

© А.С.Аврунин, Н.В.Леонтьева, 2013  
УДК 612.015.31:61.001.57-092.4

*А.С. Аврунин<sup>1</sup>, Н.В. Леонтьева<sup>2</sup>*

## РАСЧЕТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ВОЗМОЖНОСТЬ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ ПАРАМЕТРОВ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА МЕЖДУ КОСТНЫМИ СТРУКТУРАМИ И ЦИРКУЛИРУЮЩИМИ ЖИДКОСТЯМИ

*A.S. Avrunin, N.V. Leontyeva*

## COMPUTATIONAL MODELING AND OPPORTUNITY OF NON-INVASIVE ASSESSMENT OF PARAMETERS OF MINERAL EXCHANGE BETWEEN BONE STRUCTURE AND THE CIRCULATING FLUID

<sup>1</sup>Отделение диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы Научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена; <sup>2</sup>кафедра внутренних болезней и нефрологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ.** На основании собственных данных и анализа литературы выделить основные механизмы обмена костной ткани и количественно охарактеризовать участие каждого из них в перераспределении минералов между костью и циркулирующими жидкостями. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Путем расчетного моделирования установлено, что в процессе остеокластно-остеобластного ремоделирования в состоянии постоянного обмена находится  $\approx 24,6$  г кальция или 4,5% его массы в скелета. При их обмене между поверхностями скелета и циркулирующими жидкостями  $\approx 6$  г или 1,1% соответственно, и в процессе остеоцитарного ремоделирования –  $\approx 57,9$  г или 16,5% соответственно. **ОБСУЖДЕНИЕ.** Эта огромная масса минерального матрикса, находящегося в состоянии постоянного обмена, обеспечивает «мгновенную» коррекцию уровня минеральных ионов (кальций, фосфаты) в крови, сохраняя значения их концентрации в гомеостатических пределах, контролируется синцитием костных клеток. Для оценки активности этого обмена можно использовать метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В клинических условиях при почечной патологии подобный контроль позволит оценить эффективность и достаточность проводимого лечения, так как костные клетки являются крайне чувствительным индикатором.

**Ключевые слова:** минеральный обмен, хроническая болезнь почек, обмен кальция, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, минеральная плотность костной ткани.

### ABSTRACT

**THE PURPOSE:** based on our data and literature evaluation to identify the main mechanisms of bone turnover and quantify the participation of each of them in the redistribution of minerals between the bone and the circulating fluids. **RESULTS.** Based on our model, the calculated amount of calcium in the osteoclast that exists in a constant state of remodeling exchange is  $\approx 24,6$  g which equals 4.5% of its weight in the skeleton. The amount present in the exchanges between the surfaces of the skeleton and circulating liquids is  $\approx 6$  g or 1.1%, respectively, and in the remodeling process of the osteocyte –  $\approx 57,9$  g or 16.5%, respectively. **DISCUSSION:** This huge mass of mineral matrix in a state of constant exchange, which provides “instant” correction of mineral ions (calcium, phosphate) in the blood, thus preserving the concentration levels within homeostatic limits, is controlled by syncytium bone cells. Dual-energy x-ray absorptiometry can be used as a method to assess the activity of the exchange. In the clinical setting of renal pathology, such control will assess the effectiveness and adequacy of the treatment, as the bone cells are an extremely sensitive indicator.

**Key words:** mineral metabolism, chronic kidney disease, calcium metabolism, dual-energy X-ray absorptiometry, bone mineral density.

### ВВЕДЕНИЕ

По мере развития хронической болезни почек нарастают клинические проявления системных элементов ее патогенеза [1–3], в том числе отклонение параметров минерального обмена между костью и

циркулирующими жидкостями [2–5]. Клинически это проявляется сдвигом величины гуморальных показателей за пределы физиологических границ, формированием морфофункциональных аномалий в структуре скелета и кальцификацией сосудов [2, 6]. Для клинического описания этих сдвигов предложен термин «Хроническая болезнь почек – Минеральные и костные нарушения» [5, 7].

Аврунин А.С. 195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, д. 8. РосНИИТО им. Р.Р. Вредена. Тел.: (812) 550 95 21, E-mail: a\_avrunin@mail.ru

Его появление подчеркивает большое внимание специалистов к проблеме [5–7]. Однако патогенетическое обоснование роли различных механизмов в формировании этих сдвигов [5–7] не в полной мере соответствует уровню наших знаний о физиологических основах минерального обмена [8–11].

За последние 20 лет существенно детализирована роль не только паратгормона [12], фактора роста фибробластов 23 [13], витамина D [14, 15] и влияния этих гормонов на развитие различных структурно-метаболических отклонений, возникающих в пространстве скелета [16–22], но и установлено, что именно остеоцит является клеткой-мишенью для системных регуляторов, так как имеет рецепторы, в том числе, к витамину D [23] и паратгормону [24, 25]. Кроме того, эта клетка обладает эндокринной функцией, синтезируя фактор роста фибробластов 23 – гормон, регулирующий обмен фосфатов на уровне всего организма [26–28].

Установлено, что на тканевом уровне остеоцит не только контролирует синтетическую функцию остеобластов и резорбтивную остеокластов, но и сам непосредственно участвует в формировании и деструкции костной ткани на границе лакунарно-канальцевой системы [8, 9]. При этом показана возможность «мгновенной» коррекции отклонений содержания кальция в крови движением  $\text{Ca}^{2+}$  в и из костей, без активации остеокластно-osteобластного ремоделирования (OOR) [11, 30–32], которому ранее отводили ведущую роль в поддержании параметров минерального гомеостаза [8, 33]. Однако в настоящее время акценты сместились, и все больше внимания уделяется роли остеоцитов [31, 34–36], что позволяет выделить следующие механизмы минерального обмена:

1. OOR [37, 38];
2. минеральный обмен между поверхностями кости и циркулирующими жидкостями [8, 9, 36];
3. остеоцитарное ремоделирование [31, 39–42].

Высокая клинико-патогенетическая значимость действия этих механизмов при хронической болезни почек определяется их способностью относительно быстро (месяцы) реорганизовать архитектуру скелета [6, 23–25, 29, 36, 37, 39–42], и именно результаты этой реорганизации при поражении почек и ограничены термином «Хроническая болезнь почек – Минеральные и костные нарушения». Однако до настоящего времени количественно не оценен вклад каждого из них в поддержание параметров минерального обмена не только при патологии почек, но и в физиологических условиях. Дискуссия по этой проблеме продолжается [30, 43–46].

