

А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов и А.В. Суханов

ПОЗИЦИОННЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ КОСТНОЙ ТКАНИ — ОСНОВА АУТОРЕГУЛЯТОРНОГО МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ И ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Лаборатория изотопных исследований (науч. руков. — канд. мед. наук А.С. Аврунин)
Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена
и кафедры травматологии и военно-полевой хирургии (зав. — проф. засл. деят. науки РФ чл.-кор. РАМН Н.В. Корнилов)
Санкт-Петербургского медицинского университета

Остеопороз — комплексный полиэтиологический синдром, характеризующийся приобретенным уменьшением костной массы на единице объема кости по отношению к нормальному показателю возрастной группы [16]. Согласно определению, данному Л.И. Беневоленской [5], остеопороз — заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурным повреждением костной ткани, приводящим к повышению ломкости кости, и вследствие этого — к повышению риска перелома.

Эти определения сразу ставят во главу угла проблему нормы, так как в современной медицине имеются две ее концепции. В основу первой положены представления о возрастной норме (эта идеология превалирует в современной медицине), второй — концепция идеальной нормы [9]. Не вдаваясь в детальное обсуждение этой проблемы, отметим, что последней, по мнению В.М. Дильмана [9], соответствуют показатели, полученные при обследовании практически здорового человека в возрасте 25 лет. Этот возраст является той точкой отсчета, от которой начинается путь к возрастной патологии, и тем идеалом, к сохранению которого необходимо стремиться. Любое стойкое отклонение величины показателя от значений, соответствующих идеальной норме, есть движение к возрастной патологии.

Предлагаемая в настоящей работе теория патогенеза остеопороза основывается на представлениях об идеальной норме, так как изменения костной ткани в процессе старения организма, даже если они соответствуют возрастной норме, являются нарушением структуры, которое все более увеличивается с годами. Аналогичных взглядов придерживаются, по-видимому, С. Johnston и С. Slemenda [36], так как при диагностике остеопороза они считают нормой состояние костной ткани в 20—30 лет.

По мнению G. Christiansen и B. Riis [27], в большинстве случаев остеопороз развивается

под влиянием нескольких факторов, которые в каждом конкретном случае крайне трудно определить. При этом нет однозначности в оценке роли того или иного из них. Например, С. Johnston и С. Slemenda [36] придают большое значение поступлению кальция в организм, в то время как С. Slemenda и соавт. [46] и С. Peterson и соавт. [42] считают его роль существенной только в период формирования скелета. Именно поэтому попытка Ю. Франке и Г. Рунге [16] представить имеющиеся данные этиологии остеопороза как патогенетические теории его развития — несостоятельна.

Анализ литературы позволяет сделать вывод, что характерное для остеопороза изменение структуры костной ткани может происходить только вследствие нарушений в процессе ремоделирования. Последний, по мнению H. Frost [31], является результатом действия двух разнонаправленных механизмов: формообразовательного и резорбтивного. Он называет участки активно текущего ремоделирования «ремоделирующими единицами». При этом, как отмечает Ю.И. Денисов-Никольский [7], нагрузка является постоянным фактором, влияющим на морфогенез кости, и реализуется через центральные и местные механизмы нервной и гуморальной регуляции процесса ремоделирования. При этом отмечены защитная функция полостей остеонов при физиологических напряжениях и их роль в ускорении процесса разрушения кости при действии нагрузок, значительно превышающих функциональные [8].

Механизм физиологической регенерации (ремоделирования) костной ткани

Физиологическое ремоделирование костной ткани состоит в резорбции и одновременном новообразовании кости и не прекращается в течение всей жизни организма. Смысл этих процессов, происходящих в скелете, а также меха-

низмы, обеспечивающие их сбалансированность, остаются еще во много неясными [17].

В физиологических условиях ремоделирование костной ткани начинается с процесса ее резорбции. Остеокласты секретируют гидролитические лизосомальные ферменты — катепсины В и L, β -глюкуронидазу, лизоцим, щелочную фосфатазу [37], которые, действуя в зоне перед щеточной каемкой, разрушают основное вещество и коллагеновые фибриллы. Кроме ферментов, выделяется также углекислота, которая способствует частичному растворению минерального компонента. Фрагменты разрушенного органического матрикса и кристаллы фагоцитируются остеокластами и подвергаются внутриклеточному перевариванию [23—25]. По-видимому, в физиологических условиях секретируемые ферменты нарушают структуру костной ткани только в том объеме, в котором клетка осуществляет резорбтивную функцию, в противном случае в костной ткани возникали бы изменения, связанные с неконтролируемым действием гидролаз.

