

А. С. Аврунин¹, А. А. Докторов²

ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОК ОСТЕОЦИТАРНОЙ ЛИНИИ ИЗ КОСТЕЙ, ОБРАЗОВАВШИХСЯ НА МЕСТЕ ХРЯЩА (ДЛИННЫЕ ТРУБЧАТЫЕ КОСТИ) И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (КОСТИ ЧЕРЕПА)

¹ Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена; ² отдел биомедицинских технологий (зав. — чл.-кор. РАН проф. В. В. Банин), Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений

Цель работы — анализ данных литературы с учетом результатов собственных исследований, позволяющий ответить на вопрос — относятся ли остеокиты костной ткани, развившейся на месте соединительной ткани или хряща, к одной или к разным линиям. Установлены различия между клетками остеокитарной линии костей, возникших в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения по: 1) величине механического сигнала, инициирующего развитие процесса механотрансдукции; 2) характеру связи между величиной механического сигнала, инициирующего реорганизацию архитектуры костных структур, и запасом их прочности; в интрамембранозно сформированных костях значительно меньший механический сигнал вызывает больший прирост запаса прочности; 3) биологической активности костных структур; костные фрагменты из интрамембранозно сформированных тканей более оптимальны для трансплантации; 4) характеристикам экспрессии функциональных маркеров костных клеток на разных этапах их дифференцировки; 5) характеру реакции костных клеток на механическую нагрузку; 6) чувствительности костных клеток к одному из регуляторов процесса механотрансдукции (PGI₂); 7) характеру функционирования остеокитов во время лактации. Эти различия отражают функциональные требования к костям скелета — опорная функция у костей конечностей и формообразование и защита у костей свода черепа. Из этого следует, что нельзя переносить результаты исследований, проведенные на костях свода черепа, на весь скелет в целом.

Ключевые слова: хрящевое окостенение, интрамембранозное окостенение, остеокит, остеобласт

Структура скелета на всех уровнях его иерархической организации в каждый момент жизни индивидуума детерминирована как действием генетических факторов, так и влиянием адаптационных механизмов [1–3, 24, 44]. Иначе говоря, взаимосвязь морфологии и биомеханики скелета, с одной стороны, определяется взаимодействием мутаций и естественного отбора (по Дарвину «выживание самого пригодного»), а с другой — причинно-следственным морфогенезом (закон J. Wolff, теория механостата) [23, 24, 39, 40, 42, 44, 52]. Одновременное влияние этих двух составляющих лежит в основе наблюдаемого морфологического разнообразия костных элементов не только в разных участках скелета, но и в соседних локусах. Одним из проявлений этого разнообразия является структурно-функциональная варибельность остеокитов, что, по мнению Е. А. Cadena и М. Н. Schweitzer [14], относится к фундаментальным вопросам биологии костных структур.

В этой связи важно, что еще на этапе эмбрионального развития костные элементы формируются на основе генетически обусловленной модели дискретно организованного первичного скелета [34], т. е. костная ткань, развивающаяся на месте соединительной ткани (интрамембранозное окостенение) и хряща (хрящевое окостенение), относится к разным элементам этой модели и, следовательно, между клетками костных структур могут существовать тонкие генетически обусловленные различия, которые нивелируются структурно-функциональным разнообразием костной ткани и поэтому не могут быть определены в связи с методическими ограничениями морфологических методов ее исследования [9, 10].

В настоящее время доминируют представления, что интрамембранозное окостенение¹ и хря-

¹ Интрамембранозное окостенение (образование кости на месте соединительной ткани) — прямая дифференцировка мезенхимальных предшественников в остеобласты, происходя-

Сведения об авторах:

Аврунин Александр Самуэлевич (e-mail: info@rniito.org), Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, 195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, 8

Докторов Александр Альбертович (e-mail: doctorovaa@mail.ru), отдел биомедицинских технологий, Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, 117216, Москва, ул. Грина, 7, стр. 1

щевое окостенение¹ приводят к формированию одинаковых костных тканей. В этой связи показательно мнение А. Хэма и Д. Кормака [4], которые подчеркивают, что эти термины отражают лишь условия, в которых происходит оксификация, и не относятся к двум различным типам окостенения.² Однако в настоящее время появляются все больше фактов, ставящих под сомнение это утверждение.

