

Зависимость статистических и динамических параметров минерального матрикса костной ткани от соотношения кристаллических и аморфных структур

А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов

The dependence of statistical and dynamic parameters of bone mineral matrix on the correlation of crystalline and amorphous structures

A.S. Avrounin, N.V. Kornilov

РосНИИТО, г. Санкт-Петербург

На основании исследования минеральных фосфатов в костной ткани рассчитаны теоретические параметры минерального матрикса, состоящего из аморфных и кристаллических структур. Показаны существенные различия. Высказано предположение, что соотношение аморфных и кристаллических структур влияет на степень эластичности костной ткани и, следовательно, на проведение механических напряжений и ее ремоделирование.

Ключевые слова: костная ткань, минеральный матрикс, фосфатно-кальцевый обмен, математическое моделирование.

Theoretical parameters of mineral matrix, consisting of amorphous and crystalline structures, were calculated on the basis of studying mineral phosphates in bone tissue. Significant differences were demonstrated. It is supposed, that correlation of the amorphous and crystalline structures influenced the elasticity level of bone tissue and, hence, the conduction of mechanical stresses and its remodelling.

Keywords: bone tissue, mineral matrix, phosphate-calcium metabolism, mathematical modelling.

Стереохимическое соотношение Са/Р в кристаллическом апатите колеблется от 1,37 до 1,67, в аморфном фосфате оно более стабильно и составляет 1,5. При этом в аморфной фазе может находиться до 50% всех минеральных солей [7]. В процессе формирования и перестройки минерального матрикса первоначально образуется аморфный фосфат кальция, который постепенно перестраивается в кристаллический гидроксипатит. При кислых рН часто появляются минералы типа дикальцийфосфодигидрата и октакальцийфосфата, которые, по-видимому, служат предшественниками при формировании апатита [11].

Таким образом, параметры минерального матрикса в значительной степени зависят от соотношения аморфных и кристаллических структур. К сожалению, результаты, полученные при исследовании костной ткани даже с использованием современных технологий, таких как электронная микроскопия, рентгеноструктурный анализ и др., не отражают истинную картину, так как большинство экспериментов проведено на слабоминерализованных моделях, химически обработанных образцах, частично или полно-

стью разрушенной органической структуре костной ткани [1]. Методы же *in vivo* (например, двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия) позволяют судить о минеральной плотности кости, но без учета особенностей структуры минерального матрикса, что также вносит существенные неточности.

Еще более затруднено изучение минерального матрикса в связи с тем, что процесс минерализации-деминерализации костной ткани протекает постоянно и имеет околосоуточную и околонедельную периодичность [2, 4, 12]. По-видимому, это обеспечивается одновременным изменением многих параметров минерального матрикса, в том числе размеров минералов и их пространственного расположения, соотношения аморфных и кристаллических структур, структуры кристаллической решетки и т.д. Однако суть процессов, лежащих в основе этого явления, до сих пор не ясна.

Исходя из вышесказанного, цель настоящей работы состояла в проведении на основе экспериментального изучения уровня фосфатов в минеральном матриксе теоретического расчета границ его статико-динамических параметров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г производили поперечную остеотомию в средней трети диафиза правой бедренной кости (монотравма) или обеих бедренных и большеберцовых костей (политравма). Отломки соединяли интармедулярно металлическим стержнем. Техника нанесения операционной травмы описана ранее [3].

Содержание минеральных фосфатов определяли по методу Фиске и Себерроу [6] в средней трети диафиза обеих бедренных, большеберцо-

вых и плечевых костей. Всего обследовано 174 крысы с единичной и 169 – с множественной травмой, а также 11 интактных животных. Эксперимент планировали таким образом, чтобы получить динамический ряд ежедневных наблюдений в течение 60 суток после нанесения повреждения. Для построения математических моделей процесса временные ряды сглаживали сплайнами (уровень значимости математических моделей $P < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Статистические параметры структуры минерального матрикса костной ткани. У интактных животных масса фосфатов в минеральном матриксе составляет 0,1225 г фосфатов/г костной ткани ($\sigma = 0,0058$ г фосфатов/г костной ткани). Этот показатель зависит от соотношения аморфных и кристаллических фаз: в аморфном фосфате кальция – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ доля фосфатов составляет 61,3%, а в кристаллическом гидроксипатите – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)(\text{OH})_2$ – 18,0%. Поэтому крайними границами минеральной плотности при одном и том же уровне фосфатов является, с одной стороны, минеральный матрикс, состоящий из аморфного фосфата кальция, а с другой – из кристаллического гидроксипатита. Согласно проведенным расчетам, при этом уровне фосфатов в минеральном матриксе, представленном кристаллическим гидроксипатитом, его масса в 3,4 раза, а кальция – в 6,7 раза выше, чем в состоящем из аморфного фосфата кальция (см. табл.).

