

ОСТЕОЦИТАРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ: ИСТОРИЯ ВОПРОСА, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

А.С. Аврунин

*ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,
директор - д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург*

В работе рассмотрены в хронологическом порядке названия, предложенные различными исследователями за более чем полуторовековое изучение феномена остеопитарного ремоделирования (халестрез. онкоз с трипсином, островки базофильной субстанции, зона диффузии, области промежуточной резорбции, пазушный тип резорбции, жидкая кость, остеопитарный остеолит, остециты остеобластического типа, остециты остеокластического типа, периостеопитарная резорбция, лакунарные соты, кальциолиз, цементолиз, остеопитарное ремоделирование). К настоящему времени сделан большой шаг в развитии функциональной морфологии этого феномена, и очерчен конкретный круг проблем, решение которых позволит качественно развить концепцию остеопитарного ремоделирования. Настало время провести систематизацию известных фактов и на этой основе определить дальнейшие пути экспериментально-теоретических исследований, направленных на разработку и внедрение методов оценки остеопитарного ремоделирования в клинической практике.

Ключевые слова: остеопитарное ремоделирование.

OSTEOCYTIC REMODELING: QUESTION HISTORY MODERN REPRESENTATIONS AND POSSIBILITIES OF THE CLINICAL ESTIMATION

A.S. Avrunin

The article discusses in a chronological order the terms used by different researchers during over 150 years to describe the phenomenon of osteolytic remodeling (halisteresis, oncosis with trypsis, Inseln von basophiler Substanz, zone of diffusion, intermediate resorption areas, sinus type of resorption, liquid bone, osteocytic osteolysis, osteocytes of osteoblastic type, osteocytes of osteoclastic type, resorption periostocytair, nid d'abeilles, calciolysis, cementolysis, osteocytic remodeling). According to the authors' opinion a big step forward has been made in developing functional morphology of this phenomenon and defining the circle of problems, which being solved will allow further qualitative development of osteocytic remodeling concept. The time has come to systematize the known facts, and basing on its results to outline further directions of experimental-theoretical studies aimed at elaboration of methods of osteocytic remodeling and their implementation in clinical practice.

Key words: osteocytic remodeling.

Согласно принципам цитофизиологии млекопитающих, типы клеток выделяют на основе их функциональных характеристик. Например, остеокласты - уникальные клетки, резорбирующие костную ткань, а остеобласты - продуцирующие костный матрикс. В то же время, остециты, составляющие 90-95% всей массы костных клеток, являются тем редким исключением, когда тип клеток выделен не на основании характеристических функций, а соответственно их положению в костном матриксе [39, 40]. Эта ситуация отражает представления об остеопитарах как метаболически низкоактивных «клетках наполнителях» костной ткани. Однако в последнее десятилетие эта ситуация кардинально меняется в результате взрывного роста исследо-

ваний, посвященных молекулярной биологии и функции остеопитара.

В результате в современной остеологии начали доминировать представления о том, что остеопитара, обладая механосенсорной функцией [8, 25-27, 43, 59], регулируют вектор активности остеобластов и остеокластов [7, 40, 41], а также участвуют в метаболизме фосфата и кальция, поддерживая параметры гомеостаза в организме [47, 48, 64] путем ремоделирования перилакунарного матрикса [41]. В последние годы открыты новые удивительные функциональные возможности остеопитара. Показано, что они являются эндокринными клетками, секретирова фактор роста фибробластов 23, для которого клетки-мишени расположены не только на по-

верхности кости, но и в других органах и тканях (почках, мышцах и др.) [41, 51, 52]. В целом вышеизложенное позволяет утверждать, что жизнеспособность и функциональная активность остеоцитов имеют узловое значение не только для сохранения структурно-функциональной целостности скелета, но и организма в целом.

Отмеченный выше рост внимания к молекулярной биологии и функции остеоцитов вызван разочарованием клиницистов результатами медикаментозного лечения костной патологии и, в первую очередь, остеопоротического синдрома [12]. Для подавляющего большинства препаратов, используемых с этой целью (гормонов, цитокинов, бифосфанатов и др.), прямыми или опосредованными клетками-мишенями являются остеобласты и остеокласты [44, 46, 53]. Однако широкое использование во всем мире этих лекарств показало их относительно низкую клиническую эффективность, а обещанный фирмами производителями социально-экономический эффект не был достигнут [12].