Цель настоящей статьи — на основании данных литературы, с учетом результатов собственных исследований систематизировать морфофункциональные характеристики костной ткани, развивающейся на месте хряща и соединительной ткани. При этом мы исходили из того, что если в данных процессах участвуют различные линии клеток, то реализация генетической информации в ответ на один и тот же внешний сигнал будет различна. Такое предположение базируется на доминирующей роли генетических факторов в развитии скелета [7, 20, 34, 35, 40, 46]. Например, при исследовании близнецов показано, что величина максимальных костной массы и прочности костных структур приблизительно на 80% детерминированы генетически, а влияние механической нагрузки и других факторов, включая питание, существенно меньше и составляют только 20% [19, 30]. Другим примером являются результаты экспериментов на животных, проведенные J.E. Wergedal и соавт. [51], которые, изучая фенотипические характеристики костной массы и прочности середины диафиза бедренной кости, показали, что у мышей RF/J она имеет большие поперечное сечение, прочность и жесткость, чем у мышей NZB/B1NJ.

Одной из причин выявленных различий является более высокая скорость формирования костной ткани в области периоста диафиза и периостальной поверхности.

В этой связи необходимо подчеркнуть, что в настоящее время доминируют две основные и в некоторой степени конкурирующие концепции, рассматривающие влияние генетических и механических факторов на структурные и функцио-

нальные особенности перестройки скелета в процессе жизни организма.

Концепции, определяющие роль механических и немеханических факторов в развитии и формировании архитектуры скелета. Согласно теории механостата, адаптивная реорганизация архитектуры скелета путем моделирования и остеокласто-остеобластного ремоделирования возникает при отклонении величины деформаций костной ткани под влиянием механической нагрузки за пределы физиологических порогов. По мнению автора концепции Н.М. Frost [23–25], цель этой реорганизации — формирование запаса прочности, необходимого для выполнения повседневных локомоторных функций. Немеханические факторы модулируют величину этих порогов и/или развитие последующих реакций, контролируя, таким образом, уровень прочностных свойств. Однако, несмотря на общее признание концепции, Н.М. Frost через 40 лет после ее разработки отметил, что с позиций возраста, жизненного опыта и здравого смысла, оценивая роль биомеханических, гормональных, генетических и других факторов, необходимо ответить на два вопроса: почему мы терпим неудачу и как сделать лучше? [24]. Иными словами, по мнению автора теории механостата, клиническое использование данной концепции не принесло желаемых результатов.

Рассматривая эту проблему, С.О. Lovejoy и соавт. [35] отмечают, что низкая эффективность клинического использования теории механостата вызвана недопониманием роли генетических факторов, а также доминированием в XX в. универсального представления, что структура кости формируется соответственно закону J. Wolff, согласно которому кость способна, активируя неизвестные механизмы, преобразовывать изменения режимов нагрузки в отчетливую модификацию внутренней архитектоники и формировать однотипные вторичные изменения внешней структуры в соответствии с математическими законами. Как подчеркивают авторы, эти представления привели к популяризации обратной гипотезы, согласно которой форму кости можно использовать для реконструкции процессов, ее создавших, при условии, что «математические законы» известны, а последовательность этих процессов можно прямо вывести из исследований геометрии костных структур. При этом игнорируются анаболические аспекты экспрессии генов как «плохо изученные». В этой связи авторы подчеркивают, что в настоящее время о генетике скелета известно значительно больше, чем о «математических

щая, например, в ключице и некоторых костях черепа [41].

¹ Хрящевое окостенение — первоначально возникает хрящевая модель, затем замещающаяся минерализованной костной тканью, как, например, в длинных трубчатых костях [41].

² Хотя это представление сформулировано более 50 лет тому назад, оно и сейчас является доминирующим. Доказательством этого является широкое использование клеток костей свода черепа в экспериментах по тестированию эффектов различных препаратов и изучению процесса механотрансдукции. Авторы этих исследований считают клетки остеобластной линии из костей свода черепа тождественными клеткам остеобластной линии других частей скелета [43]. На этой основе они интерполируют результаты своих исследований на весь скелет в целом, что не совсем корректно.

законах», соответственно которым кости гипотетически себя моделируют.

