

А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов, А. Б. Аболин и И. Г. Щербак

УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ МИНЕРАЛЬНОГО МАТРИКСА КОСТНОЙ ТКАНИ И МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПАРАМЕТРЫ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург; и кафедра биохимии (зав. — проф. Л. В. Галевская) Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

Авторы предлагают рассматривать минеральный матрикс костной ткани как четырехуровневую структуру. Первый уровень — внутренняя структура минерала, второй — морфологическая структура минерала, третий — копланарное объединение минералов, четвертый — макроструктурное объединение минералов в единый комплекс внутри каждого костного органа. Показаны наиболее вероятные механизмы, определяющие стабильность воспроизведения параметров минерального матрикса на каждом уровне. В результате их функционирования формируются те варианты структуры минерального матрикса, которые являются запрограммированным отражением специфики данного участка органических структур.

Ключевые слова: *костная ткань, минеральный матрикс, организация.*

К настоящему времени накоплен значительный объем фактических данных, характеризующих минеральный матрикс костной ткани, в том числе его состав и структуру [5, 8–10, 13, 27, 36], обмен и регуляцию кристаллообразования [7, 11, 14, 16, 29, 35]. Однако имеются определенные трудности в установлении истинных параметров кристаллической фазы и их изменений под влиянием различных факторов. Эти трудности вызваны тем, что на этапе подготовки к исследованию костная ткань подвергается различным механическим, химическим, температурным и другим воздействиям, что, по мнению Н. М. Kim и соавт. [26], может вызвать трансформацию минеральной фазы, повреждение минералов, изменение их размеров и т. д.

Тем не менее, на основании имеющихся данных, можно выделить четыре уровня организации минерального матрикса: 1) первичный (внутренняя структура минерала); 2) вторичный (морфологическая структура минерала); 3) третичный (копланарное объединение минералов); 4) четвертичный (макроструктурное объединение минералов в единый комплекс внутри каждого костного органа).

Рассмотрим каждый из этих уровней и взаимосвязь их параметров с особенностями структуры органического матрикса, а также роль клеток остеоцитарного ряда в этом процессе.

Внутренняя структура минерала. Трудность идентификации первичного компонента минерального матрикса и доли в нем минорных составляющих связана с небольшими размерами кристаллитов в кости [31]. Тем не менее, можно считать доказанным, что минеральный матрикс нормальной костной ткани состоит в основном из кристаллов гидроксиапатита, в состав которого включено по 5–10% CO_3^{2-} и HPO_4^{2-} ионов [26, 31], последние — в брүшитоподобной конфигурации. Доля HPO_4^{2-} уменьшается с возрастом. Доля аморфного фосфата кальция в минеральном матриксе не превышает 5% его массы [31].

Уменьшение с возрастом количества HPO_4^{2-} в кристаллической решетке вызвано частичным замещением этой группы ионами CO_3^{2-} [9]. Аналогичные замещения наблю-

даются и в гидроксиапатите, сформированном в культуре тканей остеобластов [30]. В основе этих сдвигов лежит гетерогенный обмен, в результате которого состав кристаллов является отражением состава окружающей их жидкой среды [13], а в костной ткани соответственно состава окружающей минерал интерстициальной жидкости.

На основании данных литературы, А. А. Докторов [9] выделил следующие фазы минералов, встречающиеся в костной ткани: дикальцийфосфатдигидрат, октакальцийфосфат, аморфный фосфат кальция, трикальцийфосфат и гидроксиапатит. По его мнению, структурное сходство перечисленных соединений фосфатов кальция позволяет предположить теоретическую возможность образования смесей по типу «сэндвич» или «вещество на поверхности». Например, формирование слоя дикальцийфосфатдигидрата на поверхности кристалла гидроксиапатита. Иными словами, в одном минерале возможно объединение нескольких форм кристаллических решеток с одновременным включением аморфного структурного компонента.

Ведущим минералом в костной ткани является гидроксиапатит. При этом, как отмечают У. Ньюман и М. Ньюман [13], для формирования в обычных условиях наименьшей структурной единицы этого кристалла $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ потребовалось бы одновременное столкновение 18 ионов, обладающих должной энергией активации. Вероятность такого события ничтожно мала. Аморфная же фаза образуется путем осаждения при достижении в растворе минимально необходимой концентрации ионов Ca^{2+} и HPO_4^{2-} . Из этого следует, что процесс образования гидроксиапатита, как и любой другой процесс в суперсложных биосистемах, должен обеспечиваться несколькими взаимосвязанными механизмами, взаимодействие которых определяет преобладающее формирование этого минерала (схема).