При расчете объемных параметров на единицу массы и единицу объема костной ткани¹ установлено, что объем минерального матрикса, представленного аморфной фазой, как на единицу массы, так и на единицу объема костной ткани в 3,3 раза меньше по сравнению с минеральным матриксом, образованным только кристаллическими структурами (см. табл.). Подобные различия подразумевают и разницу в расстоянии между минералами в костной ткани.

С целью подтверждения последней были проведены расчеты для двух теоретических моделей структуры минерального матрикса. В обеих моделях предполагается, что и кристаллы гидроксипатита, и аморфный фосфат кальция имеют шаровидную форму и равномерно распределены в единице объема костной ткани. Согласно первой модели их количество одина-

ково, а объем разный. Исходя из того, что длина кристалла составляет $20-22 \times 10^{-3}$ м, ширина – 30×10^{-3} м, толщина – $2-7,5 \times 10^{-3}$ м [5], его максимальный объем равен – $4,95 \times 10^{-6}$ м³.

Расчет расстояния между поверхностями шариков проводился по следующей формуле:

$$S = \frac{V^{\frac{1}{3}} - \left(\frac{6N \times v}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}}}{N^{\frac{1}{3}}}$$

где: S – расстояние;

V – объем куба;

v – объем шарика;

N – количество шариков.

Расчеты показали, что разница расстояния между минералами в минеральном матриксе из аморфных и кристаллических структур составляет 10%, а объем кристаллических шариков в 3,3 раза больше (см. табл.).

Согласно второй теоретической модели минерального матрикса, объем аморфных и кристаллических шариков одинаков, а их количество разное. В этом случае количество шариков, имеющих кристаллическую структуру, в 1,7 раза больше, а расстояние между ними в 1,8 раза меньше (см. табл.).

Эта зависимость параметров минерального матрикса от соотношения аморфных и минеральных структур может существенно влиять на перестройку костной ткани в целом. Как известно, последняя неразрывно связана с изменением механических напряжений, которое воспринимается механосенсорными рецепторами остеоцитов. Одним из определяющих факторов проведения механических напряжений являются эластические свойства внеклеточного матрикса, зависящие среди прочего от количества минералов в единице объема костной ткани и расстояния между ними. К сожалению, в литературе мы не нашли исследований, посвященных этой проблеме.

¹ Удельный вес аморфного фосфата кальция составляет $3,14 \text{ г/см}^3$ [8], кристаллического гидроксипатита – $3,2 \text{ г/см}^3$ [9], костной ткани – $1,99 \text{ г/см}^3$ [10].

Параметры минерального матрикса костной ткани, состоящего только из аморфного фосфата кальция или только из кристаллического апатита

Параметры минерального матрикса	Состав минерального матрикса	
	Аморфный фосфат кальция	Кристаллический гидроксиапатит
Статистические характеристики		
Масса минералов	0.2 г/г костной ткани	0.682 г/г костной ткани
Масса фосфатов	0.1225 г/г костной ткани	0.1225 г/г костной ткани
Масса кальция	0.077 г/г костной ткани	0.516 г/г костной ткани
Объем на 1 г костной ткани	0.064 см ³ /г костной ткани	0.213 см ³ /г костной ткани
Объем минералов в 1 см ³ костной ткани	0.127 см ³ минералов	0.424 см ³ минералов
Среднее расстояние между минералами при их одинаковом количестве	0,02 м	0,019 м
Объем одного минерала при их одинаковом количестве	1,497 × 10 ⁻⁶ м ³	4,95 × 10 ⁻⁶ м ³
Количество минералов в костной ткани при их одинаковом объеме	2,566 × 10 ²⁵ в см ³	4,303 × 10 ²⁵ в см ³
Среднее расстояние между минералами при их одинаковом объеме	0,034 м	0,019 м
Динамические характеристики (границы колебаний)		
Масса минералов	8,974 × 10 ⁻³ г/г костной ткани	3,063 × 10 ⁻³ г/г костной ткани
Масса кальция	3,474 × 10 ⁻³ г/г костной ткани	2,316 × 10 ⁻³ г/г костной ткани
Объем минералов на 1 г костной ткани	1,105 × 10 ⁻⁴ см ³ /г костной ткани	7,273 × 10 ⁻⁴ см ³ /г костной ткани
Объем минералов в 1 см ³ костной ткани	2,199 × 10 ⁻⁴ см ³ /см ³ костной ткани	1,144 × 10 ⁻³ см ³ /см ³ костной ткани

Динамические параметры структуры минерального матрикса костной ткани.

