

## **СТАРЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОЦЕССА МЕХАНОТРАНСДУКЦИИ**

---

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований, авторы выделяют ультра- и микроструктурные изменения в костной ткани, происходящие при старении организма. Рассматриваются функциональные нарушения тканевых процессов, приводящие к потере костной массы и развитию остеопороза. По мнению авторов, описываемые изменения обусловлены возрастной гиперминерализацией костной ткани, влекущей за собой нарушение механотрансдукции. Обсуждается гипотеза нового подхода к медикаментозному лечению остеопороза, рассмотрена возможность разработки новых групп препаратов, регулирующих обмен кальция между костным компартментом и кровью. Описаны предполагаемые патогенетические и клинические эффекты этих препаратов.

**Ключевые слова:** *костная ткань, старение, механотрансдукция, остеопороз.*

Старение костной ткани связано с возрастными регуляторно-метаболическими сдвигами и является одним из элементов старения организма [11, 12]. Этот процесс проявляется изменением ультра- и микроструктуры костной ткани [16, 22, 49, 58], нарушением архитектоники костных органов — костей, потерей костной массы [39], а также снижением прочностных свойств кости [22, 35, 38, 53], что приводит к увеличению риска переломов [45].

Цель настоящей обзорной статьи: на основе анализа взаимосвязи структурно-функциональных изменений, возникающих при старении костной ткани, представить теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции.

В костной ткани условно выделяют следующие морфологические структуры: остеоцитарную сеть, межклеточное вещество, или внеклеточный матрикс

(включающий органический и минеральный компоненты) и систему полостей, включающую в себя центральные каналы остеонов, лакунарно-канальцевую систему и систему микроканалцев.

**Остеоцитарная сеть** представлена остеоцитами, от тел которых отходят многочисленные отростки, связывающие их друг с другом, а также с сосудистыми каналами, костномозговой полостью и периостальной поверхностью кости. Фактически клетки остеоцитарного ряда формируют сеть, соединяя глубоко расположенные клетки с костным мозгом и поверхностью кости [50]. При старении костной ткани на глубине более 45 мкм от поверхности кости наблюдается снижение плотности расположения остеоцитов и увеличение количества пустых лакун [60], т. е. с возрастом происходит нарушение структуры остеоцитарной сети.

**Структура полостей** обеспечивает процесс микроциркуляции. Лакунарно-канальцевая система связывает центральные каналы остеонов и лакуны остеоцитов с межфибриллярными, межкристаллическими пространствами, составляющими 35,5% объема внеклеточного матрикса [23, 36, 63]. В этой структуре содержится 70% свободной воды костной ткани (30% — находится в связанном с органическими и минеральными структурами состоянии) [40].

От одной лакуны остеоцита отходят до 50 канальцев, образующих в костном матриксе густую сеть [17] и имеющих различную ориентацию [23]. Протяженность их неразветвленной части варьирует от 5 до 25 мкм [23], диаметр — от 500 до 600 нм, стенки ограничены регулярно расположенными на расстоянии 100 нм гребнеобразными коллагеновыми фибриллами [50, 61]. Объем канальцев составляет 19,3% от величины внеклеточного матрикса [23]. Отростки остеоцитов располагаются преимущественно в центральных отделах канальца [17].

Количество отверстий начала микроканальцев размером 20–50 нм на поверхности лакун и канальцев колеблется в значительных пределах. Микроканальцы характеризуются извитым ходом, неравномерной шириной, частыми разветвлениями. Анастомозируя между собой, они образуют сеть, которая увеличивает площадь поверхности, доступной для ионного обмена минерального компонента с интерстициальной жидкостью [17].

В процессе старения структура полостей существенно изменяется. Это проявляется в числе прочего увеличением диаметра центральных каналов остеонов [49]. И.В.Матвейчук и соавт. [22] показали, что у пожилых людей отношение диаметра остеона к диаметру его центрального канала уменьшается вдвое. Основываясь на полученных ими данных, мы провели расчеты отношения объемов костного матрикса в остеоне по формуле:

$$\left( \frac{R_1^2 - r_1^2}{R_0^2 - r_0^2} - 1 \right) \times 100 = \%,$$

где  $R_0$  — радиус остеона предыдущей возрастной группы;  $R_1$  — радиус остеона последующей возрастной группы;  $r_0$  — радиус центрального канала остеона предыдущей возрастной группы;  $r_1$  — радиус центрального канала остеона последующей возрастной группы. Оказалось, что до 59 лет он нарастает, а затем снижается (таблица).

Одновременно меняется и структура лакунарно-канальцевой системы. В период роста и развития организма канальцы короткие и широкие, в зрелом возрасте взаимосвязь канальцев возрастает, они становятся более разветвленными, а в старости их ширина и количество уменьшаются [58]. Таким образом, при старении происходят существенные изменения всей структуры полостей костной ткани.

**Органический компонент матрикса** также претерпевает немалые изменения. С возрастом в экстракте костной ткани снижается содержание белка, гексуроната, сиаловых кислот, органического фосфора и связанных сульфатов. Наряду с этим, уменьшается

Возрастная динамика объема костного матрикса в остеоне

| Возрастная группа (лет) | Средний диаметр (мкм) [22] |                     | Динамика объема костного матрикса в остеоне (%) |
|-------------------------|----------------------------|---------------------|---|
|                         | остеона                    | центрального канала |   |
| 3–11                    | 115                        | 29                  | 54  |
| 12–18                   | 120                        | 30                  | 59  |
| 19–44                   | 151                        | 44                  | 100   |
| 45–59                   | 168                        | 33                  | 119   |
| 60–74                   | 146                        | 31                  | 89  |
| 75–79                   | 149                        | 59                  | 82  |

масса сухого остатка экстракта костной ткани, а также  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающая способность ткани [74].