В настоящее время можно выделить два таких механизма. Первый — это инициация формирования гидроксиапатита путем эпитакисии¹ на органической матрице [22] или на ра-

¹Для описания процессов формирования кристаллов и их ориентационного роста Руайе в 1928 г. ввел термин эпитакисия. По сути, это процесс синтеза минерала на матрице с заданными условиями. Разница между параметрами кристаллической решетки образующегося кристалла и параметрами ориентирующей матрицы не должна превышать 9% [13].

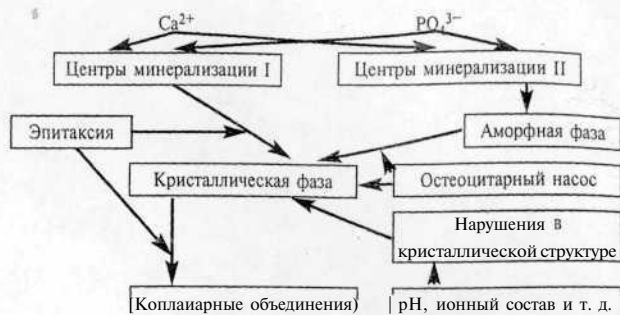
нее образовавшихся кристаллах [13]. Второй — ускоренная перестройка других фаз минералов в гидроксиапатит под влиянием попеременного их рассасывания и осаждения. Этот процесс обеспечивается действием остеоцитарного насоса, вызывающего чередующееся уменьшение или увеличение в интерстициальной жидкости концентрации минералообразующих ионов (эффект «качелей»). В результате формируется наиболее устойчивый вариант минерала — гидроксиапатит [1, 2, 11]. Первый механизм определяет начальные условия формирования кристалла, второй — его перестройку и приобретение оптимальной структуры в случае возникновения ее нарушений в процессе построения кристаллической решетки, а при формировании первично-аморфной структуры — ускоренную перестройку последней в кристаллическую (см. схему).

В связи с тем, что преобразование растворимой фазы в нерастворимую всегда происходит при участии центров инициации (зародышевые центры), последние можно разделить на две группы: обеспечивающие создание кристаллической структуры путем эпитаксии (по-видимому, это основной вариант) и иницирующие формирование аморфной структуры. Именно количественное соотношение этих центров определяет внутреннюю структуру большинства первичных минералов, а характер распределения этих центров в органическом матриксе обеспечивает особенности вторичного, третичного и четвертичного уровня организации минерального матрикса.

Основным нуклеатором процесса кристаллизации, по мнению В. Gamss и соавт. [22], является костный сиалопротеин. Это обильно фосфорилированный протеин, на который приходится 8–12% от общего количества неколлагеновых белков. Удаление фосфатов, по данным авторов, не оказывает существенного влияния на его способность иницировать формирование кристаллов, так как этот процесс обеспечивается участками полиглутаминовых кислот. В процесс нуклеации вовлечены карбоксильные группы, так как в белковой α -спирали расстояние между α -карбоксилатными группами, способными связывать ионы Ca^{2+} , совпадают с параметрами элементарной ячейки гидроксиапатита. Эти стереохимические параметры позволяют также связываться и с образовавшимися кристаллами. Обладая высоким сродством не только к кальцию (связывает до 83 ионов Ca^{2+}), но и гидроксиапатиту, такой белок может, следовательно, эффективно блокировать рост кристаллов. Иными словами, один и тот же белок в принципе может действовать и как нуклеатор, и как ингибитор нуклеации, и как ограничитель кристаллического роста. Авторы отмечают, что аналогичные эффекты способен, по-видимому, вызывать и остеокальцин, свойства которого в значительной степени зависят от физического состояния (иммобилизованный или растворенный).

Инициация кристаллообразования *in vitro* может определяться и другими фосфопротеинами. Увеличение концентраций последних в декальцинированной костной ткани значительно уменьшает требуемое для нуклеации время (лаг-период). Полное удаление связанных с белком фосфатов, достигнутое обработкой кислой фосфатазой, значительно увеличивает лаг-период, но не предотвращает нуклеацию кристаллов апатита. При этом замена костного фосфопротеина на фосвитин (из желтка яйца) не изменяет характера минералообразования. В связи с этим обращают на себя внимание ряд общих химических и структурных характеристик обоих типов фосфопротеинов. Отмеченная зависимость длительности лаг-периода от уровня содержания фосфатных групп в белке предполагает, что фосфатные группы играют существенную роль в процессе нуклеации апатита [19].