Таким образом, существуют две основные парадигмы развития и формирования архитектуры скелета в соответствии с механическими нагрузками, возникающими при выполнении локомоторных функций [1, 3]. Одна — ставит в доминирующее положение генетические факторы и ее представителями являются С.О.Lovejoy и соавт. [35], согласно второй, сформулированной Н.Frost [26], — генетика создает только начальные условия. Учитывая изложенное, для ответа на поставленный в цели нашей работы вопрос были использованы следующие критерии: 1) величина механического сигнала, инициирующего в клетках остеобластной линии процесс механотрансдукции; 2) зависимость запаса прочности костных структур от величины механического сигнала, инициирующего процесс механотрансдукции; 3) синтез маркеров функциональной активности клеток остеобластной линии на разных этапах их дифференцировки; 4) реакция костных клеток на механическую нагрузку; 5) реакция клеток остеобластной линии на стимуляцию простагландинами (регуляторы процесса механотрансдукции); 6) особенности функционирования клеток остеобластной линии при изменении физиологического состояния организма.

Взаимосвязь уровня физиологических деформаций и запаса прочности костей образовавшихся в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения. Костные клетки, осуществляют механосенсорный контроль [6, 11, 16, 17, 37, 46] и при отклонении механического сигнала (величины деформаций) за пределы физиологического порога инициируют процесс механотрансдукции [12, 13, 28, 38, 45, 49]. В результате меняется резорбционно-синтетический баланс, приводящий к реорганизации архитектуры костных структур [8, 15, 29, 32, 33, 47] и изменению их прочностных свойств [31, 39, 50]. Это важно

в контексте рассматриваемой проблемы, так как, согласно данным S.C.F.Rawlinson и соавт. [43], максимальные деформации¹ при растяжении и/или сжатии *in vivo* в верхней части теменной кости в физиологических условиях не превышают 30 микродеформаций, в то время как на латеральной стороне середины диафиза локтевых костей максимальные продольные деформации, вызванные растяжением, составляют 1000 микродеформаций и сжатием на медиальной стороне (расчетные данные) — около 1300 микродеформаций. Следовательно, у одного и того же животного в одно и то же время величина деформаций в костях, образовавшихся на месте соединительной ткани (теменная кость) и хряща (локтевые кости), различается более чем в 30 раз. Объективно влияние выявленных различий можно оценить, как отмечено выше, только путем определения прочностных свойств этих костей.

Подобные исследования проведены J.Currey [18], который показал, что фрагменты теменных костей способны противостоять компрессионным деформациям в 1400 микродеформаций, т. е. более чем в 40 раз превышающим обычную физиологическую величину. В то же время, в длинных костях обычные физиологические деформации только в 3–4 раза меньше критических величин, при которых возникает перелом [18]. Другими словами, физиологический запас прочности костей, развившихся на месте соединительной ткани, примерно в 10 раз больше, чем возникших на месте хряща.

Представленные в настоящем разделе данные явно противоречат концепции механоста-

¹ Деформация — изменение размеров, вызванных нагрузкой. В работах по биомеханике принято выражать деформации в единицах микродеформаций, где 1000 микродеформаций — изменение размеров объекта на 0,1% его первоначальной длины, 10 000 микродеформаций — на 1% и 100 000 микродеформаций — на 10% [22].

Таблица 1

Характеристика обменных процессов в скелете в зависимости от механической нагрузки

Уровень механической нагрузки, единицы микродеформации			
Дофизиологический (0–50)	Физиологический (51–1500)	Повышенный (1501–3000)	Патологический (3001 и больше)
Резорбция больше формирования	Резорбция равна формированию	Формирование больше резорбции	Формирование больше резорбции
Увеличение ремоделирования	Показатели моделирования и ремоделирования гомеостатичны	Увеличение ремоделирования и моделирования	Максимальное увеличение ремоделирования и моделирования
Снижение моделирования			

Примечание. Пределы диапазона деформации предложены Н.Frost [25, 36].

та Н. Frost и теории «четырех окон» (табл. 1) [23, 27, 28, 36].

Согласно этой теории (см. табл. 1), деформации в пределах 50–1500 микродеформаций являются физиологическим диапазоном, при котором резорбция и синтез костной ткани находятся в равновесии. При снижении их величины за пределы нижней границы (50 микродеформаций) меняется баланс обмена костной ткани и начинает преобладать резорбция. Это касается и теменных костей, так как величина их деформаций в физиологических условиях не превышает 30 микродеформаций. Следовательно, согласно теории механостата, в этой зоне скелета должны преобладать процессы резорбции и снижаться прочностные свойства. Однако мы видим противоположный эффект: запас прочности этих костей не только необычайно высок, но и значительно выше, чем длинных костей скелета, у которых деформации находятся в пределах физиологических границ, т. е. можно говорить о несоответствии некоторых положений теории механостата перечисленным выше фактам. В то же время, если исходить из предположения, что клетки развившейся на месте хряща и интрамембранозно костной ткани относятся к разным линиям, и это связано с различной реализацией генетической информации в ответ на одно и то же внешнее воздействие, то данное несоответствие исчезает. Другими словами, они имеют разные пороги чувствительности к механическому сигналу и, соответственно, не одинаково отвечают на механический стимул. Если это допущение верно, то логично предположить, что костные структуры, ими сформированные, должны различаться не только по механическим, но и по биологическим свойствам.