Под влиянием остеокластов формируются полости резорбции, в которые после непродолжительного лаг-периода мигрируют предшественники остеобластов. Последние после дифференцировки в остеобласты формируют органический матрикс, заполняющий образовавшееся пространство [40]. Остеобласты синтезируют не только коллаген, но многочисленные белки, которые являются позиционными регуляторами, в том числе инсулиноподобные факторы роста, костные морфогенные белки [40], остеоонектин, остеопонин, остеокальцин [29, 34]. И.А. Шепеткин [19] подчеркивает, что неколлагеновые белки костного матрикса оказывают ростомодулирующее и цитодифференцирующее влияние на активность клеток и регулируют межклеточные взаимодействия в тканях.

Минерализация органического матрикса начинается через 8—14 сут после его формирования [31]. При этом расположение позиционных регуляторов определяет структуру минерального матрикса. Так, например, образование зародышей кристаллов на коллагене инициируется остеоонектином [48], а костный сиалопротеин стимулирует процессы минерализации [49].

В основе не физиологических изменений структуры костной ткани лежат процессы, связанные с функционированием остеобластов и остеокластов. При этом, как отмечает А.Я. Фриденштейн [17], эти клетки имеют костномозговое происхождение и принадлежат к разным клеточным линиям, не имеющим во взрослом организме общих клеток-предшественников. Каждая из этих линий снабжена собственными стволовыми клетками — соответственно, стволовыми гемопоэтическими клетками, которые

подробно изучены, и стволовыми остеогенными клетками, которые были идентифицированы сравнительно недавно и исследованы гораздо меньше [17]. Остается невыясненным, меняется ли при остеопорозе концентрация стволовых остеогенных клеток в костном мозге, сдвигается ли их чувствительность к ростовым факторам, которые требуются для пролиферации этих клеток, и не уменьшается ли выработка этих ростовых факторов в организме при развитии остеопороза.

Механизмы формирования остеокластами нарушений структуры костной ткани

Первый механизм — количественное и качественное изменение спектра секретируемых гидролитических ферментов. Вследствие этого, по-видимому, возникает несоответствие между имеющимся и необходимым объемом разрушений органического матрикса. Это изменяет процесс фагоцитоза костных структур. Например, эстрогены оказывают существенное влияние на спектр секретируемых гидролаз, так как под их влиянием снижается секреция катепсина L, β -глюкуронидазы, лизоцима, а содержание катепсина В и щелочной фосфатазы увеличивается. Кроме того, эти гормоны уменьшают резорбционную активность остеокластов [37]. Таким образом, в развитии постменопаузального остеопороза при недостатке эстрогенов этот механизм может играть существенную роль.

Второй механизм — возрастание секреции лизосомальных гидролаз в результате дестабилизации лизосомальных мембран. При этом, вероятно, возникают нарушения структуры костной ткани вне зоны резорбции. Подобное явление имеет место, на наш взгляд, в области дистальных отломков, где метаболические сдвиги более выражены, чем в проксимальных [39, 44, 47]. В данной зоне интенсивнее гипоксия, а по мнению W.Harris и R.Heaney [33], парциальное давление кислорода оказывает существенное влияние на резорбционные процессы, по-видимому, это связано с тем, что гипоксия приводит к дестабилизации лизосомальных мембран [10].

Этот механизм может играть роль в развитии посттравматического (локального) остеопороза. В подтверждение высказанного предположения можно привести результаты исследований К.Еугес и J.Kanis [30], которые показали, что в дистальных отделах большеберцовой кости после ее перелома в средней трети снижение минеральной насыщенности определяется даже через 6—11 лет.

Механизмы формирования остеобластами нарушений структуры костной ткани

В их основе лежат качественные и количественные изменения в спектре синтезируемых

элементов органического матрикса. В результате меняется структура органического, а следовательно, и минерального матрикса, так как характер отложения минералов определяется пространственным расположением позиционных регуляторов, в том числе остеоонектином [48] и костным сиалопротеином [49]. Ведущую роль в структуре органического матрикса в формировании костной ткани отводят также Л.И. Слуцкий и Н.А. Севастьянова [14], которые отмечают, что связывание коллагеновых фибрилл и минеральных кристаллов в процессе остеогенеза определяется нектинами и другими гликопротеинами и протеогликанами. Такое опосредованное действие сохраняется и в сформированной структуре кости.