Роль фосфопротеинов подтверждают также результаты исследований Т. Saito и соавт. [32], определивших необходимый для формирования минерала тип связи между коллагеном и фосфорилированными белками, а также возможное участие



Формирование минерального матрикса.

эфиров фосфата. Они использовали фосфофорин дентина быка, фосвитин желтка яйца и коллаген кожи I типа. Согласно полученным данным, минерализация коллагеновых структур происходит при условии ковалентной связи фосфопротеинов с фибриллами коллагена. Для индукции минералообразования требуются фосфатные группы, ибо одних карбоксилатных групп недостаточно. Процесс минералообразования не возникает после удаления в любом фосфопротеине более 90% фосфата путем обработки кислой фосфатазой. Авторы подчеркивают, что индукция минералообразования после дефосфорилирования, показанная другими исследователями, возможно, связана с методическими неточностями (например, неполным удалением фосфатов).

Жесткая фиксация фосфопротеинов на коллагеновых белках — еще одно условие, определяющее необходимую пространственную направленность формирования минерала по его осям (длина, ширина, толщина). Такая жесткая фиксация является условием, обеспечивающим строгое детерминирование пространственной интеграции не только молекулы фосфопротеина, но и участка инициации по отношению к другим структурам органического матрикса. Только в этом случае формирование третичного и четвертичного уровня организации будет соответствовать структурным особенностям органического матрикса, а значит, и основным линиям механических нагрузок в костном органе.

Все изложенное выше подтверждает ведущую роль ультраструктуры органического матрикса в формировании минерального. Поэтому возникает необходимость рассмотреть некоторые аспекты формирования органических структур.

Взаимосвязь органического и минерального матрикса. Формирование органического матрикса начинается после внутриклеточного синтеза его компонентов и их секреции во внеклеточную среду. В дальнейшем процесс организации органических структур идет путем самосборки. Одним из элементов этого процесса является объединение молекул коллагена в протофибриллы и микрофибриллы, затем в фибриллы, а фибрилл — в волокна. Результаты самосборки закрепляются затем межмолекулярными ковалентными сшивками. В конечном итоге формируется волоконистый каркас матрикса с характерной для костной ткани структурой [3, 4, 12]. Попутно в эту структуру встраивается определенный набор различных неколлагеновых белков [3, 4, 15].

Спектр органических компонентов зависит от особенностей регуляторно-метаболического статуса организма в конкретный момент времени. Например, гормон роста и паратгормон вызывают в остеобластоподобных клетках увеличение синтеза белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста III. Концентрация инсулиноподобного фактора роста I возрастает только под влиянием паратгормона [33]. Под действием 17 α -эстрадиола увеличивается содержание инсулиноподобных факторов роста I и II, а также трансформирующего фактора I β [34].

Таким образом, можно говорить о существовании определенной программы самосборки органического матрикса, структура которого определяется следующими условиями:

совокупностью синтезируемых клетками компонентов, ионный состав среды, pH и т. д. В связи с тем, что все эти условия определяются регуляторно-метаболическим статусом организма в момент формирования органического матрикса, то, следовательно, воспроизводимость его ультраструктуры относительна, а потому формируется наиболее вероятный в конкретных условиях вариант объединения молекул в единое целое. При этом, несмотря на возможность существования огромного множества вариантов, принципиальные сдвиги в закономерностях структуры после ее самосборки возникают редко [11]. D.F.Ingber [24] связывает это с общим правилом формирования самонапряженного состояния.

Выявление незначительных отклонений затруднительно, так как морфологическое распределение неколлагеновых белков в нем изучено недостаточно, их трудно распознать под электронным микроскопом, а количественные характеристики их состава зависят от типа кости [15]. Тем не менее, R.Ingram и соавт. [25] показали, что у пациентов, страдающих болезнью Педжета, распределение остеопонтина зависит от типа и тяжести болезни. Существенные различия найдены и в распределении остеоонектина, остеокальцина и декорина между нормальной костной тканью, а также синтезированной *de novo* при болезни Педжета. По мнению авторов, выявленные сдвиги отражают отклонение в их синтезе и/или инкорпорации в процессе ремоделирования кости и могут явиться причиной нарушения формирования костного матрикса и его минерализации.