В связи с вышеизложенным необходимо отметить, что попытки рассматривать остеоциты как многофункциональные клеточные элементы скелета имеют более чем вековую историю. Впервые внимание к ним привлек в 1864 г. С. Gemenbauer [54], предположивший, что не только остеобласты, но и остеоциты обладают секреторными функциями, а в 1881 г. Л. Rigal и W. Vignal допустили возможность литического влияния последних на окружающий матрикс [60]. Однако, как подчеркивает L.F. Belanger [38], авторы располагали не фактами, а выдающимся предвидением роли остеоцитов в обмене окружающего их межклеточного вещества. Последующие исследования отдельных энтузиастов обеспечили прирост фактов, подтверждающих это предвидение. Тем не менее, большинство специалистов отнеслось к ним скептически. В этой связи очень точно и образно высказался L.F. Belanger [38], отметив, что идея бессимптомной резорбции остеоцитами окружающего их матрикса, имеющей разнообразные формы, возникла у нескольких исследователей. Однако этот тип резорбции является «скромной гостьей, зачастую трудно распознаваемой под ее многогранными одеждами».

В результате этого разнообразия форм за более чем полуторавековой период изучения влияния остеоцитов на окружающие их структуры данный феномен получил несколько названий. Различия в терминологии создали дополнительные трудности для специалистов, интересующихся ролью остеоцитов в поддержании структурно-функциональной целостности скелета. Детальный анализ доступной литературы

показал, что основная масса публикаций посвящена или литической, или синтетической функции остеоцитов.

Литическое действие остеоцитов на окружающий матрикс

В 1857 г. Н.Ф. Kilian выдвинул концепцию «халистезиса» (*халистезис или галистезис (halisteresis)* - лишение соли), согласно которой существует возможность потери кальция живой костной тканью без обязательного и одновременного ее разрушения [56]. Эти представления доминировали почти до середины XX века. Как отмечает А.В. Русаков [21], данная теория является прямым выводом, вытекающим из взглядов Р. Вирхова на свойства парапластических опорных веществ как неживых, чисто пассивных образований. В результате возникли представления, что мертвый субстрат может пропитываться известковыми солями и терять их всецело в зависимости от активности окружающих клеток, т.е. остеоцитов.

В 1910 г. гипотезу о роли остеоцитов в обмене костной ткани сформулировал F.V. von Recklinghausen, назвав наблюдаемый феномен *онкоз с трипсином (oncosis with trypsis)* [38]. Этот патолог связал присутствие больших остеоцитов с развитием рахита и остеомаляции у людей. L.F. Belanger, ссылаясь на его работу, пишет: «Термин онкоз означает опухоль. Простая опухоль остеоцита немыслима в его твердой оболочке. По этой причине F.V. von Recklinghausen говорил об онкозе с трипсином, впервые точно указывая на процесс перичеллюлярного переваривания» [63]. В последующем ряд авторов и, в первую очередь, Н. von Kind [65] показали, что этот феномен носит общий характер и возникает не только при рахите и остеомаляции.

В 1927 г. С. Zawisch-Ossenitz [66], проводя морфологические исследования, нашел *островки базофильной субстанции (Inseln x'on basophilic Substanz)*, чаще встречающиеся в незрелой костной ткани. Аналогичные островки базофилии 1954 г. выявил F.B. Ruth [61, 62] назвав их *областями промежуточной резорбции (intermediate resorption areas)*. Автор исследовал самок крыс, содержащихся во время кормления молоком приплода на диете без кальция, а также крыс, питающихся зернами душистого горошка (*Lathyrus odoratus*), и установил, что подобные островки наблюдаются чаще в метафизарных трабекулах. Подобные изменения матрикса возникают около периферических групп лакун или окружают отдельную лауну. E.B. Ruth рассматривал эти островки как результат специфической реакции между элементами костной ткани и неизвестной переносимой кровью остеоцитарной субстанции.