**Минеральный компонент матрикса** характеризуется формированием сдвигов как на ультра-, так и на микроструктурном уровне. Так, с возрастом увеличиваются размеры копланарных объединений кристаллов (длины — на 17–20% и ширины — на 5–9% при неизменной толщине) [16]. Согласно нашим расчетам, при таком изменении линейных параметров объем этих структур возрастает на 22,8–30,8% [19], что приводит к вытеснению водной [62,66] и органической [66] фракций из внеклеточного матрикса. При этом пространственное распределение минералов в пластинчатой костной ткани, а следовательно, и центров инициации минералообразования при старении сохраняются [16]. Как известно, основным нуклеатором является костный сиалопротеин, имеющий строгое пространственное распределение. На него приходится 8–12% от общего количества неколлаговых белков [43].

Изменяется и степень минерализации остеонов. После 57 лет доля остеонов, минерализованных на 75% и выше, составляет 40% и более от общего их числа, в то время как в более молодом возрасте она не превышает 10% [49]. При этом необходимо учитывать, что максимальная степень минерализации достигает 92–96% [29]. Значимо увеличивается и разброс (дисперсия) степени минерализации остеонов при одновременном росте удельного веса заполненных минерализованной тканью центральных каналов остеонов и лакун остеоцитов [49].

Таким образом, несмотря на относительное постоянство соотношения основных фракций костной ткани (минеральной, органической и воды) [22, 30], структура остеоцитарной сети, системы полостей, а также органического и минерального матрикса существенно меняется. По-видимому, именно эти сдвиги и являются причиной изменения механических свойств костной ткани при ее старении.

**Механические свойства костной ткани** (сопротивляемость действию внешних механических нагрузок) претерпевают существенные изменения в течение всей жизни человека. Так, при исследовании образцов кортикального слоя бедренной кости на изгиб установлено, что у детей по сравнению со взрослыми (интервал от 2 до 48 лет) они имели более низкие значения модуля упругости<sup>1</sup> и предела прочности<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Характеризует сопротивляемость упругой деформации при растяжении (сжатии) испытуемого образца [14].

<sup>2</sup>Величина напряжений, достижение которых обуславливает разрушение материала [14].



Схема 1. Патогенетические звенья, формирующие патологический замкнутый круг развития инволютивных процессов в костной ткани.

В то же время отклонение образца при воздействии одной и той же силы от средней точки у детей было больше (на 33%) и для возникновения перелома (по типу «зеленой ветки») детской кости требовалась большая величина полной удельной работы<sup>1</sup> [38].

При исследовании таких же образцов на разрыв (изучен интервал от 21 до 86 лет) найдено снижение предела текучести<sup>2</sup> на 2,2% за десятилетие, предела прочности — на 2,1%, модуля упругости — на 1,5%, критического напряжения<sup>3</sup> — на 5,1%, полной удельной работы — на 6,8%, а при испытании на сжатие критическое напряжение падало на 2,5% [35].

Исследование костной ткани кортикального слоя большеберцовой кости на сжатие показало уменьшение предела текучести на 0,5% за десятилетие, предела прочности — на 1,2%, критического напряжения — на 6,9%, полной удельной работы — на 8,4%. При исследовании сдвига<sup>4</sup> костная ткань бедренной и большеберцовой костей показала одинаковые свойства, и за каждое десятилетие модуль сдвига снижался на 5,0% [35].

Аналогичные данные получены и другими исследователями. Так, за каждое десятилетие в интервале от 20 до 102 лет значения предела прочности, предельного напряжения и полной удельной работы образцов кортикального слоя бедренной кости снижаются на 5%, 9% и 12% соответственно [53]. У мужчин в старческом возрасте по сравнению со зрелым величины предела прочности и твердости костной ткани уменьшаются на 14% и 8% соответственно

[22]. Таким образом, при старении костной ткани происходит существенное изменение ее механических характеристик, отрицательно сказывающееся на прочностных свойствах.

Для оценки роли органической и минеральной составляющих, а также системы полостей в изменении прочностных свойств костной ткани R.W. McCalden и соавт. [53] были исследованы различные параметры костной ткани кортикального слоя бедренной кости (в интервале от 20 до 102 лет), в том числе размеры центральных каналов остеонов и степень минерализации. В результате авторы установили, что возрастное увеличение размеров центральных каналов в наибольшей степени влияет на снижение прочностных свойств.

С патогенетической точки зрения, изложенные факты крайне важны, так как позволяют утверждать, что изменение механических свойств костной ткани приводит не только к уменьшению ее прочности и повышенному риску переломов, но и к изменению характера механотрансдукции. Именно этот эффект, наблюдаемый при старении, является одним из основных элементов формирующегося патологического замкнутого круга (схема 1) с прогрессирующим развитием структурных изменений в костной ткани и в конечном итоге — инволютивного остеопороза.

**Механотрансдукция** — многоступенчатый физиологический процесс, включающий преобразование механических напряжений в локальные механические сигналы, трансформацию последних в биохимические

<sup>1</sup>Чем больше величина, тем надежнее воспринимает материал ударное и внезапное действие нагрузки [14].

<sup>2</sup>Граница, после которой начинается рост деформаций при постоянной нагрузке [14].

<sup>3</sup>Граница напряжения, достижение которой приводит к разрушениям материала [14].

<sup>4</sup>Характеризует влияние силы, действующей по сечению, перпендикулярному длинной оси объекта, что приводит к одновременному растяжению одних участков и сжатию других [14].

мические сигналы, активацию метаболических путей в пределах внешней мембраны клеток и их цитоскелета и последующую передачу сигналов от клетки к клетке в рамках остеоцитарной сети [72]. Последнее играет стержневую роль в процессе механотрансдукции [63], так как обеспечивает пространственную адаптацию кости (ее ремоделирование) к преобладающим вариантам механических нагрузок, определяемым градиентом их сдвига [31, 72]. Одним из условий трансформации механических напряжений в механические сигналы является адгезия клеток к внеклеточному матриксу.

Дело в том, что в физиологических частотах (1–100 Гц) механическая нагрузка на кость генерирует чрезвычайно малое давление интерстициальной жидкости [33, 75] и соответственно незначительные изменения напряжения мембраны остеоцита [37]. Прикрепление клеток к более ригидному внеклеточному матриксу приводит к существенному усилению механического сигнала. Поэтому силы растяжения и сжатия отчетливо возрастают по сравнению с величиной сдвига напряжения потока жидкости в лакунарно-канальцевой системе [75].

