

## КРИТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕОРИИ МЕХАНОСТАТА. ЧАСТЬ II. СТАБИЛЬНОСТЬ МЕХАНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СРЕДЫ СКЕЛЕТА И ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КАЛЬЦИЯ ОРГАНИЗМА

А.С. Аврунин<sup>1</sup>, Л.К. Паршин<sup>2</sup>, Б.Е. Мельников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России  
директор – д.м.н., профессор Р.М. Тихилов

<sup>2</sup> Кафедра сопротивления материалов Санкт-Петербургского государственного политехнического университета,  
заведующий кафедрой – д.т.н., профессор Б.Е. Мельников  
Санкт-Петербург

**Цель** – на основании собственных данных и анализа литературы определить биологическую целесообразность взаимодействия адаптивных механизмов, контролируемых деформируемость костных структур и пропускную способность лакунарно-канальцевой системы, и на этой основе охарактеризовать систему механизмов стабилизации гомеостатических параметров кальция в организме.

**Результаты.** Показано наличие двух групп механизмов реструктуризации костного матрикса. Механизмы первой группы обеспечивают медленную (недели, месяцы, годы) подстройку деформируемости костных структур к пределам физиологических порогов. Механизмы второй группы обеспечивают быстрые (минуты и часы) изменения пропускной способности лакунарно-канальцевой системы. Эта система адаптивных механизмов функционирует сопряженно с иерархически организованной системой обмена кальция. Ее первый уровень – прямой обмен  $Ca^{2+}$  между межклеточной жидкостью кости и кровотоком: а) парацеллюлярное поступление  $Ca^{2+}$  в костную среду из кровотока соответственно градиенту концентраций; б) трансцеллюлярное энергозависимое поступление  $Ca^{2+}$  в кровоток из межклеточной жидкости кости. Второй иерархический уровень – остеоцитарное ремоделирование с фазой резорбции перилакунарного матрикса остеоцитами и фазой его отложения. Третий иерархический уровень – остеокластно-osteобластное ремоделирование: фаза резорбции и фаза отложения костной ткани.

**Ключевые слова:** механо-метаболическая среда скелета, теория механостата.

## CRITICAL ANALYSIS OF MECHANOSTAT THEORY. PART II. STABILITY OF MECHANO-METABOLIC SKELETON ENVIRONMENT AND HOMEOSTATIC PARAMETERS OF CALCIUM IN ORGANISM

A.S. Avrunin<sup>1</sup>, L.K. Parshin<sup>2</sup>, B.E. Melnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, director – R.M. Tikhilov, MD Professor

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Politechnical University, Strength of materials department,  
head of chair – B.E. Melnikov, Professor  
St. Petersburg

**Aim:** Basing on own and literature date to characterize biological necessity of modification the ability of bone structures to be deformed and carrying capacity of lacunar-channel system to provide the basis for interaction between this pathways and parameters of calcium homeostasis.

**Results:** There are two ways of bone matrix remodeling. The first group of pathways is responsible for slow adaptation of bone structures ability to be deformed within physiological range during weeks, months, years. The second group ensures rapid response of carrying capacity of lacunar-channel system (minutes and ours). This two mechanisms function in conjunction with hierarchically organized calcium metabolism. The first level of the latter is direct two-phase exchange of ionized calcium between extracellular liquid of bone tissue and blood: a) paracellular arrival of ionized calcium from blood into the bone; b) transcellular arrival of ionized calcium from extracellular liquid of bone into blood. The second hierarchical level is remodeling of perilacunar matrix by osteocytes. The third hierarchical level is bone remodeling with collaboration both osteoclasts and osteoblasts.

**Key words:** mechano-metabolic skeleton environment, mechanostat theory.

В части I настоящей работы [13] проведен критический анализ теории механостата и показано, что биологической целью моделирования и остеокластно-osteобластного ремоделирования (ООР) является оптимизация параметров механо-метаболической среды, окружающей остеоциты. Происходящее при этом изменение

прочностных свойств костей является вторичным эффектом. Другими словами, реорганизация структур скелета изначально направлена на сохранение жизнеспособности остеоцитов в каждом его локусе, а значит, жизнеспособности костной ткани и, следовательно, скелета в целом, но зачастую за счет его прочностных свойств.

Кроме этого, установлено, что преобразование костных структур происходит не только путем моделирования и ООР. На каждом иерархическом уровне организации скелета существуют свои механизмы реорганизации, которые по результирующему эффекту делятся на две группы [13]. Механизмы первой группы меняют деформируемость костных структур и, тем самым, степень инициации конвекционного потока жидкости в лакунарно-канальцевой системе (ЛКС). Механизмы второй группы модифицируют пропускную способность этой системы полостей для данного потока.

**Цель** – на основании собственных данных и анализа литературы определить биологическую целесообразность\* взаимодействия адаптивных механизмов, контролирующих деформируемость костных структур и пропускную способность ЛКС, и на этой основе охарактеризовать систему механизмов стабилизации гомеостатических параметров кальция в организме.

Одной из важнейших характеристик любой адаптивной реакции является временной интервал от момента ее инициации до получения требуемого эффекта [20, 21, 23]. Классический пример этого – алгоритм развития стрессовой реакции в системе гипофиз – надпочечники [23]. Проведенный нами анализ роли временного фактора показал, что механизмам первой группы, контролирующим деформируемость костных структур, требуется с момента их инициации до получения локального результата от нескольких дней до месяцев и лет. У механизмов второй группы, определяющих пропускную способность ЛКС, этот временной интервал намного короче и составляет от нескольких минут до нескольких часов.

Примером действия механизмов, снижающих деформируемость синтезированной *de novo* костной ткани, является ее минерализация до  $\approx 75\%$  от максимально возможной величины, происходящая в течение двух-трех недель [43]. Дальнейшее отложение минералов осуществляется механизмами медленной минерализации (до достижения  $\approx 95-98\%$ ) в течение нескольких лет [28]. Противоположный процесс – уве-

личение локальной деформируемости костных структур [13] – происходит с ростом их микропористости путем остеокластной резорбции [63]. Формирование резорбционной лакуны занимает в среднем в губчатом веществе 42 суток, в кортикальном – 27 суток [38].

Примером функционирования механизмов второй группы является реструктуризация протеингликанового геля (оболочки), окружающего остециты и их отростки в ЛКС. Эта реструктуризация происходит уже через  $\approx 1,5$  мин после начала механической нагрузки [64]. В результате меняется пористость геля и, соответственно, пропускная способность ЛКС для жидкости с растворенными в ней молекулами [13].