Различия биологических свойств костной ткани, развившейся на месте хряща и интрамембранозно, проявляются при их использовании для трансплантации. Этот факт впервые отмечен в клинических исследованиях P. Tessier [48], а затем был многократно подтвержден. Показано, что трансплантаты, полученные из костей свода черепа, интегрируются существенно лучше, чем выделенные из костей других частей скелета. Эти различия были объяснены их неодинаковым происхождением (развитие на месте соединительной ткани и хряща) [55]. Такая разница в результатах трансплантации костной ткани, образовавшейся в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения, по нашему мнению, связана с особенностями их структурно-функциональной организации на молекулярном уровне. Из этого следует, что эта разница должна проявиться качественными и количественными различиями при определении

маркеров белкового синтеза на разных этапах дифференцировки клеток остеоцитарной линии.

Маркеры синтетической функции клеток остеоцитарной линии на разных этапах их дифференцировки в костной ткани, образовавшейся в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения. В преosteобластах этих видов кости наблюдаются различия в синтезе остеопонтина, коллагена I типа, фибронектина, Msx2. Остеобласты по-разному экспрессируют костный сиалопротеин, остеокальцин, остеопонтин, декорин, антиген E11. Различия между остеocyтами касаются только остеопонтина, экспрессия которого выражена значительно сильнее при хрящевом окостенении (табл. 2).

В контексте изложенного важно, что описанные различия наблюдаются не только между клетками, находящимися в процессе дифференцировки, но и остеocyтами, представляющими конечную фазу дифференцировки этой клеточной линии. Следовательно, остеocyты из костей, образованных на месте хряща и соединительной ткани, имеют фенотипические различия синтетической активности.

Исходя из того, что именно механический стимул инициирует дифференцировку клеток остеоцитарной линии [54], их пролиферацию и изменение регуляторно-синтетической активности [6, 11, 17, 40, 46], логично предположить, что клетки костной ткани, образовавшейся в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения, различаются по экспрессии маркеров процесса механотрансдукции.

Реакция клеток костной ткани, образованной в результате хрящевого и интрамембранозного окостенения, на механический стимул. S. C. F. Rawlinson и соавт. [43] подвергли теменные и плечевые кости крыс компрессионной циклической нагрузке *in vitro* с частотой 1 Гц в течение 10 мин в пределах 100 и 1000 микродеформаций и локтевые кости — 1000 микродеформаций растяжением латеральной поверхности (расчетные максимальные деформации на медиальной поверхности — 1300 микродеформаций). После нагрузки в среде культивирования теменных костей содержание 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ и простагландина E_2 существенно не менялось, а локтевых костей — увеличивалось — 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ на 28% и простагландина E_2 на 23%. Кроме этого, показано, что механическая нагрузка (100 и 1000 микродеформаций) теменной кости не вызывала прироста внутриклеточной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) в остеocyтах и остеобластах, в то время как в локтевой кости наблюдалось существен-

Таблица 2

**Маркеры синтетической функции костных клеток на разных этапах их дифференцировки
в процессе хрящевого (Х) и интрамембранозного (ИМ) окостенения, мРНК/белок**