Цель: на основании собственных данных и анализа литературы выделить основные физиологические механизмы минерального обмена между костью и циркулирующими жидкостями и путем расчетного моделирования количественно охарактеризовать участие каждого из них.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

OOR характеризуется первоначально резорбцией костной ткани остеокластами и последующим отложением в этой зоне новой костной ткани остеобластами. Количественная оценка роли OOR в минеральном обмене проведена ниже с учетом следующих фактов [47]:

1. объем одной ремоделирующей единицы<sup>1</sup> составляет  $0,05 \text{ мм}^3$  [37];
2. у взрослого человека в течение года формируется около 3 млн единиц OOR и 1 млн функционирует в скелете одновременно [37].

Исходя из изложенного, общий объем, занимаемый одновременно функционирующими единицами OOR, составляет:  $0,05 \text{ мм}^3 \times 1000000 = 50000 \text{ мм}^3$ .

Учитывая, что в костной ткани объем минеральной и органической фаз занимает по  $\approx 40\%$ , а остальной – вода [48], суммарный объем минерала в зоне OOR:  $50000 \text{ мм}^3 \times 0,4 = 20000 \text{ мм}^3$  или  $20 \text{ см}^3$ .

При определении массы кальция мы исходим из того, что в области OOR структура минерала ближе к гидроксиапатиту ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) с удельным весом  $3,16 \text{ г/см}^3$  [49]. Отсюда масса минерала:  $20 \text{ см}^3 \times 3,16 \text{ г/см}^3 = 63,2 \text{ г}$ , а доля кальция в ней согласно химической формуле гидроксиапатита:  $401/1029 \times 100 = 39\%$ . Следовательно, суммарная масса кальция, находящегося в состоянии постоянного обмена в зоне OOR:  $63,2 \text{ г} \times 0,39 = 24,6 \text{ г}$ .

При оценке роли OOR в поддержании параметров минерального гомеостаза необходимо учитывать не только вычисленную выше значительную массу минерала, находящегося в состоянии постоянного обмена, но и тот факт, что это относительно медленный процесс. Например, в физиологических условиях в губчатом веществе подвздошной кости фаза резорбции длится  $\approx 42$  сут, а в компактном –  $\approx 27$  сут. Фаза отложения костной ткани продолжается более 25 сут в губчатом веществе и 35 сут в компактном. При этом под влиянием регуляторно-метаболических сдвигов

<sup>1</sup> Ремоделирующая единица или основная многоклеточная единица ремоделирования кости – морфофункциональный термин, характеризующий следующую последовательность процессов на тканевом уровне: активации клеток – резорбция ткани остеокластами – формирование ткани остеобластами; этот процесс обеспечивает замену  $\approx 0,05 \text{ мм}^3$  старой костной ткани на вновь синтезированную и длится несколько месяцев [50].

длительность последней фазы может существенно увеличиваться. Например, в пременопаузальном периоде у здоровых женщин она составляет  $\approx 95$  сут [51–54]. Таким образом, логично утверждать, что ООР не может обеспечить требуемую поддержку параметров минерального гомеостаза путем «мгновенного» изменения обмена минералов между кровью и костными структурами. Этот механизм, по-видимому, обеспечивает фоновый медленный обмен, способствуя поддержанию физиологически необходимых трендовых изменений среднего уровня минеральных элементов в крови.

**Минеральный обмен между поверхностями кости и циркулирующими жидкостями** детально описан в классических исследованиях R.E Rowland [36], использовавшего автордиографические и микрорентгенографические методы. Автор в эксперименте показал, что максимальная концентрация  $\text{Ca}^{+2}$  в зоне не растущих, высоко минерализованных поверхностей Гаверсовых и Фольксмановских каналов, а также трабекул у собак достигается уже через 20 ч после введения изотопа, а у кроликов через 2 ч. Затем в процессе минерального обмена происходит вымывание изотопа. Таким образом, установлены два биологически важных факта: во-первых, полупериод быстрого обмена кальция между поверхностными структурами кости и циркулирующими жидкостями зависит от вида животного и, во-вторых, он составляет меньше суток. При расчете массы этого быстро обмениваемого кальция R.E Rowland [36] учитывал, что отмеченные выше поверхности имеют суммарную площадь  $\approx 12 \text{ м}^2$  и глубину обменного слоя  $\approx 2000 \text{ \AA}$ . На этом основании вычисленная им масса обмениваемого кальция составила 5–6,5 г [36].

По нашему мнению, этот процесс контролируется клетками, выстилающими поверхности кости. Косвенным подтверждением этого является тот факт, что отложение радиоактивного кальция не происходит в зоне остеоидного слоя, расположенного между этими клетками и костным матриксом [55]. Вновь поступивший радиоактивный  $\text{Ca}^{2+}$  включается только в минеральные структуры последнего. Другими словами, с одной стороны, клетки, выстилающие поверхность кости, «не разрешают» формирование минеральных компонентов в остеоидном слое, а с другой – инициируют высокую обменную активность на поверхности расположенного под ним минерального матрикса. Это, по-видимому, связано не только с клеточным контролем состава органического матрикса [56], образующего остеоидный слой, но и вымыванием кальция, которое происходит также под контро-

лем этих клеток. Согласно «цитратной теории» У. Ньюмана и М. Ньюмана [57], костные клетки в *in vivo* условиях выделяют лимонную кислоту, которая формирует на поверхности минералов комплексы с ионами кальция, тем самым обеспечивая их перенос в циркуляцию. В развитие этой концепции G. Nichols и P. Rogers [58] показали, что костные клетки продуцируют также значительное количество молочной кислоты, выполняющей ту же функцию, причем паратгормон регулирует продукцию обеих кислот.

**Остеоцитарное ремоделирование** – процесс фазовой смены морфофункционального состояния остеоцитов детализирован в классических электронно-микроскопических исследованиях С.А. Вод и Е. Ауил [39–41]. Авторы выделили 4 типа состояния клеток:

- маленькие остеоциты в метаболически низкоактивном состоянии;
- увеличенные остеоциты с преимущественно остеолитической активностью; контур их лакун шероховатый и нерегулярный; остеоциты окружены оболочкой, имеющей хлопьевидную структуру и толщину до  $0,67 \text{ м}$ ; мембрана клеток имеет глубокие складки и микроворсинки; авторы назвали клетки «*остеоцитами остеокластического типа*» (*des osteocytes ... aspect osteoclastique*);
- увеличенные остеоциты с остеосинтетической активностью, лакуны с непрерывным, гладким контуром; клетки отделены от края гомогенной или мелкозернистой оболочкой толщиной от  $0,17 \text{ м}$  до  $0,30 \text{ м}$ ; их цитоплазматическая мембрана имеет ровный или слегка волнистый контур; авторы назвали эти клетки «*остеоцитами остеобластического типа*» (*des osteocytes ... aspect osteoblastique*);
- пустые лакуны, соответствующие погибшим клеткам.