Такой механизм развития остеопороза может иметь место под влиянием лечения глюкокортикоидными препаратами [22, 41], так как они снижают белоксинтезирующую функцию остеобластов [26, 28, 38]. Аналогичные изменения костной структуры могут вызвать и другие широко применяемые медикаментозные средства. Например, метотрексат (используется при лечении ревматоидного артрита) также снижает белоксинтезирующую функцию остеобластов и их пролиферативную активность [45].

Механизмы воспроизведения измененной структуры костной ткани остеобластами

В процессе старения организма системные изменения структуры костной ткани постепенно накапливаются и увеличиваются, а локальные сдвиги, возникшие ранее, сохраняются многие годы. Причиной этого является или низкая активность перестройки костной ткани, или результат действия ауторегуляторного механизма воспроизведения костного матрикса.

Активность обменных процессов в костной ткани. Согласно данным W. Harris и R. Heaney [33], скорость замещения коркового вещества длинных трубчатых костей составляет до 11%, а ребер — до 44% в год. Показано, что метаболизм костной ткани имеет циркасаптанную периодичность и за этот период толщина участков коркового вещества на рентгенограмме изменяется, в среднем, на 5%, их оптическая плотность — на 19%, содержание фосфатов в минеральном матриксе — на 2% и их относительная удельная радиоактивность — на 1% [1—3]. Следовательно, можно утверждать, что ремоделирование костной ткани протекает с высокой степенью активности, и причиной развития остеопоротических изменений по мере старения организма является их воспроизведение и нарастание во время формирования костного матрикса под влиянием внешних по отношению к кости факторов.

Ауторегуляторный механизм воспроизведения и нарастания изменений структуры костного матрикса. В основе этого механизма лежит известный, но малоизученный процесс взаимодействий между остеоцитами и остеобластами. Согласно данным J. Aaron [21] и N. Hancox [32], остеоциты связаны между собой и остеобластами цитоплазматическими отростками, что позволяет осуществлять взаиморегуляторную функцию. Аналогичного мнения придерживается А.И. Григорьев и соавт. [6], которые отмечают, что отростки поверхностно расположенных остеобластов соединены между собой и с отростками остеоцитов. Эта связь сохраняется, когда остеобласты превращаются в остеоциты. По-видимому, эта структура межклеточных взаимодействий филогенетически была сформирована как защитный механизм, предотвращающий воспроизведение случайно возникающих изменений в костном матриксе. Однако этот же механизм является ведущим в развитии и воспроизведении патологических сдвигов при длительном действии неблагоприятных факторов, влияющих на структуру костной ткани. По нашему мнению, каждая клетка сканирует рецепторами своей внешней мембраны структуру костного матрикса. Эта информация передается остеобластам, что и определяет качественные и количественные характеристики спектра синтезируемых ими компонентов органического матрикса. Таким образом, чем больше клеток получают информацию об одинаковых изменениях структуры матрикса, тем сильнее их влияние на функцию остеобластов (через цитоплазматические мостики) и, следовательно, в большем объеме происходит воспроизведение имеющихся отклонений.

Предположение о регуляторной роли органического матрикса высказывалось несколькими исследователями. Так, по мнению Д.А. Лебедева [11], коллагеновые белки являются фиксированными медиаторами и служат для клеток позиционным ориентиром. Аналогичную функцию выполняют входящие в состав костного матрикса остеоонектин, остеопонин, остеокальцин [29, 34], морфогенные белки и факторы роста (инсулиноподобные факторы, костные морфогенные белки, фактор трансформации-β) [40]. Как отмечают Л.И. Слуцкий и Н.А. Севастьянова [14], принципиальное значение имеет тот факт, что внеклеточный матрикс, будучи продуктом биосинтетической деятельности клеток, не остается пассивным, а активно влияет на их функции. Это еще более важно в связи с тем, что внеклеточный матрикс не постоянен. Процессы скелетогенеза включают в себя закономерные последовательные модуляции фенотипической экспрессии клеток, т. е. приводят к

качественным и количественным изменениям их биосинтетических потенций. При этом информационная роль внеклеточного матрикса, его влияние на функции клеток могут проявиться в полной мере только при взаимодействии всех компонентов матрикса.