В 1935 г. J. Achard опубликовал [24] крайне важные для понимания функциональной роли остеоцитов данные, показав, что в пластинчатой кости вокруг этих клеток существуют *зоны диффузии (zone of diffusion) или клеточный ореол (zellhofe)*. Они лучше визуализируются при использовании гематоксилина-эозина. По мнению автора, различная величина этих клеточных ореолов отражает различие изменений композиции фаз и физико-химических свойств матрикса окружающего остеоциты, то есть его комплексную реакцию. Аналогичные зоны выявлены также в основной субстанции дентина. Согласно концепции J. Achard. «зоны диффузии» являются эквивалентом «кислотности» перицеллюлярного вещества. Эта гистологическая картина демонстрирует степень (от максимальной к минимальной) кальцификации основной субстанции костной ткани вблизи клетки. Автор считал этот ореол гистологическим эквивалентом дальности действия живой клетки на ее окрестности.

Для понимания механизма литического действия остеоцитов необходимо отметить сформулированные в 1959 г. А.В. Русаковым [21] теории *резорбции пазушного типа и жидкой кости*. Согласно первой, резорбция костной ткани может происходить без участия остеокластов. В участках, где возникает подобный процесс, наблюдается нарушение межклеточных связей остеоцитов, которые превращаются в клетки, имеющие бластные характеристики. В дальнейшем такие клетки быстро исчезают. Автор наблюдал этот процесс не только при патологии, но и в нормальных костях, хотя и не столь отчетливо. А.В. Русаков подчеркивает, что разница между нормальным и патологическим пазушным растворением костного вещества заключается в интенсивности и распространенности процесса. В физиологических условиях оно менее заметно на фоне обычного остеокластического разрушения костной структуры.

А.В. Русаков [21] также является автором смелой и оригинальной теории «жидкой кости» как первой стадии любой ее резорбции. Согласно этой концепции, вещество кости, то есть обе его фазы (минеральная и органическая), вначале разжижаются и только после этого удаляются через костные каналы. Он отклонял возможность халистереза и полагал, что минеральное и органическое вещества резорбируются одновременно.

Ф. Bohatirchuk [39] назвал этот тип резорбционного процесса *кальциолиз (calciolysis)* выделив две его стадии.

Начальная стадия кальциолиза. Гистологически структурные изменения отсутствуют, возможна

небольшая метохромазия в периостеоцитарных зонах, более проницаемых для рентгеновских лучей (снижение минерализации).

Стадия развития кальциолиза - остеолиз. Гистологически выявляются различная степень метохромазии в пределах пораженной области и увеличенные остеоцитарные лакуны, гисторентгенографически - увеличенные остеоцитарные лакуны. Кроме этого, из-за слияния соседних остеоцитарных лакун возникают большие полости с нерегулярными границами.

Изучая морфологию слияния лакун, J. Duriez [45] отметил, что это одна из стадий перицеллюлярной резорбции и назвал данный морфологический феномен *лакунарные соты (nid d'abeilles)*. Автор показал, что первоначально происходит расширение лакун с наличием менее кальцифицированной пограничной зоны, чем окружающее вещество. Дальнейшее постепенное расширение лакун приводит к их слиянию, что морфологически визуализируется как «соты». Это вызвано резорбцией межлакунарно расположенного матрикса. Гистологический контроль показал постоянное отсутствие остеокластов на уровне этих полостей резорбции.