Маркеры	Преостеобласты		Остеобласты		Остеоциты	
	Х	ИМ	Х	ИМ	Х	ИМ
<i>Внеклеточные матриксные белки</i>						
Костный сиалопротеин	—/—	±/±	++/++	±/±	+/+	±/±
Остеокальцин	±/±	—/—	++/++*	±/±	+/±	—/±
Остеопонтин	—/++	±/—	±/++	±/±	++/++	±/±
Коллаген тип I	+/±	±/++	++/++	++/++	±/±	±/±
Остеонектин	?/++	?/++	?/++*	?/++	?/++	?/++
Фибронектин	?/±	?/++	?/++	?/++	?/++	?/++
Тенасцин С	?/++	?/++	?/?	?/++	?/?	?/—
Декорин	+/?	+/?	++/++	+/?	+/?	+/?
Бигликан	+/?	+/?	+/+	+/?	+/?	+/?
<i>Мембранные протеины</i>						
Щелочная фосфатаза	?/++	++/++	++/++	++/++	?/—	?/—
РТН/РТНгР-R	+/++	++/++	++/±	++/?	—/?	+/?
Антиген Е11	?/?	?/?	++/++	?/—	++/++	?/++
<i>Секреторные белки</i>						
Osif 2 (периостин)	++/?	++/?	++/?	++/?	—/?	—/?
ТИМП	?/++	?/++	?/++	?/++	?/—	?/—
<i>Ключевые факторы транскрипции</i>						
Runx2/cbfa1	++/?	++/?	++/?	++/?	?/?	?/?
Osterix	—/?	±/?	++/?	++/?	++/?	?/?
Msx2	++/?	±/?	—/?	±/?	—/?	—/?
hXBP-1	?/++	?/++	?/++	?/++	?/—	?/—

Примечание. Таблица составлена на основе данных Т.А. Franz-Odenaal и соавт. [21]. hXBP-1 — X-связанный белок-1 человека; ТИМП — тканевой ингибитор металлопротеиназ; РТН/РТНгР-R — рецепторы паратгормона/паратгормон-родственного белка; * — отсутствует в кости человека; + — слабая экспрессия; ++ — отчетливо выраженная экспрессия; +/- — переменная экспрессия; — — экспрессия отсутствует; ? — данных нет.

ное увеличение активности этого фермента и в остеоцитах, и в остеобластах [43]. Таким образом, представленные данные позволяют утверждать — клетки остеобластной линии, формирующие костные структуры путем хрящевого и интрамембранозного окостенения, по-разному реагируют на одну и ту же величину механического сигнала. Известно, что при инициации механическим сигналом процесса механотрансдукции химические мессенджеры, подобные простагландину E_2 и простагландину I_2 , действуют как локальные сигнальные молекулы, преобразуя механические деформации в биохимический ответ [5]. Следовательно, логично предположить, что чувствительность клеток остеобластной линии из костей, образовавшихся различными механизмами окостенения, к действию этих регуляторов различна.

Чувствительность клеток остеобластной линии костной ткани, развившейся в результате интрамембранозного и хрящевого

окостенения, к действию простагландина I_2
оценивали по изменению активности Г-6-ФД в ответ на добавление экзогенного простагландина I_2 в среду культивирования [43]. Установлено, что в культуре теменных костей наибольшее увеличение активности Г-6-ФД происходило при концентрации простагландина I_2 10^{-7} М (в остеоцитах — на 73%, в остеобластах — на 109%). В локтевой кости стимуляция экзогенным простагландином I_2 вызвала линейное увеличение активности Г-6-ФД. Таким образом, показано, что клетки остеобластной линии костной ткани, развившейся на месте соединительной ткани и хряща, имеют различную чувствительность и по-разному отвечают на действие одного из регуляторов процесса механотрансдукции. Все приведенные выше данные позволяют предположить, что остеоциты из этих тканей должны различаться реакцией на изменение физиологического состояния организма, например, в условиях лактации. Это предположе-

ние связано с тем, что лактация ассоциирована с изменением гормонального баланса, увеличением потребности в кальции и сопровождается потерей костной массы, которая восстанавливается после прекращения лактации.

Особенности функциональной активности остеоцитов в тканях, образованных в результате хрящевого и интрамембранозного окостенения, в период лактации, детально исследовал J.J. Wysolmerski [53], используя различные электронно-микроскопические методы. Он обнаружил, что у лактирующих мышей по сравнению с небеременными размер лакун в большеберцовой кости был увеличен, в то время как в теменной кости этот феномен отсутствовал. Спустя 7 сут после окончания лактации, во время фазы восстановления, в большеберцовой кости размер лакун уменьшился до базового уровня — у небеременных мышей. Использование флюорохромной метки проявилось двойной маркировкой пространства лакун, что свидетельствует о формировании костной ткани в этих участках. Гистохимическая реакция и генетический анализ продемонстрировали, что лактация ассоциирована с обратимой активацией в остеocyтах костной ткани, развившейся на месте хряща, генов, типично связываемых с резорбцией кости остеокластами, в том числе, тартрат-резистентной кислой фосфатазы, катепсина К, карбоангидразы, металлопротеиназы матрикса 13 и некоторых субъединиц H^+ -АТФазы [53]. Таким образом, авторы продемонстрировали на морфогенетическом уровне различия функционирования остеоцитов, развившихся в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения, возникающие при физиологических изменениях организма в целом.