Установлены также и изменения параметров волоконной основы. Согласно данным A.Aho [6], толщина фибрилл в кортикальном слое бедра и ребра человека различна, а с возрастом она увеличивается.

После формирования органического матрикса лаг-период до начала отложения минералов занимает 8 сут, причем образование минеральных структур протекает лавинообразно [21]. В этот временной интервал происходит ферментная деградация ингибиторов минералообразования [18, 23], которые, возможно, блокируют диффузию ионов к центрам инициации.

Вполне вероятно, что под воздействием ферментов создаются определенные физико-химические условия, формирующие структуру «каналов» для движения ионных потоков (кальция и фосфатов) в направлении центров инициации. Нельзя исключить также и то, что одновременно с этим происходят пространственно-конформационные изменения молекул, которые содержат локусы, обеспечивающие инициацию кристаллообразования путем эпитакиии. В результате формируются стереохимические параметры, аналогичные параметрам ячейки кристалла.

Движение потока ионов в направлении центра инициации определяется тем, что при построении минерала переход ионов из растворимого в нерастворимое состояние в участке инициации вызывает локальное снижение их концентрации в растворе. В результате возникает градиент концентраций, который и определяет направление движения ионных потоков, а действие остеоцитарного насоса обеспечивает постоянное восполнение концентрации минералообразующих ионов в костной ткани. Кристалл, сформированный непосредственно на органической матрице, логично назвать первичным.

Структура минералов. Морфологическая структура кристаллов гидроксиапатита определяется их формой и размерами. В настоящее время выделены два варианта их формы: пластинчатые и стержнеобразные (иглообразные), что связывают с неодинаковыми механизмами нуклеации и роста при их локализации внутри- и внефибрилярно [17, 20]. В то же время, на основании электронно-микроскопических исследований изолированных кристаллов гидроксиапатита из костной ткани рыб, цыпленка, мыши и быка, H.M.Kim и соавт. [26] утверждают, что кристаллы имеют форму очень тонких пластинок. Стержне- и иглообразные кристаллы авторами не выяв-

Размеры кристаллов гидроксиапатита в костной ткани (нм)

Изученный вид и ссылка на источник	Ширина	Длина	Толщина
Бык [26]	15,8±7,2 (2,9-42,2)	27,3±7,2 (6,9-61,7)	< 1,5-2
Мышь [26]	12,0±4,3 (3,9-26,5)	21,2±7,6 (6,9-50,0)	< 1,5-2
Цыпленок [26]	12,2±4,8 (2,9-26,5)	23,3±8,4 (8,8-53,9)	< 1,5-2
Сельдь [26]	15,4±10,0 (2,3-58,5)	37,3±19,0 (2,6-98,3)	< 1,5-2
Человек [8]	7-8	13-14	2-4
Суммарные данные на основе анализ литературы [13]	~7,5	~20	3-4

Примечание. В скобках даны размеры от – до.

лены ни в одном из образцов костей, включая самые ранние депонированные кристаллы. При этом подчеркивается, что, несмотря на определенные различия размеров кристаллов гидроксиапатита у представителей различных видов (таблица), их средние величины близки. C.Rey и соавт. [30], изучая минералы в культуре остеобластов, установили, что часть тонких пластинок изогнуты и согнуты. Используя объёмные стереоснимки, полученные в результате электронно-микроскопических исследований молодых изолированных кристаллов, H.M.Kim и соавт. [26] показали, что кристаллические пластинки апатита могут быть изогнуты и свернуты, что приводит к наслоению на близлежащие кристаллы. В результате возникает иллюзия, что это иглообразные (стержнеподобные) кристаллы. Согласно данным А.А. Докторовой [9], ширина иглоподобных кристаллов 3–5 нм, длина колеблется от 5–7 до 100–120 нм. Кристаллы гидроксиапатита пластинчатой формы имеют средние размеры 1,5–3,5 нм x 5–10 нм x 40–50 нм, т. е. можно предположить, что увеличение длины иглоподобных кристаллов связано с объединением нескольких микрокристаллов в единый комплекс.