Наиболее детально гидролиз остеоцитами окружающего их матрикса исследовал в 60-ые годы XX века Leon Belanger [30-36, 38]. Автор назвал этот феномен *остеоцитарный остеолиз (osteocytic osteolysis)*, включив в данное понятие морфологические характеристики локального остеоцит-контролируемого типа резорбции, не зависящие от остеокластов и имеющие отношение к гомеостазу кальция в организме. Этот же феномен, развивающийся в зубах на цементодентиновом стыке L.F. Belanger назвал *цементолиз (cementolysis)* [27, 38]. В кости процесс остеоцитарного остеолиза характеризуется метохромазией вещества больших, зрелых остеоцитов и потерей органических и минеральных элементов вокруг клетки. Данное явление связано с большими остеоцитами, которые при стимуляции паратгормоном продуцируют кислые полисахариды и протеолитические ферменты. По времени это совпадает с изменением плотности минеральных и органических фракций матрикса, окружающего остеоцит. Показано, что существует минимально необходимое количество гормона и минимально требуемое время для формирования этих перицеллюлярных сдвигов. Этот же феномен J. Duriez с соавторами [45] назвали *периостеоцитарное резорбционное разрушение (la resorption ou lyse periosteocytaire)*, подчеркивая, что по сравнению с термином «остеоцитарный остеолиз» предлагаемое ими название отражает более точно морфо-функциональную суть процесса.

В 2006 г., используя современные методы исследования, N.E. Lane с соавторами [58] показали, что периостеоцитарные литические сдвиги существенно меняют механические свойства кости, а их выраженность отражает особенности регуляторно-метаболических влияний. Авторы исследовали изменения микроструктуры губчатой кости 6-месячных мышей самцов, получавших преднизолон, и самок после овариэктомии и показали, что размер лакун остеоцитов у мышей, получавших преднизолон, увеличен. Кроме этого наблюдалось уменьшение модуля упругости вокруг лакун и «ореол» гипоминерализации матрикса, окружающего эти лакуны. Это снижение минерализации достигало 40%. Полученные данные, по мнению авторов, свидетельствуют, что преднизолон прямо влияет на остециты, ведя к модификации среды их микроокружения, и вызывает высоко локализованные изменения свойств материала кости, что влияет на риск перелома. Удивительно, но этот феномен N.E. Lane с соавторами не наблюдали в контроле и у эстроген-дефицитных мышей.

Формирование остеócитами перилакунарного матрикса

Развитие в последние десятилетия иммунохимических, цитохимических и генетических методов позволило определить компоненты органического матрикса, синтезируемые остеócитами при его реконструкции в перицеллюлярной зоне. В результате установлено, что эти клетки продуцируют коллаген тип I, фибронектин, остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, костный сиалопротеин, фибронектин, витронектин, тромбоспондин, дентин матриксный кислый фосфопротеин 1, костные морфогенные белки 2 и 4, матриксный экстрацеллюлярный фосфогликопротеин и фибриллины-1 и -2 [23, 28, 40, 41, 49, 57].

Собственные экспериментальные данные и результаты систематизации исследований других авторов позволили нам рассматривать резортивную и синтетическую активность остеócитов как фазовые состояния клетки и объединить их под термином остеócитарное ремоделирование [2].

Остеócитарное ремоделирование

Первые классические морфологические доказательства остеócитарного ремоделирования как единого фазового процесса представил С. А. Vaud [29] на основании детальных электронномикроскопических исследований. Автор выделил *остеócиты остеобластического и остеокластического типов (des osteocytes ... aspect osteoclastique, aspect osteoblastique)*. Феномен

интралакунарной резорбции проявляется избиранием лакун, имеющих шероховатый край, и остеócитов, снабженных микроворсинками - аналогично остеокластам. Лакуны остеócитов остеобластического типа, формирующих ткань, имеют гладкий интралакунарный край, окружающий эти клетки. По мнению автора, резорбционные и синтетические функции остеócитов отражают фазовые изменения активности физиологических механизмов гомеостатической регуляции клеток.

Активность и направленность действия остеócитарного ремоделирования в каждый момент времени в каждой точке скелета определяются изменениями нейро-гуморальных влияний и механической нагрузки. В процессе этого типа ремоделирования происходит трансформация формы и размеров лакунарно-канальцевого пространства без изменения геометрии кости. Остеócитарное ремоделирование - один из элементов иерархически организованных механизмов локальной перестройки скелета, обеспечивающий, в том числе, устойчивость параметров минерального гомеостаза и сопровождающийся существенными локальными изменениями минеральной плотности костной ткани [2, 13, 16].