**Фиксация костных клеток (остеоцитарного и остеокластного ряда) на внеклеточном матриксе** осуществляется интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами [46, 47, 55]. Рецепторы остеоцитов и остеобластов связываются с коллагенами I и II типов, остеопоном, остеопоном, остеопоном, витронектином, фибронектином, фибриногеном, тромбоспондином и ламинином [27], а остеокластов — с витронектином, костным сиалопротеином и коллагеном [46].

**Преобразование механических напряжений в сигналы, действующие на костные клетки.** В настоящее время выделяют три типа сигналов:

- растяжение и сжатие внешних мембран клеток, фиксированных на внеклеточном матриксе соответственно особенностям его растяжения и сжатия;

- изменение давления на внешние клеточные мембраны потока жидкости, возникающего в системе полостей при растяжении и сжатии различных участков костного матрикса;

- изменение электрохимических процессов, вызванных растяжением и сжатием костного матрикса.

*Растяжение и сжатие внешних мембран клеток* происходит в связи с их адгезией на внеклеточном матриксе, что и обеспечивает возможность восприятия клетками экстрацеллюлярных механических сигналов и их преобразование в биохимические [32, 47].

*Изменение давления потока жидкости на внешние клеточные мембраны* в лакунарно-канальцевой системе возникает при растяжении одних участков костной ткани и сжатии других [37]. При этом действие на клетку первого (растяжение и сжатие внеклеточного матрикса) и второго (сдвиг напряжения потока жидкости) типов сигналов различно. Первый — вызывает увеличение экспрессии клеткой только NO, а второй — NO и простагландина E<sub>2</sub> [54].

*Формирование электрохимических сигналов.* В настоящее время выделяют два типа электрохимических сигналов. Один — формируется в результате тангенциального движения ион-транспортирующей жидкости в лакунарно-канальцевой системе, что

приводит к возникновению разности потенциалов [63]. Другой — представляет собой пьезокристаллический эффект, создающий разность потенциалов между различными участками костной ткани [25].

Эти сигналы вызывают открытие ионных каналов, специфичных для калия, кальция и натрия [63], с преобразованием электрических сигналов в биохимические. Например, трансмембранное движение кальция через селективные кальциевые каналы вызывает активацию фосфолипазы A<sub>2</sub> в мембране клетки и последующее увеличение содержания простагландина E<sub>2</sub> [52].

**Структура регуляторно-метаболических сдвигов в остеоцитарной сети кости как органа** в физиологических условиях определяется тем, что клетки остеоцитарной линии, передавая биохимические сигналы от одной к другой, формируют регуляторно-метаболические сдвиги соответственно пространственному изменению механических напряжений. Трансформация всех четырех типов сигналов в биохимические позволяет в каждый момент времени пространственно воспринимать градиент изменения напряжений между отдельными участками кости и соответственно этому регулировать ремоделирование. По нашему мнению, совокупность всех регуляторно-метаболических изменений, происходящих в остеоцитарной сети под влиянием механических воздействий, целесообразно определить как регуляторно-метаболический «образ» распределения силовых линий в кости как органе.

При старении костной ткани в связи с увеличением минерализации внеклеточного матрикса и разброса степени минерализации остеонов изменяются параметры ее растяжения и сжатия с соответствующим искажением характера механических и электрохимических сигналов. В результате этого пространственная структура регуляторно-метаболических сдвигов в сети оказывается неадекватной истинным механическим нагрузкам, а следовательно, и структура адаптивного ремоделирования кости перестает быть оптимальной.

**Дополнительными факторами, нарушающими формирование регуляторно-метаболического «образа» напряжений в кости как органе,** являются появление усталостных микротрещин, недостаточность транспортной функции лакунарно-канальцевой системы, гибель остеоцитов. Усталостные микротрещины изменяют движение потоков жидкости в интерстициальном пространстве ниже области повреждения [67], искажая механические сигналы. Кроме того, их образование, а также снижение эластичности костной ткани и видоизменение структуры полостей приводят к расстройству транспортной функции лакунарно-канальцевой системы.

**Транспортная функция лакунарно-канальцевой системы** обеспечивается диффузионным и конвекционным механизмами. Последний связан с движением потоков жидкости, возникающих под влиянием изменения механических напряжений. Костная ткань является молекулярным ситом, и механическая нагрузка модулирует транспорт молекул к костным клеткам и от них [42, 68]. Диффузионный транспорт малых молекул (вода, аминокислоты) осуществляется в пределах минут [40, 51]. Верхняя граница разме-

ра молекул, проходящих через пористость лакуны в отсутствие механической нагрузки, составляет 7 нм [73]. Поры минерального компонента матрикса пропускают частицы массой до 300 дальтон, а перицеллюлярного пространства — до 10 000 дальтон. Конвекционный механизм делает возможным прохождение частиц до 70 000 дальтон [68]. Тем не менее, необходимо учитывать тот факт, что канальцевый механизм микроциркуляции даже в нормальных условиях недостаточно эффективно обеспечивает данный процесс [26]. На этом фоне уменьшение при старении числа и ширины канальцев лакунарно-канальцевой системы, кроме всего прочего, приводит и к снижению ионного обмена [65, 66]. В этой связи необходимо отметить, что циклические нагрузки стимулируют остеоцитарный механизм активного транспорта различных молекул, что может играть существенную роль в удовлетворении метаболических и регуляторных потребностей костных клеток [59, 69–71]. Тем не менее, изложенные данные позволяют утверждать, что при нарушении структуры костной ткани вследствие старения эффективность механизма микроциркуляции снижается, а следовательно, ухудшаются гомеостатические характеристики существования остеоцитов.

Результатом действия всей совокупности возрастных сдвигов на остеоциты является их апоптоз, возникающий под влиянием умеренных уровней физического повреждения, при нехватке питательных веществ, факторов роста или ключевых для функции остеоцитов гормонов [57]. Гибель клеток приводит к нарушению структуры остеоцитарной сети и соответственно служит еще одной причиной, способствующей неадекватному формированию регуляторно-метаболического «образа» распределения механических напряжений в кости.

