

© А.С.Аврунин, Н.В.Леонтьева, А.А.Докторов, 2015
УДК [616.61-036.12:612.014.463]-092:616-003.96

А.С. Аврунин¹, Н.В. Леонтьева², А.А. Докторов³

АДАПТАЦИОННЫЕ ПРОЦЕССЫ В КОСТНОЙ ТКАНИ – ЭЛЕМЕНТ ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЙ МИНЕРАЛЬНОГО И КОСТНОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

¹Отделение диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, ²кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ³Научно-исследовательский центр биомедицинских технологий Государственного научного учреждения Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ГНУ ВИЛАР) Россельхозакадемии, Санкт-Петербург, Россия

A.S. Avrunin¹, N.V. Leontyeva², A.A. Doctorov³

BONE TISSUE ADAPTATION PROCESSES AS AN ELEMENT OF DISORDERS MINERAL AND BONE METABOLISM PATHOGENESIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Russian Scientific research Institute of traumatology and orthopedics R.R.Vreden, ²Department of internal diseases and nephrology North-Western State Medical University I. I. Mechnikov, ³State scientific institution all-Russian Institute of medicinal and aromatic plants of the RAAS, St. Petersburg, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: на основании собственных данных и анализа литературы выделить адаптационные механизмы реорганизации костных структур, которые участвуют в развитии изменений минерального и костного обмена при ХБП. Показано, что одной из причин высокой чувствительности костной ткани, в частности, и минерального обмена в целом, к регуляторно-метаболическим сдвигам, происходящим в организме при нарушении функции почек, является инкорпорация остеоцитов в лакунарно-канальцевой системе (ЛКС). Эта инкорпорация существенно ограничивает поступление к клеткам питательных веществ и удаление от них метаболитов. Поэтому в процессе филогенеза у остеоцитов сформировалась сложнейшая система адаптивной коррекции механических свойств костных структур и пропускной способности ЛКС, позволяющая проводить постоянную оптимизацию параметров окружающей среды. В результате этого остеоциты стали одним из основных регуляторов минерального метаболизма в организме. Поэтому адаптивные сдвиги функционирования клеток вызывают системные эффекты, связанные в том числе с отклонением параметров минерального гомеостаза за пределы физиологических границ. По мнению авторов, назрела клиническая необходимость разработки неинвазивного метода оценки функционального состояния остеоцитов. Предложены пути решения этой проблемы с использованием хронобиологического подхода.

Ключевые слова: остеоциты, хроническая болезнь почек, минеральный обмен.

ABSTRACT

THE AIM: to select adaptation mechanisms of bone structures reorganization which are involved in mineral and bone metabolism disorders in CKD following the own data and literature analysis. It is showed that one of the reasons for high sensitivity of bone tissue in particular and mineral metabolism in general to regulatory-metabolic shift in renal function disorder is the incorporation of osteocytes in lacunary-tubular system (LTS). This incorporation significantly limits cells nutrients delivery and metabolites removal. Therefore, during phylogeny in osteocytes formed a complex system of bone structures mechanical properties adaptive correction and LTS capacity which allows carrying out environmental parameters continuous optimization. As a result, osteocytes become one of the main mineral metabolism regulators of the body. Therefore, cells functioning adaptive shifts cause systemic effects associated also with mineral homeostasis parameters deviation outside the physiological limits. According to authors, it has become a clinical need to develop a non-invasive method for assessing the functional state of osteocytes. Proposed solutions to this problem using chronobiological method.

Key words: osteocytes, chronic kidney disease, mineral metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Использование термина нарушение минерального и костного обмена при хронической болезни почек (ХБП) вызвано тесной связью патологии почек с формированием метаболических сдвигов

в костной ткани и внекостной кальцификацией, происходящих в различных сочетаниях [1–3]. Морфологической основой клинической дифференцировки поражения скелета являются показатели скорости обмена, минерализации и объема кости. Эти критерии позволили выделить четыре основных типа почечной остеодистрофии: фиброзный

Аврунин А.С. 195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, д. 8. РосНИИ-ТО им. Р. Р. Вредена. Тел.: (812) 670-95-21, E-mail: a_avrunin@mail.ru

остит, остеомалация, адинамическая болезнь кости, смешанная болезнь кости [3, 4]. Их, в свою очередь, подразделяют на патологические процессы с высоким обменом – фиброзный остит и смешанная остеодистрофия, сопровождаемая постоянным гиперпаратиреозом, и процессы с низким обменом – остеомалация и адинамическая болезнь кости [4, 5]. Важно, что поражение скелета возникает даже при незначительном снижении функции почек [6, 7], а форма и выраженность почечной остеодистрофии зависят, от продолжительности этого снижения [5] и одного из его проявлений – протеинурии [8]. Изложенное свидетельствует, что минеральный обмен, в целом, и обмен костной ткани, в частности, высокочувствительны к нарушению функции почек. Например, по данным S.A. Jamal и соавт. [7] даже незначительное снижение функции почек ведет к увеличению утраты костной массы, причем в зоне поясничных позвонков эта потеря больше, чем в ранней постменопаузе.

Согласно доминирующим представлениям, патогенетической основой нарушений минерального и костного обмена является дисбаланс регуляторов [9], в первую очередь витамина D [8, 10] и паратгормона (PTH) [5, 11], для которых костные клетки являются мишенями [12–17], а также обмена кальция и неорганического фосфата [11]. В условиях этой разбалансировки остеоциты увеличивают синтез фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) [18], что свидетельствует об их функциональном участии в развитии этих сдвигов [18, 19].

Однако данная концепция не учитывает роль механического фактора [13, 20]. Согласно теории механостата, механизмы, обеспечивающие тканевой баланс и функцию скелета, включают биомеханику и деятельность мышц, являющихся «ключевыми игроками» физиологии кости и ранжирования гомеостаза. Поэтому любая патологическая реорганизация скелета связана с действием адаптационных механизмов, обеспечивающих в физиологических условиях сохранение в каждой его точке оптимального баланса между механическими свойствами костных структур и механическими нагрузками на них [12–15, 21]. Это касается и проблем, связанных с ХБП, так как, по данным P.L. Gordon и L.A. Frassetto [22], даже то незначительное число сообщений об использовании физических упражнений в процессе лечения этих пациентов позволяет говорить об их положительном клиническом эффекте [23]. Другими словами, механические сигналы являются разрешающим фактором. Они возникают в процессе циклической локомоторной нагрузки на скелет и инициируют процесс механотрансдукции. В свою

очередь, различного рода гуморальные регуляторы и метаболиты, в том числе и витамин D, модулируют реакцию костных клеток на эти сигналы. Именно взаимодействие механических сигналов и гуморальных факторов лежит в основе формирования патологических сдвигов в структуре скелета [24], в том числе и при ХБП. Как подчеркивает И.В. Давыдовский [25], ложное представление о принципиальной отдельности физиологического и патологического распространено довольно широко. В патологии усматривают два отдельных аспекта, а именно, «нарушение функций» и действие защитно-физиологических механизмов, т.е., с одной стороны, болезнь, а с другой – «физиологическую меру» против неё. Введение в обиход слова «защита» вообще неприемлемо 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 синоним здоровья, а болезнь – не отрицание, а форма адаптации. В данном контексте важно, что механизмы реорганизации архитектуры скелета одновременно обеспечивают стабильность параметров минерального гомеостаза организма [26–34]. Следовательно, адаптационная реорганизация костных структур неизбежно ведет к изменению минерального обмена в организме в целом и наоборот.

Цель работы: на основании собственных данных и анализа литературы выделить адаптационные механизмы реорганизации костных структур, которые участвуют в развитии изменений минерального и костного обмена при ХБП.

