

Национальный государственный институт  
усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ  
ДПО РМАНПО ИЗ России

Б.В. Разумов

# ЗАТЕРЯННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ – СЛУЧАЙНОСТЬ ЛИ?

Новосибирск 2017



**Новокузнецкий государственный институт  
усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ  
ДПО РМАНПО МЗ России**

**В.В. Разумов**

**ЗАТЕРЯННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ –  
СЛУЧАЙНОСТЬ ЛИ?**

**Новокузнецк 2017**

**УДК 616.71-007.234:616.43-057**  
**ББК 54.15+54.18**  
**Р 178**

**Разумов В.В. Затерянный остеопороз – случайность ли? – Новокузнецк:  
Полиграфист, 2017. – 180 с.**

В монографии приводятся результаты собственного исследования у стажированных работников алюминиевого завода как гистологического исследования костной ткани, так и состояния минеральной плотности костей центрального и периферического скелета при использовании современных технологий её оценки – ККТ-, DXA- и DTX-200-денситометрий. Облигатность развития при костном флюорозе остеопороза обсуждается через призму новой парадигмы ремоделирования костной ткани.

Показано, что изучение ремоделирования костной ткани как центральной проблемы остеологии вращается пока что вокруг минеральной компоненты костной ткани, хотя как частый случай регенераторной способности системы соединительной ткани костное ремоделирование требует системного анализа.

Монография предназначена для врачей медицинских специальностей, занимающихся патологией костной ткани – профпатологов, эндокринологов, ортопедов, рентгенологов, стоматологов, а также специалистов по физиологии и патофизиологии костной ткани.

**Автор:**

Разумов Владимир Валентинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профпатологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей Минздрава России, академик РАЕН, член-корр. РАЕ.

Утверждено учебно-методической комиссией Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, протокол № 4 от 07.07.2017 г.

**ISBN 978-5-91797-246-6 978-5-91797-221-3**

*90-летию Новокузнецкого государственного  
института усовершенствования врачей –  
филиалу ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ России –  
посвящается ...*

## Оглавление

Список условных обозначений и сокращений		5
Предисловие		6
Глава 1	История учения о флюорозе	9
	1.1. <i>Представления об остеосклеротической сущности хронической фтористой интоксикации – от возникновения до наших дней</i>	10
	1.2. <i>Клинические проявления остеопороза как кардинальной составляющей хронической фтористой интоксикации</i>	22
	1.3. <i>Экспериментальный флюороз как проблема остеопороза и остеомаляции</i>	28
	1.4. <i>К интегральной оценке влияния фторидов на состояние костной ткани при их лечебном использовании</i>	32
Глава 2	Об архаичности современной трактовки причинности ремоделирования кости	39
	2.1. <i>Теория механического ремоделирования кости – что "за"</i>	39
	2.2. <i>Теория механического ремоделирования кости – что "против"</i>	49
Глава 3.	Соединительная ткань как тканевая система	66
	3.1. <i>Морфогенетическая функция и эпителиально-мезенхимальные взаимодействия как кардинальные свойства системы соединительной ткани</i>	66
	3.2. <i>К соотношению соединительной ткани с мезенхимой и эпителиально-мезенхимальная трансформация</i>	85
	3.3. <i>Костная ткань как частный случай системы соединительной ткани</i>	115
Глава 4.	Состояния костной ткани у работников алюминиевого производства по данным ККТ-, DXA-денситометрий Th <sub>12</sub> -L <sub>4</sub> и DTX-200-денситометрии костей предплечья	137
	4.1. <i>Результаты ККТ-денситометрии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>, DTX-200-денситометрии костей предплечья и традиционной Rg-денситометрии трубчатых костей предплечий и голени</i>	138
	4.2. <i>Результаты DXA-денситометрии L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> и сравнительная их оценка с данными ККТ-денситометрии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub></i>	148
Заключение		155
Список литературы		157

### Список условных обозначений и сокращений

BSU	bone structural units – костные структурные единицы
DTX-200	моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия остеометром DTX-200
DXA	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (международное обозначение)
E	модуль упругости Юнга
Rg	рентгеновское, рентгенологическое
SD	стандартное отклонение
SOS	скорость ультразвука (speed of sound)
TBS	трабекулярный костный индекс
ДМЛК	дистальный метафиз лучевой кости
ДЭРА	двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
КГ	коэффициент гиперостоза
ККТ	количественная компьютерная томография
КТ	костная ткань
МП	минеральная плотность
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
МЭТ	мезенхимально-эпителиальная трансформация
ООР	остеокластно-остеобластное ремоделирование
ОР	остеоцитарное ремоделирование
ПКТ	плотность костной ткани
ПМББК	проксимальный метафиз большеберцовой кости
ПТГ	паратиреотропный гормон
ПФ	профессиональный флюороз
СДЛК	середина диафиза лучевой кости
СКТ	спиральная компьютерная томография
tРНК	транспортная рибонуклеиновая кислота
ТКИ	трабекулярный костный индекс
tРНК	транспортная рибонуклеиновая кислота
ХПИСФ	хроническая профессиональная интоксикация соединениями фтора
ХФИ	хроническая фтористая интоксикация
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЭМТ	эпителиально-мезенхимальная трансформация

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Обнадёживающие расчёты о более чем 100-летних запасах функциональных способностей организма с радужными надеждами на долголетие перечёркиваются неизбежностью развития почти у половины населения, доживающего до 75-летнего возраста, инволютивного или вторичного остеопороза – "безмолвной болезни", протекающей асимптоматично до момента нарушения целостности костей, – чреватого снижением качества жизни и летальностью в связи с переломами костей аксиального и периферического скелета. Более 20% пациентов погибают после низкотравматического перелома бедра уже в течение первого года [214, 252, 661].

В ситуации почти что пандемии остеопороза [363, 425, 443, 552] и превращения его в проблему высокой социально-экономической значимости не должно было остаться, казалось, ни одного просмотренного фактора риска его развития, ни одного закоулка в клинических дисциплинах, не изученных на предмет возможности развития в них этой патологии.

Однако таким "медвежьим углом" оказалось в профпатологии (медицина труда) представление о токсической остеопатии. Речь идет о хронической фтористой интоксикации (ХФИ, флюороз), трактовка которой как только остеосклеротического процесса со времени К. Рохольма (1937) не претерпела до настоящего времени изменений, почему, с позволения сказать, "современное" научное представление о сущности ХФИ не намного отличается от изложенного в коммерческой рекламе зубной фторсодержащей пасты "blend-a-med".

Однако А.П. Авцын и А.А. Жаворонков – имена, хорошо известные в гигиене, токсикологии и профпатологии, – исходя из представлений о ХФИ как фиброзной остеодистрофии, уже в 1981 году [29] пытались, но, как оказалось безуспешно, обратить внимание профпатологов на принципиальную возможность развития при флюорозе не только остеосклероза, но и остеопороза. Вероятно под влиянием их взглядов остеопороз как форма ХФИ был временно включен в списки профессиональных заболеваний приказа Минздрава СССР № 555 от 29.09.1989 года и приказа Минздрава и медицинской промышленности № 90 от 14 марта 1996 года [193, 194].

Но представлениям А.П. Авцына и А.А. Жаворонкова, положения о ХФИ этих приказов остались "вещью с себе" и не были воспри-

няты профпатологами как руководство к действию. И до настоящего времени Rg-графия костей центрального и периферического скелета с фотоденситометрическими ухищрениями определения, и, конечно же, только остеосклеротических изменений, остаётся практически единственным методом диагностики профессионального флюороза. Отечественных публикаций по оценке состояния костной ткани у работников алюминиевого производства современной денситометрией, например диэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДХА) или количественной компьютерной томографией (ККТ), практически нет.

Снижение плотности костной ткани – генер.остеопороз – при хронической фтористой интоксикации, который упорно не замечается ни профпатологией, ни эндокринологией, представляет, как выяснилось, не только остеологический феномен. Обнаружилась не ассоциативная, а патогенетическая связь остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождающихся кальцификацией стенок артерий и клапанного аппарата, прогрессирование атеросклероза при этом состоянии [93, 333, 349, 440, 636]. Потеря минеральной плотности костной ткани положительно коррелирует с эктопической минерализацией тканей [571, 618]. Флюороз же относится к факторам риска развития атеросклероза [239], но исследования коморбидности при нём, да и не только при нём, чаще носят статистически-констатирующий, ассоциативный, чем причинно-следственный характер.

На пути понимания природы флюороза камнем преткновения остаются окостеневшие представления об его остеосклеротической сущности, несмотря на глубокое проникновение исследований в межклеточные механизмы физиологии костной ткани и совершенствование технологий оценки её состояния.

Может быть анализ причин затянувшейся инерции покоя в представлениях о флюорозе вместе с прилагаемыми данными по структуре костной ткани периферического и аксиального скелета современными методами оценки МПКТ привлекут внимание к характеру костных изменений у работников, контактирующих с фторидами, и эта попытка сдвинуть камень с мёртвой точки окажется удачнее предшествующих [155, 200, 202, 203, 204, 205, 207].

Дело не только в профпатологических аспектах флюороза, ассоциирующегося с не очень благоприятными условиями труда, решени-



ем вопросов трудоспособности и профессиональной пригодности, выплатой регресса.

Малоутешительные успехи в лечении остеопороза препаратами, занимающими ключевые положения в распознанных механизмах костного метаболизма (активные метаболиты витамина D, синтетический кальцитонин, бифосфонаты, фториды как стимуляторы остеогенеза, так и ингибиторы остеокластов) указывают на остеопороз как далеко не решенную проблему. В ситуации с остеопорозом, делающей для здравоохранения на общегосударственном уровне актуальной проблему сплошного обследования лиц подросткового и юношеского возраста методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для выделения контингентов с относительно низкой пиковой костной массой [9], игнорирование ещё одного аспекта его возникновения выглядит по меньшей мере странным...

## ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ УЧЕНИЯ О ФЛЮОРОЗЕ

Перед изложением материала необходимы пояснения ряда используемых понятий. Термин "остеопороз" будет употребляться для характеристики только у мужчин не старше 60 лет сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по данным инструментальных обследований – количественной компьютерной томографии  $Th_{12}$ - $L_2$  (ККТ), двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии  $L_1$ - $L_4$  (ДХА- или ДЭРА), моноэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на остеометре DTX-200 костей предплечья (DTX-200) и фотоденситометрии Rg-грамм костей предплечий и голеней. Предполагается, что за снижением МПКТ стоит потеря костной массы. Нормальные и даже повышенные значения МПКТ не рассматривались нами как показатели нормального состояния костной ткани, поскольку они не могут быть интегральным показателем её состояния [22, 25, 27]. Случаев переломов костей в приводимых собственных наблюдениях не было. Да и методология трактовки перелома основополагающим признаком остеопороза является, по В.Е. Nordin, с патогенетической точки зрения ошибочной [522]. Остеопороз только усиливает риск развития перелома. Поэтому используемая в изложении трактовка остеопороза не расходится с сформулированной на конференциях в Копенгагене (1990) и Гонконге (1993) [344, 345].

Биохимические показатели метаболизма органической фазы костной ткани не изучались, но светомикроскопические признаки уменьшения массы костной ткани или нарушенного остеогенеза в костных биоптатах как в собственном исследовании, так и по данным литературы, также оценивались как остеопороз.

Понятие "хроническая фтористая интоксикация" (ХФИ) будет употребляться нами в клиническом смысле для обозначения костного флюороза как нозологической формы, в последнее время в профпатологии замененной на понятие "фтористая остеопатия". Однако в санитарном толковании "интоксикация" может означать ещё и ситуацию воздействия на организм повышенных сверх гигиенических нормативов доз фторидов без клинических проявлений.

Фтор как крайне реактивный химический элемент не встречается в свободном виде. Поэтому понятие "фтор" используется в изложении как синоним понятий "фтор-ион" или реактогенных неорганиче-

ских промышленных его содержащих веществ, образующихся в процессе получения алюминия и обозначаемых понятием "фториды".

Наконец, понятия "кость" и "костная ткань" использоваться как синонимы во избежание персеверации в тех случаях, когда органическое (кость) или гистологическое (костная ткань) различие этих понятий не имеет значения для предмета изложения.

### **1.1. Представления об остеосклеротической сущности хронической фтористой интоксикации – от возникновения до наших дней**

Первое описание промышленного флюороза, выявленного случайно при рентгенологическом обследовании работников на предмет силикоза, принадлежит Р.Ф. Moller и S.V Gudjonsson (1932) [513], неожиданно обнаруживших своеобразные склеротические поражения костей, связок и мышечных прикреплений. Изменения костей на рентгенограммах выглядели от небольшого повышения интенсивности костных теней до полной непроницаемости костей в сочетании с обызвествлением связок и мест прикрепления сухожилий. Р.Ф. Moller и S.V Gudjonsson дали выявленному заболеванию определение "массивный флюороз костей или криолитовая болезнь".

Однако научное изучение хронической фтористой интоксикации связывается с именем К. Рохольма (1937), предложившим первую классификацию флюороза. На основании собственных наблюдений по профессиональному и экспериментальному флюорозу [568] и имевшихся уже к тому времени данных литературы о причинно-следственных взаимоотношениях между фтором и изменениями в костях [513, 585, 598] К. Рохольм высказал представление о профессиональном флюорозе как о сугубо костной патологии – костном флюорозе, выражающемся обязательно остеосклерозом и, с меньшей частотой, уплотнением мест прикрепления связок и сухожилий к костям, возможно с их обызвествлением; периостальными реакциями (периостозы, гиперостозы, остеофитозы, шпоры) и поражением некоторых крупных суставов типа деформирующего остеоартроза. Возможность поражения внутренних органов при этой интоксикации им исключалась.

Последующие многочисленные изучения контингентов, контактирующих с фторидами, выполненные как зарубежными, так и отече-

ственными авторами, выявляли в принципе аналогичные изменения остеосклеротического характера. По А.В. Гринбергу [75, 77], Е.Я. Гирской [69, 70], И.Р. Кузиной [144] при флюорозе выявлялся системный остеосклероз, степень которого была от едва намечающегося до выраженной; костный рисунок был более грубым, костные балки – утолщенными с нечёткими контурами и повышенной интенсивности. Изменения могли доходить до полной смазанности трабекулярного рисунка; потере очертаний костных балок; неровности и волнистости контуров костей, которые выглядели на Rg-граммах необычно "белыми". Кости голеней и предплечий утолщались, костномозговой канал – суживался. Места прикрепления мышц и сухожилий обызвествлялись, образуя выраженные парусоподобные костные разрастания (периостозы).

Представления международных экспертов ВОЗ о флюорозе от 1989 г. [245], а также и отечественных авторов за 2000-2017 гг. [102, 195, 211, 217, 249] свидетельствуют о том, что первоначальное профпатологическое воззрение на характер костных изменений при флюорозе за 80-летний промежуток времени кардинальных изменений не претерпело, и ХФИ по-прежнему ассоциируется только с остеосклеротическими изменениями опорного скелета.

Изначальное объяснение остеосклеротической манифестации фтористой интоксикации восходило к нескольким к тому времени уже хорошо установленным фактам, подробно освещенным в любом обзоре литературы по остеопатогенности фтора как прошлых лет, так и настоящего времени [29, 30, 157, 182, 214, 241, 245, 256], в первую очередь, конечно же, к тропности фтора к кальцию, 96%-99% которого от общего количества в организме содержится в костях.

При инкорпорации фтора в поверхностные кристаллы костного апатита он замещает в них гидроксильные ионы. Это приводит к усилению силы связи как между органической матрицей кости и минеральными веществами, так и между ионами фтора и кальцием; к увеличению размеров кристаллов при этой замене, сопровождающемуся меньшей их водорастворимостью, а в связи с этим – к нарастанию химической стабильности кости и повышению способности противостоять процессу резорбции; к возникновению новых центров осаждения и кристаллизации костного апатита. Нарастание зольности кости по мере повышения в ней содержания фтора считается достоверно



установленным. При последующих процессах рекристаллизации происходит инкорпорация фтора вглубь кристаллической решетки.

Фтор, как выяснилось, не только увеличивает отложения в костях кальция и других минералов (минерализующий эффект), но и способствует новообразованию костной ткани (оссифицирующий эффект). Оссифицирующий эффект фтора достигается стимуляцией остеобластов к пролиферации с новообразованием остеоида. По образному выражению Ю. Франке и Г. Рунге, фтор – "кнут" для остеобластов [241]. Гиперпластические процессы приводят к утолщению кости, сужению просвета костномозгового канала, к периостальным реакциям. Во вновь образованном остеоиде возникают новые центры кристаллизации костного апатита, что также увеличивает степень минерализации кости. В целом при начальном флюорозе происходит увеличение массы кости и улучшение ее физико-технических характеристик: максимальной прочности на излом, модуля упругости, прочности на давление. На этом основании остеосклеротический эффект фторидов при субклиническом флюорозе остерегаются лишней трактовать как токсический.

Представление об остеосклерозирующей сущности флюороза было созвучно другим общеизвестным фактам: увеличению распространенности остеопороза и кариеса в географических зонах с пониженным содержанием фтора в питьевой воде и положительными результатами профилактики развития этих состояний у населения при употреблении фторированной питьевой воды. Именно остеосклеротический, укрепляющий кость эффект фтора навел на мысль о возможности лечебного применения фтористых препаратов для укрепления кости при остеопорозе, остеомалации, несовершенном остеогенезе (через развитие субклинического флюороза), а также о введении фтора в зубные пасты для профилактики кариеса.

Перечисленные выше минерализующий и оссифицирующий эффекты фтора, развивающиеся в кости в связи с присущей фтору тропностью, как предполагается, к кальцию, в тканях неминерализованных не могут иметь места, что, казалось, удовлетворительно объясняет отсутствие висцеральной патологии при хронической интоксикации фтором. Окончательно представление о профессиональном флюорозе как о сугубо костной патологии утвердилось в 1976 г. Тогда Международный симпозиум в США по проблеме существования до-

костных форм флюороза высказался негативно в отношении такой возможности [644].

Для выявления индуцированных фтором остеосклеротических изменений в клинической практике того времени подошло, как нельзя лучше, рентгеновское (Rg) исследование костей, поскольку снижение радиопроницаемости костной ткани напрямую зависит от количества минералов в матриксе, увеличивающихся при остеосклерозе. Флюороз удалось впервые обнаружить благодаря именно Rg методу обследования. По Г.А. Арифовой, поглощение рентгеновских лучей зависит от кальция на 79,6% и от фосфора – на 14,8% [38]).

До начала 70-х годов исследования костного скелета довольствовались только обзорной его Rg-графией, в последующем дополнившейся новыми методиками. Получил распространение предложенный ещё в 1962 г. Г.Н. Фирсовым [240] коэффициент гиперостоза (КГ) как величины отношения толщины кости к просвету её костномозгового канала, измеренной в средней трети диафиза как излюбленном месте локализации периостальных и эндостальных изменений. Поскольку в норме пролиферация периоста превышает такую эндоста, кость в результате постоянно идущей в ней перестройки с возрастом растёт в ширину. При этом в норме приращение толщины кости несколько преобладает над приращением диаметра костномозгового канала, почему величина КГ в норме всегда остаётся, по одним авторам, либо  $\leq 3,0$  [144, 195, 211], либо, по другим, –  $< 3,0$  [78]. При флюорозе динамика становится противоположной, что приводит к сужению костномозгового канала и увеличению значений КГ.

Начавшиеся с середины 30-х годов минувшего века попытки объективизации оценки рентгенологической плотности кости привели к концу 60-х годов к появлению количественной денситометрии посредством использования ступенчатого клина-эталоны, имеющего плотность, близкую к плотности кости человека. При Rg-графии клин располагался рядом с исследуемым отделом скелета. Фотометрия на Rg-грамме участка кости и ступенек клина позволяла выражать плотность этого участка через высоту ступеньки клиника в миллиметрах.

Методика с использованием алюминиевого (Al) клина-эталоны была разработана А.В. Гринбергом и соавт. к концу 60-х годов [79] и нашла широкое применение в диагностике флюороза. Поскольку, однако, клин-эталон мог быть из любого материала – из кости животных, из гипса, из меди или алюминия (а тождественных сплавов не

существует даже на одном производстве) – значения плотности одноименных участков кости человека не могли быть унифицированы. Каждая Rg-лаборатория должна была сама определяться с критериями нормальной и повышенной плотности тех участков скелета, исследование которых она считала наиболее информативным для диагностики флюороза. Вопрос же о критериях снижения плотности кости не возникал, естественно, в связи с представлениями об остеосклеротической сущности ХФИ.

Известная объективизация выраженности остеосклероза дала возможность определиться со стадийностью развития флюороза и первоначальной избирательностью поражения им определенных отделов скелета. И P.F. Moller с S.V Gudjonsson, и К. Рохольма, и А.В. Гринберг придерживались мнения, что склеротический процесс начинается в губчатых костях (поясничные позвонки, кости таза, ребра). Поскольку, однако, визуализируемые признаки появляются на Rg-граммах кости после более чем 30% изменения её плотности, то ко времени своей манифестации остеосклероз становится уже генерализованным процессом. Поэтому классификация флюороза по стадиям означала не поэтапность вовлечения одного отдела скелета за другим, а степень выраженности остеосклеротического процесса во всём скелете, считавшегося при флюорозе генерализованным процессом [76, 144]. Поэтому изменения костного рисунка и балок, повышение плотности костей, при которых контуры их выглядели как "подрисованные" уже при I стадии флюороза в равной степени относились к позвонкам, ребрам, костям таза и конечностям. Возможность объективизации минеральной плотности в метафизах и диафизах трубчатых костей верхних и нижних конечностей превратила верхние и нижние конечности в обязательные две "точки" существования остеосклероза при флюорозе, даже в виде периостозов на них или осификации межкостных мембран. Третьей точкой мог быть любой участок скелета с безусловно остеосклеротическими изменениями, например диффузный склероз ребер или периостальные разрастания по нижнему их краю; неровность и подчеркнутость гребней подвздошных костей или определяемое на глаз повышение плотности костей таза или поясничных позвонков. Первоначально даже предлагалось использование клина-эталона для определения плотности поясничных позвонков (рис. 1.1), от которого пришлось потом отказаться

I		№ _____
КЛИНИКА ИНСТИТУТА КОМПЛЕКСНЫХ ПРОБЛЕМ ГИГИЕНЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СО АМН СССР ОТДЕЛЕНИЕ РЕНТГЕНО-РАДИОИЗОТОПНОЙ ДИАГНОСТИКИ		Прилож. 41
РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ФЛЮОРОЗА		Приложение 4I
Показатели	Пределы колебаний нормы	Получ. данные
<u>Описательная часть</u> (отметить наличие подчёркнутости костных балок, диффузный склероз)		
1. Плотность наружного полуцилиндра середины диафиза лучевой кости	1ст. = $12,0 \pm 0,12$ 1-Пст. = $12,6 \pm 0,26$ Пст. = $13,7 \pm 0,45$	_ _
2. Плотность дистального метафиза лучевой кости	1ст. = $10,0 \pm 0,90$ 1-Пст. = $10,1 \pm 0,42$ Пст. = $10,3 \pm 0,13$	_ _
3. Плотность поясничных позвонков	всегда ниже 3-й ступеньки клина или 3мм алюминия	_ _
4. Плотность проксимальных метафизов большеберцовых костей	1ст. = 18 Пст. всегда выше 18, подозр. - 17,8	_ _
Коэффициент гиперостоза	при 1ст. = $3,1 \pm 0,05$ при 1-Пст. = $3,4 \pm 0,01$ при Пст. = $3,6 \pm 0,2$	_ _

НПК. Зак. 2521 Тираж 1000

Рис. 1.1. Критерии стадий костного флюороза, (Кузина И.Р., 1974 [144]).



из-за искажающего влияния дополнительных теней, и состояние поясничных позвонков постепенно выпало из Rg-признаков флюороза.

Итак, с начала 70-х годов минувшего века обзорная Rg-скелета, дополненная определением плотности метафизарных и компактных участков трубчатых конечностей с помощью клина-эталона и фотоденситометрией, а также расчётом коэффициента гиперостоза, стали основным приёмом Rg диагностики костного флюороза, хотя многие признаки остеосклероза – нечёткость и смазанность трабекулярного рисунка, утолщение костных балок и их количество, подчеркнутость и грубость костных балок, степень оптической плотности кости на Rg-грамме – были субъективными, а количественные показатели плотности кости, выраженные через высоту ступеньки клина-эталона, не были унифицированными и стандартизованными.

Информативные методы оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) – монофотонная абсорбциометрия и моноэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; двойная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия, количественная компьютерная томография, получившие распространение в медицине с конца 80-х–начала 90-х годов ушедшего столетия и ориентированные на снижение минеральной плотности (МП), представлявшей для медицины большую практическую актуальность, чем остеосклероз, не привлекали к себе первоначально внимания профпатологии.

Первая публикации по определению МПКТ поясничных позвонков методом DXA-денситометрии у стажированных работников алюминиевого производства вышла в 2000 г. из Екатеринбургского МНЦ ПОЗРПП [102].

В статье Е.П. Жовтяки соавт. акцентировали внимание на нормальных значениях МПКТ  $L_1-L_4$  в 86,7% случаях и отсутствие признаков их остеопороза абсолютно у всех обследованных. У всех, имевших в костях предплечий по Rg-денситометрии с применением Al клина-эталона очевидные признаки остеосклероза, МПКТ поясничных позвонков была нормальной, независимо от возраста. Однако в публикации не было указано количество обследованных и значения T-критерия в  $L_1-L_4$ .

Эти данные ещё больше укрепили точку зрения авторов публикации на профессиональный флюороз как на диффузный, генерализованный остеосклероз. Предложенная ими классификация ХФИ неорганическими соединениями фтора полностью опиралась на признаки,

уже давно известные по рутинной Rg-графии костей скелета: повышение плотности костной ткани длинных трубчатых костей более 15 мм Al клина в сочетании с симметричными периостальными изменениями в них; значений КГ лучевой кости в  $\geq 3,0$  и деформирующие остеоартрозы крупных суставов конечностей с обязательным вовлечением в этот процесс локтевых суставов. Рутинная Rg-графия длинных трубчатых костей с захватом локтевых и коленных суставов признавалась, как и четверть века назад, основным методом диагностики флюороза. Как уже говорилось, состояние поясничных позвонков не были включены в признаки флюороза, к чему у авторов публикации были веские аргументы.

Следующей публикацией в профпатологии со значениями T-критерия МПКТ предплечья при использовании костного денситометра DTX-200 фирмы OSTEOMETR было методическое пособие для врачей НИИ МТ РАМН "Ранняя диагностика и профилактика профессиональных заболеваний у работников, занятых на предприятиях по производству алюминия" (2002) [211]. Придерживаясь представлений об остеосклеротической природе флюороза, его классификации по А.В. Гринбегу от 1962 г. [76] и традиционных к тому времени "точек" его определения – средней трети диафиза лучевой кости (СДЛК), дистального метафиза лучевой кости (ДМЛК), проксимального метафиза большеберцовой кости (ПМББК) и КГ в СДЛК – авторы привели постадийные количественные критерии флюороза по показателям плотности кости в каждой зоне (в мм ступеньки клина-эталоны). На поверку они оказались с точностью до десятого знака тождественными таковым в диссертации И.Р. Кузиной (1974, [144]), только без включения плотности поясничных позвонков.

Постадийные значения T-критерия костей предплечья по данным DTX-200-денситометрии были приведены, и, конечно же, только в формате остеосклероза: I стадия –  $>1,0-\leq 3,0SD$ ; II стадия –  $>3,0-\leq 4,0SD$  и III стадия –  $> 4,0SD$ . Эти критерии соответствовали постадийному увеличению МПКТ предплечья на 100-130%, 130-145% и более 145% по отношению, можно только полагать, так как это не было указано в методичке, к пиковому значению МПКТ. Значения МПКТ в диапазоне  $\geq(-)1,0SD-\leq 1,0SD$  считались нормальными.

Оценка приведенных в методичке значений T-критериев костной плотности нуждается в замечаниях. По правилу трёх сигм ( $3\sigma$ ), известному ещё со времён статистики "юрского периода" [120], практи-

чески все значения нормально распределённой случайной величины лежат в интервале  $\pm 3SD$ ; более строго – приблизительно с вероятностью 0,9973 значение нормально распределённой случайной величины лежит в указанном интервале. Таким образом, возможность диагностики II и III ст. флюороза априори становилась невозможной.

Все последующие исследования Екатеринбургского МНЦ ПОЗ-РПП по состоянию костной ткани при флюорозе – а публикаций из других центров профпатологии на эту тему мы не нашли – лишь укрепляли высказанные выше представления на остеосклеротическую сущность этой патологии и способы её диагностики. Они были слово в слово повторены в методической рекомендации "Пособие для врачей. Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями" от 2003 г. [249] и в публикации "Комплекс современных методов ранней диагностики и реализации программ профилактики и управления здоровьем на предприятиях алюминиевой промышленности Урала" от 2006 г. [146].

В патенте Е.П. Жовтяк и соавт. на изобретение "Способ диагностики профессионального флюороза" (2008) продолжили отстаивать прежнюю точку зрения об остеосклеротическом характере костных изменений при флюорозе, подкрепив теперь её данными ультразвуковой (SOS) денситометрии – методикой, отражающей плотность костной ткани через скорость распространения ультразвуковой волны вдоль лучевой кости правого предплечья, тем бóльшей, чем выше костная плотность [101].

По данным авторов, у всех 363 рабочих электролиза алюминия скорость распространения ультразвука оказалась повышенной по сравнению с контрольной группой, и приращение скорости напрямую зависело от продолжительности вредного стажа. Полученные таким способом доказательства стажевого возрастания плотности костной ткани сочетались у обследованных с вышеперечисленными рентгенографическими проявлениями остеосклероза. Эта ассоциация позволила авторам публикации считать SOS-денситометрию настолько объективным и обладающим достаточной точностью методом диагностики флюороза, что они пришли к выводу о возможности перехода от двухсторонней Rg-графии костей голени и предплечий к исследованию только одной голени в двух проекциях.

Выбор SOS-денситометрии методом для скринингового определения МПКТ нельзя назвать удачным, поскольку его достоинства –

отсутствие лучевой нагрузки на пациента и возможность отслеживания динамики МПКТ – перечеркивались большим количеством факторов, искажающих результаты исследования: выраженностью усилия прижатия ультразвукового датчика; состоянием кожи в области измерения; невозможностью стандартизации показателей, почему каждая лаборатория устанавливает на своём приборе собственные нормативные данные; крайней чувствительностью метода к температуре; значительными погрешностями в установлении участка измерения или области интереса в ручном или автоматическом режиме. Эндокринология, как никакая другая дисциплина заинтересованная в скрининговом определении МПКТ на предмет остеопороза, не сочла для себя возможным пользоваться для этих целей периферическими костными ультрасонометрами [148, 296, 476].

В коллективной монографии "Медицина труда при электролитическом получении алюминия" того же, ЕМНЦ ПОЗРПП от 2011 г. [217] авторы уже на 660 обследованных подтвердили информативность SOS-денситометрии как надёжного показателя повышения МПКТ по мере нарастания стажированности, высказав положение о достаточности для диагностики флюороза проведения только одного этого исследования. Из всего массива обследованных они упомянули всего лишь о 16 работниках с установленным диагнозом профессионального флюороза.

Наконец, последние, клинические рекомендации МЗ РФ "Профессиональная интоксикация соединениями фтора" от 2017 [195] представляют собой практически переиздание упоминавшегося методического пособия НИИ МТ РАМН от 2002 г. "Ранняя диагностика и профилактика профессиональных заболеваний у работников, занятых на предприятиях по производству алюминия" [211], поскольку для тех же самым зон определения костной плотности приведены прежние постадийные значения Rg-денситометрии (в мм ступеньки клина-эталоны), а для постадийных значений МПКТ по T-критерию дистального отдела лучевой кости или поясничных позвонков – те же самые диапазоны SD, которые ранее были указаны лишь для лучевой кости по данным DX-200-денситометрии (табл. 1.1).

Следует заметить, что включение в критерии стадий флюороза повышение МПКТ при денситометрии лучевой кости или поясничных позвонков, оценивающей их плотность в T- и Z-критериях, было сделано преждевременно: публикаций о результатах таких исследо-



ваний практически нет, не считая уже упоминавшуюся от 2000 г. [89], как раз отрицавшую изменения в поясничных позвонках при развитии фтористого остеосклероза в трубчатых костях, и от 2010 (Маклакова Т.П. и соавт., [155]), проигнорированную авторами рассматриваемых рекомендаций.

Таблица 1.1. Клинико-рентгенологическая классификация ХФИ неорганическими соединениями фтора [195].

Диагностические показатели	Стадия ХФИ (флюороза)		
	I	II	III
Коэффициент гиперостоза средней трети лучевой и большеберцовой костей	3,1	3,4	3,6
Плотность средней трети лучевой кости	12,0	12,6	13,7
Плотность дистального отдела лучевой кости	10,0	10,3	10,6
Плотность проксимального отдела большеберцовой кости	17,0	18,0	19,0
Плотность костной ткани дистального отдела лучевой кости, поясничного отдела позвоночника	1,1-3,0SD	3,1-4,0SD	>4,0SD

В признаки флюороза не были включены, и понятно почему, результаты оценки плотности костей предплечья SOS-денситометрий, преподносившейся в 2015 году чуть ли не золотым стандартом для мониторинга состояния костной ткани у рабочих электролизных цехов [216]. Ремарки же относительно значений T-критерия в 1,1SD-3,0SD как признаков только I ст. флюороза были уже сделаны.

Кроме того, в этих рекомендациях противоречивы показания к проведению DXA-денситометрии. С одной стороны – "... денситометрия должна использоваться у всех лиц с подозрением на флюороз" [195, с. 13], то есть у всех лиц с предварительным диагнозом профессионального флюороза, поскольку в профпатологии понятие "подозрение на профессиональное заболевание" употребляется как синоним понятия "предварительный диагноз профессионального заболевания". Если же понятие "подозрение на профессиональное заболевание" трактовать произвольно, по обывательски, как наличие каких-то неспецифических признаков нарушений в опорно-двигательном аппарате и костно-мышечной системе в виде дорсалгий, артралгий, оссалгий, миалгий, судорог в мышцах, скованности в конечностях,

когда ещё отсутствуют Rg-признаки остеосклероза, то тогда такое "подозрение" относится к случаям, не являющимся показанием для этого обследования: "... DXA обычно не применяется при обследовании работников, если данные рентгенографии длинных трубчатых костей являются нормальными...".

В упоминувшейся и проигнорированной публикации Маклаковой Т.П. и соавт. [155] сравнительное изучение МПКТ у мужчин алюминиевого завода методами ККТ- ДТХ-200-денситометрий и рутинной Rg-графии трубчатых костей конечностей с использованием Al клина-эталоны выявило значительную частоту снижения МПКТ поясничных позвонков и костей предплечий [табл. 1.2].

Таблица 1.2. Частоты выявления разных состояний МПКТ при использовании разных методов её определения [155] у одного и того же контингента мужчин.

Оценка значения МПКТ	Рутинная Rg-метрия костей предплечий и голени с Al клином-талоном (n=221)	ДТХ-200-денситометрия костей предплечья (n=265)	ККТ-денситометрия Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> (n=64)
Остеосклероз	163 (73,7%)	36 (8,9%)	0 (0,0%)
Нормальная плотность	4 (1,8%)	176 (43,3%)	5 (6,5%)
Остеопения/остеопороз	54 (24,4%)	53 (47,8%)	59 (93,5%)

Итак, что во времена рутинной Rg-графии костей скелета как единственной возможности его изучения, что в настоящее время высокоинформативных инструментальных методик оценки минеральной и органической составляющих кости "... основным признаком поражения костной ткани при хронической профессиональной интоксикации соединениями фтора (ХПИСФ) является гиперминерализация длинных трубчатых костей. Второй по распространённости признак – эндостальная реакция в виде сужения костномозговых каналов. В костях предплечий за счет утолщения кортикального и разрыхления эндостального слоев увеличивается расчетный коэффициент гиперостоза до 3-х и более. В костях голени наблюдаются симметричная периостальная реакция в виде наслоений, волнистости, неровности по медиальному и заднему контурам большеберцовых костей, возможны остеофиты. Для поражения костей при флюорозе характерна симметричность, при этом зеркальность для костей предплечья; ... рентгенография голени и предплечий проводится в двух проекци-

ях с захватом проксимально прилежащих суставов. Изменения костной ткани оценивают по её плотности, периостальным, эндостальным наслоениям и по размерам костномозгового канала. Для объективной оценки плотности костных тканей по рентгенограммам используется одномоментный снимок исследуемой области с алюминиевым ступенчатым клином-эталоном (толщиной от 1 до 20 мм). Сравнение плотности костей проводится в строго определенных участках (в средней трети и в дистальном отделе лучевых костей, в проксимальном отделе большеберцовых костей); ...диагноз костного флюороза устанавливается, если имеются изменения, патогномоничные флюорозу, в трёх и более отделах скелета" [195].

При сопоставлении содержаний рисунка 1.1 (с. 15) и таблицы 1.1 (с. 20) видно, что от чего ушли – к тому и пришли, а точнее – вообще никуда не ходили, поскольку постадийные абсолютные значения Rg-плотностей скорее всего скопированы с кандидатской диссертации И.Р. Кузиной от 1974 "Флюороз и дегенеративно-дистрофические поражения скелета у рабочих электролизных цехов Новокузнецкого алюминиевого завода (клинико-рентгенологическое наблюдение)" [144], как были они скопированы уже в 2002 году.

## **1.2. Клинические проявления остеопороза как кардинальной составляющей хронической фтористой интоксикации**

В 80-летней стабильности представлений об остеосклеротической сущности флюороза не было ничего необычного (как и в классических описаниях многих нозологических форм, сделанных даже в XIX веке), если бы оно не приходило во всё большее и большее противоречие с накапливающимися данными по рентгенологическому и гистологическому изучению костной ткани при клиническом или экспериментальном флюорозе.

По мере накопления клинических наблюдений по профессиональному, эндемическому и другим формам флюороза почти всеми исследователями, начиная с самого К. Рохольма, в скелете наряду с остеосклеротическими проявлениями постоянно обнаруживались снижение плотности кости и признаки рентгенологического остеопороза [49, 70, 77, 167, 255, 357, 466, 477, 481, 492, 497, 511, 567, 569, 575, 614, 615, 652]. На далеко зашедших стадиях фтористой интокси-

кации могло происходить даже полное рассасывание костных пролифератов, образовавшихся на предшествующих стадиях, что было описано при так называемом винном флюорозе (из-за добавления фторидов в процессе изготовления вина), при котором эта стадия получила название "атрофической" [597].

Развитие рентгенологического остеопороза при флюорозе с самого начала изучения этой интоксикации было настолько очевидным, что каждый исследователь считал необходимым дать ему объяснение. К. Рохольм объяснял развитие остеопороза теорией о дозах, полагая, что остеопорозное действие характерно для больших доз. А.В. Гринберг развитие остеопороза оценивал с хронологической точки зрения, считая его начальным этапом развития флюороза, а остеосклероз - финальным процессом. Напротив, М. Сориано и Ф. Манчон относили остеопороз к завершающей, "атрофической", стадии интоксикации фтором. Р.Д. Габович, А.П. Авцын и А.А. Жаворонков подходили к объяснению неоднозначности ответной реакции с позиции дозозависимого ответа. Толкования же типа "парадоксальная реакция" [575] носили эмоциональную окраску, ничего не объясняя по существу.

В ряде сообщений отмечалось остеосклеротическое действие фторидов на осевой скелет и остеопорозное – на периферические отделы скелета, что объяснялось перераспределением кальция между этими отделами [544]. На основании этих наблюдений авторами делался вывод о возможности использования остеомалации как критерия эндемического флюороза.

Однако эти исследователи относились к остеопорозу лишь как эфемерному проявлению флюороза, не затрагивающему его остеосклеротической природы, а потому и не включали остеопороз в критерии его диагностики. Возможной причиной тому была низкая чувствительность банальной Rg-графии к выявлению остеопороза, уступающая таковой при выявлении остеосклероза: последний можно было диагностировать хотя бы периостальной или эндостальной реакциям кости и повышенной минерализацией в местах прикрепления к ним мышц.

Н.С. Косинская по характеру костных изменений усмотрела некоторое сходство флюороза с торпидно протекающей фиброзной деформирующей остеодистрофией [137, 138]. Лишь более выраженные и более обширные, по ее мнению, поражения мягких тканей при флюорозе отличают эти состояния друг от друга.

Исследование костной ткани при секционных исследованиях случаев с выраженными стадиями флюороза обнаружило снижение ее механической прочности и статическую неполноценность, объяснявшихся качественными изменениями костной ткани: беспорядочной структурой кости, неравномерной и недостаточной степенью минерализации костного матрикса, очагами деструкции с высоким содержанием гликозаминогликанов, субпериостальным образованием волокнистой кости с перестройкой в пластинчатую кость, увеличением остеоида, иррегулярным образованием матрикса с мозаичной структурой цементных линий и увеличенными лакунами остецитов. При электронной микроскопии костной ткани в этих же случаях выявлялось беспорядочное расположение истонченных коллагеновых волокон [241, 374, 389, 390].

Прижизненное гистологическое исследование костной ткани у человека при хронической фтористой интоксикации по данным зарубежной литературы также выявило манифестные проявления не только остеосклероза, но и качественного нарушения состава кости в виде линейных дефектов костеобразования, пористости коркового слоя, губчатого перерождения компактного слоя (так называемая "спонгиозация" компакты), перестройки компактной кости в пластинчатую вплоть до образования волокнистой кости, неравномерности и недостаточности минерализации костного матрикса с образованием "озер" остеоида, мозаичности узора линий цементации [284, 298, 299, 312, 313, 376, 377, 388, 485, 560, 587, 639].

В отечественной литературе публикации по гистологическому изучению костной ткани при флюорозе практически отсутствовали. В единственной (и то аутопсийной) работе [267] по гистологическому состоянию костной ткани у детей с зубным флюорозом также было констатировано качественное нарушение остеогенеза: изменения формы костных балок, уменьшение клеток костной ткани, огрубение клеточно-волокнистой кости.

Остеопороз как проявление профессионального флюороза рассматривался в приказах Минздрава № 555 от 1989 г. и № 90 от 1996 г. по проведению периодических медицинских осмотров [193, 194]. Аргументации включения остеопороза в критерии костного флюороза в центрой печати профпатологии не обсуждались. В руководстве по профпатологии от 1996 [113] также допускалась возможность развития остеопороза середины диафиза лучевой кости как признака II ста-

дии флюороза без описания патогенетических механизмов фтористого остеопороза и при безусловной, конечно, трактовке флюороза как остеосклеротического процесса.

Гистологическое исследование костной ткани было представлено в диссертационной работе В.В. Разумова по остео- и висцеропатиям у работников алюминиевого завода (1998) [199, 202-205, 207]<sup>1</sup>. В трепанобиоптатах из передней ости гребня подвздошной кости 48 мужчин были выявлены признаки ремоделирования кости. Образование остеоида; мелкофокусная умеренная активация эндоста; неактивный эндост; наличие в костной ткани остеокластов; отслойка эндоста с образованием полости, заполненной "жидкой" костью; наличие хрящевых клеток, волокнистые аргирофильные структуры были неодинаково представлены в надкостнице, компактной и спонгиозной частях кости, но более демонстративно – в последней. Выраженной активации эндоста, которую можно было бы предполагать, исходя из представлений об остеобластическом эффекте фторидов, не было обнаружено.

Кроме признаков перестройки кости, в 46 из 48 биоптатах отмечались признаки уменьшения массы костной ткани: истончение компактного слоя или даже его отсутствие в некоторых зонах; участки компактного слоя без остеонов с генеральными и вставочными пластинками; истончение балок спонгиозного слоя без признаков их резорбции; расширение межбалочных пространств; неровная поверхность балок с активированным эндостом, но без образования остеоида; сближение или слияние линий цементации без признаков резорбции. Суммарное количество этих признаков в 46 биоптатах составляло 111 случаев в компактной части кости и 124 – в спонгиозной. Эти нарушения микроархитектоники были оценены как остеопороз.