Заключение

Систематизация данных о развитии регуляторно-метаболических процессов в клетках остеocyтарной линии костной ткани, развившейся на месте хряща и интрамембранозно, показала, что между ними существуют различия в: величине механического сигнала, инициирующего развитие процесса механотрансдукции; характере связи между величиной механического сигнала, инициирующего реорганизацию архитектуры костных структур, и запасом их прочности; в интрамембранозно сформированных костях значительно меньший механический сигнал вызывает значительно больший прирост запаса прочности; в биологической активности костных структур; костные фрагменты из интрамембранозно сформированных тканей более оптимальны для трансплантации; характеристиках экспрессии функциональ-

ных маркеров костных клеток на разных этапах их дифференцировки; характере реакции костных клеток на механическую нагрузку; чувствительности костных клеток к одному из регуляторов процесса механотрансдукции (простагландин I_2); характере функционирования остеоцитов во время лактации.

Эти данные свидетельствуют в пользу предположения, что клетки остеocyтарной линии костной ткани, развивающейся на месте соединительной ткани или хряща, имеют существенные регуляторно-метаболические различия, по-видимому, детерминированные различиями их реакций при реализации генетической информации на действия факторов внешней среды. Биологическая целесообразность этих различий, по-видимому, связана с разницей в функциональных требованиях к костям свода черепа и конечностей. Если для костей конечностей основная функция — опорная, требуемая для выполнения локомоторных функций, то для костей свода черепа — обеспечение формы и защиты.

Представленные в настоящей работе данные позволяют сделать два основных вывода. Во-первых, нельзя переносить результаты многочисленных исследований, проведенных на костях свода черепа, на весь скелет в целом. Во-вторых, необходимы детальные исследования различий и сходства процессов перестройки сформированных костей, возникших в результате интрамембранозного и хрящевого окостенения при старении организма, в условиях различного рода патологических процессов, а также под влиянием других факторов. Результаты этих исследований позволят понять некоторые элементы патогенеза потери костной массы и на этой основе попытаться найти новые подходы к лечению патологии скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Ч. II. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма // Травматол. и ортопед. России. 2013. № 1. С. 127–137.
2. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Клинико-патогенетические аспекты реорганизации архитектуры скелета на разных этапах его развития // Гений ортопедии. 2013. № 4. С. 96–102.
3. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. и др. Критический анализ теории механостата. Ч. I. Механизмы реорганизации архитектуры скелета // Травматол. и ортопед. России. 2012. № 2. С. 105–115.
4. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань // Гистология. Т. 3. М.: Мир, 1983. С. 19–131.
5. Ajubi N.E., Klein-Nulend J., Nijweide P.J. et al. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chick-