Другим примером активности механизмов второй группы является резорбция остеоцитами костного матрикса, формирующего стенки ЛКС. В результате увеличивается площадь поперечного сечения системы полостей и, соответственно, её пропускная способность для конвекционного потока жидкости. Например, после стимуляции паратгормоном этот процесс развивается в течение 24 часов [32]. Точных данных о длительности возникновения противоположных сдвигов, а именно отложения элементов матрикса на стенках ЛКС, в доступной литературе мы не нашли. Однако косвенные данные свидетельствуют, что это происходит также в течение нескольких часов [47]. Результаты собственных исследований [1–5, 8–11, 17] и данные литературы [31, 55] позволяют утверждать – механизмы контроля пропускной способности лакунарно-канальцевой системы путем остеоцитарного ремоделирования\*\* функционируют во временном режиме, соответствующем физиологическим параметрам фазовых состояний остеоцитов (часы, дни), замурованных в этом объеме.

Вышеотмеченные временные различия действия двух групп механизмов, учитывая узловые положения теории адаптации [15, 21] и теории систем [16, 25], позволяют рассматривать их в качестве взаимосвязанных и функционально дополняющих друг друга систем. Другими словами, механизмы первой группы обеспечивают

\* Необходимо разделять биологическую и медицинскую целесообразность развивающихся в организме процессов. С медицинских позиций (которые субъективны, по сути) целесообразны процессы, ведущие к оптимизации медико-социальных условий жизни индивидуума. С биологических позиций развивающиеся процессы носят адаптивный характер и в конкретных условиях в конкретный момент времени единственно возможны, хотя с клинических позиций они могут представляться неблагоприятными. Например, согласно теории механостата, процессы реорганизации кости направлены на поддержание необходимого запаса прочности для предотвращения перелома в физиологических условиях. И это правильно, если рассматривать проблему с медицинских позиций. Однако необходимо помнить, что любой организм живет и развивается на основе биологической целесообразности.

\*\* Термин «osteocytic remodeling» предложен [4] для отделения процессов резорбции и синтеза стенок ЛКС, осуществляемых остеоцитами, от процессов резорбции и синтеза костной ткани, обеспечиваемых костными ремоделирующими единицами (osteoblasts и osteoclasts) [45], которые предложено называть ООР [13].

грубую долгосрочную настройку параметров механо-метаболической среды, окружающей остеокласты, а механизмы второй группы – их тонкую подстройку соответственно функциональным требованиям клеток в конкретный момент времени и в каждом локусе скелета.

**Биологическая целесообразность взаимодействия механизмов грубой и тонкой подстройки параметров механо-метаболической среды скелета.** Остеокласты существуют в минерализованном матриксе, в пределах ЛКС. Поэтому поступление к клеткам питательных веществ и удаление от них продуктов метаболизма зависит от конвекционного движения жидкости в этой системе полостей. Важность данного механизма для сохранения жизнеспособности остеокластов связана с тем, что перипеллюлярное пространство при диффузионной транспортировке проницаемо для молекул массой только до 10 кДа. Конвекционный механизм обеспечивает прохождение молекул до 70 кДа [66]. Другими словами, деформируемость костных структур является критическим фактором, определяющим спектр молекул, поступающих к клеткам и удаляемых от них. Вторым критическим фактором является пропускная способность ЛКС для конвекционного потока жидкости в каждом локусе скелета, зависящая от поперечного сечения данной системы полостей.

Суммируя вышеизложенное, можно говорить о производительности конвекционного механизма как об интегральном параметре, лимитирующем в каждой точке скелета соответствие метаболических возможностей среды, окружающей остеокласты, потребностям клеток. В этой связи возникает вопрос, какая биологическая целесообразность в том, что механизмы, определяющие деформируемость костных структур, функционируют существенно медленней, чем механизмы, определяющие пропускную способность ЛКС.

При рассмотрении этого вопроса мы исходим из положений теории естественного отбора, согласно которым в процессе филогенеза закрепляются те адаптационные механизмы, которые могут обеспечить своевременную адекватную подстройку систем организма в ответ на действие факторов внешней среды. С этих позиций относительно медленное функционирование механизмов, меняющих деформируемость костных структур, биологически оправдано тем, что трендовые параметры повседневных механических нагрузок и особенностей их распределения в структурах скелета меняются в процессе жизни каждого индивидуума сравнительно медленно.

В то же время изменение фазовых состояний метаболизма остеокластов в физиологических условиях происходит во временном интервале

ле, исчисляемом часами. А это, в свою очередь, требует быстрой подстройки пропускной способности ЛКС соответственно новым требованиям. Другими словами, остеокластическое ремоделирование обеспечивает локальное изменение активности конвекционного механизма на фоне тех же механических нагрузок и деформируемости костных структур.

**Остеокластическое ремоделирование** неразрывно связано с фазовым изменением функционального состояния остеокластов, морфологически охарактеризованного С.А. Baud [31]. Автор на основании данных электронной микроскопии продемонстрировал два типа лакун, соответствующих метаболическому состоянию остеокластов. Лакуны первого типа имеют непрерывный и гладкий контур. Остеокласты в них отделены от края гомогенной или мелкозернистой оболочкой толщиной от 0,17 м до 0,30 м. Лакуны второго типа обладают шероховатым и нерегулярным контуром. Клетки в этих лакунах отделены от их края оболочкой, достигающей толщины 0,67 м и имеющей хлопьевидную структуру. Соответственно этим двум типам лакун дифференцированы два типа остеокластов. Первый характеризуется ровным или слегка волнистым контуром цитоплазматической мембраны и локализацией в гладких лакунах. Автор определил эти клетки как «*osteocytes osteoblastique*» (*des osteocytes ... aspect osteoblastique*). Второй тип расположен в шероховатых лакунах. Мембрана этих клеток имеет глубокие складки и микроворсинки. Они охарактеризованы как «*osteocytes osteoclastique*» (*des osteocytes ... aspect osteoclastique*).