Согласно данным N.Rath и A.Reddi [43], коллаген является локальным митогеном для клеток костной ткани и влияет на процессы их пролиферации и дифференцировки. Этим авторы объясняют определенную автономность процесса репаративного остеогенеза. Необходимо подчеркнуть, что в 1981 г. В.В.Серов и А.Б.Шехтер [13] выдвинули гипотезу ауторегуляции роста соединительной ткани. По их мнению, наиболее вероятной причиной ускорения коллагеном роста соединительной ткани является стимулирующее влияние продуктов его распада по механизму обратной связи. При этом они обратили внимание на взаимоотношение фибробластов с коллагеновыми волокнами, продуктом своего биосинтеза. Подвергаются разрушению фибробласты, находящиеся в тесном окружении коллагеновых волокон, причем фибриллы тесно прилегают к внешней клеточной мембране. Авторы считают, что это — эффект действия зрелых коллагеновых фибрилл на особые рецепторы, имеющиеся на мембранах клеток, т.е. существует эффект «контактного ингибирования». Все это свидетельствует об огромном значении для определения функции клеток пространственного действия регуляторов костного матрикса на рецепторы, находящиеся на внешней мембране клеток.

На возможность рецепторного сканирования пространственной структуры костного матрикса остеоцитами указывают результаты исследований А.Хэма и Д.Комрака [18], которые методом электронной микроскопии показали, что некоторые участки внешней мембраны остеоцитов плотно прилегают к костному матриксу. Необходимо подчеркнуть возможную роль пространственного расположения лигандов, так как характер реакции клеток определяется не только действием на них регулятора, но и расположением рецепторов на мембране. Например, при связывании мультивалентных лигандов со специфическими рецепторами клеток формируются кластеры, которые, объединяясь, быстро передвигаются по поверхности клеток, образуя бугорок или шапочку (каппинг-феномен). Такой особенностью обладают только клетки, способные ползать по поверхности [4]. Это позволяет предположить, что остеокласты и остеобласты, контактируя с матриксом в зоне фронта резорбции, способны производить та-

кую индикацию. В ряде случаев была продемонстрирована роль фиксированных позиционных регуляторов костной ткани при их взаимодействии с рецепторами клеточных мембран. Так, связывание антител с vitronectin-рецептором остеокластов приводит к блокированию их резорбтивной функции [35].

Существование рецепторного взаимодействия клеток костной ткани с окружающим матриксом подтверждается также исследованиями E.Aarden и соавт. [20]. Ими установлено, что остеоциты и остеобласты связываются с одними и теми же субстратами (коллаген I и II типов, остеопонин, остеоонектин, фибронектин, фибриноген, тромбосподин и ламин). Авторы показали, что та часть клеток, которые реагируют с тромбосподином, взаимодействуют также с остеопоном, остеоонектином, витронектином, фибронектином, фибриногеном и ламинном. Остеоциты реже взаимодействуют с остеопоном и витронектином. Размеры адгезивных зон на остеоците меньше по сравнению с аналогичными участками остеобластов. Прилипание остеоцитов аналогично прилипанию остеобластов в соответствии с площадью экстрацеллюлярной белковой матрицы, с которой они контактируют. Установлено, что прилипание обеспечивается не только интегрин-1- β -субъединицей, но другими интегринавыми и не интегринавыми рецепторами.

По нашему мнению, кристаллические структуры также являются позиционными регуляторами. Известно, что на поверхности кристаллов существует электрический двойной слой (двойной слой Гельмгольца), который связывает воду, образуя поляризованный монослой [12]. При контакте мембран с кристаллом поляризованная поверхность может оказывать существенное влияние на функцию мембран, а следовательно, и всей клетки в целом [15].