По мнению С.А. Вод и Е. Ауил [39–41] и других исследователей [8, 9, 29, 31], остеоциты осуществляют ремоделирование перинуклеарного вещества, т.е. прямо влияют на минеральный обмен костной ткани. Возникает вопрос, какая масса кальция находится в состоянии постоянного обмена при участии этого механизма.

При проведении расчетов мы исходили из того, что площадь поверхности лакунарно-канальцевой системы скелета взрослого мужчины составляет  $\approx 1200 \text{ м}^2$  [59], а глубина обменного слоя, как отмечено выше,  $2000 \text{ \AA}$  [36] или  $2 \times 10^{-5} \text{ см}$ . Тогда объем костного матрикса:  $1200 \times 10^4 \text{ см}^2 \times 2 \times 10^{-5} \text{ см} = 240 \text{ см}^3$ , а учитывая, что минеральная фаза занимает  $\approx 40\%$  костной ткани [48], рассчитываем объем минерала:  $240 \text{ см}^3 \times 0,4 = 96,0 \text{ см}^3$ . По наше-

**Расчетная доля участия основных механизмов тканевого уровня в перераспределении минералов между костью и циркулирующими жидкостями**

Наименование механизма	Масса минерала		Масса кальция	
	постоянно обменивается (г)	доля массы минерала скелета (%)	постоянно обменивается (г)	доля от массы кальция скелета (%)
ООР	63,2	3,0	24,6	4,5
Обмен между поверхностями скелета и циркулирующими жидкостями	23,1	1,1	6,0	1,1
Остеоцитарное ремоделирование	222,7	10,6	57,9	10,6
Суммарно	309,0	14,7	88,5	16,2

му мнению, в зоне постоянного обмена структура минерального компонента ближе к аморфному фосфату кальция, т.е.  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  – дикальций фосфат дигидрат (брушит) с удельным весом 2,32 г/см<sup>3</sup> [49]. Отсюда масса минерала: 96 см<sup>3</sup> × 2,32 г/см<sup>3</sup> = 222,7 г, в котором доля кальция, согласно химической формуле, составляет:  $41/157 \times 100 = 26\%$  и значит масса быстро обмениваемого кальция: 222,7 г × 0,26 = 57,9 г.

*Суммарная доля кальция скелета, находящегося в состоянии постоянного обмена, рассчитана исходя из того, что объем костной ткани составляет в среднем 2,27 л [60] или  $2,27 \times 1000 \text{ см}^3 = 2270 \text{ см}^3$ , в котором объем минерала занимает:  $2270 \text{ см}^3 \times 0,4 = 908 \text{ см}^3$ . Отсюда масса минерала:  $908 \text{ см}^3 \times 2,32 \text{ г/см}^3 = 2106,56 \text{ г}$ , а масса кальция:  $2106,56 \text{ г} \times 0,26 = 547,7 \text{ г}$ . Согласно представленным выше данным, в процессе ООР постоянно обменивается  $\approx 24,6 \text{ г}$  кальция, при*

обмене между костными поверхностями и циркулирующими жидкостями –  $\approx 6 \text{ г}$  и путем остеоцитарного ремоделирования –  $\approx 57,9 \text{ г}$ . Суммарно это составляет 88,5 г.

Таким образом, расчетная доля кальция скелета, находящегося в состоянии постоянного обмена:  $88,5 \text{ г} : 547,7 \text{ г} \times 100 = 16,2\%$  (результаты вычислений суммированы в таблице). Эти данные существенно превышают общепринятые 5–6 г [36] и поэтому требуют краткого рассмотрения субклеточных механизмов, лежащих в основе этого обмена.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

*Поступление кальция в костную ткань* происходит путем энергонезависимой парацеллюлярной диффузии  $\text{Ca}^{2+}$  из кровеносных сосудов в межклеточную жидкость кости. Это вызвано высоким градиентом концентрации кальция между плазмой крови и межклеточной жидкостью – 1,5 мМ/л и 0,5

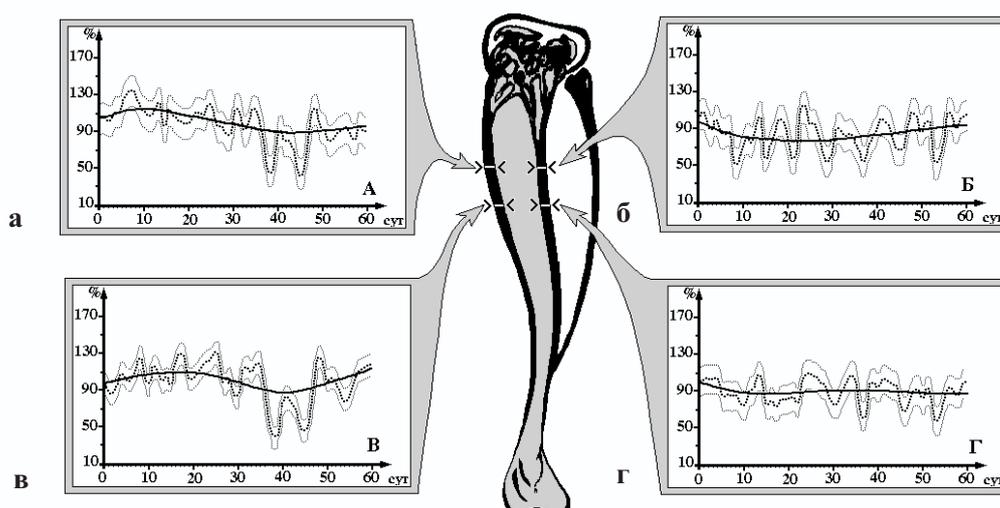


Рис. 1. Результаты статистического математического моделирования динамики минеральной плотности кортикального слоя интактной правой большеберцовой кости [79].

а – участок I (передний); б – участок I (задний); в – участок II (передний); г – участок II (задний).

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы; по вертикальной оси – минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

— — — — — тренд (параметры модели  $p=0,0001$ );

- - - - - сглаживание сплайнами с параметрами модели  $p=0,7$ ;

· · · · · полуширина доверительной полосы ( $1,96 \times \sigma$ );

>—< — участок исследования.

