Д. Кормак [1983], Bresford [1989], П. А. Ревелл [1993] выделяют следующие основные функциональные свойства каждого вида клеток:

— *преостеобласты* (камбиальные клетки) служат источником остеобластов;

— *остеобласты* синтезируют основную массу органического матрикса;

— *остеоциты* формируют единую сеть костного органа, по которой осуществляется перемещение регуляторов, ионов, метаболитов и т. д.;

— *остеокласты* резорбируют костный матрикс.

1.2. Костный матрикс

Костный матрикс (межклеточное вещество) составляет около 90% костной ткани и условно делится на органический и минеральный [Buckwalter et al., 1995]. Существуют две противоположные точки зрения о стабильности его структуры. Первая, основанная преимущественно на результатах клинико-рентгенологических наблюдений, рассматривает структуру костного матрикса как высоко стабильную, что проявляется относительно малыми ее изменениями (в том числе и под влиянием различных лечебных факторов) в течение длительных временных интервалов (месяцы). Вторая базируется на данных высокочувствительных морфо-функциональных исследований с использованием гистологических, иммунохимических, радионуклидных, генетических и других методов. Согласно ей обменные процессы в костном матриксе высоко активны. Это подтверждается, например, тем, что в год замещается до 11% кортикального слоя трубчатых костей и до 44% — ребер [Harris, Nealey, 1969]. Изучая скорость метаболизма костной ткани, Reeve с соавторами [1993] совместили радионуклидное исследование с использованием ^{85}Sr и определение минеральной плотности двухфотонной абсорбциометрией для контроля за формированием кости и ее резорбцией в области шейки бедра. Они показали, что за год в норме обновляется в среднем около 8% костной ткани. Согласно нашим данным, полученным в эксперименте, величина показателей метаболизма колеблется с цирка-септанной (недельной) периодичностью. Средние значения амплитуды колебаний содержания фосфатов минерального матрикса в кортикальном слое диафиза длинных костей составляют 2%, скорости их обмена между кровью и минеральным матриксом — 1%, толщины кортикального слоя на рентгенограмме — 5%, его оптической плотности — 19%.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что стабильность макроструктуры костного матрикса на фоне выраженной регенеративной активности свидетельствует о том, что воспроиз-

ведение костной ткани происходит в рамках существующей макроструктуры и требуются дополнительные, достаточно сильные воздействия физического или нейрогуморального характера (внешние по отношению к костному органу), чтобы вызвать клинически выявляемые изменения в его структуре.

1.2.1. Органический матрикс

Органический матрикс — очень сложная, многокомпонентная, постоянно обновляющаяся структура. Ее основой являются коллагеновые белки, которые составляют до 88% общей массы [Слущкий Л. И., Севастьянова Н. А., 1986]. Кроме этого, здесь присутствуют неколлагеновые матриксные белки, остеоонектин, остеопонин, остеокальцин, матриксный *Gla*-протеин, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, фактор роста тромбоцитов, колонии стимулирующий фактор роста и т. д., являющиеся позиционными регуляторами, а также определяются протеогликаны и другие органические компоненты [Engel et al., 1987; Holland et al., 1987].

Органический матрикс выполняет не только опорную, но и регуляторную функцию. Коллагеновая структура — фиксированный медиатор, который служит позиционным ориентиром для клеток, влияя на их метаболизм и дифференцировку [Лебедев Д. А., 1979]. Аналогичную функцию несут и входящие в его состав позиционные регуляторы [Hardy, 1984; Fisher, Termine, 1985; Engel et al., 1987; Holland et al., 1987; Sumpath et al., 1990; Monah, Baylink, 1991; Mayer et al., 1996] неравномерно распределяющиеся во внеклеточном костном матриксе. Например, остеоонтин в основном встречается во вновь синтезированной минерализованной костной ткани вблизи остеобластов и в зоне остеоцитарных лакун. Его сфокусированное локальное накопление отмечено также в зоне клеточно-остеоидных контактов [Hultenby et al., 1991]. Остеокальцин распределен в костной ткани хаотично в отличие от инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, фактора трансформации 1 бета и основного фактора роста фибробластов, которые локализируются совместно [Slater et al., 1994]. Костный сиалопротеин расположен внутри межфибриллярных отверстий и регулирует в них начало кальцификации [Fujisawa et al., 1995].

Тем не менее, как отмечают Bonucci и Silvestrini [1996], морфологическое распределение неколлагеновых белков в матриксе костей известно плохо, так как, с одной стороны, их количество зависит от типа кости, а с другой, их трудно распознать под электронным микроскопом. Эти авторы установили, что образующаяся костная ткань содержит больше межфибриллярного неколлагенового материала, чем пластинчатая кость, а минерализация органического матрикса связана с неколлагеновыми белками.

Можно выделить быстрые и медленные изменения ультраструктуры органического матрикса. Первые вызваны влиянием внешних по отношению к костному органу факторов (физическими и

нейрогуморальными нагрузками, заболеваниями, действием экстремальных факторов и так далее). Примером их развития является установленная нами в эксперименте динамика сдвигов метаболизма костной ткани, происходящих в интактных и поврежденных костях после изолированных (правой бедренной кости) и множественных (обеих бедренных и большеберцовых костей) остеотомий с одновременным интрамедуллярным остеосинтезом отломков металлическим стержнем. Оценку проводили по относительной удельной радиоактивности фосфатов, которая характеризует скорость их обмена между кровью и минеральным матриксом, содержанию фосфатов в минеральном матриксе, измерению минеральной плотности и толщины отдельных участков костей (см. рис. 1-10) [Аврунин А. С., 1996, Аврунин А. С. с соавт., 1992, 1994, 1995, 1997].

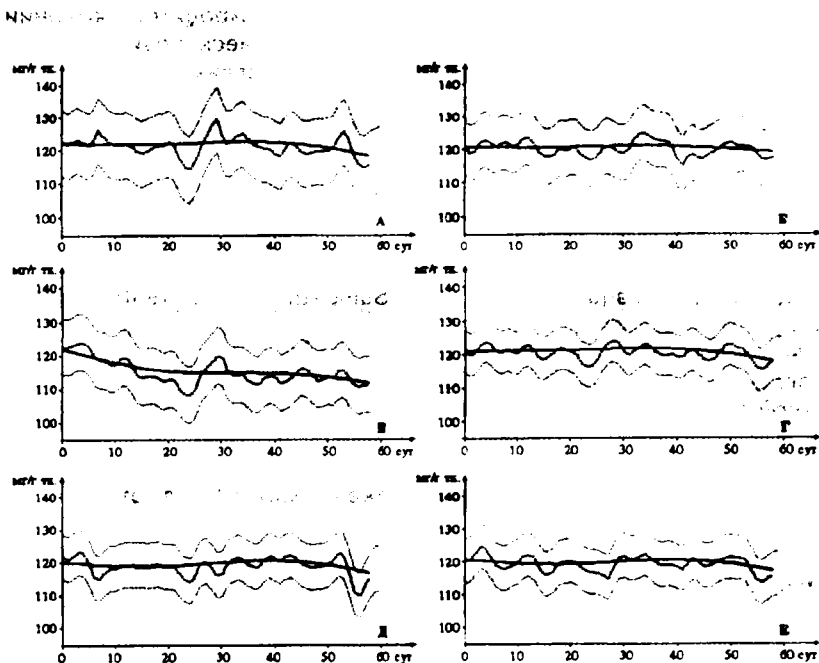


Рис. 1. Результаты математического моделирования динамики содержания фосфатов в минеральном матриксе костей после остеотомии правой бедренной кости у крыс.

По вертикальной оси — мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси — время с момента травмы в сут.

Графики: А — правая плечевая кость, Б — левая плечевая кость, В — правая бедренная кость, Г — левая бедренная кость, Д — правая большеберцовая кость, Е — левая большеберцовая кость.

Обозначения: — — — — — тренд (параметры модели $P=0,0001$),
 - - - - - сглаживающий сплайн с параметрами модели $P=0,5$,
 — — — — — полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$)

Медленные процессы зависят от возраста, представляют собой одно из проявлений метаболических сдвигов на уровне организма в целом и характеризуют его естественное старение. Рассматривать их надо как результат суммарного влияния внешних условий в течение прожитой жизни. Например, согласно данным Pinto с соавторами [1988], экстракты костной ткани молодых животных по сравнению с взрослыми более богаты белком, гексуронатом, сиаловыми кислотами, органическим фосфором и связанными сульфатами, имеют более значительный вес сухого остатка. Кроме этого, по мере увеличения возраста происходит существенное снижение связывающей способности ткани по отношению к кальцию.

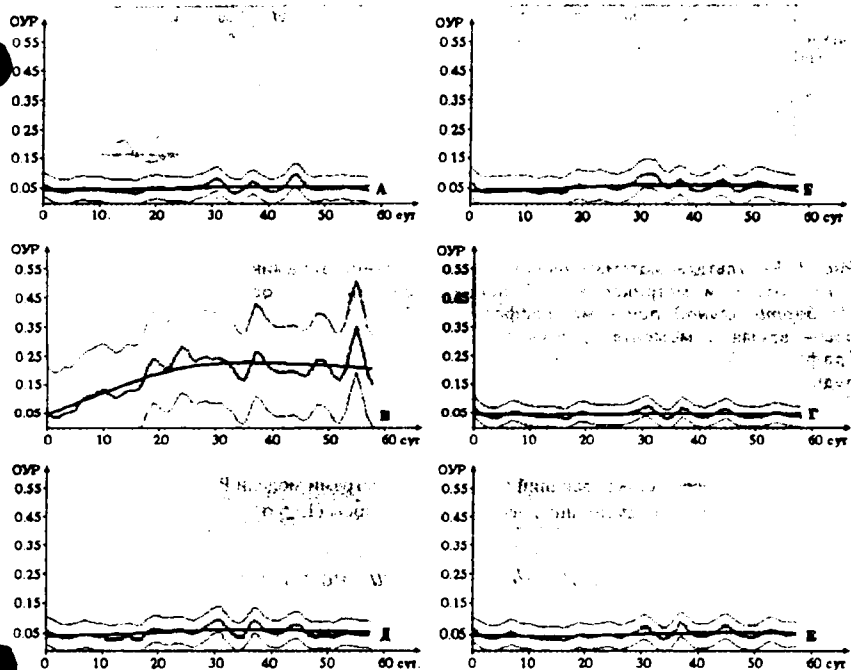


Рис. 2. Результаты математического моделирования динамики относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костей после остеотомии правой бедренной кости у крыс.

По вертикальной оси — относительная удельная радиоактивность; по горизонтальной оси — время с момента травмы в сут.

Графики: А — правая плечевая кость, Б — левая плечевая кость, В — правая бедренная кость, Г — левая бедренная кость, Д — правая большеберцовая кость, Е — левая большеберцовая кость.

Обозначения: — — — — — тренд (параметры модели $P=0,0001$).

----- - сглаживающий сплайн с параметрами модели $P=0,5$.

— — — — — полуширина доверительной полосы (1,96 σ)

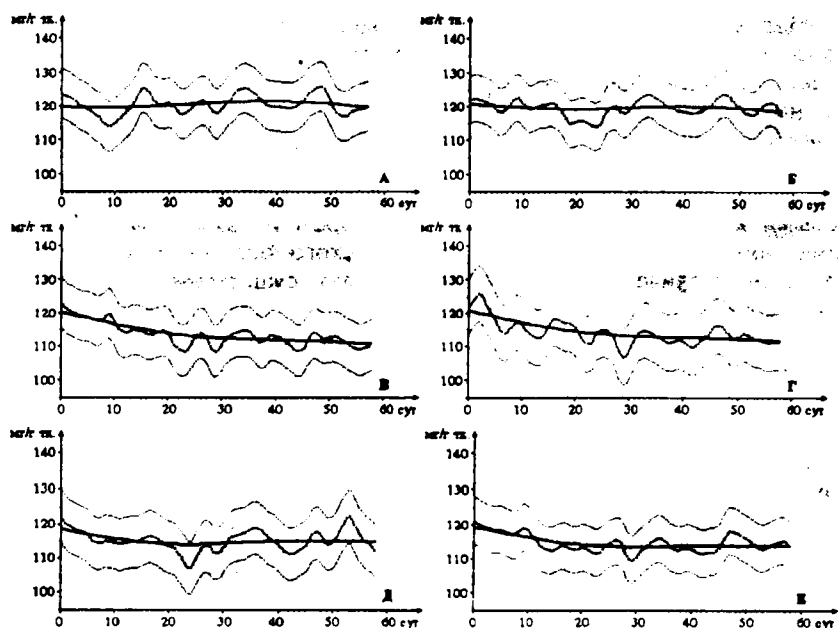


Рис. 3. Результаты математического моделирования динамики содержания фосфатов в минеральном матриксе костей после множественных остеотомий у крыс. По вертикальной оси — мг фосфатов на 1 г костной ткани; по горизонтальной оси — время с момента травмы в сут. Графики: А — правая плечевая кость, Б — левая плечевая кость, В — правая бедренная кость, Г — левая бедренная кость, Д — правая большеберцовая кость, Е — левая большеберцовая кость.

Обозначения: — — — — — тренд (параметры модели $P=0,0001$),
 — — — — — сглаживающий сплайн с параметрами модели $P=0,5$,
 - - - - - полуширина доверительной полосы ($1,96\sigma$).

1.2.2. Минеральный матрикс

Минеральный матрикс составляет около 65% массы костной ткани [Herring, 1977] и содержит порядка 98% всех неорганических веществ организма (99% кальция, 87% фосфора, 58% магния, 46% натрия и 20% микроэлементов) [Прохончуков А. А. с соавт., 1984]. По мнению У. Ньюмена и М. Ньюмена [1961], его основными компонентами являются кристаллический гидрок시아патит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)(\text{OH})_2$ и аморфный фосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Однако Rey и соавторы [1989] показали, что кристаллические структуры содержат только карбонатные и фосфатные ионы и не имеют в своем составе свободных OH-групп, поэтому являются апатитом.

Сложность определения структуры минерального матрикса (размеров апатита и пространственного расположения кристаллов) с помощью электронной микроскопии связана с возникающими

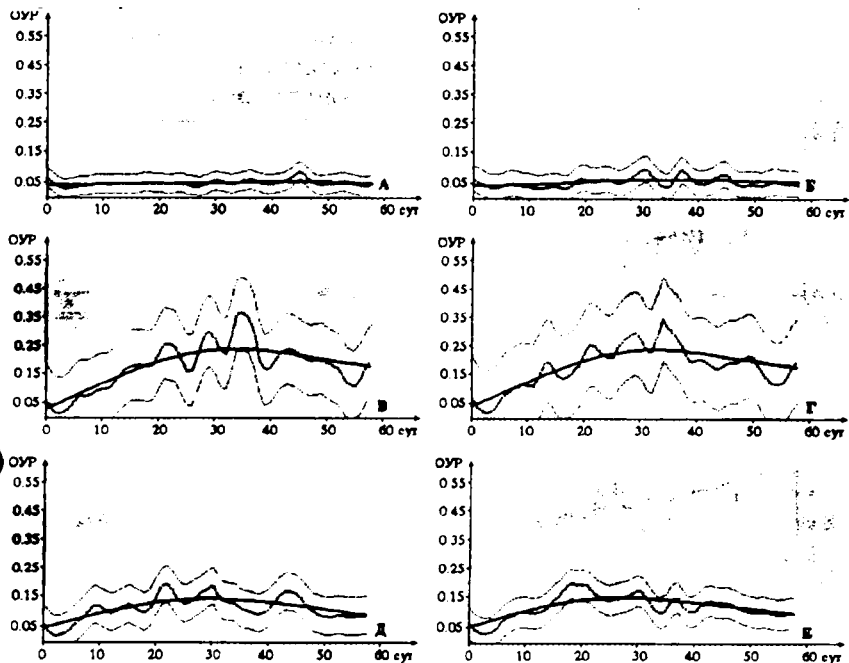


Рис. 4. Результаты математического моделирования относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костей после множественных остеотомий у крыс.

По вертикальной оси — относительная удельная радиоактивность; по горизонтальной оси — время с момента травмы в сут

Графики: А — правая плечевая кость, Б — левая плечевая кость, В — правая бедренная кость, Г — левая бедренная кость, Д — правая большеберцовая кость, Е — левая большеберцовая кость.