Однако ряд признаков уменьшения костной ткани, а самое главное – сочетание их между собою позволили говорить о нарушении остеогенеза. Это – отсутствие в компактном слое остеонов при наличии генеральных и вставочных пластинок; отсутствие или слабая

---

<sup>1</sup>Пользуясь возможностью, выражаю ещё раз признательность патоморфологу профессору В.А. Рыкову, заведующему кафедрой патологической анатомии и судебной медицины Новокузнецкого ГИУВ за гистологическое исследование биоптатов.

пролиферация эндоста при истончении кортикального слоя и балочных структур; рыхлые аргирофильные структуры в остеонах и в трабекулах; нечёткость линий цементации в балках при отсутствии признаков их резорбции; наличие мелких балок с сближенными или со слившимися линиями цементации без признаков резорбции; отсутствие формирования остеоида; нарушение архитектоники линий цементации в костных балках с развитием их "мозаичности"; пролиферация эндоста, но без образования остеоида, приводящая к зазубренности костных балок; диссоциация между степенью активности эндоста и крайне незначительно выраженной остеокластической реакцией; лучшая выявляемость линий цементации в остеонах и в костных балках при покраске по Футу (аргирофилия); диссоциация между степенью организации костной ткани и выраженностью пролиферации и образования остеоида (наибольшая выраженность под надкостницей и в спонгиозной части, и меньшая – в компактной кости); появление хрящевых структур в спонгиозных и компактных участках кости.

Для клинической оценки специфического нарушения костной ткани у работников при ХФИ, одновременно сочетающей признаки остеосклероза и остеопороза, нами в 1993 г. был предложен термин "фтористая остеопатия" [82, 83, 207, 205, 208, 209].

Однако О.Ф. Рослый, Е.И. Лихачева и соавт. из Екатеринбургского МНЦ ПОЗРПП (2011) посчитали, что "ошибочно делать выводы о системном процессе < в костной ткани > на примере изучения морфологической картины только подвздошных костей" [217, с. 35]. Слышали бы их эндокринологи!

Правда, авторы представления о недостаточности биопсийного исследования для суждений о системности процесса остеопороза сочли для себя возможным делать выводы о генерализованном характере фтористого остеосклероза на основании показателей плотности только лучевой кости по данным SOS-денситометрии или только большеберцовой кости по данным рентгеновской денситометрии.

Термин "фтористая остеопатия" был использован в перечне профессиональных заболеваний приказа Минздравсоцразвития России № 417н от 27.04.2012 г. как синоним понятия "костный флюороз", но без разъяснения этого понятия [192]. Однако в Национальном руководстве по профпатологии от 2011 ХФИ описана в разделе профессиональных остеопатий токсического генеза, причём флюороз не вклю-



чён в понятие фтористой остеопатии, а последняя требовала дифференциальной диагностики её как с системным остеосклерозом и остеопетрозом, так и с остеопорозом, и с остеомалацией, и с рахитом, и с фиброзной остеодистрофией, и с остеобластными костными метастазами, и прочее, и прочее... [196].

Учитывая такое понимание фтористой остеопатии, можно полагать, что она, указанная в приказе № 417н от 27.04.2012, на практике продолжала трактоваться по-прежнему как остеосклероз в трубчатых костях конечностей. И действительно, последние клинические рекомендации от 2017 по профессиональной интоксикации соединениями фтора [195] под последней имеют в виду только остеосклероз, нуждающийся в случае необходимости в дифференциальной диагностике с остеопорозом, и не содержат никакого упоминания о фтористой остеопатии.

Таким образом, официальная точка зрения на флюороз вывела за скобки методов диагностики костного флюороза гистологическое исследование костной ткани на том, возможно, основании, что изучаемый с его помощью участок кости не несёт информации относительно системности нарушения костной плотности при флюорозе, игнорируя тем самым результаты приведенных выше, а также будущих далее рассматриваться многочисленных гистологических исследований костной ткани при фтористой интоксикации.

Итак, доказанное развитие остеопороза при флюорозе гистологическими и высокоинформативными лучевыми методами исследования костной ткани не изменило представления об остеосклеротической сущности ХФИ. Можно полагать, что причиной тому было отсутствие у авторов методических рекомендаций собственных клинических наблюдений по гистологическому изучению костной ткани при флюорозе в сочетании с известной инерцией представлений об остеосклеротической его сути, которая (инерция) поддерживалась использованием обычной Rg-графии костей, малочувствительной к потере костной плотности. Современные, с позволения сказать, критерии костного флюороза в методической рекомендации от 2017 г. по его диагностике [195] основаны на данных рутинной Rg-графии трубчатых костей, опубликованными почти 45 лет назад [144], а полученными ещё раньше.

Ультразвуковая денситометрия – методика, которой всего лишь в единственной публикации [102] констатировалась нормальная МПКТ

поясничных позвонков, сочетавшаяся с фтористым остеосклерозом трубчатых костей, – исчезла их последних методических рекомендаций при обследовании на предмет ХФИ [195]. Повышенное содержание костных минералов в скелете конечностей не может отражать состояние минеральной плотности в позвоночнике, что теперь доказано достаточным наблюдением над больными с остеопорозными его переломами. Поэтому количественные критерии ВОЗ (Т-критерии) периферических отделов скелета не используются в эндокринологии для диагностики остеопороза [148]. Ещё Е. Krokowski (1978) нашёл у рабочих тяжелого физического труда остеопороз позвоночника при отчётливо повышенной минеральной плотности костей конечностей [480]. Так что критерии флюороза и его стадий в последних клинических рекомендациях по его диагностике представляются более волюнтаристки-императивными, чем научно аргументированными.

### **1.3. Экспериментальный флюороз как проблема остеопороза и остеомаляции**

Не менее убедительные доказательства костного флюороза как остеопороза, остеомаляции, рахита, дистрофического процесса – в противоположность клинической трактовке его как остеосклероза – обнаружили при изучении экспериментального флюороза и флюороза у сельскохозяйственных животных, обитающих в промышленных зонах или получавших пищевые добавки, которые не были должным образом дефторированы. Примечательно, что экспериментальной модели, отвечавшей бы клиническим представлениям об остеосклеротической сущности флюороза, найти так и не удалось [29].

Многие из экспериментальных наблюдений способствовали выявлению отмеченных выше минерализующего и оссифицирующего эффектов фторидов, проявляющихся в форме периостальных муфт, пролифератов и экзостозов, увеличения остеоидной ткани и богатства клеточных элементов в области периоста, быстрого развития новой кости с увеличением количества и плотности гаверсонов. У животных, как и у человека, развивалась кальцификация околосуставных образований и мест прикрепления сухожилий.

Но наиболее демонстративными были все же признаки нарушенного остеогенеза. Костный флюороз вошел в литературу еще до К.

Рохольма с описаниями именно остеомалации и остеопороза у домашнего скота, пасшегося в окрестности алюминиевых заводов [339]. Последующие ветеринарные наблюдения и рентгенологические исследования скелета при экспериментальном флюорозе представили многочисленные доказательства развития порозности скелета, статической неполноценности и повышенной ломкости костей [37, 57, 75, 251, 444, 453, 460т, 550, 567, 568, 586, 610]

Сопротивление к растягивающим и сжимающим нагрузкам корковой кости животных, потреблявших фторы, оказалось сниженным [645, 646]. Ухудшение механических свойств кости было выявлено при экспериментах на кроликах, собаках и других животных даже в случаях, когда введение фторидов не сопровождалось нарушением минерализации костной ткани. Нарастание костной массы и зольности также не улучшало механических свойств кости [331, 451, 515, 596, 627, 628, 630]. Морфометрические исследования костной ткани свиньи, подвергавшейся хроническому воздействию фторидов, выявили уменьшение радиуса гаверсоновых каналов, увеличение пористости кортикальных структур [475].

Морфометрические и гистохимические исследования суставного хряща крыс, находившихся в условиях пролонгированного воздействия фторидов, показали его утолщение и структурные изменения в нём, обусловленные, по мнению авторов, ингибцией фтором процесса гликолиза [421].

В картине гистологического состояния кости [29, 37, 251, 300, 343, 346, 388, 394, 546, 586] доминировали и были манифестно представлены признаки, описываемые в целом как остеопороз или остеомалация: усиление процесса остеокластического рассасывания кости, расширенные и нерегулярно расположенные лакуны резорбции с образованием крупных резорбционных полостей, увеличение зон периостеоцитарного остеолита. Разнообразнее были представлены изменения в новообразовании костной ткани и ее перестройке: замедление или остановка энхондрального окостенения; уменьшение количества хондроцитов в растущей кости; снижение плацдарма новообразования кости, меченного тетрациклином; прекращение пери- и эндостального остеогенеза; уменьшение аппозиционного роста кости; снижение интенсивности образования костного матрикса; неравномерность толщины и размеров костных балок, их меньший, чем в норме, диаметр; возникновение бесструктурной жидкой кости; уве-

личение диаметра гаверсовых каналов; неравномерная минерализация, а порой и недоминерализация костного матрикса; образование широких остеоидных швов; ломаные линии цементации; неравномерное истончение кортикального слоя вплоть до его исчезновения с сохранностью только периоста; образование вместо кости фиброзной ткани; появление хрящевых очагов в глубине костной ткани, нарушенная ориентация коллагеновых волокон, изменение в целом архитектоники матрикса и его минерализации. Качественные изменения остеогенеза позволяли говорить о спонгиозации компакты, под которой понимается превращение компактной кости, характеризующейся гаверсовыми каналами, в пластинчатую [29, 300, 343, 342, 388, 394, 423, 444, 546, 551, 567, 586].

Экспериментальные исследования костных эффектов фторидов, проводившиеся в первой половине минувшего столетия первоначально в аспекте изучения профессионального флюороза, получили в последующем мощный стимул в связи с противоречивостью представлений об эффективности фторирования воды и использования фторидов при лечении остеопороза или его профилактики.

Эти исследования представили доказательства нарушения фтором остеогенеза, несмотря на вызываемые им оссифицирующие эффекты. В культуре костной ткани фтор тормозил синтез коллагенов I и III типов [634, 635]. Нарушение синтеза коллагена было выявлено гистохимическими и гистологическими исследованиями на крысах, получавших фторид [292, 632].

Негативное влияние фтора на синтез коллагена фибробластами и дефекты формирования матрикса были показаны в серии исследований Susheela A.K. с соавторами [606, 607, 608, 609], Sharma K. [581, 582, 583]. Угнетение роста крыс, которым фторированная вода вводилась гастроинтестинально, уменьшение размеров их органов трактовалось исследователями как следствие нарушений коллагенового обмена, выявленного при морфологическом и биохимическом изучении [215].

Эксперименты на крысах показали нарушения синтеза протеогликанов и изменения в состоянии костного матрикса. Происходило уменьшение размеров гликозаминогликановых цепей, молекулярный вес протеогликанов снижался, среди гликозаминогликанов преобладали хондроитин-сульфаты, увеличивалась доля дерматан-сульфата. Как полагают авторы, выявленные изменения в биохимиче-

ском метаболизме внеклеточного матрикса могли быть причиной слабой его минерализации [384, 642, 643]. Аналогичные данные приводятся в сообщениях и других исследователей [543, 591]. Некоторое нарушение дентиногенеза *in vitro* было выявлено на культурах мышинной зубной ткани при добавлении к ней фтора [620]. Повышенная экскреция с мочой гликозаминогликанов, повышение сиаловых кислот в сыворотке крови у кроликов, вскармливаемых продуктами с избыточным содержанием фторидов, трактуется как признак фторобусловленного нарушения коллагенового обмена [449, 450].

Фторобусловленная модификация профиля гликозаминогликанов, обладающих различной тропностью к гидроксиапатиту, сопровождалась преобладанием в основном веществе фракций с меньшей близостью к нему (дерматан-сульфата и гиалуронат), что сокращало количество абсорбированных на гидроксиапатите компонентов основного вещества, тем самым ухудшая процесс минерализации [417]. Высокие дозы фтора приводили у мышей к снижению зольности кости и содержанию минералов до 40% от нормы [326].

Подводя итоги собственным экспериментальным наблюдениям и многочисленным уже в то время публикациям по экспериментальному флюорозу, А.П. Авцын и А.А. Жаворонков ещё в 1981 г. [29] свели все многообразие костных изменений при этой патологии к трем устойчивым признакам: атипизму вновь образованной кости, спонгиозации компакты и повышенному новообразованию первоначально фиброзной кости. Замещения костных балок остеоидной и соединительной тканью они охарактеризовали как фиброзно-дистрофический процесс, который, по их мнению, и составляет сущность костных изменений при флюорозе. Принципиальное отличие этого представления о ХФИ от господствующего в профпатологии очевидно.

Уже тогда А.П. Авцын и А.А. Жаворонков пытались, но как оказалось безуспешно, обратить внимание профпатологов на принципиальную возможность развития при флюорозе не только остеосклероза, но и остеопороза. Одновременное существование у индивидуума остеосклеротических и остеопорозных изменений объяснялось этими авторами компенсаторно-приспособительными реакциями гормональной системы, в первую очередь по регуляции кальциевого обмена. Как они, так и другие исследователи [233], усматривали аналогию между гистологическими изменениями при флюорозе и таковыми при развитии вторичного гиперпаратиреоза. Фторобусловленная фик-

сация кальция в костях с развитием гипокальциемии приводила, как представлялось, к гиперпродукции паратиреотропного гормона (ПТТГ), избыточное количество которого нарушало нормальное функционирование и остеобластов, и остеокластов. И хотя последующие целенаправленные исследования не подтвердили возникновение гиперпаратиреоза даже в тяжелых случаях профессионального флюороза [241], примечательна сама констатация одновременного разыгрывания в кости при флюорозе процессов, разнонаправленно влияющих на её плотность.

#### **1.4. К интегральной оценке влияния фторидов на состояние костной ткани при их лечебном использовании**

Если данными экспериментальных исследований по флюорозу можно было ещё пренебречь из-за невозможности прямой их экстраполяции на клинические наблюдения, то результаты широкомасштабных клинических изучений эффективности фторидов в лечении остеопороза, представшего в последние десятилетия как глобальная медицинская проблема, должны быть приняты во внимание при оценке сущности хронической фтористой интоксикации.

Эти исследования подтвердили остеосклеротический эффект фторидов. Они ускоряют рост кристаллов апатита [369], хотя выяснилось, что во фтористых регионах повышенное содержание в костном матриксе увеличенного количества больших кристаллов апатита может приводить к снижению прочности кости, особенно при высокой скорости метаболизма. Большие кристаллы костного апатита, порой располагающиеся вне коллагеновых фибрилл, увеличивают минеральную плотность и массу костной ткани без заметного улучшения биомеханических свойств кости [392].

Культуральные исследования выявили стимуляцию фторидами пролиферации и дифференцировки остеобластов, зависящую от дозы фтора и стадии развития остеогенных клеток [304, 379, 416, 464]. В культуре стромальных клеток костного мозга человека при добавлении фторидов одновременно с усилением клеточной пролиферации повышалось содержание биохимических маркеров костеобразования – щелочной фосфатазы, костного  $\alpha$ -протеина и карбоксилтерминального пропептида коллагена I типа [462, 463].

Благодаря митогенному эффекту фтор действительно оказался одним из немногих агентов, обладающих анаболическим эффектом на костную ткань и стимулирующих образование новой кости, нарастание костной массы, увеличение костного минерала, возникновение более крупных и утолщенных трабекул, создававших рентгенологическую картину плотной трабекуляризации [214, 389, 390, 420, 424, 479, 562].

Однако фториды способствуют формированию новых трабекул, ориентированных только вертикально, что приводит к нарушению эластичности кости. В целом фторопатитсодержащая кость, становясь более устойчивой к резорбции, одновременно становится и более ригидной из-за изменения в структуре и размерах кристаллов [81].

В ряде публикаций [393, 562, 607] кость, сформированная при использовании терапевтических доз фторидов, а тем более при воздействии повышенных доз, характеризовалась избыточной кристаллизованностью, уменьшенной эластичностью, гибкостью и прочностью, снижением механических свойств. Механическая прочность кости снижалась, несмотря на нормальные значения костной плотности [579].

Также выяснилось, что фтористый остеогенез характеризуется нарушением закономерностей ремоделирования, поскольку стимуляция костеобразования происходит без предшествующей стимуляции резорбции. Были описаны угнетающие эффекты фтора и на остеокласты [528].

В сообщении Sogaard С.Н. с соавторами по изучению минеральной составляющей костной ткани и результатов изучения ее механических свойств 5-летнее лечение фторидами ухудшило эти характеристики, что привело авторов к выводу о негативном влиянии на костную ткань продолжительного приема фторидов [595]. О снижении механической прочности костной ткани, несмотря на увеличение костной массы в период лечения фторидами, сообщали и другие авторы [562, 563]. В литературе имеются сообщения о развитии генерализованной остеопатии и остеомалации как причины патологических переломов у пациентов, принимающих фториды [558]. Ряд авторов однозначно трактует характер костных изменений при использовании фторидов как остеомалацию [496]. При секционном исследовании 158 трупов лиц, употреблявших воду с повышенным содержанием



фторидов, случаи остеопороза закономерно сочетались с повышенным содержанием фторидов в костной золе [289].

Теперь уже достоверно известно, что анаболические эффекты фтора на губчатую кость контрастируют с отсутствием положительного его влияния на ее кортикальную структуру. Более того, появилось множество сообщений об усилении деминерализации кортикальной части кости для обеспечения анаболического действия фторидов в губчатой кости, что могло быть одной из причин выявившегося негативного влияния фторидов на риск перелома, несмотря на увеличение костной массы [302, 355, 356, 392, 410, 435, 468, 469, 470, 472, 490, 498, 561, 562].

Этот диссонанс становится понятным в свете представлений о том, что прочность кости в большой степени определяется состоянием кортикального слоя [215, 347, 638]. Так, у женщин с переломами шейки бедра минеральная плотность кости оказывается выше, чем у женщин контрольной группы того же возраста, страдающих остеопорозом, но не имеющих переломов. Перелом увеличивает риск последующих переломов при любых значениях минеральной плотности кости. В зонах перелома выявлена наибольшая плотность трабекулярной кости и наименьшая – кортикальной.

У пациентов, принимающих лечебные дозы фторидов, соотношение сиаловых кислот и гликозаминогликанов оказалось измененным, что рассматривалось исследователями как признак нарушения коллагенового обмена [449].

Как оказалось, даже лечебные дозы фтора вызывают качественные нарушения остеогенеза, которые усугубляются по мере увеличения этих доз. Под влиянием фторидов новообразующийся действительно в повышенном количестве матрикс недостаточно минерализуется, формируя расширенную остеоидную кайму. В остеоцитарных лакунах появляются очаги деминерализации; в глубине закладываемойся новообразованной кости развиваются дефекты минерализации, а ее трабекулы выглядят нерегулярными ("иррегулярный" матрикс по Ю. Франке и Г. Рунге). Созревание новообразованной кости затягивается на годы, заканчиваясь обычно уже после прекращения приема фторидов.

Выраженность минерализационных дефектов нарастала по мере увеличения лечебных доз фторидов вплоть до потери способности кости улавливать тетрациклиновую метку [456]. При высоких дозах

фторидов кость приобретала вид остеомалатической с широкой каймой остеоида и была плохо минерализована.

Развитие качественных нарушений остеогенеза стали связывать с остеобластическим эффектом фтора, который ранее оценивался только по его митогенной способности. Выяснилось, что фториды нарушают синтез остеобластами костного матрикса, в первую очередь, в качественном отношении, а при повышенных дозах – и в количественном [241, 301, 324, 478, 605]. Было высказано предположение, что остеоидная ткань, образованная во время терапии фторидами, не может подвергаться нормальной кальцификации [452] возможно за счет увеличения под воздействием фтора в костном матриксе дерматан-сульфата, являющегося ингибитором минерализации [609]. При использовании фторидов замедленный по данным гистологического и биохимического исследований [369] захват костным матриксом  $^{40}\text{Ca}$  был обусловлен замедленным развитием костного матрикса, что сопровождалось уменьшением участков матрикса, содержащих ядра кристаллизации. Появились сообщения о токсическом действии фтора на остеобласты в фазе дифференцировки [314, 432, 525]. В культуре диплоидных фибробластов, полученных от человека, фторид натрия приводил к нарушениям в структуре ДНК [621, 622].

Даже использование фторхинолоновых препаратов, содержащих незначительные добавки фтора, столкнулось с фактом негативного их влияния на рост и развитие хрящевой ткани у неполовозрелых животных, что послужило основанием для рекомендаций к ограниченному применению этих препаратов у беременных, детей и подростков, то есть в периоды начального онтогенеза при формировании и развитии костно-суставной системы [189].

В литературе встречаются клинические сообщения об уменьшении кортикальной массы кости в популяциях, потребляющих воду с избыточным содержанием фторидов [538]. Сравнительный анализ возрастной частоты переломов между популяциями, употреблявших воду с различным содержанием фторидов, не выявил протекторного в отношении переломов влияния повышенных доз фторидов, поступающих в организм [438, 446, 447, 448].

Некоторые исследователи связывают низкий рост популяций, принимающих фторированную воду, с негативным влиянием фтора на метаболизм коллагена [584].

Новообразованная при лечении фторидами кость не всегда пластинчатая. Наряду с ней возникает и волокнистая кость, только в последующем превращаясь в нормальную [225, 241, 303, 331, 336, 361, 373, 436, 457, 471, 500, 523, 529, 524, 549, 560, 594]. При суточной дозе фтористого натрия более 60-80 мг образуется аномальная, волокнистая кость и нарастает частота переломов [456]. Снижение дозы уменьшает токсическое действие фтора на остеобласты, увеличивает костеобразование, но при этом нарастает доля пациентов, остающихся резистентными к терапии. Было признано, что фтор имеет узкое терапевтическое окно [277, 359, 460, 484, 514, 554, 561], и это при том, что продолжительность терапии фторидами слишком мала по сравнению со сроками промышленного воздействия фторидов.

Из-за негативного влияния фторидов на кость лечение ими остеопороза нуждается в абсолютной достоверности этого диагноза, требующей в большинстве случаев гистологического исследования трепаната. Но даже в показанных для лечения случаях оно не может проводиться постоянно, а только в течение ограниченного времени. Остеомаляция оказалась вообще противопоказанием для лечения фторидами. В целом балансирование между позитивным действием фтора на митогенные способности фибробластов и негативным влиянием на минерализацию матрикса требует строжайшего контроля за дозой, добавок витамина D и препаратов кальция и большого врачебного опыта.

В связи с развитием остеомаляции, учащением случаев переломов и обострения артрозов при терапии фторидами неудивительно принципиально негативное отношение многих исследователей [81, 478, 558, 579, 580, 595] к профилактическому в отношении развития остеопороза приему фторидов или употреблению фторированной воды. Перечисленные негативные влияния фтора на остеогенез помешали ему стать панацеей в борьбе с остеопорозом [276, 279, 283, 306, 310, 321, 334, 354, 361, 362, 370, 380, 408, 415, 422, 445, 451, 460, 465, 473, 483, 489, 501, 517, 533, 534, 539, 542, 555, 556, 564, 570, 572, 577, 579, 580, 595, 603, 640, 653].

В свете клинических и экспериментальных данных о негативных влияниях избыточных доз фторидов на остеогенез с качественным и количественным нарушением костного матрикса, с ухудшением механических характеристик кости представлялось, что первоначальная оценка флюороза как остеосклероза должна быть рано или поздно

пересмотренной, к чему ещё в 1981 году призывали А.П. Авцын и А.А. Жаворонков. Этого, однако, не произошло, и флюороз продолжает, как и в первой трети минувшего века, трактоваться остеосклерозом. Поэтому не будет большим преувеличением сказать, что современное понимание профпатологией механизма патогенности фтора, положенное в основу классификации промышленного флюороза, не намного отличается от изложенного в коммерческой рекламе зубной фторсодержащей пасты "blend-a-med".

Закоснелость представлений об остеосклеротической сущности фтористой интоксикации сейчас уже не может объясняться недостаточной информативностью инструментальных и лабораторных методов по оценке костной ткани. Ни усовершенствованные методы инструментального исследования костной ткани, как например ДХА-абсорбциометрия или КК-томография, ни гистологическое изучение костной ткани в клинических и экспериментальных случаях флюороза не сказались на интегральной оценке фтористой интоксикации как остеосклероза. Вся, а не только профпатологическая литература по патофизиологии фтора, кроме лишь упоминавшейся точки зрения А.П. Авцына и А.А. Жаворонкова, не нашла для этой интоксикации более подходящего определения, чем "остеосклероз". П. Ревелл (1993) в монографии по заболеванию костей описывал флюороз в разделе склерозирующих процессов – гиперостозов [212]. Ю. Франке и Г. Рунге (1995) в монографии по остеопорозу [241] сочли возможным при освещении ХФИ воспользоваться классификацией флюороза К. Рохольма от 1937 г. Эти исследователи и ещё ряд других [398], отказавшись от представлений о минерализующем действии фтора как для него основного, не назвали, тем не менее, основного, по их мнению, костного его эффекта.

В целом, ни одна классификация профессионального флюороза ни прошлого, ни настоящего времени не включила в себя остеопороз [210, 245], равно как ни в одном сообщении по остеопорозу [44, 151, 148, 45] хроническая фтористая интоксикация, профессиональная или эндемическая, не рассматривалась фактором риска его развития.

Профпатология как раздел клинической медицины обязана постоянно быть связанной, как пуповиной, с фундаментальными разделами медицины – физиологией и патофизиологией, морфологией и патоморфологией, нормальной и патологической гистологией, – которые находятся в постоянном развитии и постепенно совершен-

ствуют свои концептуальные положения. Но медицинские специальности из-за практического содержания работы не только не могут идти нога в ногу с наукой, но обязаны по принципам доказательной медицины, несколько отставать от неё, пока новейшие научные положения не пройдут проверку практикой и не превратятся в стандарты, в национальные и прочего рода практические рекомендации. Но за это время в науке что-то откроется новое.

Хотя ситуация лишь отдаленно напоминает апорию Зенона – "Быстроногий Ахиллес никогда не догонит неторопливую черепаху, если в начале движения черепаха находится впереди Ахиллеса" – в начале движения Ахиллес находился впереди черепахи, а черепаха оказывается быстрее Ахиллеса – зрительная картина этой погони удачно схватывает пространственно-временные соотношения предметов обсуждения. Важно, чтобы Ахиллес не "засиделся", и не упустил из виду черепаху.

Первоначальное представление о кости как об инертной, неподвижной структуре является уже данью прошлому, тем не менее закрепившейся в понятии "косный": синонимом "косный" является понятие "окостеневший". Этому первоначальному представлению кость была обязана своей минеральной составляющей, обеспечивавшей наибольшую её сохранность среди останков живого.

Минеральный компонент кости представляет, конечно, бросающийся в глаза факт. Но лежащим на поверхности явлениям свойственно подменять собою в сознании сущность вещей. Так может быть гипертрофированное внимание к минеральной составляющей кости является причиной окостеневших представлений по остеосклеротической природе флюороза?

## ГЛАВА 2. ОБ АРХАИЧНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ТРАКТОВКИ ПРИЧИННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

### 2.1. Теория механического ремоделирования кости – что "за"

Морфология и физиология костной ткани подробно освещены в многочисленных руководствах, монографиях и статьях по морфологии, физиологии, гистологии, гисто- и биохимии в норме и при патологии как собственно кости, так и соединительной ткани, разновидностью которой она является, а также при описаниях минерального обмена [1-28, 74, 87, 91, 90, 99, 100, 135, 161, 181, 188, 214, 219, 224, 226, 234, 241, 250, 271]. Поэтому далее будут освещаться только те их аспекты, которые соприкасаются с предметом изложения.

Две особенности кости как высокоспециализированной разновидности соединительной ткани привлекают к себе внимание – высокое содержание минеральных веществ и непрерывно идущая в ней перестройка (ремоделирование). В современной физиологии костной ткани ремоделирование означает процесс перестройки микроархитектуры кости, начинающейся у плода, протекающей в течение всей жизни индивидуума и не влияющей на размер и форму кости. Моделированием кости обозначается процесс роста кости в период созревания организма и изменяющий её геометрию и размеры.

Возникновение костного скелета и минерализация его объясняются необходимостью для животных, покинувших водную среду обитания, обязательного приобретения для дальнейшего эволюционного развития способности противостоять силе гравитации, чтобы не быть раздавленным собственным весом [264]. Ещё Г. Галилей подметил, что кости более крупных наземных животных имеют и более крупные размеры. На основании изучения останков костных скелетов животных Ж. Кювье – основоположник сравнительной анатомии животных – открыл закон корреляции, или соотносительного развития органов, позволявшего реконструировать целый ископаемый организм: "Дайте мне одну кость, и я восстановлю животное". Однако помимо силы гравитации скелет должен противостоять силам, возникающим при толчках, а также при перемещении тела в пространстве, связанного с ускорением и торможением, приводящим к скручиванию и изгибанию скелета.

Поэтому первой и основной функцией скелета у наземных животных считается механическая, или опорная, обеспечивающаяся её прочностью, достигаемой минерализацией костной ткани. В литературе приводятся сравнения кости с железобетонной конструкцией, в которой металлическая арматура, придающая изделию упругость и сопротивление разрыву заменена органическим компонентом, а бетон, работающий на сжатие, – минеральной составляющей. Минеральная фаза, или как говорят в последнее время, минеральный матрикс кости составляет до 65% массы и до 50% объема её сухого остатка. Умозрительно допускалось, что повышение количества "бетона" в таком сооружении придаёт ему бóльшую механическую прочность.

Все остальные функции кости – защитная (например, головного и спинного мозга), метаболическая в форме участия костной ткани в создании депо и круговороте в организме минеральных, в основном щёлочно-земельных, катионов, участие в гемопоэзе – являются производными опорной, механической функции скелета и решаются как бы попутно в рамках обеспечения опорной функции.

Минеральная фаза кости представлена в основном очень маленькими кристаллами гидроксиапатита –  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , близкому, но не тождественному встречающемуся в неживой природе геологическому апатиту. Эта форма минеральной фракции кости обеспечивает до 40-80% всей её минеральной фазы. Отношение Ca/P в костном апатите составляет 1,37-1,77. Допускается возможность существования в кости человека до 25 форм гидроксиапатита [366].

Вторая составляющая минеральной костной ткани – аморфный фосфат кальция,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  с соотношением Ca/P до 1,1-1,3. Находясь не кристаллической форме и легко растворяясь в жидких средах, он способствует быстрому формированию различных кристаллов апатита. Содержание аморфного фосфата кальция в минеральной фазе подвержено значительным колебаниям в зависимости от возраста – от 65 до 80% . Аморфный фосфат кальция преобладает в раннем возрасте; в зрелой кости доминирующим становится кристаллический гидроксиапатит. Обычно аморфный фосфат кальция рассматривают как лабильный резерв ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфата.

Третий компонент минеральной фазы представлен карбонатом кальция (углекислый кальций) –  $\text{Ca}^{2+}\text{CO}_3^{2-}$ , составляющего до 10% минеральной фазы и до 5% сухого остатка кости. Изменение содер-



жания карбоната кальция приводит к изменению в среде отношения Са/Р, при определенных значениях которого происходит полное прекращение формирования кристаллического апатита и образуется только аморфный фосфат.

В организме взрослого человека содержится более 1,0-1,75 кг кальция, который почти целиком находится в костях и зубах. Минеральные компоненты кости имеют до 25 форм и по-разному связаны с органическим матриксом. В состав минеральной фазы кости входит значительное количество микроэлементов (железо, медь, магний, марганец) и ряд других минералов, которые не имеют к механической, опорной функции кости непосредственного отношения.

Внутренняя структура кристалла, его морфология и размеры, объединение рядом расположенных кристаллов и формирование ими в каждом костном органе единого минерального комплекса создают, по А.С. Аврунину и соавт. [7, 11, 12, 20], 4-х уровневую организацию минерального матрикса. Первоначальным условием трансформации аморфной минеральной фазы в гидроксипатит является формирование в фибриллах коллагена стереохимической конфигурации, адекватной параметрам кристалла, что обеспечивает необходимую пространственную ориентацию осей кристалла на органической матрице. Жесткая фиксация минералов на фибриллах производится неколлагеновыми белками органической фазы (сиалопротеин, фосфопротеин). Ультраструктура минералов соответствует силовым линиям костного напряжения, которые формируют направление коллагеновых фибрилл [353]. Пространственная ориентация первичного кристалла апатита служит матрицей для пространственной ориентации минералов на третичном и четвертичном его уровнях. Ионные насосы остеоцитов регулируют в околоцитарной интерстициальной жидкости концентрацию минералообразующих ионов, в результате чего минерал то частично рассасывается, то восстанавливается.

Формирование органического матрикса нами не рассматривается. Минерализация его начинается через 8 суток после формирования и протекает лавинообразно. В одном минерале возможно объединение нескольких форм кристаллических решёток. У разных организмов средние размеры кристаллов близки, что объясняется крайне низкой растворимостью гидроксипатита. Минералы располагаются также и внефибрилярно, контактируя с внутрифибрилярными минеральными образованиями.

Ещё раз следует повторить, что кардинальным звеном формирования качественного минерального матрикса и упорядоченной пространственной его организации являются адекватные стереохимические параметры органической матрицы. Каждый участок костной ткани является запрограммированным отражением органической ультраструктуры. Разница между параметрами кристаллической решётки образующегося кристалла и параметрами ориентирующей матрицы не должна превышать 13% [181].

В работах А.С. Аврунина и соавт. [18, 21] показано, что жесткость кости напрямую зависит от минерального матрикса, поскольку модуль упругости коллагена на два порядка ниже такового костного апатита [486]. В предложенной авторами трёхфазной модели структурного локуса костной ткани на наноуровне, удовлетворительно описывающей связь между модулем упругости гидроксиапатита и модулем упругости костной ткани на макроуровне, структурой, определяющей жесткость костных элементов, является гидратный слой воды, разделяющий смежные кристаллиты гидроксиапатита. Причём, замены в кристаллической решётке возможны только при условии возникновения аналогичных изменений в гидратном слое, и процесс гетероионного обмена – основной фактор, определяющий состав минерального компонента кости [181].

Значение модуля упругости гидратной плёнки, полученное расчётными данными этой модели, учитывающей тангенциальное разложение сил напряжения в результате спиралевидной структуры костного матрикса, удовлетворительно объясняет снижение модуля упругости костной ткани ( $E_{кт}$ ) ~ в 14-16 ГПа [304, 432] – в 3-5 раз по сравнению с модулем упругости гидроксиапатита ( $E_{ап}$ ) ~ 65 ГПа [486].

Способом, которым эволюция решила проблему соответствия механической прочности кости динамически меняющейся нагрузке на неё, оказался процесс непрерывной резорбтивно-аппозиционной перестройки кости, или её ремоделирование, суть которой схематично сводится к резорбции (рассасыванию) старой кости и замене её новой, структурно более адекватной механической нагрузке. Циклически протекающее ремоделирование начинается с локально возникающей в кости зоны активации, в которой мононуклеарные макрофаги сливаются друг с другом и образуют остеокласты. Следующая фаза ремоделирования – резорбция, в которой остеокласты растворяют

минеральный компонент и гидролизуют органический матрикс. С появление в зоне резорбции остеобластов начинается фаза реверсии цикла ремоделирования путём формирования новой костной ткани, первоначально на границе новой кости со старой, где образуется линия цементации. С исчезновением остеокластов и моноклеарных клеток из зоны резорбции начинается последняя фаза цикла ремоделирования – формирование костной ткани в виде новой костной структурной единицы (bone structural units – BSU): балок, трабекул – в губчатой кости и остеонов – в компактной. Первоначально откладывающийся неминерализованный органический матрикс (остеоид) через 25-35 суток (в зависимости от вида кости) начинает минерализоваться. Общая продолжительность физиологического цикла ремоделирования составляет около 3 месяцев. С завершением последней фазы ремоделирования костная структурная единица впадёт в фазу покоя на относительно продолжительное время (от 10 до 25 лет по разным источникам), пока, наконец, вновь полностью или частично не окажется в зоне постигнувшего её процесса ремоделирования.

Ультраструктурные различия между губчатым и компактным веществами кости несущественны, поскольку их механические свойства на уровне межклеточного вещества не отличаются [486, 350], а выделение указанных типов костей строится на произвольно выбранном критерии степени пористости – от 5% до 30% и более 30% соответственно [332]. Микротвёрдость трабекул незначительно меньше, чем в ближайшей кортикальной кости, и в обеих костях прямо пропорциональна степени минерализации [654]. Некоторые различия обусловлены несколько меньшими в решётчатой (губчатой) кости степенями минерализации и ориентации кристаллов и пластинок соответственно трабекулярным линиям [350].

Процесс резорбции-синтеза костной ткани при её перестройке обеспечивающейся кооперацией деятельности остеокластов и остеобластов, называют остеокластно-остеобластным ремоделированием (ООР). Участие остеоцитов в ремоделировании костной ткани (остеоцитарное ремоделирование – ОР) хотя и предполагалось ещё в XIX веке Н.Ф. Kilian, А. Rigal и W. Vignal [10], получило права гражданства ближе ко второй половине XX века, особенно в последние десятилетия в связи с появлением совершенных инструментальных технологий изучения костной ткани [1, 2, 10, 14, 22, 24, 65, 305, 395]. Остеоциты способны осуществлять остеоцитарный остеолит в пределах рас-

пространения своих отростков без глубокого, свойственного остеокластам разрушения минерального матрикса. Они же синтезируют основные компоненты внеклеточного матрикса – коллаген I типа, фибронектин, витронектин, дентин, костные морфогенетические белки и ещё большой ряд других ингредиентов [275, 290, 391].

Динамические ДХА-исследования МПКТ позвонков показали, что 4/5 околонедельных (циркасепталных) её изменений обусловлено ОР и лишь 1/5 – ООР. На последнее уходит, как известно, не менее 12-13 недель. Высокая эффективность ОР достигается значительной поверхностью лакунарно-канальцевой системы остеоцитов –  $250 \text{ мм}^2$  на  $1 \text{ мм}^3$  костной ткани. ОР рассматривается, поэтому, оперативным процессом сиюминутной коррекции кальциевого гомеостаза и восстановлении нарушенной микроархитектоники кости, тогда как ООР относится к долгосрочной системе решения этих проблем.

Кость в связи с относительно более активной перестройкой периоста, чем эндоста, с возрастом увеличивается в поперечнике.

Минеральный компонент для минерализации остеоида костная ткань получает из крови в фазу формирования, а возвращает его в систему циркуляции в фазу резорбции через площадь обмена, достаточно развитую в скелете. Так, площадь поверхности центральных каналов остеонов и прободающих каналов в костях взрослого здорового мужчины может превышать  $3 \text{ м}^2$ , трабекул губчатого вещества –  $16 \text{ м}^2$ , костных лакун –  $90 \text{ м}^2$ , а костных канальцев –  $1100 \text{ м}^2$  [160].

Предполагается, что в скелете содержится приблизительно  $3,5 \times 10^7$  костных структурных единиц, каждая объёмом в  $0,05 \text{ мм}^3$ . Количество одновременно находящихся в цикле ремоделирования BSU указывается разным: по Ю.И. Денисов-Никольскому с соавт. –  $2 \times 10^6$  [88], по А.С. Аврунину –  $1 \times 10^6$  [1]. Неоднозначно в литературе и общее количество BSU. По Ю. Франке и Г. Рунге [146], Н.М. Frost [396] оно составляет  $3,5 \times 10^7$  (35 млн.). Если в год перестраивается 3 млн BSU (при средней продолжительности цикла ремоделирования в 4 месяца), то количество ежегодно перестраиваемого костного вещества составляет около 9%. По А.С. Аврунину общее количество подлежащей ремоделированию костной массы составляет 2,27 л, то есть  $4,5 \times 10^7$  BSU ( $0,05 \text{ мм}^3 / 227000 \text{ мм}^3$ ), и тогда на долю ежегодно перестраиваемой кости приходится около 7%. Встречаются указания и на менее активную костную перестройку, составляющую 2-4% скелета [295], при которой его половина обновляется за 10-20 лет. Н.М.

Frost, считающийся создателем современной теории ремоделирования кости, говорит о 25-летнем цикле костного ремоделирования [396]. Более высокие показатели скорости обновления кости получены при динамических исследованиях МПКТ методом ДХА-денситометрии, улавливающей эффекты остеоцитарного ремоделирования (ОР) [1].

Давно считалось (А.А. Заварзин <здесь и далее – старший>, 1936) [110]), что ремоделированием достигается замена небольших участков старой кости на новые, чем ликвидируются усталостные повреждения, микротрещины и обеспечивается количество кости и её архитектура, адекватные механической нагрузке. Однако это предположение продолжительное время носило эмпирический характер, хотя ещё в 1892 году J. Wolff сформулировал закон прямолинейного преобразования костью механических нагрузок в манифестную модификацию своей архитектуры [660].

Научная аргументация его была впервые представлена Н.М. Frost [397, 405], и в последующем подтверждена другими исследователями (А.С. Аврунин и соавт. [16, 19], D. Taylor et al. [611, 612], P. Zioupos [666]). По Н.М. Frost, адаптивная реорганизации строения скелета – динамическая подгонка его прочности величине падающей на кость нагрузки с формированием запаса прочности структур скелета для снижения риска переломов путём ООР, а также стоящая во главе перестройки резорбция костной ткани для обеспечения минерального, в первую очередь кальциевого гомеостаза – называется теорией механостата. В нашем изложении мы будем пользоваться для её обозначения понятием теории механического ремоделивания.

Общераспространенное представление объясняет появление участков резорбции и синтеза костной ткани, то есть её ремоделирование, изменениями механических напряжений в кости, вызываемых силами гравитации и сокращений мышц скелета. Процесс преобразования этих напряжений в минеральной фазе кости в биологический феномен ремоделирования называется механотрансдукцией, включающей этап появления механического сигнала, воспринимаемого клетками остеоцитарного ряда, и преобразование его в биохимические медиаторы межклеточных взаимодействий, адресованные остеокластам и остеобластам [629]. Костные клетки обладают определенным порогом чувствительности к механическим сигналам [631, 633].

В пользу механической нагрузок на кость как причины её ремоделирования свидетельствует гистоморфометрически доказанная однонаправленность вектора костной резорбции и формирования новой структурной костной единицы с направлением падающего на кость механического напряжения [353].

Хорошо известен факт положительной роли функциональных нагрузок на повышение костной массы нагружаемых участков скелета, что по содержанию минералов (г/см), что по индексу минерализации (г/см<sup>2</sup>) [241]. Однако по другим источникам МПКТ пяточной кости (ультразвуковая денситометрия костным денситометром "Achilles Express" (Lunar, USA)) у спортсменов высокой спортивной квалификации (от заслуженных мастеров спорта и мастеров спорта международного класса до кандидатов в мастера спорта и перворазрядников; 586 мужчин и 236 женщин) оказалась то Т-критерию нормальной: 101,9% – для мужчин и 106,0% – для женщин [160]. Правда, исследования проводились SOS-денситометрией, данные которой не обладающей убедительной достоверностью.

В организме содержится 1,0-1,75 кг кальция, что составляет около 2% массы тела (30 М), причем 99% его количества приходится на кость и зуб. Считается [74], что кальций стал основной минеральной составляющей кости не только потому, что в изобилии присутствовал в первобытном океане и обладает большой прочностью. Небольшой молекулярный вес, двухвалентность и способность образовывать лабильные связи позволили ему ещё в период формирования клетки как ячейки живого, то есть не менее, чем 1,5-2,0 млрд лет назад, занять центральное место в регуляции многих внутриклеточных процессов. На эволюционную древность участия кальция в ключевых звеньях клеточного обмена указывает факт не только поддержания его внутриклеточной концентрации в пределах одного порядка у организмов разных филогенетических уровней, но и участие его в обеспечении у них тождественных внутриклеточных процессов: окислительном фосфорилировании; функционировании клеточных мембран; сопряжении электрических, химических и механических процессов; регуляции деления клетки. В ходе дальнейшего эволюционного развития происходило возрастание числа его функций как участника межклеточных взаимодействий, посредника в регуляции всех видов обмена, коагуляции крови, облигатного условия для функционирования всех видов тканей и всех органов.