Эти, ставшие классическими, исследования С.А. Baud [31] продемонстрировали морфологические критерии ремоделирования остеокластами вещества стенок ЛКС. Фазе резорбции соответствует изображение лакун, имеющих шероховатый край, и остеокластов, снабженных микроворсинками. Фазе отложения – изображения лакун, имеющих гладкий край и содержащих остеокласты остеобластического типа. Остеокластическое ремоделирование, согласно современным представлениям, позволяет остеокластам, инкорпорированным в минерализованный матрикс, поддерживать размеры перипеллюлярного пространства (50–80 нм), необходимые для движения потока жидкости и транспорта метаболитов [55]. В зоне гибели остеокластов процесс остеокластического ремоделирования прекращается и ЛКС исчезает, так как ее просветы заполняются минералами [42, 44]. В этой связи возникает вопрос, как минерализация – деминерализация стенок ЛКС, происходящая в процессе остеокластического ремодели-

рования, связана с поддержанием параметров минерального гомеостаза в организме в целом. В современной остеологии нет общепринятого ответа на этот вопрос. Тем не менее, научные публикации последних десятилетий позволяют отметить важную роль остеоцитарного ремоделирования в поддержании параметров обмена кальция в гомеостатических границах.

Например, J.F. Whitfield отмечает, что при оценке роли остеоцитов в обмене кальция необходимо учитывать, что общая площадь поверхности ЛКС\* во взрослом мужском скелете достигает 1200 м<sup>2</sup>. Для сравнения общая площадь поверхности гаверсовых и фольксмановских каналов вместе составляет только 3 м<sup>2</sup>, трабекул – 9 м<sup>2</sup>. По мнению автора, остеоцитарная сеть – мощный механизм регуляции движения Ca<sup>2+</sup> между костью и кровью [68].

**Механизмы обмена кальция между костью и кровью.** В настоящее время можно выделить следующую систему взаимосвязанных механизмов обмена Ca<sup>2+</sup> (рис.):

1. Остеокластно-остеобластное ремоделирование [37, 38]:

- а) фаза резорбции костной ткани остеокластами;
- б) фаза отложения костной ткани остеобластами.

2. Остеоцитарное ремоделирование [7, 31]:

- а) фаза резорбции матрикса стенок ЛКС остеоцитами;

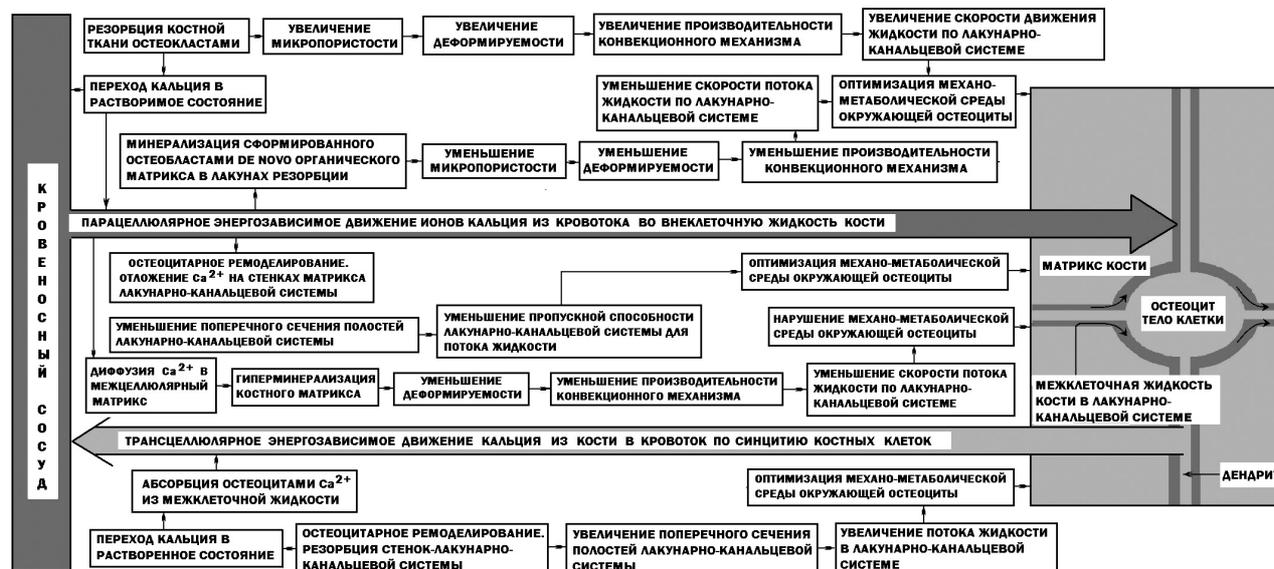
б) фаза отложения матрикса стенок ЛКС остеоцитами.

3. Механизмы прямого обмена Ca<sup>2+</sup> между межклеточной жидкостью кости и кровотоком [51, 62], происходящего без разрушения минеральных структур:

а) парацеллюлярное поступление Ca<sup>2+</sup> в межклеточную жидкость кости из кровотока,

б) трансцеллюлярное поступление Ca<sup>2+</sup> в кровотоки из межклеточной жидкости кости.

Не вызывает сомнения, что каждый из перечисленных механизмов участвует в стабилизации гомеостатических параметров кальция организма. Однако уже много десятилетий основной вопрос продолжающихся дискуссий остается без ответа – возможна ли «мгновенная» коррекция уровня кальция в крови движением Ca<sup>2+</sup> в кости и из костей без активации ООР [51]. По нашему мнению, это искусственно созданная проблема, так как существующие на сегодняшний день данные, касающиеся обмена Ca<sup>2+</sup>, позволяют утверждать, что система механизмов, обеспечивающих этот обмен, – иерархически организованная, взаимосвязанная структура, и поэтому все механизмы в ней равнозначны. Ее базовый (первый) уровень – прямой обмен Ca<sup>2+</sup> между межклеточной жидкостью кости и кровотоком. Данный тип обмена происходит на линии раздела кость – кровь, рассматриваемой некоторыми авторами как «мнимая мембрана кости» [51].



**Рис.** Схема структурно-функциональных и адаптивных эффектов, возникающих при действии механизмов, контролирующих деформируемость костных структур и пропускную способность ЛКС, и их взаимодействия с механизмами обмена кальция между костью и кровью

\* Поверхность обмена кальция между его жидкой и твердой фазами.

Следующим (вторым) иерархическим уровнем обмена  $\text{Ca}^{2+}$  является остеоцитарное ремоделирование, происходящее внутрикостно на границе раздела между минеральным матриксом стенок ЛКС и внутриканальцевой жидкостью. Остеоциты, стимулируя растворение или формирование минералов в этой зоне, обеспечивают локальное увеличение или уменьшение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  во внутрикостной межклеточной жидкой среде.