Рассмотрим возможные причины формирования изогнутых кристаллов. Если исходить из того, что кристаллы растут навстречу формирующим их ионным потокам (кальция и фосфатов), то изгибы кристаллических пластинок могут возникнуть в участках изменения направления этих потоков. Последнее, по-видимому, определяется в том числе и расположением гидрофобных и гидрофильных участков на молекулах, формирующих органический матрикс. Косвенным подтверждением данного предположения является тот факт, что, как отмечают M.T.Maitland и A.L.Arsenault [28], нуклеации кристаллов в гидрофобных участках молекулы коллагена не возникает. Таким образом, можно сделать вывод, что форма кристаллов не просто лимитирована условиями, но и, в первую очередь, запрограммирована структурой органического матрикса.

Другим морфологическом параметром являются размеры кристаллов. В этой связи обращает на себя внимание факт близости средних значений не только у разных организмов, но и при формировании *in vitro*. Следовательно, должен существовать единый механизм, определяющий эти параметры. В последние годы дискутируется роль органических молекул в этом процессе. Так, V.Gamss и соавт. [22] отмечают, что стереохимические параметры белков кости создают возможность их связывания с образовавшимися кристаллами, что делает возможным угнетение кристаллического роста.

Однако, по нашему мнению, гораздо вероятнее, что ограничение размеров кристаллов обеспечивается механизмом, который описали У.Ньюман и М.Ньюман [13]. Авторы отмечают, что гидроксиапатит, содержащийся в костной ткани в виде коллоидных кристаллов, обладает очень малой растворимостью. При смешивании даже сильно разведенных растворов соли (рисунк, точка А) возможна некоторая агрегация ионов. Твердые



Теоретическая зависимость между размером частиц (R_j , R_2) и растворимостью какой-либо соли, предсказанная уравнением Кнаппа [13].

Объяснение в тексте.

частицы стабильны лишь в том случае, если они очень малы (т. е. имеют те же размеры, что димеры и тримеры). При возрастании концентрации ионов в растворе (см. рисунок, при переходе от точки Б к точке В) его можно считать метастабильным, так как действительная величина растворимости превышает нормальную растворимость (растворимость «макрокристаллов»). При таких концентрациях часть вещества может находиться в твердой фазе, но радиус частиц должен варьировать от R_1 до R_2 (см. рисунок). Эти частицы не будут спонтанно расти, так как более крупные частицы растворяются лучше, чем мелкие. В точке В (на пике спонтанного осаждения) наблюдаются обратные соотношения. Размер частиц R_2 соответствующий равновесию, настолько велик, что их свойства приближаются к свойствам «бесконечно большого» кристалла. При этих условиях крупные частицы растворяются хуже мелких и растут за их счет. Поэтому с течением времени поведение смеси само по себе начнет следовать участку кривой между точками В и Г с образованием макрокристаллов, и растворимость станет нормальной (см. рисунок). Полагаем, что именно этот механизм ограничивает размеры кристаллов в костной ткани, тогда как белковые ингибиторы кристаллообразования, скорее всего, влияют на параметры третичного уровня организации минеральной фазы.

Копланарные объединения минералов. Кристаллы соединяются «конец в конец» или «бок в бок», формируя копланарные структуры. При этом полного слияния кристаллических решеток микрокристаллов не происходит. Размеры копланарных объединений находятся в следующих пределах: длина - 29,9-37,3 нм, ширина - 18,8-21,9 нм [8]. Каков же механизм, обеспечивающий формирование такой структуры? По-видимому, это результат процесса эпитаксии кристаллов на гидратной оболочке первичного кристалла, который был сформирован на органической матрице.

Обращает на себя внимание малый разброс размеров копланарных объединений, явно свидетельствующий о наличии ограничительного механизма, контролирующего этот параметр. Фактором ограничения могут являться, с одной стороны, распределение и размеры гидрофильных и гидрофобных участков, определяющих движение минералообразующих ионов в зоне минерализации. При этом хорошо известна чередование этих участков в структуре коллагена. С другой стороны фактором стандартизации размеров копланарных структур может явиться пространственное распределение ингибиторов роста кристаллов (о которых было упомянуто выше). Эти два условия не исключают, а дополняют друг друга.