Обозначения: — — — тренд (параметры модели $P=0,0001$);
 - - - - - сглаживающий слайд с параметрами модели $P=0,5$.
 — полуширина доверительной полосы ($1,96\sigma$)

неточностями, так как большинство экспериментов проведено на слабо минерализованных моделях или химически обработанных образцах. Поэтому очень интересны данные Fratzi с соавторами [1991], исследовавших нативную костную ткань крыс и мышей количественным методом углового рассеяния рентгеновских лучей. Они нашли, что минеральные ядра представляют собой тонкий слой фосфата кальция, расположенного между фибриллами коллагена. Эти ядра постепенно растут, достигая толщины приблизительно 3 нм, что соответствует максимальному размеру межфибрилярного промежутка.

Существенную роль играют условия, в которых формируются кристаллы гидроксипатита. Johnsson и Nancollas [1992] отмечают, что изучение этого процесса осложняется возможностью образования нескольких фаз фосфата кальция. Наименее растворимый

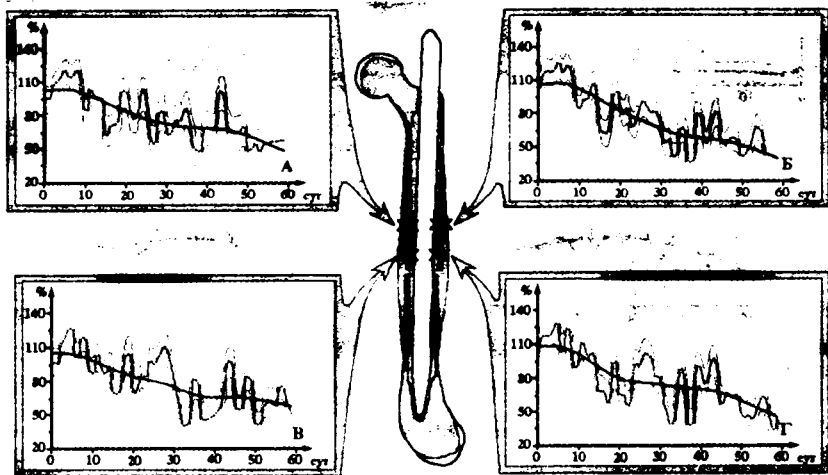


Рис. 5. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности участков кортикального слоя проксимального отломка правой бедренной кости.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок II (задний); Б — участок II (передний); В — участок I (задний); Г — участок I (передний).

Обозначения: участки на рисунке указаны стрелкой;

- ✕ - участок исследования;
- - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);
- - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);
- - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$)

гидроксиапатит появляется в нейтральной или основной среде. При кислых pH часто возникают минералы типа дикальцийфосфодигидрата и октакальцийфосфата. Даже при идеальных условиях отложения наименее растворимого гидроксиапатита нестереохимическая преципитация предполагает недостатки в структуре минерала. И дикальцийфосфодигидрат, и октакальцийфосфат, по-видимому, являются предшественниками при формировании апатита. Это может происходить на начальном этапе их осаждения, сопровождающемся образованием большого количества фаз апатита. Хотя эти кислые фазы часто обнаруживаются в процессе кристаллизации *in vitro*, при изучении остеогенеза *in vivo* они выявляются редко. В последнем случае ситуация усугубляется присутствием большого количества различных ионов и молекул,

которые могут быть включены в кристаллическую решетку или адсорбированы на кристаллических поверхностях. В биологическом апатите дикальцийфосфодигидрат и октакальцийфосфат обычно выявляются только во время патологической кальцификации, где величина pH зачастую относительно низка. При нормальной кальцификации *in vivo* эти фазы не найдены, что предполагает участие других предшественников или формирование первоначально аморфной фазы фосфата кальция, который в последующем преобразуется в апатит.

Кристаллы расположены таким образом, что их продольная ось параллельна оси фибрилл. Стереохимическое соотношение Ca/P в кристаллическом апатите колеблется от 1,37 до 1,67. В аморфной фазе может находиться до 50% всех минеральных солей. Аморфный фосфат характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, Лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

На основании вышеизложенного можно заключить, что строение минерального матрикса не только связано со структурой органического, но и определяется ей, а структура кристаллов зависит от условий, в которых произошла кристаллизация. Другими словами, условия формирования кристаллов «записываются» в его структуре.

Удаление кальция из матрикса приводит к образованию некристаллического фосфата кальция, который в последующем преобразуется в аморфный фосфат кальция. Аморфный фосфат кальция характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, Лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

Удаление кальция из матрикса приводит к образованию некристаллического фосфата кальция, который в последующем преобразуется в аморфный фосфат кальция. Аморфный фосфат кальция характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, Лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

Удаление кальция из матрикса приводит к образованию некристаллического фосфата кальция, который в последующем преобразуется в аморфный фосфат кальция. Аморфный фосфат кальция характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, Лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

Удаление кальция из матрикса приводит к образованию некристаллического фосфата кальция, который в последующем преобразуется в аморфный фосфат кальция. Аморфный фосфат кальция характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, Лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

Удаление кальция из матрикса приводит к образованию некристаллического фосфата кальция, который в последующем преобразуется в аморфный фосфат кальция. Аморфный фосфат кальция характеризуется относительно постоянным соотношением Ca/P-1,5 [Прохончуков А. А. с соавт., 1984, Лит Д., Маркс С. Дж., 1985].

Глава 2. КОСТНЫЕ ОРГАНЫ

Кость является органом, состоящим из нескольких тканей, из которых основная масса принадлежит костной [Привес М. Г. с соавт., 1974]. Каждый костный орган имеет свойственную ему форму и величину, покрыт надкостницей, внутри содержит костный мозг, снабжен кровеносными и лимфатическими сосудами и нервами. Костных органов у человека около 200, из них 36—40 непарные, остальные парные. Надкостница состоит из наружного волокнистого слоя и внутреннего камбиального. Со стороны костномозговой полости кости выстланы эндостом, а их суставные поверхности покрыты суставным хрящом [Виноградова Т. П., 1979].

М. Г. Привес с соавторами [1974] подчеркивают, что установленное еще со времен Галена деление костных органов только по одному признаку (внешняя форма) является односторонним и служит примером формализма старой описательной анатомии, вследствие чего совершенно разнородные по своему строению, функции и происхождению кости попадают в одну группу. Так, к плоским костям относят и теменную, которая является типичной покровной костью, оссифицирующейся эндодесмально, и лопатку, которая служит для опоры и движения, окостеневаает на почве хряща и построена из обычного губчатого вещества. Патологические процессы протекают различно в фалангах и пястных костях, хотя и те, и другие относятся к коротким костям, или в бедре и ребре, зачисленных в группу длинных костей.

В настоящее время существуют разные классификации костей, одной из наиболее прогрессивных является предложенная М. Г. Привесом с соавторами [1974]. Эта классификация подразумевает таблическую индивидуальность каждого костного органа.

Трубчатые кости. Построены из губчатого и компактного вещества, образующих трубку с костномозговой полостью, выполняют все три функции скелета (опору, защиту и движение). Их можно разделить на две группы:

— длинные трубчатые кости (плечевая, локтевая, бедренная и обе берцовые) являются стойками и длинными рычагами движения и имеют энхондральные очаги окостенения в обоих эпифизах (бизипфизарные кости);

— короткие трубчатые кости (пястные, плюсневые, фаланги) представляют короткие рычаги движения; энхондральный очаг

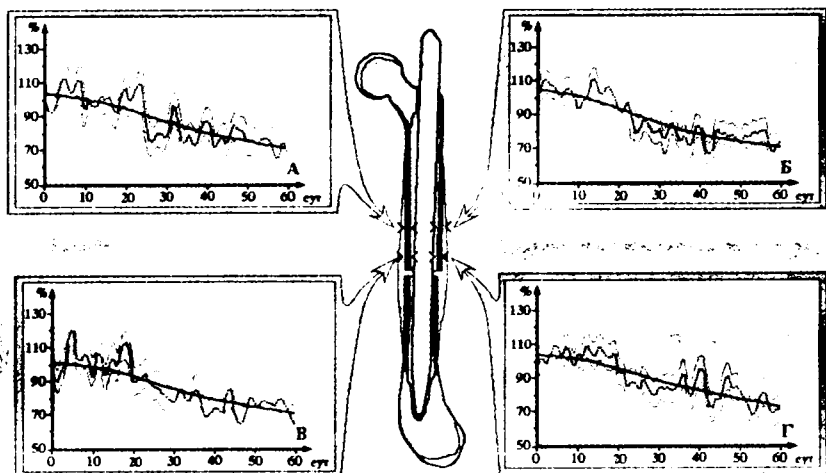


Рис. 6. Результаты математического моделирования динамики толщины участков кортикального слоя проксимального отломка правой бедренной кости.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — толщина кортикального слоя в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок II (задний); Б — участок II (передний); В — участок I (задний); Г — участок I (передний).

Обозначения: участок на рисунке указан стрелкой,

✕ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);

— - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$),

— - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

окостенения присутствуют только в одном (истинном) эпифизе (моноэпифизарные кости).

Губчатые кости. Построены преимущественно из губчатого вещества, покрытого тонким слоем компактного. Их можно разделить на три группы:

- длинные губчатые (ребра, грудина);
- короткие (позвонки, кости запястья, предплюсны),
- сесамовидные, похожие на сесамовидные зерна растения кунжут, откуда и происходит их название (коленная чашка, гороховидная кость, сесамовидные кости кистей и стоп); функция — вспомогательные приспособления для работы мышц; развитие — энхондральное в толще сухожилий, которые они и укрепляют. Располагаются около суставов, участвуя в их образовании и способствуя их движениям, но с костями скелета непосредственно не связаны.

Плоские кости:

- плоские кости свода черепа (лобная, теменные); функция — преимущественно защита головного мозга (покровные кости); строение — diploe; окостенение — на основе соединительной ткани;

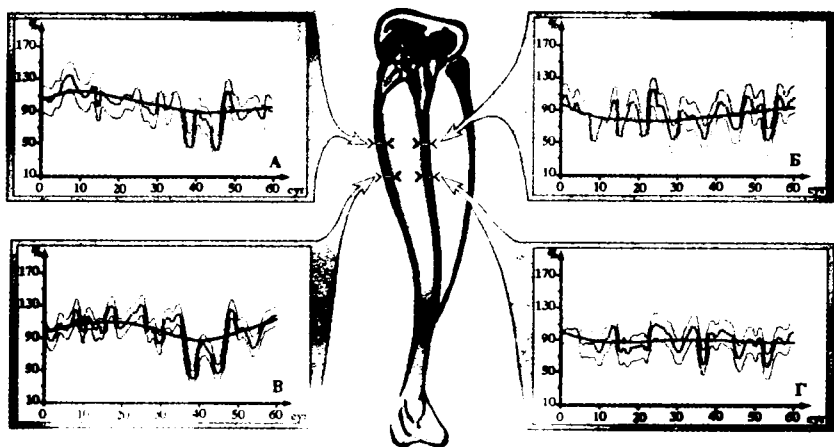


Рис. 7. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности участков кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню, Графики: А — участок I (передний), Б — участок I (задний), В — участок II (передний); Г — участок II (задний).

Обозначения: участки на рисунке указаны стрелкой;

✕ - участок исследования,

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$),

— - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$),

— - полуширина доверительной полосы ($1,96\sigma$).

— плоские кости поясов (лопатка, тазовые кости); функция — опора и защита; строение преимущественно из губчатого вещества; окостенение на почве хрящевой ткани.

Смешанные кости — (кости основания черепа), сливающиеся из нескольких частей, имеющих разную функцию, строение и развитие. К смешанным костям можно отнести и ключицу, развивающуюся частью эндесмалью, частью энхондрально.

2.1. Метаболическая индивидуальность костных органов

В настоящее время вряд ли кто-то подвергнет сомнению тот факт, что структура и форма костного органа неразрывно зависят от его функциональных особенностей, а последние в свою очередь определяют характер метаболизма. Изменение функции меняет метаболические характеристики, а изменение обмена, соответственно — функциональные возможности. Следовательно, каждая кость должна иметь фенотипические особенности метаболизма, изучению которых до сих пор уделялось очень мало внимания. Это связано с тем, что основная масса кости представлена костной тканью, а большинство клеток — остеоцитами. В резуль-

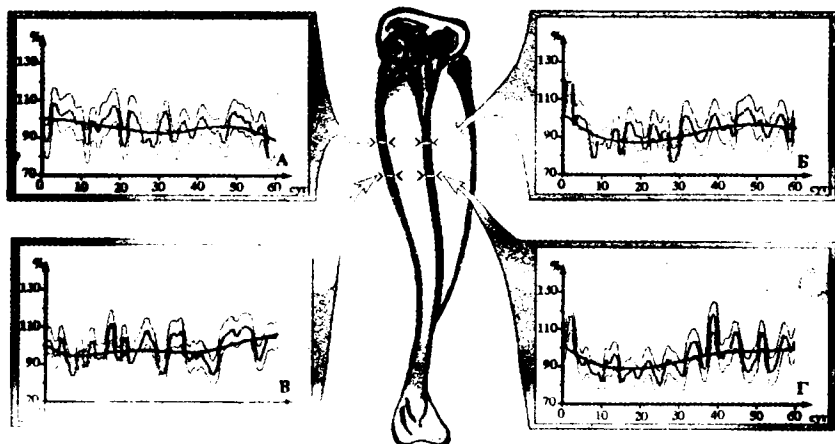


Рис 8. Результаты математического моделирования динамики толщины кортикального слоя правой большеберцовой кости.

По горизонтальной оси — время прошедшее с момента травмы в сут; по вертикальной оси — толщина кортикального слоя в % к дооперационному уровню; Графики: А — участок I (передний); Б — участок I (задний); В — участок II (передний); Г — участок II (задний).

Обозначения: участок на рисунке указан стрелкой;

↔ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);

- - - - - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);

▨ - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$)

тате создается превратное впечатление, что в разных костных органах костная ткань должна однотипно реагировать на одни и те же регуляторы. Кроме того, используемые в клинической практике методы ее исследования (рентгенологические, радионуклидные, ультразвуковые) имеют низкую разрешающую способность и дают лишь «фотографию» структуры костной ткани, которая нивелирует межорганные ультраструктурные и метаболические особенности, и поэтому на первый план выступают различия геометрических характеристик костных органов.

Однако в последние годы появляются доказательства метаболической индивидуальности костных органов. Так, согласно данным Bonucci и Silvestrini [1996], распределение и количество неколлагеновых белков в костном матриксе зависят от типа кости. И поскольку эти белки являются позиционными регуляторами, можно утверждать, что характер и активность метаболизма костных клеток в разных костных органах также не одинаковы.

Показаны различия в действии гормонов щитовидной железы (которые стимулируют остеокластическую резорбцию костной ткани косвенно через регуляцию функции остеобластов) на позвонки и бедренную кость. В последней под влиянием тироксина умень-

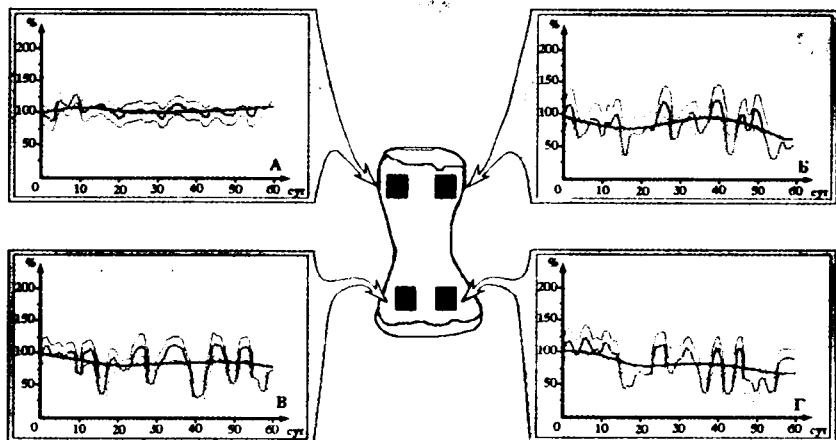






Рис. 9. Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности участков костной ткани XI хвостового позвонка.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок I (правый); Б — участок I (левый), В — участок II (правый), Г — участок II (левый),

Обозначения: участок на рисунке указан стрелкой;

-  - участок исследования;
-  - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$),
-  - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$);
-  - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$)

шается биоминеральная плотность, увеличивается концентрация щелочной и тартратустойчивой кислой фосфатаз, в то время как в поясничных позвонках подобных изменений не наблюдается. Аналогичный эффект, вызываемый тиреотропином, тоже связан с действием тироксина [Ongphiphadhanakul et al., 1993; Suwanwalaikorn et al., 1997].