мМ/л соответственно. Данная разница является движущей силой, определяющей кинетику пассивной, ненасыщаемой диффузии направленных потоков  $\text{Ca}^{2+}$  вдоль электрохимических и химических градиентов [30, 45, 57]. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  первоначально мигрируют из кровеносных сосудов в окружающую их соединительную ткань и достигают слоя клеток, выстилающих кость. Между последними имеются пространства шириной  $\approx 2$  нм. Эти заполненные микрофибриллами пространства пропускают ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , которые затем пересекают расположенный под клетками остеонный слой толщиной 3–4  $\mu\text{м}$  и проникают через открытия канальцев в межклеточную жидкость лакунарно-канальцевой системы. Средняя плотность этих открытий находится в пределах от 9,4 до 12,6 на 100  $\mu\text{м}^2$  [44, 61, 62]. По сути, эта направленная диффузия ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из крови в кость, представляет собой постоянную фильтрацию  $\text{Ca}^{2+}$  плазмы крови через костные структуры. Ярким подтверждением данного феномена являются высокая скорость удаления радиоактивного  $\text{Ca}^{2+}$  из кровотока и инкорпорация данного остеотропного маркера в костной ткани.

**Выведение радиоактивного  $\text{Ca}^{2+}$  из кровотока** и его обмен с тканями организма детально изучены с использованием радиоактивных изотопов в середине XX века [63–69]. Установлено, что инкорпорация в зрелые костные структуры скелета этого остеотропного маркера, введенного парентерально

кроликам, в основном завершается через 1 ч после инъекции, а радиоактивность плазмы 10-кратно снижается в течение 24 ч. У собак большая часть изотопа фиксируется в скелете уже в течение первых 30 мин после инъекции [70].

**Энергозависимое трансцеллюлярное движение  $\text{Ca}^{2+}$  из кости в кровеносные сосуды** происходит против электрохимических и химических градиентов и обеспечивается синцитием костных клеток [30, 59, 62]. Остеоциты поглощают ионы  $\text{Ca}^{2+}$  из межклеточной жидкости и транспортируют их через щелевые соединения в направлении клеток, выстилающих кость [30, 71]. Последние выделяют ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в межклеточное пространство на границе с кровеносными сосудами, создавая тем самым условия для поступления этих ионов в систему кровообращения. Другими словами – синцитий костных клеток имеет энергозависимую систему транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  со специфической полярностью. Одним из экспериментальных доказательств правомочности данной схемы является подавление *in vitro* транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  цианидами, а также отсутствие его в кости с мертвыми клетками [30].

Согласно результатам морфологических исследований, в основе описанной выше полярности трансцеллюлярного движения  $\text{Ca}^{2+}$  лежат особенности структурной организации синцития костных клеток. В первую очередь, это асимметричное распределение цитоплазматических отростков остеоцитов. С

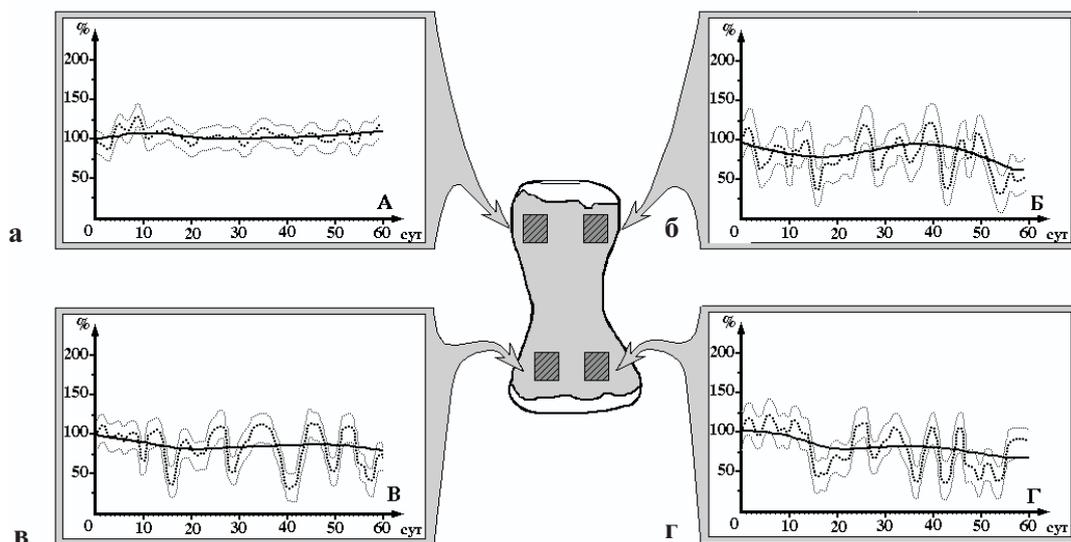


Рис. 2. Результаты статистического математического моделирования динамики минеральной плотности костной ткани XI хвостового позвонка [79].

а – участок I (правый); б – участок I (левый); в – участок II (правый); г – участок II (левый).

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы; по вертикальной оси – минеральная плотность участка в % к дооперационному уровню.

- — — — — тренд (параметры модели  $p=0,0001$ );
- - - - - сглаживание сплайнами с параметрами модели  $p=0,7$ ;
- . - . - . полуширина доверительной полосы ( $1,96 \times \sigma$ );
- — — — — — участок исследования.

сосудистой стороны отростки, распространяющиеся к остеобlastам и контактирующие с ними, более многочисленны и намного длиннее, чем направляющиеся в противоположную сторону, к линии цемента [61, 71, 72]. Эта морфологическая асимметрия сопровождается функциональной асимметрией. Показано, что в ответ на механическую нагрузку движение  $\text{Ca}^{2+}$  от остеоцитов к остеобlastам более выражено, чем в противоположном направлении. Данный тип асимметричной коммуникации предполагает, что функциональная адаптация костных клеток хорошо скоординирована на морфологической основе [10, 43, 72, 73]. Способность перекачивать  $\text{Ca}^{2+}$  против большего градиента его концентрации обеспечивают механизмы, связанные с деятельностью  $\text{Ca}^{2+}$ АТФазы [74].

