

# ПАРАМЕТРЫ МЕТАБОЛИЗМА МИНЕРАЛЬНОГО МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ

А.С. АВРУНИН, Н.В. КОРНИЛОВ, И.Д. ИОФФЕ, В.Г. ЕМЕЛЬЯНОВ

РосНИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (директор — з.д.н. РФ, чл.-корр. РАМН, проф. Н.В. Корнилов)

*Теоретически обосновано существование ионного насоса, обеспечивающего поступление и выведение ионов кальция и фосфатов из костного компартмента в системный и наоборот. На основании обследования 35 участков скелета 46 пациентов с последствиями травм нижних конечностей определено, что масса минералов, кальция и фосфатов, находящихся в состоянии постоянного обмена между твердой и жидкой фазами, на 1 кг массы тела составила 266 г, 105 — 203 г-экв. и 49 — 161 г-экв. соответственно.*

**И**сследования, проведенные с использованием биохимических, радионуклидных методов, а также методов рентгенографической денситометрии, выявили околонедельную периодичность колебаний метаболизма минерального матрикса костной ткани [1,2]. Изучение динамики минеральной плотности кости посредством двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии у пациентов, страдающих диспластическим коксартрозом, также показало существенные колебания этой величины в сроки, сопоставимые с длиной околонедельного интервала [6].

Наблюдаемые колебания минеральной плотности характеризуют особенности ионного обмена между кристаллом и окружающей его жидкой средой, происходящего через поверхность раздела твердой и жидкой фаз. Высокая активность этого обмена связана с огромной площадью поверхности минералов. Как отмечают У. Ньюман и М. Ньюман [9], удельная поверхность последних варьирует в пределах 200 — 300 м<sup>2</sup> на грамм минералов. Основываясь на данных о среднестатистической массе скелета, равной 15% от массы тела [11], доле в нем минеральной компоненты — 65% от массы скелета [14], получаем, что на 1 кг массы тела приходится 97,5 г минералов. Следовательно, поверхность минеральных структур на 1 кг массы тела человека составляет 19500 — 29250 м<sup>2</sup>, а у среднего человека массой 70 кг она колеблется от 1,4 до 2,1 км<sup>2</sup>.

Выделяют три стадии ионного обмена между нерастворимой и растворимой фазами. Первая — обмен между раствором и гидратным слоем. В водной среде вокруг кристаллов образуется двойной электрический слой (двойной слой Гельмгольца), который в свою очередь связывает «неподвижный слой растворителя», приписываемый физиками всем твердым поверхностям. Вторая — обмен между гидратным слоем над поверхностью кристалла и третья — между поверхностью кристалла и внутренними слоями кристаллической решетки [9].

В том случае, если концентрация ионов в омывающей жидкости не изменяется, процесс обмена находится в состоянии динамического равновесия и масса минералов остается постоянной. Рост кристаллов происходит при увеличении концентрации ионов в омывающем растворе, а растворение их — при снижении. По нашему мнению, изменение содержания фосфатов и кальция в окружающей минералы межклеточной жидкости реализуется насосом, функционирующим в клетках остеонитарной сети костных органов, который обеспечивает как поступление этих ионов в костный компартмент, так и выведение их из него.

Аналогичное мнение о наличии ионного насоса высказывают У. Ньюман и М. Ньюман [9], которые счита-

ют, что по ионному составу интерстициальная жидкость кости и внеклеточная жидкость всего организма не могут быть эквивалентны друг другу. Между этими двумя жидкими системами должен существовать какой-то диффузный барьер или ионный насос, поддерживаемый деятельностью клеток.

Эти же представления поддерживают Caverzasio и Bonjour [13], по мнению которых локальное увеличение содержания неорганического фосфата происходит в результате функционирования сложного транспортного механизма. Остеобластические клетки осуществляют его транслокацию из системного в скелетный внеклеточный компартмент. Этот механизм функционирует в остеогенных клетках и реализует Na<sup>+</sup>-зависимый транспорт неорганического фосфата через плазматические мембраны. Он регулируется остеотропными факторами, в том числе паратгормоном, паратгормон-связывающим белком, инсулиноподобным фактором роста 1, тромбоцитарным фактором роста.