Структурные изменения, происходящие при старении костной ткани, влекут за собой функциональные нарушения не только на этапе формирования регуляторно-метаболического «образа». Существенные искажения функций происходят и при образовании резорбционных конусов, и при активации клеток-предшественников остеоцитарного ряда.

**Образование резорбционных конусов** остеокластами определяет направление и размеры вторичных остеонов. Они ориентированы по направлению доминирующей нагрузки, которая зависит от конфигурации канальцевых потоков вокруг вырезаемого конуса. Резорбция продолжается до тех пор, пока имеющиеся различия в нагрузке не аннулируются [34].

Возрастное снижение эластичности костной ткани, а также изменение структуры интерстициального пространства и возникновение усталостных микротрещин приводят к пространственному несоответствию характера механических сигналов истинному направлению механических напряжений. Одновременно происходит относительное падение силы механического сигнала, связанное с увеличением ригидности внеклеточного матрикса. Это влечет за собой уменьшение резорбционного конуса. Сказанное подтверждается сокращением диаметра остеонов [22], а

также снижением глубины резорбции после 35 лет в среднем на 1 мкм (–0,6%) в год. По-видимому, это связано с возрастными изменениями микроциркуляции и воздействия механических нагрузок в зоне резорбции [39].

После формирования эрозионной лакуны происходит активация предшественников клеток остеобластического ряда. Стимулятором этого процесса в числе прочего служат механические сигналы, которые вызывают активацию киназ в клетках-предшественниках, стимулируют их митотическую активность и последующую остеогенную дифференцировку [64]. Определенную роль играют изменения микроциркуляции и механических напряжений, наступающие с возрастом, так как после 35 лет аналогично изменению глубины резорбции отмечено такое же (–0,6% в год) уменьшение толщины трабекул [39].

Таким образом, можно сделать вывод, что регуляторно-метаболические сдвиги, сопровождающие старение, приводят к ультраструктурным изменениям костной ткани. Последние лежат в основе микроструктурных отклонений, на базе которых происходит нарушение архитектоники кости как органа и формируется отрицательный баланс метаболизма костной ткани (схема 2).

Крайним клиническим вариантом этого процесса является остеопороз — синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и снижению прочностных свойств кости [11].

**Обменные процессы в костной ткани.** В этой связи необходимо еще раз подчеркнуть, что структурные изменения костной ткани в ходе старения не являются простым накоплением нарушений, возникших под влиянием механических нагрузок. Они и воспроизводятся под влиянием регуляторно-метаболических сдвигов. В основе этого лежит высокая скорость метаболизма костной ткани. Как отмечает D.W.Dempster [39], остеокластно-osteобластное remodelирование человеческого скелета осуществляется более интенсивно, чем у большинства млекопитающих, причем с возрастом его активность увеличивается. За один год у взрослых обновляется около 25% губчатого и 3% компактного вещества кости. Согласно исследованиям W.Harris и R.Heaney [44], скорость замещения кортикального слоя длинных трубчатых костей доходит до 11%, а ребер — до 44% в год.

Еще активнее протекает остеоцитарное remodelирование<sup>1</sup>, являющееся более ранним этапом адаптации костной ткани к механическим нагрузкам, чем остеокластно-osteобластное [4, 9, 12, 18]. За время одного циркасаптанного (околонедельного) периода средняя величина амплитуды колебаний содержания фосфатов в минеральном матриксе кортикального слоя диафиза длинных трубчатых костей составляет в среднем 2%, скорости обмена фосфатов между кровью и минеральным компонентом матрикса — 1%,

<sup>1</sup>Адаптивная перестройка органического и минерального матрикса на ультраструктурном уровне (атомарном и молекулярном) [11, 12].