Поэтому когда ~ 400 млн. лет назад океанические животные решили порвать с водной средой обитания и избрать сухопутный образ жизни у эволюции не было вопроса в выборе кандидата на ключевую роль в обеспечении механической прочности опорного скелета.

При уровне общего  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови в 2,0-2,5 ммоль/л, общее количество его во внеклеточной жидкости составляет ~ 1,2 г., то есть 1/1500 от общего количества. Такое же соотношение имеется между концентрацией  $\text{Ca}^{2+}$  в межклеточной ( $10^{-3}$  М) и внутриклеточной ( $10^{-7}$  М) жидкостями. Однако физиологически активный в клетке кальций составляет всего лишь 0,1% от его клеточного содержания.

Таким образом, кальций оказался слугой далеко не двух господ. С одной стороны, в организме нужны механизмы, обеспечивающие гомеостаз кальция как участника многих процесса жизнедеятельности организма, а тем самым невольно оказывающимися причастными к ремоделированию костной ткани. Процессы резорбции костной ткани и её новообразования значимо определяют содержание кальция в организме наряду с его потреблением с пищей, кишечной реабсорбцией и почечной экскрецией. Повышение филогенетического уровня позвоночных сопровождается относительным увеличением роли "костного" звена регуляции кальциевого обмена [74]. Так, кости высших позвоночных способны за 10-30 мин. вывести в межклеточную жидкость и кровь в 3-8 раз больше кальция, чем его содержится в этих средах. Поэтому в ходе эволюции развились, с другой стороны, механизмы, предотвращающие вымывание кальция из костей. В целом, возникла функциональная система по обеспечению опорной функции скелета и гомеостаза кальция, звенья которой содружественно работают в физиологических условиях. В условиях патологии, когда эти звенья оказываются предоставленными сами себе, они приходят, как и в любой расстраивающейся функциональной системе, к явной конфронтации.

Необходимость участия опорной функции скелета в гемопозе представляется не настолько само собой разумеющейся, как в обеспечении кальциевого гомеостаза. Новый очаг кроветворения нуждается в зоне нового кроветворного микроокружения, создающегося по А.Я. Фриденштейну стромальными механоцитами [242], что имеет место в процессе ремоделирования кости: вновь образованное костное ложе может быть использовано костномозговыми стволовыми клетками (КМСК) в качестве такой зоны. Поэтому анатомическая ко-



операция костной и гемопозитической системы принципиально важно не для механической защиты костного мозга. Ряд исследователей (П.А. Коржуев, И.Л. Иржак) анатомическую кооперацию костной и кроветворной систем объясняют возможностью влияния физического напряжения, воспринимаемого костью, на интенсивность гемопоза, чем достигалась их энергетическая конгруэнтность [117, 134]. Непосредственным механизмом этой сопряженности некоторые авторы (Parris A.D.) рассматривают взаимосвязь между процессом пролиферации кроветворных клеток и уровнем кальция омывающей их среды, поступающего из ремодулирующей кости.

Непосредственным доказательством механических повреждений кости как причины её ремоделирования является теперь возможная их визуализация. В настоящее время возникновение усталостных повреждений представляется достаточно аргументированным событием [2, 7, 8, 16, 19, 74, 91, 288, 381, 382, 383, 397, 655, 666]. Идентифицировано три вида повреждения трабекул: диффузные ультраповреждения, поперечно-штриховые микротрещины и дискретные микротрещины, самые наибольшие, достигающие 80 мкм. Они могут постепенно расти и становиться видимыми на микроскопическом уровне [330, 399]. По О. Аккус и соавт., их величина растёт экспоненциально у женщин после четвёртого десятилетия и у мужчин после пятого [287, 288]. А.С. Аврунин и соавт. предполагают, что усталостные повреждения удаляются процессом костной перестройки [19, 8, 16, 2], либо в форме остеокластно-остеобластного, либо остеоцитарного ремоделирования, трактуемого ими в целом как репаративная регенерация [8].

Вышеизложенное объясняет факт первоначального признания, ставшего почти что общепризнанным, опорной, механической функции кости как для неё кардинальной, определяемой в первую очередь содержанием в ней минеральных веществ. Не удивительно, что исходное представление об остеопорозе означало просто количественное уменьшение массы костной ткани, приводящее к её гнёздности, сотовости, появлению в ней пор (от греческого *poros* – отверстие, дыра), хотя сама по себе кость, её состав предполагались при этом нормальными. При такой трактовке количественное содержание в кости минералов, как стали потом говорить, минеральная плотность костной ткани превратилось в единицу выражения массы костной ткани.

В клинических условиях первоначально доступным её определением, хотя и косвенным, была Rg-графия костей, поскольку радиопроницаемость костной ткани напрямую зависит от содержания в ней минералов. В последующем Rg-графия была дополнена, как уже говорилось, фотоденситометрией Rg-грамм костей при использовании клинов-эталонов, количественно, хотя и крайне приближенно, но уже в какой-то мере объективно выражающих эту МПКТ. Так что первоначальное представление профпатологии о костном флюорозе как об остеосклеротическом процессе полностью соответствовало представлениям по физиологии костной ткани, во всяком случае бытовавшим в медицине, не только в период зарождения учения о флюорозе, но и течение последующих его десятилетий.

Низкая чувствительность Rg-графии – не менее чем к 30% уменьшению костной массы – была преодолена разработкой высокочувствительных неинвазивных лучевых методов исследования, способных улавливать изменения костной массы в пределах 2-4% скелета. В клинике нашли применение одно(моно)- и двух(ди)энергетическая фотонная и рентгеновская абсорбциометрия и количественная компьютерная томография (ККТ), позволившие количественно определять массу костной ткани, но, выраженную по-прежнему в *минеральном* эквиваленте: общее содержание костного минерала в граммах (bone mineral content – ВМС), приходящееся на всю длину сканирующего луча (в г/см); минеральная плотность костной ткани (МПКТ, bone mineral density – ВМД) – количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади при DXA- и DX-200-денситометрии (в г/см<sup>2</sup>) или в сканированном объеме (в г/см<sup>3</sup>) – при ККТ, причем отдельно для трабекулярного и кортикального веществ. Таким образом, *минеральная* составляющая костной ткани осталась по-прежнему выражением прочности кости и интегральной оценкой её состояния в целом.

## **2.2. Теории механического ремоделирования кости – что "против"**

Постоянная перестройка, или ремоделирование, костной ткани является такой особенностью её жизнедеятельности, которая накладывает кардинальную печать на все проявления физиологии и пато-

логии кости. Вот почему почти в любом обзоре прошлых лет по физиологии и патологии костной ткани или кальциевого обмена описанию конкретных механизмов ремоделирования обязательно предшествовало обсуждение её причинности, биологической необходимости и целесообразности постоянного нахождения кости в состоянии непрерывной и относительно интенсивной её перестройки [74, 88, 212, 241, 250].

Однако аргументация необходимости в постоянном костном разрушении и воссоздания не всегда выдержаны до конца, почему оценка долей вкладов опорной и метаболической функций в процесс перестройки кости представлена в литературе несколько противоречиво. Если кость характеризовалась как опорное образование, основной причиной ремоделирования считается необходимость устранения усталостных механических повреждений в кости и подстраивания её архитектуры соответственно силовым линиям напряжения [19, 74, 91, 305, 322, 330, 387, 397, 488, 637, 655].

При описании же минерального обмена главная роль костной перестройки отдавалось обеспечению кальциевого гомеостаза, что в какой-то мере могло отражать бóльшую его доступностью для исследования, и именно изменения минерального обмена в целом нередко представляли собой интегральную оценку состояния костной ткани. Так, Григорьев А.И. и соавт. (1994), описывая при космическом полете и в условиях измененной гравитации преимущественно изменения костной системы (и меньше – изменения водно-электролитного обмена), интегральную оценку этих изменений выразили через динамику показателей минерального обмена [74].

При совместном описании механизмов регуляции кальциевого обмена и перестройки костной ткани как опорного образования приоритет в иерархии этих двух процессов отдаётся всё же кальциевому гомеостазу: вне сомнения, что развитие остеопороза приносится в жертву купированию гипокальциемического состояния, что в какой-то мере может объясняться бóльшей филогенетической древностью механизмов по обеспечению кальциевого гомеостаза внеклеточной жидкости, а тем самым – и внутриклеточного содержания кальция. Так что говорить о функционально единстве регуляции кальциевого обмена и перестройки костной ткани можно с определенными оговорками.

Теории механической перестройки противоречит развитие остеопороза в случаях иммобилизации или иных способах снижения подающей на кость нагрузки, приводящему к 2-5-кратному возрастанию частоты инициации циклов ремоделирования со снижением при этом объема формирующейся кости вплоть до блокады фазы формирования кости после завершения фазы резорбции. Сопутствующий иммобилизации остеопороз вызывает потерю 40-50% костной массы в течение 3-4 месяце [375, 402, 404]. Любой перелом осевого скелета рассматривается в настоящее время фактором, запускающим развитие посттравматической остеопении и остеопороза. Причём, возникшая потеря костной массы при возобновлении прежней функциональной нагрузки на кость уже никогда не компенсируется полностью.

Биологически же целесообразным при иммобилизации представляется снижение интенсивности перестройки, коль скоро исчезла угроза развития усталости кости, возникновения микротрещин и разрастания уже существующих. Если в зоне перелома активацию резорбции можно объяснить необходимостью очищения области повреждения от костных обломков, то причина ингибиции новообразования кости всё равно остаётся необъяснимой.

С позиций представлений о причинности ремоделирования костной ткани как репаративного процесса непонятна биологическая необходимость развития постклимактерического и инволютивного остеопороза, как будто с возрастом скелет перестает подвергаться нагрузкам, а снижение всасывания кальция кишечником принимает катастрофические размеры, требующих компенсации его усиленным разрушением костей.

К 50-60-и годам нагрузки на скелет действительно снижаются, поскольку снижается повседневная активность и сила мышц [633]. Но потеря костной массы начинается независимо от пола с 25-летнего возраста первоначально со средней скоростью 1% в год [20], когда ещё нельзя говорить о нарушении у индивидуума локомоторной способности или снижении мышечной силы.

С позиций опорной и метаболической теорий ремоделирования невозможно объяснить возрастное нарушение торсионности костных структур, то есть избирательное исчезновение преимущественно горизонтальных костных трабекул с (или без) адаптационной гипертрофией остаточных вертикальных трабекул (так называемый "гипертрофический" остеопороз). Эта парциальная избирательность в нару-

шении архитектоники костной массы не ликвидируется при лечении остеопороза фторидами и другими стимуляторами остеогенеза [241].

С позиций опорной функции скелета как причины ремоделирования кости совершенно непонятна причина отсутствия перестройки в хрящах опорного скелета – то есть в структурах, развивающихся из таких же, как и кость, клеток остеобластной линии, построенных из ткани, менее прочной, чем кость, находящейся в более худших, чем она, условиях питания, и к тому же испытывающей даже бóльшие, чем кость, нагрузки из-за тангенциального разложения сил на сферических суставных поверхностях.

Почему-то совершенно не ремоделирует такая форма костной ткани как зубы, подверженные также немалым напряжениям. Восстановление дефектов гидроксиапатитной структуры эмали зуба за счет аморфного фосфата кальция не является ремоделированием.

Темпы перестройки кости – от 2 до 5-6% скелета в год – явно несоизмеримы с динамичностью постоянно падающих на скелет нагрузок, и неперемное приписывание к слову "перестройка" прилагательного "активная" вряд оправдано, во всяком случае в физиологических условиях.

Образование костной ткани при перестройке осуществляется процессом ангиогенного остеогенеза как наиболее рациональной формы оссификации, возникающей только при статическом устойчивом механическом давлении, достигаемом устойчивым компрессионным остеосинтезом. При этом кость восстанавливается непосредственно костным швом, минуя стадии примитивного развития костной ткани. Растягивающиеся же или нестабильные усилия на остеогенные клетки, если и приводят к формированию кости, то через предварительные стадии, повторяющие историю развития кости в филогенезе: вначале – формирование волокнистой соединительной ткани, затем – хряща и уже потом – костной ткани [576]. Но падающие на кость нагрузки носят именно ундулирующий, нестабильный характер. В случае микропереломов репарация их обеспечивается уже не процессом ремоделирования, а репаративным остеогенезом с образованием микромозоли [20].

Если механическая нагрузка на кость служит индикатором уровня запросов в энергетическом обеспечении и одновременно посредством концентрации кальция, определяющейся интенсивностью костной перестройки, обеспечивает адекватную этому запросу степень

эритропоеза, осуществляющуюся внутри этой кости, то тогда непонятны причины развития костного мозга в гетеротопических оссификациях, не испытывающих гравитационных механических напряжений. К примеру, синиальный аортальный стеноз является не атеросклерозом аортальных клапанов, а очагом атипичной, гетеротопической оссификации, в котором существуют не только костные трабекулы, но и структуры функционирующего костного мозга [98, 294]. Опорная функция кости как причина её ремоделирования не объясняют перестройку кости у плода уже в утробе матери [214].

Неубедительным выглядит объяснение анатомического единства очагов эритропоеза с опорным скелетом с позиций эволюционного усовершенствования систем по обеспечению метаболических потребностей организма [117, 134]. Известно, что хоть в технических, хоть в биологических жестких структурах, испытывающих всевозможные функциональные напряжения, одна сторона архитектуры работает на сжатие, а противоположная – на растяжение. Промежуточная зона остается нейтральной относительно падающей нагрузки и деформации структуры и поэтому может быть удалена без ухудшения механических свойств конструкции. Вероятно поэтому эволюция, балансируя в погоне за созданием как можно более прочной структуры, обеспечивающей противостояние механическим нагрузкам, и как можно более лёгким весом этой структуры, изобрела трубчатые кости. По такому принципу построены трубчатые кости животных, особенно у птиц, имеющих тонкие кости с прочными кортикальными слоями, но полые внутри, почему кости птиц легче костей млекопитающих. Этот принцип используется и в бионике. Таким образом, расположение костного мозга внутри кости никак не могло обеспечить ни гомопоэтическим клеткам, ни стромальным механоцитам микрокровотворного окружения надежной информацией относительно энергетических потребностей организма. При определении интенсивности метаболизма ориентируются на массу тела, а не скелета [264].

Предположение о ретрансляции механического напряжения кости в интенсивность эритропоеза противоречит современным представлениям об автономной регуляции численности стволовых кроветворных клеток и нечувствительности их к запросам со стороны кроветворной системы в целом [170, 253, 269]. При анализе взаимосвязи дистантных и локальных механизмов регуляции гемопоэза установ-

лено, что механизмы регуляции интактного гемопоэза замыкаются на горизонтальном (локальном) уровне с минимальным привлечением вертикальных (нейроэндокринных) контролирующих связей [71, 72, 274]. Как известно, анемия даже критического уровня не приводит к стимуляции костномозговых стволовых клеток. Их выход в дифференцировку является случайным, стохастическим событием, вероятностным процессом, что обеспечивает стабильность системы. Существует мнение, что эволюция уклонилась от использования регуляторных систем контроля за стволовыми клетками со стороны самого организма как бы в предчувствии возможности поломки любого регулирующего механизма и воспользовалась принципом стохастичности процессов, имеющей место и в неживой природе (радиоактивность).

Одно время мы объясняли причинность ремоделирования кости взаимодействием между гемопоэтической и костной тканями, обеспечивающему гемопоэз адекватным в количественном и качественном отношении кроветворным микроокружением [202, 203]. Макрофальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ, М-CSF), высвобождаемый костномозговыми стволовыми клетками (КМСК), входит вместе с RANKL- и RANK-цитокинами в молекулярное трио, регулирующее межклеточные взаимодействия между остеобластами и остеокластпрогениторными клетками и при ряде условий приводящее к образованию многоядерных остеокластов [93, 439, 487].

Однако развитию очага гемопоэза должно предшествовать образование нового микрокроветворного окружения, создающегося костной перестройкой, появление которого (окружения) в таком случае должно тоже носить стохастический, вероятностный характер. Поскольку количество КМСК намного меньше такового костных структурных единиц, стохастически возникший очаг гемопоэза среди многочисленности фокусов локальной перестройки всегда найдёт для себя подходящее место для развития. Но против зависимости ремоделирования от процессов гемопоэза свидетельствует отсутствие анемии при развитии остеопороза.

Констатацией, а не объяснением, анатомической связи кости с гемопоэтическим органом является высказывание А. Коржа с соавторами: "...костный мозг занимает скрытое положение в кости потому, что ... его становление в филогенезе протекало во взаимосвязи со скелетом" [133].

Иные попытки объяснения причинности ремоделирования кости выглядят ещё менее убедительными. К примеру, Н.С. Косинская (1973) полагала, что "... постоянно текущая естественная перестройка является специфическим для костной ткани выражением происходящего в ней обмена веществ и полностью соответствует уровню обменных процессов, то есть трофике" [138]. Но отождествление Н.С. Косинской постоянно идущего костного ремоделирования с интенсивностью протекающих в кости обменных процессов также неверно, как, к примеру, неверно объяснение значительной величины почечного кровообращения напряженностью, якобы, обменных процессов в почечных структурах. Как значительная величина почечного кровообращения предназначена не для покрытия метаболических запросов почки, а для создания значительного объёма клубочкового фильтрата как необходимого условия выполнения почкой ее гомеостатической функции, так и постоянно протекающее костное ремоделирование вызывается не интенсивностью обменных процессов в костной ткани, а причинами, лежащими, вероятно, вообще вне области метаболических процессов.

А. Хэм и Д. Кормак [250] хотя и писали, что "... существует много причин к тому, чтобы костная ткань не сохранялась так долго, как этого можно было бы ожидать, исходя из ее внешнего вида", они приводят только одну причину перестройки кости – гибель остеоцитов в более удаленных частях системы в результате недостаточного их питания. Они полагают, что отмершая кость при контакте с кровью трансформирует моноциты в остеокласты, начинающие процесс резорбции. Однако вряд ли можно согласиться с мнением этих исследователей о том, что физиологическая перестройка запускается омертвевшими остеонами. Но в свете современных представлений о причинности ремоделирования костной ткани в этих представлениях авторов есть всё же доля истины, о чём будет сказано позже.

Приводимые этими авторами ещё другие, как они полагают, причины костной перестройки, как-то: "... перестройка необходима потому, что гаверсовы системы компактной кости или трабекулы губчатой не сохраняются в течение всей жизни", или "... что кость, как и многие другие ткани, должна постоянно обновляться", фактически являются констатацией перестройки, а не объяснением её причины.

Хотя объяснение ремоделирования кости как способе устранения микрповреждений в ней в результате структурного утомления жи-



вой кости с целью предотвращения усугубления дефекта является наиболее подкупающим, нельзя обратить внимание на тот факт, что практически никто процесс ремоделирования не называет физиологической регенерацией – понятием, характеризующим процесс непрерывного обновления стареющих эпителиальных тканей или гемопоэтических клеток. Применительно к костной ткани пользуются понятием физиологической перестройки, или физиологических механизмов ремоделирования, хотя когда речь идёт о замещении травматических дефектов кости, то употребляют уже общепринятое понятие репаративной регенерации.

С.В. Гюльназарова [80] приводит, правда, мнение М.В. Северина с соавт. (1993), J. Trueta (1968) о том, что "ремоделирование костной ткани есть вариант физиологической регенерации – процесс замены старых, несовершенных структур новыми". Что старых – так это верно, поскольку повторному циклу ремоделирования костная структурная единица может подвергнуться только через 10-25 лет (по разным авторам). А вот почему несовершенных? Так как с возрастом физиологическая активность человека снижается, вполне резонно предполагать, что остеоны 10-25-летней давности сформировались в условиях более выраженных механических воздействий на кость, чем имеющих место на период постигшего их настоящего ремоделирования.

Уж если и сравнить процесс костного ремоделирования, то не с физиологической, а с репаративной регенерацией, поскольку при травме костные дефекты разрушаются также остеокластами. А.С. Аврунина и соавт. трактуют ремоделирование кости как репаративную регенерацию [8], но эта оценка встретила всего единожды в их многочисленных публикациях, посвящённых процессам перестройки костной ткани.

Относительно усталостных повреждений как причины ремоделирования кости смущает факт отсутствия в литературе иллюстраций ООР или ОР непосредственно в зоне микроповреждений. Вместо этого приводятся обычно схемы общетеоретических моделирований изменения архитектуры трабекулярной кости в условиях действия факторов старения.

С точки зрения механостата ремоделирование, чем бы он не было вызвано, нельзя назвать физиологически адекватным механизмом репарации костной ткани потому, что остеокластная резорбция кости в зоне предполагаемого снижения её прочности усугубляла этот де-

фekt, тем самым усиливая ослабление кости, если принимать во внимание как минимум 3-4-месячную продолжительность цикла ООР. В дополнение к этому, процесс ООР кости создаёт неравномерность степени её минерализации в зоне соприкосновения новой кости со старой, что, в свою очередь, негативно сказывается на прочностной способности этого региона [397, 455].

По N.L. Fazzalari [383], нормальная трабекулярная архитектура кости имеет структуру, способную выдержать высокий уровень деформаций и ассоциированных микротравм, причем повреждённая ткань может быть восстановлена ремоделированием кости. Аврунин А.С. и соавт полагают, что существует равновесие между возникновением и регенерацией микроповреждений путём ремоделирования, гарантирующее, что они не будут накапливаться и способствовать росту риска усталостного перелома кости. В том же случае, если процесс ремоделирования не успел закончиться и произошел перелом трабекулы, её восстановление происходит путём репаративного остеогенеза с образованием микромозоли" [20].

Основные сомнения в правомерности теории механостата (механического ремоделирования кости) были порождены несоответствием положений этой теории с разносторонней и разнообразной информацией по физиологии костной ткани, накопленной в течение нескольких десятилетий после её возникновения, а также неутешительными результатами клинического использования положений этой теории, в первую очередь в отношении остеопороза. Н.М. Frost – автор в середине 70-х годов прошлого столетия теории механостата – в последние годы констатировал, что эта теория не принесла в клинике желаемого результата [401]. Попытки подвести процесс ремоделирования под какие-то физико-математические закономерности пока что не удалось [383, 495]. Это отношение к теории механостата разделяется А.С. Аврунином и соавт., считающими теперь несостоятельным распространенное представление о процессе постоянной реорганизации костной архитектуры с целью обеспечения прочностных свойств кости в объёме, адекватном испытывающим костью нагрузок [9, 13].

Для процесса ООР не был найден механизм обратной связи между ним и состоянием прочности кости, то есть механизм постоянного тестирования прочностных свойств кости, без которой ООР, осуществляемое "вслепую", вряд ли могло быть адаптивным. Стало со-

мнительным, чтобы ремоделирование до 30-35-летнего возраста вызывалось снижением прочностных свойств кости. Напротив, само ООР приводило к этому снижению [327, 329, 405, 589, 626]. В этом возрасте усталостные нарушения кости и микропереломы – крайне редкие события, а потому они не могли быть инициаторами ООР [503, 504]. Вряд ли в этом возрасте имеется потребность в создании посредством ООР резерва прочности кости, детерминированного (запаса) генетически [405, 588]. В тоже время в пожилом и старческом возрасте с ситуацией явного снижения прочностных свойств кости не развивалось никакого процесса, приводящего к их повышению. То есть теория адаптивной перестройки кости посредством ООР в ответ на якобы снижение прочности кости не имела практического подтверждения.

Второе положение теории адаптивной сущности перестройки относительно прочности кости – преобладание резорбтивной составляющей в ООР, активная резорбция костной ткани как её инициатор с целью обеспечения кальциевого гомеостаза, приводящая с 30-35-летнего возраста к прогрессирующей убыли костной ткани, – не имела доказательств нарушенной регуляции кальциевого гомеостаза и не купировалась заместительной терапией кальцием [503, 504, 407].

Теория адаптивного непрерывного подстраивания прочностных свойств кости через ООР игнорировала остеоцитарные клетки как активных участников этого процесса, что приводило к представлениям о дисбалансе в функционировании остеокластов и остеобластов, полагаемых ключевыми участниками физиологии костной ткани. Однако лечение остеопороза, стимулирующее остеобласты и ингибирующее остеокласты, себя не оправдало [19, 358, 625]. Ключевыми в физиологии костной ткани оказались остеоцитарные клетки как регуляторы и блюстители метаболических и механических свойств скелета [24, 25, 22, 10, 280, 291, 293, 338, 504, 531, 588, 590]. Помимо непосредственного участия в перестройке кости путём остеоцитарного остеолита и остеоцитарной репарации кости остециты контролируют как остеокластическую резорбцию, так и остеобластическую оссификацию, то есть баланс функционирования этих клеток [504].

Альтернативой теории прочности кости как главной характеристики механической среды скелета, постоянно уменьшающейся под воздействием разрушающих физических напряжений и постоянно требующей компенсаторного ООР, явилась парадигма кардиналь-

ной среди механических свойств кости величины относительной деформации костных структур за пределы физиологических порогов как интегральная жёсткости (упругости) кости и её способности к деформируемости [9, 13, 14, 327, 329, 397, 398, 400, 405, 589, 626, 631].

Кость как механическая, опорная структура живого должна противостоять всем видам нагрузок: сжимающим, растягивающим, изгибающим, скручивающим. Эта способность не может быть достигнута костью за счёт только какой-то одной её характеристики. Она достигается динамическим балансом между жёсткостью кости и способностью её к деформации.

Деформацией в биомеханике называется относительное изменение размеров объекта при нагрузке. Она выражается в условных единицах –  $\mu\text{s}$ :  $1000 \mu\text{s}$  = изменению размеров объекта на 0,1% его первоначальной длины;  $10000$  – на 1% и  $100000$  – на 10% [397]. Слишком ригидная кость не выдержит скручивающих и изгибающих усилий, равно как слишком мягкая не сможет противостоять сжимающим нагрузкам. В этом противоборствующем тандеме рождается кардинальное свойство механической среды скелета – величина не механической прочности кости, а относительной деформации костных структур в пределах, требуемых условиями существования клеток кости.

Новая парадигма причинности ремоделирования кости зиждется на предположении о необходимости периодических её деформациях как механизме обеспечения конвекционного потока жидкости, омывающей остециты [10, 26, 291, 297, 532, 657]. Остециты обладают механочувствительными рецепторами величины деформаций костных структур и сдвигов напряжения потока жидкости в лакунарно-канальцевой системе [286, 308] и трансформируют поступающие с них сигналы в метаболические [286, 308, 323, 325].

Остециты, ощущая окружающую механическую среду, регулируют активность механизмов её реорганизации, а тем самым обеспечивают свои метаболические потребности и свою жизнеспособность [281, 315, 316, 317, 318, 319, 663]. Сохранность жизнеспособности структурных компонентов кости обеспечивает и сохранность в целом её функциональных возможностей. При этом снижение прочности кости приносится в жертву улучшения способности к деформации, и с позиций новой парадигмы изменение прочностных свойств кости – вторичный, побочный эффект.

Остеоцитарный механизм регуляции гомеостаза параостеоцитарной жидкости реагирует на отклонения величины деформации костной ткани в обе стороны от физиологического уровня, возвращая уровень деформации к должному. Если величина деформации выходит за эти пределы, начинается процесс ремоделирования для изменения механических характеристик кости, возвращающих величину деформации к обеспечивающей оптимальные для метаболизма остеоцитов условия. Излишняя деформация будут механически повреждать остециты. В этой ситуации остециты приостанавливают процесс костной резорбции и активируют процессы репарации кости и новообразования костной ткани. Недостаточная же степень деформации чревата нарушением метаболизма в остеоцитах. При этой угрозе они активирует процесс резорбции костной ткани, что возвращает относительную степень деформации к оптимальной для остеоцитарного метаболизм. Межпороговый промежуток – интервал, в котором костные клетки не отвечают на изменения напряжений/деформаций изменением архитектуры, поскольку в этом интервале величина деформации межклеточного матрикса является адекватной метаболическим запросам костных клеток [633].

Новые представления по физиологии костной ткани объяснили многое, остававшееся без ответа в теории механостата.

С позиции новой причинности ремоделирования костной ткани стало понятным усиление процессов резорбции костной ткани при обездвиживании или снятии гравитационных воздействий: ставшая в этой ситуации излишняя механическая прочность кости относительно бездействующих мышц ограничивает величину её деформирования. Восстановление величины деформации достигается резорбцией части костных элементов, приводящей к снижению прочности кости.

С позиций новых представлений понятно отсутствие перестройки в суставном хряще, получающего питание путём диффузии, обеспечивающейся постоянно меняющейся, ундулирующей степенью деформации хряща.

Новая концепция причинности ремоделирования костной ткани объяснила происхождение возрастных её особенностей – увеличение костной массы, особенно под влиянием физических упражнений, до 35-летнего возраста и последующее прогрессирующее её снижение с развитием остеопороза в пожилом и старческом возрасте.

Возрастные изменения скелета проявляются в увеличение доли минерального компонента во внеклеточном матриксе с соответствующим снижением водной и органической фракциями. Кристаллы гидроксиапатита и их объединения увеличиваются в размерах без соблюдения пропорциональность между осями: в длину – на 17-20%, в ширину – на 5-9% при неизменной толщине, а в объёма – на 22,8-30,8% [87, 136]. С возрастом в результате непрерывной работы остеоцитарного насоса увеличивается на 1-2% степень кристалличности кристаллов, снижающая их растворимость и увеличивающая размеры; возрастное увеличение минерализации костного матрикса составляет 12% и более [287, 288]. С возрастом повышается и степень минерализации центральных каналов и остеоцитарных лакун. В молодом возрасте доля остеонов, минерализованных на 75% и выше составляет всего 10% от общего их числа, тогда как с возрастом она увеличивается до 40% [454]. Избыточная минерализация матрикса приводит к вытеснению гидратной оболочки между кристаллами, играющей роль "смазки" между ними, амортизирующей ударные нагрузки за счёт способности к тангенциальному разложению сил [371, 592, 593] и выдавливанию из внеклеточного матрикса органической составляющей [592, 593]. Остеоцитарный объём сокращается, остециты уменьшаются в количестве и диаметре [527].

Увеличение минерализации ткани кости на 5-10% повышает её ригидность на 16-33% и увеличивает модуль упругости [633]. Возрастное повышение модуля упругости к 48 годам возрастает в 2 раза и продолжает непрерывно нарастать в дальнейшем [505].

В дополнение к этому С.Н. Turner и соавт. экспериментально установили, что с возрастом чувствительность остеоцитов к механическим стимулам снижается [631]. У молодых крыс инициация образования пластинчатой кости вызывалась деформацией в 1050  $\mu\text{s}$ , а у старых – более 1700  $\mu\text{s}$ . При одних и тех же нагрузках образование костной ткани у старых крыс происходило в меньшей степени, чем у молодых. Вкупе все это приводит к снижению деформируемости костного матрикса, что означает снижением механического сигнала, оповещающего о степени деформированности кости.

Возрастной дисбаланс в кости между напряжением и способностью к деформированию делает понятным необходимость развития остеопороза и снижения прочности кости. Этот дисбаланс может быть восстановлен увеличением её резорбции в процессе ремодели-

рования, приводящего к пористости, то есть порозности кости, что и имеет место при инволютивном остеопорозе, несмотря на некоторое увеличение размеров кости с возрастом [503]. Его развитию способствуют и возрастные ухудшения качества коллагена и связи его с минеральным матриксом.

Одновременно с этим в кости совершаются процессы, первично снижающие её прочность. Развивается возрастное нарушение взаимодействия между коллагеном и минералами, а также нарушается состояние самих коллагеновых фибрилл и волокон [651]. При отложении остеобластами костной ткани *de novo* происходит повреждение молекул коллагена, раскручивание его спиральной структуры; фибриллы утолщаются, изменяется их геометрия и ориентация [13, 87, 92, 409, 648, 649, 651]. В результате меняется и пространственная организация минерального матрикса, следующего, как тень, за органическим. В таких местах создаётся концентрация напряжений, возрастают параметры напряженно-деформированного состояния [351]. В процессе ремоделирования возрастает также количество дефектов в кристаллической решётке, уменьшается должная степень ориентации кристаллов по отношению к оси коллагеновых фибрилл [328, 335, 648, 649, 651].

Кроме того, возрастные подвижки в регуляторно-метаболическом (гормонально-эндокринном) статусе организма также вызывают ферментативную и неферментативную модификацию молекулярных структур коллагена, образование дополнительных поперечных связей между фибриллами, ухудшающие их свойства. Накапливающиеся изменения становятся критическими при нарушении более чем в 30% молекул коллагена [650]. Возрастные нестереохимические ионные замещения в гидратном слое, значимым из которых является рокировка ионов фосфата на ионы карбоната [90, 287], также вызывают в нём дефекты, а тем самым и уменьшение его способности к сопротивлению напряжениям.

Адаптивная ответная реакция на повышение жёсткости кости разыгрывается на уровне, начиная с остеонов и трабекул, совершаясь и на более высоких уровнях организации кости. С возрастом толщина трабекул уменьшается со скоростью 0,6% в год, и к 70 годам площадь поперечного их сечения, определяющая величину деформации кости в обратной пропорции, уменьшится в 1,7 раза [20]. Таким образом, истончение трабекул является адаптационным изменением по сохра-

нению оптимальной для остеоцитов величины деформации. Снижается скорость заполнения лакун резорбции, уменьшается толщина стенок остеонов, увеличивается диаметр их центральных каналов и увеличивается количество костных единиц ремоделирования, которые остановились в своей развитии по завершению фазы резорбции, превратившись в пустые лакуны [454, 158, 360].

Тем самым снижается жёсткость кости, что способствует увеличению её эластичности, величины деформации. Кость становится пористой, менее устойчивой к механическим нагрузкам, но именно такой ценой сохраняет свою жизнеспособность. M.B. Schaffler, D.B. Burr показали экспериментально [574], что увеличение пористости кости с 4 до 14% уменьшает модуль упругости кости в 2 раза, тем самым во столько же раз увеличивающей её деформируемость при одной и той же нагрузке.

Активация процесса резорбции кости в пожилом и преклонном возрасте подстёгивается уменьшением действующей на скелет мышечной силы, трансформирующемуся (уменьшение) на этапах механотрансдукции в относительную избыточность костной ткани к мышечной силе, то есть в ситуацию, аналогичную иммобилизации.

Возрастные изменения совершаются в скелете и до 35-летнего возраста. Но незначительная к тому времени их выраженность в сочетании с сохранными мышечной силой и активными локомоциями, а также с высокой чувствительностью остеоцитов к механическим сигналам приводит к относительной избыточности деформации кости, компенсирующейся активацией остеогенеза с нарастанием костной массы при незначительной его пористости.

При старении кости процесс ремоделирования останавливается на стадии резорбции, причём преимущественно поперечных трабекул. Понимая причинность развитием остеопороза понятно почему истончаются и исчезают именно поперечные трабекулы, без которых увеличивается амплитуда колебаний продольных трабекул, а тем самым – и величина механического сигнала, управляющего ремоделированием.

Новая теория причинности ремоделирования объясняет доминирующей положение в ремоделировании процесса резорбции. После 35-летнего возраста относительное преобладание жёсткости над деформируемостью существует постоянно (гиперминерализация внеклеточного матрикса кости, возрастание порога механосенсорной



чувствительности, снижение мышечной силы и физической активности). Но и в период моделирования скелета (созревания организма) периоды иммобилизации во время сна составляет около 1/3 времени.

С позиций новой теории ремоделирования развитие остеопороза представляется биологически целесообразной реакцией, предохраняющей скелет от возможно ещё более худшего, чем он сам – от асептических некрозов. С антропоцентрической точки зрения остеопороз – это болезнь, с биологической точки зрения – приспособительная, адаптивная реакция организма: увеличение ригидности минерализованного матрикса компенсируется порозными, пористыми архитектурными перестройками, обеспечивающими величину деформации этого матрикса, необходимую для метаболизма костных клеток. Такой взгляд открывает новые возможности профилактики и лечения остеопороза: предохранение от избыточной минерализации костного матрикса и постоянная физическая активность: в первой половине жизни – для создания как можно больше костной массы, и во второй – для её сохранности.

Поэтому А. Хэм и Д. Кормак, считавшие нарушение кровообращения и гибель остеоцитов причиной ремоделирования костной ткани, были отчасти правы: ремоделирование предотвращает нарушение остеоцитарного метаболизма.

Новая парадигма ремоделирования избавила опорную и метаболическую функцию костной ткани от конфронтации: остеоцитарное ремоделирование в состоянии обеспечивать минеральный гомеостаз без глубокого разрушения матрикса.

Таким образом, высказанные нами в 2003 году [203] сомнения в теории механического ремоделирования как причины перестройки костной ткани с целью ликвидации усталостных повреждений разделяются в последние полтора – два десятилетия ещё рядом авторов [9, 8, 401, 495].

В свете новой парадигмы причинности ремоделирования кости развитие фтористого остеосклероза (флюороза) обязательно должно вызвать изменения, направленные на его компенсацию, то есть остеопороз, если даже не принимать во внимание нарушения качества кости, обусловленные негативным действием фторидов на органическую компоненту кости.

Но смена парадигмы механостата как причины ремоделирования на парадигму поддержания динамического баланса между жестко-

стью (упругостью) кости и способностью её к деформации всё равно не объясняет причинности ремоделирования костной ткани в очагах гетеротопической оссификации, для функционирования которых механический фактор не имеет такого значения, как для опорного скелета. Что прежние, что новые представления по ремоделированию кости вращаются вокруг её механических свойств, её механической среды. Качественные изменения костной ткани и их проявления как на уровне МПКТ, так и на балансе соотношения "напряжение/деформация" кости остались вне поле зрения новых представлений по ремоделированию. Но нельзя не согласиться с Stauber M. и соавт. [599] в том, что до настоящего времени комплексная проблема качества кости, включающего минеральную плотность, геометрию, микроархитектонику и свойства материала кости, осмыслена недостаточно.

Без объяснения осталась анатомическая связь костной и гемопoэтической систем, на объяснение которой покушалась прежняя теория ремоделирования исходя из прочностных свойств кости как для неё кардинальных. Кроме того, остаётся непонятной причинность стабильных околонедельных и не связанных с возрастом колебаний МПКТ, обусловленных остеоцитарны ремоделированием кости [1, 2, 10, 14, 22, 24, 65, 305, 395,].

Комплексная оценка костной ткани не может игнорировать тот факт, что процесс постоянной перестройки её относится к области регенерации тканей, и как частный случай гистогенеза и регенерации тканей, подчиняется, вероятно, иным закономерностям, чем только обеспечение механических характеристик кости, вокруг которых вращаются как теория механостата, так и новая парадигма ремоделирования кости.

Но подход к кости как к функциональной системе, точнее как подсистемы гистологической функциональной системы более высокого порядка – системы соединительной ткани – остался за пределами обеих парадигм.

## ГЛАВА 3. СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ КАК ТКАНЕВАЯ СИСТЕМА

### 3.1. Морфогенетическая функция и эпителиально-мезенхимальные взаимодействия как кардинальные свойства системы соединительной ткани

Теория механического ремоделирования костной ткани ориентирована, как и представления об остеосклеротической сущности флюороза, на минеральную составляющую костной ткани, определяющую 80-90% механической прочности кости и заключающую в себе около 99% кальция всего организма. В акцент на минеральной составляющей уходят корни представлений о тропности фтора только к костной ткани и патогенности фторидов только как остеопатогенности. Но сюда же уходят корни неспособности опорной и метаболической теорий перестройки костной ткани объяснить причинность ряда вполне очевидных фактов, перечисленных выше.

За тем обстоятельством, что 99% кальция содержится в костях, из виду упускается тот факт, что кость представляет собой сконцентрированную массу соединительной ткани, занимающую в организме первое место по содержанию в ней и коллагена, и что тропность фтора к костной ткани как к ткани минерализованной либо оборачивается, а может и совпадает с его тропностью к ткани соединительной, разновидностью которой является ткань костная.

В медицине первоначальное понятие "система" обозначало совокупность генетически гомогенных макроскопических структур, объединенных выполнением преимущественно какой-то одной, вполне очевидной функции (дыхательной, выделительной, опорно-двигательной и т.д.). Позднее стали говорить о (суб)клеточном, тканевом, органном и других уровнях системной организации. В первой половине XX столетия это понятие претерпело дальнейшую эволюцию благодаря развитию не только биологических и медицинских наук, но и внедрению в них математического аппарата, кибернетики и информатиологии. После работ Л. фон Берталанфи (L. von Bertalanffy) [46, 309] и открытия П.К. Анохиным функциональных систем [36] понятие "система" в биологии стало означать кооперацию большого количества генетически гетерогенных компонентов, наделенных специфическими свойствами, основными из которых являются: целена-

правленность функционирования, иерархичность организации, специфичность информационной связи, взаимодействие на основе прямых и обратных связей, возникновение в кооперации новых качеств, отсутствующих у составляющих её компонентов. Появление теории общих функциональных систем означало новый виток синтетического, или, как теперь говорят, системного подхода для осмысления лавинообразно нарастающего потока информации.

На сегодня гистология чётко разделяет понятие "ткань" и "тканевая система" [41, 85, 127, 139]. В организме животных признаётся существование 4-х основных тканевых системы: эпителиальной; тканей внутренней среды организма – крови и соединительной ткани; нервной и мышечной.

По А. А. Заварзину (старший), филогенетическое развитие тканей всего четырёх групп было вызвано необходимостью выполнения любым многоклеточным организмом четырёх однотипных элементарных функций для приспособления его к окружающей среде: отграничения от этой среды, поддержания постоянства внутренней среды, реактивности и движения. Теория параллельных рядов тканевой эволюции по А.А. Заварзина освещала гистогенез не только у человека, а у беспозвоночных и позвоночных с позиций эволюции [107, 108, 109]. В этом принципиальное отличие классификации типов тканей по А.А. Заварзину от таковой Ф. Лейдига и А. Кёлликера, носившей лишь констатирующий, описательный характер. Теорией тканевой эволюции А.А. Заварзина ознаменовалось оформление в биологии раздела по эволюционной гистологии.

Однако в связи с многообразием условий существования у каждого типа основных тканей развивались многочисленные подтипы в пределах допустимых превращений функциональных и структурных способностей, при которых сохранялось их генетическое родство. Это развитие многообразия подтипов тканей, тоже филогенетически и эволюционно обусловленное, было сформулировано Н.Г. Хлопиным в виде теории дивергентного развития тканей [247].

По А.А. Клишову [127], теории Н.Г. Хлопина и А.А. Заварзина явились паритетными кардинальными составляющими в общем учении о тканях, с разных сторон освещавших филогенетически (исторически) детерминированные уровни её структурной организации: теория А.А. Заварзина – уровень тканевой системы, общие свойства которой обрисовывается при известном абстрагировании от частных

(видовых, органных, онтогенетических и проч.) особенностей тканей с выделением лишь наиболее общих функций и свойств, и теория Н.Г. Хлопина – уровень организации многочисленных тканей в рамках определенного основного типа, обладающих частными способностями и отвечающих собственно понятию "ткань".

Накопленных к последней трети минувшего века данных о соединительной ткани оказалось достаточным, чтобы в рамках даже медицинских представлений, не говоря уже об общебиологических, охарактеризовать соединительную ткань как тканевую систему, как систему функциональную, что было сделано В.В. Серовым и А.Б. Шетхером в монографии "Соединительная ткань" (1981) и ряде клинических публикаций [223, 224].