Установлено, что содержание минеральных фосфатов во всех исследованных костях в обеих группах животных меняется в колебательном режиме (рис. 1, 2), то есть происходит попеременное уменьшение и увеличение их уровня на единицу массы костной ткани. При единичных повреждениях средняя длина периода составляет 7,1 суток ($\sigma = 0,8$ суток), средняя величина амплитуды – 1,9 мг/г костной ткани ($\sigma = 0,3$ мг/г костной ткани), при множественных – 7,8 суток ($\sigma = 1,7$ суток) и 2,0 мг/г ткани ($\sigma = 0,6$ мг/г ткани) соответственно.

Расчет обмена фосфатов производили, учитывая удвоение процесса, а именно, что половину времени преобладает формирование минеральных структур, а половину – разрушение. Было установлено, что при монотравме за сутки обменивается 0,0006 г фосфатов на 1 г костной ткани, а при политравме – 0,0005 г. Значения различаются несущественно, поэтому для дальнейших расчетов принята средняя величина 0,00055 г фосфатов на 1 г костной ткани. Как видно из таблицы, между минеральным матриксом, состоящим из аморфного фосфата кальция

и кристаллического гидроксиапатита, массы обменивающихся минералов отличаются в 3,4 раза, массы кальция – в 1,5 раза, объемы минералов на 1 г костной ткани – в 1,5 раза, объемы минералов в единице объема костной ткани – в 1,9.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо подчеркнуть, что параметры минерального матрикса, а соответственно и костной ткани в целом в значительной степени зависят от соотношения аморфных и кристаллических структур. Это следует учитывать в клинической практике, так как при определении минеральной плотности, что видно из представленного материала, возможна значительная ошибка как в сторону ее увеличения, так и снижения. Это связано с тем, что, например, при двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии определяется количество кальция и фосфата, содержание которых в аморфной и кристаллической фазах различно. Согласно нашим расчетным данным, максимальная ошибка при использовании этого метода может составить $\pm 16\%$ по отношению к истинной величине,

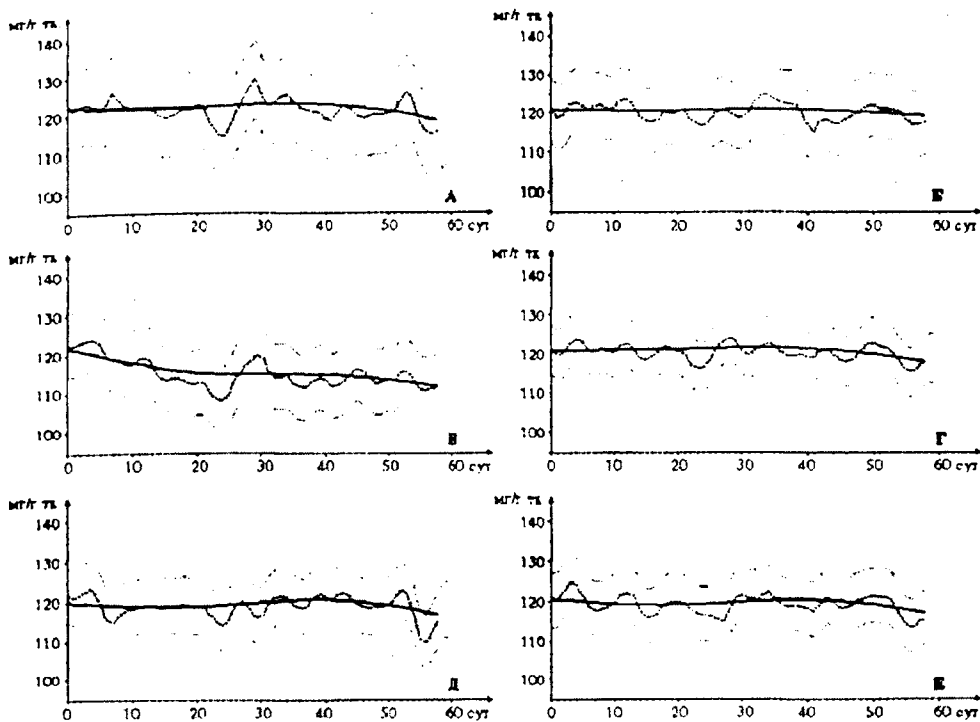


Рис. 1. Результаты математического моделирования содержания фосфатов у крыс после единичной остеотомии правой бедренной кости. По горизонтальной оси – время от момента травмы, по вертикальной оси – концентрация фосфатов (мг/г костной ткани). На графиках: А – правая плечевая кость, Б – левая плечевая кость, В – правая бедренная кость, Г – левая бедренная кость, Д – правая большеберцовая кость, Е – левая большеберцовая кость.