**Клинико-патогенетическая роль механизмов обмена кальция между костными структурами и циркулирующими жидкостями.** Согласно вышеизложенному, ООР поддерживает средний (трендовый) уровень минеральных элементов в крови. «Мгновенную» коррекцию уровня кальция

обеспечивают остеоцитарное ремоделирование и обмен этого минерала между костными поверхностями и циркулирующими жидкостями. Суммарно эти два механизма контролируют растворение и отложение около  $6 \text{ г} + 57,9 \text{ г} = 63,9 \text{ г}$  кальция. Эта огромная величина подразумевает, что в процессе постоянной корректировки параметров гомеостаза минерализация скелета может существенно меняться. Следовательно, ее можно контролировать методами, используемыми в клинической и экспериментальной остеологии. Клиническая значимость подобного контроля несомненна, так как позволит оценить функциональное состояние синцития костных клеток (osteоцитов и остеобlastов) в зоне интереса. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в результатах проведенных нами ранее хронобиологических исследований [47, 75–84].

**Хронобиологические исследования минеральной плотности костной ткани** в эксперименте были проведены с использованием двух методов: микроденситометрии рентгенограмм и биохимического определения уровня минеральных фосфатов

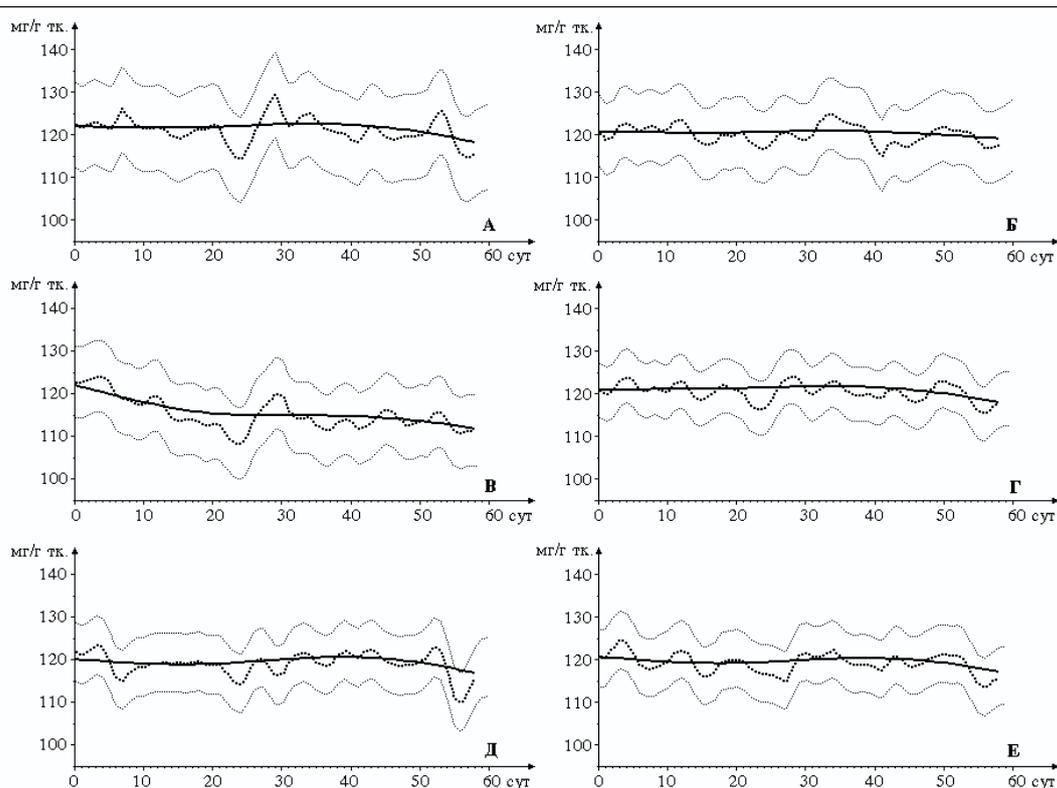


Рис. 3. Результаты статистического математического моделирования динамики уровня минеральных фосфатов после остеотомии правой бедренной кости у крыс [79].

а – правая плечевая кость; б – левая плечевая кость; в – правая бедренная кость; г – левая бедренная кость; д – правая большеберцовая кость; е – левая большеберцовая кость.

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы; по вертикальной оси – мг фосфатов в 1 г костной ткани.

————— – тренд (параметры модели  $p=0,0001$ );

----- – сглаживание сплайнами с параметрами модели  $p=0,5$ ;

- - - - - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \times \sigma$ ).

в костной ткани. В результате установлено, что минеральная плотность колеблется с циркаседельной (околонедельной) периодичностью [79]. Как видно из графиков (рис. 1–3) за околонедельный интервал амплитуда колебаний достигает значений доли обменного кальция, рассчитанной выше.

Представленные экспериментальные данные косвенно подтверждают высказанную гипотезу о том, что в результате быстрого обмена происходят существенные изменения минеральной плотности скелета. Однако, учитывая отмеченный выше факт, что особенности минерального обмена зависят от биологического вида и изучаемого объекта, мы исследовали добровольцев (ежедневно в течение 30 сут), используя неинвазивный широко применяемый в клинической практике метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рис. 4) [47, 76, 80–84].

Установлено, что у практически здоровых лиц (добровольцев) минеральная плотность также меняется с околонедельной периодичностью. Этот вывод сделан по результатам исследования 10 зон интереса в области поясничного отдела позвоночника, 12 зон интереса в проксимальном отделе бедра и 18 зон интереса в дистальном отделе предплечья

у каждого добровольца [47, 76, 80–84]. Показано, что размах колебаний у одного из них в среднем составил 9,9% проекционной минеральной плотности костной ткани, а у второго – 8,7%. Эти данные согласуются с результатами расчетного моделирования обмена кальция, приведенными выше. В этой связи возникает вопрос о физиологических основах возникновения подобных колебаний.