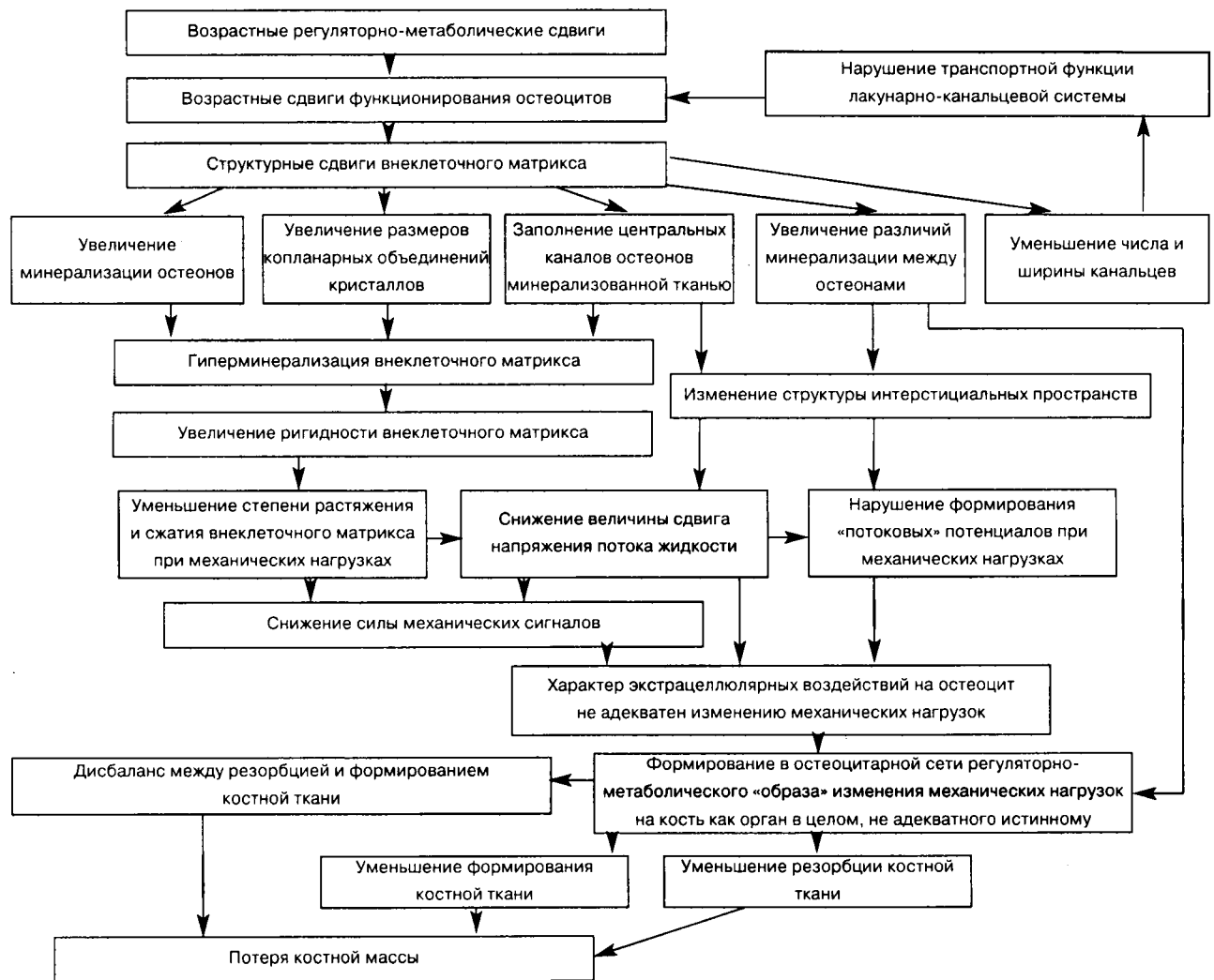


Схема 2. Структурно-функциональные характеристики старения костной ткани.

оптической плотности костной ткани на рентгенограмме — 19% [2, 6, 18, 20]. При исследовании методом двойной фотонной абсорбциометрии в динамике с интервалом от 4 до 39 сут между повторными исследованиями в 30 различных участках скелета найдена средняя величина изменения минеральной плотности на 7,8% [8]. Расчет, проведенный на основании экспериментальных и клинических данных, позволил установить, что остеоцитарное ремоделирование у человека массой 70 кг обеспечивает постоянное перераспределение от 119 до 231 г кальция и от 14 до 63 г фосфора между минеральными структурами костной ткани и кровью [2, 5–7]. Этот физиологический механизм в условиях гиподинамии приводит к быстрому вымыванию кальция из костей без увеличения активности остеокластов [41, 56].

Особенностью остеоцитарного ремоделирования является его пространственная асимметричность, а именно, если в одном участке преобладает процесс вымывания из костной ткани минералообразующих ионов, то в соседнем превалирует их поступление [1, 10, 13, 20, 24].

Исследование *in vitro* обмена, локализации и количества кальция в остеоцитах показало, что около 50%  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  активно обменивается и обнаруживается

в мембране клетки. В митохондриях локализовано 35%  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  с периодом полуобмена 27 ч. Несмотря на медленный метаболизм, эта фракция  $\text{Ca}^{2+}$  может быть быстро мобилизована или увеличена, по-видимому, под влиянием различных регуляторов, в том числе  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Около 15%  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  в остеоцитах метаболически инертно [48].

Исходя из изложенного, представляется теоретически возможной разработка методов регуляции механизма остеоцитарного ремоделирования, позволяющих оптимизировать процесс механотрансдукции — одного из узловых звеньев, определяющих характер адаптивной перестройки костной ткани соответственно распределению силовых линий в кости как органе.

**Возможные пути оптимизации механотрансдукции.** К числу перспективных направлений относится разработка препаратов, регулирующих функцию остеоцитарного механизма поступления кальция в костный компартмент из кровотока, а также обратный процесс [3, 19]. При старении костной ткани эти препараты, по нашему мнению, могут обеспечить ее частичную деминерализацию и соответственно увеличение эластичности в связи с изменением соотношения органический компонент матрикса / вода / минеральный компонент матрикса в пользу первых