При сравнении реакции энхондральной и интрамембранозной костной ткани на изменение механической нагрузки установлено, что при одинаковом воздействии резорбционная поверхность увеличивается в первой, но не во второй, то есть интрамембранозная ткань более устойчива [Chole, 1993].

¹ Интрамембранозная костная ткань образуется на месте соединительной ткани, так как мезенхима в этом случае существует в виде слоя (который ранее считали мембраной). Поэтому начинающаяся в ней оссификацию назвали интрамембранозной. Оссификация, происходящая в центральной разрушающейся части хрящевого зачатка будущей кости, названа энхондральной.

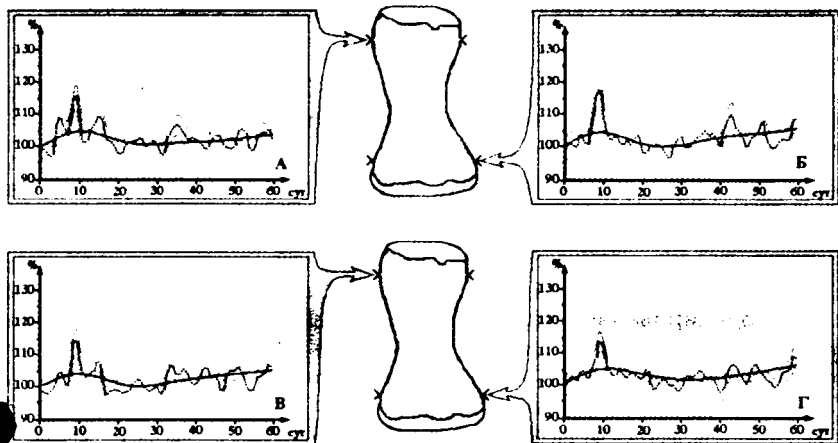


Рис. 10. Результаты математического моделирования динамики поперечных размеров XI и XII хвостовых позвонков.

По горизонтальной оси — время с момента травмы в сут; по вертикальной оси — размеры участка в % к дооперационному уровню.

Графики: А — участок I (XI позвонок); Б — участок I (XI позвонок); В — участок II (XII позвонок); Г — участок II (XII позвонок),

Обозначения: участки на рисунке указаны стрелкой.

✕ - участок исследования;

— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);

— - сглаживающий сплайн (параметры математической модели $P=0,7$),

— - полуширина доверительной полосы ($1,96\sigma$).

Таким образом, можно говорить, что уже в настоящее время имеются факты, подтверждающие фенотипические различия органо-метаболизма.

Глава 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Ремоделирование костной ткани есть вариант физиологической регенерации, представляющей собой процесс замены старых, несовершенных структур новыми [Северин М. В. с соавт., 1993]. Оно является результирующей разнонаправленных процессов (формообразовательного и резорбтивного) и протекает попеременно в различных участках. Frost [1964] выделяет поверхностное ремоделирование (в надкостнице и эндосте) и внутреннее (в кортикальном слое и больших трабекулах губчатой кости). В физиологических условиях изменение нагрузок приводит к травматизации костной ткани на ультраструктурном уровне. В норме в ответ на это для предотвращения суммации повреждений под действием постоянно меняющихся нагрузок происходит адаптивное ремоделирование кости. По мнению Parfitt [1993], ремоделирование костной ткани направлено на предотвращение ее преждевременного старения. Оно представляет собой цепочку взаимосвязанных событий, ведущих к образованию костной ткани со структурой, определяемой условиями, в которых протекает этот процесс. Другими словами, условия формирования костной ткани «записываются» в ее структуре.

Ремоделирование костной ткани — многоуровневый процесс. Osteоцитарное ремоделирование² как более низкий уровень адаптации обеспечивает перестройку костного матрикса только в окружающем остеоцит окологлаунарном пространстве, а остеобластно-остеокластное — всего костного матрикса. Osteоцитарное ремоделирование происходит в том случае, когда изменение условий существования (в том числе нейрогуморальных влияний и физических нагрузок) не приводит остеоцит к гибели, и клетка за счет изменения структуры перилаунарного пространства (окружающей среды) максимально снижает влияние этих факторов. Если же остеоцит погибает, в действие вступает остеобластно-остеокластный тип перестройки.

² Osteоцитарное ремоделирование — резорбция и синтез костной ткани остеоцитами. Происходит в области остеоцитарных лакун. Этот вариант ремоделирования не приводит к изменению формы и размеров костного органа, а сказывается только на структуре лаунарного костного матрикса.

Таким образом, устойчивость структуры костного матрикса гарантируется многоконтурностью и дублированием всех элементов регуляции, что позволяет существенно подавить возмущающие эффекты. Именно поэтому воспроизведение костной ткани достигается при минимуме сдвигов ее структуры.

3.1. Остеоцитарное remodelирование

Это явление изучено недостаточно и до настоящего времени не рассматривалось как отдельный тип remodelирования. Однако, по нашему мнению, на основании того, что в прелакунарной зоне происходит не только резорбция костного матрикса [Baud, Aulk, 1971], но и его формирование [Vitali, 1968; Baylink, Wergedal, 1971], данный процесс правильнее называть **остеоцитарным remodelированием**.

Остеоцитарное remodelирование ограничено прелакунарной областью и вызвано действием на клетки различных факторов, в том числе нейрогуморальными влияниями, механической нагрузкой и т. п. В результате перестройки окололакунарного матрикса меняются распределение и состав образующих его компонентов.

Данные о remodelировании остеоцитами матрикса в прелакунарной зоне представляют Mason с соавторами [1996], изучавшие синтез мРНК бета-актина, остеокальцина, инсулиноподобного фактора роста 1 и других факторов. Существуют и прочие работы, доказывающие синтез коллагена и позиционных регуляторов остеоцитами [Engel et al., 1987; Holland et al., 1987; Mundy et al., 1995].

Меняя структуру и состав окружающего матрикса, остеоциты изменяют не только характер и силу адгезии, но и оказывают ауторегуляторный метаболический эффект. Это связано с тем, что на их поверхности находятся интегриновые (семейства бета 1 и альфа 5) и неинтегриновые рецепторы, которые позволяют клетке осуществлять рецепцию коллагенов I и II типов, коллагеновых волокон, остеопоина, остеонектина, фибронектина, фибриногена, тромбоспондина, ламина [Hughes et al., 1993].

3.2. Остеобластно-остеокластное remodelирование

Этот тип remodelирования обеспечивает изменение не только структуры костного органа, но также его размеров и формы. В основе современных гипотез, объясняющих механизм его регуляции, лежит предположение о том, что при изменении механических напряжений остецит модулирует функциональную активность остеобластов и остеокластов. Гибель остеоцитов создает условия для развития остеобластно-остеокластного remodelирования.

По нашему мнению, целесообразно выделить следующие этапы этого процесса:

- I. формирование участков активного remodelирования,
- II. резорбция костного матрикса,

III. формирование органического матрикса,

IV. формирование минерального матрикса.

3.2.1. Формирование участков активного ремоделирования

При всей важности этого этапа для понимания патогенеза перестройки костной ткани исследователи не уделяют ему должного внимания. Имеются лишь единичные работы, по результатам которых можно сделать некоторые предположения. Так, показано, что зона активного ремоделирования возникает в области гибели остеоцитов [Хэм А., Кормак Д., 1983], что, вероятно, и служит отправной точкой начала процесса перестройки. Остановимся на этом вопросе более подробно.

Выделяют два типа клеточной смерти: апоптоз (программируемая клеточная смерть) и некроз [Андреева Л. И. с соавт., 1996; Карпищенко А. И. с соавт., 1996; Новожилов А. П. с соавт., 1996]. Первый есть результат реализации рецепторно опосредованных механизмов самоуничтожения клетки, а второй — следствие дезинтеграционных процессов, возникающих в клетке под влиянием экстремального фактора. По мнению В. Н. Цигана и соавторов [1996], в настоящее время нет доказательства участия генов, регулирующих апоптоз, в патогенезе остеопороза, тем не менее прогрессирующая гибель остеоцитов, характерная для развития остеопоротических сдвигов, протекает с формированием морфологических признаков апоптоза.

По-видимому, одним из ведущих факторов, определяющих физиологическое состояние остеоцитов, является характер микроциркуляции тканевой жидкости в костном матриксе. Как отмечают А. Хэм и Д. Кормак [1983], канальцевый механизм недостаточно эффективно обеспечивает этот процесс. На наш взгляд, можно выделить следующие факторы, вызывающие локальные нарушения циркуляции жидкости в костной ткани:

— физические перегрузки, при которых в отдельных локусах возникает несоответствие между имеющимися и теоретически необходимыми силовыми линиями, что приводит к механической неполноценности процесса микроциркуляции;

— местные расстройства кровообращения в костном органе обусловленные физическими перегрузками, сбоями нейро-эндокринной регуляции и т. д.

При нарушении микроциркуляции происходит количественное и качественное изменение спектра поступающих в остеоцит веществ и гуморальных регуляторов, а также неполное удаление шлаков, секретлируемых клеткой, из околоклеточного пространства. Так, Wichmann с соавторами [1996] продемонстрировали, что степень локальных гемодинамических сдвигов при переломе кости существенно влияет на жизнеспособность остеоцитов и остеобластов. Гистологическое исследование тканей в зоне травмы показало, что ухудшение микроциркуляции сопровождается значительным

увеличением количества некротизированных остеоцитов в смежной области.

Как подчеркивают А. П. Новожилов с соавторами [1996], активация апоптоза может быть обусловлена влиянием воздействий, слишком малых для гибели клеток путем некроза. К сожалению, механизм гибели остеоцитов исследован недостаточно, хотя именно слабые воздействия (как видно из вышеизложенного) могут быть пусковым звеном развития патологических процессов в костной ткани. По-видимому, сдвиги нейрогуморальной регуляции вызывают такие изменения метаболизма остеоцитов, при которых якобы незначительные отклонения гомеостаза являются разрешающим фактором и приводят к апоптозу или некрозу этих клеток. Следовательно, кажущийся полиэтиологичный характер нарушений структуры костных органов, например при остеопорозе, сводится, по нашему мнению, в конечном итоге к адаптационным возможностям остеоцитов в момент воздействия. Именно последнее определяет объем и скорость структурной перестройки костного матрикса. В подтверждение сказанного можно привести данные Dunstan с соавторами [1993], согласно которым репаративная возможность костной ткани коррелирует с отношением лаун с живыми остеоцитами к их общему количеству.

На первый взгляд, особняком стоят результаты исследований Elmardi с соавторами [1990], впервые доказавших киллерные функции остеокластов по отношению к остеоциту. Как известно, в функцию остеокластов входит гидролиз, а затем удаление составных компонентов костного матрикса, и при этом нет точных данных о судьбе остеоцитов в зоне резорбции. Авторы изучали методом электронной микроскопии область разрушения кости у молодых крыс и показали, что остеокласт способен в процессе резорбции костной ткани охватить и уничтожить остеоцит. Когда он вскрывает лауну, события развиваются в следующей последовательности: остеокласт входит в контакт с остеоцитом, его гофрированная каемка уплощается и расширяется, затем он окружает и постепенно разрушает остеоцит. Эта работа, казалось бы, противоречит данным о том, что остеоциты продуцируют факторы, угнетающие функцию остеокластов. Так, Maejima-Ikeda с соавторами [1997] выделили из них регулятор белковой природы с молекулярной массой 18,5 kDa. Этот белок обладает выраженной дозависимой способностью ингибировать формирование зоны резорбции клетками костной ткани мышей и кроликов и клетками гигантоклеточной опухоли человека. Кроме того, он подавляет резорбтивное действие очищенных остеокластов в присутствии других клеток, вызывая в них разрушение подосом.

По нашему мнению, результаты, представленные в последних двух работах, необходимо анализировать с учетом функциональной активности и адаптационных возможностей остеоцитов. Можно предположить, что разрушению остеокластами подвергаются только маложизнеспособные клетки, которые не выделяют факторов,

ограничивающих резорбционную активность остеокластов. Однако эта гипотеза требует дальнейших детальных исследований.

3.2.2. Резорбция костного матрикса

В настоящее время выделяют три этапа остеокластной резорбции.

Первый этап. Образование предшественников остеокластов происходит в гемопоэтических тканях костного мозга. Процесс их дифференцировки регулируется стромальными клетками. Затем предшественники распространяются сосудистым путем через систему гаверсовых каналов в костную ткань, где осуществляется их дальнейшая дифференцировка в неактивные преостеокласты и остеокласты [Хэм А., Кормак Д., 1983]. Этой миграцией управляют хемотаксические факторы, включающие интерлейкин-8, инсулиноподобный фактор роста 1 и макрофагальный воспалительный белок-1 альфа. Последний вызывает ориентацию остеокластов в градиенте концентрации хемокинов и стимулирует их перемещение [Fiorelli et al., 1996]. Дифференцировка моноцитов в остеокласты происходит в зоне гибели остеоцитов.

Второй этап. Необходимым условием для дифференцировки клетки является контакт наружной мембраны моноцитов с костным матриксом. По мнению Fuller с соавторами [1995], в регулировании остеокластной резорбции костной ткани главную роль играют клетки остеобластного происхождения. Адгезия клеток остеокластной линии на костном матриксе достигается путем контакта рецепторов мембраны клеток, в том числе интегринов, с его позиционными регуляторами. Остеокласты экспрессируют следующие семейства интегринов: бета 1, бета 3, альфа 2, альфа 5 и альфа V [Опое et al., 1996]. Согласно экспериментальным данным, полученным in vivo Grippes с соавторами [1996], альфа V и бета 3 интегрины обеспечивают контакт остеокластов с костным матриксом и последующую резорбцию костной ткани. Ни с соавторами [1995] показали, что адгезия остеокласта на костном матриксе происходит за счет связи с остеопонтином.

Shankar с соавторами [1995] исследовали механизм передачи сигнала после взаимодействия витронектина с рецептором. Последний также входит в группу интегринов и участвует в упомянутых выше процессах. Эти рецепторы, вступая в связь с лигандом, передают сигнал внутриклеточно. Добавление пептидов, содержащих Arg-Gly-Asp (интегриновую последовательность распознавания), вызывает переходящее увеличение внутриклеточного уровня Ca^{++} . Для изучения условия передачи кальциевых сигналов в остеокластах использовали пептиды с последовательностью, аналогичной имеющейся в костном сиалопротеине. Было показано, что адгезия остеокласта и, следовательно, ретракция являются Arg-Gly-Asp-зависимыми и интегрин-зависимыми событиями. Однако внутриклеточная Ca^{++} передача сигналов Arg-Gly-Asp-неза-

висима и, вероятно, интегриннезависима. Авторы высказывают предположение, что распространение сигналов происходит не только через рецепторы витронектина. На мембране остеокласта существуют и другие пока еще не известные рецепторы, которые запускают внутриклеточный каскад передачи сигналов и, следовательно, определяют функциональную активность клетки.

Адгезия регулируется несколькими факторами, в том числе Ca^{++} , простогландами, интерлейкинами-4 и -13, перекисью водорода и так далее [Roodman, 1993, Hu et al., 1995; Shankar et al., 1995, Оное et al., 1996]. Регуляция Ca^{++} осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Высокие уровни внеклеточного Ca^{++} предотвращают прилипание остеокласта на начальном этапе, не влияя на процесс остеокластной резорбции в более поздние сроки [Hall, 1994].

Простогландины способны как стимулировать, так и угнетать резорбцию. Например, ее усиление простогландином E_2 частично связано с действием циклического 3,5-аденозин монофосфата и проявляется формированием складок и дифференцировкой остеокласта. Подавление активности изолированных остеокластов простогландами также обеспечивается регуляторными эффектами циклического 3,5-аденозин монофосфата [Kawaguchi et al., 1995].