Staub с соавторами [16] считают, что растворение и формирование минералов является одним из основных факторов поддержания параметров минерального гомеостаза. Они исследовали содержание в плазме крыс <sup>40</sup>Ca<sup>2+</sup> и <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup> и пришли к заключению, что циркадианные колебания\* метаболизма кальция есть проявление временной экспрессии самоорганизующейся системы. Ими разработана автоколебательная модель метаболизма этого элемента у крыс, основанная на компартментальном подходе. Она разделяет всю массу кальция на восемь компартментов и предсказывает различие между количеством кальция, осажденного в зонах роста кости и повторно используемого в процессе ее развития, а также содержание кальция в зрелой кости, распределенного между четырьмя компартментами. Два из них имеют автоколебательный характер и могут отражать изменение соотношения Ca:P в жидкой/твердой фазах костного матрикса. Этот процесс регулируется клетками остеонитарного ряда. Из двух других компартментов один представлен в основном стабильными кристаллами гидроксипатита, другой — нестабильными. Приток Ca<sup>2+</sup> и ритм его выделения из кости играют главную роль в регуляции этого элемента во внеклеточной жидкости.

Именно наличием ионного насоса можно объяснить тот факт, что при определенных условиях (например иммобилизации) наблюдается быстрая и значительная деминерализация костной ткани, без потери органического матрикса. Примером этого служат результаты исследований Nishimura с соавторами [15], которые оценивали влияние иммобилизации на декальцификацию кости. Они исследовали 9 молодых здоровых мужчин и женщин в течение 20-дневного постельного режима тремя методами — двойной фотонной абсорбциометрией, количе-

\* Циркадианные колебания — околосуточные колебания, при которых длина периода составляет от 20 до 28 час.

ственной томографией и сканирующей рентгеновской фотоденситометрией. Авторы показали быстрое снижение минеральной плотности костной ткани особенно в поясничных позвонках и фалангах (в среднем на  $4,6 \pm 0,6\%$  и  $3,6 \pm 0,4\%$  соответственно). Ежедневная экскреция с мочой дезоксиридинолина (маркера резорбции костного матрикса) имела тенденцию к повышению до 10-х суток и падению к 20-м (в среднем  $42,2 \pm 1,4$  и  $27,6 \pm 2,2$  нмоль в сутки соответственно). Эти результаты, по их мнению, свидетельствуют о том, что быстрая декальцификация позвонков и кортикального слоя трубчатых костей, наблюдаемая уже в начале периода гипокинезии, происходит без различимых сдвигов в анатомической структуре, то есть резорбция матрикса костной ткани может протекать без активации остеокластов.

Цель настоящей работы – определить массу минералов, находящихся в состоянии постоянного обмена между нерастворимыми и растворимыми состояниями.

Обследовано 46 пациентов (28 мужчин, 18 женщин) с последствиями травм нижних конечностей. Оценивали минеральную плотность в 35 зонах интереса, в том числе в области пяточных костей, голеностопных суставов, средней трети диафиза большеберцовых и малоберцовых костей, мышечках большеберцовых и бедренных костей, нижней, средней и верхней третях диафиза бедренных костей и их шейках, II – IV поясничных позвонках, плечевых суставах, верхней, средней и нижней третях диафиза плечевых костей, локтевых суставах, средней трети диафиза костей предплечья, лучезапястных суставах. Исследования проводили в динамике от двух до шести раз методом двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии на денситометре SOPHOS L-XRA «Sophia medical» с интервалом 3 – 39 суток.

При анализе материала были выделены все возможные варианты двукратного исследования больных. Установлено, что в половине случаев происходило снижение величины изучаемого показателя, а в половине его увеличение. В среднем наблюдаемое снижение минеральной плотности составляло  $4,0\%$  ( $\sigma = 3,9\%$ , максимум –  $17,2\%$ ), а увеличение –  $3,9\%$ , ( $\sigma = 4,3\%$ , максимум –  $19,8\%$ ). При этом величина отклонения при повторном исследовании по отношению к первому не зависела от длительности временного интервала между ними (табл. 1).

Необходимо указать на разнонаправленное изменение минеральной плотности в разных участках скелета, а именно: в одних она возрастала, в других – падала. В подтверждение этого можно привести показатели, получен-



**Результаты математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя в средней трети диафиза правой большеберцовой кости после остеотомии правой бедренной кости.**  
По горизонтальной оси – время от момента операции (сут.), по вертикальной оси – нормированный и центрированный показатель толщины кортикального слоя (рассчитан аналогично T-критерию)

**Таблица 1**  
Величина модуля отклонения минеральной плотности скелета в зависимости от длительности временного интервала между двумя исследованиями (%)

Временной интервал (сут.)	n	Mcp	$\sigma$	Max
4 – 7	29	4,3	4,8	19,8
8 – 14	54	3,2	3,1	13,0
15 – 21	30	3,7	4,3	19,1
22 – 39	17	4,7	4,6	17,6

ные при обследовании больной Г-ой (и. б. N 7604/98) с посттравматическим деформирующим артрозом правого голеностопного сустава, представленном в табл. 2. В ней в процентах указана величина минеральной плотности костной ткани, зафиксированная на 9-е и 16-е сутки после первого исследования.