В то же время, в клинической практике остеócитарному ремоделированию до настоящего времени не придается существенного значения. Это, в первую очередь, вызвано отсутствием общепринятых клинических методов контроля функциональной активности остеócитов. Тем не менее, исследования последних лет предполагают возможность разработки такого метода. Рассмотрим эту проблему более детально.

Тестирование остеócитарного ремоделирования в клинической практике

Теоретическое доказательство возможности клинической оценки остеócитарного ремоделирования [13] обосновано ранее в результате экспериментальных исследований с использованием изотопных [2, 5, 6, 18, 19], биохимических [2, 5, 6, 18], методов, а также метода денситометрии рентгенограмм [1-4, 6, 18-22]. В дальнейшем эти данные подтверждены исследованием практически здоровых лиц методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [9-11, 14, 15, 17]. Эти исследования позволили установить около недельные колебания локальной минеральной плотности костных структур с клинически значимой величиной размаха - 10% и более от исходной величины в конкретном участке скелета [13].

Такой большой размах краткосрочных колебаний минеральной плотности в первую очередь ставит вопрос о вкладе в его возникновение

механизмов остеокластно-остеобластного ремоделирования, который легко определить путем проведения простых расчетов. Известно, что объем костной ткани скелета в среднем составляет 2,27 л [42], объем одной ремоделирующей единицы, возникающей в процессе остеокластно-остеобластного ремоделирования - $0,05 \text{ мм}^3$ [50]. У взрослого человека в течение года формируется около 3 млн единиц ремоделирования, и 1 млн функционирует в скелете одновременно [50]. Исходя из этого определим полный объем, занимаемый всеми функционирующими в скелете единицами ремоделирования: $0,05 \text{ мм}^3 \times 1000000 = 50000 \text{ мм}^3$. Теперь оценим долю объема единиц ремоделирования по отношению к объему костной ткани скелета, учитывая, что 50000 мм^3 соответствуют 0,05 л: $0,05/2,27 \times 100 = 2,2\%$. Таким образом, доля остеокластно-остеобластного ремоделирования крайне мала, и даже, если предположить, что половину околонеделного интервала происходил только синтез остеобластами костного матрикса, а вторую половину - его резорбция остеокластами, эффект 2% колебаний минеральной плотности не был бы достигнут, так как цикл остеокластно-остеобластного ремоделирования составляет 3 и более месяцев, что значительно больше околонеделного интервала.

Учитывая вышеизложенное, представляется перспективным использование технологии двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в клинической практике для индивидуального (а не среднegrupпового) неинвазивного локального контроля активности остеоцитарного ремоделирования. Подобный контроль клинически важен, например, в перипротезной зоне после эндопротезирования; в околосуставных зонах при артрозах и артритах; для оценки состояния различных трансплантатов и др. Кроме этого, оценка остеоцитарного ремоделирования позволит объективизировать на индивидуальной основе эффект действия различного рода регуляторов и медикаментозных средств при лечении остеопоротического синдрома.

Литература

1. Аврунин, А.С. Хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости (сообщение I) / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов // *Анналы травматологии и ортопедии*. - 1997. - №3-4. - С. 30-35.
2. Аврунин, А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов, В.Г. Емельянов. — СПб.: Ольга, 1998. - 67 с.
3. Аврунин, А.С. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IV) / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов // *Анналы травматологии и ортопедии*. — 1999. — № 1. - С. 11 - 17.
4. Аврунин, А.С. 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. Аврунин, А.С. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, И.Д. Иоффе // *Морфология*. - 2001. - №6. - С. 7-12.
6. Аврунин, А.С. Перестройка минерального матрикса костной ткани / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, И.Д. Иоффе, В.Г. Емельянов // *Морфология*. — 2001. — №2. - С. 37-40.
7. Аврунин, А.С. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, А.В. Климов // *Морфология*. — 2005. - №5. - С. 19-28.
8. Аврунин, А.С. Иерархия структурно-функциональной организации скелета / А.С. Аврунин, И.И. Шубняков // *Остеопатия как система диагностики и лечения. Международная конференция*. — СПб., 2007. - С. 29-34.
9. Аврунин, А.С. Позволяет ли метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявить быстрые колебания проекционной минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника? / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова*. — 2008. — № 3. - С. 47-52.
10. Аврунин, А.С. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов // *Гений ортопедии*. — 2008. — № 1. - С. 41—49.
11. Аврунин, А.С. Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новый возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2008. — № 2. — С. 67-74.
12. Аврунин, А.С. Медицинские и околomedicalные причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков // *Гений ортопедии*. - 2009. - №3. - С. 59-66.
13. Аврунин, А.С. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков // *Морфология*. — 2009. - №2. - С. 66-73.
14. Аврунин, А.С. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА при индивидуальной диагностике остеопороза и мониторинге состояния скелета по дистальному отделу предплечья (предварительные рекомендации) / А.С. Аврунин [и др.] // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2009. — № 1. — С. 49—56.