Определенное значение для стандартизации размеров копланарных объединений имеет и то обстоятельство, что в органическом матриксе центры кристаллизации имеют строгое пространственное взаимораспределение, что подтверждается, например, распределением костного сиалопротеина [22]. В результате, согласно первому механизму, увеличение числа кристаллов в копланарном объединении ограничивается расстоянием от центра инициации первичного кристалла до ближайшего гидрофобного участка. При этом, если для изгибания кристалла необходим гидрофобный участок, сопоставимый по размерам с величиной кристалла, то прекращение роста копланарного объединения определяется гидрофобной зоной, сопоставимой с величиной этого минерального конгломерата. Такой механизм базируется на ультраструктурной пространственной повторяемости элементов, формирующих органический матрикс, и поэтому он предопределяет малый разброс размеров копланарных объединений.

Макроструктурное объединение минералов. Минералы располагаются в основном веществе внефибрилярно и внутрифибрилярно. В межфибрилярных пространствах копланарные объединения кристаллов, прилегающие к коллагеновым фибриллам, окружают их, формируя манжетки, и контактируют с внутрифибрилярными минеральными образованиями. На отдалении от коллагеновых фибрилл кристаллические объединения образуют конгломераты, в которых они ориентированы в одном направлении. По отношению друг к другу эти конгломераты расположены под разными углами. Внутрифибрилярные объединения кристаллов образуют ряд параллельных, спирально закрученных слоев [8].

Формирование подобной упорядоченной структуры возможно в том случае, если основным механизмом формирования минералов является эпитаксия. Тогда пространственное расположение центров инициации первичных кристаллов определяет направление их осей соответственно особенностям структуры органического матрикса в данном участке. Последующие кристаллы растут, формируя копланарное объединение также путем эпитаксии на данном кристалле соответственно расположению его осей. Оси следующего, рядом расположенного копланарного объединения определяются уже пространственным расположением соседнего центра инициации. Следовательно, возможен некоторый сдвиг направления осей по отношению к предыдущему копланарному объединению. В результате формируются те варианты структуры минерального матрикса, которые являются запрограммированным отражением специфики данного участка органических структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Каземирский В.Е. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани. Ортопед, травматол., 2002, № 4, с. 56-60.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Марин Ю.Б. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса. Морфология, 2002, т. 122, вып 6, с. 74-77.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Суханов А.В. Позиционные регуляторы костной ткани — основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза. Морфология, 1998, т. 113, вып. 4, с. 7-12.
4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. СПб., Ольга, 1998.