Рассмотрим причину наблюдаемого явления на примере хронобиологических исследований минеральной плотности методом рентгенографической денситометрии у животных, результаты которых опубликованы были нами ранее [3]. Как видно из графика (см. рис.), минеральная плотность меняется в колебательном режиме, и поэтому исследование на 8-е сутки после травмы выявляет снижение минеральной плотности ( $2,3\%$ ), на 13-е – увеличение ( $+0,7\%$ ), на 25-е – снижение ( $-2,2\%$ ) и на 30-е сутки увеличение ( $+2,0\%$ ).

Таким образом, в клинической практике нельзя по результатам двукратного исследования делать выводы о динамике изменения минеральной плотности. Сроки обследования выбираются случайным образом, и поэтому врач не знает, в какую точку колебательной кривой он попадает. Слишком велика вероятность ошибки, которая близка к 50%. При этом необходимо подчеркнуть, что хотя в разных участках скелета минеральная плотность меняется аналогичным образом, имеются определенные различия по фазе, амплитуде, периоду, что создает асимметрию в перестройке минерального матрикса [2,10]. Как отмечают Ф.И. Комаров с соавторами [5], повторяемость биологического явления в ритме относительна. Каждый цикл повторения по своему содержанию (величине параметров) отличается от предыдущего, но воспроизводится по тем же закономерностям. Подобные различия в процессах минерализации-деминерализации в разных участках скелета соответствуют закону перемежающейся активности, сформулированному Г.Н. Крыжановским [7,8]. Именно это и является причиной наблюдаемых разнонаправленных колебаний минеральной плотности в скелете у пациентки Г-ой (см. табл. 2).

Попробуем рассчитать, какое же количество минерала находится в состоянии постоянного обмена между жидкой и твердой фазами, используя модуль величины отклонения минеральной плотности, который составил  $3,9\%$ . При этом будем исходить из того, что коэффициент поглощения рентгеновских лучей на  $79,6\%$  определяется кальцием, на  $14,8\%$  – фосфором и только на  $5,5\%$  – кислородом и на  $0,1\%$  – углеродом [4]. Поэтому изменение величины показателя минеральной плотности, полученного методом двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии, по сути, характеризует динамику содержания именно этих элементов в костной ткани. В то же время даже при одной и той же массе минералов уровень фосфора и кальция зависит от соотношения в костной ткани аморфных и кристаллических структур, в которых суммарная доля этих элементов различна (аморфный фосфат

**Таблица 2**  
**Минеральная плотность скелета**  
**(в % к исходному показателю) больной**

Зона исследования	На 9 сут.	На 16 сут.
Шейка правой бедренной кости	97,7	96,2
Шейка правой бедренной кости	98,2	97,5
Правая бедренная кость, верхняя треть диафиза	117,7	110,3
Левая бедренная кость, верхняя треть диафиза	108,1	102,1
Правая бедренная кость, средняя треть диафиза	109,1	90,6
Левая бедренная кость, средняя треть диафиза	107,2	87,6
Правая бедренная кость, нижняя треть диафиза	102,6	88,2
Левая бедренная кость, нижняя треть диафиза	99,2	102,6
Мышечки правой бедренной кости	100,6	93,8
Мышечки левой бедренной кости	99,7	100,9
Мышечки правой большеберцовой кости	99,7	104,1
Мышечки левой большеберцовой кости	94,4	96,1
Правая большеберцовая кость, средняя треть диафиза	100,6	93,8
Левая большеберцовая кость, средняя треть диафиза	99,7	100,9
Правая малоберцовая кость, средняя треть диафиза	103,0	87,4
Левая малоберцовая кость, средняя треть диафиза	119,3	116,1
Правый голеностопный сустав	97,2	97,7
Левый голеностопный сустав	99,2	100,0
Правая пяточная кость	95,2	90,4
Левая пяточная кость	114,5	114,7
Правый лучезапястный сустав	102,4	92,8
Левый лучезапястный сустав	95,0	95,0
Правый локтевой сустав	104,8	98,6
Левый локтевой сустав	103,3	106,7
Правая плечевая кость, нижняя треть диафиза	105,2	101,9
Левая плечевая кость, нижняя треть диафиза	100,6	106,0
Правая плечевая кость, средняя треть диафиза	100,5	98,6
Левая плечевая кость, средняя треть диафиза	99,1	104,4
Правая плечевая кость, верхняя треть диафиза	109,4	96,0
Левая плечевая кость, верхняя треть диафиза	96,8	97,7
Правый плечевой сустав	111,3	106,8
Левый плечевой сустав	114,4	123,6
ПОЗВОНОК L <sub>II</sub>	100,5	98,1
ПОЗВОНОК L <sub>III</sub>	100,6	99,6
ПОЗВОНОК L <sub>IV</sub>	102,2	100,5

кальция —  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , кристаллический гидроксипатит —  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ .

Соотношение же аморфных и кристаллических структур в костной ткани — величина переменная и определяется многими факторами. Расчет показывает, что разница результатов двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при одной и той же минеральной плотности костной ткани с минеральным матриксом, состоящим из кристаллического гидроксипатита, и минеральным матриксом из аморфного фосфата кальция составит 28%.

Конечно, сомнительно, чтобы минеральный матрикс был представлен только кристаллическими или только аморфными структурами. Однако их соотношение в ходе обмена постоянно меняется. Процесс формирования кристаллических структур из аморфных происходит постепенно. Каждый вновь образованный минерал с момента появления минерального ядра (тонкий слой фос-

фата кальция, расположенного между фибриллами коллагена) потихоньку растет, достигая толщины приблизительно 3 нм, что соответствует максимальному размеру межфибриллярного промежутка [12]. Переход из аморфной фазы в кристаллическую требует времени, и одновременно с этим изменяется соотношение химических элементов, входящих в состав минерала, в том числе кальция и фосфора. Их доля в аморфном фосфате кальция составляет 58,7% от массы вещества, а в кристаллическом — 81,5%.

Вышеизложенное явилось основанием того, чтобы расчеты проводились для двух теоретически полярных вариантов состава минерального матрикса, а именно аморфного фосфата кальция и кристаллического гидроксипатита. Согласно полученным данным, на 1 кг массы тела при первом варианте в состоянии постоянного обмена приходится 3,8 г минералов, 1,5 г-экв. кальция и 2,3 г-экв. фосфатов, а при втором — 3,8 г, 2,9 г и 0,7 г соответственно. Следовательно, у человека массой 70 кг находим, что в зависимости от соотношения аморфных и кристаллических структур в минеральном матриксе в состоянии постоянного обмена пребывает 266 г минералов, 105 — 203 г-экв. кальция и 49 — 161 г-экв. фосфатов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С. Механизмы развития адаптационного ответа организма на нарушение целостности костей и пути превентивной профилактики послеоперационных осложнений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Самара, 1998. 32 с.
2. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IV) // *Анналы травматол. и ортопед.* 1999. № 1. С. 11 — 17.
3. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В., Паршин В. А. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности // *Морфология.* 1999. № 6. С. 48 — 54.
4. Арифова Г.А. Прижизненная оценка минеральной насыщенности костной ткани у здоровых детей // *Мед. журн. Узбекистана.* 1985. № 8. С. 64 — 67.
5. Комаров Ф. И., Романов Ю. А., Моисеева Н. И. Хрономедицина — новое направление в медико-биологической науке и практике // *Хронобиология и хрономедицина.* М., 1989. С. 5 — 17.
6. Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Синюкова И. Е., Каземирский В. Е. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии // *Вестн. травматол. и ортопед. им. Н. Н. Приорова.* 1999. № 4. С. 52 — 56.
7. Крыжановский Г. Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов // *Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций.* М., 1973. С. 20 — 34.
8. Крыжановский Г. Н. Расстройство нервной регуляции // *Патология нервной регуляции функций.* М., 1987. С. 5 — 42.
9. Ньюман У., Ньюман М. Минеральный матрикс кости. М.: Иностранная литература, 1961. 270 с.
10. Паршин В. А. Изолированная и множественная травма. Хронобиологические характеристики асимметрии адаптивной реакции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 32 с.
11. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. М.: Медицина, 1995. 299 с.
12. Fratzi P., Fratzi-Zelman N., Klaushofer K. et al. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering // *Calcif. Tiss. Int.* 1991. V. 48, № 6. P. 407 — 413.
13. Caverzasio J. Characteristics and regulation of Pitraprost in osteogenic cells for bone metabolism // *Kidney Int.* 1996. V. 49, № 4. P. 975 — 980.
14. Hemng G. M., 1977, цит. по Франке Ю., Рунге Г., 1995.
15. Nishimura Y., Fukuoka H., Kinyama M. et al. Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females // *Acta Physiol. Scand.* 1994. V. 616 (Suppl.). P. 27 — 35.
16. Staub J., Tracqui P., Brezillon P. et al. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model // *Am. J. Physiol.* 1988. V. 254, № 1 (Pt 2). P. R134 — R149.