15. Аврунин, А.С. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков // *Морфология*. — 2009. - №2. - С. 66-73.
16. Золотова-Гайдамака, Н.В. Морфологические особенности остеоцитов бедренной кости белых крыс при воздействии гипокинезии / Н.В. Золотова-Гайдамака, М.А. Исламлава // *Вісник проблем біології і медицини*. — 2011. — Вип. 2, Т. 1. — С. 70-74.
17. Корнилов, Н.В. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин, И.В. Синюкова, В.Е. Каземирский // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. - 1999. - №4. - С. 52-56.
18. Корнилов, Н.В. Адаптационные процессы в органах скелета / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин. — СПб.: МОРСАРАВ, 2001. - 296 с.
19. Корнилов, Н.В. Структура пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани тел позвонков после остеотомии бедренной кости / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин, А.В. Суханов, В.А. Паршин // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. — 2002. — №4. — С. 17—21.
20. Паршин, В.А. Изолированная и множественная скелетная травма. Хронобиологические характеристики асимметрии адаптивной реакции (экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук / В.А. Паршин. - СПб., 1999. - 18 с.
21. Русаков, А.В. О рассасывании костного вещества и внутрикостном метаболизме / А.В. Русаков // *Многоотомное руководство по патологической анатомии*. - М., 1959. - Т. 5. - С.73—107.
22. Суханов, А.В. Хронобиологические характеристики метаболизма костной ткани интактных и поврежденных костей (экспериментальное исследование) : дис.... канд. мед. наук / А.В. Суханов. — СПб., 1999. - 16с.
23. Aarden, E.M. Immunocytochemical demonstration of extracellular matrix proteins in isolated osteocytes / E.M. Aarden, A.M. Wassenaar, M.J. Alblas, P.J. Nijweide // *Histochem. Cell Biol.* - 1996. - Vol. 106. - P. 495-501.
24. Achard, J. Physikochemische Untersuchungen am lamellaren Knochen / J. Achard // *Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie*. — 1935. - Bd 23, H. 4. - S. 573-588.
25. Adachi, T. Osteocyte calcium signaling response to bone matrix deformation / T. Adachi [et al.] // *J. Biomechanics*. - 2009. - Vol. 42. - P. 2507-2512.
26. Adachi, T. Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: differences in cell process and cell body / T. Adachi [et al.] // *J. Biomechanics*. - 2009. - Vol. 42. - P. 1989-1995.
27. Adachi, T. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. / T. Adachi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2009. - Vol. 389. - P. 495-500.
28. Amir, L.R. Immunolocalization of sialin and RUNX2 proteins during vertical distraction osteogenesis in the human mandible / L.R. Amir [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* - 2007. - Vol. 55, N 11. - P. 1095-1104.
29. Baud, C.A. Morphologieetstructure inframicroscopique des osteocytes / C.A. Baud // *Acta Anat.* — 1962. — Т. 51. - P. 209-225.