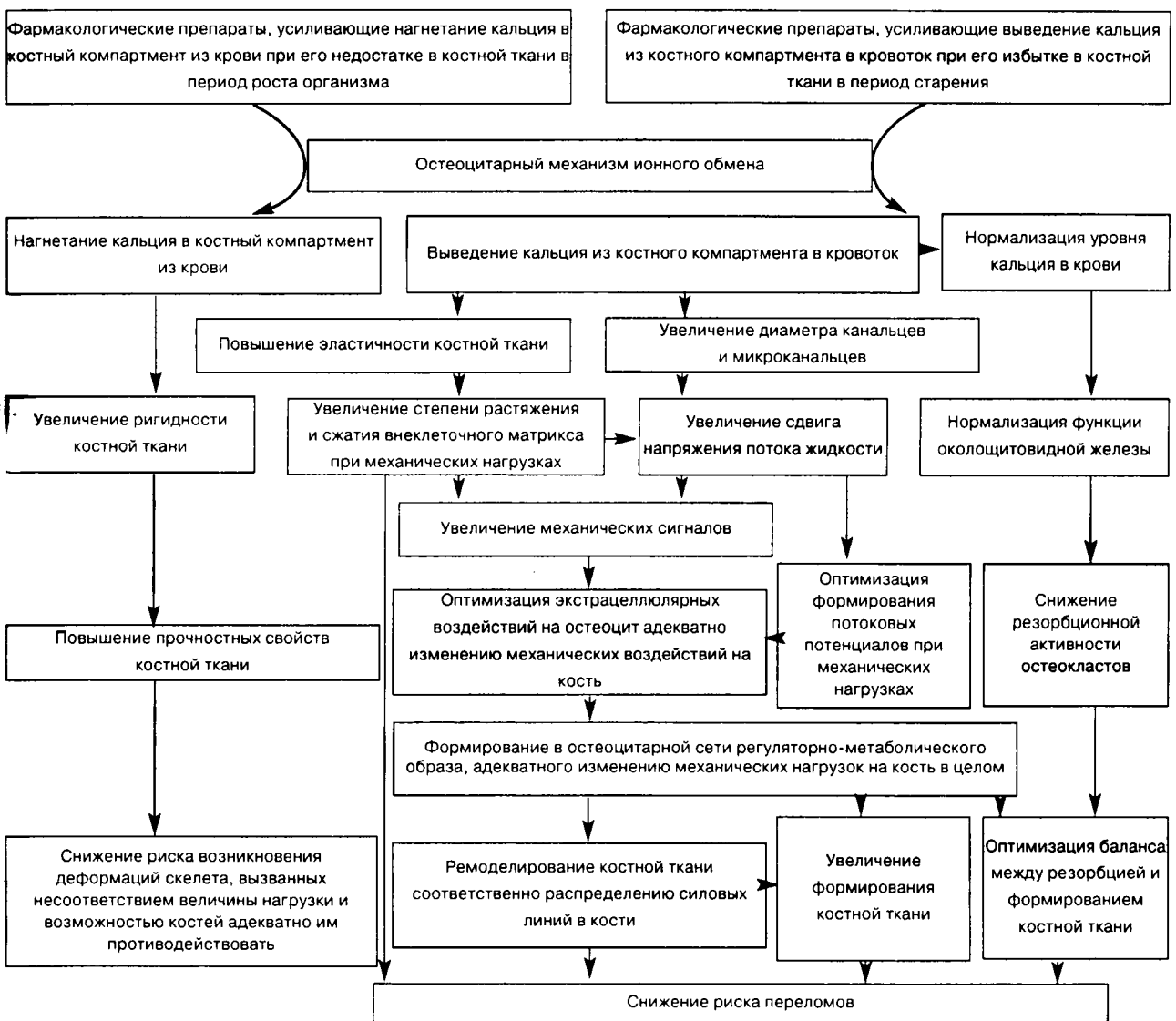


Схема 3. Возможные регуляторно-метаболические эффекты гипотетических фармакологических препаратов, регулирующих функцию кальциевого насоса остеоцитов.

двух компонентов. Следовательно, возрастет величина растяжения и сжатия костной ткани, а значит, и сила механического сигнала при одних и тех же воздействиях.

Такой тип регуляторов еще не разработан, однако в кардиологии уже много десятилетий используются препараты, относящиеся к группе ингибиторов медленного трансмембранного тока ионов кальция [15, 21]. Исследование влияния одного из представителей данной группы фармакологических препаратов (нифедипина) на метаболизм костной ткани не выявило его существенных изменений [28]. Однако эта работа недостаточно доказательна, так как авторы применяли косвенные методы контроля и не изучали динамику прочностных свойств костной ткани.

**Принципиальная патогенетическая схема возможных эффектов действия фармакологических регуляторов кальциевого обмена между костным компартментом и кровью** представлена на схеме 3. Гипотетические препараты, регулирующие обмен кальция между костным матриксом и кровью, могут действовать в двух направлениях, а именно, обеспечивать преобладание поступления кальция в костный компартмент или

его вымывание оттуда. Препараты 1-й группы позволят усилить минерализацию костной ткани при ее относительном недостатке у юных пациентов, у которых повышенная эластичность костей приводит к ортопедическим нарушениям скелета. Под их действием произойдет повышение минеральной плотности костной ткани и ее упругости со снижением риска развития деформаций в результате несоответствия между нагрузкой на скелет в растущем организме и возможностью костей оказывать им адекватное противодействие.

Эффекты, обеспечиваемые препаратами 2-й группы, будут, предположительно, состоять в следующем [3, 19]:

- уменьшение минеральной плотности костной ткани повысит ее эластичность;
- благодаря этому возрастет конвекционный транспорт молекул с потоком жидкости, вызванным нагрузкой;
- снижение содержания минерального компонента в костной ткани увеличит ширину канальцев и микроканальцев и соответственно проходимость

жидкости по лакунарно-канальцевой системе и, значит, улучшит ее транспортные возможности, что приведет к оптимизации регуляторно-метаболических условий существования остеоцитов;

— увеличение проходимости жидкости по лакунарно-канальцевой системе облегчит проведение сигнала механических напряжений;

— повышение эластичности оптимизирует передачу механических напряжений на механосенсорные рецепторы остеоцитов, что стимулирует образование костной ткани *de novo* соответственно дозированным нагрузкам по силовым линиям и снизит дисбаланс между ее резорбцией и синтезом;

— выведение кальция в кровоток по принципу обратной связи подавит гиперфункцию околощитовидных желез (вторичный гиперпаратиреоз) и уменьшит резорбтивные процессы;

— в результате этого возрастут прочностные свойства костей и снизится риск переломов.