- en osteocytes-A cytoskeleton-dependent process // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 225, № 1. P. 62–68.
6. Bershadsky A.D., Balaban N.Q., Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003. Vol. 19. P. 677–995.
 7. Bischoff D.S., Sakamoto T., Ishida K. et al. CXC receptor knockout mice: Characterization of skeletal features and membranous bone healing in the adult mouse // *Bone*. 2011. Vol. 48, № 2. P. 267–274.
 8. Bonewald L.F. Generation and function of osteocyte dendritic processes // *J. Musculoskelet. Neuron. Interact.* 2005. Vol. 5, № 4. P. 321–324.
 9. Boyde A., Hendel P., Hendel R. et al. Human cranial bone structure and the healing of cranial bone grafts: a study using backscattered electron imaging and confocal microscopy // *Anat. Embryol.* 1990. Vol. 181, № 3. P. 235–251.
 10. Boyde A., Hobdell M.H. Scanning electron microscopy of lamellar bone // *Z. Zellforsch.* 1969. Bd. 93, № 2. S. 213–231.
 11. Brighton C.T., Fisher J.R.S., Levine S.E. et al. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus // *J. Bone Joint Surg.* 1996. Vol. 78-A, № 9. P. 1337–1347.
 12. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R., Recker R. Bone biology. Part II: formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function // *Instr. Course Lect.* 1996. Vol. 45. P. 387–399.
 13. Burr D.B., Martin R.B. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease // *Am. J. Anat.* 1989. Vol. 186, № 2. P. 186–216.
 14. Cadena E.A., Schweitzer M.H. Variation in osteocytes morphology vs bone type in turtle shell and their exceptional preservation from the Jurassic to the present // *Bone*. 2012. Vol. 51, № 3. P. 614–620.
 15. Colopy S.A., Benz-Dean J., Barrett J.G. et al. Response of the osteocyte syncytium adjacent to and distant from linear microcracks during adaptation to cyclic fatigue loading // *Bone*. 2004. Vol. 35, № 3. P. 881–891.
 16. Cowin S.C. The significance of bone microstructure in mechanotransduction // *J. Biomechanics*. 2007. Vol. 40. Suppl. 1. P. S105–S109.
 17. Cowin S.C., Weinbaum S. Strain amplification in the bone mechanosensory system // *Am. J. Med. Sci.* 1998. Vol. 316, № 3. P. 184–188.
 18. Currey J. Цит. по S.C.F. Rawlinson et al., 1995.
 19. Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage // *Acta Orthop. Scand.* 2000. Vol. 292, Suppl. P. 1–45.
 20. Duren D.L., Blangero J., Sherwood R.J. et al. Cortical bone health shows significant linkage to chromosomes 2p, 3p, and 17q in 10-year-old children // *Bone*. 2011. Vol. 49, № 6. P. 1213–1218.
 21. Franz-Odenaal T.A., Hall B.K., Witten P.E. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes // *Dev. Dyn.* 2006. Vol. 235, № 1. P. 176–190.
 22. Frost H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights a new paradigm) // *Bone*. 1997. Vol. 20, № 5. P. 385–391.
 23. Frost H.M. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000. Vol. 32, № 5. P. 911–917.
 24. Frost H.M. New targets for the studies of biomechanical, endocrinologic, genetic and pharmaceutical effects on bones: bone's «nephron equivalents», muscle, neuromuscular physiology // *J. Musculoskelet. Res.* 2000. Vol. 4, № 2. P. 67–84.
 25. Frost H.M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders // *J. Musculoskelet. Neur. Int.* 2000. Vol. 1, № 1. P. 5–9.
 26. Frost H.M. Seeking genetic causes of «osteoporosis»: insights of the Utah paradigm of skeletal physiology // *Bone*. 2001. Vol. 29, № 5. P. 407–412.
 27. Frost H.M. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications // *Anat. Rec.* 2001. Vol. 262, № 4. P. 398–419.
 28. Frost H.M. Why should many skeletal scientists and clinicians learn the Utah paradigm of skeletal physiology? // *J. Musculoskelet. Neur. Int.* 2001. Vol. 2, № 2. P. 121–130.
 29. Fukumoto S., Yamashita T. FGF23 is a hormone-regulating phosphate metabolism — Unique biological characteristics of FGF23 // *Bone*. 2007. Vol. 40, № 5. P. 1190–1195.
 30. Heancy R.P., Matkovic V. Неадекватное значение пиковой костной массы // *Остеопороз. Этиология, диагностика лечение.* СПб., 2000. С. 135–152.
 31. Henderson J.H., Carter D.R. Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growth-generated strains and pressures // *Bone*. 2002. Vol. 31, № 6. P. 645–653.
 32. Hernandez C.J., Majeska R.J., Schaffler M.B. Osteocyte density in woven bone // *Bone*. 2004. Vol. 35, № 5. P. 1095–1099.
 33. Khosla S., Westendorf J.J., Oursler M.J. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118, № 2. P. 421–428.
 34. Kornak U., Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 73, № 3. P. 447–474.
 35. Lovejoy C.O., McCollum M.A., Reno P.L., Rosenman B.A. Developmental biology and human evolution // *Annu. Rev. Anthropol.* 2003. Vol. 32. P. 85–109.
 36. Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling // *Bone*. 2000. Vol. 26, № 1. P. 1–6.
 37. Mullender M., El Haj A.J., Yang Y. et al. Mechanotransduction of bone cells *in vitro*: mechanobiology of bone tissue // *Med. Biol. Eng. Comp.* 2004. Vol. 42, № 1. P. 14–21.
 38. Nicoletta D.P., Bonewald L.F., Moravits D.E., Lankford J. Measurement of microstructural strain in cortical bone // *Eur. J. Morphol.* 2005. Vol. 42, № 1–2. P. 23–29.
 39. Nowlan N., Murphy P., Prendergast P.J. Mechanobiology of embryonic limb development // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1101. P. 389–411.
 40. Nowlan N.C., Prendergast P.J. Evolution of mechanoregulation of bone growth will lead to non-optimal bone phenotypes // *J. Theor. Biol.* 2005. Vol. 235, № 3. P. 408–418.
 41. Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodeling // *Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 27, № 3. P. 221–233.
 42. Preuschoft H. Mechanisms for the acquisition of habitual bipedality: are there biomechanical reasons for the acquisition of upright bipedal posture? // *J. Anat.* 2004. Vol. 204, № 5. P. 363–384.
 43. Rawlinson S.C.F., Mosley J.R., Suswillo R.F.L. et al. Calvarial and limb bone cells in organ and monolayer culture do not show