Заключение

Есть все основания говорить об ауторегуляторном механизме воспроизведения костного матрикса. В определенных условиях он является основой воспроизведения и развития остеопоротического синдрома. В настоящем исследовании, на основании анализа литературы и собственных наблюдений, сделана попытка объединить все известные этиологические факторы, приводящие к возникновению остеопороза, единым патогенетическим механизмом. В дальнейшем, по нашему мнению, при разработке новых методов лечения необходимо исследовать влияние пространственной структуры костного матрикса на регуляцию метаболизма клеток костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Смирнов А.М. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование). Травматол. и ортопед. России, 1994, № 2, с. 111—121.
3. Аврунин А.С., Смирнов А.М., Кротенко М.В. и др. Адаптационная перестройка организма при повреждении биоминеральных структур. В кн.: Минералогичний збірник. Луцк, 1994, с. 81—87.
4. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М., Мир, 1994.
5. Беневоленская Л.И. Распространенность остеопороза позвоночника в популяционной выборке г. Москвы. В кн.: Первый Российский симпозиум по остеопорозу (тезисы лекций и докладов). М., изд. Ассоциации ревматологов России, Ин-та ревматологии РАМН, ЦИТО им. Н.И. Приорова, 1995, с. 11—14.
6. Григорьев А.И., Воложин А.И. и Ступаков Г.П. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации. М., Наука, 1994.
7. Денисов-Никольский Ю.И. Физическая нагрузка и кость — проблемы гомеостаза и адаптационные механизмы. Морфология, 1996, т. 109, вып. 2, с. 48.
8. Денисов-Никольский Ю.И., Слесаренко Н.А., Докторов А.А. и др. Структурно-функциональная характеристика остеонных систем. Морфология, 1996, т. 109, вып. 2, с. 48.
9. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., Медицина, 1987.
10. Кайнова А.С. Лизосомы и коллагеновые заболевания. Вопр. ревматол., 1972, № 2, с. 83—87.
11. Лебедев Д.А. Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма. Успехи соврем. биол., 1979, т. 88, вып. 4, с. 36—39.
12. Ньюман У. и Ньюман М. Минеральный обмен кости. М., Инстр. лит.-ра, 1961.
13. Серов В.В. и Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М., Медицина, 1981.
14. Слущкий Л.И. и Севастьянова Н.А. Органический матрикс кости: новые биохимические данные. Ортопед. травматол., 1986, № 8, с. 69—78.
15. Финан Дж., Колман Р. и Митчелл Р. Мембраны и их функции в клетке. М., Мир, 1977.
16. Франке Ю. и Рунге Г. Остеопороз. М., Медицина, 1995.
17. Фриденштейн А.Я. Возможная роль стволовых остеогенных клеток костного мозга в остеопорозе. В кн.: Первый Российский симпозиум по остеопорозу (тезисы лекций и докладов). М., изд. Ассоциации ревматологов России, Ин-та ревматологии РАМН, ЦИТО им. Н.И. Приорова, 1995, с. 61—62.
18. Хэм А. и Кормак Д. Костная ткань и кости. В кн.: Гистология. Т. 3. М., Мир, 1983, с. 19—135.
19. Щепеткин И.А. Полипептидные факторы остеогенеза. Успехи соврем. биол., 1994, т. 114, вып. 4, с. 454—465.
20. Aarden E., Nijweide P., van der Plas A. et al. Adhesive properties of isolated chick osteocytes in vitro. Bone, 1996, v. 18, № 4, p. 305—313.
21. Aaron J. Histology and micro-anatomy of bone. In: Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1976, p. 298—356.
22. Becker A., Kornely E., Santen R. et al. Differences in bone mineral density during long-term glucocorticoid therapy. World Congress on Osteoporosis. Amsterdam (Abstracts-on-disk), 1996.
23. Bonucci E. The organic-inorganic relationships in bone matrix undergoing osteoclastic resorption. Calcif. Tiss. Res. 1974, v. 16, № 1, p. 13—36.
24. Bonucci E. New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts. Clin. Orthop., 1981, № 158, p. 252—269.
25. Cameron D.A. The ultrastructure of bone. In: The Biochemistry and Physiology of Bone. New York, London, Acad. Press, 1972, v. 1, p. 191—231.
26. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. Endocrinology, 1983, v. 112, № 3, p. 931—939.
27. Christiansen G. and Riis B. Is it possible to predict the fast bone loss just after the menopause. In: Bone and Mineral Research. Amsterdam, Elsevier, 1989, p. 317—332.
28. Dietrich J., Canalis E., D. Maina et al. Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro. Endocrinology, 1979, v. 104, № 3, p. 715—721.
29. Engel J., Taylor W., Paulsson M. et al. Calcium binding domains and calcium-induced conformational transition of SPARC (BM-40) osteonectin, an extracellular glycoprotein expressed in mineralized and nonmineralized tissues. Biochemistry, 1987, v. 26, № 22, p. 6958—6965.
30. Eyres K. and Kanis J. Bone loss after tibial fracture. J. Bone Jt. Surgery., 1995, v. 77 (B), № 3, p. 473—478.
31. Frost H. Mathematical elements of lamellar bone remodelling. Springfield, Thomas books, 1964.
32. Hancox N. The osteoclast. In: The Biochemistry and Physiology of Bone New York, London, Acad. Press, 1972, v. 1, p. 45—67.
33. Harris W. and Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease. New Engl. J. Med. 1969, v. 280, № 4, p. 193—202.
34. Holland P., Harpes S., McVey J. et al. In vivo expression of mRNA for the Ca-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by in situ hybridization. J. Cell Biol., 1987, v. 105, № 1, p. 473—478.
35. Horton M. Interactions of connective tissue cells with the extracellular matrix. Bone, 1995, v. 17, № 2 (Suppl), p. 51S—53S.
36. Johnston C. and Siemenda C. Pathogenesis of osteoporosis. Bone, 1995, v. 17, № 2 (Suppl), p. 19S—22S.
37. Judd J., Kremer M. and Oursler M. Age dependence of estrogen responsiveness. Calcif. Tiss. Int., 1995, v. 56, Suppl 1, p. S25—S26.
38. Kasperk C., Schneider U., Niethard F. et al. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro. Calcif. Tiss. Int. 1995, v. 57, № 2, p. 120—124.
39. Meller Y., Kestenbaum R., Shany S. et al. Parathormone, calcitonin, and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients. Clin. Orthop. 1985, № 199, p. 272—277.