Система соединительной ткани имеет наибольшее, по сравнению с другими основными типами тканей, количество разновидностей, что объясняет её вездесущность и присутствие в бессосудистых образованиях и даже в структурах, лишённых иннервации, например в плодной части плаценты.

В представлениях о тканевой системе соединительной ткани можно выделить в контексте предмета изложения несколько устоявшихся положений.

Внимания заслуживает, конечно, не биомеханическая (опорная) функция, а та, которая дала основание в первой трети минувшего века охарактеризовать её как ткань внутренней среды организма. Теперь трудно указать истоки первых представлений о соединительной ткани как о внутренней среде организма. По В.Г. Елисееву [99], С.М. Лукьянов (1894) приписывал биологическим отправлениям межклеточного вещества функцию связи в целостном многоклеточном организме.

Ранним клиническим ощущением незаурядности соединительной ткани как таковой явились наблюдения J.V. Meekeren (1862), А.Н. Черногубова (1891) и А. Марфана (1896), положившие начало учению о соединительнотканной дисплазии, являющейся в настоящее время одним из актуальных разделом медицины в связи со значительной распространенностью этой патологии, затрагивающей не только опорно-двигательный аппарат, но практически все остальные органы и системы тканей. Нарушение формирования соединительной ткани уже в период эмбриогенеза объясняет семантическое тождество понятия "соединительнотканная дисплазия" с другими её опре-

делениями: "стигмы дизэмбриогенеза", "врожденная мезенхимальная недостаточность".

В перечислении гомеостатических функций соединительной ткани по Г. Шаде – исследователя обменных процессов в организме на уровне микроциркуляции, чьё имя специалистами в этой области [126] ставится в ряд с именами Э.Г. Старлинга и А. Крога – нельзя не увидеть отношение к соединительной ткани как к межклеточному сектору внутренней среды организма: "... во всех органах между кровью и протоплазмой клеток существует ещё третье пространство особого построения, пространство соединительной ткани" [573, с. 28]. По А.А. Богомольцу [50], физиологические типы конституций человека определяются характером его мезенхимы (мезенхимальные типы конституций), хотя сам А.А. Богомолец писал, что его попытка положить в основу понимания конституции организма состояние соединительной ткани ("корень человека") – далеко не первая в литературе. После работ А.А. Заварзина (старшего), А.В. Румянцева [218], Н.Г. Хлопина в гистологии окончательно сформировалось представление о тканях внутренней среды организма, представленных рыхлой соединительной тканью и её разновидностями, скелетными опорными тканями, кровью, миелоидной и лимфоидной тканями.

Специфика гистологического строения соединительной ткани создаёт возможность выполнения ею этой, не менее, а даже более важной, чем опорная, трофической функции. Жидкая часть основного вещества представлена тканевой жидкостью, которая весьма динамична. Обилие в матриксе анионных групп гликозаминогликанов, особенно гиалуронидазы, обладающих чрезвычайной гидрофильностью и стремлением занять как можно больший объём, облегчает обмен между матриксом и кровью. Пространственное строение протеин-полисахаридных агрегатов, создавая феномен переплетения и эффект исключённого объёма, образует молекулярное сито, регулирующее диффузию воды, низкомолекулярных продуктов питания и обмена, солей, ионов, аминокислот, липидов. Структурной особенностью внеклеточного матрикса является отсутствие в нём клеток, выстилающих пути циркуляции и площади обмена. Микроциркуляторные возможности матрикса оказываются достаточными, чтобы обеспечить необходимый обмен путём только одной диффузии даже в совсем лишенной сосудов хрящевой ткани. В костной ткани поступление крови обеспечивается каналами Фолькмана и гаверсовыми кана-

лами. Остеоциты и их отростки получают питание из тканевой жидкости, циркулирующей в периостеоцитарных лакунах и межостеоцитарных канальцах.

Дальнейшее развитие представлений о трофической (гомеостатической) функции соединительной ткани привело к выявлению у неё морфогенетической (структурообразовательной) функции. А.А. Заварзин и В.Г. Гаршин (1939) [62] первыми обратили внимание на первичность гистогенетических корреляций между эпителием и тканями внутренней среды в форме эпителиально-мезенхимальных (паренхиматозно-стромальных) взаимодействий, возникающих в филогенезе, а потому проявляющихся и в эмбриональном гистогенезе.

Существование клеточных взаимодействий в разных органах и тканях предполагалось в биологии, естественно, давно и было убедительно показано в работах эмбриологов по механике развития [96, 97, 128]. Работами А.А. Заварзина и В.Г. Гаршина было показано, что как в филогенезе, так и в онтогенезе, взаимодействие между клетками эпителиальными и соединительнотканными является первичным, и что на его основе развиваются и совершенствуются другие формы межклеточных и межтканевых отношений.

Взгляды на формы и конкретные механизмы этих взаимодействий со времени их обнаружения претерпели изменения. Однако с проникновением в медицину идеи эпителиально-мезенхимальных (стромально-паренхиматозных) взаимодействий они стали одной из методологических основ изучения закономерностей формирования общепатологических процессов и адаптивно-компенсаторных реакций [178, 119, 124т, 159, 177, 176, 190, 268].

В настоящее время под эпителиально-мезенхимальными (стромально-паренхиматозными) взаимодействиями понимается регулирующее влияние компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани, в первую очередь коллагена и протеогликанов, на дифференцировку, пролиферацию и рост паренхиматозных клеток, а также клеток и самой соединительной ткани. В самом общем выражении трофическая и морфогенетическая функции соединительной ткани сводятся по К.В. Судакову [230] к формированию ею "... единого информационного экрана ... поскольку протеогликаны соединительной ткани тесно связаны с гликокаликсом мембран клеток; ... именно соединительная ткань как никакая другая богата информационными молекулами; ... коллоиды межклеточного вещества соединитель-

ной ткани выступают в качестве соединительно-тканевого "эшелона" информационного экрана организма".

Морфогенетическая функция коллагена обусловлена, во-первых, его способностью быть изложницей, придающей форму и внутреннюю архитектуру либо будущему органу в эмбриогенезе, либо ткани при морфогенезе, сопровождающем физиологическую, репаративную или другой вид регенерации.

Второй способ участия коллагена в морфогенезе – индуктивный, как медиатора, "нерастворимого структурного медиатора" (по В.В. Серову), переносящего информацию, воздействующую на дифференцировку и развитие эпителиальных и других тканей.

Коллаген (коллагены) является наиболее многочисленным классом внеклеточных матриксных белков, играющих важнейшую роль в сохранении нормальной структуры и функции соединительной ткани всех позвоночных [179, 337, 502, 641]. К настоящему времени идентифицировано 28 типов коллагеновых молекул, часть из которых является тканеспецифическими. Однако коллагены даже одного типа имеют тканевые различия. Так, в костном коллагене I типа в отличие от других видов соединительной ткани преобладают производные моносахаридов, а не дисахаридов.

Наиболее изученными являются интерстициальные (структурные) фибриллярные формы коллагенов – коллагены I, II, III, V и XI типов.

Клетками, синтезирующими межклеточный матрикс и поддерживающими его гомеостаз, являются фибробласты и его производные – хондроциты и остециты (коллагенобласты). Масса и целостность межклеточного матрикса контролируется прежде всего самим коллагеном и его метаболитами по механизму обратной связи, а также путём тщательно регулируемого баланса между секрецией структурных белков и протеаз (коллагеназ). Имеется значительная тканеспецифическая гетерогенность и других компонентов соединительнотканевого матрикса – гликозаминогликанов, протеогликанов и гликопротеинов, также синтезируемых фибробластами.

Катаболизм коллагена обеспечивается и регулируется всеми клетками соединительной ткани, но в первую очередь – самими же фибробластами, превращающимися в фиброкласты для обеспечения коллагенолизиса. Только эти клетки в состоянии обеспечивать внутриклеточный лизис коллагена (прямая фиброклазия) по типу его фа-



гоцитоза благодаря наличию у фибробластов системы рецепторов к коллагену. Внеклеточный лизис коллагена осуществляется коллагеназами, лизосомальными ферментами, катепсином В, секретируемыми полиморфно-ядерными лейкоцитами, макрофагами, а также фибробластами.

Новообразование коллагеновых фибрилл никогда не происходит среди фибрилл предшествующего коллагенового геля. Последние также не растут в толщину за счет отложения новообразованного коллагена. Фибрилlogenезу необходим собственный матрикс, синтезируемый фибробластами и включающий гликозаминогликаны, протеогликаны и гликопротеины. Эти неколлагеновые структуры, опережающие в своем синтезе фибриллообразование, играют регулируемую роль в фибрилlogenезе. Синхронизированность во времени и в пространстве синтеза этих веществ, коллагена и процесса деградации регулирует химические особенности, структуру и функции тканей.

Способность к биосинтезу интерстициального коллагена рассматривается достоверным признаком дифференцировки фибробласта и его клеточных аналогов: синтез коллагена II типа является фенотипической характеристикой хондроцитов, коллагена I типа – остеобластов.

В целом же, во всех разновидностях соединительной ткани объединенные волокна и межфибрилярные компоненты матрикса в сочетании с высокоупорядоченной надмолекулярной организацией превращают его в целостную структурно-функциональную систему. Количественные соотношения главных компонентов матрикса значительно варьируются в зависимости от вида соединительной ткани, возраста и даже зоны в пределах одного органа (хряща или кости).

Анализ закономерностей развития соединительной ткани и синтеза внеклеточного матрикса выявил, несмотря на генетическую детерминированность синтеза коллагена, существенную роль внешних, эпигенетических факторов в реализации программы развития и определения конечных результатов этого процесса.

Супрамолекулярные комплексы коллагена и молекулы внеклеточного матрикса откладываются на поверхности взаимодействующих эпителиальных и мезенхимальных клеток, оказывая воздействие на их дифференцировку и развитие. Имеют значение и непосредственные межтканевые контакты, в том числе и с коллагеном. Коллагеновые структуры связываются с клетками либо непосредственно

через рецепторы, как например фибробласты, гепатоциты, либо через специальные связывающие белки, чаще фибронектин и реже – ламинин, хондронектин (рис. 3.1). Так или иначе, информация от внеклеточного матрикса доходит до ядра клетки и его генома.

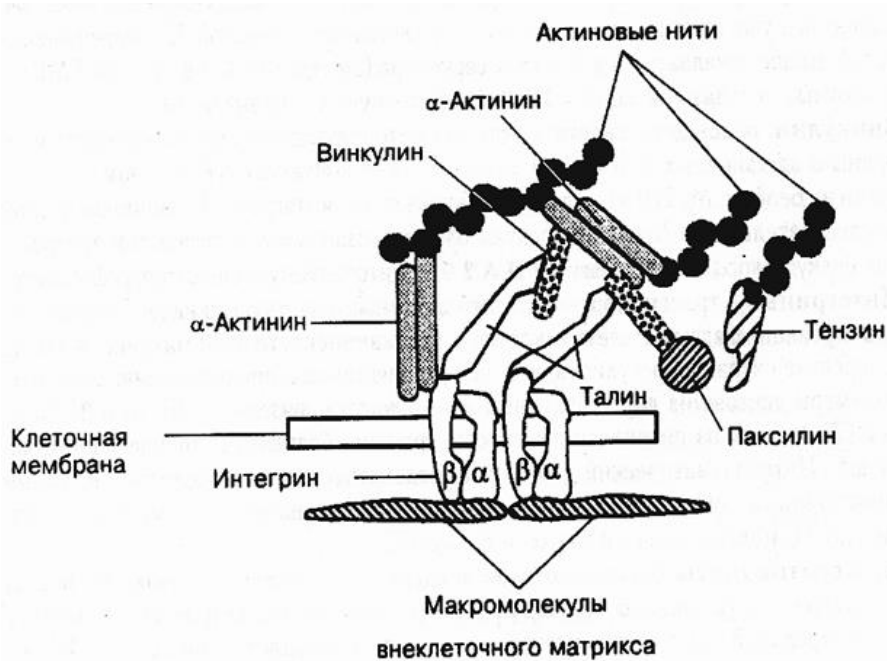


Рис. 3.1. Схема связи макромолекул внеклеточного матрикса, клеточной мембраны и элементов цитоскелета. Трансмембранный белок-рецептор интегрин цитоплазматическим доменом взаимодействует с внутриклеточными компонентами цитоскелета (винкулином, спектрином, α-актинином и другими), имеющими непо-

средственный доступ к ядру клетки. Внеклеточный домен интегрин взаимодействует со структурами внеклеточного матрикса. Существует и обратная связь между компонентами цитоскелета и интегрином [414]).

Наибольшее выражение морфогенетической функции коллагена наблюдается в период эмбрионального развития, когда ещё отсутствуют высшие системы биорегуляции – эндокринная и нервная. В большинстве органов и тканей высших позвоночных синтез коллагена достигает максимального уровня либо во второй половине эмбриогенеза, либо в самом начале постнатального онтогенеза.

Сложное согласование процессов роста и дифференцировки клеточных популяций в эмбриогенезе обеспечивается различными типами эпителиально-мезенхимальных взаимодействий. Мезенхима опосредует эти взаимодействия через морфогенетические потенциалы внеклеточных компонентов, секретирующихся эмбриональными стромальными фибробластами, в первую очередь – через коллагеновые структуры. Поэтому коллагеновые структуры участвуют в органогенезе не только как композиционный материал, но и как медиаторы эмбриональных эпителиально-мезенхимальных взаимодействий. Поскольку метаболизм коллагена является важным фактором морфогенеза,

неза, естественно, что процессы дифференцировки и развития тканей сопровождаются синтезом различных типов коллагена в разных тканях и сменой его изомолекулярного состава. В эмбриологии существует довольно много примеров связи между морфогенезом отдельных тканей, органов или их систем и топографическими гетерохронностью и гетерогенностью синтеза коллагена в зародыше.

В целом, различия в хронологических зависимостях интенсивности синтеза и распада коллагена в разных участках развивающегося организма являются необходимым условием наблюдаемой в процессе развития неодинаковой скорости формирования и роста различных органов и тканей.

Работами многих исследователей показано влияние коллагенов на рост, миграцию и дифференцировку клеток соединительной ткани, включая и фибробласты [224]. Коллаген I типа определяет движение фибробластов в культуре, а его присутствие обеспечивает дифференцировку пигментного эпителия сетчатки. В тканях плода соотношение количества коллагенов III и I типов выше, чем в тканях созревшего организма.

На ранних стадиях рубца синтезируется коллаген преимущественно III типа, замещающийся по мере созревания рубца коллагеном I типа. Эта замена задерживается или не происходит в гипертрофических рубцах [406]. Деградация коллагена резко повышена у растущих организмов, при формировании и перестройке рубцов [539].

Морфогенетическая функция свойственна гиалуроновой кислоте, влияющей на адгезию, миграцию, дифференцировку и пролиферацию клеток [52, 285, 482, 623]. Межклеточный матрикс богат гиалуроновой кислотой в развивающихся структурах с выраженной пролиферацией и миграцией клеток, а также на ранних стадиях репаративного процесса. Начало дифференцировки и созревание структур сопровождается уменьшением содержания в матриксе гиалуроновой кислоты.

Морфогенетическая функция присуща и другим биополимерам матрикса, особенно фибронектинам, синтезирующимся не только фибробластами, но и макрофагами, эпителиальными клетками, а у эмбриона – клетками структур всех зародышевых листков. Фибронектин образует специфические связи между компонентами соединительнотканного матрикса и плазмолеммой клеток [388], тем самым влияя на формирование цитоскелета клетки и ее дифференцировку

[320, 340, 348]. Фибронектин направляет миграцию клеток путем контактного проведения, то есть движения клеток вдоль специфического субстрата. Перечисленные свойства фибронектина обеспечивают ему существенную роль в морфогенезе вообще и эмбриогенезе в особенности. В тканях плода он распространен совместно с коллагеном III типа [412]. Фибронектин участвует в регуляции дифференцировки тканей, заживлении ран и созревании рубца. Фибронектин служит первичным матриксом для организации волокнистой соединительной ткани, и по мере созревания коллагена его количество уменьшается.

Кроме данных биохимической эмбриологии, морфогенетическая функция коллагена показана *in vitro* при культивировании эмбриональных тканей. О важном значении коллагенсодержащих структур для морфогенеза говорит тот факт, что коллагеназа отменяет нормальный ход формообразовательных процессов в зачатках органов.

Обратная, эпителиально-мезенхимальная связь проявляется в способности эпителиальных тканей продуцировать коллаген и влиять на состояние самих фибробластов. Известно, что окончательное созревание соединительной ткани в рубце совершается после эпителизации раны.

В.Н. Никитин и соавт. рассматривали морфогенетическую функцию соединительной ткани как для неё основную, "активную", а опорную считали "пассивной", вторичной [179].

Морфогенетическая, "активная" функция соединительной ткани в постнатальном периоде развития отходит на задний план, уступая место опорной, "пассивной", функции, но полностью никогда не утрачивается. Оживление морфогенетической функции соединительной ткани в постнатальном периоде происходит при ситуациях, включающих в себя активные морфогенетические процессы, что наблюдается, например, при репаративной регенерации кости, при заживлении ран. Морфогенетической функцией коллагена можно объяснить положительные эффекты применения препаратов коллагена в лечении долго незаживающих ран, язв, пролежней как в клинических, так и в экспериментальных наблюдениях [259, 260, 261]. На морфогенетической функции коллагена основано успешное использование в современной комбустиологии трансплантации на раневую поверхность культивированных аллофибробластов [34, 55, 131].

Концепция эпителиально-мезенхимальных (стромально-паренхиматозных) взаимодействий использовалась Д.Н. Маянским [159] при описании хронического воспаления, правда с акцентом на роль макрофага в обеспечении этого взаимодействия. По мнению этого исследователя, из-за высокого регенераторного потенциала печени её репаративная регенерация после резекции может служить моделью изучения этих взаимодействий.

Особенно значительное усиление морфогенетической функции соединительной ткани в постнатальном онтогенезе происходит при структурных перестройках в органах женского репродуктивного тракта во время беременности. В матке в период беременности количество растворенного коллагена повышается и снижается в процессе послеродовой инволюции. Циклически протекающие перестройки в женском репродуктивном тракте по мере "народнения" новых яйцеклеток объясняются циклически возникающими потребностями в отторжении старого и создании нового для них стромальном микроокружении с новыми эпителиально-мезенхимальными взаимодействиями.

Таким образом, интенсивная морфогенетическая функция соединительной ткани проявляется в структурах, находящихся так или иначе в состоянии эмбрионального развития, физиологической или репаративной регенерации. В уже сформированном организме, состоящем из клеток с большими степенями дифференцировки и специализации, а потому и меньшими способностями к пролиферации и обновлению, морфогенетическая функция соединительной ткани менее очевидна. Но и здесь она проступает в разнообразии гистологических видов соединительной ткани, вряд ли необходимых для выполнения ею только "пассивной", опорной, функции. Вот почему в стромах всех паренхиматозных органов, состоящих даже из необратимых постмитотических клеток и необновляющихся тканей, как например нервной и мышечной, в течение всей жизни из сохранившихся камбиальных элементов фибробластической принадлежности происходит физиологическая регенерация соединительной ткани, смена изолекулярного строения коллагена, модификация коллагеновых и белково-полисахаридных структур матрикса [223, 224].

В доказательство реальности морфогенетической функции соединительной ткани можно сослаться на представления А. Богомольца о решающей роли соединительной ткани в формировании консти-

туционального хабитуса и его оправдавшееся предположения о том, что биологический возраст человека определяется биологическим возрастом его соединительной ткани; на данные по возрастному и эволюционному изучению коллагеновых структур, свидетельствующие о кардинальной роли состояния коллагена в определении физиологического возраста высших животных; на коллагеновую теорию старения F. Verzar; на выводы L. Hayflick об ограниченной способности фибробластов к делению [47, 121, 152, 179, 433].

В подтверждение морфогенетической функции соединительной ткани можно привести теперь уже общеизвестные факты обязательного изменения внеклеточного матрикса миокарда как неотъемлемого процесса при его ремоделировании, приводящего к диастолической дисфункции левого желудочка при развитии сердечной недостаточности, кардиомиопатий, гипертрофии миокарда или ишемии [122]. Проводником воздействий на миоциты простагландинов, ангиотензина-II, и других активных веществ является матрикс миокарда.

Поскольку соединительная ткань по отношению к самой себе одновременно является и стромой, и паренхимой, эпителиально-мезенхимальные взаимодействия принимают в соединительной ткани форму мезенхимально-мезенхимальных. Коллагены и по отношению к самой соединительной ткани выполняют морфогенетическую функцию, влияя на рост, миграцию, дифференцировку фибробластов и проявлений ими функциональных способностей. Культивирование на коллагеновой подложке клеток фибробластического ряда или костного мозга значительно ускоряет дифференцировку и рост фибробластов, усиливает продукцию коллагена, протеогликанов, образование коллагеновых фибрилл по сравнению с ростом на других субстратах [224, 413, 474, 510].

На индуктивную роль матрикса в остеогенезе указывают предпочтительно узловое формирование периоста в виде трехмерной структуры и невозможность остеогенеза в монослоях производных костных клеток [307, 613].

Коллагеновый порошок из диафиза костей при имплантации под кожу индуцирует остеогенез в окружающей ткани [553], а экзогенный коллаген поддерживает морфогенез культивированного зубного зачатка, который сам по себе не способен его синтезировать. Отмеченный выше положительный эффект лечения ран препаратами коллагене-

на обусловлен морфогенетическим воздействием коллагена, в первую очередь на соединительную ткань в ране.

Химическая агрессивность фтора – самого активного неметалла, взаимодействующего со всеми химическими элементами и почти со всеми веществами; элемента, в атмосфере которого горит вода с выделением свободного кислорода и способного окислять сам кислород – проявляется на биологических объектах в инактивации им почти всех ферментов, что объясняет интегральную оценку механизма цитотоксичности фтора через нарушение им белковосинтезирующей функции. Коллагены же – фибриллярные белки, составляющие основу соединительной ткани организма, и на их долю приходится 25%-35% белков в организме человека. Поэтому фтор проявляет тропность к соединительной ткани, независимую от его тропности к  $\text{Ca}^{2+}$ .

Анализ литературы показывает, что нарушение синтеза коллагена при хроническом воздействии фторидов обусловлено многими путями, влияющими на биосинтез белка как непосредственно, так и опосредовано.

Одним из них является нарушение процесса трансляции. В многочисленных экспериментальных исследованиях на культурах фибробластов и других клетках в условиях хронического воздействия повышенных доз фторидов было показано торможение их роста, ингибирование связывания тРНК с рибосомами, снижение синтеза белка и ДНК, нарушение образования полиаминов, а потому и компактности полисом и рибосом [31, 32, 220, 587, 441, 548].

Уязвимость белкового синтеза при воздействии фторидов косвенно доказывается усугубляющим действием несбалансированного белкового, особенно в отношении аминокислот, питания на развитие хронической фтористой интоксикации и протектирующем в отношении её развития влиянием качественного белкового питания или приёма биологически активных веществ – глютаминовой кислоты, метионина, унитиола, цистеина [35, 73, 227].

Нарушения коллагеновых белков при продолжительной фтористой нагрузке однозначно характеризуются как качественным, так и количественным ингибированием синтеза этого белка на всех этапах – как внутриклеточно, так и на стадии посттрансляционной модификации. Вместе с этим обнаруживались факты ускоренного распада коллагена. Исследование с использованием меченых радиоактивным углеродом аминокислот однозначно выявляло уменьшение захвата

радиоизотопной метки и снижение включения ее в состав коллагена со снижением содержания коллагена в костной и других тканях. Это снижение касалось больше нейтрально-солеорастворимой и кислото-растворимой фракций коллагена, чем нерастворимого коллагена, то есть нарушение модификации коллагена вовлекало более молодые, быстро обменивающиеся фракции. Уровни мочевой экскреции оксипролина и оксилизина, а порой и содержание в крови этих маркеров коллагена были повышенными. Нарушение биосинтеза коллагена сопровождалось отрицательным азотистым балансом, усилением выделения азота из организма [94, 157, 182, 256, 368, 417, 449, 491, 543, 583, 582, 605, 609, 624, 632].

Угнетение фторидами коллагенообразование может происходить через усиление ими ингибирующего действия циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) на новообразование коллагеновых белков [301, 324, 474, 605]. При фтористой интоксикации внутриклеточное содержание цАМФ увеличено как следствие повышения активности аденилатциклазы в результате взаимодействия ионов фтора с белком регуляторного компонента этого фермента. Причем, по стимулирующей способности фтор превосходит один из естественных стимуляторов аденилатциклазной системы – норадреналин [232].

Помимо экспериментальных, имеются и клинические наблюдения о повышении уровней циклических нуклеотидов в крови у рабочих, контактирующих с фторидами. Так, в сообщении А.А Мамырбаева у рабочих фтористого производства концентрации сывороточных цАМФ и циклического гуанозинмонофосфат (цГМФ) были выше значений этих ферментов в контрольной группе (17,7; 8,5 и 12,0; 7,2 пмоль/л соответственно) [157]. Аналогичное соотношение наблюдалось и в мочевых концентрациях цАМФ и цГМФ (5,33; 1,18 и 3,46; 1,25 пмоль/л соответственно).

Значение циклических нуклеотидов для функционирования системы соединительной ткани не ограничивается только угнетением синтеза коллагена. Циклические нуклеотиды вместе с аденилатциклазой составляют замкнутый контур ауторегуляции деятельности клетки с отрицательной обратной связью (Маянский Д.Н., [159]). В норме возбужденное состояние клетки сопровождается повышением выброса простагландинов, которые через растормаживание аденилатциклазы стимулируют внутриклеточное образование цАМФ, который в свою очередь приводит к снижению функциональной активности



клетки. Прекратившийся выброс простагландинов через угасание активности аденилатциклазы и снижение содержания цАМФ выводят клетку из рефрактерного состояния, повышают ее активность и возобновляют выброс простагландинов. Цикл повторяется. Этот механизм ауторегуляции существует не только в фибробластах, но и в макрофагах, под чьим контролем находится реализация пролиферативных потенциалов клеток соединительной ткани. Фтор же через воздействие на аденилатциклазную систему отменяет не только механизмы ауторегуляции в работе структур соединительной ткани, но и межклеточные взаимодействия между ними, являющиеся условием существования самой системы.

Наконец, фибробластная тропность фтора объясняет способ, посредством которого он приобретает статус жизненно необходимого элемента. Проведенные в 50-60-х годах прошлого века гигиенические изучения влияния недостатка фтора на интегральные функции организма, такие как рост, репродукция, кроветворение, состояние адаптивных способностей, темп старения позволили отнести фтор к биоэлементам и сформировать представление о фторе как о жизненно необходимом элементе [33, 59, 508, 509, 519, 536, 578]. По Y.Nevesely фтор является 7-м биоэлементом после меди, цинка, железа, марганца, йода и кобальта [519]. Комитет экспертов ВОЗ в 1973 г. отнес фтор к одному из 14 элементов, необходимых для жизни животных [386]. Однако прикованность внимания исследователей в прикладных разделах науки к воздействию фтора только на кости и зубы мешала увидеть механизм общебиологического действия фтора. Так что сетование В. Токаря с соавт. [233] по поводу неопределенности представлений в отношении механизма общебиологического действия фтора объяснялись "зацикленностью" на представлениях о тропности фтора сугубо только к минерализованным тканям.

Фтор является необходимым для жизни элементом потому, вероятно, что через тропность к фибробласту и к его клеточным производным, а через них – и к морфогенетической функции коллагена – самого распространенного белка в организме – он оказывается причастным к процессам морфогенеза и функционального состояния большинства органов и тканей на протяжении всей жизни. Такая трактовка воздействия фтора на уровне целостного организма объясняет влияние этого элемента на фертильность и на вынашивание беременности; рождение в очагах эндемического флюороза детей с вы-

раженными аномалиями развития скелета; наибольшую чувствительность к фтору растущего организма; не только отставание в росте, но и ухудшение общего физического развития детей в очагах эндемического флюороза, возникновение у них уродующих деформаций скелета, а также и более раннее появление возрастных изменений; более тяжелое течение флюороза при несбалансированном, особенно в отношении аминокислот, питания [29, 153, 182, 228, 282, 367].

Обладая тропностью к фибробласту, фтор тропен, естественно, и к хондроциту, и к другим неминерализованным разновидностям соединительной ткани. Теперь становится понятным облигатность поражения при флюорозе хрящевой и волокнистой соединительной ткани (связочного аппарата) как структур, хотя и лишенных кальция, но являющихся гистогенетическими производными фибробласта. Почти все клинические наблюдения по хроническому воздействию фторидов на человека как прошлых лет [76, 144], так и настоящего времени [217, 262] повествуют об обязательном развитии дегенеративно-дистрофического поражений скелета и крупных суставов, тем не менее не причисляющихся к критериям флюороза в документах по экспертизе связи заболевания с профессией.

Хотя костные коллагены являются специфическим белками костной ткани, их изменения при воздействии фторидов лучше описать сейчас для полноты и последовательности изложения о фторобусловленном нарушении морфогенетической функции соединительной ткани.

Выше уже приводились многочисленные примеры нарушений микроархитектоники и коллагенового обмена в костях человека и животных при хроническом воздействии фторидов различной этиологии, выявленных световой, электронной микроскопией или биохимическими маркерами его синтеза и распада. Нарушения в обмене коллагена в костной ткани можно было предполагать *a priori* уже на основании недостаточной минерализации костного матрикса у лиц не только с профессиональным или эндемическим флюорозом, но и у принимающих физиологические дозы фторидов с лечебной целью. Эта свойственная фторидам тенденция вызывать остеомаляцию при отсутствии изменений в содержании кальция может объясняться только качественными изменениями коллагена, поскольку хорошо известно, что некачественный коллаген плохо минерализуется. Кроме того, на качественную неполноценность матрикса указывала нару-

шенная его архитектоника ("иррегулярный" матрикс по Ю. Франке и Г. Рунге), о чём также уже говорилось.

В костной ткани происходит нарушение синтеза и неколлагеновых белков основного вещества соединительной ткани, уменьшается молекулярный вес гликозаминогликанов, протеогликанов; мукополисахаридный спектр внеклеточного матрикса становился иным, чем в норме: появляется несвойственный ему дерматан-сульфата, увеличивается насыщенность костного матрикса хондроитин-сульфатами, что сопровождалось очаговым образованием фиброзного хряща и возрастанием мочевого экскреция гликозаминогликанов [416, 417, 449, 485, 591, 606, 607, 605, 624].

Следствием нарушенного созревания и обмена коллагена может быть замедленный характер репаративной регенерации кости, выявленный в экспериментальных исследованиях с использованием радиоактивной метки. Содержание в костной мозоли радиоактивного пролина, глицина, лизина, метионина оказалось уменьшенным [632]. Удлиненные в 1,5-2 раза сроки консолидации переломов в сочетании со слабой рентгенологической выраженностью костной мозоли были обнаружены Г.А. Федоровым у работников алюминиевого завода [237].

В современный век проникновения в молекулярные и биохимические основы жизнедеятельности, после идей клеточной патологии, нервизма, общего адаптационного синдрома как теорий медицины и общей патологии не выглядит ли анахронизмом представления о морфогенетической функции соединительной ткани с обращением к какому-то *тканевому уровню регуляции?*

На защите собственного "Я" организма стоит иммунная система, функционирующая по принципу "... только через мой труп", предпочитающая смерть хозяина, например при анафилактическом шоке, любому попустительству компромисса собственного "Я" с внешней средой. С другой стороны, необходимость выполнения организмом для своего сохранения требований внешней среды обеспечивается нервной системой, работающей по принципу "... и вашим, и нашим", стремящейся к консенсусу и добывающей выживания организма путём даже изменения собственного "Я", как например, в случаях предательства, вероломства или двурушничества.

Соединительная ткань занимает промежуточное положение между этими системами, полярными по принципу работы. С одной сто-

роны, синтез коллагена жестко детерминирован генетически. С другой стороны, посттрансляционные модификации его первичной структуры, формирование фибрилл и волокон совершается вне клетки, под влиянием факторов внеклеточной среды, более доступной влиянию внешней среды, чем геном. Поэтому "... морфогенез содержащих коллаген тканей носит в определенной мере эпигенетический характер" (В.Н. Никитин и соавт. [179]).

Налицо высокая степень пластичности регуляторных возможностей соединительной ткани и большой диапазон обеспечиваемых ею адаптивных способностей организма, занимающей (соединительной тканью) как бы "золотую середину" между нервной системой, адекватно подстраивающей организм под окружающую среду, и иммунной системой, оберегающей его от какого-либо компромисса с этой средой [201] (рис 3.2).

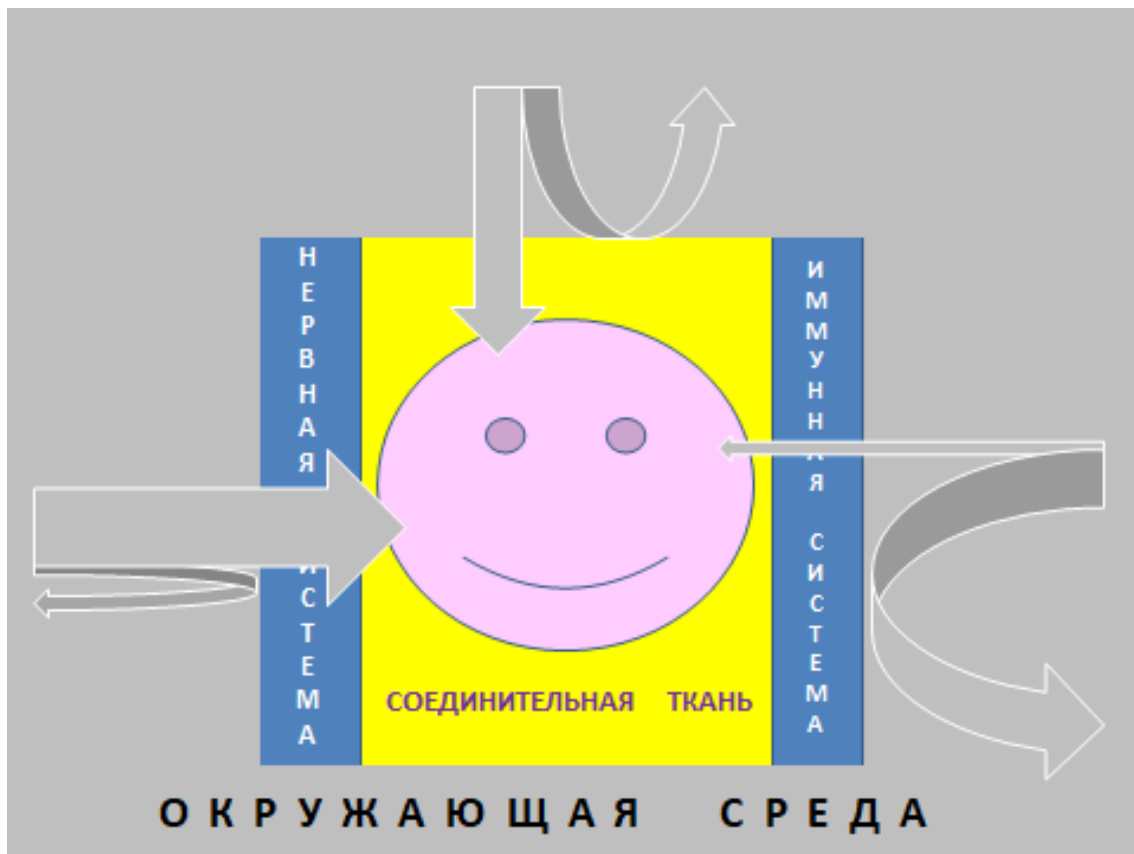


Рис.3.2. Схематическое изображение долей фактора (относительная толщина стрелок) окружающей среды, проникающих и отторгающихся нервной, иммунной системами и системой соединительной ткани.

Если экстраполировать на соединительную ткань представления о том, что величины костной массы и прочности кости детерминирова-

ны генетически примерно на 80%, а остальные 20% определяются внешними факторами – питанием, образом жизни, в том числе и механическими нагрузками, особенно до 35-летнего возраста [365, 434, 656], то на долю эпигенетической составляющей в морфогенетической функции соединительной ткани приходится также около 20%. Вероятно эта эпигенетическая составляющая дала основание Н.М. Frost полагает, что генетика создаёт только начальные условия для соответствия структуры кости требованиям локомоторной функции. Всевозможные надстройки над ними обусловлены привходящими, средовыми факторами, и он полагает, что большинство остеопорозов не имеет генетических причин [398, 401, 403]. И хотя 20% эпигенетики не перекрывают 80% генетической составляющей, они всё же открывают ощутимые возможности профилактики возрастных переломов повышением костной массы физическими тренировками в молодом возрасте, пока идёт созревание костных структур. Ориентируясь на эти, вероятно, представления Н.М. Frost, некоторые авторы возлагают надежды на оптимизацию репаративной регенерации костной ткани путём "... активации остеогенеза с *выходом за пределы генетического алгоритма* (курсив – наш) остеогенных клеток и их предшественников, характерного для естественного течения репаративной регенерации" [183]. Учитывая вездесущность соединительной ткани в организме и её морфогенетические потенции не только относительно самой себя, становится очевидной профилактическое для долголетия значение здорового образа, ведущегося с молодых лет не только до 35-летнего возраста, а на протяжении всей жизни.

Дело, поэтому, не в эволюционной древности функционирующих структур, а в их способности обеспечивать адаптивность организма к окружающей среде. Клетка как структурная единица живого была создана эволюцией почти 2 млрд лет назад. Метамерия – разделение тела организмов на повторяющиеся вдоль продольной оси схожие между собой сегменты (метамеры) – как принцип организации был использован эволюцией уже при создании животных, относящихся к типу червей. Но обеспечивающаяся метамерией способность организма к локомоции была использована природой через сотни миллионов лет при создании животных типа хордовых. Среди них метамерное строение скелета послужило таксонометрическим признаком для выделения подтипа позвоночных (Vertebrata) – наивысшего подтипа хордовых, к которому относится и человек.

Таким образом, оценка соединительной ткани как функциональной системы обнаруживает в ней уязвимое место, доступное остеопорозному действию фторидов. Изучение этого "слабого места" возможно не через определение МПКТ или показатели минерального обмена, а через биохимические маркёры метаболизма коллагена и других органических компонентов внеклеточного матрикса.

Однако перечисленные особенности соединительной ткани как функциональной системы не характеризуют регенераторные её способности.

### **3.2. К соотношению соединительной ткани с мезенхимой и эпителиально-мезенхимальная трансформация**

Понятие о соединительной ткани неразрывно связано с представлением о мезенхиме, бывшей и оставшейся "больным местом" гистологии.

Понятие "мезенхима" было введено в гистологию в 1881 году братьями О. и Р. Hertwig (1881) для обозначения совокупности эмбриональных веретенообразных сетевидно связанных отростчатых клеток, заполняющих промежутки между более компактными эпителиоподобными зародышевыми листками и зачатками органов. В ячейках этой сети описывалось студенистое межклеточное вещество. О. и Р. Hertwig полагали, что в теле зародыша мезенхима возникает главным образом из разрыхлённых клеток определенных участков дифференцирующейся мезодермы – дерматомов, склеротомов, висцерального и париетального листков спланхнотома и из эктодермальной ганглиозной пластинки.

Клетки мезенхимы быстро делятся митозом и обнаруживают способность к ранней дифференцировке. В различных её участках возникают многочисленные мезенхимные производные – кровяные островки с их эндотелием и клетками крови, клетки соединительных тканей и гладкой мышечной ткани. В составе провизорных органов (временные органы зародышей, функционирующих в период эмбрионального развития) мезенхима очень рано претерпевает тканевую специализацию.

Из-за морфологического подобия (на светомикроскопическом уровне) первоначальной мезенхимальной клетки с образующимся из

неё фибробластом – родоначальником клеточной линии соединительной ткани – и способности её продуцировать коллаген, мезенхима стала ассоциироваться с соединительной тканью, и эти понятия часто употребляются в литературе, особенно медицинской, как синонимы, хотя это не одно и то же. Описание морфогенетической функции соединительной ткани в период эмбрионального развития является индикаторным выражением выполнения этой функции мезенхимой. "Во время своего прогрессивного и дифференцированного роста мезенхима непрерывно изменяется, а потому ни на одной стадии своего развития она не сходна с предшествующей стадией, особенно если иметь в виду промежуточное < основное > вещество. Ни одно из этих сменяющих друг друга состояний отождествлять с соединительной тканью взрослого организма нельзя. Зрелая соединительная ткань является результатом непрерывного процесса развития, отличающегося постоянным изменением старых и образованием новых форм. Следовательно, к понятию "мезенхима" не следует прибегать для характеристики каких-либо форм зрелой соединительной ткани. Термин "мезенхима" может лишь указывать на происхождение того или другого типа клеток из мезенхимального зачатка" (В.Г. Елисеев, 1961 [99, с. 73]).

Первоначальные представления о сроках и источниках образования мезенхимы, а также гистологическая дефиниция как этого источника, так и самой мезенхимы, несли печать своего времени о цитогисто- и органогенезах и находились в ослепительном (ослепляющем) свете теории зародышевых листков. А эта теория, окончательно сформулированная А.О. Ковалевских (1865-1871), явилась крупнейшим морфологическим обобщением, одним из доказательств общности происхождения и единства животного мира, чем способствовала упрочению и развитию эволюционного учения.

Согласно этой теории образующиеся в процессе гаструляции слои зародыша – эктодерма, мезодерма и энтодерма – являются источником развития органов и тканей, причём именно в такой последовательности перечислений этапов морфогенеза. Заверения любого учебника гистологии о том, что учение о зародышевых листках представляет систему взглядов на формирование типов тканей, то есть о гистогенезе, является больше декларацией, чем выражением реально представляющейся автору последовательности стадий гисто- и органогенезов, поскольку оно на каждом шагу перечеркивалось муссиру-

ющимися напоминаниями читателю о зародышевых листках как источниках развития органов, а все приводимые схемы по возникновению зародышевых листков были выдержаны в ключе причастности этого процесса к органогенезу, нежели гистогенезу (рис. 3.3).

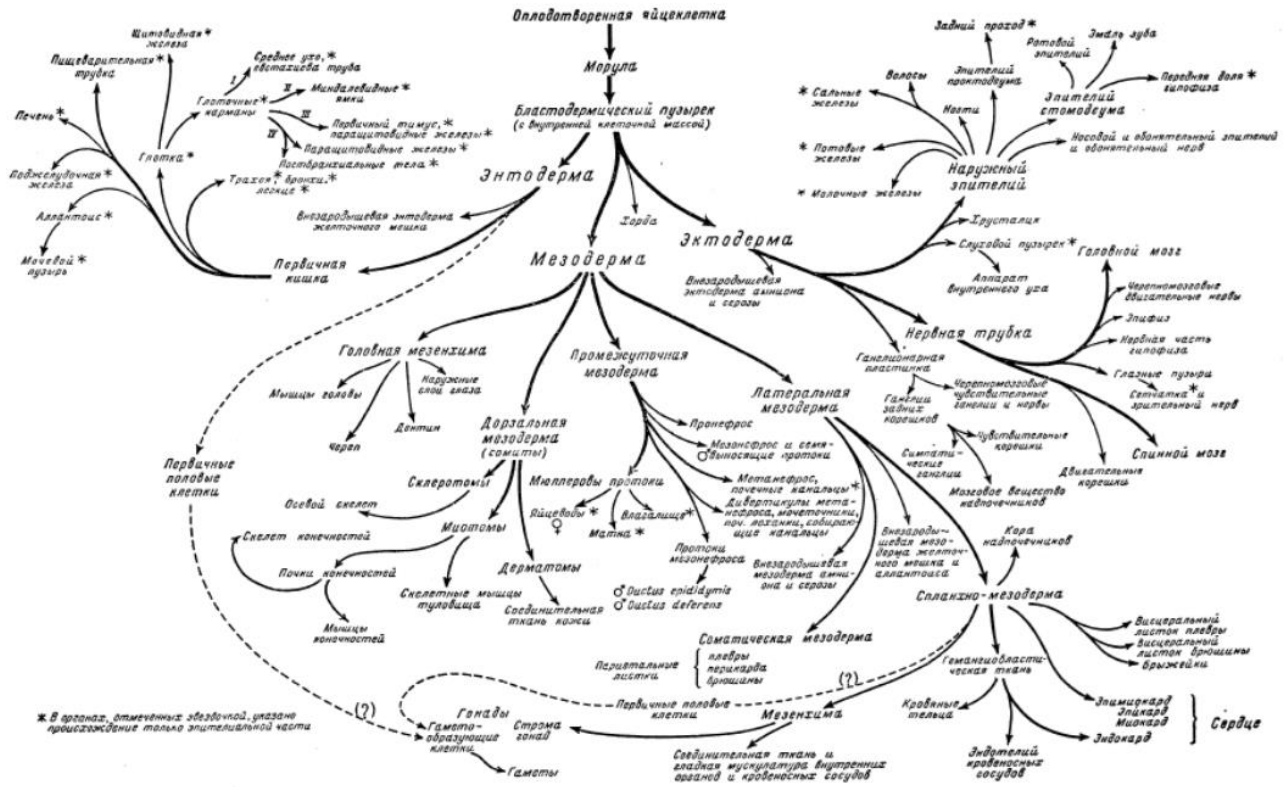


Рис. 40. Схема, показывающая происхождение различных частей тела путем прогрессивной дифференциации и дивергентной специализации. Следует обратить особое внимание на то, что происхождение всех органов может быть прослежено, начиная от трех зародышевых листков.