При оценке возможных причин высокой чувствительности костных структур даже к незначительному снижению функции почек [6, 7] обращает на себя внимание тот факт, что 95% клеток костной ткани (остеоциты) инкорпорированы в пространство лакунарно-канальцевой системы (ЛКС) [35], стенки которой ограничены минерализованной тканью (рис. 1), существенно снижающей возможности поступления к остеоцитам и удаления от них продуктов обмена [36–38]. Несмотря на это, подобная пространственная организация сохраняется уже более 80 млн лет [39] и позволяет позвоночным животным оптимизировать выполнение локомоторных функций против сил гравитации [14, 15, 40, 41]. Следовательно, можно говорить об ее высокой биологической целесообразности и наличии адаптационных механизмов, нивелирующих эти метаболические ограничения.



Рис. 1. Рельеф стенки костной лакуны. Метка 1 мкм. Платино-углеродная реплика. ТЭМ (объяснения в тексте).

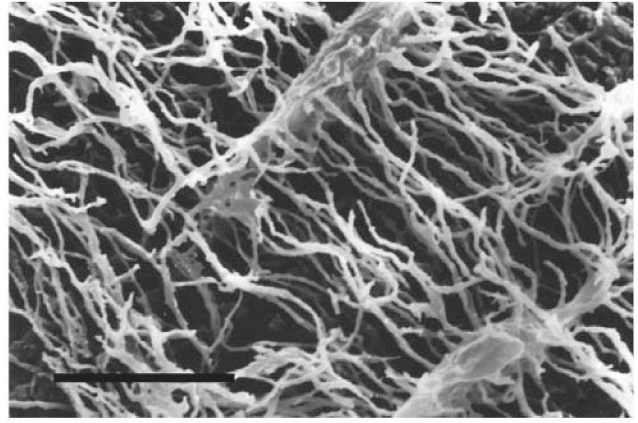


Рис. 2. Лакунарно-канальцевая система в теменной кости человека. Метка 10 мкм. Микрокоррозионный препарат. СЭМ (объяснения в тексте).

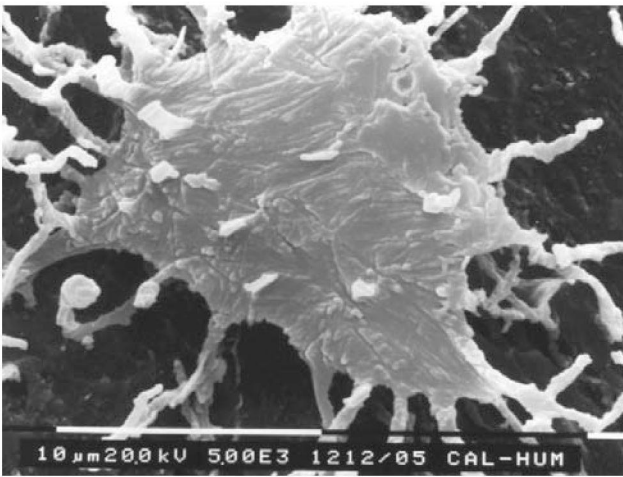


Рис. 3. Микрокоррозионный препарат костной лакуны. Метка 10 мкм. СЭМ (объяснения в тексте).

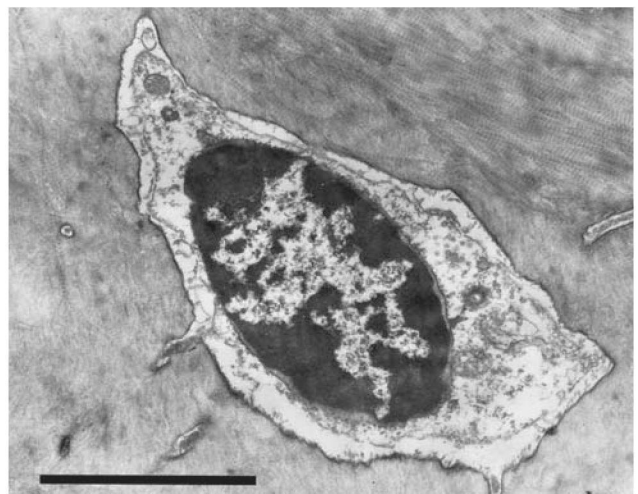


Рис. 4. Остеоцит в костной лакуне. Метка 10 мкм. ТЭМ (объяснения в тексте).

Важно, что позвоночные животные при переходе от водной к земной жизни столкнулись с действием таких факторов, как высыхание и увеличение силы тяжести, что привело к одновременному эволюционному развитию мочевыделительной системы и скелета. Соответственно произошла синхронизация механизмов их регуляции, согласно требованиям окружающей среды в условиях жизни на суше [12–15, 42, 43]. В этой связи возникают следующие вопросы: какие механизмы адаптации обеспечивают сохранение жизнеспособности остеоцитов в пространстве ЛКС? Как влияют на функцию этих механизмов регуляторно-метаболические сдвиги, инициированные нарушением выделительной функции почек?

Пространственная организация костных структур на тканевом уровне

ЛКС обеспечивает процесс микроциркуляции [44] и состоит из остеоцитарных лакун и канальцев (рис. 2) диаметром около 500–600 нм [45]. От каждой лакуны отходят до 50 канальцев, имеющих

различную ориентацию (см. рис. 2, 3) [46] и образующих в костном матриксе густую сеть (см. рис. 2), связывающую центральные каналы остеонов и остеоцитарные лакуны с межфибриллярными и межкристаллическими пространствами. Отростки остеоцитов располагаются преимущественно в центре канальца [46], а клетки костной ткани организованы по типу синцития (см. рис. 2, 3).

Синцитий костных клеток сформирован остеоцитами (рис. 4), остеобластами и клетками, выстилающими поверхности кости (*bone lining cells*). Многочисленные отростки, отходящие от тела этих клеток, связывают их через щелевые соединения друг с другом [47, 48], а также с клетками сосудистых каналов и костномозговой полости [49, 50]. Важно, что захоронение клеток в пространство ЛКС делает их более зависимыми, чем остальные клетки организма, от особенностей микроциркуляции, обеспечивающей поступление к остеоцитам и удаления от них метаболитов и регуляторов (см. рис. 1, 4).

Транспортные механизмы ЛКС действуют в пространстве между ее стенками и цитоплазматической мембраной остеоцитов, заполненном пористой сетью протеингликанов [51–54]. Поэтому миграция растворенных молекул к клеткам и от них ограничена поперечным сечением канальцев и соответствием размеров этих молекул размерам пор геля, окружающего клетки [38, 54, 55]. Основными транспортными механизмами являются диффузия и конвекционный поток жидкости [38, 46], инициируемый циклическими деформациями костных структур, возникающими при выполнении локомоторных функций [40, 54], т.е. циклическая нагрузка модулирует транспорт молекул [38, 56] и, следовательно, при снижении двигательной активности, обусловленном заболеванием или травмой, эффективность конвекционного механизма падает. В этой связи важно, что путем диффузии относительно быстро (в пределах минут) осуществляется транспорт только малых молекул (вода, аминокислоты) [57, 58]. Верхняя граница размера молекул, диффундирующих через поры протеингликанов, не превышает 7 нм [36] или 10 000 Да, а конвекционный механизм обеспечивает прохождение частиц до 70 000 Да [38]. Таким образом, его эффективность является определяющей для метаболизма остеоцитов [37, 54]. Значимость данного механизма еще более возрастает в связи с тем, что остециты относятся к клеткам с высокой метаболической активностью [29–32, 59–64]. Как подчеркивает А.И. Слуцкий [65], удельная активность на костную клетку гликолитических ферментов аналогична наблюдаемой в клетках печени и сердца, а обмен глюкозы и коллагена даже выше, чем в печени. Учитывая вышеизложенное, логично предположить, что именно эти структурно-метаболические характеристики костной ткани – основная причина развития в процессе филогенеза у остеоцитов адаптационных механизмов контроля и коррекции эффективности конвекционного механизма.