ООР является третьим иерархическим уровнем обмена кальция, связанным с разрушением и формированием микроколичеств костной ткани на линии раздела кость – кровь, например при формировании резорбционных лакун на поверхности трабекул. В настоящее время доминируют представления, что ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , выделившиеся в процессе резорбции минерального матрикса остеокластами, поступают прямо в кровоток. Другими словами, считается, что это основной механизм стабилизации параметров кальция организма [12, 37, 38, 53, 54]. Однако результаты исследований последних лет ставят под сомнение корректность этих представлений.

**Механизм прямого поступления  $\text{Ca}^{2+}$  из кровеносных сосудов в межклеточную жидкость кости.** Между плазмой крови и внеклеточной жидкостью кости существует очень высокий градиент концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  – 1,5 мМ/л и 0,5 мМ/л соответственно. Эта разница и является движущей силой, перемещающей ионы кальция из плазмы крови во внеклеточную жидкость кости [51]. Кинетика этого перемещения представляет собой пассивную, ненасыщаемую диффузию, проходящую парацеллюлярным путем вдоль электрохимических и химических градиентов [51, 61]. Схематически эти пути имеют следующую морфоструктурную организацию. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  после диффузии через стенку кровеносного сосуда пересекают окружающие его соединительнотканые элементы и достигают слоя клеток, выстилающих кость\*. Последние покрывают все поверхности костных структур, формируя клеточный барьер между поверхностью кости, с одной стороны, и соединительной тканью и кровеносными сосудами, с другой. Однако между этими клетками имеются пространства шириной  $\approx 2$  нм, заполненные микрофибриллами. Эти пространства пропускают  $\text{Ca}^{2+}$ , который затем пересекает так называемый остеоидный слой шириной 3–4  $\mu\text{m}$ , расположенный под клетками, выстилающими кость. После этого  $\text{Ca}^{2+}$  проникает через открытия канальцев, выходящих на поверхность минерализованного матрикса, в ЛКС. Плотность

открытий составляет от 9,4 до 12,6 на 100  $\mu\text{m}^2$  [52, 58].

Эта вышеописанная морфоструктурная организация границ костного органа позволяет  $\text{Ca}^{2+}$  парацеллюлярным путем двигаться от большей концентрации кальция в крови в сторону меньшей концентрации в межклеточной жидкости костной ткани. Как же в эту систему направленной миграции  $\text{Ca}^{2+}$  включаются ионы, выделившиеся в результате резорбции остеокластами костных структур? Согласно вышеописанному механизму, эти ионы, подчиняясь действию электрохимической движущей силы, должны включаться в потоки  $\text{Ca}^{2+}$ , диффундирующего в сторону кости. Движение ионов в сторону кровеносных сосудов возможно только в том случае, если локальная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в области остеокластной резорбции выше, чем в крови. Однако возникновение таких условий сомнительно, так как плазма крови представляет собой пересыщенный раствор кальция [22].

**Движение  $\text{Ca}^{2+}$  из кости в кровеносные сосуды** происходит против электрохимических и химических градиентов, является энергозависимым процессом и обеспечивается синцитием костных клеток [51, 62, 67]. Остеоциты поглощают  $\text{Ca}^{2+}$  из межклеточной жидкости кости и транспортируют его через щелевые соединения в направлении клеток, выстилающих кость [51, 57]. Последние секретируют  $\text{Ca}^{2+}$  в межклеточное пространство на границе с кровеносными сосудами, обеспечивая тем самым поступление ионов в систему кровообращения. То есть синцитий костных клеток имеет энергозависимую систему транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  со специфической полярностью. Экспериментальными доказательствами правомочности этой схемы является подавление *in vitro* транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  цианидами, а также его отсутствие в мертвой кости [51].

По-видимому, трансцеллюлярные потоки  $\text{Ca}^{2+}$  из кости в кровь включают в себя ионы, выделяющиеся при резорбции остеокластами стенок ЛКС. Это выделение ионов достигается растворением минерала, вызванным локальным сдвигом рН межклеточной жидкости в кислую сторону под влиянием органических кислот, выделяемых клетками [29, 30, 33, 34, 56, 59, 60].

**Экспериментальные *in vitro* доказательства «мгновенной» коррекции уровня  $\text{Ca}^{2+}$  во внекостной среде** представлены М. Marenzana с соавторами, которые исследовали кость с живыми клетками, погруженную в ионный раствор, аналогичный плазме крови. Авторы, используя ионоселективный электрод, нашли, что устойчивый приток  $\text{Ca}^{2+}$  в кость реверсируется

\* Bone-lining cells.

к оттоку, когда из этого раствора удален  $\text{Ca}^{2+}$ . Таким образом, M. Marenzana с соавторами установили два важнейших факта. Во-первых, необходимым условием, инициирующим утечку  $\text{Ca}^{2+}$  из кости, является снижение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в окружающей эту кость среде. Во-вторых, эта утечка происходит «мгновенно» без участия ООР [51].

Однако необходимо учитывать, что в условиях *in vivo* характер движения  $\text{Ca}^{2+}$  в кость и из кости связан не только с колебаниями его уровня в крови, но и с действием различного рода регуляторов.

**Влияние регуляторов на обмен  $\text{Ca}^{2+}$  между костью и кровью** проявляется не только эффектами, вызванными действием внутрикостных факторов на функциональное состояние остеоцитов [26, 27, 35, 36], но и внекостных, таких как гормоны паращитовидных желез, яичников, надпочечников и витамин Д [32, 46, 48, 50, 59, 69]. Их мишенью являются, в том числе, механосенсорные пороги остеоцитов, детерминированные генетически [46, 65]. Изменение величины этих порогов, происходящее под влиянием системных регуляторов, вызывает изменение вектора метаболической активности остеоцитов соответственно балансовым требованиям минерального гомеостаза организма [40, 41]. Так, если действие регуляторов в целом приводит к подъему нижнего механосенсорного порога, происходит вымывание минералов из кости, а если к снижению верхнего – отложение минерального компонента. Когда регуляторы действуют в физиологически допустимых пределах, они не оказывают существенного влияния на жизнеспособность остеоцитов. Если же их активность превышает эти пределы, что происходит при патологических или экспериментальных условиях, то соответственно величине отклонений растет риск гибели остеоцитов\*.