40. Mundy G., Bouce B., Hughes E. et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone*, 1995, v. 17, № 2 (Suppl), p. 71S—75S.
41. Papapoulos S. Glucocorticoids- induced osteoporosis. World Congress on Osteoporosis. Amsterdam, 1996 (Abstracts-on-disk).
42. Peterson C., Eurell J. and Erdman W. Alterations in calcium intake on peak bone mass in feamale rat. *J. Bone Miner. Res.* 1995, v. 10, № 1, p.81—95.
43. Rath N. and Reddi A. Collagenous bone matrix is a local mitogen. *Nature*, 1979, v. 278, № 5707, p.855—857.
44. Robertson D., Smith D., Das S. et al. Microdensitometry as a clinical tool for diagnosis the progress of fracture healing. *J. Oral Surg.* 1980, v. 38, № 5, p. 740—743.
45. Scheven B., Maaike J., Veen V. et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: modulation by 1,25- Dihydroxyvitamin D3. *Bone Miner. Res* 1995., v.10, № 6, p. 874—880.
46. Slemenda C., Reister T., Hui S. et al. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *J. Pediatrics*. 1994, v. 125, № 2. p. 201—207.
47. Stein H., Sabato S., Leichter I. et al. A new method of measuring bone density in the lower tibia of normal and postinjury limbs. *Clin. Orthop.*, 1983, № 174, p.181—186.
48. Termine J., Kleinman H., Whitson W. et al. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell*, 1981., v. 26, № 1, p.99—105.
49. Zhou H., Takita H., Fujisawa R. et al. Stimulation by bone sialoprotein of calcification in osteoblast-like MC3T3-E1 cell. *Calcif. Tiss. Int.* 1995, v. 56, № 5. p. 403—407.

Поступила в редакцию 19.03.97

POSITIONAL REGULATORS OF OSSEOUS TISSUE AS A BASE FOR AUTOREGULATORY MECHANISMS OF OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT AND REPRODUCTION

A.S. Avrunin, N.V. Kornilov and A.V. Sukhanov

A hypothesis on autoregulatory mechanism of reproduction of bone matrix structural changes was proposed resulting from the theoretical study based on author's own data and data documented in literature. This mechanism seems to underly osteoporosis development. All etiological factors of osteoporosis reported were united into a common pathogenetic mechanism on the basis of this conception.

Isotope Research Laboratory, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Department of Traumatology and Military Surgery, State Medical University of St.Petersburg.