5. Астахов Ю.Ю., Докторов А.А., Матвейчук И.В. и Денисов-Никольский Ю.И. Использование метода профилометрии для количественной характеристики микрорельефа перистальной поверхности кости. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. центра биомед. технологий ВИЛАР. М., 1999, вып. 12, с. 53-70.
6. Ахо А. (Aho A.) Электронно-микроскопическое и гистологическое изучение заживления переломов кости у молодых и старых крыс. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани. М., Медицина, 1972, с. 52-85.
7. Вилкейм Г.Р. (Wilhelm G.R.) К вопросу минерализации костной ткани. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани. М., Медицина, 1972, с. 189-193.
8. Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А. и Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста. Морфология, 2002, т. 122, вып. 5, с. 79-83.
9. Докторов А.А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. центра биомед. технологий ВИЛАР. М., 1999, вып. 12, с. 42-52.
10. Докторов А.А. и Денисов-Никольский Ю.И. Особенности рельефа минерализованной поверхности лакун и канальцев в пластинчатой кости. Бюл. экпер. биол., 1993, т. 115, №1, с. 61-65.
11. Корнилов Н.В. и Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., МОРСАР АВ, 2001.
12. Лаврищева Г.И. и Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. М., Медицина, 1996.
13. Ньюман У. и Ньюман М. Минеральный обмен кости, М., Иностран. лит-ра, 1961.
14. Шумаков В.И., Новиков А.И., Баева Л.Б. и Левицкий Э.Р. Диагностика диализной остеомаляции. М., МВП-ИБИС, 1992.
15. Bonucci E. and Silvestrini G. Ultrastructure of the organic matrix of embryonic avian bone after en bloc reaction with various electron-dense «stains». Acta Anat, 1996, v. 156, № 1, p. 22-33.
16. Caverzasio J. and Bonjour J. Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism. Kidney Int., 1996, v. 49, №4, p. 975-980.
17. Cuisinier F. Цит. по А.А. Докторову (1999).
18. Dean D., Schwartz Z. and Bonewald L. Matrix vesicles produced by osteoblast-like cells in culture become significantly enriched in proteoglycan-degrading metalloproteinases after addition of beta-glycerophosphate and ascorbic acid. Calcif. Tiss. Int., 1994, v. 54, № 5, p. 399-408.
19. Endo A. and Glimcher M.J. The effect of complexing phosphoproteins to decalcified collagen on in vitro calcification. Conn. Tiss. Res., 1989, v. 21, № 1-4, p. 179-190; discussion p. 191-196.
20. Fratzi P. et al. Цит. по А.А. Докторову (1999).
21. Frost H. Mathematicai elements of lamellar bone remodelling, Springfield, Thomas books, 1964.
22. Gamss B., Kim R.H. and Sedek J. Bone sialoprotein. Clin. Rev. Oral. Biol. Med., 1999, v. 10, № 1, p. 79-98.
23. Glimcher M.J. Цит. по Wilhelm (1972).
24. Ingber D.F. The architecture of life. Sci. Am., 1998, v. 1, p. 30-39.
25. Ingram R., Coilazo-Clavell M. and Tiegs R. Paget's disease is associated with changes in the immunohistochemical distribution of noncollagenous matrix proteins in bone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, v. 81, № 5, p. 1810-1820.
26. Kim H.M., Rey C and Glimcher M.J. Isolation of calcium-phosphate crystals of bone by non-aqueous methods at low temperature. J. Bone Miner. Res., 1995, v. 10, № 10, p. 1589-1601.
27. Legros R, Цит. по А.А. Докторову (1999).
28. Maitland M.J. and Arsenault A.L. A correlation between the distribution of biological apatite and amino acid sequence of type I collagen. Calcif. Tiss. Int., 1991, v. 48, p. 341-352.
29. Pinto M.R., Gorski J.P., Penniston J.T. and Kelly P.J. Age-related changes in composition and Ca⁺⁺-binding capacity of canine cortical bone extracts. Am. J. Physiol., 1988, v. 255, № 1, p. 101-110.
30. Rey C, Kim H.M., Gerstenfeld L. and Glimcher M.J. Structural and chemical characteristics and maturation of the calcium-phosphate crystals formed during the calcification of the organic matrix synthesized by chicken osteoblasts in cell culture. J. Bone Miner. Res., 1995, v. 10, № 10, p. 1577-1588.
31. Roufosse A.H., Aue W.P., Roberts J.E. and Glimcher M.J. Investigation of the mineral phases of bone by solid-state phosphorus-31 magic angle sample spinning nuclear magnetic resonance. Biochemistry, 1984, v. 4, №23, p. 6115-6120.
32. Saito T., Arsenault A.L., Yamauchi M. and Kuboki Y. Mineral induction by immobilized phosphoprotein. Bone., 1997, v. 21, №4, p. 305-311.
33. Schmid C, Schlapfer I. and Peter M. Growth hormone and parathyroid hormone stimulate IGFBP-3 in rat osteoblasts. Am. J. Physiol., 1994, v. 267, № 2 (Pt. 1), p. E226-E233.
34. Slater M., Patawa J. and Kingham K. Modulation of growth factor incorporation into ECM of human osteoblast-like cells in vitro by 17 beta-estradiol. Am. J. Physiol., 1994, v. 267, № 6 (Pt. 1), p. E990-E1001.
35. Termine J., Kleinman H. and Whitson W. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. Cell, 1981, v. 26, №1, p. 99-105.
36. Zhou H., Takita H. and Fujisawa R. Stimulation by bone sialoprotein of calcification in osteoblast-like MC3T3-E1 cell. Calcif. Tiss. Int., 1995, v. 56, № 5, p. 403-407.

Поступила в редакцию 22.04.2004 г.

LEVELS OF BONE MINERAL MATRIX ORGANIZATION AND THE MECHANISMS DETERMINING PARAMETERS OF ITS FORMATION

A.S. Awunin, R.M. Tykhylov, A.B. Abolin and I.G. Shcherbak

Authors suggest to regard bone mineral matrix as the four-level structure. The first level is represented by an internal structure of a mineral, the second — by mineral morphological structure, the third — by coplanar association of minerals, and the fourth — by macroassociation of minerals in a single complex inside each bone. The most probable mechanisms determining stability of reproduction of mineral matrix parameters on each of these levels are shown. As a result of their functioning, the variants of bone mineral matrix structures are formed that are the programmed reflection of specificity of the given site of organic structures.

Key words: *bone, mineral matrix, organization.*

Russian R.R.Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; Department of Biochemistry, St. Petersburg I.P. Pavlov State Medical University.