В данной работе предпринята попытка теоретически обосновать принципиально новый подход к созданию фармакологических средств, обеспечивающий многофакторное корректирующее влияние на регуляторно-метаболические процессы в костной ткани. Эти препараты должны использоваться в условиях дозированной физической нагрузки, для обеспечения формирования костной ткани соответственно силовым линиям механических напряжений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. и Корнилов Н.В. Асимметрия параметров — основа структуры пространственно-временной организации функций. *Морфология*, 2000, т. 117, вып. 2, с. 80–84.
2. Аврунин А.С. и Корнилов Н.В. Зависимость статических и динамических параметров минерального матрикса костной ткани от соотношения кристаллических и аморфных структур. *Гений ортопедии*, 2001, № 2, с. 44–48.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Аболин А.Б. Остеоцитарное ремоделирование — новая мишень для разработки методов фармакотерапии остеопороза. В кн.: Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль, Литера, 2003, с. 36.
4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Иоффе И.Д. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма. *Морфология*, 2001, т. 120, вып. 6, с. 7–12.
5. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. и Емельянов В.Г. Параметры метаболизма минерального матрикса костной ткани. *Остеопороз и остеопатии*, 2000, № 4, с. 2–4.
6. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. и Емельянов В.Г. Колебания массы минерального матрикса скелета. *Гений ортопедии*, 2001, № 1, с. 60–62.
7. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. и Емельянов В.Г. Перестройка минерального матрикса костной ткани. *Морфология*, 2001, т. 119, вып. 2, с. 37–40.
8. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Каземирский В.Е. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани. *Ортопед. травматол.*, 2002, № 4, с. 56–60.
9. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Марин Ю.Б. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса. *Морфология*, 2002, т. 122, вып. 6, с. 74–77.
10. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Паршин В.А. Хронобиологические характеристики репаративного остеогенеза при единичных и множественных остеотомиях. *Гений ортопедии*, 2001, № 1, с. 56–62.
11. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Суханов А.В. Позиционные регуляторы костной ткани — основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза. *Морфология*, 1998, т. 113, вып. 4, с. 7–12.
12. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и 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.
13. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и Паршин В.А. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности. *Морфология*, 1999, т. 116, вып. 6, с. 48–54.
14. Беляев Н.М. Сопrotивление материалов. М., Наука, 1976.
15. Гусель В.А. и Марокова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л., Медицина, 1989.
16. Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А. и Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста. *Морфология*, 2002, т. 122, вып. 5, с. 79–83.
17. Докторов А.А. и Денисов-Никольский Ю.И. Особенности рельефа минерализованной поверхности лакун и канальцев в пластинчатой кости. *Бюл. экспер. биол.*, 1993, т. 115, № 1, с. 61–65.
18. Корнилов Н.В. и Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., Морсар, 2001.
19. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. и Аболин А.Б. Некоторые патогенетические взаимосвязи метаболической активности и структуры костной ткани при диагностике и лечении остеопороза. *Мед. акад. журн.*, 2004, № 2, с. 67–79.
20. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Суханов А.В. и Паршин В.А. Структура пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани тел позвонков после остеотомии бедренной кости. *Пат. физиол.*, 2002, № 4, с. 17–21.
21. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б. и Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. М., Изд-во УДН, 1988.
22. Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И. и Докторов А.А. Изучение особенностей морфогенеза в условиях изменений функциональной нагрузки и его прикладное значение. В кн.: Биомедицинские технологии. М., изд. Научно-исследовательского и учебно-методического центра биомедицинских технологий, 1999, вып. 12, с. 56–70.
23. Омельяненко Н.П. Интерстициальное пространство костного вещества (в компактной костной ткани). Формирование волокнистых структур в костном матриксе регенерата. В кн.: Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. М., Медицина, 1996, с. 13–20.
24. Паршин В.А. Изолированная и множественная травма. Хронобиологические характеристики адаптивной реакции (экспериментальное исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
25. Ткаченко С.С. и Руцкий В.В. Электростимуляция паралича. Л., Медицина, 1989.



26. Хэм А. и Кормак Д. Костная ткань. В кн.: Гистология. Т. 3. М., Мир, 1983, с. 19–131.
27. Aarden E., Wassenaar A. and Alblas M. Immunocytochemical demonstration of extracellular matrix proteins in isolated osteocytes. *Histochem. Cell Biol.*, 1996, v. 106, № 5, p. 495–501.
28. Albers M.M., Johnson W., Vivian V. and Jackson R.D. Chronic use of the calcium channel blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. *Bone*, 1991, v. 12, p. 39–42.
29. Amprino R. and Engstrom A. Цит. по R.Cooper et al., 1972.
30. Atkinson P.J., Weatherell J.A. and Weidmann S.M. Changes in density of the human femoral cortex with age. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1962, v. 44 B, № 3, p. 496–502.
31. Bakker A.D., Klein-Nulend J., Soejima K. and Burger E.H. The response of bone cells to shear stress. *Ned Tijdschr Tandheelkd*, 2002, v. 109, № 10, p. 383–386.
32. Blair H., Schlesinger P. and Ross F. Recent advances toward understanding osteoclast physiology. *Clin. Orthop.*, 1993, № 294, p. 7–22.
33. Buechner P.M., Lakes R.S., Swan C. and Brand R.A. A broadband viscoelastic spectroscopic study of bovine bone: implications for fluid flow. *Ann. Biomed. Eng.*, 2001, v. 29, № 8, p. 719–728.
34. Burger E.H., Klein-Nulend J. and Smit T.H. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodeling osteon — a proposal. *J. Biomech.*, 2003, v. 36, № 10, p. 1453–1459.
35. Burstein A.H., Reilly D.T. and Martens M. Aging of bone tissue: mechanical properties. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1976, v. 58–A, № 1, p. 82–86.
36. Cooper R., Milgram J. and Robinson R. Морфология остеона. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани. М., Медицина, 1972, с. 22–41.
37. Cowin S.C. and Weinbaum S. Strain amplification in the bone mechanosensory system. *Am. J. Med. Sci.*, 1998, v. 316, № 3, p. 184–188.
38. Currey J.D. and Butler G. The mechanical properties of bone tissue in children. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1975, v. 57–A, № 6, p. 810–814.
39. Dempster D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Остеопороз. СПб., БИНОМ, Невский диалект, 2000, с. 85–108.
40. Fernandez-Seara M.A., Wehrli S.L. and Wehrli F.W. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys. J.*, 2002, v. 82, № 1, Pt. 1, p. 522–529.
41. Fukuoka H., Kiriya M. and Nishimura Y. Metabolic turnover of bone and peripheral monocyte release of cytokines during short-term bed rest. *Acta Physiol. Scand.*, 1994, v. 616, Suppl., p. 37–41.
42. Fyhrie D.P. and Kimura J.H. NACOB presentation keynote lecture. Cancellous bone biomechanics. North American Congress on Biomechanics. *J. Biomech.*, 1999, v. 32, № 11, p. 1139–1148.
43. Gamss B., Kim R.H. and Sedek J. Bone sialoprotein. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.*, 1999, v. 10, № 1, p. 79–98.
44. Harris W. and Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease. *New Engl. J. Med.*, 1969, v. 280, № 5, p. 193–202.
45. Hayes W.C. and Myers E.R. Биомеханика переломов. В кн.: Остеопороз. СПб., БИНОМ, Невский диалект, 2000, с. 110–134.
46. Horton M. Interactions of connective tissue cells with the extracellular matrix. *Bone*, 1995, v. 17, № 2, Suppl., p. 51S–53S.
47. Hughes D., Salter D. and Godolphin J. Integrin expression in primary bone and cartilage tumors. *J. Pathol.*, 1993, v. 170, Suppl. 412A, p. 65A–89A.
48. Imai K., Neuman M.W., Kawase T. and Saito S. Calcium in osteoblast-enriched bone cells. *Bone*, 1992, v. 13, № 1, p. 217–223.
49. Jowsey J. Age changes in human bone. *Clin. Orthop.*, № 17, p. 210–217.
50. Knapp F., Reilly G.C., Stemmer A. et al. Development of preparation methods for and insights obtained from atomic force microscopy of fluid spaces in cortical bone. *Scanning*, 2002, v. 24, № 1, p. 25–33.
51. Knothe Tate M.L., Niederer P. and Knothe U. In vivo tracer transport through the lacuno-canalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone*, 1998, v. 22, № 2, p. 107–117.
52. Lorich D.G., Brighton C.T., Gupta R. et al. Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling. *Clin. Orthop.*, 1998, № 350, p. 246–256.
53. McCalden R.W., McGeough J.A., Barker M.B. and Court-Brown C.M. Agerelated changes in the tensile properties of cortical bone. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1993, v. 75-A, № 8, p. 1193–1205.
54. Mullender M., El Haj A.J., Yang Y. et al. Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2004, v. 42, № 1, p. 14–21.
55. Nesbitt S., Nesbitt A. and Helfrich M. Biochemical characterization of human osteoclast integrins. Osteoclast express alpha v beta 3, alpha 2 beta 1, and alpha v beta 1 integrins. *J. Biol. Chem.*, 1993, v. 268, № 22, p. 16737–16745.
56. Nishimura Y., Fukuoka H. and Kiriya M. 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.
57. Noble B. Bone microdamage and cell apoptosis. *Eur. Cells Materials*, 2003, v. 6, № 1, p. 46–56.
58. Okada S., Yoshida S., Ashrafi S.H. and Schraufnagel D.E. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. *Microsc. Microanal.*, 2002, v. 8, № 2, p. 104–115.
59. Petrov N. and Pollack S.R. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons. *Biorheology*, 2003, v. 40, № 1–3, p. 347–353.
60. Qiu S., Rao D.S., Palnitkar S. and Parfitt A.M. Age and distance from the surface but not menopause reduce osteocyte density in human cancellous bone. *Bone*, 2002, v. 31, № 2, p. 313–318.
61. Reilly G.C., Knapp Stemmer A., Niederer P. et al. Investigation of the morphology of the lacunocanalicular system of cortical bone using atomic force microscopy. *Ann. Biomed. Engineering*, 2001, v. 29, p. 1074–1081.
62. Robinsom R.A. and Elliott S.R. The water content of bone. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 1957, v. 39–A, № 1, p. 167–188.
63. Rubinacci A., Covini M., Bisogni C. et al. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *Am. J. Physiol. (Endocrinol. Metab.)*, 2002, v. 282, № 4, p. E851–E864.