**Физиологические основы возникновения краткосрочных колебаний минеральной плотности костной ткани.** Колебательные изменения минеральной плотности подразумевают, что в исследованных участках попеременно происходит то преобладание вымывания минерала, то отложения, и наоборот. По сути, эти изменения отражают действие закона перемежающейся активности, сформулированного Г.Н. Крыжановским [85, 86]. Согласно ему, во время выполнения физиологической функции происходит постоянное включение и выключение работающих структур, осуществляемое механизмами ауторегуляции по достижении какого-то критического уровня выполненной работы. Закон имеет существенное значение для сохранения нормального состояния и поддержания

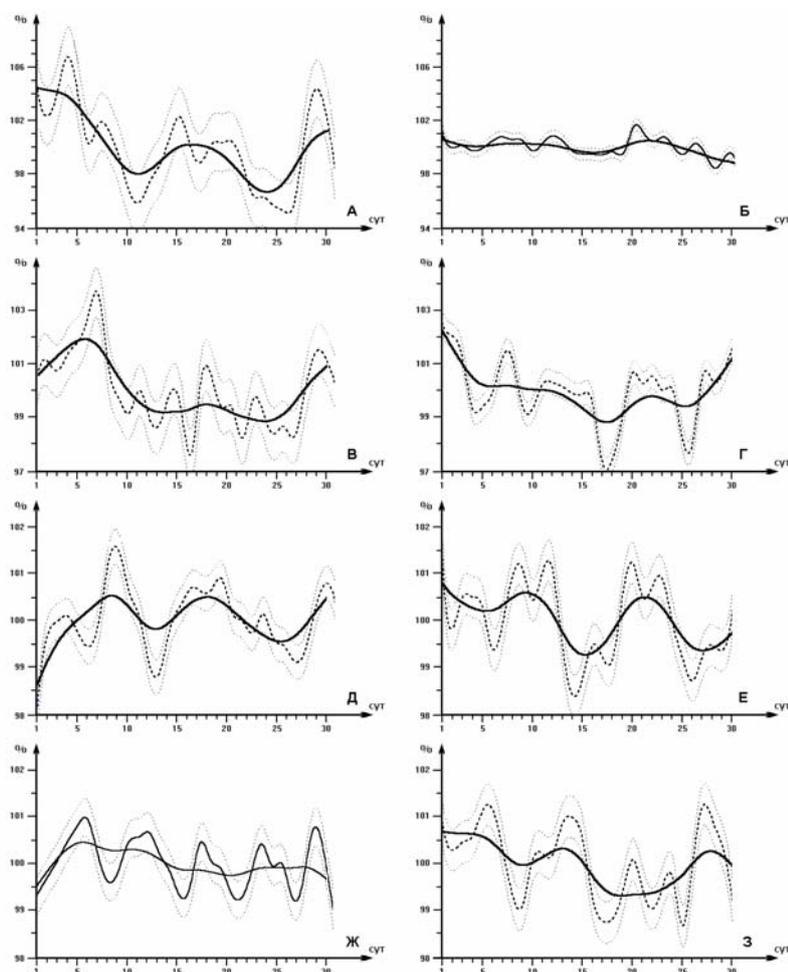


Рис. 4. Примеры графического изображения биоритмов выделенных в результате статистического математического моделирования данных динамического исследования проекционной минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [83]. По вертикальной оси – значения проекционной минеральной плотности в %, по горизонтальной – срок от момента первого исследования.

— — — — — колебательная кривая с параметрами модели  $r=0,9$ ;  
 - - - - - полуширина доверительной полосы ( $1,96 \times \sigma$ );  
 ————— трендовые изменения показателя с параметрами модели  $r=0,1$ .  
 а, в, д, ж – доброволец 1;  
 б, г, е, з – доброволец 2;  
 а, б – зона левой внутренней камеры;  
 в, г – зона правой внутренней камеры;  
 д, е – зона левого проксимального диафиза;  
 ж, з – зона правого проксимального диафиза.

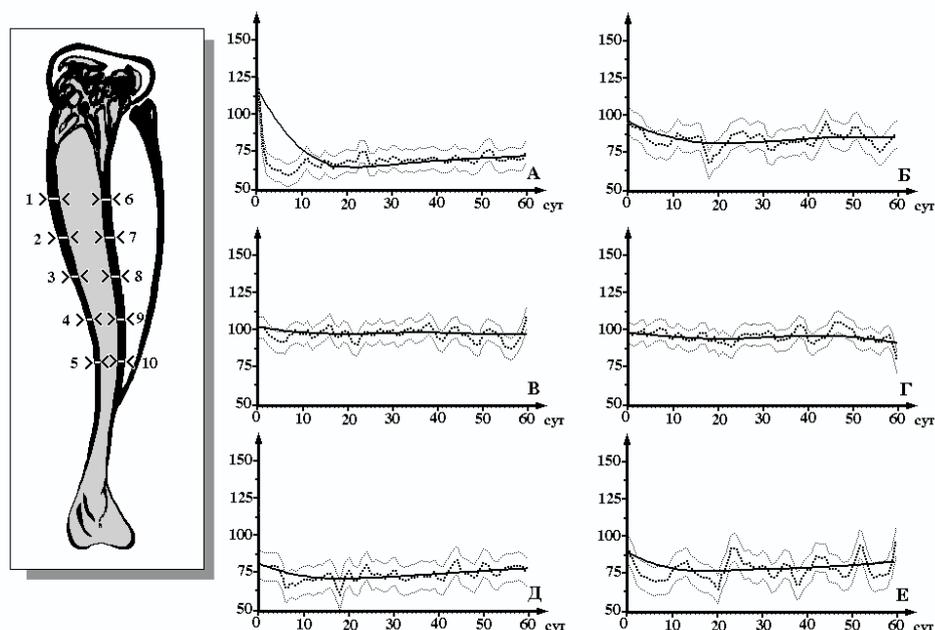


Рис. 5. Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии минеральной плотности участков правой большеберцовой кости [79]

По горизонтальной оси – время, прошедшее с момента травмы;

по вертикальной оси – степень асимметрии (в %).

Соотношение минеральной плотности участков: а – участков 1 и 6; б – участков 4 и 9; в – участков 4 и 5; г – участков 2 и 3; д – участков 2 и 5; е – участков 3 и 7.

— — — — — тренд (параметры математической модели  $p=0,0001$ );

— — — — — сглаживание сплайнами (параметры математической модели  $p=0,7$ );

· · · · · полуширина доверительной полосы ( $1,96 \sigma$ );

—>< — участок исследования.

динамического гомеостаза клеток и работающего органа в целом. Особое значение он приобретает в условиях усиленной функциональной нагрузки. Если бы структуры не функционировали в соответствии с этим законом, они не могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал при длительной интенсивной нагрузке, что приводило бы к истощению резервных возможностей, энергетическому и пластическому дефициту клеточных структур и, в конечном итоге, к дистрофии и прогрессирующему снижению уровня функциональной активности ткани, органа и т.п.