Обозначения: - сглаживание сплайнами с параметрами модели $p = 0,5$; - полуширина доверительной полосы ($1,96 \times \sigma$); — - тренд с параметрами модели $p = 0,0001$

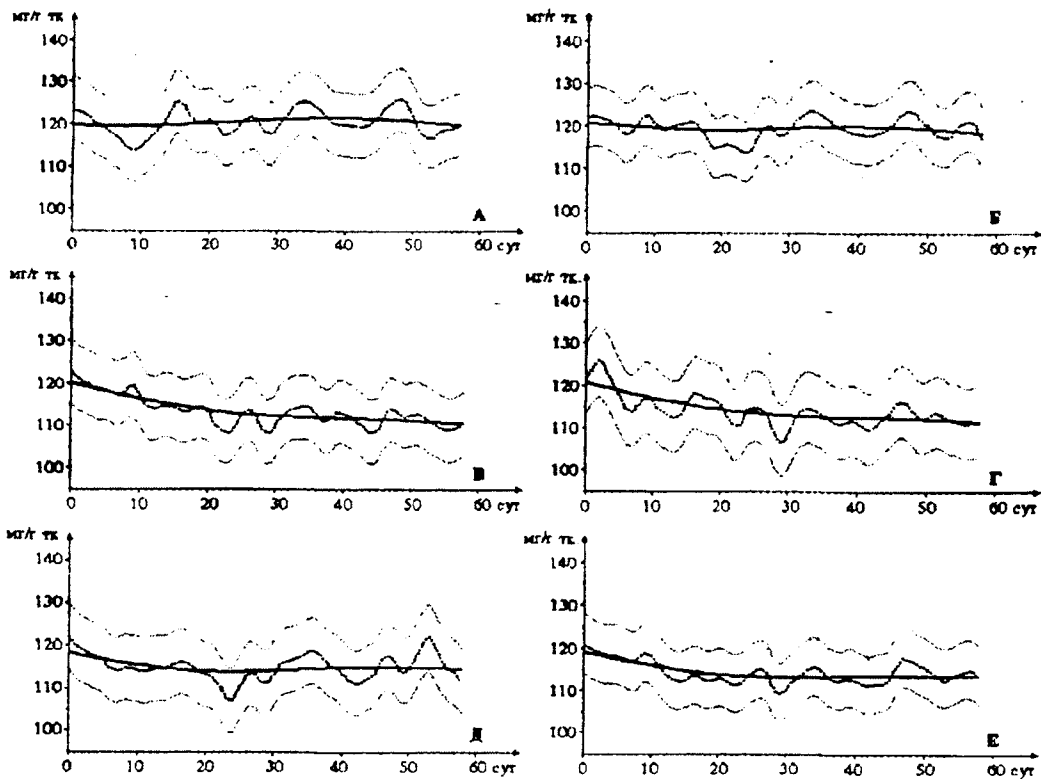


Рис. 2. Результаты математического моделирования содержания фосфатов в минеральном матриксе костной ткани у крыс после множественных остеотомий. По горизонтальной оси – время от момента травмы, по вертикальной оси – концентрация фосфатов (мг/г костной ткани). На графиках: А – правая плечевая кость, Б – левая плечевая кость, В – правая бедренная кость, Г – левая бедренная кость, Д – правая большеберцовая кость, Е – левая большеберцовая кость.

Обозначения: - сглаживание сплайнами с параметрами модели $p = 0,5$; - полуширина доверительной полосы ($1,96 \times \sigma$); — - тренд с параметрами модели $p = 0,0001$

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Механизмы развития адаптационного ответа организма на нарушение целостности костей и пути превентивной профилактики послеоперационных осложнений: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Самара, 1998. – 32с.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IY) //Анналы травматол. и ортопед. – 1999. - № 1. – С. 11-17.
3. Аврунин А.С. и др. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, ее диагностики и лечения) / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов, В.Г. Емельянов. – СПб.: Ольга, 1998. – 67с.
4. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов, В.А. Паршин //Морфология. – 1999. - № 6. – С. 48-54.
5. Ньюмен У., Ньюмен М. Минеральный матрикс кости. – М.: Иностранная литература, 1961. – 270с.
6. Предтеченский В.Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям. – М.: Медицина, 1964. – 580с.
7. Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Тигронян Р.А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии // Пробл. космической биологии. – М., 1984. – Т. 49. - С. 136-162.
8. Справочник химика. – Л., 1971, Т. II. – С. 96-97.
9. Стрюбель Г., Юыммер Д.Х. Кристаллография. – М.: Недра, 1987. – 120 с.
10. Человек: медико-биологические данные. – М.: Медицина, 1977. – 273с.
11. Johnsson M., Nancollas G. The role of brushite and octacalcium phosphate in apatite formation // Crit. Rev. Oral Biol. Med. – 1992. – Vol. 3, N 1-2. – P. 61-82.
12. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model /J. Staub, P. Tracqui, P. Brezillon et al. //Am. J. Physiol. – 1988. – Vol. 254, N 1 (Pt 2). – P. R134-R149.

Рукопись поступила 15.12.00.