Например, использование паратгормона в лечебных дозах вызывает анаболический эффект, проявляющийся увеличением толщины трабекул в результате роста активности остеобластов и повышения частоты активации ООР [39, 67]. Однако его избыток инициирует нарушение остеоцитарного ремоделирования. Например, через 3 суток после введения молодым собакам 600 ед. экстракта паращитовидной железы или через 24 часа после введения 1000 ед. этого экстракта в компактной кости происходит резкое

расширение ЛКС, сопровождающееся слиянием лакун остеоцитов. Наряду с этим наблюдается гипертрофия и гиперреактивность этих клеток с увеличением доли дегенерирующих и погибших остеоцитов [32]. Резюмируя вышеизложенное, можно предположить, что действие паратгормона сдвигает равновесие между ООР и остеоцитарным ремоделированием, то есть повышает синтетическую функцию остеобластов и резорбтивную – остеоцитов.

Другим примером гормональной регуляции являются эффекты, возникающие под влиянием глюкокортикоидных гормонов у 6-месячных мышей-самцов [50]. У животных происходит сокращение объема и снижение прочности трабекулярной кости с одновременным падением модуля упругости матрикса в перилакунарной зоне. Морфологически это проявляется увеличением лакун остеоцитов с «ореолом» гипоминерализации перилакунарного матрикса, достигающим  $\approx 40\%$ . Как подчеркивают N.E. Lane с соавторами, полученные данные доказывают прямое влияние глюкокортикоидных гормонов на остециты, которые обеспечивают не только вымывание минерального компонента из среды их микроокружения, но и меняют механические свойства перилакунарного матрикса [50].

Подтверждением действия  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на остециты являются результаты *in vitro* исследований, согласно которым около 50%  $\text{Ca}^{2+}$  остеоцитов активно обменивается и обнаруживается в мембране клеток. В митохондриях локализовано 35%  $\text{Ca}^{2+}$  с периодом полуобмена 27 часов. Несмотря на медленный метаболизм, эта фракция  $\text{Ca}^{2+}$  может быть быстро мобилизована или увеличена под влиянием различных регуляторов, в том числе  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Только 15%  $\text{Ca}^{2+}$  в остеоцитарных клетках метаболически инертно [48].

Изменение влияния остеоцитов на обмен  $\text{Ca}^{2+}$  могут возникать и при других состояниях [49], например при старении, когда существенно меняется характер гормональной регуляции. При этом крайне важно отметить, что функциональная активность остеоцитов в разных участках скелета смещена по фазе относительно друг друга соответственно закону перемежающейся активности. Это заключение сделано на основании результатов хронобиологических исследований [1, 3, 4, 8].

\* По мнению Н. Frost, целью комбинации всех ответов костной ткани на действие механических и немеханических факторов является обеспечение необходимого запаса прочности скелета в каждой его точке для предотвращения спонтанных переломов при повседневных нагрузках. Согласно данной концепции, ответы на механические факторы возникают после отклонения величины деформаций костной ткани за пределы физиологических порогов. Немеханические факторы (костномозговые медиаторы, гормоны и др.) модулируют величину этих порогов и/или развитие последующих реакций, контролируя, таким образом, прочностные свойства кости [13, 45].

**Закон перемежающейся активности** сформулирован Г.Н. Крыжановским, который установил, что во время выполнения физиологической функции происходит постоянное включение и выключение функционирующих структур, осуществляемое механизмами ауторегуляции по достижении какого-то критического уровня выполненной работы [18, 19]. Закон имеет существенное значение для сохранения нормального состояния и поддержания динамического гомеостаза клеток и органа в целом. Особую важность он приобретает в условиях усиленной функциональной нагрузки. Если бы структуры не функционировали в соответствии с этим законом, они не могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал при длительной интенсивной нагрузке, что приводило бы к истощению резервных возможностей, к энергетическому и пластическому дефициту клеточных структур и, в конечном итоге, к дистрофии и прогрессирующему снижению уровня функциональной активности ткани, органа и т.п. Одним из результатов этого является феномен асимметрии развития биологических процессов, что, по мнению С.И. Степановой, связано с асимметрией их анаболических и катаболических элементов [24].

Из вышеизложенного следует, что в физиологических условиях остециты в разных участках скелета функционируют асинхронно по отношению друг к другу. Если одна часть клеток в конкретный временной интервал осуществляет сначала резорбцию, а затем синтез окружающего их матрикса, то соседние клетки функционируют в противоположном режиме – сначала синтез, а затем резорбция [1, 3, 4, 8]. По нашему мнению, реализации этого закона в костных структурах способствуют две особенности структурно-функциональной организации скелета. Во-первых, костные клетки в каждом костном органе организованы в синцитий [57]. Во-вторых, этот синцитий разделен на локальные сети, так как остеоны и полуостеоны отграничены друг от друга цементной линией, и поэтому синцитий костных клеток представляет собой ячеистую (сотовую) структуру, сформированную из локальных сетей [6, 14].

Логично предположить, что в каждом остеоне и полуостеоне клетки функционируют синхронно и метаболически однонаправленно. В то же время, согласно закону перемежающейся активности, одна часть локальных клеточных сетей находится в синтетической фазе, другая – в резорбтивной, третья же часть – в состоянии сниженного метаболизма. Эти три метаболических варианта требуют разных условий механо-метаболической среды, окружающей клетки,

и, следовательно, разной производительности конвекционного механизма. Оценку интенсивности потока жидкости осуществляют механосенсорные рецепторы остеоцитов. Это позволяет клеткам при необходимости обеспечить локальную тонкую подстройку пропускной способности ЛКС (путем остеоцитарного ремоделирования) соответственно своим метаболическим требованиям.

### Заключение

Гомеостатическая стабильность параметров механо-метаболической среды, окружающей остециты, обеспечивается в каждом локусе скелета двумя группами механизмов. Первая группа контролирует степень деформируемости костной ткани, то есть способность инициировать конвекционный поток жидкости с растворенными в ней молекулами в ЛКС. Вторая группа определяет пропускную способность этой системы полостей, меняя площадь поперечного сечения. Взаимодействие этих групп механизмов обеспечивает соответствие потока жидкости в ЛКС метаболическим требованиям остеоцитов.

Механизмы обмена  $\text{Ca}^{2+}$  между кровью и костью образуют иерархически организованную систему. Ее первым уровнем является прямой обмен  $\text{Ca}^{2+}$  между межклеточной жидкостью кости и кровью. Данный тип обмена не сопровождается разрушением костных структур и происходит на линии раздела кость – кровь.

Вторым иерархическим уровнем обмена  $\text{Ca}^{2+}$  является остеоцитарное ремоделирование, происходящее внутрикостно на границе раздела между минеральным матриксом стенок ЛКС и внутрикостной жидкостью. Остеоциты, локально стимулируя растворение или формирование минералов в этой зоне, обеспечивают увеличение или уменьшение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  во внутрикостной жидкой среде.