Этот закон предполагает не только колебательные изменения минеральной плотности в каждой точке скелета, но и асимметрию параметров обмена между этими точками. Т.е. если в одном участке скелета происходит отложение минерала, то в другом – его вымывание. Наши исследования подтвердили данную гипотезу (рис. 5) [87].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно представленным данным, доля постоянно обмениваемого минерала составляет 14,7%, а кальция – 16,2% от их массы в скелета. С клиничко-патогенетических позиций крайне важно,

что, во-первых, что эта огромная масса обеспечивает в процессе тканевого обмена «мгновенную» коррекцию уровня минеральных ионов (кальций, фосфаты) в крови, сохраняя значения их концентрации в гомеостатических пределах. Во-вторых, этот обмен контролируется синцитием костных клеток. Представленные в работе хронобиологические данные позволяют утверждать, что в клинической практике контроль функционального состояния костных клеток можно оценивать неинвазивно, проводя динамические исследования минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Не вызывает сомнения тот факт, что нарушения структуры костной ткани, нарастающие в процессе развития хронической болезни почек, патогенетически связаны с функционально-метаболическими сдвигами синцития костных клеток, развивающимися под влиянием различных регуляторов и метаболитов. Следовательно, при почечной патологии денситометрический контроль минеральной плотности в динамике позволит в клинических условиях неинвазивно оценивать эффективность и достаточность проводимого лечения, так как костные клетки являются крайне чувствительным

индикатором. На взгляд авторов этой работы, данное направление перспективно, однако требует дальнейших детальных исследований рассматриваемого методического подхода. Только после этого станет возможным использовать метод денситометрии для тестирования функционального состояния остецитов в клинической практике.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Williams ME. Chronic kidney disease/bone and mineral metabolism: the imperfect storm. *Seminars in Nephrology* 2009;29(2):97-104
- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Значимость цинакальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009;13(2):15-34
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379(14):165-180
- Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009;45(6):1161-1168
- Tanaka H, Komaba H, Koizumi M et al. Role of uremic toxins and oxidative stress in the development of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *J Renal Nutrition* 2012;22(1):98-101
- Barreto DV, de Barreto CF, de Carvalho AB et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1139-1150
- Sharon MM, Roudebush VA, Tilman BD. Клинические практические рекомендации по диагностике, оценке и костных нарушений при хронической болезни почек (МКН-ХБП). *Нефрология и диализ* 2011;13(1):8-13
- Аврунин АС, Паршин ЛК, Мельников БЕ. Критический анализ теории механостата. Часть II. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма. *Травматол ортопед России* 2013;1(67):127-137
- Аврунин АС, Паршин ЛК. Иерархическая организация механизмов обмена кальция между костью и кровью. *Морфология* 2013;143(1):76-84
- Adachi T, Aonuma Y, Ito S et al. Osteocyte calcium signaling response to bone matrix deformation. *J Biomech* 2009;42(15):2507-2512
- Feng JQ, Ward LM, Liu S et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006;38(11):1310-1315
- Malluche HH, Koszewski N, Monier-Faugere MC, Williams JP, Mawad H. Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *European Journal of Clinical Investigation* 2006;36(Suppl. 2):23-33
- Damasiewicz MJ, Toussaint ND, Polkinghorne KR. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: New insights and clinical implications. *Nephrology* 2011;16:261-268
- Волков ММ, Каюков ИГ, Смирнов АВ. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция. *Нефрология* 2010;14(1):91-103
- Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2010;21:375-384
- Moorthi RN, Moe SM. CKD—Mineral and Bone Disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58(6):1022-1036
- Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтярева ОА, Шевакова ЕВ. Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2008;12(3):18-23
- Волков ММ, Добронравов ВА, Ларионова ВИ, Глазков ПВ. Факторы, ассоциированные со снижением минеральной плотности костей различных отделов скелета у больных на гемодиализе. *Нефрология* 2007;11(2):50-54
- Волков ММ, Смирнов АВ. Рентгенологическая оценка кальцификации брюшной аорты у больных с хронической болезнью почек, получающих гемодиализ: частота выявления и ассоциированные факторы. *Нефрология* 2010;14(3):37-45
- Волков ММ. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1-5 стадий. *Нефрология* 2009;13(3):49-51
- Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ, Макарова ИН, Крупоккина ИГ. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006;10(4):31-36
- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона у больных с хронической болезнью почек: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009;13(1):30-33
- Lieben L, Carmeliet G. Vitamin D signaling in osteocytes: Effects on bone and mineral homeostasis. *Bone* 2013;54:237-243
- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013;54:250-257
- Rhee Y, Bivi N, Farrow E, Lezcano V, Plotkin LI, White KE, Bellido T. Parathyroid hormone receptor signaling in osteocytes increases the expression of fibroblast growth factor-23 in vitro and in vivo. *Bone* 2011;49:636-643
- Fukumoto S, Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism—Unique biological characteristics of FGF23. *Bone* 2007;40:1190-1195
- Fukumoto S. The role of bone in phosphate metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2009;310:63-70
- Fukumoto S, Martin TJ. Bone as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2009;20(5):230-236
- Bonewald LF. The Amazing osteocyte. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011;26(2):229-238
- Marenzana M, Shipley AM, Squitiero P et al. Bone as an ion exchange organ: Evidence for instantaneous cell-dependent calcium efflux from bone not due to resorption. *Bone* 2005;37(4):545-554
- Feng JQ, Ye L, Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18(4):285-291
- Jowsey J, Riggs BL. Mineral metabolism in osteocytes. *Mayo Clin Proc* 1964;39(7):480-484
- Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ. Медицинские и околомедицинские причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. *Гений ортопед* 2009;(3):59-66
- Bonewald LF. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002;2(3):239-241
- Staub JF, Tracqui P, Brezillon P et al. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model. *Am J Physiol* 1988;254(1 Pt2):R134-R149
- Rowland RE. Exchangeable bone calcium. *Clinical Orthopaedics Related Research* 1966;(49):233-248
- Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (With insights from a new paradigm). *Bone* 1997;20(5):385-391
- Skerry TM. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008;473:117-123
- Baud CA. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta Anat* 1962;51:209-225
- Baud CA, Auil E. Osteocyte differential count in normal human alveolar bone. *Acta Anat* 1971;78(3):321-327
- Baud CA. Submicroscopic structure and functional aspects of the osteocyte. *Clin Orthop Relat Res* 1968;56:227-236
- Аврунин АС. Остеоцитарное ремоделирование. История вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. *Травматол ортопед России* 2012;1(63):128-134
- Adachi T, Aonuma Y, Taira K et al. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;389(3):495-500
- Parfitt AM. Progress in endocrinology and metabolism. The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV Parts: mechanisms of calcium transfer between

- blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. *Metabolism* 1976;25(7):809-844
45. Rubinacci A, Covini M, Bisogni C et al. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *AJP Endocrinol Metab* 2002;282(4):E851-E864
46. Talmage RV. A study of the effect of parathyroid hormone on bone remodeling and on calcium homeostasis. *Clin Orthop Relat Res* 1967;54:163-173
47. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Емельянов ВГ. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? *Гений ортопед* 2008;(1):41-49
48. Wang X, Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age. *Annals Biomedical Engineering* 2004;32(1):123-135
49. Данильченко СН. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения. *Вісник СумДУ. Серія Фізика, математика, механіка* 2007;(2):33-59
50. Frost HM, Jee WSS. Osteoporosis in 2000 ad: quo vadis? *J Musculoskelet Res* 2001;5(1):1-16
51. Burr DB, Martin RB. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. *Am J Anat* 1989;186(2):186-216
52. de Margerie E, Robin J-P, Verrier D et al. Assessing a relationship between bone microstructure and growth rate: a fluorescent labelling study in the king penguin chick (*Aptenodytes patagonicus*). *J Exp Biol* 2004;207(5):869-879
53. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* 2000;26(1):1-6
54. Dempster DW. *Ремоделирование кости*. В: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. БИНОМ, НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ, СПб., 2000;85-108
55. Cooper RR, Milgram JW, Robinson RA. Morphology of the osteon. *J Bone Joint Surg* 1966;48-A(7):1239-1271
56. Ingram RT, Yong-Koo Park, Clarke BL, Fitzpatrick LA. Age- and gender-related changes in the distribution of osteocalcin in the extracellular matrix of normal male and female bone. Possible involvement of osteocalcin in bone remodeling. *J Clin Invest* 1994;93(3):989-997
57. Ньюман У, Ньюман М. *Минеральный обмен кости*. Иностранная литература, М., 1961;269
58. Nichols G, Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. *Pediatrics* 1971;47(1)Part II: 211-228
59. Whitfield JF. Primary cilium – is it an osteocyte's strain-sensing flowmeter? *J Cell Biochem* 2003;89(2):233-237
60. Chairman WSSM, Cook J, Nasset ES et al. Человек. Медико-биологические данные. Доклад рабочей группы комитета МКРЗ по условному человеку. Медицина, М., 1977;423
61. Marotti G, Ferretti M, Muglia MA et al. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte on growing endosteal surface of rabbit tibiae. *Bone* 1992;13(5):363-368
62. Scarpac PJ, Neuman WF. The blood: bone disequilibrium. II. Evidence against the active accumulation of calcium or phosphate into the bone extracellular fluid. *Calcif Tiss Res* 1976;20(2):151-158
63. Aubert J-P, Bronner F, Richelle LJ. Quantitation of calcium metabolism. Theory. *J Clin Invest* 1963;42(6):885-897
64. Neuman WF, Terepka AR, Canas P, Triffitt JT. The cycling concept of exchange in bone. *Calc Tiss Res* 1968;2(3), 262-270
65. Tomlinson RWS, Wall M, Osborn SB, Anderson J. Radio-calcium studies in normal subjects. *Tiss Res* 1967;1:197-203
66. Bronner F, Aubert J-P. Bone metabolism and regulation of the blood calcium level in rats. *Am J Physiol* 1965;209(5):887-890
67. Bronner F, Lemaire R. Comparison of calcium kinetics in man and the rat. *Calc Tissue Res* 1969;3(3):238-248
68. Bronner F, Harris RS, Maletskos CJ, Benda CE. Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings. *J Clin Invest* 1956;35(1):78-88
69. Bronner F, Richelle LJ, Saville PD et al. Quantitation of calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis and in scoliosis. *J Clin Invest* 1963;42(6):898-905
70. Arnold JS, Jee WSS, Johnson K. Observations and quantitative radioautographic studies of calcium<sup>45</sup> deposited in vivo in forming haversian systems and old bone of rabbit. *Am J Anat* 1956;99(2):291-313
71. Palumbo C, Palazzini S, Zaffe D, Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat* 1990;137(4):350-358
72. Bonewald LF. Generation and function of osteocyte dendritic processes. *J Musculoskelet Neuron Interact* 2005;5(4):321-324
73. Adachi T, Aonuma Y, Tanaka M et al. Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: Differences in cell process and cell body. *J Biomech* 2009;42(12):1989-1995
74. Strehler EE, Treiman M. Calcium pumps of plasma membrane and cell interior. *Curr Mol Med* 2004;4(3):323-335
75. Аврунин АС, Корнилов НВ. Обмен фосфатов минерального матрикса интактных костей после единичных и множественных переломов. *Бюл эксперим медицины* 1992;(3):322-324
76. Корнилов НВ, Аврунин АС, Синюкова ИВ, Каземирский ВЕ. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. *Вестник травматол ортопед им НН Приорова* 1999;(4):52-56.
77. Аврунин АС, Корнилов НВ, Суханов АВ, Паршин ВА. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности. *Морфология* 1999; 116(6):48-54
78. Аврунин АС, Корнилов НВ, Иоффе ИД, Емельянов ВГ. Параметры метаболизма минерального матрикса костной ткани. *Остеопороз и остеопатии* 2000;(4):2-4
79. Корнилов НВ, Аврунин АС. *Адаптационные процессы в костных органах*. СПб., МОРСАР АВ, 2001, 296
80. Аврунин АС, Корнилов НВ. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза. *Гений ортопед* 2002;(2):123-128
81. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Емельянов ВГ. Неинвазивный клинический метод оценки остеопороза ремоделирования. Новые возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Ортопед травматол* 2008;(2):67-74
82. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ, Емельянов ВГ. Позволяет ли метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявить быстрые колебания проекционной минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника? *Вестник травматол ортопед им НН Приорова* 2008;(3):47-52
83. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ. Динамическая оценка остеопороза ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода. *Морфология* 2009; 135(2):66-73
84. Аврунин АС, Тихилов РМ, Шубняков ИИ и др. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА при индивидуальной диагностике остеопороза и мониторинге состояния скелета по дистальному отделу предплечья (предварительные рекомендации). *Ортопед травматол* 2009;(1):49-56
85. Крыжановский ГН. *Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов*. В: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. Медицина, М., 1973;20-34
86. Крыжановский ГН. *Расстройство нервной регуляции*. В: Патология нервной регуляции функций. Медицина, М., 1987;5-42
87. Аврунин АС, Корнилов НВ. Асимметрия параметров – основа структуры пространственно-временной организации функций. *Морфология* 2000;(117)2:80-85

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.05.2013 г.  
Принята в печать 28.11.2013 г.