64. Simmons C.A., Mattis S., Thornton A.J. et al. Cyclic strain enhances matrix mineralization by adult human mesenchymal stem cells via the extracellular signal-regulated kinase (ERK<sup>1/2</sup>) signaling pathway. *J. Biomech.*, 2003, v. 36, № 8, p. 1087–1096.
65. Smith J.W. Age changes in the organic fraction of bone. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1963, v. 46-B, № 4, p. 761–769.
66. Smith J.W. Observation on the water content of bone. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1964, v. 46-B, № 3, p. 553–562.
67. Tami A.E., Nasser P., Verborgt O. et al. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, v. 17, № 11, p. 2030–2037.
68. Tami A.E., Schaffler M.B. and Knothe Tate M.L. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology*, 2003, v. 40, № 6, p. 577–590.
69. Tanaka T. (1979) Цит. по N.Petrov and S.R.Pollack, 2003.
70. Tanaka T. (1984) Цит. по N.Petrov and S.R.Pollack, 2003.
71. Tanaka-Kamioka K. et al. Цит. по N.Petrov and S.R.Pollack, 2003.
72. Turner C.H. and Pavalko F.M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J. Orthop. Sci.*, 1998, v. 3, № 6, p. 346–355.
73. Wang L., Ciani C., Doty S.B. and Fritton S.P. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone*, 2004, v. 34, № 3, p. 499–509.
74. Williams E., Pinto M. and Kelly P. Effects of age on cell size and ion uptake in canine cortical bone. *Mayo. Clin. Proc.*, 1987, v. 62, № 1, p. 15–21.
75. You L., Cowin S.C., Schaffler M.B. and Weinbaum S. A model for strain amplification in the catin cytoskeleton of osteocytes due to fluid drag on pericellular matrix. *J. Biomech.*, 2001, v. 34, № 11, p. 1375–1386.

Поступила в редакцию 16.11.04

#### AGING OF THE OSSEOUS TISSUE. THEORETICAL BASIS FOR NEW DIRECTIONS OF MECHANOTRANSDUCTION PROCESS OPTI- MIZATION

*A.S. Avrunin, R.M. Tykhillov and A.V. Klimov*

On the basis on literature studies and the results of personal studies, the authors describe ultra- and micro-structural changes in the osseous tissue associated with the process of aging. Functional disturbances in tissue processes causing osseous tissue loss and osteoporosis development are characterized. It is suggested that the described changes are induced by age-dependent hypermineralization of the osseous tissue with the consequent disturbances of mechanotransduction. A hypothesis is discussed concerning a novel approach to pharmacological treatment of osteoporosis. Development of a new group of drugs controlling the calcium exchange between the osseous compartment and the blood is considered. Presumed pathogenetic and clinical effects of these drugs are described.

**Key words:** *osseous tissue, aging, mechanotransduction, osteoporosis.*  
Russian R.R.Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; St. Petersburg State Academy for Postgraduate Medical Training.