ООР представляет собой третий иерархический уровень обмена  $\text{Ca}^{2+}$ , вызывая разрушение или формирование микроколичеств костной ткани на линии раздела кость – кровь.

Механизмы первого уровня обмена  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивают поступление этого иона из плазмы крови во внеклеточную жидкость кости парацеллюлярно без затрат энергии. Кинетика этого процесса представляет собой пассивную ненасыщаемую диффузию вдоль электрохимических и химических градиентов. Противоположный процесс выделения  $\text{Ca}^{2+}$  из кости в направлении кровеносных сосудов является энергозависимым и выполняется синцитием костных клеток. Остеоциты поглощают  $\text{Ca}^{2+}$  из межклеточной жидкости кости и обеспе-

чивают его движение через щелевые соединения в направлении клеток, выстилающих кость. Последние выделяют их в межклеточное пространство, обеспечивая тем самым поступление  $\text{Ca}^{2+}$  в систему кровообращения.

Изменение равновесия между этими двумя потоками лежит в основе «мгновенной» коррекции уровня  $\text{Ca}^{2+}$  во внекостной среде. Это равновесие регулируется не только внутрикостными факторами, но и внекостными, в первую очередь гормонами паращитовидных желез, яичников, надпочечников, витамином Д.

## Литература

1. Аврунин\* А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Емельянов В.Г. Колебания массы минерального матрикса скелета. Гений Ортопедии. 2001; (1): 60-62. *Avrunin A.S., Kornilov N.V., Ioffe I.D., Yemel'yanov V.G. Kolebaniya massy mineral'nogo matriksa skeleta [Fluctuations in the mass matrix of mineral skeleton]. Geniy Ortopedii. 2001; (1): 60-62.*
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Емельянов В.Г. Перестройка минерального матрикса костной ткани. Морфология. 2001; (2):37-40. *Avrunin A.S., Kornilov N.V., Ioffe I.D., Yemel'yanov V.G. Perestroyka mineral'nogo matriksa kostnoy tkani [Restructuring mineral matrix of bone]. Morfologiya. 2001; (2):37-40.*
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Корнилов Н.Н. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани. Остеопороз и остеопатии. 2000; (3):2-4. *Avrunin A.S., Kornilov N.V., Ioffe I.D., Kornilov N.N. Formirovaniye i perestroyka mineral'nogo matriksa kostnoy tkani [The formation and transformation of mineral matrix of bone]. Osteoporoz i osteopatii. 2000; (3):2-4.*
4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб.: Ольга; 1998. 68 с. *Avrunin A.S., Kornilov N.V., Sukhanov A.V., Yemel'yanov V.G. Formirovaniye osteoporoticheskikh sdvigo v strukture kostnoy tkani (kostnyye organy, struktura kostnoy tkani i yeye remodelirovaniye, kontsepsiya patogeneza osteoporoz, yego diagnostiki i lecheniya) [Formation of osteoporotic changes in the structure of bone (bone bodies, the structure of bone and its remodeling, the concept of the pathogenesis of osteoporosis, its diagnosis and treatment)]. SPb.: Olga; 1998. 68 s.*
5. Аврунин А.С. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА при индивидуальной диагностике остеопороза и мониторинге состояния скелета по дистальному отделу предплечья (предварительные рекомендации). Ортопедия, травматология и протезирование. 2009; (1):49-56. *Avrunin A.S. Minimal'no neobkhodimoye kolichestvo issledovaniy PMPKT metodom DERA pri individual'noy diagnostike osteoporoz i monitoringe sostoyaniya skeleta po distal'nomu otdelu predplech'ya (predvaritel'nyye rekomendatsii). Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 2009; (1):49-56.*
6. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Климов А.В. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции. Морфология. 2005; (5):19-28. *Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Klimov A.V. Stareniye kostnoy tkani. Teoreticheskoye obosnovaniye novykh putey optimizatsii protsessa mekhanotransduksii [Theoretical studies for new ways to optimize the process of mechanotransduction]. Morfologiya. 2005; (5):19-28.*
7. Аврунин А.С., Тихилов Р.М. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры. Морфология. 2011; (1):86-94. *Avrunin A.S., Tikhilov R.M. Osteotsitarnoye remodelirovaniye kostnoy tkani: istoriya voprosa, morfologicheskiye markery [Osteocytic bone remodeling: background, morphological markers]. Morfologiya. 2011; (1):86-94.*
8. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода. Морфология. 2009; (2):66-73. *Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I. Dinamicheskaya otsenka osteotsitarnogo remodelirovaniya kostnoy tkani pri ispol'zovanii neinvazivnogo metoda [Dynamic assessment of osteocyte bone remodeling by using a non-invasive method]. Morfologiya. 2009; (2):66-73.*
9. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новый возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Ортопедия, травматология и протезирование. 2008; 2:67-74. *Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Yemel'yanov V.G. Neinvazivnyy klinicheskiy metod otsenki osteotsitarnogo remodelirovaniya. Novyy vozmozhnosti dvukhenergeticheskoy rentgenovskoy absorbttsiometrii [Noninvasive clinical evaluation method osteocytic remodeling. New features dual-energy x-ray absorptiometry]. Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye. 2008; 2:67-74.*
10. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? Гений ортопедии. 2008; (1):41-49. *Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Yemel'yanov V.G. Otsenivayet li dvukhenergeticheskaya rentgenovskaya absorbttsiometriya parametry fiziologicheskogo obmena mineral'nogo matriksa? [Assesses whether the dual energy x-ray absorptiometry of the physiological parameters of the exchange of mineral matrix?] Geniy ortopedii. 2008; (1):41-49.*
11. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Позволяет ли метод двухэнергети-

\* С работами автора можно ознакомиться по адресу: <http://www.niito.org/avrunin.html>