30. Belanger, L.F. Osservazioni alfaradiografiche ed istochimiche sugli effetti del noretandrolone e del calcio-noretandrolone sulle ossa dei pulcini rachitici / L.F. Belanger, B.B. Migicovsky // *Minerva Med.* — 1961. - Т. 52, N46. - P. 2116-2118.
31. Belanger, L.F. Histochemical evidence of proteolysis in bone: the influence of parathormone / L.F. Belanger, B.B. Migicovsky // *J. Histochem. Cytochem.* — 1963. - Vol. 11. - P. 734-737.
32. Belanger, L.F. Parathormone-induced osteolysis in dogs A. Microradiographic and alfaradiographic survey / L.F. Belanger, J. Robichon // *J. Bone Joint Surg.* - 1964. - Vol. 46-A, N 5. - P. 1008-1012.
33. Belanger, L.F. Osteolysis in the frog. The effects of parathormone / L.F. Belanger, P. Drouin // *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* - 1966. - Vol. 44. - P. 919-922.
34. Belanger, L.F. Osteolysis in reindeer antlers; sexual and seasonal variations / L.F. Belanger, L.P.E. Choquette, J.G. Cousineau // *Calc. Tiss. Res.* - 1967. - Vol. 1, N 1. - P. 37-43.
35. Belanger, L.F. Technical approaches leading to the concept of osteocytic osteolysis / L.F. Belanger, C. Belanger, T. Sembai // *Clin. Orthop.* - 1967. - N 54. - P. 187-196.
36. Belanger, L.F. Alfaradiographic and histological observations on the skeletal effects of hypervitaminoses A and D in the rat / L.F. Belanger, I. Clark // *Anat. Rec.* - 1967. - Vol. 158. - P. 443-452.
37. Belanger, L.F. Resorption of cementum by cementocyte activity («Cementolysis») / L.F. Belanger // *Calc. Tiss. Res.* - 1968. - Vol.2. - P. 229-236.
38. Belanger, L. F. Osteocytic osteolysis / L. F. Belanger // *Calc. Tissue Res.* - 1969. - Vol. 4, N 1. - P. 1 - 12.
39. Bohatirchuk, F. Calcilolysis as the initial stage of bone resorption (A stain historadiographic study) / F. Bohatirchuk // *Amer. J. Med.* - 1966. - Vol. 41. - P. 836-846.
40. Bonewald, L.F. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell / L.F. Bonewald // *J. Musculoskel Neuron Interact.* - 2002. - Vol. 2, N 3. - P. 239-241.
41. Bonewald, L.F. The Amazing osteocyte / L.F. Bonewald // *J. Bone Mineral Research.* - 2011. - Vol. 26, N. 2. - P. 229-238.
42. Chairman, W.S.S. Человек. Медико-биологические данные. Доклад рабочей группы комитета II, МКРЗ по условному человеку / W.S.S. Chairman, M.J. Cook, E.S. Nasset. — М.: Медицина, 1977.
43. Cheng, B. Expression of functional gap junctions and regulation by fluid flow in osteocyte-like MLO-Y4 Cells / B. Cheng [et al.] // *J. Bone Mineral Res.* - 2001. - Vol. 16, N2. - P. 249-259.
44. Chestnut, III С.Н. Медикаментозная терапия: Кальцитонии, Бисфосфонаты и Анаболические стероиды / С.Н. Chestnut III // *Остеопороз. Этиология, диагностика лечение* — СПб.: Бином, Невский Диалект, 2000. - С. 423-436.
45. Duriez, J. La resorption ou lyse periosteocytaire et son role possible dans la destruction du tissu osseux / J. Duriez, J.-P. Ghosez, B. de Flautre // *Press Med.* — 1965. - N 45. - P. 2581-2586.
46. Eriksen, E.F. Медикаментозная терапия: схемы лечения, стимулирующие костеобразование / E.F. Eriksen, F. Melsen, L. Mosekilde // *Остеопороз*.