Интерлейкины-4 и -13 могут угнетать резорбцию костной ткани, ингибируя модулированный циклооксигеназзависимый синтез простогландинов в остеобластах [Оное et al., 1996].

Перекись водорода стимулирует резорбцию костной ткани доззависимым способом. Регуляторные эффекты этого вещества распространяются на процессы формирования и резорбтивную функцию остеокласта [Suda et al., 1993].

Третий этап. После контакта с костной тканью и дифференцировки остеокласты секретируют гидролитические лизосомальные ферменты, которые, действуя в зоне перед щеточной каемкой, разрушают основную субстанцию и коллагеновые фибриллы [Bonucci, 1974, 1981]. Здесь выявлены кислая фосфатаза, арилсульфатаза, β -глюкоронидаза, (β -глицерофосфатаза и катепсины В, С, D, L, К [Vaes, 1988], лизоцим, щелочная фосфатаза [Judd et al., 1995], коллагеназа I и IV типов и стромализин [Baron, 1995]. По нашему мнению, в физиологических условиях ферменты продуцируются в количестве, необходимом только для изменения структуры тканей в том объеме, в котором клетка осуществляет резорбтивную функцию, в противном случае в костной ткани возникают структуральные дефекты, вызванные неконтролируемым действием гидролаз. Одним из механизмов, ограничивающих влияние этих ферментов, как показали исследования Everts с соавторами [1993], являются их ингибиторы, в том числе регулирующие активность матричных металлопротеиназ — коллагеназы, стромализина и желатиназы.

Растворению минералов в зоне резорбции способствует накопление там углекислоты, что обеспечивается секрецией H^+ с

помощью АТФ-зависимого протонного насоса, размещенного в щеточной каемке, и CO_2 . H^+ взаимодействуют с CO_2 при участии угольной ангидразы, активность которой в этой зоне повышена. Здесь определяется и лимонная кислота, также растворяющая минералы. Разрушенные под влиянием гидролаз фрагменты костного матрикса фагоцитируются остеокластами и перевариваются внутриклеточно [Напсех, 1972; Bonucci, 1974, 1981; Vaes, 1988; Baron, 1995].

Продукты распада костного матрикса управляют процессом резорбции. О влиянии уровня внеклеточного Ca^{++} было сказано выше. Аналогичный эффект может вызывать детрит органического матрикса, в том числе коллагена I типа. Как показали Nesbitt и Horton [1997], они поглощаются остеокластом путем эндоцитоза в области щеточной каемки, мигрируют посредством транцитоза и выделяются через базолатеральную мембрану. Внутриклеточное перемещение разрушенного коллагена является типичной характеристикой остеокласта, резорбирующего костную ткань, и может служить одним из регуляторных механизмов, осуществляющих контроль клетки за деградацией костной ткани.

Согласно данным Lee с соавторами [1996], экспрессия остеокластами высоких уровней вакуолярной H^+ -АТФазы в щеточной каемке мембран обеспечивает секрецию H^+ в количествах, необходимых для нормальной резорбции костной ткани. Результаты их исследования свидетельствуют о том, что вакуолярная H^+ -АТФаза остеокласта представляет собой изоформу подгруппы В2 и отличается от тех, что обнаруживаются в почках и других тканях.

Свободные радикалы кислорода, синтезируемые остеокластами, не включаются в процесс разрушения костной ткани, а участвуют в активации остеокласта в начале резорбции последней [Hall et al., 1995]. Таким образом, каждый этап инициируется и контролируется множеством регуляторных факторов, действие которых не только дополняет, но и дублирует друг друга.

3.2.3. Формирование органического матрикса

В полость резорбции мигрируют клетки-предшественники, дифференцирующиеся в остеобласты. Последние синтезируют компоненты органического матрикса, из которых складываются надмолекулярные структуры, заполняющие образовавшееся пространство [Mundy et al., 1995]. Этими компонентами в числе прочих являются коллаген, протеогликаны, неколлагеновые белки (факторы роста, костные морфогенные белки и так далее).

Формирование волокнистой основы костной ткани в процессе остеогенеза, по мнению Г. И. Лаврищевой и Г. А. Оноприенко [1996], можно разделить на два этапа: первый (внутриклеточный) — биосинтез коллагенового белка и протеингликанов и второй, происходящий во внеклеточном пространстве, — агрегация молекул в надмолекулярные структуры. Клетки остеобластной линии сек-

ретируют различные гликозоаминогликаны, а также палочковидные молекулы коллагена, которые объединяются в протофибриллы и микрофибриллы, последние — в фибриллы, а фибриллы — в волокна.

Происхождение указанных волокнистых структур имеет свою специфику. После выделения клеткой молекул тропоколлагена и отщепления проколлагеновых фрагментов, препятствующих внутриклеточной агрегации молекул, во внеклеточной среде образуются волокнистые структуры и сосудистые капилляры. Молекулы коллагена не распределены во всем объеме межклеточного основного вещества, а создают вблизи клетки тактоиды, между которыми сохраняется прослойка жидкости (жидкие кристаллы). В них располагаются палочкообразные молекулы тропоколлагена с асимметричной поверхностью, наиболее энергетически выгодной для клетки. Несмотря на то, что параллельно ориентированные асимметричные дисперсные молекулы тропоколлагена в тактоидах удалены друг от друга на десятки нанометров, взаимодействие между ними сохраняется. Образование надмолекулярных коллагеновых агрегатов из молекул коллагена, находящихся в тактоидах, возможно при сближении молекул до расстояния, на котором действуют межмолекулярные силы. Это может случиться при повышении концентрации молекул коллагена вблизи клеточной поверхности за счет дополнительного их продуцирования, а также синтеза гликозоаминогликанов и их выброса во внеклеточное пространство в непосредственной близости от коллагеновых тактоидов [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Гликозоаминогликаны, обладая более высоким сродством к воде, связывают воду коллагеновых тактоидов, тем самым способствуя сближению молекул коллагена до появления межмолекулярных сил сцепления. В результате этого образуются надмолекулярные структуры — протофибрилл-молекулярные нити, составленные из 4-5 молекул коллагена, которые примыкают друг к другу концевыми отделами на протяжении 30 нм. Затем формируются микрофибриллы путем латеральной агрегации 4—5 протофибрилл с характерным сдвигом на $1/4$ длины коллагеновой молекулы в соответствии с распределением зарядов на поверхности. Коллагеновые фибриллы строятся за счет агрегации микрофибрилл. В этом процессе участвуют протеогликианы, адсорбированные на поверхности микрофибрилл. Он чрезвычайно лабилен и зависит от большого количества факторов и условий. Интеграция фибрилл в волокна осуществляется с помощью тех же механизмов, что и объединение микрофибрилл в фибриллу. Один из протеогликанов, основу которого составляет гиалурионовая кислота, вероятно, способен связывать воду, разделяющую фибриллы. Другие протеогликианы с меньшей молекулярной массой, адсорбированные на поверхности коллагеновых фибрилл и образующие их оболочки, путем аутогезии связывают фибриллы в единый функциональный комплекс — волокно. Параметры коллагеновых волокон (толщина,

число фибрилл, форма) зависят от биохимических функций органа (механической мобильности, прочности и др.), химического состава окружающей среды, свойств компонентов, входящих в их структуру. В свежесформированной костной ткани коллагеновые волокна имеют плоскую или уплощенную форму [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996].

Концентрическая структура цилиндров остеонов, по мнению Н. П. Омеляненко [1996], обусловлена действием пульсовых волн, которые распространяются вдоль капилляра и радиально от него в окружающей рыхлой волокнистой ткани в виде расходящихся колец. Вследствие этого образуется имеющий телескопическое строение волокнистый остов костного матрикса. Ранее Hall [1970] показал эффекты воздействия вибрации на раствор тропоколлагена в период фибриллогенеза и на формирующийся волокнистый остов: большинство новых волокнистых структур ориентировалось вдоль силовых линий. Агрегация же коллагеновых структур в неподвижной среде не имела такого ориентированного характера. Наличие в растворе протеогликанов усиливало эффект динамического структурирования, а минерализация сформированной волокнистой основы фиксировала ее форму.

Таким образом, условия, в которых образуется коллагеновый матрикс, «записываются» в его структуре. Это относится к ионному составу среды, характеру микроциркуляции, особенностям синтетической функции клеток, определяющих соотношение синтезируемых ими компонентов матрикса во внеклеточной среде, и т. д. «Впечатанные» условия окружения оказывают впоследствии постоянное регуляторное влияние на клетки. Последнее является крайне важным моментом, который определяет особенности структуры межклеточного вещества, а следовательно и самой костной ткани, осуществляя позиционную регуляцию ее клеток.

3.2.4. Формирование минерального матрикса

Минеральный матрикс откладывается на ранее образованном органическом. По мнению Frost [1964], минерализация начинается через 8 дней после появления органического матрикса. Существует несколько гипотез, раскрывающих механизм этого процесса. В соответствии с концепцией Robinson [1932] в его основе лежит локальное увеличение концентрации остатков фосфорных кислот вследствие их отщепления от гексозофосфатов или глицерофосфатов щелочной фосфатазой. В результате меняется соотношение свободных фосфат-ионов и ионов кальция, что приводит к появлению нерастворимых кальций фосфатных солей и минеральных структур.

Согласно современным представлениям местное повышение содержания неорганического фосфата происходит в результате функционирования сложного транспортного механизма. Как отмечают Caverzasio и Bonjour [1996], остеобластические клетки

осуществляют его транслокацию из системного в скелетный внеклеточный компартмент. Этот механизм функционирует в остеогенных клетках и реализует натрийзависимую доставку неорганического фосфата через плазматические мембраны. Он регулируется остеотропными факторами, в том числе паратормоном, паратормон-связывающим белком, инсулиноподобным фактором роста 1, тромбоцитарным фактором роста. Транспортная система неорганического фосфата идентифицирована также в матричных пузырьках. Она обеспечивает накопление в них фосфатов, что приводит к индукции минерализации. Ведущим моментом этого процесса является смещение модулирующего влияния остеотропных факторов на транспортный механизм матричных пузырьков. В результате гормональные и другие факторы (в том числе ионы кальция и неорганического фосфата) могут осуществлять прямую регуляцию механизма доставки неорганического фосфата не только в остеогенных клетках, но и в матричных пузырьках, то есть инициировать минерализацию костей.

Основным медиатором регуляции этого механизма после взаимодействия паратормона с паратормон-связывающим белком служит цАМФ. Эффект регуляторного воздействия паратормона не сопровождается синтезом белков *de novo*. В то же время управление транспортом фосфатов под влиянием инсулиноподобного фактора роста 1 и тромбоцитарного фактора роста обеспечивается включением тирозинфосфорилазных процессов при продуцировании белков *de novo*.

В настоящее время при рассмотрении механизмов формирования минерального матрикса предпочтение отдается теории матричных пузырьков, которые продуцируются остеобластами и содержат липиды, кальций, а также пирофосфатазу и щелочную фосфатазу. Последние разрушают ингибиторы кальцификации и гидролизуют фосфорные эфиры с продуцированием свободных фосфатов. В результате происходит локальное увеличение содержания фосфатов, что приводит к появлению минеральных структур [Bernard, 1987]. На основании результатов электронномикроскопического исследования матричных пузырьков, проведенного Sela и соавторами [1992], в зоне фронта кальцификации выделены следующие везикулярные типы: «пустой», «аморфный», «кристаллический» и «разорванный». Средний диаметр большинства пузырьков колеблется в пределах 100,3 — 121,9 нм, а среднее расстояние их от фронта кальцификации составляет менее 976,6 нм. При remodelировании лаг-период между формированием органического матрикса и его последующей минерализацией не превышает 8—12 дней. Везикулярная плотность (число везикул на единицу площади) возрастает к 8-м суткам и снижается к 14-м. Максимальные диаметры пузырьков зарегистрированы на 6-е сутки с последующим уменьшением. Расстояние от везикул до фронта кальцификации непрерывно сокращается. Количество «пустых» и «аморфных» пузырьков со временем падает, а «крис-

таллических» и «разорванных» увеличивается. Тип «разорванный» наиболее близок к фронту минерализации и имеет самый большой диаметр, затем следуют «кристаллический», «аморфный», «пустой». Эта последовательность соответствует нарастанию расстояния до фронта минерализации и уменьшению диаметра везикул. Представленные данные подтверждают гипотезу о том, что клетка формирует матриксные пузырьки, накапливающие кальций и фосфат, из которых создаются аморфные фосфатнокальциевые комплексы, трансформирующиеся в гидроксипатит. Кристаллический рост сопровождается разрывом мембран.

Минерализация органического матрикса происходит после его перестройки под действием ферментов, в том числе нейтральных металлопротеиназ. Одним из элементов этой ферментной обработки является гидролиз протеогликанов, которые подавляют процесс появления минеральных структур. Их ингибирующая активность зависит от степени сульфатирования [Dean et al., 1994].

Кроме вышеназванных механизмов, управление образованием кристаллов осуществляется и позиционными регуляторами. Костный сиалопротеин располагается в межфибриллярных промежутках и регулирует образование ядер кристаллизации, остеопонтин—формирование правого типа кристалла, остеокальцин и остеоонектин—размеры и скорость этого процесса [Roach, 1994]. В экспериментальных условиях показано, что строительство кристаллов апатита может осуществляться путем быстрой с образованием первичных кристаллов или медленной кристаллизации из аморфного фосфата кальция [Ньюмен У., Ньюмен М., 1961].

Таким образом, строение минерального матрикса определяется структурой органического, а нарушения в структуре кристалла зависят от условий, в которых он сформирован.

Глава 4. ОСТЕОПОРОЗ

4.1. Общие положения

Во введении представлено определение остеопороза, принятое на конференции в Копенгагене в 1990 г. Оно отражает в большей степени социально-экономические, а не биологические проблемы, поэтому не имеет патогенетического звучания. Согласно предлагаемой нами концепции, остеопороз — это синдром, в основе которого лежат вызванные разными причинами метаболические сдвиги во всем организме, часть из которых реализуется в виде изменений ультраструктуры костного матрикса, сам же он является только одним из их проявлений.

Если исключить влияние на его развитие различных патологических процессов, в том числе тиреотоксикоза, гепатита, почечной патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта и пр., которые приводят по современным представлениям к вторичным остеопорозам, то остаются изменения, характеризующие первичный остеопороз (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический). Однако все они также обусловлены значительными общими обменными расстройствами. Например, постменопаузальный остеопороз, как и ювенильный, связан в числе прочего с нарушением эндокринной регуляции. Поэтому называть подобные варианты первичными не просто не логично, но и ошибочно. Любой вариант остеопороза в патогенетическом смысле вторичен.

Как отмечает И. П. Королюк [1997], общая потеря компактного вещества к 90-летнему возрасту достигает 19% у мужчин и 32% у женщин. Убыль губчатого вещества после 25 лет независимо от пола составляет в среднем 1% в год и к 70 годам доходит до 40%. По нашему мнению, в основе снижения костной массы всегда лежит взаимодействие четырех взаимосвязанных и взаимозависимых механизмов: первый — отклонения функционирования остеоцитов, второй — остеобластов, третий — остеокластов и четвертый (результат интегрированного функционирования первых трех) — качественные и количественные изменения спектра молекул, входящих в состав внеклеточного матрикса и соответственно его ультраструктуры.

Межклеточный матрикс является позиционным регулятором для клеток костной ткани, и после изменения последней возникает

эффект длительного регуляторного воздействия на эти клетки. Другими словами, происходит «запись» внешних условий, которая начинает оказывать пролонгированный регуляторный эффект на клетки костного матрикса и после прекращения действия этиологического фактора. Таким образом, иное функционирование клеток по принципу обратной связи сказывается на молекулярной структуре матрикса и наоборот. Возникает замкнутый круг.

При рассмотрении патогенеза сдвигов метаболизма костных клеток и соответствующих изменений состава и ультраструктуры внеклеточного матрикса необходимо базироваться на понимании того, что они аналогичны по сути своей тем, что наблюдаются в крови, то есть отклонения показателей минерально-белково-углеводно-липидного обмена носят адаптационный характер. Доминирование представления о том, что в основе остеопороза лежит патологический процесс, а не вариант клеточной адаптивной реакции связано с двумя причинами:

— кости несут опорную функцию и потеря костной массы мешает ее выполнению,

— в клинической практике исследование кости проводится, как уже говорилось, на макроуровне, дающем лишь «фотографию» макроструктуры органа.