- ческой рентгеновской абсорбциометрии выявить быстрые колебания проекционной минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника? Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2008; (3):47-52.  
 Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Yemel'yanov V.G. *Pozvolayayet li metod dvukhenergeticheskoy rentgenovskoy absorbttsiometrii vyyavit' bystryye kolebaniya proyektzionnoy mineral'noy plotnosti kostnoy tkani v poynasichnom otdele pozvonochnika? [Does the method of dual energy X-ray absorptiometry to identify rapid fluctuations in the projection of bone mineral density in the lumbar spine?]* Vestnik travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova. 2008; (3):47-52.
12. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околomedicalные причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. Геней ортопедии. 2009; (3):59-66.  
 Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I. *Meditnskiye i okolomeditsinskiye prichiny vysokogo vnimaniya obshchestva k probleme poteri kostnoy massy. Analiz dinamiki i struktury publikatsiy po osteoporozu [Semi-Medical and health reasons for the high public attention to the problem of bone loss. Analysis of the dynamics and structure of the publications on osteoporosis]. Geniy ortopedii. 2009; (3):59-66.*
13. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Часть I. Механизмы реорганизации архитектуры скелета. Травматология и ортопедия России. 2012; (2):105-116.  
 Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Parshin L.K., Mel'nikov B.Ye. *Kriticheskiy analiz teorii mekhanostata. Chast' I. Mekhanizmy reorganizatsii arkhitektury skeleta [A critical analysis of the mekhanostat theory. Part I. Mechanisms of reorganization of skeleton architecture]. Travmatologiya i ortopediya Rossii. 2012; (2):105-116.*
14. Аврунин А.С., Шубняков И.И. Иерархия структурно-функциональной организации скелета. Остеопатия как система диагностики и лечения. Международная конференция. СПб; 2007. С. 29-34.  
 Avrunin A.S., Shubnyakov I.I. *Iyerarkhiya strukturno-funktsional'noy organizatsii skeleta [The hierarchy of structural and functional organization of the skeleton]. Osteopatiya kak sistema diagnostiki i lecheniya. Mezhdunarodnaya konferentsiya. SPb; 2007. С. 29-34.*
15. Анохин П.К. Теория функциональных систем. Успехи физиол. наук. 1970; 1:19-54.  
 Anokhin P.K. *Teoriya funktsional'nykh sistem [The theory of functional systems]. Uspekhi fiziol. nauk. 1970; 1:19-54.*
16. Берталанфи Л. Общая теория систем — критический обзор. В кн.: Садовский В.Н., Юдин Э.Г. ред. Исследования по общей теории систем. М., 1969. 518 с.  
 Bertalanfi L. *Obshchaya teoriya sistem — kriticheskiy obzor [General systems theory — a critical review]. V kn.: Sadovskiy V.N., Yudin E.G. red. Issledovaniya po obshchey teorii sistem. M., 1969. 518 s.*
17. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Синокова И.В., Каземирский В.Е. Биоритмы обменных процес-
- сов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1999; (4):52-56.  
 Kornilov N.V., Avrunin A.S., Sinyukova I.V., Kazemirskiy V.Ye. *Bioritmy obmennykh protsessov v kostnoy tkani i diagnosticheskaya tsennost' dvoynoy fotonnoy rentgenovskoy absorbttsiometrii [Biorhythms of metabolism in bone and diagnostic value of dual-photon X-ray absorptiometry]. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 1999; (4):52-56.*
18. Крыжановский Г.Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов. В кн.: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М.: 1973. с. 20-34.  
 Kryzhanovskiy G.N. *Biologicheskiye ritmy i zakon strukturno-funktsional'noy diskretnosti biologicheskikh protsessov [Biological rhythms and the law of structural and functional discrete biological processes]. V kn.: Biologicheskiye ritmy v mekhanizmax kompensatsii narushennykh funktsiy. M.: 1973. s. 20-34.*
19. Крыжановский Г.Н. Расстройство нервной регуляции. В кн.: Патология нервной регуляции функций. М.: 1987. с. 5-42.  
 Kryzhanovskiy G.N. *Rasstroystvo nervnoy regulyatsii [Disorder of the nervous regulation]. V kn.: Patologiya nervnoy regulyatsii funktsiy. M.: 1987. s. 5-42.*
20. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс, профилактика. М.: Наука; 1981. 278 с.  
 Meyerson F.Z. *Adaptatsiya, stress, profilaktika [Adaptation, stress, prevention]. M.: Nauka; 1981. 278 s.*
21. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Гипоксия medical ltd; 1993. 331 с.  
 Meyerson F.Z. *Adaptatsionnaya meditsina: mekhanizmy i zashchitnyye efekty adaptatsii [Adaptive Medicine: mechanisms and protective effects of adaptation]. M.: Hypoxia medical ltd; 1993. 331 s.*
22. Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости. М.: Иностранная литература; 1961. 270 с.  
 N'yuman U., N'yuman M. *Mineral'nyy obmen kosti [Mineral metabolism of bone]. M.: Inostrannaya literatura; 1961. 270 s.*
23. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз; 1960. 176 с.  
 Sel'ye G. *Ocherki ob adaptatsionnom sindrome [Studies on adaptation syndrome]. M.: Medgiz; 1960. 176 s.*
24. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. М.: Наука; 1986. 239 с.  
 Stepanova S.I. *Bioritmologicheskiye aspekty problemy adaptatsii [Biorhythmological aspects of adaptation]. M.: Nauka; 1986. 239 s.*
25. Эшби У.Р. Конструкция мозга. М.: Мир; 1962. 398 с.  
 Eshbi U.R. *Konstruktsiya mozga [The design of the brain]. M.: Mir; 1962. 398 s.*
26. Ajubi N.E., Klein-Nulend J., Nijweide P.J., Vrijheid-Lammers T., Alblas M.J., Burger E.H. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes — a cytoskeleton-dependent process. Biochem Biophys Res Commun. 1996; 225(1):62-68.