Рис. 3.3. Пэттен Б.М. Эмбриология человека [197, с. 97].

Образование зародышевых листков происходило за счет лишь увеличения количества клеток зародыша. Клетки зародышевых листов и эмбриональных зачатков представлялись гистогенетически ещё недифференцированной клеточной массой, хотя уже в известной степени дифференцированной (презумтированной) в отношении развития специфических органов, к тому же уже ориентированных по принципу осевой кранио-каудальной и дорзо-вентральной организации и билатеральной симметрии. Развитие же тканей – гистогенез – происходило во время формирования органов, но никак ни перед ними.

Представления О. и Р. Hertwig о сроках и источниках образования мезенхимы – из мезодермы – и гистологическая характеристика её лишь в описательных понятиях, лишенных тканевого содержания – как эмбриональных веретенообразных сетевидно связанных отрост-



чатых клеток со студенистым межклеточным веществом – были хорошей иллюстрацией теории зародышевых листков в вопросе соотношения гисто- и органогенезов.

В этом, с головы на ноги перевероте последовательности гисто- и органогенеза заключалась интрига гистологии, поскольку история развития многоклеточных организмов свидетельствовала о развитии тканей до развития органов. Д.П. Филатов (1939) [238], А.Н. Студитский (1947) [229] указывали на бóльшую филогенетическую древность тканей, чем органов, почему онтогенетическая первоначальность появления тканей, чем органов, повторяющая филогенез, отражает приспособительное значение первых, обеспечивая нормальный метаболизм зародыша, необходимый для развития органов.

Трудно указать причины, по которым искажённое представление о последовательности гисто- и органогенезов укрепилось в гистологии. Несомненно, имела значение слабая разрешающая способность световой микроскопии по фенотипической идентификации клеток. Быть может проблема соотношения этих стадий морфогенеза не представлялось ключевой для решения стоявших тогда перед гистологией задач. Так или иначе, но перевёрнутое с ног на голову представление было господствующим как в отечественной, так и в зарубежной гистологии.

Представления отечественной гистологии о мезенхиме к началу 70-х годов минувшего века получили наиболее полное выражение в монографии А.Г. Кнорре "Эмбриональный гистогенез" (1971) [128], продолжающих (представления) и по сей день цитироваться в учебниках по гистологии. А.Г. Кнорре, твердо придерживающийся убеждения в первоочередности органогенеза, а только потом гистогенеза – и этим лейтмотивом проникнута вся его монография, – не видел парадоксальности в утвердившемся в гистологии взгляда на последовательность этапов морфогенеза, противоречащую эволюционной первоочередности образования тканей и только потом – органов. По его мнению, провизорные, первородные ткани, которые исчезают в ходе эмбрионального развития, не могут считаться вехами морфогенеза в широком понимании этого слова. Первоначальный этап развития до появления хотя бы плана организации будущих окончательных, дефинитивных органов является ещё не гистогенезом, а прогенезом. Собственно же гистогенез и появление структур, заслуживающих определения "ткань", относится к поздним стадиям эмбрионального

развития с формированием уже дефинитивных (окончательных) органов. А.Г. Кнорре трактует ткань как только уже дефинитивное образование, состоящее уже из дифференцированных и специализированных клеток в сформировавшемся организме потому, вероятно, что главная функция ткани выполняется преимущественно высокодифференцированными элементами. Но вряд ли при изучении исторического явления, коим является онтогенез, можно игнорировать историческую последовательность событий и ориентироваться только на финишную стадию развития, коль скоро в эволюции состояние развития на старте не несёт никакой информации о характере его финиша.

А.Г. Кнорре фактически отказывает мезенхиме в понятии "ткань", с оттенком пренебрежения называя мезенхиму чисто эмбриологическим термином и характеризует её как совокупность эмбриональных клеток, рыхло расположенных и сетевидно связанных друг с другом отростчатых клеток, заполняющих пространства между другими компактно расположенными компонентами эмбриональных закладок. А.Г. Кнорре говорит о собирательном характере понятия "мезенхима", поскольку для неё отсутствует единый генетический корень. По А.Г. Кнорре, мезенхима довольно рано становится гистогенетически гетерогенной за счёт примешивания к ней элементов разного происхождения. Возникнув первоначально из разрыхленных участков определенной части мезодермы – дерматомов, склеротомов и спланхнотомов и их производных – и мигрируя во все участки зародыша, мезенхима приобретает там тканевую и органную специфичность. Поэтому время появления мезенхимы, источники её и способы возникновения, а также объём ей тканевых производных и пути их дифференцировки в ходе развития существенно меняются.

Дифференцировка какой-то части мезенхимы приводит возникновению в различных её участках многочисленных мезенхимных производных – кровяных островков с их эндотелием и клетками крови, соединительных и скелетных тканей и гладкой (внутренностной) мышечной ткани; однородный клеточный состав мезенхимы становится разнородным. Но между мезенхимальными зачатками нет глубоких различий, и их потенции в известной степени перекрываются.

Продукция межклеточного вещества признаётся специфическим свойством мезангиальных клеток. Однако первородная мезенхима секретит лишь межклеточную жидкость, и только её производным

свойственно образование внеклеточного матрикса, который в функциональном отношении может оказаться ведущим. Приводится пример значения внеклеточного вещества костной ткани для обеспечения её механических свойств. О морфогенетической же функции внеклеточного матрикса соединительной ткани не сказано ни слова. К завершению эмбрионального развития мезенхима исчезает, не оставляя в сформировавшемся организме никакого мезенхимального резерва.

При таком отношении к мезенхиме неудивительно, что в 432-страничной монографии А.Г. Кнорре по гистогенезу главе "Некоторые замечания о дифференциации мезенхимы и её производных" отведено всего 4 страницы,

В своей монографии А.Г. Кнорре вынужден полемизировать с А.А. Заварзиным – основателем эволюционной гистологии, высказавшему ещё в 30-х годах прошлого века свою точку зрения на гистогенез, во многом отличающуюся от положений, позже постулируемых А.Г. Кнорре.

Уже тогда А.А. Заварзин относился к мезенхиме как к ткани, определяя ткани внутренней среды организма – крови и соединительных тканей – как "группу тканей промежуточного вещества, определяемую общим происхождением из мезенхимы" [111, с. 146], как "ткани мезенхимального происхождения; ... что факт общего мезенхимального происхождения тканей внутренней среды организма несомненно имеет глубокие филогенетические корни и также свидетельствует об общности их возникновения в эволюционном процессе" [110, с. 139]. Понятием "промежуточного" А.А. Заварзин обозначал характерную особенность мезенхимальных тканей продуцировать внеклеточное вещество, внеклеточный матрикс, играющий активную роль в выполнении мезенхимальными структурами своего функционального предназначения.

Помимо филогенетического принципа в классификации тканей А.А. Заварзин считал необходимым выделить и функциональный аспект тоже как системообразующий в этой классификации. "Рыхлая соединительная ткань, образующая в различных органах своего рода рыхлые прокладки, пропитанные тканевой жидкостью, кровь и лимфа обеспечивают обмен веществ, почему могут быть названы трофическими тканями. У позвоночных животных на почве трофических тканей развились и все главнейшие механические структуры, образующие скелетные части, сухожилия, связки. В процессе филогенетиче-

ского развития эти механические ткани, а особенно их специальные формы в роде кости и хряща, достаточно резко отделились от чисто трофической функции. Однако среди тканей внутренней среды есть и такие разновидности, вроде рыхлой соединительной ткани, которые наделены и трофическими и механическими свойствами в равной приблизительно степени. Поэтому группу механических тканей нельзя резко отделять от трофической; правильность отнесения всех перечисленных тканей в одну общую группу оправдывается и тем обстоятельством, что все они имеют общее онтогенетическое < мезенхимальное > происхождение" [110, с. 138-139].

Сравнительно-эволюционный материал в сочетании с перекрывающимися друг друга филогенетическим и функциональным подходами к классификации тканей позволили А.А. Заварзину выявить особенности, разделяющие 4 основных типа тканей на принципиально отличающиеся 2 группы.

Эпителиальные ткани и ткани внутренней среды организма (мезенхимальные, трофические или, по-иному, промежуточного типа) филогенетически возникли ранее остальных и определялись А.А. Заварзиным как первичные. Этот факт был положен в основу общебиологических представлений о том, что эпителиально-мезенхимальные взаимодействия в филогенезе как более древние, появившиеся первыми, а потому и более консервативные (а потому и более устойчивые), служат основой для развития последующих межтканевых взаимодействий [96, 97, 128, 179, 271].

В организме взрослого этим, филогенетически древним тканям, свойственна сохранность всех этапов дифференцировки их клеточных элементов – от камбиального до высококодифференцированного и специализированного. Причём, чем больше эволюционная зрелость организма, чем продолжительнее история его филогенетического развития, тем больше в организме этих гистологических реликтов, отражающих этапы развития. Продолжительность жизни высококодифференцированных клеток непродолжительна, поэтому в процессе жизни должно происходить постоянное самообновление клеток этих тканей, для чего и нужен камбиальный резерв. Поэтому хотя о мезенхимальных камбиальных клетках А.А. Максимов писал уже в 1902, автором учения о камбиальном резерве (resp. – мезенхимальном резерве) считается А.А. Заварзин.

Сохранность гистологических реликтов объясняет многочисленность разновидностей типов тканей именно у филогенетически древних тканей – эпителиальных и мезенхимальных. Каждый орган имеет свою собственную соединительную ткань – и глия, и мезангий, и фибробласты, и стромальные механоциты. Такое же разнообразие наблюдается и среди эпителиальных тканей – многочисленные эпителии кожного типа, целомический эпителий, эпителии кишечного типа, железистый эпителий и ещё другие типы. Все эти эпителии как и соединительные ткани имеют камбиальный резерв и постоянно обновляются, поскольку дифференцированные и высокоспециализированные их фенотипы недолговечны. Таким образом, материал эмбрионального зачатка, из которого развиваются эпителиальная и мезенхимальная ткани, называемые ещё камбиальными, дифференцируется неполностью, и он продолжает дифференцироваться в течение всей жизни организма.

Нервная и мышечная ткани возникли позже первичных в тесной связи с системой пограничных (эпителиальных) тканей и развивались иначе. В принципе, их эмбриональные зачатки дифференцируются сразу и почти полностью. Разновидностей тканей этих типов очень немного. Камбиального резерва ко времени завершения эмбрионального развития практически не остаётся, почему эти ткани способны к регенерации в значительно меньшей степени, особенно нервная, чем ткани филогенетически древние. Эти ткани определяются как некамбиальные. Неспособность этих тканей к восполнению утраты своих элементов компенсируется их свойством долговечности и сохранности до конца жизни организма.

По А.А. Заварзину некамбиальные ткани, особенно нервная, имеют структурные и функциональные признаки больше органнне, нежели тканевые. Поэтому он считал мышечные волокна и нервные клетки тканевыми элементами, входящими в состав мышц и нервной системы, но не отвечающими пониманию ткани как филогенетически обусловленной системе гистологических элементов, объединенных общей структурной, функцией и камбиальностью или развитием.

По перечисленным признакам А.А. Заварзин ткани эпителиальные и внутренней среды определял понятием "общие", как создающие в организме условия, необходимые для жизнедеятельности орга-

низма как целого, а нервную и мышечные ткани – "специализированные".

А.А. Заварзин, придерживаясь как и все гистологи своего времени представлений о первоочерёдности развития зародышевых листков и эмбриональных зачатков, а не тканей, не оставил без внимания тот факт, что у провизорных органов, онтогенетический уровень развития которых соответствует практически лишь бластуле, наблюдается ускоренное развития эпителиальных и мезенхимальных тканей [109, с. 154-155]. В ситуации отсутствия у эмбриональных зачатков ещё тканевой организации, тогда как провизорные органы уже её имеют, А.А. Заварзин увидел гистологический парадокс, на котором он считал нужным заострить внимание.

В широком гистологическом сознании эволюционные взгляды А.А. Заварзина не получили поддержки, что видно было по положениям, высказанным А.Г. Кнорре в 1971 году. Но не только. Приводимая в учебнике гистологии от 1997 г. [234, с. 90] схема производных зародышевых листков (рис 3.4) тождественна такой не только из монографии Б.М. Пэттена 40-летней давности (рис. 3.3), но и представлениям начала 20 века, что говорит само за себя.

В окостеневших представлениях по гистогенезу цементирующим было положение о невозможности тканевой дедифференцировки, наиболее красноречиво высказанное в той же монографии А.Г. Кнорре. "Развитие – не повторение пройденного, не возврат к исходному, не хаотическое превращение чего угодно во что угодно и обратно. Развитие – в основном однонаправленный исторический процесс. Это в частности означает, что та или иная структура может возникнуть не из любой другой, а лишь из определённой предшествующей структуры. Есть глубокий смысл в том, что, по крайней мере у высокоорганизованных животных, несмотря на тождество генотипа подавляющего большинства диплоидные клеток развивающегося организма, каждый эмбриональный зачаток в норме даёт начало ограниченному кругу тканевых производных, а каждая ткань возникает из одного эмбрионального зачатка. Клеточный материал каждого из зародышевых листков становится детерминированным в направлении образования совершенно определенного, хотя всё ещё широкого круга тканевых производных. В пределах каждого из трёх зародышевых листков сохраняется на протяжении долгого периода взаимозаменяемость мате-

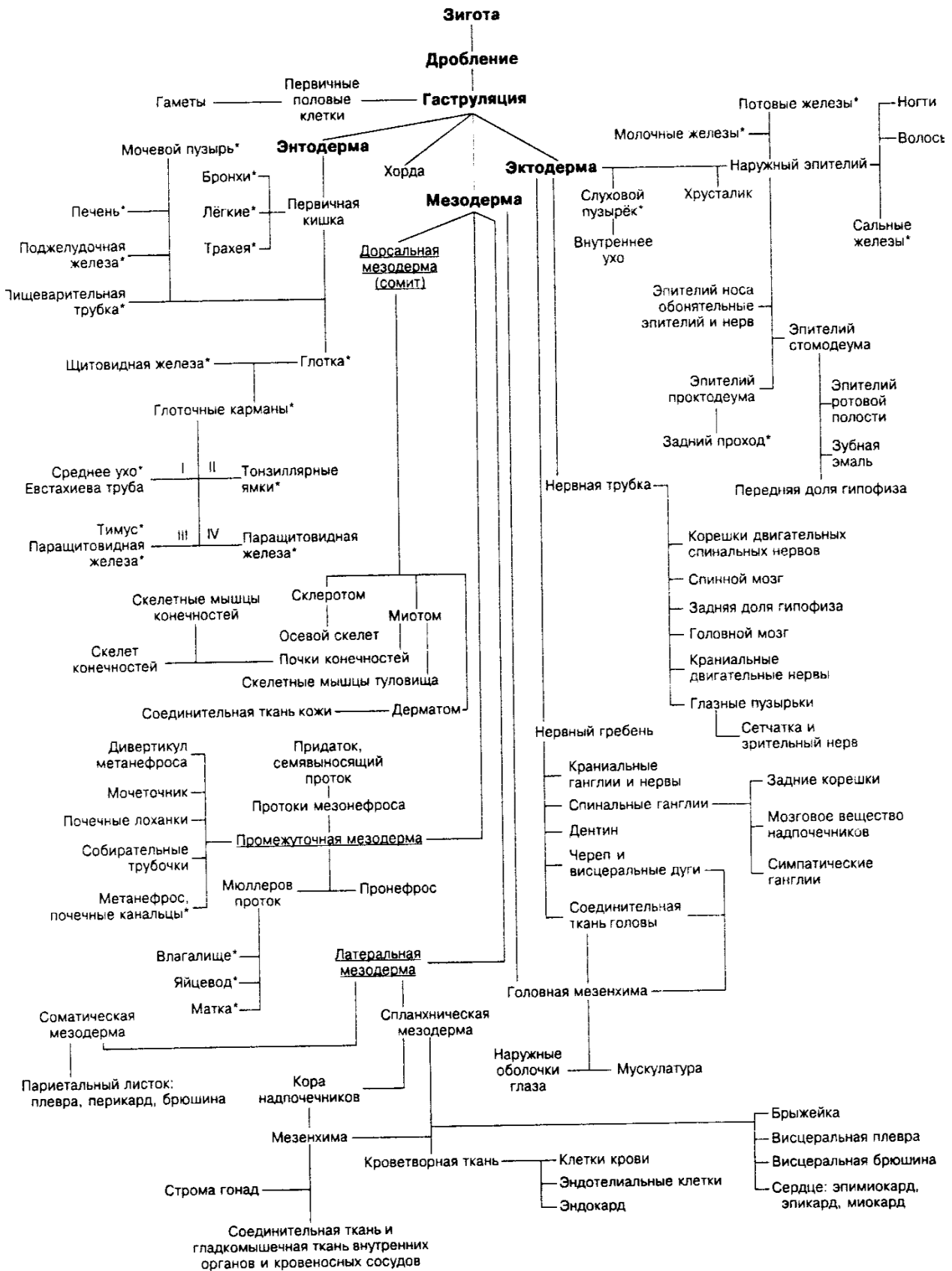


Рис. 3-11. Производные зародышевых листков [из Carlson B (1981) с изменениями]

Рис. 3.4. Производные зародышевых листков ([234, с. 90).

риала, но по отношению друг к другу зародышевые листки не взаимозаменяемы. Под дедифференцировкой можно понимать лишь некоторое снижение уровня дифференцированности, снятие некоторых морфологических и функциональных проявлений дифференциации, но не потерю тканевой специфичности и не "возврат" к первоначальному раннеэмбриональному "индифферентному" состоянию. Развитие не может пойти вспять и вернуться к уже пройденному этапу. Даже в пределах обширной, сборной группы эпителиальных тканей у позвоночных не бывает взаимопревращений кожного и кишечного эпителиев или кишечного и целомического эпителиев. Тем более следует считать окончательно ушедшими в область прошлого представления о превращениях эпителиев в соединительную ткань и обратно, ведущее начало ещё от Вирхова" [128, с. 70-71; 76, 238-239, 379-380].

Лейтмотивом изучения конкретных механизмов эмбриогенеза в биологии развития (эмбриологии) на протяжении всего XX века было положение о том, что в клеточных ядрах специализированных, высокодифференцированных клеток наличествует весь генетический материал оплодотворенной яйцеклетки (зиготы), почему у них бóльший запас генетической информации остается нереализованным; что любая специализированная клетка содержит не только функционирующие, но и неактивные гены, которые под воздействием дерепрессирующих факторов могут, вероятно, быть активированы. Со второй половины XX века изучение механики эмбриогенеза целенаправленно шло в сторону выяснения молекулярных аспектов репрессии и дерепрессии генов как непосредственных механизмов детерминации, комитирования, дифференцировки клеток и тканей, а также их транс- и дедифференцировки.

Нобелевская премия в области медицины или физиологии в 2012 году была присуждена С. Яманаки и Дж. Гёрдону за открытие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток в плюрипотентные. С. Яманаки удалось манипуляциями всего над четырьмя генами превратить вполне дифференцированный фибробласт из кожи мыши в плюрипотентную стволовую клетку, то есть дедифференцировать клетку. И из этой индуцированной плюрипотентной стволовой клетки оказалось возможным вырастить новую мышь, то есть вызвать повторную дифференцировку.

Однако принципиальная возможность полной обратимости дифференцировки была показана намного раньше в работах второго лау-



реата этой премии – Дж. Гёрдона, выполненных им ещё в минувших 60-х годах: при введении в энуклеированную яйцеклетку лягушки ядра зрелого энтероцита этого же вида животного ему удавалось вырастить головастика, развившегося в нормальную лягушку. О значимости работ Дж. Гёрдона для биологии свидетельствует тот факт, что Кембриджский институт клеточной биологии и рака ещё при жизни Дж. Гёрдона, в 2004 году был переименован в Гёрдоновский институт. Однако работы, аналогичные гёрдоновским, были выполнены на тритонах нашим соотечественником Г.В. Лопашовым в 40-м году ушедшего века, послужившие, в принципе, прототипом для будущих исследований Дж. Гёрдона. У себя дома продолжение этих работ тогда стало невозможным.

Добиться перепрограммирования взрослых стволовых клеток в стволовые плюрипотентные, так, что они становились универсальными юными клетками, способными дифференцироваться в любой тип тканей, удалось, конечно, не только с помощью новых технологий по изучению молекулярных и биохимическим механизмов развития организма, но и формирования принципиально новых представлений по цито- гисто- и органогезу.

Одним из них явилось представление об эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Концепция ЭМТ зародилась и сформировалась в эмбриологии как объяснение механизмов цито-гисто- и органогенезов в ходе эмбриогенеза почти всех многоклеточных животных. Впервые её положения были сформулированы Э. Хей (E. Hay) в 1985 году [427, 428, 429]. Однако очень скоро эта концепция вышла за пределы эмбриологии стала популярной в биологической литературе [53, 56, 130, 311, 378, 385, 419, 426, 431, 430, 437, 459, 467, 499, 506, 507, 516, 520, 521, 526, 530, 540, 545, 547, 559, 600, 617, 662, 664].

На сегодня включение в понятие "ткань" дифферона как совокупности клеток одной гистогенетически детерминированной линии развития от стволовой, наименее дифференцированной клетки до высокодифференцированной и специализированной, то есть до терминально дифференцированной клетки, придало пониманию ткани подлинно эволюционный характер, позволивший в понятиях ткани описывать структуры, ранее относящиеся к недифференцированной клеточной массе – моруле, бластуле гастрoule, зародышевым листкам и зачаткам. Представление о диффероне покончило с дроблением про-

цесса гистогенеза на прогистогенез и собственно гистогенез, расчленившим в нём целостность исторического момента развития. Возникновению понятию дифферона способствовало начавшееся с конца 60-ых годов активное изучение стволовых клеток, на старте которого находились исследования А.Я. Фриденштейна и его соратников [243, 244, 242], экспериментально доказавших существование стромальных механоцитах костного мозга и лимфоидных органах. Эти кардинальные морфологические составляющие кроветворного микроокружения в настоящее время получили международное обозначение как "мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки" (ММСК), поскольку обладают, как оказалось, потенцией к образованию колоний нескольких линий мезенхимальных клеток и к развитию дифферонов любой клеточной линии. Значимость работ А.Я. Фриденштейна и его коллег в области стволовых клеток стала очевидной лишь в последнее время. В отчетвенной гистологии первыми В.П. Михайлов и Г.С. Катанис (1977, [165]) в определение ткани, как основополагающего понятия для этого раздела биологии, включили стромальные клетки.

Теперь эпителиальной тканью, возникающей в онтогенезе первой, считаются бластомеры бластоцисты, характеризующаяся (ткань) иными, чем принятые в классической гистологии и застрявшие в медицинском сознании критериями только пограничности и высокой специализации. Эпителием стали называться клеточные массы, обладающие такими характеристиками, как плотное прилегание клеток друг к другу, образующее как минимум монослой; тесные клеточные контакты, создающиеся наличием на клеточной поверхности специальных образований, идентифицирующиеся как цитокератины и Е-кадгрины и являющиеся маркёрами эпителиальной ткани; отсутствие межклеточного вещества; неровности клеточной поверхности для увеличений её площади; отсутствие у клеток миграционной способности; гетерополярность, призматичность клеток, то есть специализация клеточной поверхности на латеральную и базальную с соответственным расположением клеточных каналов и клеточных насосов и с определенной ориентацией компонентов цитоскелета; признаки малой функциональной дифференцированности клеток. Перечисленные свойства, кроме последнего, присущи и дефинитивным, то есть высокоспециализированным, эпителиям сформировавшегося организма.

Дальнейшее развитие зародыша нуждается не только в увеличении клеточной массы, но и перемещении клеток, в связи с чем фено-

тип неподвижных эпителиальных клеток должен измениться. Это изменение фенотипа реализуется запуском генетической программы гаструляции. Межклеточные соединения ослабевают и разрушаются, расположение клеток становится рыхлым; они приобретают отростчато-веретенообразные, напоминающие фибробласт очертания; типичным для клеток становится одиночность расположения; клетки приобретают способность к миграции, обеспечивающейся перестройкой внутриклеточных филаментов цитоскелета, имеющих специфические иммуногистохимические маркеры – виментин, немышечный актин,  $\alpha$ -гладкомышечный актин, N-кадгерины, а также экспрессией генов металлопротеиназ; базально-латеральная полярность клеток меняется на передне-заднюю относительно траектории движения; увеличивается выживаемость клеток, их резистентность к апоптозу, они теряют свойственную их предшественникам иммуноагрессивность (рис. 3.5-3.7).

Вновь образованные клетки называются мезенхимальными, сформированная ими ткань – мезенхимой, а процесс превращения эпителиев в мезенхиму – эпителиально-мезенхимальной трансформацией (ЭМТ). То есть, в отличие от прошлого, теперь признаётся, что мезенхима образуется не из мезодермы после формирования зародышевых зачатков, а, напротив, последние образуются из мезенхимы. Одним из кардинальных свойств мезенхимальных клеток является продукция ими коллагенов, но преимущественно I и III типов, а также других компонентов внеклеточного матрикса, участвующих в межклеточных взаимодействиях как способе реализации мезенхимой своей морфогенетической функции.

Под влиянием генетических программ развития мезенхимальные клетки теперь уже процессом мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ) превращаются обратно в эпителиальные, из которых под влиянием генетической программы образования зародышевых листков и зачатков вновь процессом ЭМТ превращаются в мезенхимальные. Эмбриональное развитие и представляет из себя смену чередующихся ЭМТ и МЭТ – а обратимость дифференцировки допускает такую возможность, – в процессе которых мезенхима, паракринно регулируя детерминацию, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и функциональную активность клеток различных дифферендов, обеспечивает развитие плода.

## ЭМ-конверсия: от апико-базальной к передне-задней полярности



Рис. 3.5. Эпителиально-мезенхимальная трансформация [213]).

Форма мезенхимальных клеток, напоминающая фибробласт – родоначальную клетку соединительнотканного, то есть фибробластического дифферона, и такое же массаметрическое преобладание внеклеточного матрикса над клеточным материалом у мезангиальных родоначальных клеток, что и у всех клеток только фибробластического, но не гемопоэтического, ангиогенного и адипоцитарного дифферона, объясняют укрепившуюся с начала XX столетия ассоциацию мезенхимы с соединительной тканью, хотя, в принципе это не одно и то же, о чём уже говорилось.

Под влиянием генетических программ развития мезенхимальные клетки теперь уже процессом мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ) превращаются обратно в эпителиальные, из которых под влиянием генетической программы образования зародышевых листков и зачатков вновь процессом ЭМТ превращаются в мезенхимальные. Эмбриональное развитие и представляет из себя смену

## Мезенхима в гастреле: цикл ЭМ-МЭ-конверсии мезо-эндодермы

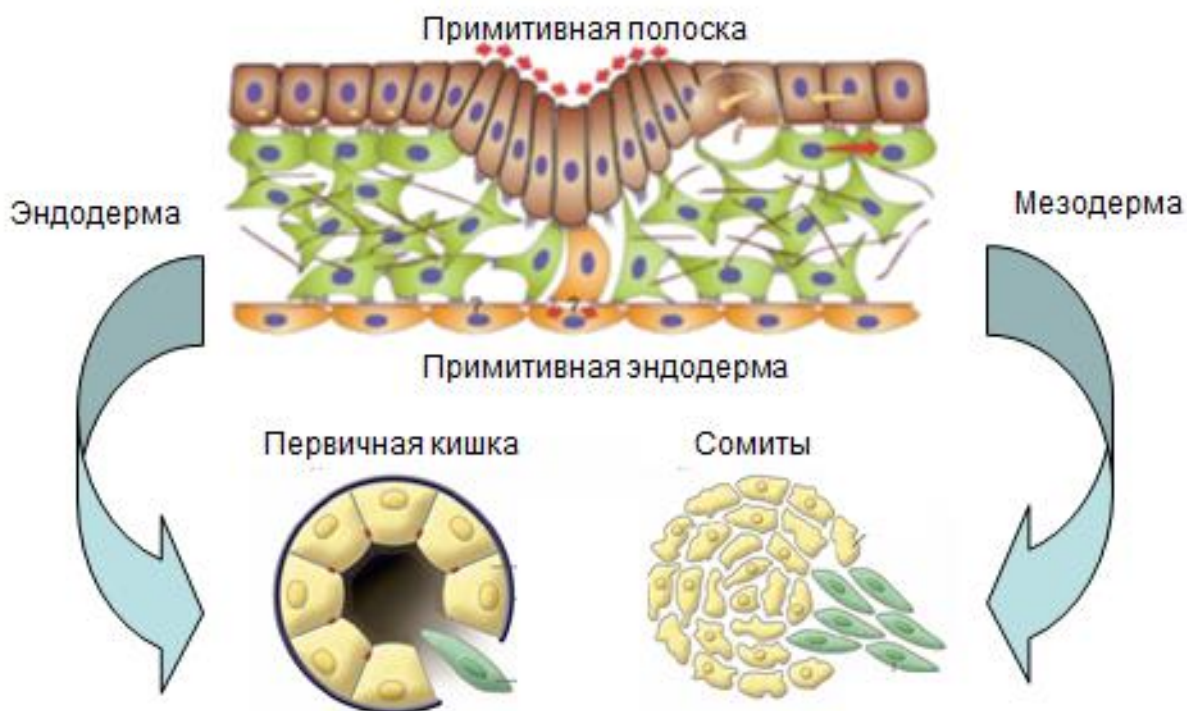


Рис. 3.6. Эпителиально-мезенхимальная трансформация [213].

чередующихся ЭМТ и МЭТ – а обратимость дифференцировки допускает такую возможность, – в процессе которых мезенхима, паракринно регулируя детерминацию, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и функциональную активность клеток различных дифференон, обеспечивает развитие плода.

Эпителиально-мезенхимальные и мезенхимально-эпителиальные трансформации в эмбриогенезе являются частными случаями транс- и дедифференцировок. Молекулярные и биохимические механизмы этих трансформаций (переходов), обеспечивающие попеременное включение одних и выключение других генетических программ развития, во многом уже опознаны.

Механические воздействия на клетки, силы химического и осмотического градиентов окружающей среды, активные формы кислорода, естественные медиаторы межклеточных взаимодействий (цитокины, ростовые, митогенные и колониестимулирующие факторы), компоненты внеклеточного матрикса, биологически активные вещества взаимодействуют с клеточными рецепторами, активирующие внутриклеточные сигнальные пути трансдукции (Mapk, Src, Ras, Smad, Rho,



NF- $\kappa$ B, Parf6, Smurf1, ... ), в свою очередь активирующие и/или ингибирующие регуляторы трансляции (Twist, Zeb1, Zeb2, Lef-1, Snail/Slug, Sip1, Oct3/4, Sox2, Nanog, Sox4, Klf4, c-Мyc, ... ). Таким способом поступающие с клеточной поверхности сигналы получают доступ к геному, репрессируя одни и экспрессируя другие его участки, тем самым меняя гистогенетические пути детерминированного развития клеток, приводящие к изменениям их фенотипов. Однако, прежде чем "добраться" до генов, эти сигналы предварительно создают специфический эпигенетический статус (через изменение хроматина), который уже непосредственно воздействует на геном. Помимо описанных сигнальных и регуляторных каскадов гистогенетических трансформацией предполагается существование ещё большого количества неканонизированных и остающихся неизвестными.

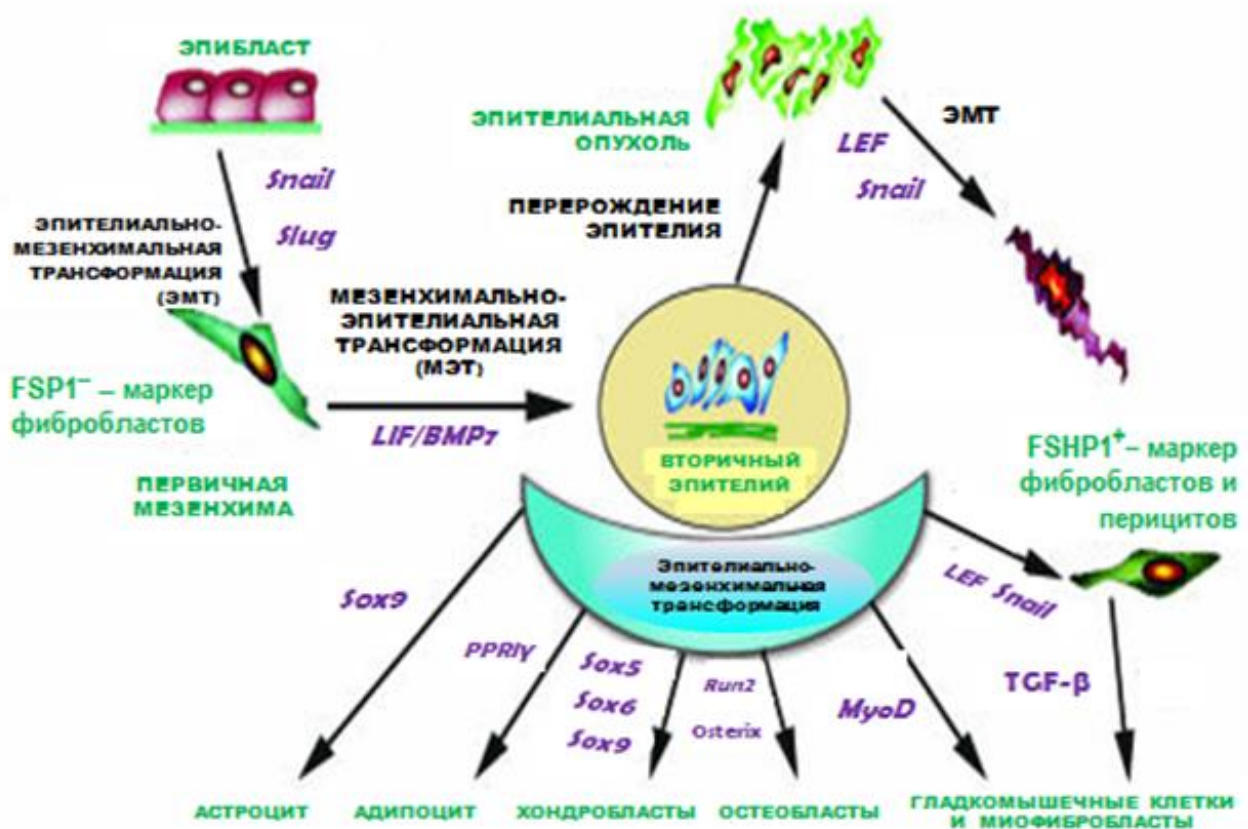


Рис. 3.7. Схема ЭМТ и МЭТ. (по R. Kalluri, 2003 с модификацией [459]).

ЭМТ может быть отслежена по изменению внешнего вида клеток при обычной световой микроскопии по исчезновению полярности клеток, появлению у них миграционной способности и изменению внешнего вида, затрудняющего отличие их от фибробластов. Но это возможно не всегда и не вполне надёжно. Эпителиальные клетки, уже

детерминированные в сторону трансформации в мезенхимальные и уже приобретшие маркёры, свойственные мезенхимальным клеткам – виментин, немышечный актин, десмин,  $\alpha$ -гладкомышечный актин, N-кадгерин, и продуцирующие в экстрацеллюлярный матрикс коллаген и гликозаминогликаны, визуально могут ещё сохранять свой прежний фенотип. А.Г. Кнорре, негативно относившийся к возможности взаимозаменяемости клеток и тканей, тем не менее констатировал, что при развитии мезодермы и образовании спланхнотомов клеточный материал приобретает эпителиоподобное строение и что эта "эпителизация" распространяется в периферическом направлении, охватывая и внезародышевые части мезодермы..." [128, с. 342]. Поэтому достоверная идентификация фенотипа клетки в настоящее время проводится только иммуногистохимическими и иммуноферментативными методами.

Уже с ранней стадии гастрюляции эмбриональные стволовые клетки начинают создавать все типы мультипотентных стволовых клеток эмбриона и взрослого организма (мезенхимальные стволовые клетки), степень комитированности которых определяется стадией эмбрионального развития. Унипотентные тканеспецифические стволовые клетки возникают на поздних стадиях эмбрионального периода и сохраняются во взрослых тканях и органах как пул самообновляющихся клеток костного мозга, кишечника, эпидермиса, печени, сердца и почек и других органов. Считается, что костный мозг потенциально может содержать весь набор гетерогенной популяции стволовых клеток, как гемопоэтических, так и негемопоэтических, начиная с ранних плюрипотентных до тканеспецифических, почему он рассматривается универсальным источником стволовых клеток для регенерации и восстановления тканей в постэмбриональном онтогенезе.

Таковы на сегодня новые представления о тканях, потенциальных возможностях их развития и взаимопревращений. Концепция ЭМТ подтвердила представления и Р. Вирхова о способности эпителиев к синтезу коллагена, и А.А. Максимова о мезенхимальном резерве, и А.А. Заварзина о камбиальном резерве и об "активной" мезенхиме, филогенетической первичности эпителиально-мезенхимального взаимодействия, трофической, морфогенетической функции мезенхимы и статуса её как ткани. Светоносными, но, к сожалению, не плодоносными для своего времени, и не по их вине, оказались воззрения и А.А. Максимова о стволовых клетках, и В.Г. Гаршина об эпителиаль-

но-мезенхимальных взаимодействиях, и А.Я. Фриденштейна о стромальных механоцитах костного мозга.

Отечественная гистология, да и не только отечественная, сохраняют пока что заговор молчания вокруг концепции ЭМТ, оканчивая изложение истории развития гистологии именами А.Г. Кнорре и А.А. Клишова. Сам же А.А. Клишов в 1984 году оценивал состояние гистологии как кризисное [127] в связи с отсутствием общепризнанного определения понятия ткани, системы ткани, отсутствия общепринятой классификации тканей и старомодными попытками противопоставить протогистогенез (дробление, гастрюляцию) гистогенезу. Учебные издания по гистологии уже XXI века [40, 41, 51, 85, 86, 125, 132, 145, 235, 272] ни словом не обмолвились в отношении новой концепции гистогенеза, приводя схемы зародышевых листков и эмбриональных зачатков из монографии Б.М. Пэттена, рисунки – из учебников А.А. Заварзина, А.Г. Кнорре, иллюстрирующие не совсем удачные в работах этих учёных уже отзвучавшие представления и о тканях, и о последовательности гисто- и органогенезов.

Понятие эпителиально-мезенхимальной трансформации, используемое в эмбриологии для обозначения морфогенеза плода (в широком понимании морфогенеза как цито- гисто- и органогенеза), оказалось приемлемым для рационального объяснения ряда клинических феноменов. До неё возникающие у взрослой особи патологические феномены с признаками эмбриональности списывались на сохранившиеся в организме эмбриональные элементы, как например, в теории J.F. Cohnheim о развитии опухолей из зародышевых зачатков. Представления об имеющемся в организме мезенхимальном резерве, сохранности камбиальных элементов высказывались многими гистологами, начиная с А.А. Максимова. Изучение стволовых клеток показало, что к разыгрывающимся во взрослом состоянии цито- и гистогенетическим морфогенетическим метаморфозам могут быть причастны, помимо органных резидентных стволовых клеток, пришлые стволовые клетки костного мозга. Концепция же ЭМТ к этим двум источникам низкодифференцированных клеток добавила местно образующийся из эпителия фенотип мезенхиальных клеток.

С позиций феномена ЭМТ закономерности развития фиброза при заболеваниях оказались тождественными закономерностям гистогенетических превращений, наблюдаемым в период эмбриогенеза, в котором дедифференцировка клеток является способом изменения ги-



стогенетических фенотипов. Эпителиальные клетки при участии того же каскада механизмов регуляции фенотипа клетки, который используется в эмбриогенезе, реверсируют в фенотип клеток своих гистогенетических предшественников, то есть в мезангиальные клетки фибробластической направленности, как первоначально предполагалось,. Однако оказалось, что плюригистологические потенции мезенхимальных клеток допускают в случае патологии развитие в финале ЭМТ не только фиброзной, но и костной, хрящевой, мышечной или жировой тканей.

Представления об ЭМТ как новой парадигме патологии всё глубже и глубже проникают в медицину [459, 540, 617]. С позиций этой концепции трактуется развитие нефросклероза [378, 493, 520, 602]; рассматривается природа интерстициальных заболеваний лёгких и их кальцификации [130, 168, 426, 467, 537, 659]; объясняется инвазивность онкологического процесса [54, 56]; сброшен ореол таинственности с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии [461, 494] и гетеротопических оссификаций мягких тканей у обездвиженных больных [557]; изучаются кардио- и атеросклероз [48, 169, 258, 458], не говоря уже об онкологии и регенеративной медицине.

ЭМТ в патологии представляет феномен гистологической ретроградной рекапитуляции, то есть возвращения к уже пройденным ранее этапам развития и относится к частному случаю рекапитуляции как повторяемости структурного и функционального в индивидуальном развитии. Повторяемость как момент преемственного прогрессивного развития органического мира, как удержание элементов пройденных ступеней эволюции уже давно осознан биологией как важнейшая особенность развития органического мира. Закономерности соотношения онтогенетического (индивидуального) и филогенетического (видового) определены в биологии понятием "рекапитуляция", или, что почти тоже самое, "биогенетическим законом", красноречиво охарактеризованные ставшим уже афоризмом определением Э. Гекелля – "онтогенез повторяет филогенез". По Э.Н. Мирзояну "... принцип рекапитуляции представляет коренное свойство живой материи сохранять в онтогенезе современных форм (в структуре, функции, химизме) признаки далеких предков" [164, 163].

Однако в нормальных, естественных условиях существования функциональные взаимоотношения минувших этапов развития за-

маскированы и проявляется в основном в период эмбрионального развития и в начальном постнатальном периоде. Вскрыть замаскированные во взрослом организме функциональные следы прошлого, сделать их явными могут только патологические условия, возникающие при заболевании или создающиеся экспериментально.

Л.А. Орбели фиксировал внимание физиологов на том факте, "... что *клиника* натолкнулась на мысль, что в известных случаях некоторые симптомы болезни представляют собой отголосок того, что имело место на более ранних этапах развития; что в некоторых случаях мы имеем дело с отголоском эволюционного процесса, с возвращением к тем функциональным отношениям, которые характерны для более ранних периодов развития" [186].