- the same early responses to dynamic mechanical strain // *J. Bone Miner. Res.* 1995. Vol. 10, № 8. P. 1225–1232.
44. Skerry T.M. The response of bone to mechanical loading and disuse: fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 473, № 2. P. 117–123.
45. Skerry T.M., Lanyon L.E. Systemic and contralateral responses to loading of bones // *J. Bone Miner. Res.* 2009. Vol. 24, № 4. P. 753.
46. Skerry T.M., Suva L.J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array // *Cell Biochem. Funct.* 2003. Vol. 21, № 3. P. 223–229.
47. Smith E.L., Clark W.D. Cellular control of bone response to physical activity // *Top. Geriatr. Rehabil.* 2005. Vol. 21, № 1. P. 77–87.
48. Tessier P. Цит. по A. Boyde et al., 1990.
49. Turner C.H. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory // *Bone.* 1991. Vol. 12, № 3. P. 203–217.
50. Turner C.H., Robling A.G. Exercise as an anabolic stimulus for bone // *Curr. Pharmaceut. Design.* 2004. Vol. 10, № 21. P. 2629–2641.
51. Wergedal J.E., Sheng M.H.-C., Ackert-Bicknell C.L. et al. Mouse genetic model for bone strength and size phenotypes: NZB/B1NJ and RF/J inbred strains // *Bone.* 2002. Vol. 31, № 6. P. 670–674.
52. Whitcome K.K., Shapiro L.J., Lieberman D.E. Fetal load and the evolution of lumbar lordosis in bipedal hominids // *Nature.* 2007. Vol. 450, № 7172. P. 1075–1080.
53. Wysolmerski J.J. Osteocytes remove and replace periacinar mineral during reproductive cycles // *Bone.* 2013. Vol. 54, № 2. P. 230–236.
54. Yoshikawa T., Peel S.A.F., Gladstone J.R., Davies J.E. Biochemical analysis of the response in rat bone marrow cell cultures to mechanical stimulation // *Biomed. Mater. Eng.* 1997. Vol. 7, № 6. P. 369–377.
55. Zins J.E., Whitaker L.A. Цит. по A. Boyde et al., 1990.

Поступила в редакцию 08.12.2014
Получена после доработки 06.06.2015

CHARACTERISTICS OF OSTEOCYTE CELL LINES FROM BONES FORMED AS A RESULT OF MEMBRANOUS (SKULL BONES) AND CHONDRAL (LONG BONES) OSSIFICATION

A.S. Avrunin¹, A.A. Doktorov²

The aim of this work was to analyze the literature data and the results of authors' own research, to answer the question — if the osteocytes of bone tissues resulting from membranous and chondral ossification, belong to one or to different cell lines. The differences between the cells of osteocyte lines derived from bones resulting from membranous and chondral ossification were established in: 1) the magnitude of the mechanical signal, initiating the development of the process of mechanotransduction; 2) the nature of the relationship between the magnitude of the mechanical signal that initiates the reorganization of the architecture of bone structures and the resource of their strength; in membranous bones significantly lower mechanical signal caused a substantially greater increment of bone strength resource; 3) the biological activity of bone structures, bone fragments formed from membranous tissue were more optimal for transplantation; 4) the characteristics of expression of functional markers of bone cells at different stages of their differentiation; 5) the nature of the reaction of bone cells to mechanical stress; 6) the sensitivity of bone cells to one of the factors controlling the process of mechanotransduction (PGI₂); 7) the functioning of osteocytes during lactation. These differences reflect the functional requirements to the bones of the skeleton — the supporting function in the bones of the limbs and the shaping and protection in the bones of the cranial vault. These data suggest that the results of research conducted on the bones of the skull, should not be transferred to the entire skeleton as a whole.

Key words: *chondral ossification, membranous ossification, osteocyte, osteoblast*

¹ Russian R.R. Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; ² Department of Biomedical Technologies, All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow