

ОБЗОРНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2012
УДК 611.71

А. С. Аврунин¹, Р. М. Тихилов¹, Л. К. Паршин² и Б. Е. Мельников²

ОСТЕОЦИТЫ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ МЕХАНИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА СКЕЛЕТА С ПОЗИЦИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОСТЕОЛОГИИ

¹ Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (дир. — проф. Р. М. Тихилов), Санкт-Петербург; ² кафедра сопротивления материалов (зав. — проф. Б. Е. Мельников), Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

Цель работы — на основании результатов собственных исследований и данных литературы определить основные пути влияния остеоцитов (ОЦ) на механический гомеостаз скелета. Выделены следующие пути реорганизации архитектуры костных структур: на ультраструктурном уровне без прямого участия клеток, через синтез костного вещества остеобластами и ОЦ, посредством резорбции костного вещества остеокластами и ОЦ, последние могут резорбировать окружающие их минеральные и органические компоненты матрикса как дифференцированно, так и совместно. В результате этой реорганизации происходят локальные сдвиги механических свойств кости путем изменения: пористости интерстициальных пространств, пропускной способности лакунарно-канальцевой системы, пористости пространства остеокластно-osteобластного ремоделирования, моделирования костных структур. С позиций теории адаптации крайне важно, что тонкая локальная регулировка костных структур обеспечивает изменение параметров механической среды соответственно метаболическим требованиям ОЦ, с одной стороны, и поддержание параметров минерального гомеостаза в организме — с другой.

Ключевые слова: кость, остеоциты, адаптация, механические свойства

Несмотря на то, что в последнее десятилетие растет интерес, как исследователей, так и клиницистов к изучению роли остеоцитов (ОЦ) в поддержании параметров механо-метаболической среды скелета [1, 2, 10, 12, 16, 18, 25, 28, 29, 44, 54, 55], относительный объем исследований в этом направлении явно недостаточен. Этот вывод сделан нами на основании библиографического анализа количества публикаций за период с 1960 по 2010 г. в рецензируемых научных и научно-клинических журналах, представленных в базе данных «Medline», используя ключевые слова «osteocytes», «osteoblasts» и «osteoclasts». Установлено, что общее количество публикаций составило 28 099, из которых ОЦ посвящено только 6,7%, а остеобластам и остеокластам — 58,6 и 34,7% соответственно. Следовательно, существуют огромные различия в наших знаниях об участии в процессах адаптивной перестройки скелета ОЦ, с одной стороны, и остеобластов и остеокластов — с другой.

Цель настоящей работы — на основании результатов собственных исследований и данных литературы определить важнейшие пути влияния

ОЦ на механические гомеостатические параметры скелета.

ОЦ окружены костным матриксом в пределах лакунарно-канальцевой системы (ЛКС) [48], и поэтому их жизнеобеспечение зависит от потока жидкости, переносящей метаболиты, регуляторы и другие молекулы в данном пространстве [27, 62]. Интенсивность этого потока регламентируется с одной стороны пропускной способностью ЛКС [63], с другой, — активностью функционирования конвекционного механизма, инициирующего движение жидкости в этой системе [39]. В целом производительность данного механизма определяется балансовыми отношениями между особенностями циклической нагрузки [35], возникающей при перемещении позвоночных в гравитационном поле Земли [32], и деформируемостью костных структур [69], зависящей от степени их минерализации [51].

При этом метаболические потребности ОЦ претерпевают существенные колебания под влиянием различных регуляторов, в первую очередь, системных, например, гормонов околощитовидной железы, яичников, надпочечников [19, 33, 54, 73]. Действие этих регуляторов в отдельных

Сведения об авторах:

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

Паршин Лев Константинович, Мельников Борис Евгеньевич (e-mail: melnikovboris@mail.ru), кафедра сопротивления материалов, Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

случаях может привести к относительному несоответствию между сдвигом в метаболических потребностях ОЦ и параметрами окружающей среды даже на фоне физиологически оптимальных уровней пропускной способности ЛКС и функционирования конвекционного механизма.

Существуют и другие факторы, однако их роль в физиологических условиях не совсем ясна. Например, по мнению М. Deysine [26], увеличение венозного давления в сосудах конечности, вызванное наложением венозной лигатуры или созданием артерио-венозной фистулы, ускоряющее консолидацию перелома и рост кости, по-видимому, увеличивает капиллярную фильтрацию, а избыток жидкости поднимает давление в интерстициальном пространстве. В свою очередь, увеличение давления раствора повышает скорость кристаллизации на стенке ЛКС, и наоборот, снижение венозного давления должно индуцировать растворение кристаллов. Как подчеркивает автор, эта гипотеза имеет силу только, если все другие механизмы, регулирующие метаболизм кости (гормональный, ионный и др.) функционируют нормально.

Исходя из изложенного, логично полагать, что для сохранения жизнеспособности ОЦ в пределах ЛКС у клеток в процессе эволюции сформировались механизмы контроля и регулировки движения жидкости по этой системе полостей. Другими словами, эти механизмы должны обеспечить адаптивную оптимизацию среды, окружающей клетки, в ответ на действие различных факторов, таких, например, как иммобилизация конечности или снижение локомоторных функций при старении. Фундаментальной особенностью функционирования этих механизмов должна быть синхронизация их действия с действием внекостных механизмов контроля параметров минерального гомеостаза через влияние системных регуляторов на ОЦ.

Пропускная способность ЛКС. Кость представляет собой иерархически организованную пористую структуру [5, 63], в которой механическая нагрузка модулирует транспорт молекул к костным клеткам и от них [34, 63]. Ее элементами, в том числе, являются ЛКС и поры, сформированные сетью протеогликанов, заполняющие пространство между ее стенками и плазмолеммой ОЦ [17, 54, 55]. В результате перемещение растворенных молекул с током жидкости регламентируется при прочих равных условиях поперечным сечением каналцев и соответствием размеров растворенных молекул величине пор геля, окружающего клетки [40, 63]. Чем они больше, тем выше пропускная способность ЛКС, и наоборот.

В этих условиях транспортировка малых молекул (вода, аминокислоты) путем диффузии осуществляется в пределах минут [30, 39]. Поры минерального матрикса пропускают частицы массой до 300 дальтон, а протеогликановые сети перицеллюлярного пространства — до 10 000 дальтон. Конвекционный механизм делает возможным прохождение частиц массой до 70 000 дальтон [63]. Существуют также данные, свидетельствующие о том, что циклическая нагрузка стимулирует в ОЦ механизм активного транспорта различных молекул, обеспечивая обменные и регуляторные потребности этих клеток [53, 64–66]. Однако ряд специалистов считают, что каналцевый механизм микроциркуляции даже в нормальных условиях недостаточно эффективен [8]. Это тем более важно, что ОЦ являются одним из основных элементов системы поддержания параметров минерального гомеостаза организма в целом [16, 28, 29, 67]. Поэтому, с точки зрения биологической целесообразности, логично, что ОЦ имеют не только механизмы, регулирующие пропускную способность ЛКС в зависимости от своих метаболических потребностей, но и сопрягают функционирование этих механизмов с действием системных регуляторов для поддержания параметров минерального гомеостаза в организме.

Регуляторно-метаболическое влияние системных факторов на костные клетки широко известно [33, 60]. К ним относятся паратгормон [21], эстрогены [68, 70, 73], витамин D и его производные [36]. Оно проявляется изменениями структуры не только ОЦ, но и ЛКС [19, 54]. Согласно современным представлениям, эти изменения отражают остеоцитарный элемент реакции организма, направленный на поддержание параметров минерального гомеостаза, в первую очередь, кальция¹ [17, 67], физиологические пределы колебаний, содержания которого в крови сравнительно малы [7]. Эту стабильность поддерживает система высокочувствительных механизмов регуляции и компенсации, взаимодействующих по принципу обратной связи [23], использующая в числе прочего кальций-чувствительные рецепторы околицитовидной железы для контроля содержания кальция в протекающей через нее крови [67]. Отклонение этого показателя за пределы допустимых границ вызывает каскад реакций кальций-регулирующей системы, включающий изменение секреции паратгормона [23] и других гормональных регуляторов трансформирующих метаболиты

¹ Минеральный компонент матрикса, кроме кальция, содержит фосфор, натрий [46], поэтому ясно, что отложение или растворение минеральных структур меняет, помимо кальция, содержание и других элементов, включенных в матрикс.

ческую активность ОЦ [19, 54, 55], которые составляют подавляющее большинство элементов функционального синцития костных клеток.

Функциональный синцитий костных клеток является морфологической основой локальной регуляции архитектуры скелета соответственно механическим нагрузкам [2, 3, 6]. Взаимосвязь клеток в этой многоклеточной структуре обеспечивается щелевыми соединениями, через которые передается сигнал о локальной механической нагрузке от клетки к клетке [24]. Медиатором передачи сигнала является глутамат, который ранее рассматривался только как нейромедиатор, функционирующий в определенных участках ЦНС [61].

При изменении параметров механической нагрузки синцитий костных клеток обеспечивает возможность целенаправленной передачи сигнала из одного локуса этого клеточного образования в другой [44]. С определенной долей приближения этот феномен сходен с афферентно-эфферентным распространением импульсов по нервным волокнам, и эта аналогия не является спекуляцией, так как исследования последних лет свидетельствуют в ее пользу. Так, Т. Adachi и соавт. [10–12], изучая динамику внутриклеточной концентрации иона кальция после механического стимула, установили асимметричный тип коммуникации между ОЦ и клетками, выстилающими кость (КВК, англ. bone lining cells). Сигнал в виде распространения волны кальция от стимулированных ОЦ к соседним поверхностным клеткам возникает значительно чаще по сравнению с обратным процессом — от стимулированных поверхностных клеток к ОЦ. По мнению авторов, это доказывает, что в синцитии костных клеток данный тип коммуникаций происходит асимметрично с преимущественной направленностью от ОЦ к КВК. Однако необходимо учитывать, что эти эксперименты проведены *in vitro* и требуют дальнейшего подтверждения в исследованиях *in vivo*.

Другой важной морфофункциональной особенностью синцития костных клеток является выделение ОЦ каждого остеона и полуостеона в локальную сеть, отделенную от соседней локальной сети цементирующей линией, по которой прерваны межклеточные связи с соседними структурами. Поэтому клеточная сеть каждого остеона замыкается на КВК, которые также связаны между собой отростками [50]. В результате клеточная организация каждой кости имеет ячеистый («сотовый») характер. Это позволяет направлять информационные потоки, возникшие под влиянием гуморальных и механических сигналов в локальной сети ОЦ каждого остеона, и

КВК, непосредственно связанные с этими сетями (по аналогии с зонами Захарьина – Геда). При этом КВК являются элементами костно-гематического барьера и, следовательно, на его плоскость в каждый момент времени дискретно проецируются сигналы всех структурно-функциональных единиц (остеонов и полуостеонов), а это, в свою очередь, обеспечивает локальную избирательность регуляции его функционирования. Отражение всей совокупности регуляторно-метаболических изменений КВК можно определить как регуляторно-метаболический образ распределения силовых линий в кости [2, 3, 6].

Этот гипотетический механизм позволяет синцитию костных клеток пространственно контролировать функциональное состояние ОЦ в каждом локусе скелета, отклонение которого инициирует развитие адаптационных процессов двумя путями:

- посредством модификации структуры ЛКС, меняющей пропускную способность для потока жидкости, что обеспечивает требуемое изменение его транспортной функции;

- через изменение деформируемости костных структур, позволяющее конвекционному механизму обеспечить поток жидкости соответственно метаболическим потребностям ОЦ.

Механизмы, участвующие в развитии этих адаптационных процессов, согласно теории систем [4, 9], должны функционировать по принципу отрицательной обратной связи и иметь «заказчика», инициирующего перестройку костных структур, и «контролера», определяющего эффективность этой перестройки. Нам представляется биологически более целесообразным то, что именно ОЦ выполняют обе эти функции, так как только для этих клеток жидкость ЛКС является окружающей средой, от которой зависит их жизнеобеспечение. Другими словами, ОЦ должны иметь механизмы прямого механосенсорного контроля производительности конвекционного механизма и величины деформаций окружающей матрикса. Наряду с этим, в их «обязанности» входят: во-первых, инициация локальных механизмов адаптивной перестройки архитектуры костных структур, окружающих эти клетки, и во-вторых, динамический контроль адекватности степени адаптационной перестройки окружающих ОЦ костных структур заданным требованиям.

По нашему мнению, только при выполнении этих условий возможно сохранение жизнеспособности ОЦ в каждом локусе скелета, а это, в свою очередь, гарантирует жизнеспособность костной ткани и, следовательно, скелета в целом.

Механизмы механосенсорного контроля ОЦ в настоящее время детально исследуются [20, 22, 25, 60] и, согласно полученным данным, эти клетки способны прямо воспринимать два типа механических сигналов [25, 71]:

– изменение напряжения конвекционного потока жидкости, огибающего ОЦ и их отростки в пределах ЛКС [15, 22];

– деформацию окружающего каждый ОЦ костного матрикса [20, 22].

Механосенсорный контроль изменения напряжения конвекционного потока жидкости связан с влиянием особенностей структуры стенок канала в нано-масштабе, на режим потока. В результате локально меняется давление жидкости на плазмолемму, т.е. переданный ОЦ механический сигнал [15]. Последний инициирует в пределах минут регуляторный каскад, проявляющийся секрецией клетками NO и простагландинов (PGE2 и PGI2). При этом выделение PGE2 продолжается и после прекращения действия пульсирующего потока жидкости [45].

Локальный механосенсорный механизм восприятия деформаций окружающего ОЦ костного матрикса обеспечивает фундаментальный процесс преобразования механических сигналов в каскад химических при взаимодействии клеток и внеклеточного матрикса, названном фокальной адгезией. В этих фокусах интегрин (трансмембранные рецепторы) связаны через свои цитоплазматические домены с актином цитоскелета. Указанное взаимодействие опосредовано субмембранной зоной, состоящей из многочисленных цитоскелетных элементов и содержащей сигнальные механизмы. Приложение сил к этим структурам вызывает сильные опосредованные адгезией эффекты, реализуемые передачей сигналов. Данная способность преобразовывать физические колебания в дискретные каскады химических сигналов базируется на молекулярных свойствах комплекса фибрилл фокальной адгезии, структура которого постоянно поддерживается под определенным напряжением и распадается при расслаблении [20, 45].

Согласно данным, полученным *in vivo* Т. М. Skerry и соавт. [58], реакция ОЦ на краткосрочную динамическую нагрузку, инициирующую формирование новой кости, уже через 6 мин проявляется увеличением числа ОЦ, в которых определяется активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Количество таких клеток прямо пропорционально возникающему в матриксе механическому напряжению.

Таким образом, представленные данные, многие из которых получены в результате исследо-

ваний *in vitro* и в последующем подтвержденные в экспериментах *in vivo*, позволяют утверждать, что ОЦ осуществляют локальное динамическое восприятие окружающей их механической среды. Однако осуществление такого контроля сенсорной функции требует сопоставления существующих механических параметров с физиологически необходимыми. Такое сравнение включает пороги (максимальный и минимальный), в границах которых допускаются колебания величины механического сигнала.

Пороги механосенсорного восприятия механических сигналов позволяют ОЦ путем постоянного мониторинга определять локусы скелета, в которых величина этих сигналов отклоняется за пределы минимальной или максимальной физиологической границы [45]. Клетки, находящиеся в границах этих локусов, инициируют механизмы адаптивной реорганизации архитектуры скелета [70], при которой происходит возвращение величины механических сигналов в рамки физиологических границ.

Биологическая целесообразность этого процесса определяется тем, что отклонение механического сигнала за пределы нижней границы свидетельствует о снижении транспортной функции потока жидкости до уровня высокого риска гибели ОЦ из-за несоответствия параметров окружающей среды метаболическим требованиям клеток [62, 63]. Отклонение механического сигнала за рамки верхних границ указывает на высокую вероятность механической травмы ОЦ. Этот феномен показан *in vivo* в физиологических и патологических условиях, когда в результате механического напряжения возникает транзиторное сверхпороговое разрушение плазмолеммы, названное «ранением клетки» [14, 49–51].

Значения механосенсорных физиологических порогов у ОЦ контролируются не только генетическими [33, 60], но и системными или внесистемными факторами [33]. Последние обеспечивают подстройку функционирования кальциево-фосфатного компартмента костных структур к балансовым требованиям системы минерального гомеостаза организма в целом [28, 29]. Иначе говоря, подъем нижнего порога благоприятствует вымыванию минералов из кости, а снижение верхнего порога, наоборот, — отложению минерального компонента. Когда эти сдвиги происходят в физиологически допустимых пределах, они не оказывают существенного влияния на состояние ОЦ. Если же они превышают физиологически возможные значения, что наблюдается в патологических или экспериментальных условиях, то

соответственно величине отклонений растет риск гибели ОЦ.

Например, у молодых собак после введения экстракта околотитовидной железы в компактной кости происходило резкое расширение ЛКС, сопровождавшееся слиянием лакун ОЦ. Одновременно наблюдались гипертрофия и гиперреактивность ОЦ и увеличение доли дегенерирующих и погибших клеток [19]. По нашему мнению, данный феномен отражает крайний вариант дисбаланса между потребностями ОЦ и регуляторно-метаболическими параметрами окружающей среды. В результате происходит реорганизация микроархитектуры скелета, которая возникает и в других условиях, например, при старении [37], когда существенно меняется характер гормональной регуляции.

Влияние старения организма на величину механосенсорного порога костных клеток изучали С. Н. Турнег и соавт. [72], оценивая в эксперименте формирование костной ткани на периостальной и эндостальной поверхностях середины диафиза большеберцовой кости. Согласно их данным, при одинаковых нагрузках у старых крыс формирование кости периостально отстает от такового у более молодых животных, но образовавшаяся грубоволокнистая костная ткань у них не имеет существенных различий. На эндостальной поверхности у старых крыс формирование кости увеличивается только если нагрузка достигает 64 Н, а при более низких ее значениях, в отличие от молодых, никакой реакции не наблюдается. Авторы установили, что у молодых половозрелых крыс порог механических деформаций для формирования пластинчатой кости на эндостальной поверхности (безразмерная единица измерения относительной деформации) ниже, чем у старых. Иными словами, клетки, расположенные как на периостальных, так и эндостальных поверхностях большеберцовых костей у старых крыс, оказались менее чувствительными к механическим стимулам [72]. По-видимому, изменение порога чувствительности рецепторов под влиянием возрастных регуляторно-метаболических сдвигов является общебиологической закономерностью [1].

Реорганизация архитектуры кости осуществляется тремя типами механизмов:

- на ультраструктурном уровне путем зависимой от нагрузки перестройки протеогликанов в ЛКС [6, 57, 59] без прямого участия клеток;
- путем синтеза костного вещества остеобластами и ОЦ [41–43, 47, 55];
- через резорбцию костного вещества остеокластами [54] и ОЦ [13, 18, 56]; последние могут

резорбировать окружающий их минеральный и органический матрикс как дифференцированно, так и совместно [18, 31, 38, 55]. Действие этих механизмов обеспечивает локальные сдвиги механических свойств кости путем изменения:

- пористости интерстициальных пространств;
- пропускной способности ЛКС;
- пористости пространства остеокластно-osteобластного ремоделирования [44];
- моделирования костных структур.

Итак, с позиций теории адаптации, крайне важно, что взаимодействие механизмов реорганизации разных уровней иерархической организации структур скелета обеспечивает возможность тонкой локальной регулировки механической среды, окружающей ОЦ. Характер такой реорганизации, с одной стороны, гарантирует выполнение метаболических потребностей этих клеток, а с другой — необходимые условия поддержания параметров минерального гомеостаза в организме в целом. Данный феномен базируется не только на множестве комбинационных вариантов действия описанных выше механизмов перестройки костных структур, но и на огромном количестве локусов скелета, где они могут развиваться. Суммарно это создает бесконечное количество вариантов реорганизации архитектуры костей в ответ на изменение механической нагрузки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С., Паршин Л. К. и Аболин А. Б. Взаимосвязь морфофункциональных сдвигов на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении. *Морфология*, 2006, т. 129, вып. 3, с. 22–29.
2. Аврунин А. С., Тихилов Р. М. и Климов А. В. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции. *Морфология*, 2005, т. 128, вып. 5, с. 19–28.
3. Аврунин А. С. и Шубняков И. И. Иерархия структурно-функциональной организации скелета. В кн.: *Остеопатия как система диагностики и лечения*. СПб., изд. СЗО РАМН, 2007, с. 29–34.
4. Берталанфи Л. Общая теория систем — краткий обзор. В кн.: *Исследования по общей теории систем*. М., Прогресс, 1969, с. 23–82.
5. Денисов-Никольский Ю. И., Миронов С. П., Омеляненко Н. П. и Матвейчук И. В. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии. М., Изд-во ОАО «Типография „Новости“», 2005.
6. Корнилов Н. В. и Аврунин А. С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., Морсар, 2001.
7. Семенов Н. В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. М., Медицина, 1971.
8. Хэм А. и Кормак Д. Костная ткань. В кн.: *Гистология*. Т. 3. М., Медицина, 1983, с. 19–131.
9. Эшби У. Р. Конструкция мозга. М., Мир, 1962.

10. Adachi T., Aonuma Y., Ito S. et al. Osteocyte calcium signaling response to bone matrix deformation. *J. Biomechanics*, 2009, v. 42, p. 2507–2512.
11. Adachi T., Aonuma Y., Taira K. et al. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, v. 389, p. 495–500.
12. 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. Biomechanics*, 2009, v. 42, p. 1989–1995.
13. Alcobendas M., Baud C.A. and Castanet J. Structural changes of the periosteocytic area in *Vipera aspis* (l) (ophidia, viperidae) bone tissue in various physiological conditions. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, v. 49, p. 53–57.
14. Amano K., Miyake K., Borke J. L. and McNeil P. L. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J. Dent. Res.*, 2007, v. 86, № 8, p. 769–774.
15. Anderson E. J. and Knothe Tate M. L. Idealization of pericellular fluid space geometry and dimension results in a profound underprediction of nano-microscale stresses imparted by fluid drag on osteocytes. *J. Biomechanics*, 2008, v. 41, p. 1736–1746.
16. Arnold J. S., Frost H. M. and Buss R. O. The osteocyte as a bone pump. *Clin. Orthop.*, 1971, v. 78, p. 47–55.
17. Baud C. A. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta anat.*, 1962, v. 51, p. 209–225.
18. Belanger L. F. Osteocytic osteolysis. *Calc. Tiss. Res.*, 1969, v. 4, p. 1–12.
19. Belanger L. F. and Robichon J. Parathormone-induced osteolysis in dogs: a microradiographic and alfaradiographic survey. *J. Bone Joint Surg.*, 1964, v. 46-A, № 5, p. 1008–1012.
20. Bershadsky A. D., Balaban N. Q. and Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2003, v. 19, p. 677–695.
21. Bilezikian J. P., Brandi M. L., Rubin M. and Silverberg S. J. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J. Intern. Med.*, 2005, v. 257, p. 6–17.
22. 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, v. 78-A, № 9, p. 1337–1347.
23. Brown E. M. The extracellular Ca^{2+} -sensing receptor central mediator of systemic calcium homeostasis. *Annu. Rev. Nutr.*, 2000, v. 20, p. 507–533.
24. Cheng B., Zhao S., Luo J. et al. Expression of functional gap junctions and regulation by fluid flow in osteocyte-like MLO-Y4 Cells. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, v. 16, № 2, p. 249–259.
25. Cowin S. C. and Weinbaum S. Strain amplification in the bone mechanosensory system. *Am. J. Med. Sci.*, 1998, v. 316, № 3, p. 184–188.
26. Deysine M. Action of bone haemodynamics on lacuna-wall calcification. *Lancet*, 1973, v. 14, p. 805–807.
27. Dodd J. S., Raleigh J. A. and Gross T. S. Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 1999, v. 277, p. 598–602.
28. Feng J. Q., Ward L. M., Liu S. et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat. Genet.*, 2006, v. 38, № 11, p. 1310–1315.
29. Feng J. Q., Ye L. and Schiavi S. Do osteocytes contribute to phosphate homeostasis? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2009, v. 18, p. 285–291.
30. Fernandez-Seara M. A., Wehrli S. L. and Wehrli F. W. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys. J.*, 2002, v. 82, № 1, Pt 1, p. 522–529.
31. Frost H. M. A unique histological feature of vitamin D resistant rickets observed in four cases. *Acta Orthop. Scand.*, 1963, v. 33, p. 220.
32. Frost H. M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a New Paradigm). *Bone*, 1997, v. 20, № 5, p. 385–391.
33. Frost H. M. Seeking genetic causes of «osteoporosis»: insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *Bone*, 2001, v. 29, № 5, p. 407–412.
34. Fyhrie D. P. and Kimura J. H. NACOB presentation keynote lecture. Cancellous bone biomechanics. North American Congress on Biomechanics. *J. Biomech.*, 1999, v. 32, № 11, p. 1139–1148.
35. Hillsley V. and Frangos J. A. Review: bone tissue engineering: the role of interstitial fluid flow. *Biotechnol. Bioengineering*, 1994, v. 43, № 7, p. 573–581.
36. Ishida H., Bellows C. G., Aubin J. E. and Heersche J. N. Characterization of the 1,25-(OH) $2D_3$ -induced inhibition of bone nodule formation in long-term cultures of fetal rat calvaria cells. *Endocrinology*, 1993, v. 132, № 1, p. 61–66.
37. Jowsey J. and Riggs B. L. Mineral metabolism in osteocytes. *Mayo Clin. Proc.*, 1964, v. 39, № 7, p. 480–484.
38. Kacem A. and Meunier F. J. Halastatic demineralization in the vertebrae of Atlantic salmon, during their spawning migration. *J. Fish Biol.*, 2003, v. 63, p. 1122–1130.
39. Knothe Tate M. L., Niederer P. and Knothe U. *In vivo* tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone*, 1998, v. 22, № 2, p. 107–117.
40. Li W., You L., Schaffler M. B. and Wang L. The dependency of solute diffusion on molecular weight and shape in intact bone. *Bone*, 2009, v. 45, № 5, p. 1017–1023.
41. Lipp W. Neuuntersuchungen des Knochengewebes (Morphologie, Histochemie und Beeinflussung durch das periphere vegetative Nervensystem, durch Fermente und Hormone) *Acta Anat.*, 1954, Bd. 20, S. 162–200.
42. Lipp W. Neuuntersuchungen des Knochengewebes II. Histologisch erfaßbare Lebensäußerungen der Knochenzellen. *Acta Anat.*, 1954, Bd. 22, S. 151–201.
43. Lipp W. Neuuntersuchungen des Knochengewebes. III. Histologisch erfaßbare Lebensäußerungen der Osteozyten in embryonalen Knochen des Menschen. *Anat. Anz.*, 1956, Bd. 102, H. 18/21, S. 361–372.
44. Martin R. B. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*, 2000, v. 26, № 1, p. 1–6.
45. Mullender M., El Haj A. J., Yang Y. et al. Mechanotransduction of bone cells *in vitro*: mechanobiology of bone tissue. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2004, v. 42, p. 14–21.
46. Neuman W. F., Terepka A. R., Canas P. and Triffitt J. T. The cycling concept of exchange in bone. *Calcif. Tissue Res.*, 1968, v. 2, № 3, p. 262–270.
47. Nichols G. and Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton. *Pediatrics*, 1971, v. 47, № 1, part II, p. 211.

48. Okada S., Yoshida S., Ashrafi S. H. and Schraufnagel D. E. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. *Microsc. Microanal.* 2002, v. 8, № 2, p.104–115.
49. Orellana M. F., Borke J. L. and Major P. W. Cell wounding as a mechanism for mechanotransduction in orthodontic tooth movement in rats. In: *Biological Mechanisms of Tooth Movement and Craniofacial Adaptation*. Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, Boston, Massachusetts, USA, p. 1–9, 2004.
50. Orellana M. F., Smith A. K., Waller J. L. et al. Plasma membrane disruption in orthodontic tooth movement in rats. *J. Dent. Res.*, 2002, v. 81, № 1, p. 43–47.
51. Orellana-Lezcano M. F., Major P. W., McNeil P. L. et al. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod. Craniofac. Res.*, 2005, v. 8, p. 106–113.
52. Palumbo C., Palazzini S., Zaffe D. and Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. *Acta Anat.*, 1990, v. 137, p.350–358.
53. Petrov N. and Pollack S. R. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons. *Biorheology*, 2003, v. 40, № 1–3, p. 347–353.
54. Remagen W., Caesar R. and Heuck F. Elektronenmikroskopische und mikroradiographische Befunde am Knochen der mit Dihydratichysterin behandelten Ratte. *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1968, Bd. 345, H. 3, S. 245–254.
55. Remagen W., Hohling H. J. and Hall T. A. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes. *Calc. Tissue. Res.*, 1969, v. 4, p. 60–68.
56. Sietsema W. K. Animal models of cortical porosity. *Bone*, 1995, v. 17, № 4, Suppl., p. 297S–305S.
57. Skerry T. M., Bitensky L., Chayen J. and Lanyon L. E. Loading-related reorientation of bone proteoglycan *in vivo*. Strain memory in bone tissue? *J. Orthop Res.*, 1988, v. 6, № 4, p. 547–551.
58. Skerry T. M., Bitensky L., Chayen J. and Lanyon L. E. Early strain-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading *in vivo*. *J. Bone Miner. Res.*, 1989, v. 4, № 5, p. 783–788.
59. Skerry T. M., Suswillo R., El Haj A. J. et al. Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue *in vivo* and *in vitro*. *Calcif. Tissue Int.*, 1990, v. 46, p. 318–326.
60. Skerry T. M. and Suva L. J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array. *Cell Biochem. Funct.*, 2003, v. 21, p. 223–229.
61. Skerry T. M. and Taylor A. F. Glutamate signalling in bone. *Curr. Pharmaceutical Design.*, 2001, v. 7, № 8, p. 737–750.
62. Tami A. E., Nasser P., Verborgt O. et al. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, v. 17, № 11, p. 2030–2037.
63. Tami A. E., Schaffler M. B. and Knothe Tate M. L. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology*, 2003, v. 40, № 6, p. 577–590.
64. Tanaka T. 1979 – цит. по N. Petrov and S. R. Pollack, 2003.
65. Tanaka T. 1984 – цит. по N. Petrov and S. R. Pollack, 2003.
66. Tanaka-Kamioka K., Kamioka H., Ris H. and Lim.S. 1998 – цит. по N. Petrov and S. R. Pollack, 2003.
67. Tfelt-Hansen J. and Brown E. M. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2005, v. 42, № 1, p. 35–70.
68. Turner A. S., Mallinckrodt C.H., Alvis M. R. and Bryant H. U. Dose-response effects of estradiol implants on bone mineral density in ovariectomized ewes. *Bone*, 1995, v. 17, № 4, Suppl., p. 421S–427S.
69. Turner C. H. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. *Bone*, 1991, v. 12, № 3, p. 203–217.
70. Turner C. H. Editorial: do estrogens increase bone formation? *Bone*, 1991, v. 12, № 5, p. 305–306.
71. Turner C. H. and Forwood M. R. What role does the osteocyte network play in bone adaptation? *Bone*, 1995, v. 16, № 3, p. 283–285.
72. Turner C. H., Takano Y. and Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, v. 10, № 10, p.1544–1549.
73. Zaman G., Cheng M. Z., Jessop H. L. et al. Mechanical strain activates estrogen response elements in bone cells. *Bone*, 2000, v. 27, № 2, p. 233–239.

Поступила в редакцию 16.06.2012
Получена после доработки 21.01.2012

OSTEOCYTES AND THE PATHWAYS OF MECHANICAL HOMEOSTASIS OPTIMIZATION FROM THE POINT OF VIEW OF FUNCTIONAL OSTEOLOGY

A. S. Avrunin, R. M. Tikhilov, L. K. Parshin and B. Ye. Mel'nikov

The aim of this work was to determine, on the basis of the results of authors' own research and literature data, the main pathways of osteocyte (OC) influence on the mechanical homeostasis of the skeleton. The following pathways of reorganization of the architecture of bone structures are postulated: at the ultrastructural level without direct cell participation, through the bone matrix synthesis by osteoblasts and OC, through bone matrix resorption by osteoclasts and OC, the latter being able to resorb the surrounding mineral and organic matrix both separately, and conjointly. This reorganization results in local changes of the mechanical characteristics of bones due to changes in: porosity of interstitial spaces, transport ability of the lacunar-canalicular system, porosity of the area of osteoblastic-osteoclastic remodeling, modeling of bone structures. From the point of view of adaptation theory it is highly significant that the subtle local control of bone structures is able to induce changes in the parameters of the mechanical environment, which, on the one hand, would correspond to OC metabolic requirements and, on the other hand, would support the parameters of body mineral homeostasis.

Key words: *osteocytes, adaptation, mechanical characteristics*

Russian R. R. Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; Department of the Study of the Strength of Materials, St. Petersburg State Polytechnic University