Л.А. Орбели апеллировал к представлениям английского невролога конца XIX века Д.Х. Джексона (J.H. Jackson), который подошёл к оценке патологических проявлений в неврологии с точки зрения эволюционного возраста поражённых нервных структур. Д.Х. Джексон делил нервную систему по критерию её эволюционной организации на три уровня, ответственные за психические функции: низший, представленный спинным мозгом и варолиевым мостом; средний – моторную область коры головного мозга, и высший – префронтальную область. Им была сформулирована закономерность "сопротивления" психической функции её нарушению при болезни в зависимости от эволюционного возраста поражённой структуры, получившая название "закон (принцип) Джексона": ... недавно возникшие в эволюции познавательные (когнитивные) функции нарушаются и исчезают первыми; и чем эволюционно древнее функция, тем она позже утрачивается. Эта же закономерность устойчивости проявляется и для приобретенных функций: чем раньше в индивидуальной жизни нечто было выучено, тем оно более устойчиво перед лицом разрушающего фактора".

К этому же времени относится высказывание И.И. Мечникова о назревшей необходимости создания сравнительной патологии: "... в медицине до сих пор ещё упорно игнорируется все патологические явления низших животных. А между тем эти последние, представляя условия, наиболее простые и первобытные, дают, так сказать, ключ к пониманию сложных патологических явлений, входящих в область медицины" [162]. А физиологическое (функциональное), о котором идёт речь, является одной из граней общепатологического.

Возврат к древним формам нервной деятельности Д.Х. Джексон называл "диссолюцией". В 1884 году он писал "... Я давно полагал, что рассмотрение болезней нервной системы с точки зрения возврата к предшествующим ступеням эволюции, то есть с точки зрения диссолюции, могло бы нам оказать большую помощь при исследовании нервных болезней" [123, с. 216].

О высвобождении функций древних уровней приспособлений после выключения высших уровней приспособительных механизмов писал в это же время и немецкий невролог и анатом, основоположник сравнительной анатомии нервной системы Л. Эдингер (L. Edinger).

Эволюционный подход был также использован в конце XIX века французским психологом Т. Рибо (T. Ribot) в объяснении закономерности процесса разрушения памяти, наблюдаемой при старении или при прогрессирующей амнезии в случаях заболевания. По закону регрессии, или обратного "развития памяти", разрушение её всегда протекает в одной и той же последовательности: вначале нарушаются недавние воспоминания, а потом оно распространяется на всё, что связано с умственной деятельностью; ещё позже нарушаются чувствования и привычки. Инстинктивная память, характеризующаяся самой стойкой организацией, нарушается в последнюю очередь. Восстановление памяти, если оно происходит, совершается в последовательности, обратной разрушению.

Современники увидели в Д.Х. Джексоне лишь открывателя одной из форм эпилепсии, не обратив внимания на его эволюционные идеи, пока в 20-х годах XX века они не были изданы под редакцией Г. Геда [39]. Эти идеи получили развитие в работах М.И. Аствацатурова, который проходил стажировку во время заграничной командировки у Л. Эдингера, а с 1917 по 1936 год был начальником кафедры неврологии Военно-медицинской академии в Петрограде. По признанию Л.А. Орбели, М.И. Аствацатуров "... в течение многих лет проводил эволюционный принцип в неврологии" [184].

Б.С. Дойников, сменивший М.И. Аствацатурова после его смерти на посту начальника кафедры неврологии (и под руководством которого был обобщён опыт неврологической помощи в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг.) писал о нём следующее: "...Безусловно самым выдающимся в научном творчестве Михаила Ивановича, принесшим ему славу далеко за пределами СССР, выдвинувшим русскую невропатологию после В.М. Бехтерева на еще более

высокую ступень, было последовательное и систематическое внедрение метода биогенетического анализа в изучение симптоматиологии нервных заболеваний. В приложении к невропатологии этот метод основывается на данных эволюции нервной системы и её функций. Этот метод явился ключом к пониманию ряда явлений в патологии нервной системы, до того объяснений не имевших. Он позволил связать воедино целый ряд отдельных, разрозненных клинических фактов. Весьма многое было сделано Михаилом Ивановичем в этом направлении по отношению к двигательным расстройствам. Однако, не менее успешным оказалось применение метода биогенетического анализа в освещении проблемы расстройств чувствительности и психосоматических взаимоотношений. И здесь многим фактам даётся объяснение, как и симптомам поражения пирамидного пучка с точки зрения эволюционного учения" [89].

По А.И. Карамян, М.И. Аствацатуров показал, что "...при повреждении коры головного мозга или пирамидной системы, возникших на самых поздних стадиях фило- и онтогенетического развития, происходит реставрация тех форм рефлексов (Бабинского, Бехтерева, сосательного, хватательного – "симптомы орального автоматизма" – и другие), которые на ранних стадиях развития у детей и у высокоорганизованных животных обнаружались при раздражении соответствующих рефлексогенных зон. М.И. Аствацатуров, рассматривая эти формы нервной деятельности с точки зрения эволюционного учения, подчеркивал, что эти симптомы "должны быть рассматриваемы как "рудиментарные функции", т. е. как остатки таких функций, которые существовали в филогенетическом прошлом, но потом были подавлены высшими отделами центральной нервной системы, а при поражении пирамидных путей восстанавливаются вновь благодаря возникшему разобщению между неонцефалическими и палеонцефалическими отделами. М.И. Аствацатуров полагал, что "... одни анатомические или патологические данные не всегда являются достаточным для освещения клинических явлений. Их истолкованию может способствовать использование данных эволюционного учения" [123, с. 216].

На эволюционных позициях при трактовке патологии стоял и невролог М.Б. Кроль (привлекавшийся к лечению В.И. Ленина, а в 1934-1938 гг. занимавший должность главного врача Кремлёвской больницы). "...При патологически измененных условиях мы и тут

имеем дело с появлением других реакций, других видов функционирования, отличающихся от нормальных реакций и функций своей неадекватностью данной ситуации, условиям окружающей среды", – писал он. И далее: "...Нередко мы эти реакции можем осмыслить с точки зрения онто- и филогенеза, так как они как бы соответствуют иной окружающей среде, по отношению к которой, ... в филогенезе когда-то были адекватны." [123, с. 217].

Обобщая идеи вышеперечисленных исследователей, Л.А. Орбели писал о том, что либо эксперимент с механическим удалением части морфологической структуры, либо утрата части органа в клинических условиях вызывают, оказывается, не механическое выключение тех или иных функциональных взаимоотношений и взаимодействий, вызывают не просто картину выпадения какой-то функции, а регрессивную перестройку органа, которая приводит его к возврату на какой-то значительно более ранний этап развития с видоизменением характера его деятельности. Патология, клиническая и экспериментальная, предоставляет возможность, таким образом, проследить историю развития функции, только в обратной её последовательности. А из этого следует, что многие из филогенетически и онтогенетически ранних механизмов функционирования у взрослого организма сохранены, но находятся в супрессированном до поры до времени состоянии.

Таким образом, клиника представляла физиологии доказательство угнетения, маскировки деятельности, ранее присущей органу, и подчинение его функционирования иерархически более высшему уровню регуляции, связанной в ходе эволюционного развития с усовершенствованием морфологической организации органа или системной регуляции его деятельности.

Наиболее полно закономерности эволюционного развития с привлечением всех приёмов исследования, о которых говорил Л.А. Орбели, – сравнительно-эволюционного (то есть филогенетического), онтогенетического и клинического с примыкающим к ним экспериментального (или наоборот – экспериментального с примыкающим к нему клинического) – были изучены на примерах патологии центральной нервной системы и нервно-мышечном приборе благодаря идее нервизма, зародившейся и взращённой в отечественной физиологии и медицине С.П. Боткиным, И.М. Сеченовым, Н.Е. Введенским, А.А. Ухтомским, И.П. Павловым.

Л.А. Орбели и его учениками было показано, что денервация мышцы взрослого животного приводит к "расползанию" холинорецептивных структур по мембране мышечного волокна, в результате чего холинорецептивное поле по своему строению становилось подобным таковому у эмбриональной мышцы [187].

Но эволюционная физиология, располагая доказательствами в пользу трактовки ряда клинических неврологических проявлений как клинического эквивалента более ранних стадий эволюционного развития нервной системы, не нашла для них должного термина, как например это было сделано Д.Х. Джексоном в форме понятия "диссолюция", означающего возвращение на более низкую ступень развития. У предшественников Л.А. Орбели и у него самого можно встретить описательные формулировки, как например, "высвобождение функций древних уровней" (Л. Эдинггер), "рудиментарные функции", "остатки ранних функций" (М.И. Аствацатуров), "возвращение к более раннему этапу развития", "отголосок того, что имело место на более ранних этапах развития", "отголосок эволюционного процесса", "отражение пути, который прошел организм в процессе развития", "отражение эволюционного процесса", "возврат функциональных свойств", "старые функциональные отношения выплывают на сцену" (Л.А. Орбели).

При всей очевидности при заболеваниях феномена повторения функциональными отношениями таковых на более ранних этапах исторического развития Л.А. Орбели не воспользовался понятием "рекапитуляция" – термином, широко используемым в то время в биологии как синонимом биогенетического закона. В то же время он писал (1941), что "... мы считаем возможным подходить к вопросу с точки зрения биогенетического закона, как он впервые был сформулирован, считая, что всё, что имело место в филогенезе, должно иметь место и в онтогенезе, и что эмбриональное развитие обязательно должно во всех деталях повторять то, что имело место в истории развития вида. Конечно, в этом отношении мы должны считаться с достижениями эволюционной морфологии, учесть те поправки, которые были сделаны рядом морфологов-дарвинистов" [185].

Не вдаваясь в анализ общебиологической проблемы теории рекапитуляции и биогенетического закона, следует всё же отметить, что хотя бурная полемика вокруг них развернулась уже в конце XIX века, проблема рекапитуляции не решена и к настоящему времени, как это

можно судить по отечественным публикациям Э.Н. Мирзояна и А.Г. Кнорре [129, 163, 164]. Биогенетический закон как частный феномен повторяемости истории развития поколений в истории развития индивидуума постепенно потерял первоначальное содержание, вложенное в него Э. Геккелем, и всё более сливается с теорией рекапитуляции, находящейся и по сей день на стадии формирования. Разделы биологии – а она как теория должна охватывать все общебиологические аспекты – представлены в ней явно диспропорционально с практическим отсутствием в ней, к примеру, раздела физиологии. В монографии Э.Н. Мирзояна "Развитие учения о рекапитуляции" (1974) понятие "эволюционная физиология" встретилось один раз.

Правильнее будет всё же сказать, что эволюционная физиология просто не успела терминологически определиться с феноменом, по сути тождественным рекапитуляции в биологии развития. Скоропостижно-загадочные смерти и В.М. Бехтерева, и М.И. Аствацатурова, и М.Б. Кроля, гонения на Л.А. Орбели приостановили развитие эволюционного подхода к оценке функциональных проявлений как в самой физиологии, так и в медицине.

Возрождение эволюционной физиологии и её развитие с середины 50-х годов минувшего века происходило практически только структурами физиологической науки в университетах и институтах физиологии, но уже без широкого привлечения к нему (возрождению) клинической патологии, хотя Л.А. Орбели незадолго до своей кончины в 1956 г. речь на торжественном акте в связи с 158-летием Военно-медицинской академии обозначил как "О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины" [184].

Представления Л.А. Орбели о "возврате функциональных свойств" при клинической патологии были возрождены и патофизиологами. Г.Н. Крыжановский (1978, [142]) видел феномены физиологических ретроградных рекапитуляций в дезинтеграции функциональных систем с высвобождением из-под контроля и растормаживании частей системы, появления у них репрессированных ранее степеней свободы и известной автономизации. Обнаруженное Л.А. Орбели "расползание", "растекание" по мембране мышечного волокна взрослого животного холинорецептивных структур после его денервации Г.Н. Крыжановский без всяких оговорок называл рекапитуляцией холинорецепторной зоны по эмбриональному типу и указывал на участие в этом феномене генетического аппарата, дерепрессии части

структурных генов в результате биологического растормаживания в норме репрессированных процессов.

По Г.Н. Крыжановскому, "... любая физиологическая система характеризуется тем, что все её части функционально и структурно комплементарны друг другу и их деятельность направлена на достижение единого биологически полезного результата. Это означает соподчинение общей программе каждой части системы и поэтому ограничение собственной деятельности частей системы как самостоятельных образований. Объединение частей системы в виде создания морфофункциональных связей с определенной степенью жесткости, либо в виде временной комбинации функциональных отношений означает одновременное отсечение у интегрируемых частей всех других степеней свободы, ненужных для выполнения данной функции.

Такое отсечение необходимо: оно обеспечивает уменьшение биологических помех, так называемых физиологических шумов, и экономное, и адекватное выполнение функции. Данная закономерность отчетливо проявляется при становлении любой функции в фило- и онтогенезе, при выработке условных и безусловных рефлексов, при обучении, воспитании навыков и т. д. Эта "потеря" степеней свободы, однако, представляет собой не морфологический дефект и не пассивную утрату функциональных возможностей структуры, а их активное торможение. Функционирование такого тормозного контроля является важнейшей частью системы" [141, 142].

Г.Н. Крыжановский поднял морфологическую проблему "дедифференцировки" тканей как растормаживание тканевых структур. Он полагал, что биологическая дерепрессия имеет огромный диапазон проявлений, что физиологические дерепрессии относятся к одному из важнейших механизмов осуществления функций, и что в организме происходят постоянные и сопряженные процессы генетической дерепрессии. По его убеждению, в условиях патологии происходит патологическая дерепрессия, которая имеет место во всех биологических системах с образованием патологических функциональных систем, формирующих дисрегуляторную патологию с соответствующими синдромами [141].

Идея рекапитуляции в патологии встретила возражение со стороны, как это ни странно, морфологических наук, первыми приобщившимся и к историческому методу в биологии, и к эволюционной идее. Выше уже приводились примеры негативного отношения гистологии



в лице А.Г. Кнорре к представлениям о возможности возврата к первоначальному раннеэмбриональному индифферентному состоянию [128, с. 70].

Идея Г.Н. Крыжановского о дизрегуляторной патологии не встретила понимания и со стороны клинических морфологов, не увидевших в ней ничего, кроме покушения на принцип морфологического детерминизма [222, с. 68-81], на который эта концепция и не думала замахиваться.

В унисон представлениям Л.А. Орбели и Г.Н. Крыжановского о функциональных рекапитуляциях как сущности ряда патологических процессов, придающих этой рекапитуляции статус типовой общепатологической реакции, звучали идеи В.А. Неговского по патофизиологическим закономерностям угасания и восстановления жизненных функций организма, установленных реаниматологией при изучении в эволюционном аспекте проблемы умирания и оживления организма [174, 175]. По В.А. Неговскому, "... общей закономерностью при угасании функций ЦНС является последовательность выключения различных ее отделов, начиная с более молодых и сложных к более простым и древним. Здесь наиболее отчетливо выступает филогенетически обусловленная большая ранимость молодых образований; ... в процессе умирания угасание функций отдельных органов и систем происходит в строго определенной последовательности: раньше прекращается деятельность филогенетически более молодых образований и позже – более древних". В.А. Неговский полагал, что изучение распада функций в процессе умирания может помочь в понимании сущности жизни.

Рассмотрение причинности бóльшей устойчивости филогенетически более древних структур не входит в задачу изложения, хотя, конечно, эта проблема не могла не обсуждаться в литературе, например, по синергетике, коль скоро речь идёт о биологических системах. Можно сослаться на объяснение этой закономерности с позиций второго закона (начала) термодинамики: более организованные системы являются с термодинамической точки зрения менее устойчивыми, поскольку бóльше подвержены энтропии, то есть обладают высокой мерой необратимого рассеивания энергии (Качесов В.А.) [124].

Эволюционная идея, исторический метод (по К.А. Тимирязеву [231]) начали овладевать и клиническим мышлением. Так, можно сослаться на статью М.И. Молдавского "Возможность и способы про-

явления рекапитуляции при патологии человека" (1976), в которой и по названию, и по содержанию понятие "рекапитуляция" использовалось автором статьи для оценки с позиций эволюционного учения ряда патологических явлений морфологического порядка: некоторые формы уродств, аномалий и пороков развития; ряд болезней накопления; неопластические состояния с выработкой эмбриоспецифических белков; появление фетального гемоглобина при гемоглобинопатиях [166]. В последние годы появились публикации В.В.Новицкого и соавт. "Гемопоз, гормоны, эволюция" (1997) [180], В.А. Качесова "Основы интенсивной реабилитации. Травма позвоночника и спинного мозга" (2001) [124], Я.Ю. Багрова, Н.Б. Манусовой "Эволюция и болезнь" (2010) [43], А.Г. Бабаевой, Н.М. Геворкян "О рекапитуляции при регенерации и заболеваниях" (2013) [42], Я.Ф. Зверева, В.М. Брюханова "Эволюционные и патофизиологические аспекты гиперурикемии" (2015) [112].

Такова история идеи использовать исторический метод в трактовке клинических проявлений и попыток трактовать их как ретроградные рекапитуляции, в которой (история) первоначальный период непродолжительного развития сменился значительным периодом стагнации, к настоящему времени уже минувшим.

Феномен ЭМТ (помимо других) демонстрирует обратимость процесса дифференцировки и возможно перепрограммирования генетической программы любой клетки любого уровня дифференцировки и специализации. Таким образом, соединительная ткань как тканевая система, включающая в себя многочисленные структурные элементы различного уровня специализации, дифференцировки и иерархической подчиненности, обладает способностью к рекапитуляции как в нормальных, так и в патологических состояниях, и эту способность надо считать одним из важнейших свойств сложных функциональных систем.

Однако отношение к концепции ЭМТ как парадигме патологии разделяется далеко не всеми [84, 95], и ассимиляция медициной этой биологической концепции совершается с трудом, о чём свидетельствует, к примеру, публикация П. Галишона и А. Гертига "Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике?" [61].

Таким образом, обращение к гистогенетическим аспектам соединительной ткани выявляет в ней свойства, которые могут считаться основополагающими в характеристике её как функциональной системы в целом – подчиненность её регенераторной способности закономерностям биогенетического закона и развитие ретроградной рекапитуляции при заболеваниях.

В ситуации ещё не полностью устоявшихся в гистологии новых представления о тканях в ней бесполезно искать объяснения причинности физиологической перестройки костной ткани как частного случая тканевой регенерации: этот вопрос в гистологии даже и не поднимался. Причинность костной перестройки мы объяснем присущей мезенхимальной ткани имманентного свойства к трансформации, в случаях "зацикленности" её на самой себе – а соединительная ткань по отношению к себе самой одновременно является и стромой и паренхимой – приводящей к "самоедству", "самоуничтожению" костной ткани с воссозданием новой кости. Что бы ни говорилось о самостоятельных источниках развития остеогенной и гематогенной тканей, каждая из которых имеет свою родоначальную клетку [223, 242, 253, 271, 273, 254], гемопоэтическая ткань, к которой относятся остеокласты, и костная ткань всё же являются производными одной ткани – мезенхимы. Гистологические классификации объединяют кровь и соединительную ткань в один тип тканей внутренней среды организма, и общепризнано, что развивающиеся в желточном мешке зародыша кровь и сосуды образуются из мезенхимы. Кроме того, по ряду исследователей (Ph.J. Bordier, R. Burkhardt, V. Horn, H.P. Vitalli) остеобласты и остеокласты происходят из одной материнской недифференцированной мезенхимальной клетки, и направление её развития определяется характером возмущающего воздействия (цит. по Ю.Франке, Г. Рунге [241, с. 17-18]). А аспекты создания ложа для гемопоэза, устранения механических повреждений в кости, обеспечение минерального обмена решаются попутно в ходе непрерывно идущих мезенхимально-мезенхимальных трансформаций. Трудно только объяснить, почему это имманентное свойство среди уже специализированных видов соединительной ткани стало достоянием только костной ткани.

Кооперация в ЭМТ двух типов тканей – эпителиальной и мезенхимальной, – усиливает их полярность как, по А.А. Заваризну, тканей "общих", "первичных" относительно других, "специализированных"

типов тканей. Она даёт нам основание трактовать первичность филогенетического возникновения эпителиальной и мезенхимальной тканей с тех же самых позиций, с которых В.А. Геодакяном – автором эволюционных теорий пола и полового диморфизма – трактовалась необходимость возникновения двух полов: потребности организма, с одной стороны, сохранять собственное "Я" (консервативное начало, женский пол), а, с другой стороны, обеспечивать взаимодействием с окружающей средой и приспосабливаться к ней (оперативное начало, мужской пол) [63-65]. Соответственно тканям – это ткани внутренней среды и эпителиальные ткани, что объясняет причастность к развитию нервной системы тканей эпителиальных.

Но в какой степени костная ткань как частный случай соединительной ткани несет в себе признаки соединительной ткани как функциональной системы?

### **3.3. Костная ткань как частный случай тканевой системы соединительной ткани**

В соединительной ткани филогенетически первоначально опорная, механическая функция была связана с развитием в ней коллагена. Минерализация внеклеточного матрикса явилась специфической особенностью только костной ткани, в которой опорная функция коллагена отошла на второй план.

Современные данные исключили значимую роль органического компонента кости как структурного элемента в противостоянии её механическим нагрузкам. Модуль упругости костной ткани ( $E_{кт}$ ) по разным данным находится в диапазоне 4-22 ГПа, составляя в среднем 14-16 ГПа [350, 486]. У гидроксиапатита этот показатель составляет от 40 до 90 ГПа (в среднем 65 ГПа) [486]. Модуль же упругости коллагена ( $E_{кол}$ ) колеблется от 0,01 до 0,57 ГПа [486], то есть на два порядка ниже. Поэтому А.С. Аврунин и соавт. полагают, что "... при одинаковых деформациях минерального и органического компонента в последнем напряжения составляют 1% (и менее) от уровня в минеральном матриксе. Следовательно, коллаген даже теоретически не может обеспечить наблюдаемую жёсткость кости (не только в условиях сжатия, но и в условиях растяжения), которая определяется

лишь минеральным компонентом с учётом особенностей структуры его иерархической организации" [21].

Обеспечение органической фазы кости её жесткости носит опосредованный характер через системную её организацию. Костная ткань как частный случай системы соединительной ткани включает в себя признаки, свойственной ей также как системе, хотя и менее общего порядка, и функционирует в рамках как общих закономерностей, присущих системе соединительной ткани в целом, так и своих собственных.

Как системе, костной ткани свойственен принцип иерархичности организации входящих в неё элементов. А.С. Аврунин и соавт. при описании физиологии костной ткани постоянно обращаются к разноплановой иерархической её организации: "Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений" [16, 17, 19], "Многоуровневый характер структуры минерального матрикса и механизмы его формирования" [11], "Иерархия спиральной организации структур скелета. Взаимосвязь строения и функции" [28], "Взаимосвязь морфофункциональных изменений на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении" [7], "Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования (аналитический обзор)" [12].

А.С. Аврунин и соавт. [7] выделяют в организации скелета 6 уровней иерархической организации, не считая предшествующий им уровень внутриклеточной организации проколлагена. Таковыми уровнями являются надмолекулярный (надмолекулярные минеральные комплексы во внеклеточном пространстве), тканевой (ретикулофиброзные и пластинчатые элементы костной ткани), полуостеоны и остеоны в трабекулярной (спонгиозной) и кортикальной (компактной) тканях костей; губчатое и кортикальное вещество кости; органический (костный орган их трабекулярной и спонгиозной компоненты) и надорганый уровень в форме единого костного скелета.

Авторы объединяют эти уровни в две группы. Первая представлена первыми тремя из выше перечисленных, в которой изменения механических свойств кости связаны с ультраструктурными модификациями минерального матрикса, включая уменьшение удельного веса водной и органической составляющих, уменьшение полостей остеоцитарной канальцевой системы, сказывающимися на показате-

лях жесткости костной ткани [287, 288, 454, 527, 614, 650]. Вторая группа, начинающаяся с остеонной и трабекулярной организаций, оперирует каналами остенов, объёма лакун, просветом костномозгового канала, отчая за степень порозности (пористости) кости и вариации её способности к деформации [287, 288, 350, 454, 631].

Этими же авторами выделяются 4 уровни иерархической организации минерального матрикса: первичный (внутренняя структура минерала), вторичный (морфология минерала), третичный (варианты формирования минералов в матриксе – внутрифибрилярно с образованием компланарных объединений, при которых между кристаллами всегда существует водный (гидратный) слой; внефибрилярные скопления минералов; полукристаллические образования), четвертичный (макроструктурное объединение минералов в единый комплекс внутри каждого костного органа) [11, 19, 20]. Эти уровни определяют иерархию размеров масштаба усталостных повреждений кости, начинающихся с молекулярных и надмолекулярных размеров и постепенно разрастающихся до микротрещин субламинарного слоя, поперечно-сетчатых микроповреждений, линейных микротрещин и усталостных переломов [382].

Особенно манифестна в костной ткани иерархическая организация спиралевидности её структур на разных уровнях. Этот принцип "унаследован" ею от соединительной ткани как таковой, в которой он, первоначально проявившись в формировании про- $\alpha$ -цепей проколлагена, определил формирование тройной спирали проколлагена. Эта спиралевидность была "ретранслирована" не только на все последующие уровни волокнистой внеклеточной организации коллагеновых образований в межклеточном веществе – микрофибриллы, фибриллы и коллагеновые волокна, – но и на спиральную ориентацию молекул гликозаминогликанов, и далее – на всех этапах внеклеточного формирования коллагеновых волокон и фибрилл как таковых, их спиральную форму вне зависимости от их органических модификаций.

Спиралевидность органического матрикса явилась одним из способов проявления его организующего влияния на формирование и обеспечение свойств кости как механической структуры. Минеральный компонент внеклеточного матрикса кости, образование которого начинается на органической матрице с формирования кристаллитов гидроксиапатита, повторяет, естественно, её спирализацию. Она со-

храняется и при последующем росте минералов на первичном кристаллите. Ещё "выше" запрограммированная спиральная организация коллагена выражается в спиральной организации сети остеонов [341, 512, 565], начиная с единичного остеоона, движение которого относительно разрушаемого кортикального слоя было названо дрейфом (вальсированием), и далее – в спирализации внешней формы остеоона по его продольной оси и спиральной ориентации отдельных семейств остеонов на их собственных осях. Смежные остеоны оказываются перекрученным вокруг друг друга, и это переплетение напоминает канат, как и трёхспиральная внутриклеточная молекула проколлагена. В довершение, пространственной организации кости в целом свойственна некоторая искривленность [28]. Таким образом, пространственная структура органического матрикса определяет пространственную структуру матрикса минерального, имеющего упорядоченное четырехуровневое выражение.

Однако дело не только в спиралевидности фибрилл органического матрикса. Ориентация осей первичнообразующегося на органической основе кристалла гидроксиапатита, являющегося матрицей для последующего роста кристаллов, предопределена также стерохимическими особенностями строения молекул органического матрикса в зоне инициации кристаллизации.

В целом, специфика пространственной конфигурации минерального матрикса создаёт условия, при которых направления доминирующих сил в кости не совпадают, но в определенных пределах, с направлением продольных осей кристаллитов. Такая организация позволяет кости, по А. С. Аврунину и соавт. [7, 11, 21, 28], не только противостоять деформации скручивая, но и обеспечивает трансформацию энергии растяжения-сжатия в энергию тангенциального, касательного напряжения, направленного под углом  $45^\circ$  к её продольной оси, против которого работает упругость межкристаллического слоя воды. Кость при этом, проигрывая в жёсткости, упругости, выигрывает в податливости и способности к деформации, и, как опять видно, не за счёт эластичности органического компонента. Попутно деформация скручивания улучшает динамику жидкости в лакунарно-канальцевой системе, оптимизируя метаболизм костных клеток. Нарушение любого звена оптимальной связи органической и минеральной составляющих влечёт непременно нарушение минерализации кости, негативно сказывающейся на её качестве.

Возрастные изменения в костной ткани, протекающие не без причастности к ним процесса ремоделирования, сводятся к нарушению связи коллагена с минеральным компонентом, рассогласованию (свыше допустимого) продольных осей кристаллов с направлением механической нагрузки, что приводит к развитию повреждения в кости.

Спиралевидность структур всех иерархических уровней организации костной ткани может быть демонстрацией частного проявления морфогенетической функции соединительной ткани, проявляемой по отношению к самой себе. Поскольку кость по отношению к самой себе является одновременно и стромой, и паренхимой, нарушение в синтезе костного коллагена могут принимать самоподдерживающий характер. Выше приводились многочисленные примеры негативного влияния фторидов не только на нарушения внеклеточного матрикса, но и сам процесс оссификации.

Однако почти все доказательства нарушенного синтеза коллагена строятся на морфологических его проявлениях, выявляемых при световой или электронной микроскопии. Биохимические маркёры метаболизма костной ткани не заняли не то что паритетного с показателями МПКТ места при оценке состояния костной ткани; они по большей части вообще отсутствуют даже в научных исследованиях, не говоря уже о медицинских публикациях. В колоссальном количестве работ А.С. Аврунина по физиологии и патологии костной ткани [1-28] они практически вообще не упоминаются.

Влияние органической фазы кости на её качественные характеристики имеет и другие пути реализации. Состояние органической компоненты межклеточного вещества костной ткани занимает ключевые позиции в многоступенчатом механизме формирования минерального матрикса, лавинообразно начинающегося через 8 суток после завершения объединения всех органическим компонентом в единое целое. Из данных многочисленной литературы при схематизированном изложении роли органического матрикса в процессе его минерализации [2, 3, 7; 11, 90, 135, 181, 409, 541, 616, 647 665] можно выделить основных его дирижёров: костные фосфопротеины как условие для зарождения центров кристаллизации и костный сиалопротеин с его высоким сродством к ионам  $\text{Ca}^{2+}$  и к кристаллам гидроксиапатита как инициатору процесса первичной кристаллизации; первичные кристаллы гидроксиапатита как местá последующего напластования но-



вых кристаллов; жесткая фиксация фосфопротеинов на фибриллах коллагена, ориентирующая пространственное расположение кристаллом минерала соответственно не только спиралевидному ходу коллагеновых структур, но и ориентации последних в направлении силовых линий механического напряжения; участие ионного насоса клеток остеоцитарной линии в трансформации различных форм минералов из межкристаллической жидкости в гидроксипатит путем попеременного изменения химического её состава.

Кости как функциональной системе свойственен антагонистический тип регуляции её состояния, ставший наглядным в свете отказа от прямолинейных представлений теории механостата с её акцентом на прочности кости и введения величины деформации костных структур как второго обязательного компонента, определяющего свойства кости и обслуживаемого системными и локальными механизмами регуляции.

В функционировании животных принцип достижения конечного результата двумя одновременно действующими, но диаметрально разнонаправленными процессами по отношению к конечному результату, запускающимися одним и тем же фактором, широко распространён. Этот принцип двойственной антагонистической регуляции функций, сформулированный М.М. Завадовским как принцип "плюс–минус взаимодействие" [104, 106, 105] накануне оформления кибернетических идей Н. Винера, был позже обобщён в кибернетике под названием отрицательной обратной связи, укрепив за М.М. Завадовским приоритет первооткрывателя биокибернетики. Обобщение М.М. Завадовского – принцип обратной связи – явилось общебиологической теорией, позволившей объяснять и понять сложные взаимоотношения, осуществляющиеся в организме, нашедшей себе применение в различных областях биологии и медицины [103, 156].

Принцип "±взаимодействие" М.М. Завадовского вышел, по Г.Н. Крыжановскому, "... за первоначальные рамки антагонистических отношений между железами внутренней секреции, на основе анализа которых он был разработан, и является одним из выражений общебиологической закономерности механизмов антагонистической регуляции" [142]. Об универсальности этого принципа в физиологии и патологии человека, об антагонистической регуляции функций как важнейшем механизме поддержания гомеостаза пишут также Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К. Хитров, приводя в главе "Регуляция

жизнедеятельности в норме и при патологии. Принцип антагонистической регуляции функций" и вехи истории развития в медицине представлений об этом принципе, и многостраничное перечисление конкретных примеров этого принципа в физиологии и патологии человека [221, 222, с. 429-450].

Этот принцип работы систем регуляции манифестно представлен, например, в одномоментной активации свертывающей и противосвертывающей систем крови при обнажении внеклеточного матрикса соединительной ткани; в одновременной симпатической и парасимпатической регуляции функционирования внутренних органов; в одновременно развитии хелперов и супрессоров в иммунной системе; в динамическом протекании процессов возбуждения и торможения в нервной системе. Гиперпродукция ангиотензина-II повышает внутриклубочковое давление и через возросшую величину клубочковой фильтрации способствует повышению экскреции натрия. Но она же через повышенную выработку альдостерона косвенно противодействует этой экскреции. Эпителий собирательных трубок почек обладает способностью, с одной стороны, секретировать кислые мукополисахариды, создающие водонепроницаемость их стенок [114], а с другой стороны, – выделять под действием АДГ гиалуронидазу, деполимеризирующей гиалуроновую кислоту межклеточного вещества, что повышает проницаемость этих же стенок [68].

Наглядным примером работы функциональной системы по принципу взаимодействия диаметрально противоположных процессов может служить способ двухэтапного образования мочи, при котором опустошения, вносимые в систему гемодинамики процессом ультрафильтрации в объеме, например, 100 мл/мин. тут же нивелируются реабсорбцией в систему циркуляции первичной мочи в объеме 99 мл/мин. Обеспечение гомеостаза внутренней среды организма таким режимом работы почки оказывается более эффективным, чем образование ею 1 мл мочи в минуту секреторным процессом.

Примером антагонистической регуляции является обеспечение осмотического гомеостаза с участием антидиуретического гормона (АДГ) и аутакоеидов (простагландинов, ПГЕ<sub>2</sub>). Как отметил Ю.В. Наточин, продолжительное время представление об осморегуляции только с участием АДГ, когда полагали, что только соотношение секреции гормона и его инактивации определяет объем экскреции воды из организма, выглядело односторонним [171]. С обнаружением про-

стагландинов оказалось, что они способны либо блокировать эффект действия АДГ, либо препятствуя индуцируемому им образованию на люминальной поверхности эпителия собирательных трубок аквапоринов (AQP2), либо повышенной своей секрецией препятствовать реабсорбции натрия из просвета канальцев, что приводит через натрийурез к повышенному выделению осмотически связанной воды.

Примеров одновременно протекающих, но диаметрально разнонаправленных процессов от воздействия одного и того же фактора на проявление жизнедеятельности на любых уровнях организации можно привести бесчисленное множество [142, 222, с. 429-450]. Существует мнение, что если контур регуляции физиологического (функционального) феномена представлен только одним плечом и неизвестно второе, ему противодействующее, запускающееся этим же фактором, то имеется неполнота знаний или представлений о механизмах регуляции этого феномена.

Принцип двойственной регуляции двумя противоположно направленными процессами можно рассматривать как частное проявление одного из основных законов диалектики, её ядра – закона единства и борьбы противоположностей, выражающего источник самодвижения и развития природы.

Принцип двойственной антагонистической регуляции функций доступен только функциональной системе, заключающей в себе и иерархичность организации, и взаимодействие на основе прямых и обратных связей, и целенаправленность её функционирования и возникновение в кооперации новых качеств, отсутствующих у составляющих её компонентов.

В связи с гомеостатичностью, заложенной в самом принципе достижения конечного результата двумя разнонаправленными процессами, при котором нарушение в одном звене системы нивелируется нарушением в другом, ориентироваться на результирующую их взаимодействия как на показатель состояния в целом функциональной системы нельзя. Информативными оказываются оценки состояний функционирующих звеньев.

Применительно к кости формирование её механических свойств двумя диаметрально противоположными состояниями – степенью упругости (жесткости) и степенью деформированности (эластичности) – имеет целью создание адекватного метаболического окружения костных клеток, замурованным в матрикс. Системы регуляции орга-

низма – как системного уровня, так и локального – поддерживают баланс противоположных состояний, активируя процесс резорбции, то есть повышения степени деформирования при усилении степени упругости, или стимулируя оссификацию и минерализацию, то есть нарастание упругости при относительном преобладании степени деформированности. Этот принцип функционирования всегда гомеостатичен и приспособителен по своей биологической природе, даже в тех случаях, когда он оборачивается развитием патологий, как например, в случае развития остеопороза. Адаптивная, приспособительная сущность процесса не меняется: не будь остеопороза, нарушение питания костных клеток за счёт низкой деформированности привели бы, вероятно, к развитию асептических некрозов костей. Дело в изменении условий, в которых действует этот принцип: при неправильном обращении с оружием оно мгновенно превращается в смертоносное для своего владельца.

Контроль остеоцитами как за остеоскластической резорбцией, так и за остеобластической оссификацией [504] тоже являет демонстративный пример двойственной антагонистической регуляции механических свойств кости.

Принцип антагонистической двойственной регуляции состояния кости укрепляет права гражданства остеоцитарному ремоделированию (ОР) в физиологии и патологии костной ткани [1, 3, 19]. Остеоциты теперь представляются, по А.С. Аврунину и соавт., клетками, способными к остеоцитарному как ремоделированию, так и резорбированию костной ткани без нарушения органического матрикса. В отличие от ООР, являющегося механизмом долгосрочного поддержания баланса между прочностью и деформированностью кости, остеоциты рассматриваются краткосрочными и оперативными механизмами регуляции этого баланса, "штопая" усталостные дефекты кости формированием остеоида без фазы резорбции кости, или локально резорбируя кость без повреждения органического матрикса в соответствии с запросами минерального гомеостаза. При этом размеры кости не изменяются, но происходят существенные изменения локальной МПКТ. Доля остеоцитарного ремоделирования, обуславливающая МПКТ, в несколько раз, а порой на порядок, выше, чем в результате ООР, что было доказано методом ДЭРА-исследований. Причём, ОР характеризуется околонеделными циклами активности [22,

23, 25, 27], затрудняющий оценку состояния костной ткани по однократному её определению.

Ещё один пример двойственной антагонистической регуляция состояния костной ткани вскрывается при обращении к патофизиологии костного флюороза. Этот приём оценки сущности физиологических процессов является, пожалуй, кардинальным для физиологии, использующей экспериментальный метод исследования своей методологией. В физиологии, скорее всего, зародилось представление о том, что вся полнота физиологических процессов может быть раскрыта в условиях патологии, трансформировавшееся во взгляды о единой сущности физиологического и патологического, восходящие к К. Бернару, отстаивающему их с позицией физиологии, и Р. Вирхову – с позиций морфологии.

Как было показано выше, фтор с его тропностью к кальцию, непосредственно, по физико-химическим законам вмешивается в процессы минерализации внеклеточного матрикса, приводят к повышению минеральной плотности. С другой стороны, фтор влияет на пролиферацию остеобластов и на их состояние, тем самым регулирует качество и количество внеклеточного матрикса, тоже определяющего степень минерализации. В условиях хронической фтористой интоксикации гиперминерализующий эффект фтора сочетается с нарушением оссификации, так что качество кости может снижаться из-за уменьшения численности клеток остеобластического дифферона, то есть из-за уменьшения костной массы как таковой безотносительно даже к её качественному составу. Но при фтористой интоксикации образуется некачественный внеклеточного матрикса, что имеет гипоминерализующее последствие.

Фтор является естественным стимулятором остеобластов. Поэтому аналогичная ситуация, при которой одновременно возникают два диаметрально противоположных эффекта от действия одной причины, но не в такой степени гротескная, имеет место и при действии физиологических доз фтора, способного одновременно как повышать минерализацию матрикса, так и влиять на органическую компоненту с развитием гипоминерализующего эффекта.

Примером двойственной антагонистической регуляции процесса костного ремоделирования является одновременное развитие у паратиреотропного гормона (ПТГ) катаболического (активация разных механизмов процесса костной резорбции) и анаболических (стимули-

рование остеобластных клеток) эффектов. Эта же способность одновременно стимулировать резорбцию и стимулировать образование костной ткани свойственно и другим регуляторным субстанциям – простагландину  $E_2$  ( $ПГЕ_2$ ) и фактору некроза опухоли- $\beta$  (ФНО- $\beta$ ) [566].

Принцип двойственной антагонистической регуляции функций вскрывает однобокость современной оценки состояния костной ткани по показателям лишь её минеральной плотности. Минеральная плотность как результирующая многих процессов, в том числе и разнонаправленных, очень приблизительно определяет реальное состояние костной ткани, и тем менее достоверно, чем её значения ближе к "нормальным". Вторым показателем для оценки состояния костной ткани должны быть биохимические параметры коллагенового обмена.

Ещё одна свойство кости как функциональной системы проявляется в закономерностях её регенераторной способности как в физиологических, так и при патологических условиях. Этот принцип в онтогенезе выражается физиологической рекапитуляцией филогенетических этапов развития костной ткани, получивший название биогенетического закона Э. Геккеля. Для понимания того, что проявления болезни также могут быть клиническими эквивалентами эволюционных закономерностей развития, необходимо некоторое знакомство по фило- и онтогенезу соединительной ткани, хряща и кости.

Филогенез опорных тканей в объёме, необходимом для интерпретации клинических данных, может быть представлен в следующем виде [58, 140, 218] (рис. 3.8). По Ст. Кромпехеру, в истории животных развитие опорных тканей начинается с возникновения желатиноподобной ткани со слизистым основным веществом. Этому уровню организации животных свойственно отсутствие системы капилляров и крайне низкий уровень окислительного метаболизма, который может быть охарактеризован по сравнению с высшими животными как аноксия. Глюкоза и гликоген не окисляются и расходуются на построение мукополисахаридов примитивной волокнистой соединительной ткани, почему сам обмен носит название мукополисахаридного, или фибробластического. Структурам мезенхимы такого типа организации свойственно отсутствие внутриклеточного накопления глюкозы, представленность мукополисахаридов только несольфатированными формами.

На следующих ступенях эволюции происходит возникновение хондронидной и хрящевой тканей. Слабое развитие системы капилляров в состоянии обеспечить лишь гипоксическое состояние, низкий метаболизм с анаэробным гликолитическим механизмом обмена до стадии молочной кислоты. В этих опорных структурах поэтому ещё относительно высоко содержание мукополисахаридов

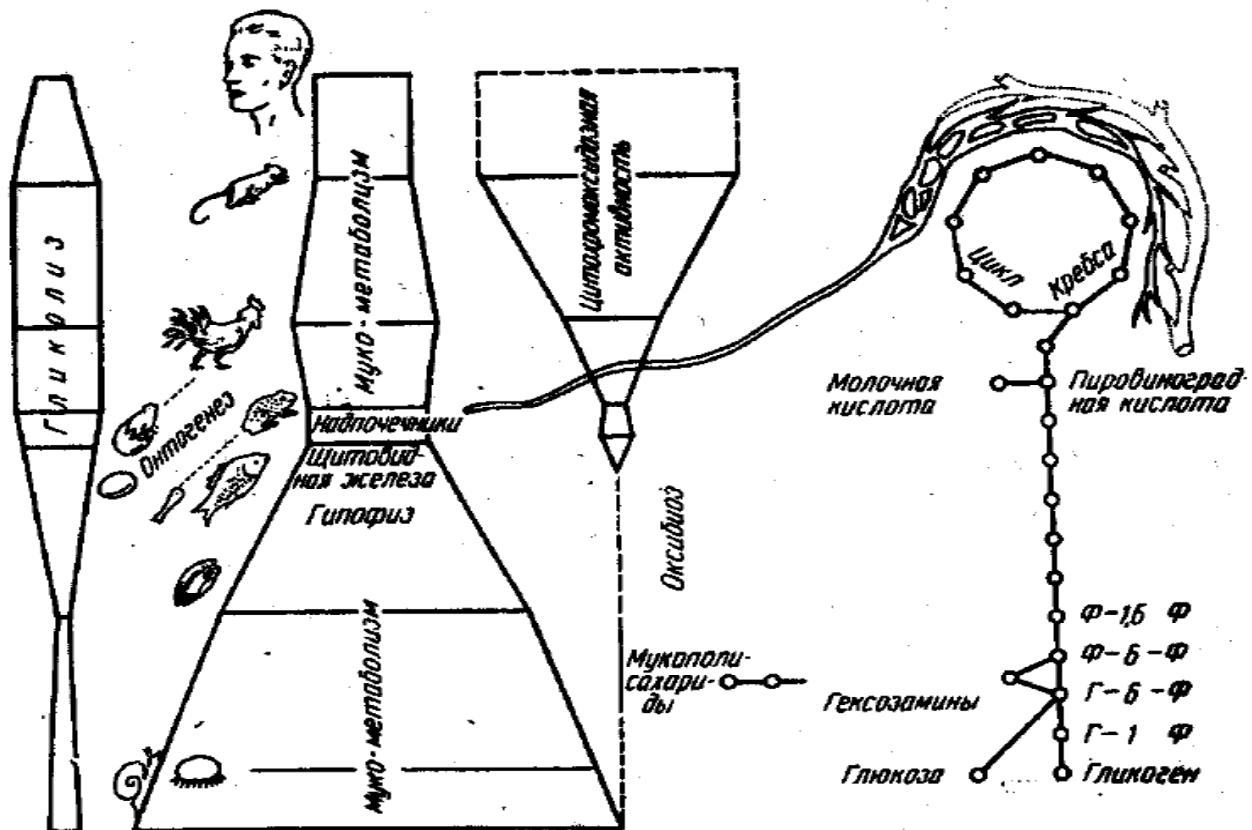


Рис. 3.8. Схема филогенеза, обмена углеводов и метаболизма мезенхимальных структур, дифференцирующихся в направлении образования хондронидной, хрящевой и костной тканей (по Ст. Кромпехеру [140, с. 147]).