Механизмы контроля и коррекции эффективности конвекционного механизма являются составными частями системы поддержания параметров минерального гомеостаза организма в целом. Контроль эффективности его работы осуществляется путем механосенсорной оценки величины механического сигнала, вызванного сдвигом напряжения потока жидкости в ЛКС [60, 64, 66] и циклическими деформациями костного матрикса [67]. Остециты, выполняя постоянный мониторинг, определяют локусы скелета, где значения механического сигнала выходят за пределы минимального или максимального физиологиче-

ских порогов [13–15, 68]. При отклонении сигнала клетки инициируют процесс механотрансдукции, переводя механические сигналы в химические [60–64, 67]. В результате активируются механизмы локальной реорганизации архитектуры скелета (ремоделирование и моделирование) [29–32, 59], которые одновременно поддерживают стабильность минерального гомеостаза. Эта реорганизация меняет механические характеристики костных структур, и величина механических сигналов возвращается в пределы пороговых значений [13–15, 69, 70] без изменения уровня локомоторной активности.

Биологическая целесообразность порогов определяется тем, что отклонение механического сигнала за пределы нижней границы свидетельствует о снижении транспортной функции потока жидкости до уровня высокого риска гибели остеоцитов из-за несоответствия параметров окружающей среды метаболическим требованиям клеток [37, 38]. Отклонение механического сигнала за рамки верхних границ свидетельствует о высоком риске механической травмы клеток с транзиторным разрушением цитоплазматической мембраны («ранение клетки») [71].

Коррекция эффективности конвекционного механизма достигается путем изменения: пропускной способности ЛКС [72] и деформируемости костных структур [70].

Коррекция пропускной способности ЛКС обеспечивается остеоцитарным ремоделированием [70, 72]. По данным электронно-микроскопических исследований С.А. Vaud [51], остециты в синтетической фазе имеют ровный или слегка волнистый контур цитоплазматической мембраны, а их лакуны – непрерывные и гладкие очертания. Клетки отделены от стенки лакуны гомогенной или мелкозернистой оболочкой толщиной от 0,17 мкм до 0,30 мкм и названы автором «*osteocytes osteoblastique*» (*des osteocytes ... aspect osteoblastique*). В резорбционной фазе цитоплазматическая мембрана клетки имеет глубокие складки и микроворсинки, а их лакуна выглядит шероховатой с нерегулярным контуром. Оболочка, окружающая эти клетки, достигает толщины 0,67 мкм и имеет хлопьевидную структуру. Автор назвал их «*osteocytes osteoclastique*» (*des osteocytes ... aspect osteoclastique*). Таким образом, в процессе остеоцитарного ремоделирования расстояние от стенки канала до цитоплазматической мембраны меняется более чем в 2 раза.

В фазе резорбции остециты выделяют в окружающую их среду молочную, лимонную и другие кислоты [73–75], тем самым локально снижая

pH и растворяя минералы стенок ЛКС [52, 53, 76–82]. Затем клетки секретируют гидролитические ферменты, удаляя оставшийся органический компонент [76, 83]. В результате увеличивается площадь поперечного сечения канальцев и лакун [52, 76, 78–80, 84] и, соответственно, их пропускная способность для потока жидкости [85].

Коррекция деформируемости костного матрикса осуществляется в процессе остеокластно-остеобластного ремоделирования (ООР), которое, модифицируя уровень пористости костных структур, меняет модуль их упругости. Согласно исследованиям M.B. Schaffler и D.B. Burr [86], модуль упругости для кортикальной кости $E=3,66 \text{ p}^{-0,55}$ [ГПа]. Например, при увеличении пористости (p) с 4 до 14% модуль упругости уменьшается с 21 до 11 ГПа. Соответственно этому увеличивается деформируемость костных структур, а значит, эффективность конвекционного механизма повышается без изменения локомоторной нагрузки. Важно, что остециты, контролируя остеокластогенез, активность остеокластов [88] и синтетическую функцию остеобластов [32], а также осуществляя процесс остеоцитарного ремоделирования, по сути, контролируют все механизмы выведения минеральных ионов из костного пространства в циркулирующие жидкости.

Участие механизмов обмена минерального матрикса в поддержании параметров минерального гомеостаза детерминировано взаимодействием механизмов разрушения и отложения минеральных структур с механизмами транспорта минеральных ионов в и из скелета. Наиболее детально изучены механизмы обмена Ca^{2+} , которые делятся на остецит-зависимые [26, 27, 29, 89, 90] и остецит-независимые [91–95]. Первые обеспечивают удаление кальция из пространства скелета, а вторые – его поступление в это пространство.

Поступление Ca^{2+} в пространство скелета детально исследовано во второй половине XX века [91–95] и показано, что кинетика перемещения ионов из циркулирующих жидкостей в костную ткань представляет собой пассивную, ненасыщаемую парацеллюлярную диффузию, направленную вдоль электрохимических и химических градиентов [26, 44]. Эти градиенты возникли в результате разницы концентраций кальция в плазме крови и внеклеточной жидкости кости – 1,5 ммоль/л и 0,5 ммоль/л соответственно [26]. Внутри костного пространства локальные градиенты концентрации Ca^{2+} обусловлены осаждением ионов. В зоне осаждения их концентрация снижается, что и определяет направление движения ионных потоков в простран-

ствах скелета [34]. Эти механизмы обеспечивают удаление из кровотока парентерально введенного радиоактивного Ca^{2+} в течение десятков минут, причем основная масса метки откладывается в минеральном матриксе скелета [92, 96, 97]. Подобный феномен отражает процесс постоянной фильтрации через скелет Ca^{2+} , содержащегося в циркулирующих жидкостях, что, по-видимому, и обеспечивает необходимый уровень минерализации костных структур у позвоночных, даже в условиях относительного недостатка поступления кальция в организм или повышенной его потери при нарушении функции почек [6, 7].

Механизмы удаления кальция из пространства скелета. В настоящее время роль каждого из них продолжает дискутироваться [26, 27, 29, 98]. И если 30–40 лет назад ведущее значение в поддержании параметров кальциевого гомеостаза большинство участников дискуссии отводили ООР [99], то в настоящее время больше внимания уделяется остецитам [30, 63, 100]. Показано, что эти клетки контролируют пространственно-временную активность механизмов перестройки архитектуры скелета (ООР, моделирование, остеоцитарное ремоделирование), т.е. разрушение и формирование минеральных структур на всех уровнях его иерархической организации [29–33]. Тем самым остециты контролируют выведение Ca^{2+} из пространства скелета и поступление его в кровь.

Резорбционная фаза ООР в физиологических условиях – тонко регулируемый локальный процесс со средней продолжительностью в губчатом веществе подвздошной кости – 33 сут, в компактном – 24 сут [33, 101]. Резорбция происходит в закрытом компартменте, формируемом при связывании интегринов $\alpha_v\beta_3$ мембраны остеокласта с матриксом кости [102]. Растворение минерала достигается подкислением среды компартмента протонами [103], секреция которых медиирована вакуольной H^+ -АТФазой, экспрессируемой мембраной в зоне гофрированной каемки [104]. Сканирующая электронно-химическая микроскопия показала, что остеокласт действует как трубопровод, непрерывно освобождая Ca^{2+} выше клетки, где его концентрация в растворе достигает ≈ 2 ммоль/л [105]. Эта величина существенно превышает его уровень в крови ($\approx 1,5$ ммоль/л), и возникший градиент обеспечивает движение ионов в направлении кровеносных сосудов. В то же время, медленное развитие процесса резорбции костного матрикса остеокластами (около 1 мес), предполагает, что данный механизм направлен на поддержание общего уровня кальция (ионизированного и связанного) в циркулирующих

жидкостях, т.е. сохранение буферной емкости кальциевой системы. При ХБП одной из причин нарушения эффективности функционирования механизма освобождения Ca^{2+} в зоне резорбции костной ткани является остеомалация.

Резорбционная фаза ООР в условиях остеомалации характеризуется тем, что 80% остеокластов не формируют гофрированную каемку, но сохраняют способность секретировать катепсин К и матриксную металлопротеиназу-9, разрушающих органический матрикс [104]. Следовательно, клетки, сохраняя способность резорбировать неминерализованный матрикс, не обеспечивают поступление Ca^{2+} в кровоток. Кроме этого, механическая роль органического матрикса незначительна [106], и его резорбция не корректирует эффективность конвекционного механизма в условиях остеомалации при ХБП.

Роль альбуминурии в формировании нарушений минерального обмена в процессе развития ХБП. Нарушения минерального обмена обусловлены изменением клубочковой фильтрации и прогрессирующей альбуминурией, что влечет за собой постепенное снижение уровня альбумина в крови. В результате в условиях гипоальбуминемии нарушается баланс между ионизированным и связанным кальцием [1] со смещением в сторону ионизированного. Это проявляется снижением уровня общего кальция в сыворотке и экскреции его почками при сохраняющихся нормальных значениях Ca^{2+} сыворотки [8]. Данная разбалансировка отражает снижение буферной емкости кальциевой системы и увеличивает риск краткосрочных отклонений уровня Ca^{2+} в крови за пределы нижнего порога. Эти отклонения, в свою очередь, инициируют реакцию системы контроля уровня кальция в циркулирующих жидкостях. Клинически, как отмечает Т. Yoshida и Р.Н. Stern [10], подобные снижения проявляются тетанией и конвульсиями.

Контроль и регуляция уровня кальция в циркулирующих жидкостях обеспечиваются механизмами, функционирующими по принципу обратной связи [107], в том числе кальций-чувствительными рецепторами паращитовидных желез, оценивающих уровень Ca^{2+} в протекающей крови [69]. Отклонение иона за пределы допустимых границ запускает каскад реакций, включающий изменение секреции паратгормона и уровня метаболитов витамина D [107], которые предположительно меняют пороги механосенсорной чувствительности остеоцитов. В результате происходит инициация резорбционной активности этих клеток [52, 53,

85, 108], обеспечивающих также перенос Ca^{2+} из костного компартмента в циркулирующие жидкости [26].

Остеоцитарный механизм поступления Ca^{2+} в кровоток. После резорбции стенок ЛКС остеоцитами Ca^{2+} , выделившийся в межклеточную жидкость, поглощается этими клетками и транспортируется через щелевые соединения в направлении клеток, выстилающих поверхности кости. Данный процесс является энергозависимым и осуществляется против электрохимических и химических градиентов [26, 63, 109, 110]. Клетки, выстилающие поверхности кости, секретируют Ca^{2+} в межклеточное пространство на границе с кровеносными сосудами, обеспечивая поступление ионов в систему кровообращения, т.е., синцитий костных клеток имеет энергозависимую систему транспорта Ca^{2+} со специфической полярностью [26] и «мгновенно» корректирует концентрацию Ca^{2+} в циркулирующих жидкостях. Это показано М. Margnana и соавт. [26], которые погружали кость с живыми клетками в ионный раствор, аналогичный плазме крови. Авторы, используя ионселективный электрод, нашли, что устойчивый приток Ca^{2+} в кость реверсируется к оттоку, когда его уровень в окружающем кость растворе падает. Таким образом, утечка Ca^{2+} из кости «мгновенно» инициирует снижение его уровня в окружающей кость среде, и для этого не требуется действия системных регуляторов (PTH, витамин D, кальцитонин). Эффективность данного транспортного механизма в поддержании гомеостатических параметров кальция в циркулирующих жидкостях зависит от функционального состояния остеоцитов и их плотности в костной ткани (количество клеток в 1 мм^3), так как их гибель снижает плотность клеток в единице объема [111].

Гибель остеоцитов. В зоне гибели клеток преобладает поступление ионов Ca^{2+} в ЛКС, их осаждение и заполнение канальцев и лакун минералом [112, 113]. Данный феномен открыт Н.М. Frost [113] и назван микропетрозом. Автор показал, что зоны микропетроза отсутствуют при рождении, а у лиц старше 70 лет составляют $\approx 15\%$ от объема костей, достигая в отдельных случаях $\approx 40\%$ [111]. Другими словами, гибель клеток снижает потенциальную возможность остеоцитарной сети обеспечивать поступление Ca^{2+} из пространства костных структур в циркулирующие жидкости в объеме, необходимом для поддержания гомеостаза. В этой связи возникает вопрос – как влияют регуляторно-метаболические сдвиги, характерные для ХБП, на эту функцию остеоцитов?

Влияние регуляторно-метаболических сдвигов, характерных для ХБП, на функциональное состояние остеоцитов

Значения механосенсорных порогов, с одной стороны, определены генетически [12, 114], а с другой – контролируются системными внескостными регуляторами и метаболитами [12–15]. К сожалению, исследований влияния регуляторно-метаболических сдвигов, характерных для ХБП, на величину механосенсорных порогов костных клеток в доступной литературе мы не нашли. В то же время, известно, что, например, при старении происходит не только увеличение частоты ХБП [115], но и значительное снижение механосенсорной чувствительности [116] более чем в 1,6 раза даже в отсутствие патологии [117]. А учитывая тот факт, что при ХБП наблюдаются существенные сдвиги уровней РТН и метаболизма витамина D, а также другие метаболические отклонения (метаболический ацидоз, дизэлектролитемия, азотемия, анемия), были проанализированы результаты исследований, позволяющие косвенно судить о влиянии этих факторов на параметры функциональной активности остеоцитов.

Влияние гормонов на остеоцитарное ремоделирование. Установлено, что через 3 сут после введения животным 600 ЕД экстракта парашитовидной железы или через 24 ч после введения 1000 ЕД в компактной кости молодых собак происходят расширение ЛКС и слияние лакун остеоцитов [108]. По данным К.С. Tazawa и соавт. [83], непрерывная инфузия (4 нед), 8-месячным крысам РТН вызвала увеличение лакун остеоцитов в $\approx 1,5$ раза и активацию в клетках кислой фосфатазы, т.е. РТН инициирует перилакунарную резорбцию костного матрикса и активирует лизосомальные ферменты. По данным W. Remagen и соавт. [52], введение дигидротахистерина (производное витамина D) индуцирует ореолы декальцификации вокруг остеоцитов и расширение их лакун с нечеткими границами. Н.М. Frost [118] выявил наличие перилакунарных «ореолов» низкой минеральной плотности вокруг лакун остеоцитов при витамин-D-резистентном рахите. Таким образом, дисбаланс обмена витамина D характеризуется активацией остеоцитарной резорбции матрикса. По данным N.E. Lane и соавт. [119], преднизолон, широко используемый в терапии ХБП, инициирует расширение пространства лакун с образованием вокруг них зоны гипоминерализации. По мнению авторов, подобные сдвиги меняют механические свойства кости и увеличивают риск перелома.

Резюмируя изложенное, важно отметить, что

активация резорбтивного элемента остеоцитарного ремоделирования происходит под влиянием всех рассмотренных регуляторов, дозы которых существенно превышают физиологические. Эта активация происходит в отсутствие изменения локомоторной активности, а следовательно, изменения величины механического сигнала. Следовательно, инициация резорбционной активности остеоцитов является реакцией клеток не на действие конкретного регулятора, а на регуляторно-метаболический дисбаланс в целом, возникающий под его влиянием. Именно этот дисбаланс требует увеличить пропускную способность ЛКС, тем самым оптимизируя удаление метаболитов от клеток и поступление к ним регуляторов и веществ, необходимых для поддержания метаболизма клеток. Одновременно с резорбцией минерального матрикса стенок ЛКС остеоциты, как отмечено выше, обеспечивают поступление минеральных ионов в циркулирующие жидкости, т.е. регуляторно-метаболический дисбаланс ведет к увеличению поступления Ca^{2+} в кровотоки из кости, при том, что его избыток удаляется почками. Таким образом, можно говорить, что регуляторно-метаболический дисбаланс способствует формированию отрицательного баланса кальция. Кроме рассмотренных гормональных влияний на остеоцитарное ремоделирование, существенную роль при ХБП играют и другие факторы, в том числе метаболический ацидоз [120, 121].

Метаболический ацидоз и обмен кальция костного матрикса. Ежедневное поступление пищи является одним из основных условий генерации кислот в процессе метаболизма [120] (рис. 5): метионин или цистеин \rightarrow глюкоза + мочевины + $\text{SO}_4^{2-} + 2\text{H}^+$

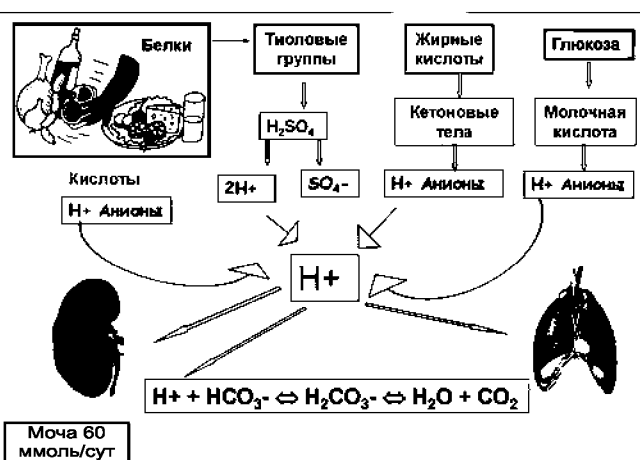
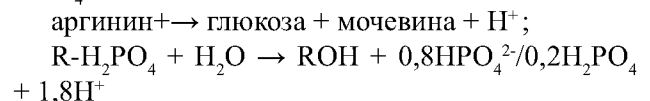


Рис. 5. Схема генерации кислот в процессе метаболизма.

При ХБП снижение функции почек приводит к уменьшению экскреции кислот, что ведет к развитию метаболического ацидоза, проявляющегося увеличением концентрации ионов водорода, снижением уровня бикарбоната и увеличением выделения кальция с мочой без изменения его абсорбции в кишечнике [120–123]. В этой связи важно, что именно буферная активность кости – один из основных механизмов контроля концентрации H^+ во внекостных жидкостях [120–122]. Это связано с тем, что минерал костей содержит чрезвычайно мало ионов гидроксидов (OH^-) и относительно много карбоната (7,4 вес. %) и поэтому его часто классифицируют как карбонатапатит с общей формулой: $Ca_{9,23}Na_{0,26}K_{0,3}(PO_4)_{5,53}(CO_3)_{0,47}(OH)_{1,15}Cl_{0,16}F_{0,1}$. Карбонат находится не только в пределах решетки минералов, но и локализован между кристаллами, органическими прослойками и на поверхности минералов [124]. Кость содержит около 80% всего карбоната тела, из которых одна треть находится вне кристаллической решетки. Именно этот карбонат и обеспечивает поддержание кислотно-щелочного баланса в организме [120, 124].

По мнению D.A. Bushinsky и соавт. [120, 125, 126], развитие метаболического ацидоза в первые ≈ 3 ч проявляется увеличением выделения кальция из кости, что вызвано простым физико-химическим растворением минерала, инициированным снижением pH. При более длительных сдвигах (≈ 24 –48 ч) происходит активация резорбции кости остеокластами. Авторы настоящей работы, учитывая рассмотренные выше механизмы остеокитарной резорбции, считают, что вымывание кальция из костных структур вызвано усилением резорбционной фазы остеокитарного ремоделирования. Это усиление связано с тем, что в процессе остеокитарной резорбции клетки выделяют органические кислоты, растворяющие минеральный компонент. В условиях метаболического ацидоза дополнительное снижение pH межклеточной жидкости усиливает действие этих кислот и, соответственно, растворение минерала.

Таким образом, суммируя представленные данные, можно утверждать, что одной из ведущих причин высокой чувствительности костных клеток к регуляторно-метаболическим сдвигам, характерным для ХБП, являются метаболические ограничения, вызванные инкорпорацией остеоцитов в ЛКС. Это предполагает, что остециты даже в ответ на незначительные и кратковременные регуляторно-метаболические сдвиги, возникающие на раннем этапе ХБП, должны изменить экспрессию регу-

ляторов минерального метаболизма, в том числе FGF23¹ [18], DMP1² и MEPE³ [127].

Изменение регуляторной активности остеоцитов на ранней стадии ХБП является малоизученным феноменом. Однако существуют работы, указывающие на перспективность данного направления исследований. Так, R.C. Pereira [127] иммуногистохимически показал, что экспрессия FGF23 и DMP1 повышается на первых стадиях ХБП, в то время как MEPE существенно не меняется. Морфологически FGF23 выявлен в телах остеоцитов, расположенных на периферии трабекул, DMP1 – в остеокитах по всей трабекуле в телах и отростках клеток, а MEPE – в телах остеоцитов, но в пределах трабекул он более распространен, чем FGF23. Подобное морфологическое выявление трех типов экспрессии регуляторов предполагает, что остециты в зависимости от локализации в кости выполняют разные функции. Наблюдаемые локальные сдвиги, происходящие на клеточном уровне, реализуются увеличением содержания FGF23 в крови. Так, T. Isakova и соавт. [128] представили результаты обследования 3879 пациентов с ХБП. Средние значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составили $42,8 \pm 13,5$ мл/мин с диапазоном от 7,0 до 114,0 мл/мин (10% пациентов – II стадия, 70% – III стадия, 19% – IV стадия). Авторы установили, что повышенное содержание FGF23 при нормальном уровне РТН встречалось в 6 раз чаще, чем изолированное увеличение РТН. Суммарно можно говорить о том, что увеличение FGF23 происходило при СКФ < 60 мл/мин, а уровень РТН также имел тенденцию к увеличению по мере снижения СКФ, но запаздывал по отношению к изменению FGF23. Следовательно, увеличение FGF23 – системное проявление ХБП, и этот регулятор является ранним маркером нарушения минерального метаболизма у пациентов с ХБП. K. Wesseling-Perry и H. Juppner [18] также отмечают, что увеличение уровня FGF23 возникает при нормальной концентрации РТН, витамина D, кальция и неорганического фосфата в сыворотке, хотя исторически внимание к нарушению минерального метаболизма при ХБП сфокусировано на развитии вторичного гиперпаратиреоза [18]. Таким образом, можно утверждать – остециты являются мишенью регуляторно-метаболических

¹ FGF23 – фактор роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor 23).

² DMP1 – матриксный протеин дентина 1 (dentin matrix protein 1).

³ MEPE – внеклеточный фосфогликопротеин матрикса (matrix extracellular phosphoglycoprotein).

сдвигов, возникающих при ХПБ, и поэтому, как отмечает F.M. Way [3], повышение уровня FGF23 в крови – проявление одной из наиболее ранних адаптационных реакций клеток в ответ на отклонения параметров окружающей их среды за пределы физиологических порогов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из причин высокой чувствительности костной ткани, в частности и минерального обмена в целом, к нарушению функции почек является инкорпорация остеоцитов в ЛКС. Эта инкорпорация существенно ограничивает поступление к клеткам питательных веществ и удаление от них метаболитов. Поэтому в процессе филогенеза у остеоцитов сформировалась сложнейшая система адаптивной коррекции механических свойств костных структур и пропускной способности ЛКС, позволяющая проводить постоянную оптимизацию параметров окружающей среды. При этом, учитывая тот факт, что остеоциты являются одним из основных регуляторов минерального метаболизма в организме, адаптивные сдвиги функционирования клеток одновременно вызывают и системные эффекты. Ярким проявлением этого является увеличение выделения клетками Ca^{2+} из пространства скелета в циркулирующие жидкости и увеличение экспрессии FGF23 – гормона, оказывающего множество эффектов на минеральный обмен.

Подводя итог вышеизложенному, можно говорить, что назрела настоятельная необходимость разработки неинвазивного метода объективной оценки изменения функционального состояния остеоцитов под влиянием различного рода лечебных мероприятий. Учитывая результаты ранее проведенных исследований, данную задачу можно решать методом двухэнергетической рентгеновской абсорбиометрии, используя хронобиологическую методологию и оценивая характер изменения биоритмов минерального обмена [129– 132].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Еременко ВМ, Волгина ГВ, Добронравов ВА и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Нефрология и диализ 2011; 13(1):33-51 [Eremenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA i dr. Nacional'nye rekomendacii po mineral'nym i kostnym narushenijam pri hronicheskoj bolezni pochek. Nefrologija i dializ 2011; 13(1):33-51].
- Russell LA. Osteoporosis and Osteomalacia. Rheum Dis Clin N Am 2010; 36(4):665–680.
- Mac Way F, Lessard M, Lafage-Proust M-H. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Joint Bone Spine 2012; 79(6):544-549.
- Ott SM. Bone histomorphometry in renal osteodystrophy. Seminars in Nephrology 2009; 29(2):122-132.
- Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. Transplant Proc 2007; 39(10):3153-3158.
- McCarthy JT, Rule AD, Achenbach SJ et al. Use of renal function measurements for assessing fracture risk in postmenopausal women. Mayo Clin Proc 2008; 83(11):1231-1239.
- Jamal SA, Swan VJD, Brown JP et al. Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: the canadian multicentre osteoporosis study. Am J Kidney Dis 2010; 55(2):291-299.
- Mittal SK, Dash SC, Tiwari SC et al. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. Kidney Int 1999; 55(5):1912-1919.
- Gal-Moscovici A, Sprague SM. Bone health in chronic kidney disease-mineral and bone disease. Adv Chronic Kidney Dis 2007; 14(1):27-36.
- Yoshida T, Stern PH. How vitamin D works on bone. Endocrinol Metab Clin N Am 2012; 41(3):557–569.
- Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: Reassessment of the actions of parathyroid hormone. Gen Comp Endocrinol 2008; 156(1): 1-8.
- Frost HM. Seeking Genetic Causes of «Osteoporosis:» Insights of the Utah Paradigm of Skeletal Physiology. Bone 2001; 29(5):407-412.
- Frost H.M. Muscle, bone, and the Utah paradigm: A 1999 overview. Med Sci Sports Exerc 2000; 32(5):911-917.
- Skerry TM. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. J Musculoskelet Neuronal Interact 2006; 6(2):122-127.
- Skerry TM. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. Arch Biochem Biophys 2008; 473(2):117-123.
- Rhee Y, Bivi N, Farrow E et al. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. Bone 2011; 49(4), 636-643.
- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. Bone 2013; 54(2), 250-257.
- Wesseling-Perry K, Juppner H. The osteocyte in CKD: New concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. Bone 2013; 54(2):222-229.
- Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. Trends Endocrinol Metab 2009; 20(5):230-236.
- Аврунин АС, Корнилов НВ, Иоффе ИД. Механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма. Морфология 2001; 120(6):7-12 [Avrunin AS, Kornilov NV, Ioffe ID. Mehanizmy kostnoj tkani i reguljatorno-metabolicheskij profil' organizma. Morfologija 2001; 120(6):7-12]
- Корнилов НВ, Аврунин АС, Аболин АБ. Некоторые патогенетические аспекты взаимосвязи обмена и структуры костной ткани с диагностикой и лечением остеопороза. Мед академ журн 2004; 4(2):67-79 [Kornilov NV, Avrunin AS, Abolin AB. Nekotorye patogeneticheskie aspekty vzaimosvjazi obmena i struktury kostnoj tkani s diagnostikoj i lecheniem osteoporoz. Medicinskij akademicheskij zhurnal 2004; 4(2):67-79].
- Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD stages 3 to 5. Am J Kidney Dis 2010; 55(5):941 -956.
- Вишневецкий КА, Земченков АЮ, Комашня АВ и др. Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: комплаентность и эффекты. Нефрология и диализ 2009; 11(4):302-309 [Vishnevskij KA, Zemchenkov AYu, Komashnja AV i dr. Fizicheskie nagruzki vo vremja seansa gemodializa: komplajentnost' i jeffekty. Nefrologija i dializ 2009; 11(4):302-309].
- Аврунин АС, Паршин ЛК, Аболин АБ. Взаимосвязь морфофункциональных изменений на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении. Морфология 2006; 129(3):22-29 [Avrunin AS, Parshin LK, Abolin AB. Vzaimosvjaz' morfofunkcional'nyh izmenenij na raznyh urovnjah ierarhicheskoj organizacii kortikal'noj kosti pri starenii. Morfologija 2006; 129(3):22-29].
- Давыдовский И. В. Общая патология человека. Ме-

- дичина, М., 1969; 602 [Davydovskij I. V. Obshhaja patologija cheloveka. Medicina, М., 1969; 602]
26. Marenzana M, Shipley AM, Squitiero P et al. Bone as an ion exchange organ: Evidence for instantaneous cell-dependent calcium efflux from bone not due to resorption. *Bone* 2005; 37(4):545–554
27. Parfitt AM. Progress in endocrinology and metabolism. The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV Parts: mechanisms of calcium transfer between blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. *Metabolism* 1976; 25(7):809–844
28. Feng JQ, Ye L, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(4):285–291
29. Adachi T, Aonuma Y, Taira K et al. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389(3):495–500
30. Bonewald LF. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2(3):239–241
31. Bonewald LF. Generation and function of osteocyte dendritic processes. *J Musculoskelet Neuron Interact* 2005; 5(4):321–324
32. Bonewald LF. The Amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26(2): 229–238
33. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* 2000; 26(1):1–6
34. Аврунин АС, Тихилов РМ, Аболин АБ, Щербак ИГ. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования (аналитический обзор). *Морфология* 2005; 127(2):78 – 82 [Avrunin AS, Tihilov RM, Abolin AB, Shherbak IG. Urovni organizacii mineral'nogo matriksa kostnoj tkani i mehanizmy, opredelajushhie parametry ih formirovanija (analiticheskij obzor). *Morfologija* 2005; 127(2):78 – 82]
35. Okada S, Yoshida S, Ashrafi SH, Schraufnagel DE. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. *Microsc Microanal* 2002; 8(2):104 – 115
36. Wang L, Ciani C, Doty SB, Fritton SP. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone* 2004; 34(3):499 – 509
37. Tami AE, Nasser P, Verborgt O et al. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J Bone Miner Res* 2002; 17(11):2030–2037
38. Tami AE, Schaffler MB, Knothe Tate ML. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology* 2003; 40(6):577–590
39. Cadena EA, Schweitzer MH. Variation in osteocytes morphology vs bone type in turtle shell and their exceptional preservation from the Jurassic to the present. *Bone* 2012; 51(3):614–620
40. Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a New Paradigm). *Bone* 1997; 20(5):385–391
41. Аврунин АС, Тихилов РМ, Паршин ЛК, Мельников БЕ. Остеоциты и пути оптимизации механического гомеостаза скелета с позиций функциональной остеологии. *Морфология* 2012; 142(4):7- 13 [Avrunin AS, Tihilov RM, Parshin LK, Mel'nikov BE. Osteocity i puti optimizacii mehanicheskogo gomeostaza skeleta s pozicij funkcional'noj osteologii. *Morfologija* 2012; 142(4):7-13]
42. Takei Y, Ogoshi M, Inoue K. A 'reverse' phylogenetic approach for identification of novel osmoregulatory and cardiovascular hormones in vertebrates. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28(4):143-160
43. Danks JA, D'Souza DG, Gunn HJ et al. Evolution of the parathyroid hormone family and skeletal formation pathways. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 170(1):79-91
44. Rubinacci A, Covini M, Bisogni C et al. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(4):E851–E864
45. Reilly GC, Knapp Stemmer A, Niederer P et al. Investigation of the morphology of the lacunocanalicular system of cortical bone using atomic force microscopy. *Ann Biomed Eng* 2001; 29(12):1074–1081
46. Докторов АА, Денисов-Никольский ЮИ. Особенности рельефа минерализованной поверхности лакун и канальцев в пластинчатой кости. *Бюл экспер мед* 1993; (1):61–65 [Doktorov AA, Denisov-Nikol'skij Jul. Osobennosti rel'efa mineralizovannoj poverhnosti lakun i kanal'cev v plastinchatoj kosti. *Bjul jeksper med*, 1993; (1):61–65]
47. Lloyd SAJ, Donahue HJ. Gap junctions and biophysical regulation of bone cells. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010; 8(4):189-200
48. Zhang D, Cowin SC, Weinbaum S. Electrical signal transmission and gap junction regulation in a bone cell network: a cable model for an osteon. *Ann Biomed Eng*, 1997; 25(2):357-374
49. Knapp F, Reilly GC, Stemmer A et al. Development of preparation methods for and insights obtained from atomic force microscopy of fluid spaces in cortical bone. *Scanning* 2002; 24(1):25–33
50. Ciovacco WA, Goldberg CG, Taylor AF et al. The role of gap junctions in megakaryocyte-mediated osteoblast proliferation and differentiation. *Bone* 2009; 44(1): 80–88
51. Baud CA. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta Anat (Basel)* 1962; (51):209–225
52. Remagen W, Caesar R, Heuck F. Elektronenmikroskopische und mikroradiographische Befunde am Knochen der mit Dihydrotachysterin behandelten Ratte. *Virchows Arch Abt A Path Anat* 1968; 345(3):245–254
53. Remagen W, Hohling HJ, Hall TA. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes. *Calc Tiss Res* 1969; 4(1):60–68
54. Sharma D, Ciani C, Marin PAR et al. Alterations in the osteocyte lacunar-canalicular microenvironment due to estrogen deficiency. *Bone* 2012; 51(3):488-497
55. Li W, You L, Schaffler M.B., Wang L. The dependency of solute diffusion on molecular weight and shape in intact bone. *Bone* 2009; 45(5):1017–1023
56. Hillsley V, Frangos JA. Review: bone tissue engineering: the role of interstitial fluid flow. *Biotechnology and Bioengineering* 1994; 43(7):573–581
57. Fernandez-Seara MA, Wehrli SL, Wehrli FW. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys J* 2002; 82(1)Pt 1:522–529
58. Knothe Tate ML, Niederer P, Knothe U. *In vivo* tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone* 1998; 22(2):107–117
59. Yang W, Kalajzic I, Lu Y et al. *In vitro* and *in vivo* study on osteocyte-specific mechanical signaling pathways. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4(4):386 – 387
60. Ajubi NE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ et al. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes-A cytoskeleton-dependent process. *Biochemical and biophysical research communications* 1996; 225(1131): 62–68
61. Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(8):586 – 599
62. Brighton CT, Fisher JRS, Levine SE. et al. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A(9):1337–1347
63. Ishihara Y, Naruse YSK, Yamashiro T et al. *In situ* imaging of the autonomous intracellular Ca²⁺ oscillations of osteoblasts and osteocytes in bone. *Bone* 2012; 50(4):842-852
64. Lu XL, Huo B, Park M, Guo XE. Calcium response in osteocytic networks under steady and oscillatory fluid flow. *Bone* 2012; 51(3):466-473
65. Слуцкий ЛИ. Биохимия нормальной и патологически измененной костной ткани. *Медицина, Л., 1969;375* [Sluckij LI. Biohimija normal'noj i patologicheskij izmenennoj kostnoj tkani. *Medicina, L., 1969; 375*]
66. Gouleta GC, Cooper DML, Coombe D, Zernicke RF. Influence of cortical canal architecture on lacunocanalicular pore pressure and fluid flow. *Computer Methods Biomechanics Biomedical Engineering* 2008; 11(4):379 – 387

67. Bershadsky AD, Balaban NQ, Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2003; 19:677–995
68. Mullender M., El Haj A.J., Yang Y et al. Mechanotransduction of bone cells *in vitro*: mechanobiology of bone tissue. *Med Biol Eng Comput* 2004; 42(1):14–21
69. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2005; 42(1):35–70
70. Аврунин АС, Паршин ЛК, Мельников БЕ. Критический анализ теории механостата. Часть II. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма. *Травматология и ортопедия России* 2013; 87(1):127–137 [Avrunin AS, Parshin LK, Mel'nikov BE. Kriticheskij analiz teorii mehanostata. Chast' II. Stabil'nost' mehano-metabolicheskoy sredy skeleta i gomeostaticeskikh parametrov kal'cija organizma. *Travmatologija i ortopedija Rossii* 2013; 87(1):127–137]
71. Orellana-Lezcano MF, Major PW, McNeil PL et al. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2005; 8(2):106–113
72. Аврунин АС, Тихилов ПМ. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры. *Морфология* 2011; 139(1):86–94 [Avrunin AS, Tihilov RM. Osteocitarnoe remodelirovanie kostnoj tkani: istorija voprosa, morfologicheskie markery. *Morfologija* 2011; 139(1):86–94]
73. Borle AB, Nichols N, Nichols G. Metabolic studies of bone *in vitro* I. Normal bone. *J Biological Chemistry* 1960; 235(4):1226–1210
74. Borle AB, Nichols N, Nichols G. Metabolic studies of bone *in vitro*. II. The metabolic patterns of accretion and resorption. *J Biological Chemistry* 1960; 235(4):1211–1214
75. Nichols G, Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. *Pediatrics* 1971; 47(1)Part II:211–228
76. Belanger LF. Osteocytic Osteolysis. *Calcif Tissue Res* 1969; Vol. 4(1):1–12
77. Alcobendas M, Baud CA, Castanet J. Structural changes of the periosteocytic area in viperas aspis (L.) (ophidia, viperidae) bone tissue in various physiological conditions. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(1):53–57
78. Baud CA. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clin Orthop Relat Res* 1968; 56:227–236
79. Baud CA, Auil E. Osteocyte differential count in normal human alveolar bone. *Acta anat (Basel)* 1971; 78(3):321–327
80. Duriez J, Ghousez J-P, de Flautre B. La resorption ou lyse periosteocytairer son role possible dans la destruction du tissu osseux. *La presse medicale* 1965; 73(45):2581–2586
81. Jowsey J, Riggs BL. Mineral metabolism in osteocytes. *Mayo Clinic Proceedings* 1964; 39(7):480–484
82. Taylor TG, Belanger LF. The mechanism of bone resorption in laying hens. *Calcif Tissue Res* 1969; 4(2):162–173
83. Tazawa K, Hoshi K, Kawamoto S et al. Osteocytic osteolysis observed in rats to which parathyroid hormone was continuously administered. *J Bone Miner Metab* 2004; 22(6):524–529
84. Cowin SC. The significance of bone microstructure in mechanotransduction. *J Biomech* 2007; 40 Suppl 1:105–109.
85. Аврунин АС, Тихилов ПМ, Шубняков ИИ и др. Критический анализ теории механостата. Часть I. Механизмы реорганизации архитектуры скелета. *Травматология и ортопедия России* 2012; 64(2):105–115 [Avrunin AS, Tihilov RM, Shubnjakov II i soavt. Kriticheskij analiz teorii mehanostata. Chast' I. Mehanizmy reorganizacii arhitektury skeleta. *Travmatologija i ortopedija Rossii* 2012; 64(2):105–115]
86. Schaffler MB, Burr DB. Stiffness of compact bone: Effects of porosity and density. *J Biomech* 1988; 21(1):13–16. Цит. по Martin RB
87. Martin RB. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling. *Bone* 1991; 12(6):391–400
88. O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013; 54(2):258–263
89. Emkey RD, Emkey GR. Calcium metabolism and correcting calcium deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(3):527–556
90. Teti A, Zallone A. Do osteocytes contribute to bone mineral homeostasis? Osteocytic osteolysis revisited. *Bone* 2009; 44(1):11–16
91. Aubert J-P, Bronner F, Richelle LJ. Quantitation of calcium metabolism. *Theory J Clinical Investigation* 1963; 42(6):885–897
92. Tomlinson RWS, Wall M, Osborn SB, Anderson J. Radio-calcium studies in normal subjects *cab*. *Calcif Tissue Res* 1967; 1(3):197–203
93. Bronner F, Lemaik R. Comparison of calcium kinetics in man and the rat. *Calcif Tissue Res* 1969; 3(3):238–248
94. Bronner F, Harris RS, Maletskos CJ, Benda CE. Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings. *J Clin Invest* 1956; 35(1):78–88
95. Bronner F, Richelle LJ, Saville PD et al. Quantitation of calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis and in scoliosis. *J Clinical Investigation* 1963; 42(6):898–905
96. Arnold JS, Jee WSS, Johnson K. Observations and quantitative radioautographic studies of calcium⁴⁵ deposited *in vivo* in forming haversian systems and old bone of rabbit. *American J Anatomy* 1956; 99(2):291–313
97. Аврунин АС, Паршин ЛК. Иерархическая организация механизмов обмена кальция между костью и кровью. *Морфология* 2013; 143(1):76–84 [Avrunin AS, Parshin LK. Ierarhicheskaja organizacija mehanizmov obmena kal'cija mezhdz kost'ju i krov'ju. *Morfologija* 2013; 143(1):76–84]
98. Burr DB, Martin RB. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J Anat* 1989; 186(2):186–216
99. Аврунин АС, Тихилов ПМ, Шубняков ИИ. Медицинские и околomedicalные причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. *Гений ортопедии* 2009; (3):59–66 [Avrunin AS, Tihilov RM, Shubnjakov II. Medicinskie i okolomedicalnye prichiny vysokogo vnimanija obshhestva k probleme poteri kostnoj massy. Analiz dinamiki i struktury publikacij po osteoporozu. *Genij ortopedii* 2009; (3):59–66]
100. Staub JF, Tracqui P, Brezillon P et al. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model. *Am J Physiol* 1988; 254(1 Pt 2):134–149
101. Dempster D. W. Ремоделирование кости. В: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. БИНОМ, НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ, СПб., 2000;85–108
102. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation current drug targets. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4(3):325–328
103. Baron R. Molecular mechanisms of bone resorption. *Acta Orthop Scand Suppl* 1995; 66(266):66–70
104. Hollberg K, Marsell R, Norgard M et al. Osteoclast polarization is not required for degradation of bone matrix. *in rachitic FGF23 transgenic mice*. *Bone* 2008; 42(6): 1111–1121
105. Berger CEM, Rathod H, Gillespie JI et al. Scanning electrochemical microscopy at the surface of bone-resorbing osteoclasts: evidence for steady-state disposal and intracellular functional compartmentalization of calcium. *J bone miner res* 2001; 16(11):2092–2102
106. Anumula S, Magland J, Wehrli SL et al. Multi-modality study of the compositional and mechanical implications of hypomineralization in a rabbit model of osteomalacia. *Bone* 2008; 42(2):405–413
107. Brown EM. The extracellular Ca²⁺-sensing receptor central mediator of systemic calcium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2000; 20:507–533
108. Belanger LF, Robichon J. Parathormone-induced osteolysis in dogs: a microradiographic and alphas radiographic survey. *J Bone Joint Surg* 1964; 46-A(5):1008–1012
109. Whitfield JF, Morley P, Willick GE. Parathyroid hormone, its fragments and their analogs for the treatment of osteoporosis. *Treat Endocrinol*. 2002; 1(3):175–190
110. Sun X, McLamore E, Kishore V et al. Mechanical stretch