В то же время показатели обмена в крови оцениваются на молекулярном уровне (биохимические, иммунологические, радионуклидные и другие методы). Например, с диагностической целью при обследовании больного широко используется определение содержания С-реактивного белка, гаптоглобина, церулоплазмينا, иммуноглобулинов G, M, A, гормонов, свободных аминокислот, отдельных пептидов и так далее. Оценку состояния костной ткани на подобном уровне в клинической практике провести невозможно.

Именно опорная функция костной ткани является одной из ведущих причин появления превратного мнения о том, что метаболические сдвиги в ее обмене по своей сути отличаются от изменений, наблюдаемых в крови. Однако необходимо подчеркнуть, что кровь, как и костная ткань, имеет низкую клеточную плотность и большую массу межклеточного вещества. Но в ней компоненты межклеточного матрикса находятся в растворе и их регуляторное действие определяется концентрационным эффектом, а в костной ткани формируется пространственно стабильная структура и регуляция осуществляется и за счет позиционных эффектов. Эти различия привели к тому, что отклонения показателей в крови рассматриваются как реакция организма на какой-то патологический процесс, возникший, например, после удаления яичников, а в костной ткани в этой же ситуации трактуются как отдельное заболевание: «остеопороз после удаления яичников» (см. МКБ-10). Необходимо подчеркнуть, что каждая нозологическая единица характеризуется специфическим, свойственным ей симптомокомплексом, в основе которого лежат определенные метаболические сдвиги, часть из которых реализу-

ется изменениями обмена костной ткани. Однако эти тонкие биохимические различия в костной ткани нивелируются при их рентгенологической оценке, и исследователь видит только увеличение пористости кости, то есть отклонения геометрических и яркостных характеристик.

4.2. Патогенез остеопороза

В основе изменения структуры костной ткани лежат процессы ее ремоделирования. Все варианты влияний на нее (то есть на механизмы ее перестройки) можно разделить на две группы. В первую входят различные типы изменения механических напряжений (по силе, частоте), во вторую — все остальные внешние по отношению костному органу факторы (в том числе нейро-гуморальные, ионизирующие и так далее).

4.2.1. Влияние механического напряжения

Изменение механического напряжения приводит к пространственной переориентации структур внеклеточного матрикса по отношению друг к другу. При этом даже незначительные сдвиги могут вызвать существенное снижение пропускной способности канальцев (из-за их крайне малого диаметра), а значит и нарушение процесса микроциркуляции. Канальцы имеются и в кортикальной костной ткани, и в костных балках губчатой кости — это звено микроциркуляторной системы, связывающее лакуны с межструктурными (межфибриллярными и межкристаллическими) пространствами, а также с центральными каналами. Как отмечает Н. П. Омельяненко [1996], канальцы имеют различную ориентацию. Они обеспечивают поступление потоков пластического вещества и энергии в клетку. Протяженность неразветвленной части канальцев варьирует от 5 до 25 мкм, а диаметр — от 0,1 до 1,5 мкм. При этом канальцы составляют 19,3% объема интерстициального пространства, межфибриллярные и межкристаллические промежутки с эквивалентным диаметром 5—50 нм и меньше — 35,5%.

Если изменение механических напряжений не приводит к гибели остеócита, то происходит активация остеócитарного ремоделирования. В результате, с одной стороны, меняется порог чувствительности клеток к напряжениям, а с другой, их метаболизм. Для дальнейшего развития процесса большое значение имеет также регуляторное влияние на метаболизм остеócитов и остеобластов, осуществляемое через отростки, объединяющие их в единую сеть [Arden et al., 1994]. Отростки поверхностно расположенных остеобластов соединены между собой и с отростками остеócитов. Эта связь сохраняется, когда остеобласты превращаются в остеócиты. По нашему мнению, такая система межклеточных взаимодействий филогенетически была сформирована как защитный механизм, предотвращающий воссоздание случайно возника-

ющих изменений в костном матриксе. Однако этот же механизм лежит в основе появления и воспроизведения сдвигов ультраструктуры костного матрикса под влиянием различного рода факторов. Каждая клетка сканирует интегринами и неинтегринами рецепторами своей наружной мембраны структуру костного матрикса. Эта информация суммируется, и ее результирующая передается остеобластам, что и определяет качественные и количественные характеристики спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса. Следовательно, чем больше клеток получают информацию об одинаковых сдвигах в структуре матрикса, тем сильнее их влияние на функцию остеобластов (через цитоплазматические мостики) и тем в большем объеме воспроизводятся имеющиеся отклонения. Но из-за очень малых размеров зон ремоделирования эти изменения длительно (годами) не выявляются, пока не сольются в большие очаги.

Способность остеоцитов влиять на окружающий их матрикс проявляется в замене одних позиционных регуляторов на другие в околоматриксном пространстве. Так, согласно Mason с соавторами [1996], на увеличение нагрузки они отвечают синтезом бета-актина, остеокальцина, инсулиноподобного фактора роста 1 и других факторов. Эти изменения, по-видимому, определенным образом сказываются на механосенсорных возможностях остеоцита, взаимодействующего с белковым матриксом. Другими словами, в процессе регулирования клеточного ответа на механическую нагрузку происходит адаптивная перестройка окружающего клетку органического матрикса.

4.2.2. Действие нейро-гуморальных и других факторов

Действие нейро-гуморальных и других факторов является фоновым и определяет характеристики механосенсорной рецепции, в том числе чувствительность цитоскелета клетки к механическому воздействию (механосенсорный порог). Это связано с тем, что данные факторы влияют на метаболизм остеоцитов и остеобластов, что обеспечивает активацию остеоцитарного и остеобластно-остеокластного ремоделирования и, следовательно, реализуется в качественных и количественных сдвигах спектра и распределении позиционных регуляторов. В результате меняются чувствительность и характер реакции на трансформацию механических напряжений. Таким образом, последнее является только разрешающим фактором, приводящим к формированию постоянных сдвигов ультраструктуры и состава органического матрикса, а они в свою очередь влекут за собой перманентные сдвиги метаболизма остеоцитов и остеобластов.

Патогенетически любые изменения метаболизма в организме, связанные с заболеваниями, стрессом, токсинами и так далее, влияют на жесткость цитоскелета остеоцитов, на его чувствительность к деформациям и внутрикостному напряжению. Остеопени-

ческие факторы делают цитоскелет более ригидным, снижая его восприимчивость к деформации, в результате ослабевают передача сигналов о нагрузке и создаются условия для накопления микроразрывов. Остеотропные факторы, наоборот, увеличивают пластичность цитоскелета, его реактивность на изменение напряжения, вследствие этого происходит передача большего количества сигналов о нагрузке (активность обмена костной тканью возрастает). Лечебные факторы в зависимости от механизма действия оказывают аналогичные влияния.

В физиологических условиях ремоделирование, в процессе которого уменьшается костная масса, осуществляется в зонах пониженного напряжения. Следовательно, остеопенические факторы (например, нейро-гуморальные регуляторы, метаболиты и т. д.), делая цитоскелет более жестким, вызывают повышение порога чувствительности к изменению напряжений (сокращение числа сигналов). В результате наблюдается потеря костной массы даже при обычных нагрузках.

Одним из примеров влияния нейро-гуморальных факторов на функцию остеобластов может служить увеличение синтеза ими рецептора инсулиноподобного фактора роста 3 при действии гормона роста и паратгормона, инсулиноподобного фактора роста 1 в присутствии паратгормона [Slater et al., 1994]; 17 бета-эстрадиол активирует синтез инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 и фактора трансформации 1 бета [Slater et al., 1994].

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что адаптивная перестройка органического матрикса, сказываясь на характере аутокринной регуляции метаболизма костных клеток, приводит не только к изменению механосенсорного порога их чувствительности, но и восприимчивости к другим внешним сигналам. В связи с этим нельзя не отметить значение сдвигов метаболизма, вызванных экстремальными факторами, что в повседневной жизни далеко не всегда учитывается. Еще меньше принимается во внимание хроническое влияние слабых внешних воздействий, которое практически не замечают. Если они приводят к гибели остеоцитов и, следовательно, к появлению участков активного ремоделирования, то в механизме развития сдвигов структуры внеклеточного костного матрикса ведущую роль начинает играть процесс остеобластно-остеокластного ремоделирования.

4.2.3. Формирование сдвигов в структуре костного матрикса в процессе остеоцитарного и остеобластно-остеокластного ремоделирования

4.2.3.1. Нарушение структуры костной ткани остеокластами

Первый механизм: количественная и качественная трансформация спектра секретируемых гидролитических ферментов. След-

ствии этого возникает несоответствие между имеющимся и необходимым объемом разрушения органического матрикса, а также его характером. В результате изменяется процесс фагоцитоза и происходит накопление нарушений структуры костного матрикса. Наличие подобного механизма подтверждается исследованиями Judd с соавторами [1995], которые показали регуляторную роль эстрогенов при секреции остеокластами катепсина L, β -глюконидазы, лизоцима, катепсина В и щелочной фосфатазы. Следовательно, в постменопаузальном периоде, характеризующемся недостатком эстрогенов, этот механизм может явиться одним из узловых звеньев формирования остеопороза.

Второй механизм: возрастание секреции лизосомальных гидролаз в результате дестабилизации лизосомальных мембран, которая может быть вызвана различными факторами, в том числе длительной физической нагрузкой [Панина Л. Е., Маянская Н. Н., 1987], влиянием адреналина, гипоксией [Loegering et al., 1975] и т. п. В результате повышается внеклеточная концентрация остеокластных гидролаз, что вызывает сдвиг равновесия между их ингибиторами и ферментами в сторону последних. Это приводит к нарушению структуры костной ткани вне зоны резорбции.

Действием данного механизма можно объяснить более выраженное нарушение структуры костного матрикса в дистальном отломке по сравнению с проксимальным. Согласно данным Eyles и Kanis [1995], в дистальном отделе большеберцовой кости после ее перелома в средней трети снижение минеральной насыщенности определяется и через 6—11 лет. Дестабилизация мембран в этой области может быть вызвана отчетливыми метаболическими сдвигами [Robertson et al., 1980, Stein et al., 1983; Meller et al., 1985] и гипоксией [Harris, Heaney, 1969].

4.2.3.2. Формирование сдвигов в структуре костной ткани остеобластами

Частично на этом механизме мы останавливались выше в разделе, посвященном остеоцитарному ремоделированию. В его основе лежат качественные и количественные сдвиги в спектре синтезируемых элементов органического матрикса. В результате меняется его ультраструктура, а следовательно распределение и соотношение минеральных компонентов (аморфных и кристаллических). Это связано с тем, что характер отложения минералов определяется пространственным расположением позиционных регуляторов (например, остеоонектина и костного сиалопротеина).

Изменения метаболизма остеобластов происходят как под влиянием регуляторных воздействий остеоцитов, так и нейро-гуморальных факторов (в организме эти оба эти варианта воздействуют одновременно, потенцируя друг друга).

Подобный механизм развития остеопороза имеет место не только как результат обменных расстройств, связанных с опре-

деленными заболеваниями или старением организма, но и как следствие назначения различных медикаментозных средств, например глюкокортикоидных препаратов [Becker et al., 1996; Pararoulos, 1996], снижающих белковосинтетическую функцию остеобластов [Dietrich et al., 1979; Canalis, 1983; Kasperk, 1995]. Аналогичные изменения вызывает метотрекат, используемый при лечении ревматоидного артрита [Scheven et al., 1995].

4.2.4. Ауторегуляторный механизм воспроизведения и накопления нарушений структуры костного матрикса

В настоящее время есть все основания говорить об ауторегуляторном механизме воспроизведения костного матрикса, он служит основой развития остеопоротического синдрома. В предлагаемой гипотезе, базирующейся на результатах изучения обмена костной ткани последних лет, все известные этиологические факторы, приводящие к возникновению остеопороза, объединены единым патогенетическим механизмом.

В основе концепции лежит тот факт, что внеклеточный матрикс, будучи продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным, а активно влияет на их функции. Это еще более важно в связи с тем, что сам он не постоянен. Процессы скелетогенеза включают в себя закономерные последовательные модуляции фенотипической экспрессии клеток, то есть приводят к качественным и количественным изменениям их биосинтетических потенций. При этом регуляторная роль внеклеточного матрикса имеет комплексный характер и проявляется как результат одновременного действия всех рецептируемых компонентов.

Существование подобного взаимодействия клеток костной ткани с окружающим основным веществом подтверждается результатами исследований Aarden с соавторами [19963, согласно которым остециты и остеобласты осуществляют рецепцию одних и тех же субстратов (коллагены I и II типов, коллагеновые волокна, остеопонин, остеонектин, фибронектин, фибриноген, тромбоспондин и ламин). При этом та часть клеток, которая реагирует с тромбоспондином, связывается также с остеопонином, остеонектином, витронектином, фибронектином, фибриногеном и ламинном. Остециты хуже взаимодействуют с остеопонтином и витронектином. Размеры адгезивных зон на них меньше по сравнению с такими же участками остеобластов. Прилипание остецитов происходит аналогично остеобластам в соответствии с площадью экстрацеллюлярной белковой матрицы, с которой они контактируют. Этот процесс обеспечивается не только интегрин бета 1 субъединицей, но другими интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами.

Кристаллические структуры также являются позиционными регуляторами. Известно, что на поверхности кристаллов существует электрический двойной слой (двойной слой Гельмгольца), который

связывает воду, образуя поляризованный монослой [Ньюман У., Ньюман М., 1961]. При контакте мембран с кристаллом поляризованная поверхность может оказывать существенное влияние на функцию мембран, а следовательно и всей клетки в целом [Финеан Дж. с соавт., 1977].

Другим важнейшим условием ауторегуляторного воспроизведения структуры костного матрикса с учетом возникших ранее сдвигов служит известный но малоизученный процесс клеточных взаимодействий между остеоцитами, остеобластами и внеклеточным матриксом. Остеоциты (как уже отмечалось выше) соединены между собой и остеобластами цитоплазматическими отростками, что позволяет осуществлять взаиморегуляторную функцию. Каждая клетка сканирует рецепторами своей наружной мембраны структуру окружающего ее костного матрикса. При поступлении этой информации в остеоцитарную сеть она усредняется, и ее результирующая через цитоплазматические мостики передается остеобластам, функционирующим в участках ремоделирования, что и определяет качественные и количественные характеристики спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса. Таким образом, чем больше клеток получает информацию о наличии сдвигов в структуре матрикса, тем значительнее ее влияние на функцию остеобластов и тем в большем объеме происходит воспроизведение имеющихся отклонений.

4.3. Определение остеопороза

Основываясь на вышеизложенном, мы предлагаем следующее определение: **остеопороз — синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и повышению ломкости костей.**

Глава 5. ДИАГНОСТИКА ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ

Все методы диагностики сдвигов метаболизма костной ткани и ее структуры делятся на прямые и косвенные.

5.1. Прямые методы

К сожалению, с помощью применяемых в клинической практике прямых методов невозможно диагностировать вышеперечисленные особенности ультраструктурных сдвигов в костном матриксе и охарактеризовать изменение метаболизма костных клеток. Они, как уже отмечалось ранее, позволяют только определить макроструктурные сдвиги в костной ткани на уровне органа и получить их «фотографию».

1. Гистологическое изучение биопсийных препаратов. Его недостатком является необходимость химической обработки материала перед исследованием. Иммунохимические, генетические, электронномикроскопические методы достаточно дорогостоящие и поэтому находят применение преимущественно в эксперименте или при решении узкой клинической задачи.

2. Рентгенографические методы. Из-за низкой разрешающей способности они обеспечивают диагностику изменений в структуре костной ткани тогда, когда потеря костной массы составляет более 20%. Кроме этого, качественная оценка рентгенологической картины весьма субъективна, зависит от опыта и знаний рентгенолога. Количественная рентгеноденситометрия, даже с использованием оптического клина, имеет только патогенетическое значение и ограничена областью экспериментальных исследований для определения среднестатистических данных в группах. Индивидуальная диагностическая ценность этого метода мала в связи с высокой вероятностью ошибки.

3. Ультразвуковые методы. Будучи основаны на определении скорости распространения в костной ткани ультразвуковой волны и ее рассеивания, они не позволяют обнаружить ультраструктурные изменения на доклиническом уровне.

4. Сцинтиграфия скелета. Необходимо помнить, что при использовании технеция радиофармпрепарат только транспортирует радионуклид в костную ткань, где последний отщепляется и

связывается с вновь синтезированными структурами органического матрикса, а не встраивается в минеральные структуры. Таким образом, этот метод дает сравнительную оценку активности синтеза органического матрикса.

5. Остеоденситометрия (одно- и двухфотонная радионуклидная и рентгеновская). Позволяет рассчитать следующие показатели:

- содержание минералов (BMC — bone mineral content), г/см;
- минеральную плотность (BMD — bone mineral density), г/см;
- минеральную объемную плотность (BMVD — bone mineral volume density), г/см².

Наиболее точным из этих параметров является BMC, однако индекс BMD более важен с клинической точки зрения, так как лучше коррелирует со степенью риска переломов и поэтому имеет большее прогностическое значение. BMVD оценивается сравнительно редко, поскольку требует использования компьютерной томографии и специальной программы обработки данных.

Состояние костной ткани считается нормальным (в соответствии с рекомендациями ВОЗ), если показатели BMC и BMD не превышают пределы одного среднеквадратичного отклонения от величин, полученных при исследовании референтной группы лиц в возрасте 25—30 лет [Королюк И. П., 1997].

Результаты денситометрии представляют в виде Z-критерия в процентах половозрастного норматива и в величинах стандартного отклонения от среднетеоретической нормы или в виде T-критерия в процентах от пика костной массы у лиц соответствующего пола, который выражается в величинах стандартного отклонения (это основной показатель по критериям ВОЗ). При снижении костной массы (остеопения) показатели BMC и BMD находятся в пределах от —1 до —2,5 SD, при остеопорозе средней тяжести превышают —2,5 SD. Остеопороз считается тяжелым, когда одновременно со снижением BMC и BMD более —2,5 SD наблюдаются остеопоротические переломы.

5.2. Косвенные методы

К ним нужно отнести определение различных показателей, в том числе так называемых маркеров костного метаболизма, преимущественно в крови и моче.

5.2.1. Исследование крови

При интерпретации результатов оценки любого показателя в крови необходимо учитывать, что его уровень является результирующей между величинами поступления и выведения вещества из кровотока. Следовательно, увеличение содержания свидетельствует только о преобладании первого, а снижение — второго. Подобное превалирование может происходить как на фоне низкой, так и высокой скорости поступления. Таким образом, изменение

уровня показателя в крови в первую очередь говорит о происходящих генерализованных сдвигах метаболизма и отражает патогенетические особенности процесса (не представляя ожидаемой ценности при индивидуальной диагностике). Именно поэтому чем более ярко и стандартно клинически проявляется патологический процесс, тем более характерны лабораторные данные. При смазанной, нетипичной клинической картине они также не типичны.

Наиболее часто при лабораторной диагностике проводят определение ионизированного и общего кальция, неорганических фосфатов, активности щелочной и тартратустойчивой кислот фосфатаз, остеокальцина, паратиреоидного гормона, кальцитонина, оксипролина, карбокси- и аминотерминальных пептидов проколлагена 1 типа.

5.2.2. Исследование мочи

Уровень экскреции вещества с мочой является результирующей между величиной его усвоения в организме и способностью почек вывести это химическое соединение. При этом необходимо подчеркнуть, что абсолютно специфических маркеров нет. Например, оксипролин, образующийся уже после синтеза цепей коллагена путем гидроксирования пролина, снова не включается в этот процесс, а утилизируется или удаляется с мочой. Однако надо помнить, что масса коллагена в организме составляет около 20% от всей массы белков и он входит в состав не только костной ткани. Поэтому увеличение уровня оксипролина в моче является лишь характеристикой доминирования экскреции оксипролина над его использованием. При этом наблюдаемое повышение рассматриваемого показателя неправомерно связывать только с изменением обмена костной ткани, оно свидетельствует в пользу интенсификации обмена коллагеновых структур во всем организме.

В моче в настоящее время чаще всего принято определять экскрецию кальция, фосфатов, пиридинолина, диоксипиридинолина, оксипролина, галактозилоксилизина, N-концевого телопептида.

Глава 6. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Как справедливо отмечает И. В. Давыдовский [1969], ложное представление о принципиальной раздельности физиологических и патологических процессов распространено довольно широко. В последних (как и в болезни) усматривают два разных момента: с одной стороны, «нарушение функций», а с другой, действие защитно-физиологических механизмов, то есть болезнь и «физиологическую меру» против нее. Введение в обиход слова «защита», на его взгляд, вообще не приемлемо при анализе биологических процессов, протекающих в организме. Оно не просто раздваивает единое, но и отчуждает части от неделимого по своему существу. Фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии. С этих позиций адаптация — не есть синоним здоровья, а болезнь — не отрицание, а форма адаптации.

Эти представления полностью разделяют авторы данной монографии и предлагают следующие принципы лечения остеопороза.

1. Основываясь на представленной выше концепции, можно заключить, что ведущим направлением является снижение величины метаболических сдвигов в организме, другими словами, лечение основного заболевания (щитовидной железы, печени, желудочно-кишечного тракта и т. п.), вызвавшего обменные расстройства. Иначе любые меры будут бесперспективными.

2. Остеопороз, развивающийся с возрастом, обусловлен нарастающими изменениями метаболизма. Сдвиги в процессах остеогенеза, сопутствующие старению организма, — явление универсальное, наблюдаемое и у людей, и у животных. Оно связано с абсолютным или относительным снижением уровня остеобластического формирования костной ткани по сравнению с ее остеокластической резорбцией. В настоящее время показано, что при старении происходит уменьшение количества клеток остеобластического роста или их функциональной активности или того и другого одновременно. Остеокластический потенциал не претерпевает изменений и, следовательно, уровень костной резорбции остается прежним.

В подобной ситуации для замедления развития остеопороза прежде всего необходимо оптимизировать пространственно-временную организацию функций, повысить адаптационные возмож-

ности не только отдельных структур, в частности клеток костной ткани, и в первую очередь остеоцитов, но и всего организма в целом. С этой целью рекомендуется использовать слабые стрессогенные воздействия (в том числе пирогенал, нормобарическую и гипобарическую гипоксию). На фоне такой терапии требуется увеличение физической нагрузки.

3. С целью торможения развития остеопороза назначают различные медикаментозные средства: кальцитонин, бифосфонаты, соли фтора, анаболические стероиды, препараты витамина D, соли кальция. Следует подчеркнуть, что все они играют только вспомогательную роль, но пренебрегать ими нельзя. В то же время к этим препаратам нужно относиться с достаточной осторожностью, так как некоторые из них обладают гормональной активностью и их применение может вызвать различного рода побочные эффекты. Желательно удостовериться в том, что они соответствуют патогенетически обоснованной терапевтической необходимости у конкретного больного, а не лечению остеопороза вообще. В противном случае использование этих средств окажется выгодным не пациенту, а фармацевтическим фирмам, их производящим.

Указанные медикаменты дают в большинстве случаев паллиативный эффект и в основном приводят (при положительном результате) к увеличению минерализации костной ткани. Однако это явление без оптимизации структуры органического матрикса необходимо рассматривать как кальцификацию (кальциноз) костных структур. В результате происходит смазывание клинической картины, и развитие нарушений структуры костного матрикса принимает иную форму, маскируясь повышением минеральной плотности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные результаты, а также данные других авторов, детально изучивших ультраструктуру костной ткани на морфофункциональном уровне с помощью электронной микроскопии, спектрального и рентгеноструктурного анализа с одновременным использованием генетических, цитохимических, иммунологических и прочих методов клинического исследования, позволяют заключить, что *остеопоротические сдвиги в структуре костной ткани по сути своей носят адаптивный характер и не являются отдельными заболеваниями (нозологическими единицами), как это трактует МКБ, а лишь отражают приспособительные изменения метаболизма, происходящие в организме в целом.*

Основные положения патогенеза остеопороза:

— позиционная регуляция и наличие остеоцитарной клеточной сети обеспечивают в участках ремоделирования ауторегуляторное воспроизведение костной ткани с одновременным внесением в их ультраструктуру усредненных сдвигов, имеющих место в других зонах костного органа;

— изменения нейро-гуморальной регуляции и метаболизма, происходящие в организме, приводят к формированию новых сдвигов в ультраструктуре костной ткани в прелакунарных областях и локусах ремоделирования;

— изменение механических напряжений является разрешающим фактором, а их характер определяет локализацию и величину зоны, в которой осуществляется процесс перестройки.

Основные механизмы патогенеза остеопоротического синдрома:

— сдвиги нейро-эндокринной регуляции модулируют метаболизм клеток остеоцитарного ряда и снижают их адаптационные возможности;

— изменение метаболизма остеоцитов сказывается на ультраструктуре органического матрикса в процессе его синтеза в участках ремоделирования:

— это в свою очередь влияет на характер позиционной регуляции клеток остеоцитарного ряда и на качественное и количественное распределение компонентов минерального матрикса на органической матрице;

— в результате изменения структуры органического и соответственно минерального матрикса происходят снижение минеральной плотности костного матрикса и трансформация его эластических и прочностных свойств;

— уменьшение или увеличение пластичности костной ткани определяет характер передачи сигналов, воспринимаемых механосенсорными рецепторами остеоцитов;

— изменение структуры костного матрикса (органического и минерального) приводит к сдвигам в характере позиционной регуляции;

— после сканирования рецепторами клетки структуры окружающего ее матрикса информация поступает в остеоцитарную сеть, усредняется, и ее результирующая передается остеобластам, функционирующим в участках ремоделирования, что и определяет качественные и количественные параметры спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса;

— сопряженное изменение нейро-гуморальной и позиционной регуляции стабилизирует сдвиги метаболизма клеток остеоцитарного ряда в костных органах;

— с повышением в каждом костном органе доли костного матрикса с новой ультраструктурой роль этих изменений соответственно нарастает, и постепенно процессы начинают выявляться на макроуровне в виде диагностируемого клинически снижения минеральной плотности, потери костной массы и разрежения костной ткани.

Трудности определения в каждом конкретном случае особенностей патогенетических характеристик развития остеопоротических сдвигов и их раннего выявления связаны с тем, что в метаболической перестройке костной ткани необходимо выделять два уровня трансформации ее структуры. Первый — ультраструктурный, когда процессы текут латентно в течение десятилетий, а диагностика формирующихся сдвигов практически невозможна.

Второй — макроструктурный, являющийся результатом суммации предшествующих процессов на ультраструктурном уровне и характеризующийся клинически определяемым уменьшением минеральной плотности и костной массы, а также изменением макроструктуры костной ткани. Рассмотрим их более подробно.

Первый уровень — ультраструктурный. Его основными характеристиками являются состав, спектр и пространственное распределение органических (коллаген, неколлагеновые белки, протеогликаны и др.), а также минеральных (аморфный фосфат кальция и кристаллический апатит, входящие в состав минеральных структур микроэлементы) компонентов. Пространственное расположение последних определяется ультраструктурой органического

матрикса (наличием точек кристаллизации, межфибриллярных промежутков и так далее).

При изменении внешних по отношению к костному органу условий (в первую очередь нейро-гуморальной регуляции) качественно и количественно меняется спектр синтезируемых остеоцитами и остеобластами компонентов органического матрикса. В результате в прелакунарных зонах и в участках активного ремоделирования формируются сдвиги ультраструктуры костного матрикса, что сказывается на распределении в нем минеральных структур. Одновременно с этим такие факторы, как рН, ионный состав и т. п., оказывают влияние на образование кристаллической решетки, в результате ряд микроэлементов в той или иной форме включается в состав кристаллов.

Этот процесс трансформирования органического и минерального матрикса в участках ремоделирования логично рассматривать как «запись» нейро-гуморальных сдвигов в ультраструктуре костного матрикса. Результатом этой «записи» является изменение характера позиционной регуляции метаболизма клеток остеоцитарного ряда, осуществляемой при взаимодействии интегриновых и неинтегриновых рецепторов, расположенных на мембранах костных клеток, с компонентами органического матрикса, в том числе коллагеном, факторами роста, морфогенными белками и так далее. При этом не только наличие позиционного регулятора, но и его отсутствие оказывает регуляторный эффект, так как органический матрикс сам по себе служит комплексным многокомпонентным позиционным регулятором, то есть регуляторный эффект достигается только суммарным их действием.

Минеральные структуры при контакте мембран остеоцитов с поляризованной поверхностью кристалла также модулируют их метаболические свойства. Кроме этого, обмен микроэлементов, входящих в состав кристалла, с микроэлементами окружающей среды приводит к возникновению градиента их концентрации, что тоже влияет на клетки остеоцитарного ряда. Таким образом, возникшие (под действием нейро-гуморальных регуляторных и метаболических сдвигов) изменения в структуре внеклеточного матрикса продолжают воспроизводить процесс и после прекращения этих возмущений.

Локальные структурные сдвиги сказываются на метаболизме всех клеток данного костного органа посредством передачи информации по остеоцитарной сети. Взаиморегуляторные и метаболические эффекты, а соответственно адаптивные возможности этого многоклеточного комплекса в каждом костном органе определяются:

- долей клеток, вокруг которых трансформирована ультраструктура внеклеточного матрикса в период его ремоделирования;
- характером внешних нейро-гуморальных влияний (регуляторных и метаболических).

Существует две группы нейро-гуморальных сдвигов: кратковременные и долговременные. Первые возникают, например, при

адаптации к однократно действующему экстремальному фактору (операция, нервно-эмоциональный раздражитель) или острому заболеванию (грипп, ангина, острое отравление, гепатит и другие). Вторые связаны с развитием хронических болезней (к ним относятся и процессы, сопряженные с потерей репродуктивной функции). Формирующиеся при этом изменения структуры костной ткани носят адаптивный характер и аналогичны по своей сути происходящим в крови, но в отличие от них значительно более стабильны в связи со структурными особенностями строения кости. Таким образом, происходит постепенное накопление отклонений в ультраструктуре костного матрикса, и их доля в общей массе костной ткани неуклонно (хотя и очень медленно) нарастает. В результате развития и аккумуляции сдвигов в структуре костного матрикса по мере старения организма снижаются адаптивные возможности клеток остеоцитарного ряда. В целом это можно рассматривать как процесс постепенной суммации ошибок в структуре костной ткани.

Уменьшение адаптивного потенциала остеоцитарных клеток связано с влиянием изменения не только позиционной, но и нейро-гуморальной регуляции, то есть обусловлено суммарным комплексным модулирующим эффектом и представляет собой проявление сдвига пространственно-временной организации функций в организме в целом. Вследствие этого меняется восприимчивость цитоскелета клеток остеоцитарного ряда к механическим напряжениям. Трансформация ультраструктуры органической основы и снижение в связи с этим минеральной плотности костной ткани приводят к изменению ее эластических и прочностных свойств, что обуславливает характер передачи механических напряжений на механосенсоры клеток остеоцитарного ряда. Поэтому именно их следует рассматривать как разрешающий фактор.

По мере уменьшения адаптационных возможностей и общего числа клеток остеоцитарного ряда падает их регуляторное влияние на остальные клетки организма, они проигрывают в «борьбе за выживание» и их доля продолжает постепенно сокращаться. Это происходит одновременно с потерей костной массы. В конечном итоге накапливаемые сдвиги начинают выявляться при обследовании пациентов, то есть процесс переходит на второй уровень развития, причем момент этого перехода определяется только чувствительностью диагностического метода.

Второй уровень — макроструктурный характеризуется первоначально уменьшением минеральной плотности костной ткани, выявляемой, например, с помощью двойной фотонной абсорбциометрии. При этом крайне важным является тот факт, что каждый костный орган имеет собственные фенотипические метаболические черты (что находит свое освещение в литературе последнего десятилетия), и поэтому область снижения минеральной плотности зависит от процессов, которые вызвали данные изменения. По мере суммации ультраструктурных сдвигов возникают признаки,

определяемые рентгенологически. Рентгенографическое и остеоденситометрическое ультразвуковое исследование относятся к методам второго уровня, которые не в состоянии оценить характер тонких сдвигов.