Тип обмена в мезенхимальных структурах, дифференцирующихся в направлении образования хондронидной и хрящевой ткани, характеризуется как хондронидальный: внеклеточный матрикс содержит несulfатированные и sulfатированные мукополисахариды, а также и кислые несulfатированные мукополисахариды; в мезенхимальных клетках обнаруживается внутриклеточное расположение глюкозы.

Костная ткань, имеющая высокие метаболические свойства, возникает на более высокой ступени развития, когда создались условия для окислительного метаболизма: достаточные васкуляризация и аэрация, высокая цитохрооксидазная активность, оксибиотический

метаболизм в цикле Кребса. Нормоксия создала условия и для процесса кальцификации.

Филогенез опорных структур только эндоскелета (внутреннего скелета) представлен на рисунке 3.9.

Хотя кость у человека образуется несколькими способами: путем соединительно-тканной (десмальной, или интрамембранозной) оссификации, путем хрящевого (энхондрального) окостенения или непосредственно первичным (ангиогенным) остеогенезом, имеются исторические доказательства того, что непосредственным филогенетическим предшественником ткани костной в эндоскелете была ткань хрящевая. Древность хряща в эволюции позвоночных исчисляется ~ в 0,5 млрд лет. В эндоскелете разнощитковых и костнощитковых присутствовал только хрящ. К этим доказательствам относятся преобладание хрящевой ткани в скелете современных низших позвоночных (современные круглоротые – миноги и миксины – не содержат в скелете костных образований) и представленность хрящевой тканью закладки скелета на ранних этапах эмбрионального развития высших позвоночных [218, 263].

На ранних этапах филогенеза позвоночных хрящ и кость имели во много сходное строение. Следовательно, реализация возможности дифференцировки плюрипотентных клеточных популяций мезенхимы произошла в эволюции позвоночных на весьма ранних её этапах одновременно в двух направлениях – хондрогенном и остеогенном. Большие пластические возможности хряща, его упругоэластические свойства и пролиферативные способности, а также свойство обызвествляющегося хряща стимулировать дифференцировку остееобластов и образование костного матрикса сделали хрящ непременным участником формирования скелета позвоночных.

Первые костные образования в эндоскелете образовывали тонкую выстилку полостей и каналов черепа. Сама костная ткань в ходе эволюционного развития также претерпела усложнения, касающиеся соотношения клеточно-межклеточных компонентов, состава и архитектоники костного матрикса, соотношения объёма костной массы с объёмом заключенной внутри неё полостей, а также численности камбиальных элементов, объясняющей степень пролиферативной и индукторной способности за счёт стромальных клеток. Незрелая (первичная, непластинчатая, грубоволокнистая и сетчатая) костная ткань содержала большую, чем зрелая кость, долю клеток, большее



количество протеогликанов и гликопротеидов, больше кальция и имела менее упорядоченное расположение коллагеновых волокон.

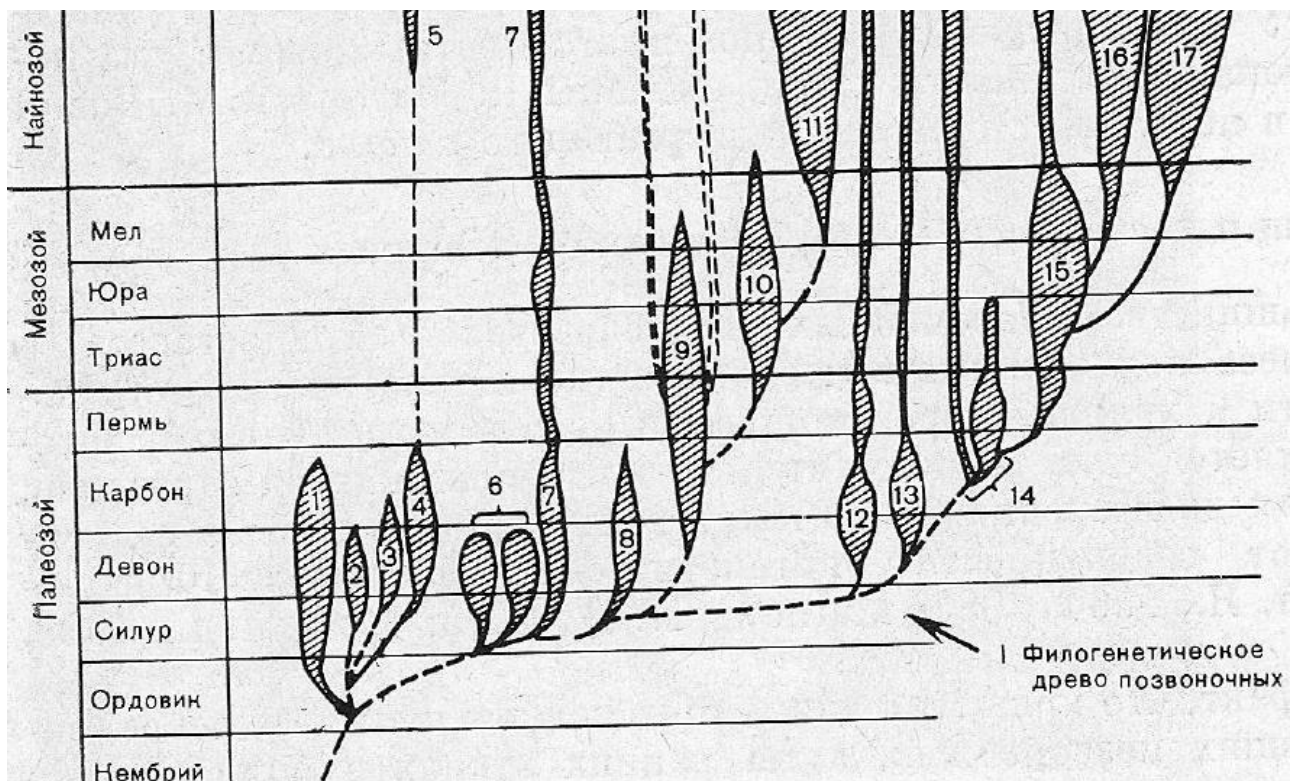


Рис. 3.9. Соотношение эндоскелетных тканей в филогенезе позвоночных (схема на основании данных Э.И. Воробьёвой, 1975, В.А. Талима, Э.И. Воробьёвой, В.П. Пегета, 1985). Павлова В.П. и соавт. [188, с. 202 с изменениями]. Объяснение – в тексте.

1 – разнощитковые, 2 – анаспиды, 3 – телодонтии, 4 – костнощитковые, 5 – современные бесчелюстные (круглоротые) и челюстные, 6 – плакодермы, 7 – акуловые, 8 – хрящевые ганоиды, 9 – палеониски, 10 – костно-хрящевые ганоиды, 11 – костные рыбы, 12 – двоякодышащие, 13 – кистеперые, 14 – амфибии, 15 – рептилии, 16 – птицы, 17 – млекопитающие.

Сменяющая её зрелая кость, первоначально губчатая (трабекулярная, спонгиозная), приобрела более упорядоченное, слоистое, пластинчатое строение. Концентрическое развитие этих пластинок вокруг гаверсовых каналов с сосудами и формированием остеонов трансформировало пластинчатую кость в компактную, плотную, возникновением которой и завершился путь филогенетического развития опорных тканей.

Онтогенез повторяет этапы филогенетического развития тканей опорного скелета, точнее три способа образования костной ткани, в определенной степени зависящие от условий микроокружения по

критерию степени кислородного обеспечения: десмальный остеогенез – развитие костной ткани со стадии первоначально волокнистых образований; энхондральное окостенение – развитие кости из предшествующей хрящевой ткани и интрамембранозная оссификация – ангиогенный путь образования, когда циркулирующие мезенхимальные структуры скелетогенной ориентации сразу превращаются в костные клетки, минуя промежуточные этапы развития.

В эмбриогенезе почти все кости опорного скелета повторяет путь филогенетического развития, и образование костной ткани у человека относится к типу энхондрального. Теменные же кости развиваются путем интрамембранозной оссификации и, являясь анатомически плоскими, тем не менее остеонизированы.

Костная перестройка обеспечивается процессом ангиогенной оссификации, при которой кость минует все стадии промежуточного развития. Необходимость же хрящевого этапа развития кости в эмбриогенезе связано с фактом более быстрого роста хряща, связанного с мышцами, чем кости. При ангиогенном остеогенезе костная ткань как бы "отмежёвывается" от кооперации с компонентами, составляющими локомоторный аппарат.

В зависимости от функционального предназначения, даже одна кость индивидуума содержит опорные структуры, остановившиеся на разных стадиях эволюционного развития. Трубчатая кость обязана своей компактностью остеонным структурам. Метафиз этой же кости имеет черты уже губчатой кости. Надкостница, точнее эндост с наружной и внутренней сторон, состоит по существу из непрерывного слоя неактивных остеогенных клеток, лишь только часть из которых находится в непокоящемся состоянии. Кроме того, в надкостнице навсегда сохраняется незрелая кость в местах прикрепления к ней сухожилий и связок, переплетаясь со зрелой костью. Костный скелет новорожденного ещё содержит большое количество волокнистых структур, окончательная замена которых на костные происходит примерно к 4 годам [133, 140, 188, 197, 250].

Репаративный остеогенез так же, как и онтогенез, повторяет все этапы филогенетического развития костной ткани, что было известно медицине задолго до Ст. Кромпехера. Замечание эмбриолога Б.М. Пэттена по поводу того, что "...механизм восстановления ткани есть, в сущности, механизм, при помощи которого данная ткань первоначально формируется в организме", отражало колоссальный опыт био-

логии и медицины в области закономерностей физиологической, репаративной и других форм регенераций (Лиознер Л.А. [149, 150]). Факты повторяемости процессов нормального развития и жизнедеятельности при развитии патологических процессов привели уже в середине XIX столетия К. Бернара к отрицанию принципиального различия между физиологическим и патологическим.

При репаративной регенерации кости, когда сосудистое кровоснабжение достаточное, поверхности поврежденной кости хорошо адаптированы друг к другу, а поврежденные концы отломков остаются фиксированными, совершается первичное, ангиогенное, образование кости практически без костной мозоли, то есть без предварительной преформации клеток скелетогенной мезенхимы в соединительную или хрящевую ткань. На практике репаративный остеогенез такого типа наблюдается при компрессионном, устойчивом остеосинтезе.

В условиях недостаточного кровоснабжения зоны регенерации образование кости проходит через стадию хрящевого регенерата, постепенно подвергающегося врастанию сосудов, резорбции хряща, и замены его костью. Пример такого рода репаративного остеогенеза – архаичное лечение переломов в условиях иммобилизации конечности с помощью шин и лангет.

Как было показано при дистракционном остеосинтезе первоначально трубчатых костях, а позже – и на плоских [115, 116, 257, 265, 266], репаративный остеогенез воспроизводит вначале эволюционно более древнее, примитивное состояние элементов эндоскелета позвоночных, начиная с волокнистой ткани.

Пролонгированная тракция определяет форму и направление дифференцировки клеток грануляционной ткани. Регенерат, как и образующие его клетки, принимает вытянутую форму, удлиняясь под влиянием направленности сил вытяжения. Поскольку в зоне постоянного натяжения содержится мало сосудов и васкуляризация регенерата бедна, метаболические условия могут обеспечить развитие первоначально лишь соединительной ткани, заключающей в себе коллагеновые волокна и камбиальные элементы мезенхимы. Так образуется десмальный регенерат, очень далекий от совершенства. С момента прекращения тракции и появления новых механических условий десмальный регенерат начинает подвергаться реорганизации в отношении как характера васкуляризации, так и своей структуры, превраща-

ясь в конце концов в костную ткань. Таким образом, развитие кости повторяет этапы формирования её в филогенезе.

Репарация в условиях неустойчивого остеосинтеза может остановиться на фиброзно-хрящевой стадии, приведя к формированию псевдоартроза.

Дистракционный остеосинтез, разработанный за рубежом Ст. Кромпехером, а в отечественной медицине Г.А. Илизаровым, является классическим примером плодотворности практического применения в медицине закономерностей филогенетического развития опорных тканей, то есть результатом использования исторического метода в медицине. Ведь зрелая костная ткань лишена способности к интерстициальному росту, не может удлиняться, а растёт путем только аппозиционного роста. С помощью тракции в камбиальных элементах стромы удастся "разбудить" её потенции к интерстициальному, шаровидному росту, трансформирующемуся путем вытяжения в веретенообразный регенерат, и запустить весь процесс костеобразования с его филогенетически отправной точки.

В остеологии считается, что первичная ангиогенная оссификация представляет наиболее рациональную форму оссификации, возникает только при отсутствии значительного механического давления на клетки остеогенной бластемы, и что оссификацией такого рода обеспечивается первичное заживление костных переломов [576]. Энхондральное окостенение, повторяющее путь филогенетического развития костной ткани и начинающееся с первоначального образования соединительнотканых волокон и малодифференцированных тканей, постепенно заменяющихся более дифференцированными, считается в остеологии окольным путем образования кости, имеющим место при вторичном заживлении костных переломов.

По существу, репаративный остеогенез, относящийся к области медицины и патологии и повторяющий историю развития костной ткани в прямой последовательности, является рекапитуляционным процессом, подчиняющийся биогенетическому закону.

С позиций закономерностей развития костной ткани и репаративного остеогенеза через этапы энхондрального окостенения нетрудно заметить, что при хронической фтористой интоксикации остеогенез уклоняется в сторону развития менее дифференцированной костной ткани. Однако это нарушение остеогенеза происходит не

беспорядочно-анархически, а только в исторически очерченных рамках.

Эта ретроградная рекапитуляция, скатывание к филогенетически пройденным этапам развития опорных тканей и составляет, по нашему, общепатологическое содержание фтористой остеопатии.

В наших гистологических наблюдениях, созвучных данным литературы, эта рекапитуляция проявляется в развитии со стороны надкостницы гиперостозов благодаря сохранившимся здесь в большом количестве камбиальным элементам и повышенному содержанию грубоволокнистой, малодифференцированной соединительной ткани со свойственной этим элементам выраженностью пролиферативной способности. На рекапитуляцию указывала не только поднадкостнично выраженная как ни в каких других участках кости пролиферация периоста, но и возникновение фокусов хрящевой ткани в глубине кости. В кортикальном слое возвращение к более низшему уровню структурной организации демонстрируется спонгиозацией компакты, при которой компактная кость приобретает черты пластинчатой: истончается кортикальный слой вплоть до его исчезновения; остеонная структура сменяется на пластинчатую; возникают меньшей степени зрелости остеоны и появляются такие же, как и в надкостнице, фокусы хрящевой ткани; образуются в остеонной структуре волокнистые аргирофильные образования. Истончение пластинчатых структур в ламинарной и гаверсовой системах, уменьшение размеров балок и остеонов, сближенность линий смыкания замыкательных пластинок порой вплоть до слияния, нечеткость их контуров или даже потеря очертаний обусловлены отклонениями в качестве и количестве органического матрикса кости, а не усилением процесса резорбции, поскольку носят не локальный, а диффузный характер.

Таким образом, ретроградная рекапитуляция затрагивает различные этапы остеогенеза: остеонность сменяется на пластинчатость; компактная кость – на губчатую (спонгиозация); более зрелая кость – на менее зрелую; ангиогенный тип образования кости – на энхондральный и десмальный тип образования. Становится понятным причинность и неизбежность удлинения сроков консолидации переломов у рабочих алюминиевого завода [237].

На подобную же ретроградную рекапитуляцию указывают и описания характера остеогенеза при использовании лечебных доз фтори-

дов. Первоначально образующаяся кость – только пластинчатая и может содержать волокнистые структуры, которые лишь через несколько лет, как и у ребенка, превращаются в остеонную кость.

В организме различные отделы опорного скелета даже одного организма остановились в связи с функциональными потребностями на разных ступенях филогенетического развития и поэтому представлены различными видами тканей: волокнистой, хрящевой или костной. Естественно, что при фтористой остеопатии, понимаемой как ретроградное возвращение остеогенеза к менее совершенным стадиям развития, даже разные анатомические части одной кости могут демонстрировать различные гистологические проявления морфологической рекапитуляции. Межвидовые различия состояния опорного скелета приводят к еще большему разнообразию гистологических проявлений костного флюороза, что и обнаруживают публикации по флюорозу у человека, у сельскохозяйственных животных и при экспериментальных исследованиях.

В медицинской литературе проявление филогенетически древних черт организации обозначается понятием "атавистический". Поэтому для характеристики сущности фтористой остеопатии нами было использование понятие "атавистический остеогенез" [203], поскольку иные валентности определения нарушенного остеогенеза были уже заняты.

Трактовка фтористых костных изменений, данная А.П. Авцыным и А.А. Жаворонковым, а именно: атипизм вновь образованной кости, спонгиозация компакты, повышенное новообразование первоначально фиброзной кости, замещения костных балок остеοидной и соединительной тканью – однозначно указывает на переориентировку костной ремоделиации при воздействии фторидов на исторически более ранние стадии остеогенеза.

Но под понятие ретроградной рекапитуляции при патологии подпадает не только фтористая остеопатия. Фиброзные остеодистрофии и остеодисплазии, так подробно освещенные Н.С. Косинской [138], представляют классический пример ретроградной рекапитуляции, возвращение дифференцированной костной ткани к ткани и филогенетически первоначальной, будь то ситуации с видимой или неясной этиологией – гиперпаратиреоидная остеодистрофия (болезнь Реклингаузена; первичный, вторичный гиперпаратиреоз), деформи-

рующая остеодистрофия (болезнь Педжета) или фиброзные остеодисплазии.

Однотипная направленность изменений в сторону образования фиброзной ткани как при дистрофических, так и при диспластических процессах, объясняющаяся Н.С. Косинской ничего не объясняющими "... особенностями биологических процессов в костной ткани в физиологических и патологических условиях", непременно "... извращенной естественной перестройкой костной ткани", становится вполне понятной при трактовке этих состояний как рекапитуляционного процесса, направленного в сторону малодифференцированной, по А.В. Румянцеву, остеобластной мезенхимы. И хотя черты эмбриональности в состоянии костной ткани при фиброзных дистрофиях и дисплазиях не ускользнули от Н.С. Косинской, она не придала им значения сущностного. Более того, она предложила отказаться от определения "фиброзная" при описании остеодистрофий, видя в этом определении только гистологическую, а не содержательную, характеристику процесса. Естественно, что многочисленность видов соединительной ткани по ходу её филогенетического развития приводит к сочетанию фиброволокнистой перерожденной костной ткани с тканями другими, более дифференцированными, чем первичная кость, но менее дифференцированными, чем кость остеонная. В связи со стадийностью процесса рекапитуляции при фиброзных дисплазиях и дистрофиях костная ткань возможно не всегда может быть гистологически охарактеризована как "фиброзная", но содержание процесса этим определением раскрывается полностью.

В литературе нам встретилось описание костной ткани при акромегалии, характеризующейся развитием остеопороза, наличием хряща в кортикальных структурах и повышением содержания в кости коллагена II типа – маркера хрящевой ткани – до 7% [364].

Предположение о фенотипической реверсии остеобластных структур как возможном механизме фтористой и фиброзных остеопатий находит подтверждение и в других формах патологии.

Так, выявился факт возрастного переключения хондроцитов с синтеза свойственного им коллагена II типа на синтез эмбрионального коллагена I типа. Такая же ситуация наблюдается при развитии первичного (идиопатического) деформирующего остеоартроза [147, 188, 411].

Реверсия фенотипа остеогенных клеток имеет место и при несовершенном остеогенезе. Исследование коллагена в культурах фибробластов этих больных выявило значительное повышение коллагена III типа и снижение коллагена I типа по сравнению с нормой. Пониженный синтез коллагена I типа в костях, содержащих в основном этот тип коллагена, и определяет изменения механических свойств кости [535].

Кость действительно ограничена в формах проявления своей патологии, однако не из-за способности, как полагают Б.Л. Риггз и Л.Д. Мелтон III, реагировать преимущественно уменьшением костной массы, а по причине наличия у костной ткани только единственного пути для разития патологии, предначертанного её филогенетическим развитием.

Таким образом костная ткань, несмотря на только ей свойственную минерализацию органических компонентов внеклеточного матрикса, повторяет присущие соединительной ткани основополагающие её свойства – иерархическую подчиненность между образующими её структурами, морфогенетическую функцию коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, принцип двойной антагонистической регуляции функций, подчиненность регенераторной способности биогенетическому закону и развитие ретроградной рекапитуляции при заболеваниях.

Хотя доля коллагена в обеспечении механической прочности кости значительно уступает минеральной составляющей, именно взаимодействия между коллагеном и минеральным веществом придают последнему свойства быть механической опорой. Нарушение качества органической составляющей приводит непременно к ослаблению прочностных характеристик кости, не компенсируемых гиперминерализацией.

Многочисленные в литературе примеры ретроградной рекапитуляции при заболеваниях, которые можно трактовать как клинические эквиваленты некогда пройденных далёкими предками путей развития, собственные клинические наблюдения по развитию хронической почечной недостаточности [198] и хронической фтористой интоксикации дают нам основание трактовать ретроградную рекапитуляцию типовым патологическим процессом и считать, что не только онтогенез, но и патогенез повторяют филогенез [206].



Однако затруднения гистологии по оценке регенераторной способности соединительной ткани, устаревшие представления о мезенхиме, о соотношении её с соединительной тканью, а потому и о гистогенезе в целом сказываются на изучении сущности процесса remodelирования костной ткани как феномена её регенераторной способности.

## **Глава 4. СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У РАБОТНИКОВ АЛЮМИНИЕВОГО ПРОИЗВОДСТВА ПО ДАННЫМ ККТ-, DXA-ДЕНСИТОМЕТРИЙ Th<sub>12</sub>-L<sub>4</sub> И DTX-200-ДЕНСИТОМЕТРИИ КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ**

Материалом для сообщения явились данные, полученные при консультативном приёме мужчин в возрасте  $\leq 60$  лет, работающих или работавших на основных профессиях по выплавке алюминия на Новокузнецком алюминиевом заводе. Информация была получена из их медицинских карт амбулаторного больного общей сети; данных периодических медицинских осмотров; копий трудовых книжек; аттестаций рабочих мест; выписок обследований в Новокузнецком городском центре профпатологии ГБУЗ КО "Новокузнецкая городская клиническая больница №1" или в клинике Новокузнецкого НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН (НИИ КППЗ СО РАМН); оригиналов данных инструментальных методов количественного определения МПКТ – количественной компьютерной томографии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> (ККТ-денситометрия; денситометр Siemens Somatom Sensation 40-срезовый; Германия, 2006 год); двухэнергетической рентгеновской костной абсорбциометрии (DXA-денситометрия; денситометр серия Discovery, модель W (S/N86961), США, Hologic, 2012 год); моноэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DTX-200-денситометрия; денситометр OSTEOMETER DTX-200; США, 2002 год.); Rg-графии костей предплечий и голени с алюминиевым (AL) клином-эталонном с фотоденситометрическим преобразованием показателей плотностей середины диафиза лучевой кости (СДЛК), дистального метафиза лучевой кости (ДМЛК) и проксимального метафиза большеберцовой кости (ПМББК) в высоту ступеньки этого клина.

Диапазоны значений T-score МПКТ (BMD) Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>, находящиеся в интервале  $>-1,0$ – $<1,0SD$ , использовали для характеристики состояния минеральной плотности костной ткани (МПКТ) как нормального; в интервале  $>-2,5$ – $\leq -1,0SD$  – как остеопенического и при  $\leq -2,5SD$  – как остеопороза. Повышение МПКТ оценивали как остеосклероз при значения T-score в интервале  $\geq 1,0$ – $<2,5SD$ ; а при значения в  $\geq 2,5SD$  – как диаметрально противоположное остеопорозу – как остеопетроз, вкладывая в это понятие лишь инструментальное, но не нозологическое содержание. В заключениях этих исследований указывались

значения T- и Z-критериев (эти понятия будут использоваться как синонимы T-score и Z-score соответственно)

Статистическая обработка данных проводилась программой SPSS, Versia 19,0 (лицензия № 20101223-1). Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

#### 4.1. Результаты ККТ-денситометрии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>, DX-200-денситометрии костей предплечья и традиционной Rg-денситометрии трубчатых костей предплечий и голени

ККТ-денситометрия Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> выполнена у 69 мужчин. Значение T- и Z-критериев определялись у пациентов любого возраста. Распределение возраста и стажа среди обследованных представлено на рис. 4.1 и 4.2; распределение значений T-критерия и структуры МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> – на рис. 4.3 и 4.4, а возрастная и стажевая характеристика групп с разной МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по T-критерию – в таблицах 4.1 и 4.2.

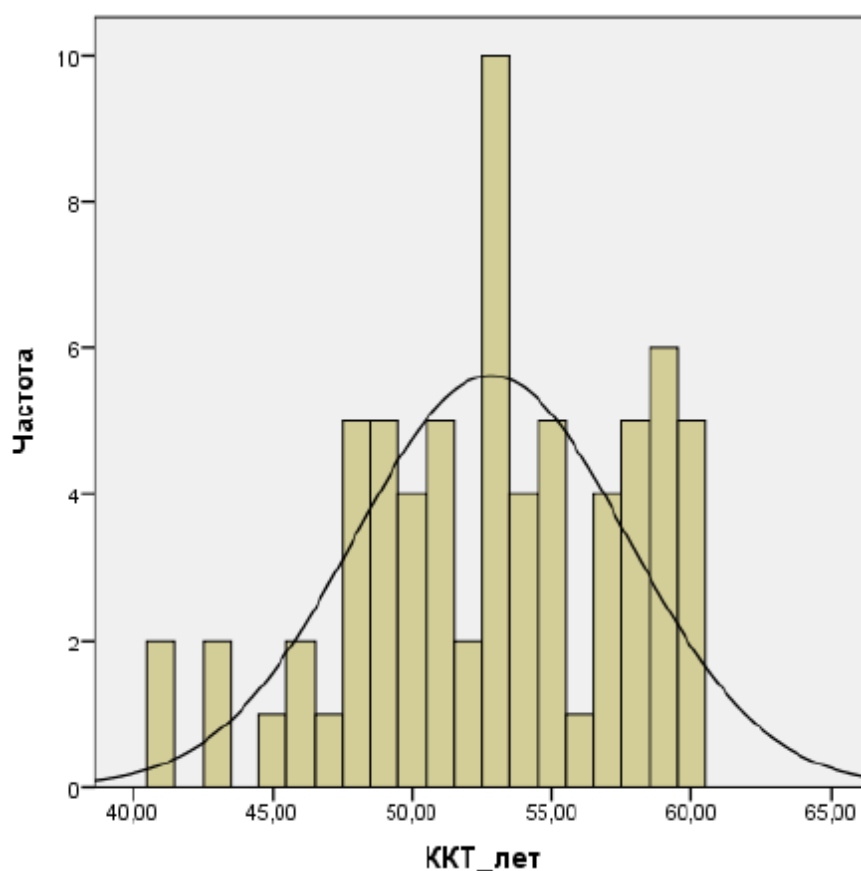


Рис. 4.1. Распределение возраста у обследованных ККТ-денситометрией Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>.

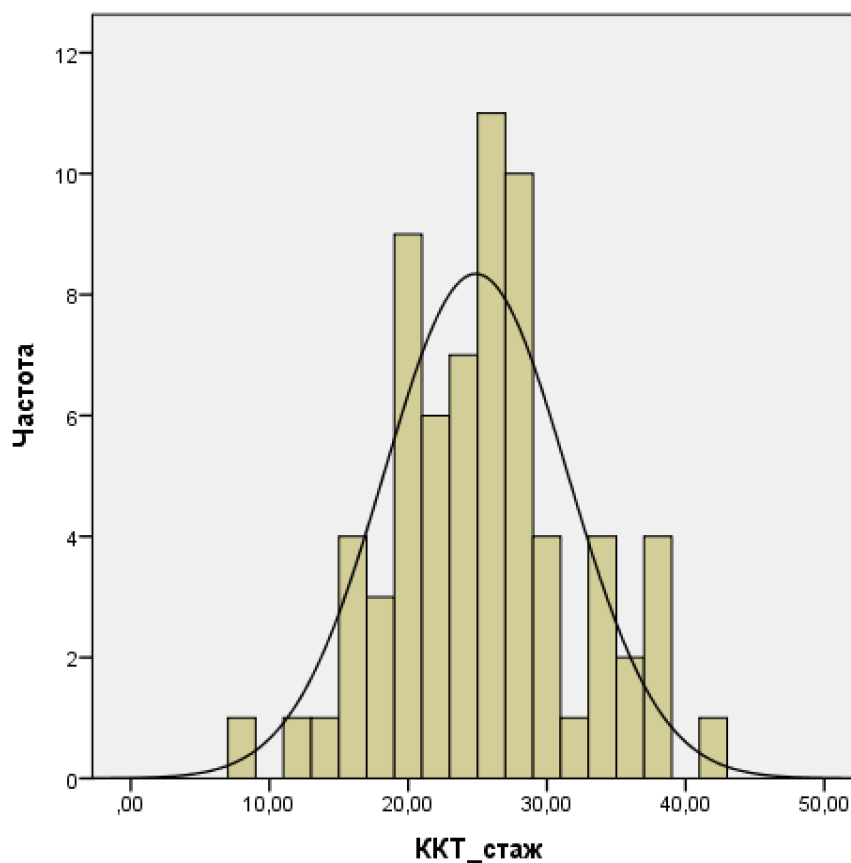


Рис. 4.2. Распределение стажа у обследованных ККТ-денситометрией  $Th_{12}-L_2$ .

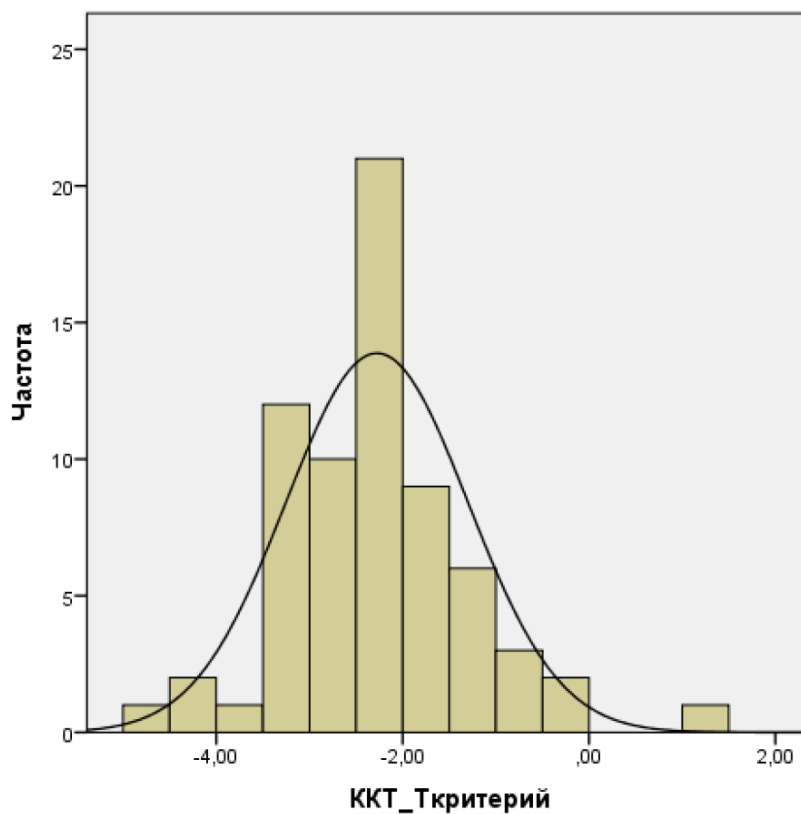


Рис. 4.3. Распределение значений Т-критерия при ККТ-денситометрии  $Th_{12}-L_2$ .

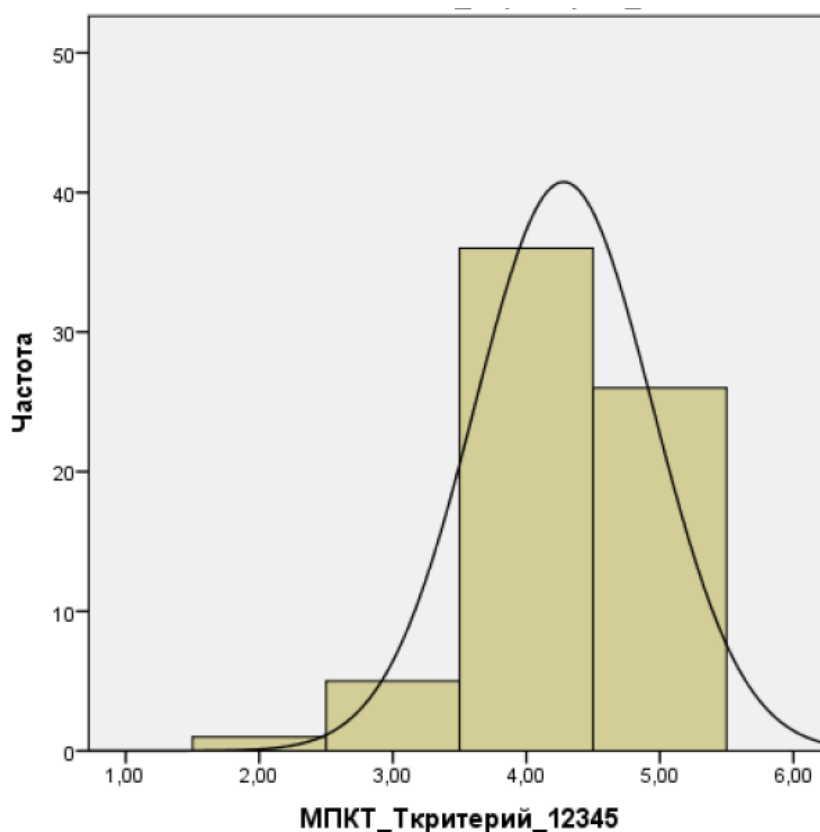


Рис. 4.4. Структура МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по Т-критерию: 1 – остеопетроз; 2 – остеосклероз; 3 – нормальная плотность; 4 – остеопения; 5 – остеопороз.

Таблица 4.1. Возрастные характеристики (лет) в группах с разной МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по Т-критерию при ККТ-денситометрии (n = 69).

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Т-критерию	Частота случаев (и %)	Средний возраст±SD	Ме-диана	Диапазоны 95% доверительного интервала	Диапазоны возраста в группе
остеосклероз	1 (1,5)	50,00	–	–	–
норма	5 (7,2)	55,60±3,51	56,00	51,24-59,95	50,0-59,0
остеопения	33 (47,8)	52,31±5,60	53,00	50,29-54,33	41,0-60,0
остеопороз	30 (43,5)	53,14±3,85	53,00	51,65-54,63	45,0-59,0

Таблица 4.2. Стажевые характеристики (лет) в группах с разной МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по Т-критерию при ККТ-денситометрии (n = 69).

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Т-критерию	Частота случаев (и %)	Средний стаж±SD	Ме-диана	Диапазоны 95% доверительного интервала	Диапазоны стажа в группе
остеосклероз	1 (1,5)	28,00	–	–	–
норма	5 (7,2)	29,80±3,56	30,00	25,3-34,22	26,0-35,0
остеопения	33 (47,8)	25,13±6,89	25,00	22,64-27,61	11,0-41,0
остеопороз	30 (43,5)	23,61±6,31	23,00	21,16-26,05	8,0-37,0

Таким образом, более 90% обследованных по T-критерию оказались в группах с остеопенией или остеопорозом. 2-3-летние межгрупповые различия не могли быть причиной нарушения МПКТ, тем более, что показатели возраста и стажа в группах с остеопенией и остеопорозом были ниже таковых в группе пациентов с нормальной плотностью.

Наибольшая ассоциация показателей значений T-критерия и возраста выражалась уравнением кубической регрессии с коэффициентом детерминации (R-квадрат) всего в 0,033, свидетельствуя об отсутствии достоверной связи между анализируемыми факторами. Такая же зависимость, а точнее – отсутствие таковой, существовала между значениями T-критерия и стажа: в кубической регрессии этой ассоциации коэффициент детерминации (R-квадрат) имел значение 0,038, то есть коэффициент корреляции ( $r$ ) составлял всего 0,21

Распределение значений Z-критерия и структуры МПКТ  $Th_{12}$ - $L_2$  по нему представлены на рис. 4.5 и 4.6, а возрастные и стажевые характеристика групп с разной МПКТ  $Th_{12}$ - $L_2$  по нему же – в таблицах 4.3 и 4.4.

Таблица 4.3. Возрастные характеристики (лет) в группах с разной МПКТ  $Th_{12}$ - $L_2$  по Z-критерию при ККТ-денситометрии ( $n = 69$ ).

Группы с разной МПКТ $Th_{12}$ - $L_2$ по Z-критерию	Частота случаев (и %)	Средний возраст $\pm$ SD	Медиана	Диапазоны 95% доверительного интервала	Диапазоны возраста в группе
остеопетроз	1 (1,5)	50,00	–	–	
остеосклероз	4 (5,8)	57,25 $\pm$ 2,06	57,50	53,97-60,53	55,0-59,0
норма	50 (72,4)	52,40 $\pm$ 5,07	52,50	50,60-53,48	41,0-60,0
остеопения	14 (20,3)	52,31 $\pm$ 3,25	53,00	50,34-54,27	45,0-58,0

Значительный разброс значений стажа и возраста внутри каждой из групп с разной МПКТ по Z-критерию, так же, как и в случаях оценки МПКТ по T-критерию, не давал оснований к непосредственным выводам о связи убыли МПКТ с этими факторами. Регрессионные связи значений Z-критерия с возрастом и стажем, также как и для T-критерия – кубические, имели значения коэффициентов детерминации (R-квадрат) в 0,075 и 0,082, явно недостаточные для заключения об их причинно-следственном характере.

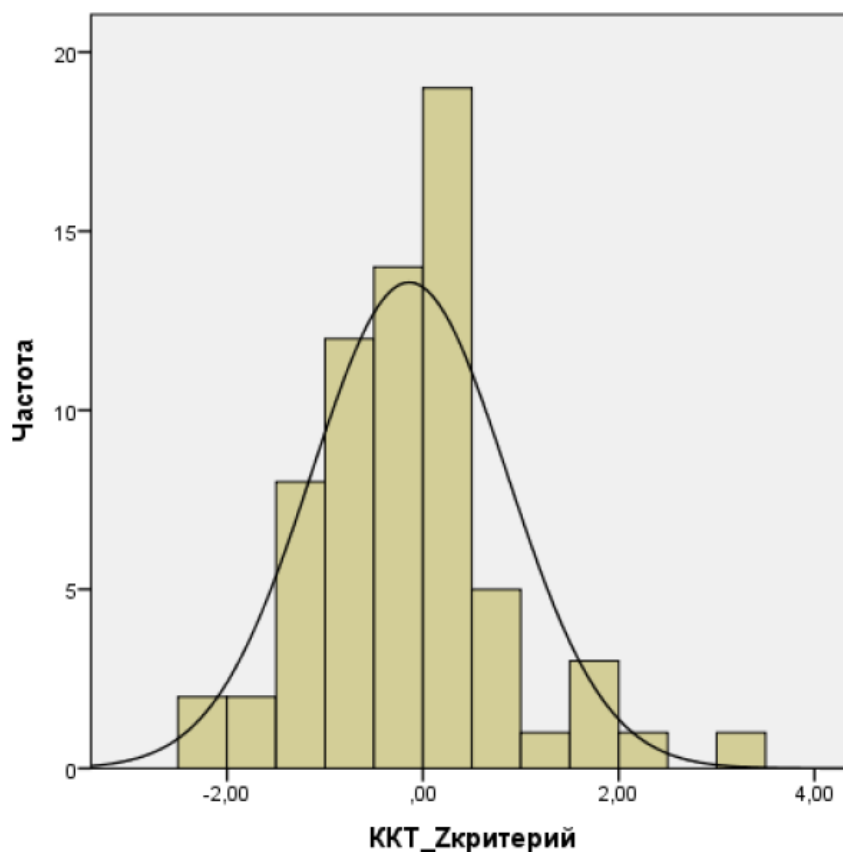


Рис. 4.5. Распределение значений Z-критерия при ККТ-денситометрии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>.

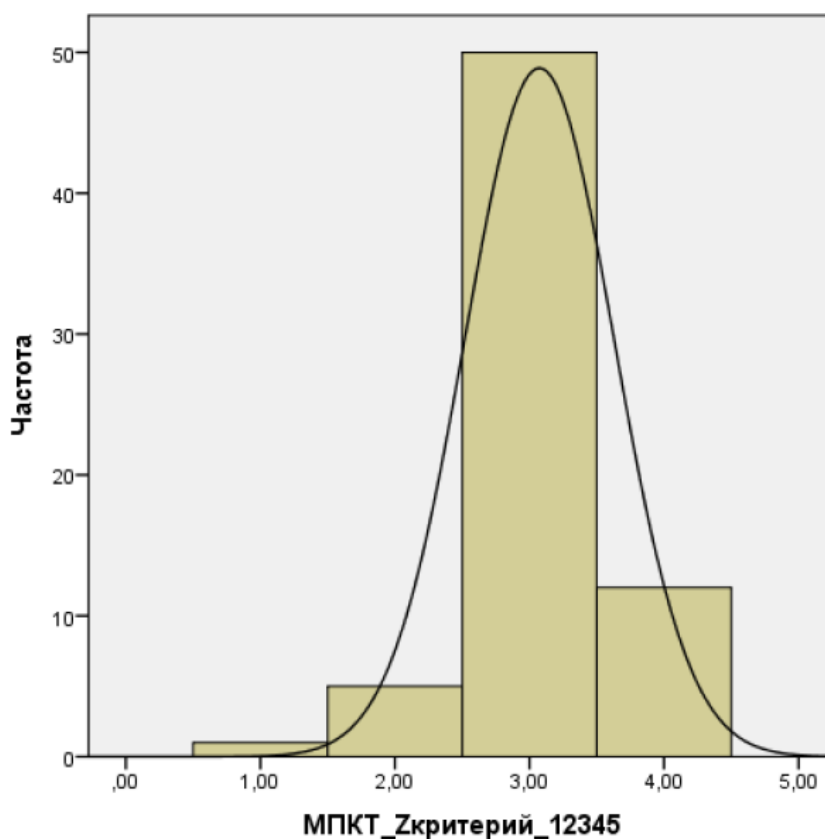


Рис. 4.6. Структура МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по Z-критерию: 1 – остеопетроз; 2 – остеосклероз; 3 – нормальная плотность; 4 – остеопения; 5 – остеопороз.