27. Akhter M.P., Cullen D.M., Gong G., Recker R.R. Bone biomechanical properties in prostaglandin EPX and EP2 knockout mice. *Bone*. 2001; 29(2):121-125.
28. Amprino R., Engstrom A. Studies on X-ray absorption and diffraction of bone tissue. *Acta Anatomica*. 1952; XV, Fasc. 1/2: 1-22.
29. Baud C.A. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1968; 56:227-236.
30. Baud C.A., Auil E. Osteocyte differential count in normal human alveolar bone. *Acta Anat (Basel)*. 1971; 78(3):321-327.
31. Baud, C.A. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta anat.* 1962; 51(3):209-225.
32. Belanger L.F., Robichon J. Parathormone-induced osteolysis in dogs. A Microradiographic and alphasradiographic survey. *J Bone Joint Surg. Am.* 1964; 46:1008-1012.
33. Borle A.B., Nichols N., Nichols G. Metabolic studies of bone in vitro I. Normal bone. *J. Biol. Chem.* 1960; 235:1206-1210.
34. Borle A.B., Nichols N., Nichols G. Metabolic studies of bone in vitro. II. The metabolic patterns of accretion and resorption. *J. Biol. Chem.* 1960; 235:1211-1214.
35. Brighton C.T., Fisher J.R., Levine S.E., Corsetti J.R., Reilly T., Landsman A.S., Williams J.L., Thibault L.E. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1996; 78(9):1337-1347.
36. Brighton C.T., Strafford B., Gross S.B., Leatherwood D.F., Williams J.L., Pollack S.R. The proliferative and synthetic response of isolated calvarial bone cells of rats to cyclic biaxial mechanical strain. *J Bone Joint Surg. Am.* 1991; 73(3):320-331.
37. Burr D.B., Martin R.B. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J. Anat.* 1989; 186(2):186-216.
38. Dempster, D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. ред. Остеопороз. СПб., 2000. с. 85-108. Dempster, D.W. Remodelirovaniye kosti [Bone remodeling]. V kn.: Riggz B.L., Melton III L.D. red. Osteoporoz. SPb., 2000. s. 85-108.
39. Ejersted C., Andreassen T.T., Hauge E.M., Melsen F., Oxlund H., Parathyroid hormone (1-34) increases vertebral bone mass, compressive strength, and quality in old rats bone. *Bone*. 1995; 17(6):507-511.
40. Feng J.Q., Ward L.M., Shiguang Liu, Yongbo Lu, Yixia Xie, Baozhi Yuan, Xijie Yu, Rauch F., Davis S.I., Shubin Zhang, Rios H., Drezner M.K., Quarles L.D., Bonewald L.F., White K.E. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nature Genetics*. 2006; 38(11):1310-1315.
41. Feng J.Q., Ye L., Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009; 18(4):285-291.
42. Frost H.M. In vivo osteocyte death. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960. 42-A:138-143.
43. Frost H.M. Mathematical elements of lamellar bone remodeling. Charlesc Thomas, Publisher. Springfield, Illinois; 1964.
44. Frost H.M. Micropetrosis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960; 42-A:144-150.
45. Frost H.M. Muscle, bone, and the Utah paradigm: A 1999 overview. *Med. Sci Sports Exerc.* 2000; 32(5):911-917.
46. Frost H.M. Seeking genetic causes of "osteoporosis": insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *Bone*. 2001; 29(5):407-412.
47. Heller-Steinberg M. Ground substance, bone salts, and cellular activity in bone formation and destruction. *Am. J. Anat.* 1951; 89(3):347-379.
48. Imai K., Neuman M.W., Kawase T., Saito S. Calcium in osteoblast-enriched bone cells. *Bone*. 1992; 13(3):217-223.
49. Jowsey J. Riggs B.I., Kelly P.J. Mineral metabolism in osteocytes. *Mayo Clin. Proc.* 1964; 39:480-484.
50. Lane N.E., Yao W., Balooch M., Nalla R.K., Balooch G., Habelitz S., Kinney J.H., Bonewald L.F. 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.
51. Marenzana M., Shipley A.M., Squitiero P., Kunkel J.G., Rubinacci A. 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.
52. Marotti G.A., Ferretti M., Muglia M.A., Palumbo C., Palazzini S. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte on growing endosteal surface of rabbit tibiae. *Bone*. 1992; 13(5):363-368.
53. Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling. *Bone*. 1991; 12(6):391-400.
54. Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*. 2000; 26(1):1-6.
55. McNamara L.M., Majeska R.J., Weinbaum S., Friedrich V., Schaffler M.B. Attachment of osteocyte cell processes to the bone matrix. *Anat Rec (Hoboken)*. 2009; 292(3):355-363.
56. Nichols G., Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. *Pediatrics* 1971; 47(1). Suppl. 2:211-28.
57. Palumbo C., Palazzini S., Zaffe D., Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat (Basel)*. 1990; 137(4):350-358.
58. Parfitt A.M. 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.
59. Remagen W., Caesar R., Heuck F. Elektronenmikroskopische und mikroradiographische Befunde am Knochen der mit Dihydrotachysterin behandelten Rattel. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* 1968; 345(3):245-254.
60. Remagen W., Höhling H.J., Hall T.A., Caesar R. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes. *Calcif Tissue Res.* 1969; 4(1):60-68.
61. Rubinacci A., Covini M., Bisogni C., Villa I., Galli M., Palumbo C., Ferretti M., Muglia M.A., Marotti G. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 282(4):E851-644.
62. Scarpace P.J., Neuman W.F. The blood: bone disequilibrium. II. Evidence against the active

- accumulation of calcium or phosphate into the bone extracellular fluid. *Calcif Tissue Res.* 1976; (2):151-158.
63. Schaffler M.B., Burr D.B. Stiffness of compact bone: Effects of porosity and density. *J Biomech.* 1988; 21(1):13-16; Цитировано по Martin R.B. [1991].
64. Skerry T.M., Bitensky L., Chayen J., Lanyon L.E. Loading-related reorientation of bone proteoglycan in vivo. Strain memory in bone tissue? *J. Orthop. Res.* 1988; 6(4):547-551.
65. Skerry T.M., Suva L.J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array. *Cell Biochem. Funct.* 2003; 21(3):223-229.
66. Tami A.E., Schaffler M.B., Knothe Tate M.L., Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology.* 2003;40(6):577-590.
67. Whitfield J.F., Morley P., Willick G.E. Parathyroid hormone, its fragments and their analogs for the treatment of osteoporosis. *Treat Endocrinol.* 2002;1(3):175-190.
68. Whitfield J.F. Primary cilium – is it an osteocyte's strain-sensing flowmeter? *J. Cell Biochem.* 2003; 89(2):233-237.
69. Zaman G., Cheng M.Z., Jessop H.L., White R., Lanyon L.E. Mechanical strain activates estrogen response elements in bone cells. *Bone.* 2000; 27(2):233-239.

***Работа выполнена при содействии РФФИ, проект № 12-08-00943-а.***

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аврунин Александр Самульевич – д.м.н. старший научный сотрудник отделения диагностики заболеваний и повреждений ОДС РНИИТО им. Р.Р. Вредена

e-mail: a\_avrunin@mail.ru;

Паршин Лев Константинович – к.т.н., доцент кафедры сопротивления материалов СПбГПУ

e-mail: kafedra@ksm.spbstu.ru;

Мельников Борис Евгеньевич – д.т.н., профессор заведующий кафедрой сопротивления материалов СПбГПУ

e-mail: melnikovboris@mail.ru.

*Рукопись поступила 16.05.2012*