Лечебные мероприятия должны быть направлены на стабилизацию структуры пространственно-временной организации функций в организме в целом. Наиболее перспективными представляются методы адаптационной медицины, связанные с использованием слабых стрессогенных факторов. Попытки применения в лечебных целях регуляторов, повышающих активность функционирования механизмов минерализации костной ткани, предпринимаются в условиях значительных изменений в ее структуре, и достигаемый с их помощью результат больше напоминает кальциноз, чем минерализацию (аналог процесса кальцификации фиброзно-хрящевой мозоли в ходе репаративного остеогенеза).

Наиболее перспективные направления изучения патогенеза развития остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани:

— преимущественный переход от исследований, проводимых *in vitro*, к изучению морфо-функциональных характеристик костной ткани *in vivo*;

— определение ультраструктуры органического матрикса, включая распределение в нем позиционных регуляторов, в зависимости от действия факторов, вызывающих остеопоротические сдвиги;

— исследование характера распределения минеральных структур при изменении ультраструктуры органического матрикса;

— выявление роли различных компонентов органического матрикса как центров кристаллизации;

— оценка влияния ультраструктуры внеклеточного матрикса на адаптационные возможности клеток остеоцитарного ряда,

— изучение воздействия факторов (в том числе адаптационных методов лечения — инъекции пирогенала, нормобарическая и гипобарическая гипоксия), оптимизирующих пространственно-временную организацию функций в организме, на возможность оптимизации структуры костного матрикса.

CONCLUSION

Our own findings and the results of the research done by other authors who have studied in detail the bone tissue ultrastructure on the morpho-functional level with the help of electron microscopy, spectral and roentgenostructural analysis with the simultaneous application of genetic, cytochemical, immunological, and other methods show that *osteoporotic changes in bone tissue structure possess in their essence an adaptive character, and in disagreement — with the «International Classification of Diseases...» do not represent separate diseases (nosology units), but only reflect the adaptative metabolic shifts, taking place in the body as a whole.*

The main aspects of the pathogenesis of osteoporosis:

- the positional regulation and the presence of the osteocyte network provide for the bone tissue autoregulated reproduction in the areas of remodelling with the simultaneous appearance in their ultrastructure of average shifts occurring in other regions of the bone organ;
- the changes of the neuro-humoral regulation and the metabolism in the body cause new shifts in the bone tissue ultrastructure in perilacunar regions and remodelling loci;
- the changes of mechanical tensions are the starting factor, and their character predetermines the position and the extent of the area in which the process of remodelling is taking place.

The main mechanisms of the osteoporotic syndrome pathogenesis:

- the neuro-endocrine regulation changes modulate the metabolism of the cells of the osteocytic row, and decrease their adaptation ability; the osteocyte metabolism shifts influence the organic matrix ultrastructure in the process of its synthesis in the areas of remodelling;
- the latter in its turn influences the character of the positional regulation of the cells of the osteocytic row, and the qualitative and quantitative distribution of the mineral matrix components on the organic matrix;

— the structure changes of the organic and correspondingly of the mineral matrix cause the reduction of the bone matrix mineral density, and the transformation of its elastic and strength qualities;

— the reduction or the increase of the bone tissue resiliency determine the distribution character of the signals received by the osteocyte mechanosensory receptors;

— the changes in the structure of the bone matrix (organic and mineral) induce the shifts in the character of the positional regulation;

— after the cell receptors have scanned the structure of the surrounding matrix, the information is perceived and averaged by the osteocyte network, and sent to the osteoblasts functioning in the remodelling loci, which determines the qualitative and quantitative parameters of the spectrum of the organic matrix components synthesized by them;

— the simultaneous changes of the neuro-humoral and positional regulation stabilize the shifts of the osteocyte row cell metabolism in bone organs;

— the share of the bone matrix with the new ultrastructure increasing in every bone organ, the role of these changes becomes more and more significant, and eventually the processes start revealing themselves at the gross level as clinically diagnosed mineral density reduction, bone mass loss or bone tissue rarefaction.

The difficulties of defining the peculiarities of the pathogenetic characteristics of the osteoporotic changes in every particular case and of their early recognition are due to the presence of two levels of the structure transformation in the bone tissue metabolic remodelling. One of them is ultrastructural, with the processes developing latently during decades, the diagnosis of the appearing changes being practically impossible, and the other — macrostructural. The latter is the result of the accumulation of the proceeding processes at the ultrastructural level, and is characterized by the clinically evident reduction of the mineral density and the bone mass, as well as by the changes in the bone tissue gross structure. Let's describe them in more detail.

The first level — ultrastructural. Its main characteristics are the composition, the spectrum, and the space distribution of organic (collagen, noncollagenous proteins, proteoglycans, etc.) as well as of mineral (amorphous calcium phosphate and crystalline apatite, microelements composing mineral structures) components. The space position of the latter depends upon the organic matrix ultrastructure (the presence of crystallization sites, interfibrillar spaces, etc.).

If the conditions which are external in respect of the bone organ (and first of all the neuro-humoral regulation) change, there develop qualitative and quantitative changes in the spectrum of the organic matrix components synthesized by osteocytes and osteoblasts. It causes shifts of the bone matrix ultrastructure in

the areas of active remodelling which influence the distribution of its mineral structures. Simultaneously such factors as pH, ionic composition, etc. modulate the crystalline network formation, and a number of microelements in one or another form is included in the composition of the crystals.

This process of organic and inorganic matrix transformation in the areas of remodelling should be interpreted as "an imprint" of the neuro-humoral changes in the bone matrix ultrastructure. It causes shifts in the character of the positional regulation of the osteocyte row cell metabolism executed due to the interaction of the integrin and non-integrin receptors situated on the bone cell membranes with the organic matrix components, including collagen, growth factors, morphogenic proteins, etc. Both the presence, and the absence of the positional regulator possesses a regulatory effect because the organic matrix by itself is a complex, multi-component regulator, that is the regulatory effect is achieved only due to their combined action.

Mineral structures in the presence of a contact of the osteocyte membranes with the polarized surface of the crystal also modulate their metabolic properties. Besides that, the exchange of the microelements composing the crystal with the microelements of the surroundings leads to the formation of their concentration gradient which is not indifferent for the cells of the osteocyte row. Thus, the changes in the extracellular matrix structure occurring under the action of neuro-humoral regulatory and metabolic shifts continue to reproduce this process after the interruption of these influences.

The local structural changes influence the metabolism of all cells of the particular bone organ, sending information along the osteocyte network. The interregulatory and metabolic effects and respectfully the adaptational potencies of this multicell complex in any bone organ depend upon the number of cells with the transformed ultrastructure of the surrounding extracellular matrix in the process of remodelling, and upon the character of the extrinsic neuro-humoral influences (regulatory and metabolic)

There are two groups of neuro-humoral changes: short-term, and long-term. The former appear, for example, in a response to the action of a single extreme impact (surgery, neuro-emotional crisis) or of an acute disease (flue, angina, acute poisoning, hepatitis, etc.). The latter are connected with the development of chronic diseases (including the processes leading to infertility). The bone tissue structure changes which accompany them have an adaptational character and are analogous in their essence to those of the blood, but unlike the latter they are considerably more stable due to the bone structure peculiarities. So the changes in the bone matrix ultrastructure gradually accumulate, and their role in the the bone tissue on the whole steadily (although very slowly) increases. The development and the accumulation of the described

shifts in the bone matrix structure in connection with the process of aging reduce the adaptational potency of the cells of the osteocyte row. On the whole it may be regarded as a process of gradual summing up of mistakes in the bone tissue structure.

The decrease of the adaptational potential of the osteocytes is caused by the changes not only in positional, but also in neuro-humoral regulation, thus it is predetermined by the combined, complex modulating effect, and it reproduces the shifts in the dimensional and temporal organization of the functions in the whole body. It compromises the susceptibility of the cytoskeleton of the cells of the osteocyte row to mechanical tensions. The transformation of the organic base ultrastructure and the reduction of the bone tissue mineral density caused by it modulate its resiliency and strength which condition the character of the mechanical tension distribution along the mechanosensors of the osteocyte row cells. That's why they should be regarded as the starting factor.

With the decrease of the adaptational potency and the overall number of the cells of the osteocyte row they lose their regulating influence over the rest of the cells of the body, and cannot win "the battle for life", that's why their population reduces. In the long run the accumulated changes become recognized in patients' examination. That means that the process has switched to the second level of its development, and the moment of this «switch» depends only upon the sensitiveness of the applied method of examination.

The second level — gross structural — is characterized at its beginning by the bone tissue mineral density reduction diagnosed, for example, with the help of the dual photon absorption. It should be emphasized here that every bone organ possesses its own phenotypic metabolic traits (which has been exemplified by the literature of the last decade), that's why the area of the mineral density decrease depends upon the processes which have caused these changes. With the accumulation of the ultrastructural shifts there appear roentgenologically verified signs. Roentgenography and ultrasound osteodensitometry belong to the methods of the second level which cannot evaluate the character of slight changes.

Treatment should aim at the stabilization of the structure of the dimensional-temporal function organization of the whole body. The most promising are the methods of adaptational medicine using weak stress factors. The attempts to apply for treatment purposes regulators enhancing the activity of the bone tissue mineralization mechanisms are made under the conditions of marked changes in its structure, and the effect achieved with them is closer to calcinosis than to mineralization (analogous to the process of fibrochodral callus calcification during the reparative osteogenesis).

The most promising lines in research concerning the pathogenesis of the osteoporotic change development in the structure of the bone tissue:

- predominant transition from the research conducted in vitro to the studies of morpho-functional characteristics of the bone tissue in vivo,
- evaluation of the organic matrix ultrastructure, including the distribution of the positional regulators in it, in connection with the factors causing osteoporotic changes;
- study of the character of the mineral structure distribution alongside with the organic matrix ultrastructure changes;
- definition of the role of different components of the organic matrix as crystallization centres;
- estimation of the influence of the extracellular matrix ultrastructure over the adaptational potency of the cells of the osteocyte row;
- study of the influence of factors (including adaptational methods of treatment — pyrogenal injections, normobaric and hypobaric hypoxia) improving the dimensional-temporal organization of the body functions in respect of the bone matrix structure optimisation.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аврунин А. С.* Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 33 с.
2. *Аврунин А. С.* и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование)/А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. М. Смирнов и др.//Травматол. и ортопед. России. — 1994. — N 2. — С. 111—120.
3. *Аврунин А. С., Абелева Г. М.* О возможности неспецифической подготовки больных к плановым оперативным вмешательствам (некоторые соображения, основывающиеся на анализе литературы)//Травматол. и ортопед. России. — 1994. — N 1. — С. 134—146.
4. *Аврунин А. С., Корнилов Н. В.* Обмен фосфатов минерального матрикса интактных костей после единичных и множественных переломов//Бюлл. экспер. биол. и мед. — 1992. — N 3. — С. 322—324.
5. *Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В.* Этапы и стадии восстановления динамического равновесия в организме при нарушении целостности длинных трубчатых костей (экспериментально-теоретическое исследование)//Травматол. и ортопед. России. — 1995. — N 4. — С. 46—52.
6. *Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В.* Хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости (Сообщение I)//Анналы травматол. и ортопед. — 1997. — N 3—4. — Р. 31—35.
7. *Андреева Л. И., Иванова Л. И., Титова М. В., Петрова В. С.* Биохимические механизмы апоптоза//Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996. — С. 51—71.
8. *Беневоленская Л. И.* Распространенность остеопороза позвоночника в популяционной выборке г. Москвы//Первый Российский симпозиум по остеопорозу/Тезисы лекций и докладов. — М., 1995. — С. 11—14 с.

9. *Виноградова Т. П.* Анатомия кости//БМИ Т. 11—М., 1979 — С. 444—446.
10. *Давыдовский И. В.* Общая патология человека. — М.: Медицина, 1969. — 602 с.
11. *Карпищенко А. И.* и др. Стресс, белки теплового шока и апоптоз/А. И. Карпищенко, В. Л. Пастушенков, Н. П. Михалева, и др.//Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996. — С. 149—157.
12. *Королюк И. П.* Клиническое значение и лучевая диагностика остеопороза//Старшее поколение. — 1997. — N 2. — С. 32—35.
13. *Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А.* Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М.: Медицина, 1996. — 207 с.
14. *Лебедев Д. А.* Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма//Успехи совр. биол. — 1979. — Т. 88, N 4 — С. 36-39.
15. *Новожилов А. П., Плужников Н. Н., Новиков В. С.* Механизмы клеточной смерти: проблемы и перспективы//Программированная клеточная гибель. — СПб, 1996. — С. 9—29.
16. *Ньюмен У., Ньюмен М.* Минеральный матрикс кости. — М.: Иностранная литература, 1961. — 270 с.
17. *Омельяненко Н. П.* Интерстициальное пространство костного вещества (в компактной костной ткани). Формирование волокнистых структур в костном матриксе регенерата//Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М., 1996. — С. 13—20.
18. *Панина Л. Е., Маянская Н. Н.* Лизосомы, их роль в адаптации и восстановлении. — Новосибирск: Наука, 1987. — 198 с.
19. *Привес М. Г., Лысенков Н. К., Бушкович В. И.* Анатомия человека.—Л.: Медицина, 1974. — 671 с.
20. *Прохончуков А. А., Жижина Н. А., Тигронян Р. А.* Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии//Проблемы космической биологии. Т. 49. — М.; Наука, 1984. — 200 с.
21. *Ревелл П. А.* Патология кости. — М.: Медицина, 1993. — 267 с.
22. *Северин М. В., Юшков Б. Г., Ястребов А. П.* Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. — Екатеринбург: изд-во УРГМИ, 1993.—185 с.
23. *Слуцкий Л. И., Севастьянова Н. А.* Органический матрикс кости: новые биохимические данные//Ортопед., травматол. — 1986. — N 8. С. 69—78.
24. *Суханов А.В., Аврунин А.С., Корнилов Н.В.* Перестройка костной ткани после нарушения целостности костей//Морфология. — 1997. — N 6. С. 82—87.
25. *Суханов А. В., Корнилов Н. В., Назаров И. А., Аврунин А. С.* Математическое моделирование процесса перестройки биоминеральных структур кортикального слоя бедренной кости

при нарушении ее целостности//Сборник материалов конференции «Биоминералогия и медицинская экология». — Луцк, 1995. — С. 110—112.

26. *Финеан Дж, Колмэн Р., Митчелл Р.* Мембраны и их функции в клетке. — М.: Мир, 1977. — 200 с.

27. *Франке Ю., Рунге Г.* Остеопороз. — М.: Медицина, 1995. — 299 с.

28. *Фриденштейн А. Я.* Возможная роль стволовых остеогенных клеток костного мозга в остеопорозе//Первый Российский симпозиум по остеопорозу/Тезисы лекций и докладов. — М., 1995. — С. 61-62 с.

29. *Хит Д., Маркс С. Дж.* Нарушение обмена кальция. — М.: Медицина, 1985. — 334 с.

30. *Хэм А., Кормак Д.* Костная ткань//Гистология. Т. 3. — М., 1983. — С. 19—131.

31. *Циган В. Н.* и др. Роль апоптоза в патогенезе и лечении заболеваний/В. Н. Циган, Д. В. Булавин, А. Т. Марьянович и др//Программированная клеточная гибель. — СПб., 1996. — С. 105—120.

32. *Aarden E., Burger E., Nijweide P.* Function of osteocytes in bone//J. Cell Biochem. — 1994. — V. 55, N 3. — P. 287—299.

33. *Aarden E. et al.* Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro/E. Aarden, P. Nijweide, A. van der Plas et al.//Bone. — 1996. — V. 18, N 4. — P. 305—313.

34. *Avrunin A., Komilov N., Sukhanov A., Parshin V.* The coordination of mineral matrix remodelling in different skeletal sites after an isolated femoral fracture//SICOT-96. — Amsterdam, 1996. — P.676.

35. *Baron R.* Molecular mechanisms of bone resorption //Acta Orthop Scand. — 1995. — V. 66, Suppl. 266. — P. 66-76.