- induced calcium efflux from bone matrix stimulates osteoblasts. *Bone* 2012; 50(3):581-591
111. Frost H.M. In vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg Am* 1960; 42-A(1):138-143
112. Carpentier VT, Wong J, Yeap Y et al. Increased proportion of hypermineralized osteocyte lacunae in osteoporotic and osteoarthritic human trabecular bone: Implications for bone remodeling. *Bone* 2012; 50(3), 688-694
113. Frost HM. Micropetrosis. *J Bone Joint Surg Am* 1960; 42-A(1):144-150
114. Skerry TM, Suva LJ. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array. *Cell Biochem Funct* 2003; 21(3):223-229
115. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379(9811):165-180
116. Wu M, Fannin J, Rice KM et al. Effect of aging on cellular mechanotransduction. *Ageing Res Rev* 2011; 10(1):1-15
117. Turner CH., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Miner Res* 1995; 10(10):1544-1549
118. Frost H. M. A unique histological feature of vitamin D resistant rickets observed in four cases. *Acta Orthop Scand* 1963; 33:220-226
119. Lane NE, Wei Yao, Balooch M et al. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2006; 21(3):466-476
120. Bushinsky DA. Acid-base imbalance and the skeleton. *Eur J Nutr* 2001; 40(5):238-244
121. Simon EE, Hamm LL. A basic approach to CKD. *Kidney Int* 2010; 77(7):567-569
122. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011, 26(1):19-28
123. Lemann J, Adams ND, Wilz DR, Brenes LG. Acid and mineral balances and bone in familial proximal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2000; 58(3):1267-1277
124. Данильченко С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор). *Вісник СумДУ. Серія фізика, математика, механіка* 2007; (2):33-59 [Danil'chenko S.N. Struktura i svojstva apatitov kal'cija s točki zrenija biomineralogii i biomaterialovedenija (obzor). *Visnik SumDU. Serija Fizika, matematika, mehanika* 2007; (2):33-59]
125. Krieger NS, Bushinsky DA, Frick KK. Cellular mechanisms of bone resorption induced by metabolic acidosis. *Semin Dial* 2003; 16(6):463-466
126. Bushinsky DA, Sessler NE, Glona RE, Featherstone JD. Proton-induced physicochemical calcium release from ceramic apatite disks. *J Bone Miner Res*. 1994; 9(2):213-220
127. Pereira RC, Jmppner H, Azucena-Serrano CE, et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009; 45(6):1161-1168
128. Isakova T, Wahl P, Vargas GS et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79(12):1370-1378
129. Аврунин А.С., Леонтьева Н.В. Расчетное моделирование и возможность неинвазивной оценки параметров минерального обмена между костными структурами и циркулирующими жидкостями. *Нефрология* 2013; 17(6):80-89 [Avrunin A.S., Leont'eva N.V. Raschetnoe modelirovanie i vozmozhnost' neinvazivnoj ocenki parametrov mineral'nogo obmena mezhdru kostnymi strukturami i cirkulirujushhimi zhidkostjami. *Nefrologija* 2013; 17(6):80-89]
130. Корнилов НВ, Аврунин АС, Синюкова ИВ, Каземирский ВЕ. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. *Вестн травматол и ортопед им. Н.Н. Приорова*. 1999; (4):52-56 [Kornilov NV, Avrunin AS, Sinjukova IV, Kazemirskij VE. Bioritmy obmennyh processov v kostnoj tkani i diagnosticheskaja cennost' dvojnoj fotonnoj rentgenovskoj absorbcionometrii. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 1999; (4):52-56]
131. Аврунин АС, Корнилов НВ, Суханов АВ, Паршин ВА. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности. *Морфология* 1999; 116(6):48-54 [Avrunin AS, Kornilov NV, Suhanov AV, Parshin VA. Remodelirovanie kortikal'nogo sloja bol'shebercovoj kosti posle osteotomii bedrennoj na toj zhe konechnosti. *Morfologija* 1999; 116(6):48-54]
132. Аврунин АС, Тихилов ПМ, Шубников ИИ, Емельянов ВГ. Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новые возможности двух энергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Ортопед, травматол и протезирование*. 2008; (2):67-74 [Avrunin AS, Tihilov PM, Shubnikov II, Emel'janov VG. Neinvazivnyj klinicheskij metod ocenki osteocitarnogo remodelirovanija. *Novye vozmozhnosti dvuh jenergeticheskoj rentgenovskoj absorbcionometrii*. *Ortopedija, travmatologija i protezirovanie*. 2008; (2):67-74]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.01.2015 г.

Принята в печать: 14.05.2015 г.