- Этиология, диагностика лечение. — СПб. : Бином, Невский Диалект, 2000. - С. 437-470.
47. Feng, J.Q. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism / J.O. Feng [et al.] // *Nature Genetics*. - 2006. - Vol. 38, N 11. - P. 1310-1315.
 48. Feng, J.Q. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? / J.Q. Feng, L. Ye, S. Schiavi // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2009. - Vol. 18. - P. 285-291.
 49. Franz-Odenaal, T.A. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes / T.A. Franz-Odenaal, B.K. Hall, P.E. Witten // *Dev. Dyn.* - 2006. - Vol. 235, N 1. - P. 176-190.
 50. Frost, H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm) / H.M. Frost // *Bone*. - 1997. - Vol. 20. - P. 385-391.
 51. Fukumoto, S. The role of bone in phosphate metabolism / S. Fukumoto // *Molecular and Cellular Endocrinology*. - 2009. - Vol. 310. - P. 63-70.
 52. Fukumoto, S. Bone as an endocrine organ / S. Fukumoto, T.J. Martin // *Trends Endocrinol. Metabol.* - 2009. - Vol. 20, N 5. - P. 230-236.
 53. Gallagher, J.C. Медикаментозная терапия: Кальций и витамин D / J.C. Gallagher // *Остеопороз. Этиология, диагностика лечение*. — СПб. : Бином, Невский Диалект, 2000. - С. 403-422.
 54. Gegenbaur, C. Ueber die Bildung des Knochengewebes / C. Gegenbaur, 1864 — цит. по Heller-Steinberg M., 1951.
 55. Heller-Steinberg, M. Ground substance, bone salts, and cellular activity in bone formation and destruction / M. Heller-Steinberg // *Amer. J. Anat.* - 1951. - Vol. 89, N 8. - P. 347-379.
 56. Kilian, H.F. Das Halisteresische Becken / H.F. Kilian, 1857 — цит. по Belanger, 1969.
 57. Kitahama, S. Expression of fibrillins and other microfibril-associated proteins in human bone and osteoblast-like cells / S. Kitahama [et al.] // *Bone*. — 2000. - Vol. 27, N 1. - P. 61-67.
 58. Lane, N.E. Glucocorticoid-treated mice have localized changes in trabecular bone material properties and osteocyte lacunar size that are not observed in placebo-treated or estrogen-deficient mice / N.E. Lane [et al.] // *J. Bone Mineral Res.* - 2006. - Vol. 21, N 3. - P. 466-476.
 59. Martin, R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling / R.B. Martin // *Bone*. - 2000. - Vol. 26, N 1. - P. 1-6.
 60. Rigal, A. Recherches experimental sur la formation du cal et sur les modifications des tissus dans les pseudarthroses / A. Rigal, W. Vignal. — цит. по L.F. Belanger, 1969.
 61. Ruth, E.B. Further observations on histological evidence of osseous tissue resorption / E.B. Ruth // *Anat. Rec.* — 1954. - Vol. 118. - P. 347.
 62. Ruth, E.B. Basophilic islands in osseous tissue and their relation to resorption / E.B. Ruth // *Anat. Rec.* — 1961. - Vol. 140. - P. 307-320.
 63. Rutishauser, E. Physiopathology of bone tissue: the osteocytes and fundamental substance / E. Rutishauser, G. Majno // *Bull. Hosp. Joint Dis. (N. Y.)*. - 1951. - Vol. 12. - P. 468-490.
 64. Tfelt-Hansen, J. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review / J. Tfelt-Hansen, E.M. Brown // *Critical Reviews Clinical Laboratory Sciences*. - 2005. - Vol. 42, N 1. - P. 35-70.
 65. Von Kind, H. Studien zur Frage der Osteolyse. Histologische und chemische Untersuchungen an experimentellen Frakturen und Transplantaten / H. von Kind // *Beit. Pathol. Anatomie zur allgemeinen Pathologie*. - 1951. - Bd. III, H. 2. - S. 283-294.
 66. Zawisch-Ossenitz, C. Uber Inseln von basophiler Substanz in den Diaphysen langer Rohrenknochen / C. Zawisch-Ossenitz, 1927. — цит. по L.F. Belanger, 1969.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Аврунин Александр Самуэлевич - д.м.н. старший научный сотрудник отделения диагностики заболеваний и повреждений
оде
E-mail: a_avrunin@mail.ru.