36. *Baud C., Aulk E.* Osteocyte differential count in normal human alveolarbone//Acta Anat. — 1971.-V. 78, N 3. — P. 321—327.

37. *Baylink D., Wergedal J.* Bone formation by osteocytes//Am. J. Physiol. — 1971. — V. 221, N 3. — P. 669—678.

38. *Becker A. et al.* Differences in bone mineral density during long-termglucocorticoid therapy/A. Becker, E. Komely, R. Santen et al./World Congress on Osteoporosis. (Abstracts-on-disk). — Amsterdam, 1996.

39. *Bernard B. A.* C^{++} binding alcalin phosphatase in mechanism of calcification//Calcium regulation and bone metabolism. Basis and clinical aspects. — 1987. — V. 9. — P. — 413—418.

40. *Bonucci E.* The organic-inorganic relationships in bone matrix undergoing osteoclastic resorption //Calcif. Tiss. Res. — 1974. — V. 16, N 1. — P. 13—36.

41. *Bonucci E.* New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts//Clin. Orthop. — 1981. — N 158. — P. 252—269.

42. *Bonucci E., Silvestrini G.* Ultrastructure of the organic matrix of embryonic avian bone after en bloc reaction with various elec-

tron-dense 'stains'//Acta Anat. — 1996. — V. 156, N 1. — P. 22—33.

43. *Bresford J.* Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow//Clin. Orthop. — 1989. — N 240. — P. 270—280.

44. *Buckwalter J.* et al. Bone biology (Part II. Formation, form, modelling, remodelling and regulation of cell function)/ J. Buckwalter, M. Glincher, R. Cooper et al.//J. Bone Jt. Surgery. — 1995. — V. 77-A, N 8. — P. 1276-1289.

45. *Canalis E.* Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae//Endocrinology. — 1983 — V. 112, N 3 — P. 931—939.

46. *Caverzasio J., Bonjour J.* Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism//Kidney Int. — 1996. — V. 49, N 4. — P. 975—980.

47. *Chole R.A.* Differential osteoclast activation in endochondral and intramembranous bone//Ann. Otol., Rhinol., Laryngol. — 1993. — V. 102, N 8 (Pt 1). — P. 616—619.

48. *Cohen J., Harris W.* The three dimensional anatomy of haversian systems//J. Bone Jt. Surgery. — 1958. — V. 40-A, N 4. — P. 419-434.

49. *Cooper R., Milgram J., Robinson R.* Morphology of the osteon. An electron microscopic study.//J. Bone Jt. Surgery. — 1966. — V. 48-A, N 10. — P. 1239—1271.

50. *Grippes B.* et al. Antibody to beta 3 integrin inhibits osteoclast-mediated bone resorption in the thyroparathyroidectomized rat/B. Grippes, V. Engleman, S. Settle et al.//Endocrinology. — 1996. — V. 137, N 3. — P. 918-924.

51. *Dean d.* et al. Matrix vesicles produced by osteoblast-like cells in culture become significantly enriched in proteoglycan-degrading metalloproteinases after addition of beta-glycerophosphate and ascorbic acid/D. Dean, Z. Schwartz, L. Bonewald et al. //Calcif. Tiss. Int. — 1994. — V. 54, N 5. — P. 399—408.

52. *Dietrich J.* et al. Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro/J. Dietrich, E. Canalis, D. Maina et al.//Endocrinology. — 1979. — V. 104, N 3. — P. 715—721.

53. *Dunstan C., Somers N., Evans R.* Osteocyte death and hip fracture//Calcif. Tiss. Int. — 1993. — V. 53, Suppl. I. — P. S 113—S 117.

54. *Elmardi A., Katchburian M., Katchburian E.* Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption//Calcif. Tiss. Int. — 1990. — V. 46, N 4. — P. 239—45.

55. *Engel J.* et al. Calcium binding domains and calcium-induced conformational transition of SPARC/BM-40/ osteonectin, an extracellular glycoproteins expressed in mineralized and nonmineralized tissues/ J. Engel, W. Taylor, M. Paulsson et al.//Biochemistry. — 1987. — V. 26, N 22. — P. 6958—6965.

56. Everts V., Hoeben K., Beertsen W. The release of tissue inhibitor of metalloproteinases by calvarial bone explants and its immunolocalization//Bone Miner. — 1993. — V. 22, N 1. — P. 43—55.

57. Eyres K., Kanis J. Bone loss after tibial fracture//J. Bone Jt. Surgery. — 1995. — V. 77-B, N 3. — P. 473 — 478.

58. Fiorelli G. et al. Characterization and function of the receptor for IGF-T in human preosteoclastic cells/G. Fiorelli, L. Formigli, S. Zecchi-Orlandini et al.// Bone. — 1996. — V. 18, N 3. — P. 269—276.

59. Fisher L., Termine J. Noncollagenous proteins influencing the local mechanisms of calcification//Clin. Orthop. — 1985. — N 200. — P. 362—385.

60. Fratzl P. et al. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering/P. Fratzl, N. Fratzl-Zelman, K. Klaushofer et al.//Calcif. Tiss. Int. — 1991. — V. 48, N 6. — P. 407—413.

61. Frost H. Mathematical elements of lamella bone remodeling. — Springfield: Thomas books, 1964. — 127 p.

62. Fujisawa R., Nodasaka Y., Kuboki Y. Further characterization of interaction between bone sialoprotein and collagen //Calcif Tiss. Int. — 1995. — V. 56, N 2. — P. 140—144.

63. Fuller K., Owens J., Chambers T. Macrophage inflammatory protein-1 alpha and IL-8 stimulate the motility but suppress the resorption of isolated rat osteoclasts//J. Immunol. — 1995. — V. 154, N 11. — P. 6065—6072.

64. Hall D. A. [1970] — цит. по Лаврищевой Г. И., Оноприенко Г. А., 1996.

65. Hall T. A reappraisal of the effect of extracellular calcium on osteoclastic bone resorption// Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — V. 202, N 1.- — P. 456—562.

66. Hall T. et al. The role of reactive oxygen intermediates in osteoclastic bone resorption/T. Hall, M. Schaeublin, H. Jeker et al.//Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1995. — V. 207, N 1. — P. 280—287.

67. Hancox N. The osteoclast// The Biochemistry and Physiology of Bone. V.I-Lond.-N.-Y., 1972. — P. 45—67.

68. Hardy A. Demineralized bone matrix-induced osteogenesis//Clin. Orthop. — 1984. — N 188. — P. 239—246.

69. Harris W., Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease //New Engl. J. Med. — 1969. — V. 280, N 4. — P. 193—202.

70. Herring G. Methods for the study of glycoproteins and proteoglycans of bone using bacterial collagenase. Determination of bone sialoprotein and chondroitin sulfate//Calcif. Tiss. Res. — 1977. — V. 24, N 1. — P. 29—36.

71. Holland P. et al. In vivo expression of mRNA for the Ca-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by in situ hybridi-

zation/P. Holland, S. Harpes., J. McVey et al.//J. Cell Biol. — 1987. — V. 105, N 1. — P. 473—478.

72. *Hu D., Hoyer J., Smith J.* Ca⁺ suppresses cell adhesion to osteopontin by attenuating binding affinity for integrin alpha v beta 3//J. Biol. Chem.- 1995. — V. 270, N 17. — P. 9917—9925.

73. *Hughes D.* et al. Integrin expression in primary bone and cartilage tumors/D. Hughes, D. Salter., J. Godolphin et al. — J. Pathol. — 1993. — V. 170, Suppl. 412A. — P. 1993.

74. *Hultenby K.* et al. Ultrastructural immunolocalization of osteopontin in metaphyseal and cortical bone/ K. Hultenby, F. Reinholt, A. Oldberg et al.//Matrix. — 1991. — V. 11, N 3. — P. 206—213.

75. *Johnsson M., Nancollas G.* The role of brushite and dicalcium phosphate dihydrate in apatite formation//Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 1992. — V. 3, N 1. — P. 61—82.

76. *Judd J., Kremer M., Oursler M.* Age dependence of estrogen responsiveness//Calcif Tiss. Int. — 1995. — V. 56, Suppl 1. — P. S25—S26.

77. *Kasperk C.* et al. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro/ C. Kasperk, U. Schneider, F. Niethard, et al.//Calcif. Tiss. Int. — 1995. — V. 57, N 2 — P. 120—124.

78. *Kawaguchi H.* et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism/H. Kawaguchi, C. Pilbeam, J. Harrison et al.//Clin Orthop. — 1995. — N 313. — P. 36—46.

79. *Komilov N., Avrunin A., Sukhanov A., Parshin V.* Mineral matrix remodelling in intact bones during fracture healing//World Congress on Osteoporosis (Abstracts-on-disk). — Amsterdam, 1996,

80. *Lee M.* et al. Ultrastructural characterization of preosteoclasts derived from bone marrow progenitors stimulated by osteoclast colony stimulating factor/M. Lee, M. Jonas, J. Lottsfeldt et al.//Anat. Rec. — 1996. — V. 246, N 2. — P. 176 — 184.

81. *Loegering D., Bonin M., Smith J.* Effect of exercise, hypoxia, and epinephrine on lysosomes and plasma enzymes//Exp. a. Mol. Pathol. — 1975. — V. 22, N 22. — P. 242—251.

82. *Maejima-Ikeda A.* et al. Chick osteocyte-derived protein inhibits osteoclastic bone resorption/ A. Maejima-Ikeda, M. Aoki, K. Tsuritani et al.//Biochem. J. — 1997. — V. 322 (Pt 1). — P. 245—250.

83. *Mason D., Hillam R., Skerry T.* Constitutive in vivo mRNA expression by osteocytes of beta-actin, osteocalcin, connexin-43, IGF-I, c-fos and c-jun, but not TNF-alpha nor tartrate-resistant acid phosphatase//J. Bone Miner. Res.-1996.-V. 11, N 3.-P. 350—357.

84. *Mayer H., Scutt A., Ankenbauer T.* Subtle differences in the mitogenic effects of recombinant human bone morphogenetic proteins-2 to 7 on DNA synthesis on primary bone-forming cells and identification of BMP-2/4receptor//Calsif Tiss. Int. — 1996. — V. 58, N 1. — P. 249—255.

85. *Meller Y. et al.* Parathormon, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients/*Y. Meller, R. Kestenbaum, S. Shany et al.*//*Clin.Orthop.* — 1985. — N 199. — P. 272—277.

86. *Monah S., Baylink D.* Bone growth factors//*Clin. Orthop.* — 1991. — N 263. — P. 30-48.

87. *Mundy G. et al.* The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells/*G. Mundy, B. Boyce, Hughes E. et al.*//*Bone.* — 1995. — V. 17, N 2 (Suppl). — P. 71S—75S.

88. *Nesbitt S., Horton M.* Trafficking of matrix collagens through bone resorbing osteoclasts//*Science.* — 1997. — V. 276, N 5310. — P. 266—269.

89. *Ongphiphadhanakul B. et al.* Etidronate inhibits the thyroid hormone induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function/*B. Ongphiphadhanakul, L. Jenis, L. Braverman et al.*//*Endocrinology.* — 1993. — V. 133, N 6. — P. 2502—2507.

90. *Onoe Y. et al.* IL-13 and IL-4 inhibit bone resorption by suppressing cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin synthesis in osteoblasts/*Y. Onoe, C. Miyaura, T. Kaminakayashiki et al.*//*J. Immunol.* — 1996. — V. 156, N 2. — P. 758—764.

91. *Papapoulos S.* Glucocorticoids-induced osteoporosis//*World Congress on Osteoporosis (Abstracts-on-disk).* — Amsterdam, 1996.

92. *Parfitt A.* Bone age, mineral density, and fatigue damage//*Calcif. Tiss. Int.* — 1993. — V. 53, Suppl. I. — P. S82—S86.

93. *Pinto M. et al.* Age-related changes in composition and Ca^{++} — binding capacity of canine cortical bone extracts/ *M. Pinto, J. Gorski, J. Penniston et al.*//*Am. J. Physiol.* — 1988. — V. 255, N 1 (Pt 2). — P. H1 01-H1 10.

94. *Reeve J. et al.* Bone remodelling in hip fracture/*J. Reeve, J. Zanelli, N. Garrahanetal.*//*Calcif. Tiss. Int.* — 1993.-V 53, Suppl. 1.—P. S108—S112.

95. *Rey C. et al.* The carbonate environment in bone mineral: a resolution enhanced. Fourier transform infrared spectroscopy study/ *C. Rey, B. Collins, T. Goehl et al.*//*Calcif. Tiss. Int.* — 1989. — V. 45, N 2. — P. 157—164.

96. *Roach H.* Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralisation and resorption// *Cell Biol. Int.* — 1994. -V. 18, N 6. — P. 617-628.

97. *Robertson D. et al.* Microdensitometry as a clinical tool for diagnosis the progress of fracture healing/*D. Robertson, D. Smith, S. Das et al.*//*J. Oral. Surg.* — 1980. — V. 38, N 5 — P. 740—743.

98. *Robinson R.* The significance of phosphoric esters in metabolism. — 1932. — 47 p.

99. *Roodman G.* Role of cytokines in the regulation of bone resorption//*Calcif. Tiss. Int.*- 1993. — V. 53, Suppl. I. — P. S94—S98.

100. *Sauren Y.* et al. An electron microscopic study on the presence of proteoglycans in the mineralized matrix of rat and human compact lamellar bone/ Y. Sauren, R. Mieremet, C. Groot et al.//Anat. Rec. — 1992. — V. 232, N 1. — p. 36—44.

101. *Scheven B.* et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro; modulation by 1,25- Dihydroxyvitamin D3/B. Scheven, J. Maaikje, V. Veen et al.//J. Bone Miner. Res. — 1995. — V. 10, N 6. — P. 874—880.

102. *Sela J.* et al. The effect of bone injury on extracellular matrix vesicle proliferation and mineral formation /J. Sela, Z. Schwartz, D. Amir et al.//Bone Miner. — 1992. — V. 17, N 2. — P. 163—167.

103. *Shankar G.* et al. Structural determinants of calcium signaling by ROD peptides in rat osteoclasts: integrin-dependent and -independent actions/G. Shankar, T. Gadek, D. Burdick et al.//Exp. Cell Res. — 1995. — V. 219, N 2. — P. 364 — 371.

104. *Singh I.* The architecture of cancellous bone//J. Anat. — 1978. — V. 127, Pt 2. — P. 305—310.

105. *Slater M.* et al. Modulation of growth factor incorporation into ECM of human osteoblast-like cells in vitro by 17 beta-estradiol/M. Slater, J. Patava, K. Kingham et al.//Am. J. Physiol. — 1994. — V. 267, N 6 (Pt 1). — P. E990—E1001.

106. *Stein H.* et al. A new method of measuring bone density in the lower tibia of normal and postinjury limbs/H. Stein, S. Sabato, I. Leichter et al.//Clin. Orthop. — 1983.-N 174. — P. 181—186.

107. *Suda N., Morita I., Kuroda T.* Participation of oxidative stress in the process of osteoclast differentiation//Biochim. Biophys. Acta. — 1993. — V. 1157, N 3.-P. 318—323.

108. *Sumpath T.* et al. Bovine osteogenic protein is composed of dimers of OP-I and BMP-2A, two members of the transforming growth factor β superfamily/T. Sumpath, J. Coughlin, R. Whestone et al.//J. Biol. Chem. — 1990. — V. 265, N 32. — P. 13198—13205.

109. *Suwanwalaikorn S.* et al. Site selectivity of osteoblast gene expression response to thyroid hormone localized by in situ hybridization/S. Suwanwalaikorn, M. Van Auken, M. Kang et al.//Am. J. Physiol. — 1997. — V. 272, N 2 (Pt 1). — P. E212—E216.

110. *Vaes G.* Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption //Clin. Orthop. — 1988. — N. 231. — P.239—271.

111. *Vitali P.* Osteocytic activity // Clin. Orthop. — 1968. — N 56. — P. 213—226.

112. *Wichmann M., Arnoczky S., DeMaso C.* Depressed osteoblast activity and increased osteocyte necrosis after closed bone fracture and hemorrhagic shock//J. Trauma. — 1996. — V. 41, N 4. — P. 628—633.

© 1998 by Blackwell Science Inc.
Journal of Orthopaedic Research, Vol. 16, 67-74