Таблица 4.4. Стажевые характеристики (лет) в группах с разной МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по Z-критерию при ККТ-денситометрии (n = 69).

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Z-критерию	Частота случаев (и %)	Средний стаж±SD	Медиана	Диапазоны 95% доверительного интервала	Диапазоны стажа в группе
остеопетроз	1 (1,5)	50,00	–	–	
остеосклероз	4 (5,8)	29,75±3,86	29,00	23,60-35,90	26,0-35,0
норма	50 (72,4)	24,46±6,31	23,50	22,67-26,25	11,0-41,0
остеопения	14 (20,3)	22,23±6,53	24,00	18,28-26,18	8,0-34,0

Сопряженность частот групп с разной МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по T- и Z-критериям (табл. 4.5) указывала на значительное смещение МПКТ по Z-критерию в сторону нормального состояния костной ткани и остеосклероза.

Таблица 4.5. Соотношение частот МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по T- и Z-критериям при ККТ-денситометрии.

Кол-во случаев в группах по T-критерию	Количество случаев (и %) в группах по Z-критерию				Итого: n (и %)
	остеопетроз	остеосклероз	норма	остеопения	
остеосклероз	1	–	–	–	1 (1,5)
норма	–	3	2	–	5 (7,2)
остеопения	–	1	30	2	33 (47,8)
остеопороз	-	-	18	12	30 (43,5)
Итого	1 (1,5)	4 (5,8)	50 (72,4)	14 (20,3)	69 (100,0)

У всех пациентов был исключен вторичный остеопороз при ревматических, генетических заболеваниях, патологии желудочно-кишечного тракта и печени, почек, болезнях крови и эндокринной системы (гиперпаратиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм, тиреотоксикоз, сахарный диабет)<sup>1</sup>.

Особенностью оценки МПКТ по Z-критерию является обнаружение остеосклеротического эффекта фторидов – у 7,4% обследованных на фоне тенденции к выраженной убыли МПКТ по отношению к пиковому её уровню. Поэтому доля случаев МПКТ ниже возрастной нормы была выявлена всего в 20,3% случаев.

<sup>1</sup>Пользуясь возможностью, выражаю признательность Т.П. Маклаковой – доктору меднаук профессору кафедры эндокринологии Новокузнецкого ГИУВ за целенаправленное обследование пациентов.



Ещё зрелый, а не пожилой возраст работников, отсутствие у них общесоматической и эндокринной патологии как возможной причины остеопатического состояния грудных и поясничных позвонков в сочетании с данными литературы об остеопеническом действии фторидов не позволяли говорить о спорадическом развитии у обследованных остеопении в целом как не имеющей никакой связи с вредным факторам алюминиевого производства. Однако отбор лиц для ККТ-денситометрии по обращаемости не позволил определиться ни с распространенностью остеопатии у работников алюминиевого завода, ни с продолжительностью вредного стажа, ей предшествующего. Информативным явились бы пролонгированные (лонгитудинальные) динамические определения её, начиная с исследований в доконтактном периоде.

Исходя из представлений о системном характере остеопении при хронической фтористой интоксикации проверена содружественность (сопряженность) показателей МПКТ  $Th_{12-L_2}$  по ККТ-денситометрии с таковыми по ДТХ-200-денситометрии костей предплечья.

Соотношение частот групп с разной МПКТ по Т-критерию в 40 случаях в течение одного года выполненных ККТ- и ДТХ-200-денситометрий представлено в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Частоты групп с разной МПКТ по Т-критерию при ККТ- и ДТХ-200-денситометриям при одновременном проведении обследований.

Группы с разной МПКТ $Th_{12-L_2}$ по Т-критерию при ККТ-денситометрии	Количество случаев (и %) в группах с разной МПКТ по Т-критерию в костях предплечий по ДТХ-200-денситометрии				Итого: n (и %)
	остеосклероз	норма	остеопения	остеопороз	
остеосклероз	–	1	–	–	1 (2,5)
норма	1	1	–	–	2 (5,0)
остеопения	1	10	10	-	21 (52,5)
остеопороз	–	5	9	2	16 (40,0)
Итого	2 (5,0)	17 (42,5)	19 (47,5)	2 (5,0)	40 (100,0)

Из 37 случаев остеопении в целом она была распознана в 21-м (56,7%), указывая на низкую чувствительность ДТХ-200-обследования лучевой кости относительно предсказания развития остеопении в  $Th_{12-L_2}$ . Можно сделать предположение, что в остальных 43,3% случаях остеопений в позвонках она носила локальный характер, поражая только аксиальный скелет.

Это предположение проверено дополнением к сравнительному исследованию ещё 17 случаев DX-200-обследований, выполненных за  $\pm 1$  год до ККТ-исследования (таб. 4.7). Считали, что в течение  $\pm 2$  года изменения в костной ткани не скажутся на показателях её минеральной плотности. Оказалось, что из 51 случае остеопений в целом она была распознана в 31-м (68,5%). Расширение группы сравнение за счет присоединения ещё 12 случаев DX-200-денситометрий (табл. 4.8), выполненных за  $\pm 2$  года до ККТ-денситометрии, при котором (расширении) практически все случаи последнего исследования имели DX-200-сопровождение, к повышению чувствительности DX-200-исследования к остеопении в Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> не привело – она составила 62,9% – 39 из 62 случаев.

Таблица 4.7. Частоты групп с разной МПКТ по Т-критерию при ККТ- и DX-200-денситометрий при интервале между обследованиями в  $\pm 1$  год.

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Т-критерию при ККТ-денситометрии	Количество случаев (и %) в группах с разной МПКТ по Т-критерию в костях предплечий по DX-200-денситометрии				Итого: n (и %)
	остео-склероз	норма	остео-пения	остео-пороз	
остео-склероз	–	1	0	0	1 (1,8)
норма	1	1	–	–	2 (3,7)
остео-пения	1	13	14	1	29 (53,7)
остео-пороз	–	6	13	3	22 (40,7)
Итого	2 (3,7)	21 (38,9)	27 (50,0)	4 (7,4)	54 (100,0)

Таблица 4.8. Частоты групп с разной МПКТ по Т-критерию при ККТ- и DX-200-денситометрий при интервале между обследованиями в  $\pm 2$  года.

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Т-критерию при ККТ-денситометрии	Количество случаев (и %) в группах с разной МПКТ по Т-критерию в костях предплечий по DX-200-денситометрии				Итого: n (и %)
	остео-склероз	норма	остео-пения	остео-пороз	
остео-склероз	–	1	–	–	1 (1,5)
норма	1	2	–	–	3 (4,5)
остео-пения	1	15	14	1	31 (47,0)
остео-пороз	–	7	21	3	31 (47,0)
Итого	2 (3,0)	25 (38,0)	35(53,0)	4 (6,0)	66 (100,0)

Чувствительность, а точнее – предикторность ДТХ-200-денситометрии убыли МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>, проверенная аналогичным сравнением её Z-критерия с таковым при ККТ-денситометрии в интервале между этими обследованиями в  $\pm 2$  года (табл. 4.9), составила 69,2%, то есть 9 случаев из 13.

Таблица 4.9. Частоты групп с разной МПКТ по Z-критерию при ККТ- и ДТХ-200-денситометрии при одновременно проведении обследований.

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Z-критерию при ККТ-денситометрии	Количество случаев (и %) в группах с разной МПКТ по Z-критерию в костях предплечий по ДТХ-200-денситометрии					Итого: n (и %)
	остео-петроз	остео-склероз	норма	остео-пения	остео-пороз	
остеопетроз	–	–	1	–	–	1 (1,5)
остеосклероз	–	2	2	–	–	4 (6,0)
норма	1	14	23	11	–	49 (73,0)
остеопения	–	–	4	8	1	13 (19,5)
Итого	1 (1,5)	16 (24,0)	30 (45,0)	19 (28,0)	1 (1,5)	67 (100,0)

Итак, получено, что ДТХ-200-денситометрия костей предплечья выявляет убыль МПКТ в 57,0-68,0% случаев, и, вероятно, тогда, когда остеопения выходит за пределы аксиального скелета и становится генерализованной. Конечно, предикторность показателей ДТХ-200 снижения МПКТ позвонков завышена, поскольку ККТ-денситометрия выполнялась у мужчины при выявлении у них снижения МПКТ предплечья. Среди 357 мужчин, у которых ДТХ-200-денситометрия была скрининговым исследованием, МПКТ была повышенной у 32 (9,0%), нормальной – у 148 (41,4%), в пределах остеопении – у 130 (36,4%) и соответствовала остеопорозу – у 47 (13,2%) мужчин. То есть, ~ у 50,0% МПКТ предплечий оказалась сниженной.

Изменения МПКТ по ККТ-денситометрии (остеопения и остеопороз) дали возможность определить предикторность этих состояний Rg-графическими показателями плотностей СДЛК, ДМЛК и ПМББК, выраженных в мм ступеньки А1 клина-эталона. В клинике НИИ КППЗ СО РАМН, располагающей 20-ступенчатым АЛ клином-эталонном и обеспечивающей по Кемеровской области экспертизу связи флюороза с профессией только по остеосклеротическим показателям, верхними критериями нормальной плотности костной ткани считаются значения для СДЛК –  $\leq 12,0$ , для ДМЛК –  $\leq 10,0$  и для ПМББК –  $\leq 18,0$  мм ступени АЛ клина [127] (рис.1.1). Поскольку

остеопения признаком ХФИ не рассматривалась и не изучалась, нижняя граница нормальных значений для указанных отделов костей отсутствует.

ККТ-денситометрия Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> и Rg-графия костей голеней и предплечий с А1 клином-эталонном с интервалом между ними в ± 2 года были проведены в 57 случаях (таблица 4.10).

Значительный разброс показателей клина-эталона в каждом отделе трубчатых костей, при котором они оказывались принадлежащими к разным состояниям МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>, позволил ориентироваться только на значения, патогномонично ассоциирующимися с остеопенией в МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>.

Таблица 4.10. Показатели А1 клина-эталона (мм) при Rg-графии трубчатых костей с разной МПКТ Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> при ККТ-денситометрии в интервале ±2 года

Группы с разной МПКТ Th <sub>12</sub> -L <sub>2</sub> по Т-критерию при ККТ-денситометрии	Диапазоны значения А1 клина-эталона в разных отделах трубчатых костей и кол-во случаев (n)		
	СДЛК	ДМЛК	ПМББК
нормальная плотность	11,0-11,5 (4)	7,25-9,00 (4)	17,25-19,00 (4)
остеопения	10,25-12,8 (29)	7,00-9,00 (28)	16,25-20,00(28)
остеопороз	10,0-13,0 (24)	6,00-8,50 (22)	15,00-21,00(24)
Итого	57	54	56

Таковыми оказались значения для СДЛК – ≤10,00, для ДМЛК – ≤7,00 и для ПМББК – ≤17,00 мм А1 клина. Этим критерия отвечали 2 случая в СДЛК, 13 случаев в ДМЛК и 17 случаев в ПМББК. Однако одномоментное существование во всех отделах трубчатых костей минеральной плотности, отвечавших указанным критериям, имело место только в 1 наблюдении, из чего можно сделать вывод о неравномерном развитии остеопении по отделам трубчатого скелета. В представленных наблюдениях она с бóльшей частотой развивалась в костях голеней (возможно в связи с исследованием губчатого их участка), чем предплечий, а в последних – с большей частотой также в губчатой их части, чем в компактной.

По аналогии с интерпретацией результатов DTX-200-обследований можно сделать вывод, что в случаях снижения МПКТ по данным Rg-графического обследования патогномонично ассоциирующихся с остеопенией или остеопорозом в Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по ККТ-денситометрии имеется генерализация убыли МПКТ с распространением на трубчатые кости. Однако чувствительность Rg-методики крайне низка: для СДЛК – 2 случая из 57 (3,5%); для ДМЛК – 13 из

50 (26,0%) и для ПМББК – 17 случаев из 52 (33,3%). В связи с низкой чувствительностью к выявлению остеопенического состояния напрашивается вывод о неоправданности в настоящее время использования Rg-денситометрии с применением клинов-эталонов для оценки МПКТ, какой бы чувствительностью ни обладали фотоэкспонетры. Альтернативной этому исследованию может быть DXA-денситометрия, обладающая намного бóльшей чувствительностью и стандартизованной к половым и возрастным составляющим.

#### **4.2. Результаты DXA-денситометрии L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> и сравнительная их оценка с данными ККТ-денситометрии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>**

DXA-денситометрия L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> была выполнена у 40 мужчин. Распределение возраста и стажа у обследованных представлено на рис. 4.7 и 4.8.

Возрастная и стажевая структуры этого контингента в сравнении с таковыми у мужчин, обследованных ККТ-денситометрией (рис. 4.1 и 4.2), не имели статистически достоверных различий: одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова между средними значениями возраста в группах с ККТ-денситометрией в 52,83 (при  $\pm SD=4,90$  и при  $\pm m=0,59$ ) лет и с DXA-денситометрией в 49,50 (при  $\pm SD=4,16$  и при  $\pm m=0,66$ ) лет имел значение 0,801, а между средними значениями стажа в группах с ККТ-денситометрией в 24,87 (при  $\pm SD=6,6$  и при  $\pm m=0,79$ ) лет и с DXA-денситометрией в 23,22 (при  $\pm SD=7,0$  и при  $\pm m=1,11$ ) лет имел значение 0,790 при уровне значимости  $\leq 0,05$ .

Распределение значений Z-критерия и структуры МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> по нему представлены на рис. 4.9 и 4.10, а возрастные и стажевые характеристика групп с разной МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> тоже по нему – в таблицах 4.11 и 4.12. Изложение начинается с Z-критерия потому, что его значения определились у обследованных безотносительно к их возрасту.

Структуры состояний МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> при DXA-денситометрии по Z-критерию с возрастными и стажевыми характеристиками представлены в таблицах 4.11 и 4.12. Сопоставление структуры состояний МПКТ по DXA- и ККТ-денситометриями указывало на значительно меньшую частоту выявления остеопороза и остеопении – 32,5% слу-

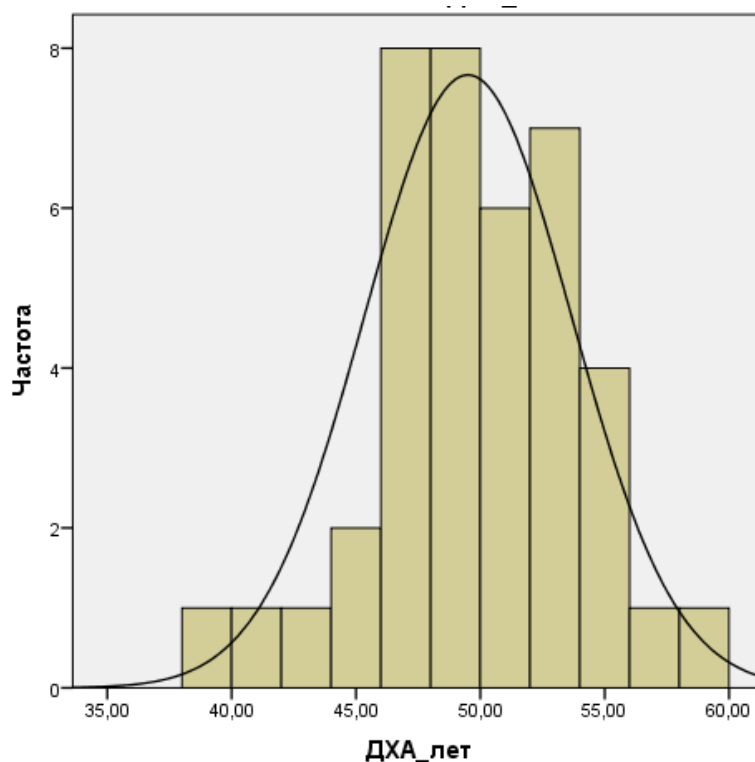


Рис. 4.7. Распределение возраста у обследованных ДХА-денситометрией L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

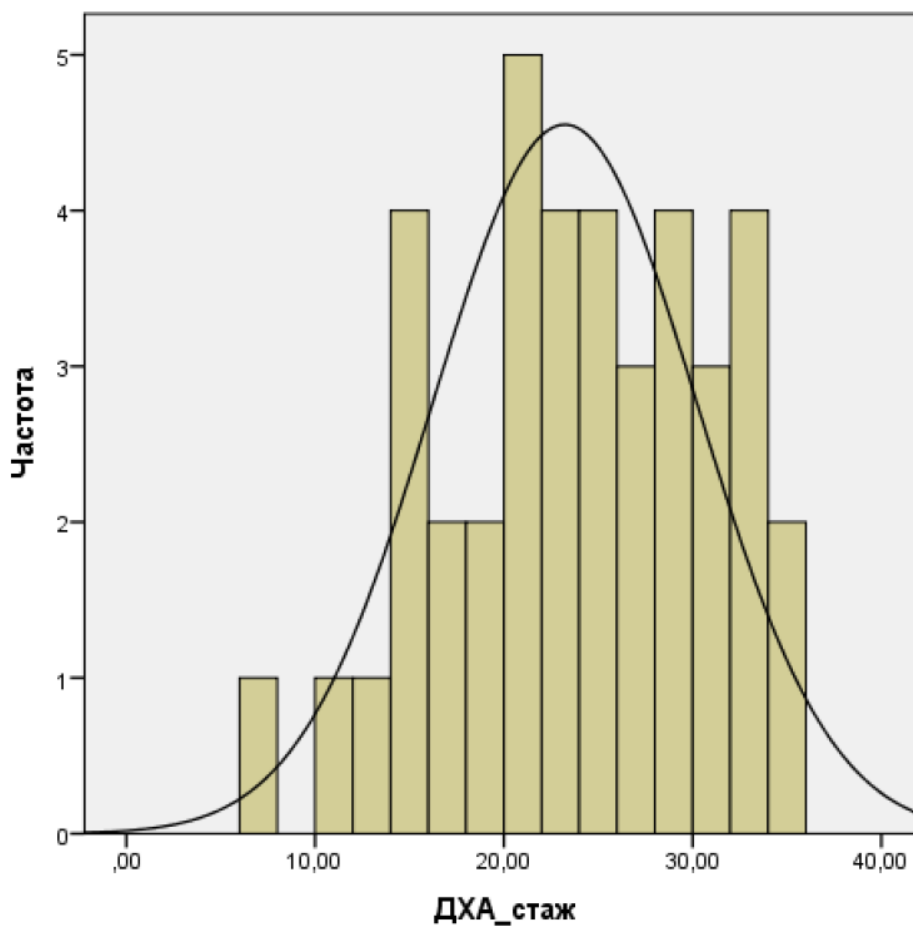


Рис. 4.8. Распределение стажа у обследованных ДХА-денситометрией L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

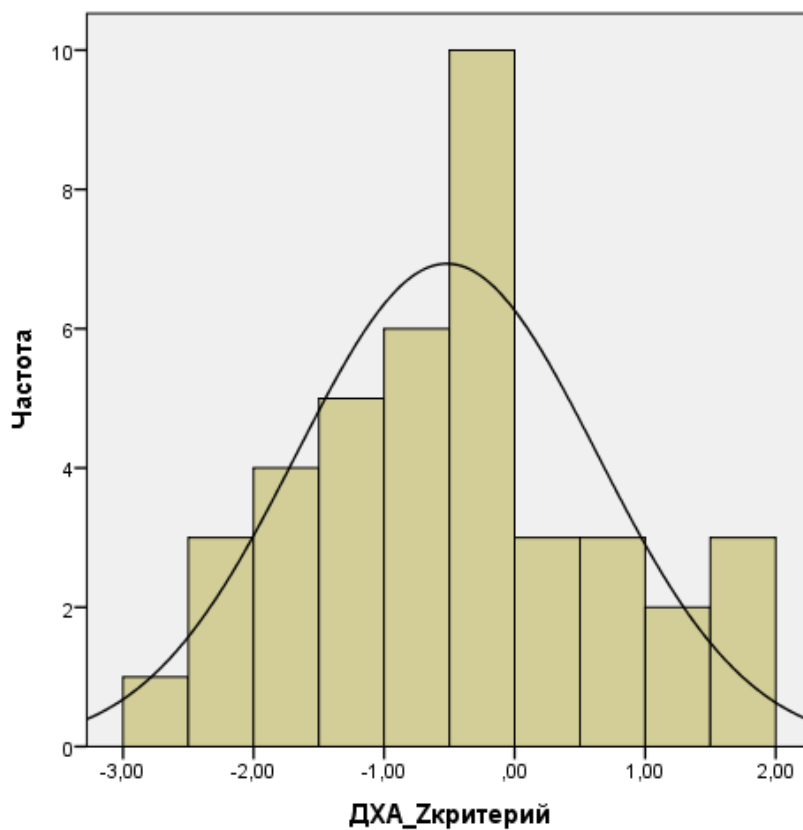


Рис. 4.9. Распределение значений Z-критерия при ДХА-денситометрией L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>.

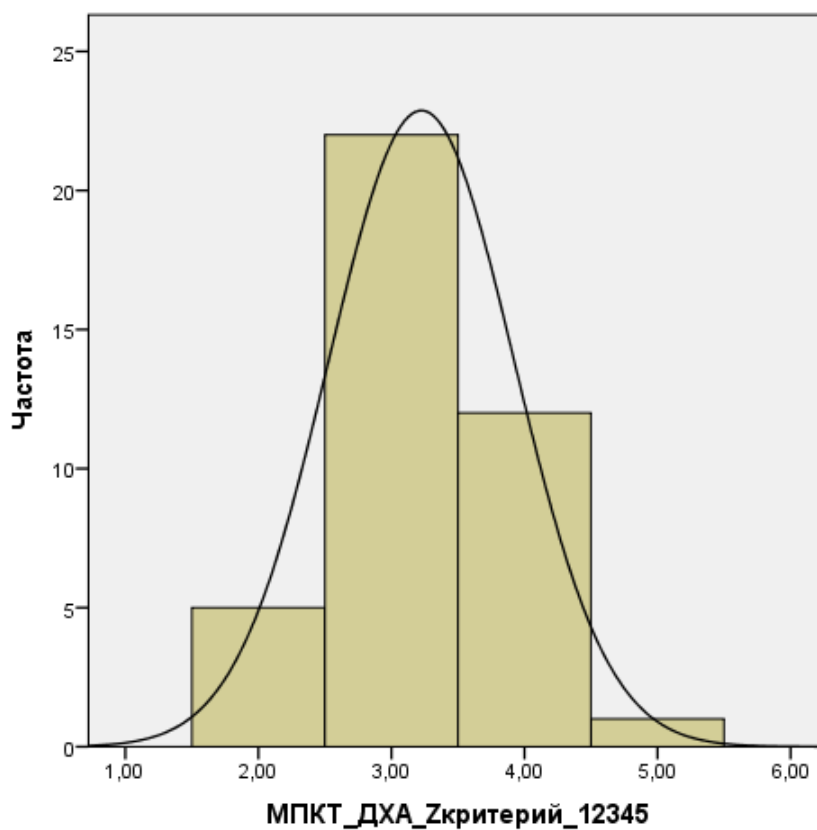


Рис. 4.10. Структура МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4.2</sub> по Z-критерию: 1 – остеопетроз; 2 – остеосклероз; 3 – нормальная плотность; 4 – остеопения; 5 – остеопороз.

Таблица 4.11. Возрастные характеристики в группах с разной МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> по Z-критерию при DXA-денситометрии (n = 40)

Группы с разной МПКТ L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> по Z-критерию при DXA-денситометрии	Частота случаев (и %)	Средний возраст ±SD	Ме-диана	Диапазоны 95% доверительного интервала	Диапазоны возраста в группе
остеосклероз	5 (12,5)	52,40±5,23	52,00	45,91-58,89	46,0-59,0
норма	22 (55,0)	49,35±4,39	50,00	47,29-51,26	39,0-55,0
остеопения	12 (30,0)	48,54±2,76	48,00	46,87-50,20	45,0-54,0
остеопороз	1 (2,5)	50,00	–	–	50,00

Таблица 4.12. Стажевые характеристики в группах с разной МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> по Z-критерию при первичной DXA-денситометрии (n = 40)

Группы с разной МПКТ L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> по Z-критерию при DXA-денситометрии	Частота случаев (и %)	Средний стаж±SD	Ме-диана	Диапазоны 95% доверительного интервала	Диапазоны стажа в группе
остеосклероз	5 (12,5)	28,80±8,01	32,00	18,85-38,75	15,0-35,0
норма	22 (55,0)	22,27±6,63	22,00	19,33-25,21	7,0-35,0
остеопения	12 (30,0)	21,54±6,75	22,00	17,46-25,62	11,0-30,0
остеопороз	1 (2,5)	30,00		–	30,00

чаев против 92,7% соответственно ( $\chi^2=45,17$ ; d.f=3; p <0,000...). Такое существенное различие могло быть связано с некоторой возрастной и стажевой разнородностью обследованных контингентов, которая была статистически недостоверной.

Корреляционная связь значений возраста, стажа и Z-критерия не была причинно-следственной: R-квадрат кубической регрессии имел значения 0,19 и 0,12 соответственно.

Из 40 случаев DXA-денситометрий L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> 25 мужчин имели возраст ≥50 лет, и МПКТ оценена у них по T-критерию. В этих случаях структура состояний МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> представлена на рис.4.11, а у 45 мужчин того же возраста из группы ККТ-денситометрии Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub> по этому же критерию – на рис.4.12.

Частоты разной МПКТ позвонков по T-критерию – "остеосклероз/нормальная плотность/остеопения/остеопороз", – представленных при DXA-денситометрии как "3/7/10/2" и при ККТ – как "1/5/20/19", имели достоверную степень различия ( $\chi^2=11,94$ ; d.f=3; p <0,001).



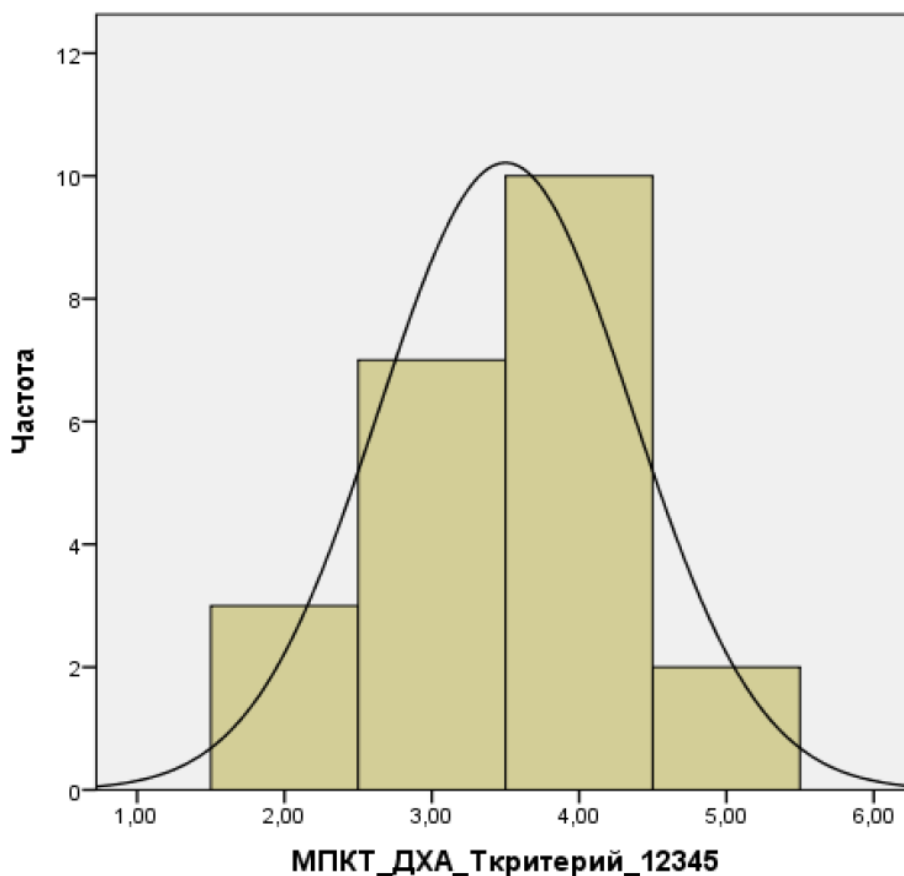


Рис. 4.11. Структура МПКТ L<sub>1</sub>-L<sub>4.2</sub> по Т-критерию у мужчин в возрасте ≥50 лет: 1 – остеопетроз; 2 – остеосклероз; 3 – нормальное состояние; 4 – остеопения; 5 – остеопороз.

В 11 случаях в течение одного года были выполнены ККТ- и DXA-денситометрии. Дублирование исследований произошло по причине выполнения одновременно DXA-денситометрии L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> с традиционной Rg-денситометрией трубчатых костей предплечий и голени, на которую были направлены эти пациенты с выполненной уже ККТ-денситометрией Th<sub>12</sub>-L<sub>2</sub>. Поскольку возраст в этой группе обследованных был в диапазоне 47-59 лет, сравнивать можно было только значения МПКТ позвонков по Z-критерию (рис. 4.13).

Распределение частот групп "osteosclerosis/normal density/osteopenia" при ККТ- и DXA-денситометриях – "1/8/2" и "2/6/3" соответственно – оказалось практически идентичным ( $\chi^2=0,82$ ; d.f=2; p =0,99), но 11 случаев недостаточно, конечно, для каких-либо выводов.

Заключая, можно сказать, что причина расхождений в оценке МПКТ аксиального скелета по данным DXA- и ККТ-денситометрий остается неясной. Вряд ли это связано с большей разрешающей воз-

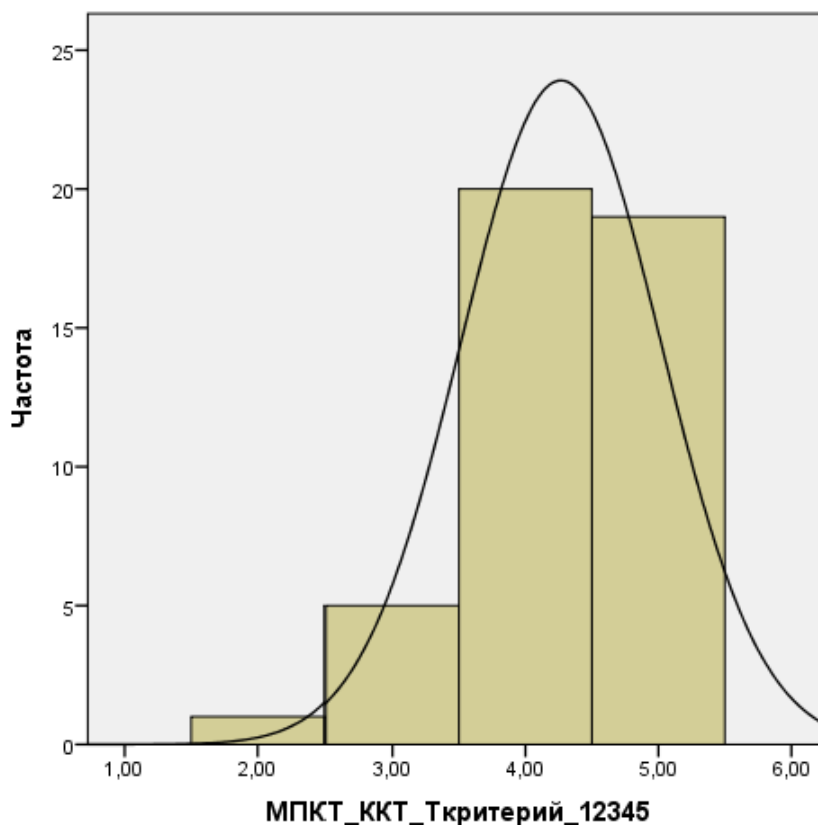


Рис. 4.12. Структура МПКТ  $Th_{12-L_2}$  по Т-критерию мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет: 1 – остеопетроз; 2 – остеосклероз; 3 – нормальная плотность; 4 – остеопения; 5 – остеопороз.

возможностью ККТ-денситометрии. Вероятно каждая из методик по своему "реагирует" на минеральный и органический компоненты кости или захватывает неоднозначные области исследования. Не исключено влияние околонедельных вариаций МПКТ, связанных с остеоцитарным ремоделированным [4, 5, 22, 25, 27].

Данные ни DTX-200-денситометрии, ни Rg-обследований не могут быть "арбитром" в оценке истинности значений, так как изучают состояние других отделов скелета. Из 116 случаев обследований МПКТ по Z-критерию при ККТ-и/или DXA-денситометрии, при которых было выполнена Rg-грамма костей таза и поясничных позвонков, выявила снижение МПКТ в 28 случаях. Из них Rg-нологически было распознано только 14 случаев и ещё в 26 было дано ошибочное заключение о наличии остеопороза. То есть, каждое третье ( $40:76 = \sim 1:2$ ) Rg-заключение о состоянии костей таза и поясничных позвонков было ошибочным.

Но в целом, результаты DXA-денситометрии, также как и DTX-200-, и ККТ-денситометрии однозначно указывают на актуальность

проблемы развития остеопении и остеопороза у работников основных профессий при выплавке алюминия.

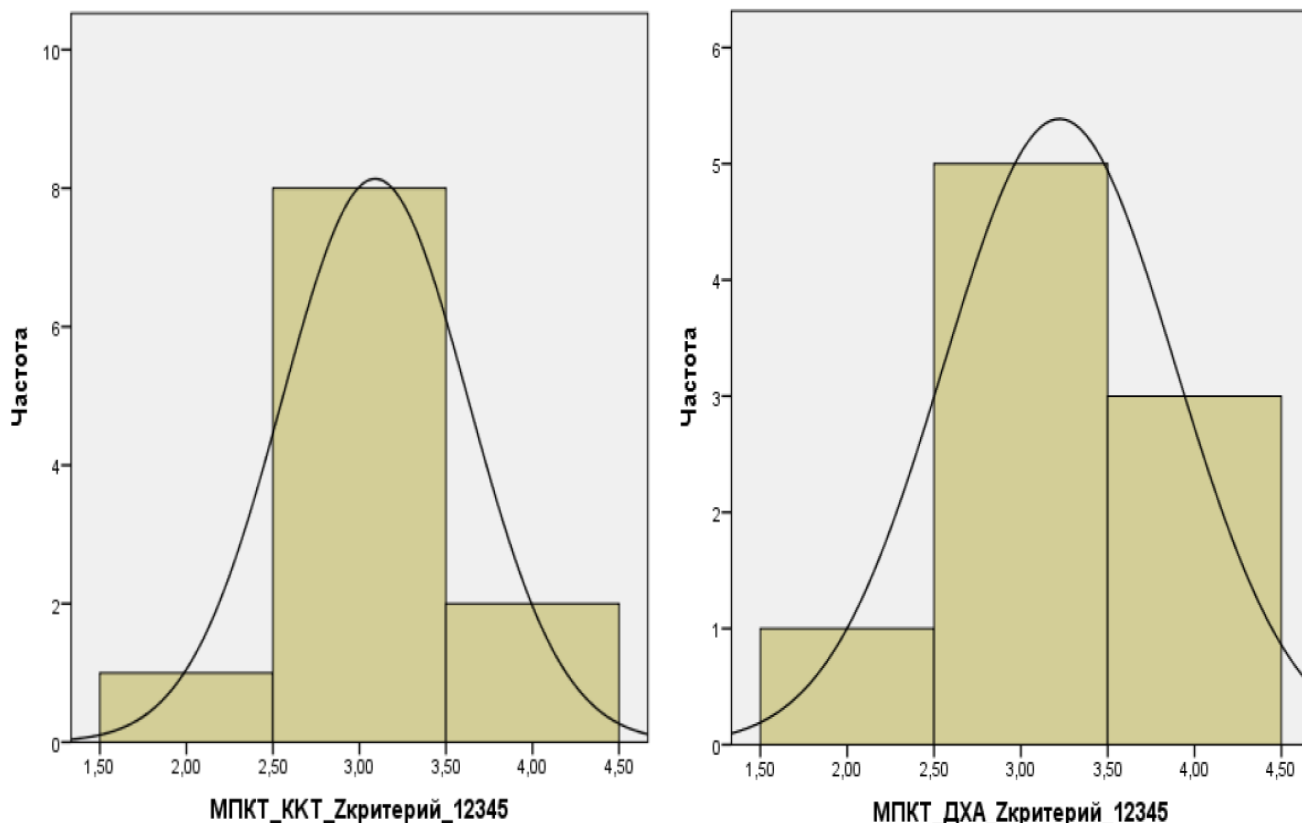


Рис. 4.13. Структуры МПКТ  $Th_{12}$ - $L_2$  (слева) и  $L_1$ - $L_4$  (справа) по Z-критерию в группе одногодичного выполнения ККТ- и ДХА-денситометрий: 1 – остеопетроз; 2 – остеосклероз; 3 – нормальное состояние; 4 – остеопения.

Необходимо накопление информации высокоинформативными методиками в различных центрах, занимающихся изучением МПКТ у работников, подверженных хроническому воздействию фторидов на производстве и сопоставление их с биохимическими показателями метаболизма костной ткани.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Затерянность фтористого остеопороза – естественное следствие коморбидности фрагментарных представлений по физиологии костной ткани.

Тропность фтора к кальцию с вызываемой ею гиперминерализацией костного матрикса, то бишь – с остеосклерозом, вписывались в царившее в физиологии понятие о механостате – трактовке постоянной перестройки кости способом выполнения ею основного своего функционального предназначения – сохранения максимальной механической прочности. В представлениях о механической, опорной функции костной ткани как для неё кардинальной точки приложения для фтора с развитием им остеопатии с убылью костной ткани не существовало.

Неудачи лечения остеопороза при казалось бы детально изученных механизмах системной регуляции минерального метаболизма стимулировали ревизию теории механостата. Альтернативой ей стало представление о кардинальном для костной ткани сохранении степени деформируемости, обеспечивающей лакунарно-канальцевый дренаж параостеоцитарной жидкости как условия сохранения жизнеспособности замурованных в костном матриксе остеоцитов. При этом степень деформированности поддерживается постоянным ремоделированием костной ткани, выраженность которого зависит от упругости (жесткости) кости.

Логичным следствием трактовки флюороза через призму новых представлений по физиологии костной ткани была бы ревизия прежних представлений об остеосклеротической сущности флюороза и включение в него как обязательного проявлений остеопороза. Озадачиться этой проблемой можно было ещё раньше, после работ А.П. Авцына и А.А. Жавронкова. Однако профпатология продолжает упорно хранить приверженность понятиям о патологии фторидов первой трети минувшего века. Ахилл из профпатологии намного подотстал от черепахи.

Однако проблема представляется намного сложнее, чем простая инерция мышления в прикладных аспектах фундаментальных наук. Новую теорию ремоделирования костной ткани не очень жалует и эндокринология.

Новые представления по физиологии костной ткани возвращаются, как и прежние, вокруг отношения к кости как к некой механической структуре. Но процесс непрерывной перестройки кости, постоянного её самообновления как процесс регенерации составляет предмет изучения гистологии – науки о тканях. Сосредоточенность внимания на минеральной составляющей затушевала статус костной ткани как функциональной системы, входящей как подсистема в систему соединительной ткани тоже как функциональной системы. Общим им свойственны иерархическая подчиненность между образующими их структурами, морфогенетическая функция коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, принцип двойной антагонистической регуляции функций, подчиненность их регенераторной способности биогенетическому закону и развитие ретроградной рекапитуляции при заболеваниях.

В физиологии кость никогда не изучалась как функциональная система, и показатели метаболизма коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса не были предметом такого интенсивного изучения, как её минеральная составляющая. И по сей день интегральным показателем состояния костной ткани остаётся её *минеральная плотность*. Даже в эндокринологии изложение показателей метаболизма костной ткани даётся вперемешку с показателями минерального обмена без акцента на них как на существенных для оценки состояния костной ткани в целом.

Всестороннее же изучение костной ткани как системы функциональной сдерживается в настоящее время затруднениями гистологии по оценке регенераторной способности соединительной ткани как ткани системной. Устаревшие представления о мезенхиме, о связи её с соединительной тканью и о гистогенезе в целом сказываются и на изучении регенерации костной ткани, к частным проявлением которой относится и её ремоделирование.

## Список литературы

6т	1	Аврунин А.С. Остеоцитарное ремоделирование: история вопроса, современные представления и возможности клинической оценки. Травматология и ортопедия России. 2012;(63):128-134
23т	2	Аврунин А.С., Корнилов Н. В., Каземирский В. Е. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани. Ортопед.и травматол. 2002;(4):56-60.
22т	3	Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Марин Ю.Б. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса. Морфология. 2002;(6):74-77.
2002 т	4	Аврунин А.С., Леонтьева Н.В. Расчетное моделирование и возможность неинвазивной оценки параметров минерального обмена между костными структурами и циркулирующими жидкостями. Нефрология. 2013;17(6):80-89.
2003 т	5	Аврунин А.С., Павлычев А.А., Карагодина М.П., Шубняков И.И. Хронобиологические характеристики колебаний ошибки воспроизводимости метода двухэнергетической абсорбциометрии при определении проекционной минеральной плотности в зонах Груена. Медицинская визуализация. 2016;(4): 100-108.
2004 т	6	Аврунин А.С., Паршин Л.К. Иерархически организованная модель взаимосвязи клеточных и тканевых механизмов обмена кальция между костью и кровью. Морфология. 2013;143(1):76-84.
10т	7	Аврунин А.С., Паршин Л.К., Аболин А.Б. Взаимосвязь морфофункциональных изменений на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении. Морфология. 2006;129(3):22-29.
11т	8	Аврунин А.С., Паршин Л.К., Докторов А.А. Взаимосвязь морфологических характеристик фибриллярной организации костного матрикса и его механических свойств с позиций теории слабого звена. Гений ортопедии 2014;(4):81-88.
9т	9	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):96-102.
13т	10	Аврунин А.С., Тихилов Р.М. Остеоцитарное ремоделирование костной ткани: история вопроса, морфологические маркеры. Морфология. 2011;(1):86-94.
18т	11	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б., Щербак И.Г. Лекция по остеологии. Многоуровневый характер структуры минерального матрикса и механизмы его формирования. Гений ортопедии. 2005;(2):89-94.
12т	12	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б., Щербак И.Г. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования (аналитический обзор). Морфология, 2005;127(2):78-82.
8т	13	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Климов А.В. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции. Морфология. 2005;(5):19-28.
2001 т	14	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Остеоциты и пути оптимизации механического гомеостаза скелета с позиций функциональной остеологии. Морфология. 2012;142(4):7-13.
14т	15	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Функциональная остеология. Алгоритмы элиминации усталостных повреждений. Гений ортопедии 2012;(2):54-62.
15т	16	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть II. Гипотетическая модель формирования и разрушения связей между объединениями кристаллитов. Травматология и ортопедия России. 2010;55(1):48-57.
16т	17	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть III. Моделирование начального этапа развития усталостных повреждений. Травматология и ор-

		топедия России. 2011;60(2):93-100.
19т	18	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е., Шубняков И.И. Наноразмерный механизм жесткости и прочности кости. Травматол. ортопед. России. 2008;(2):77-83.
2т	19	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е., Шубняков И.И. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть I. Теоретическое обоснование. Травматология и ортопедия России. 2009;53(3):50-58.
1т	20	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Шубняков И.И. Адаптационная модель потери губчатой кости при старении. Гений ортопедии. 2007;(1):100-111.
21т	21	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Шубняков И.И. Механизм жесткости и прочности кости в норме и при старении организма. Наноразмерная модель. Гений ортопедии. 2008;(3):59-66.
3т	22	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода. Морфология. 2009;(2):66-73.
4т	23	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околomedicalные причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. Гений ортопедии. 2009;(3):5-11.
2043т	24	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новые возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Ортопедия, травматология и протезирование. 2008;(2):67-74.
7т	25	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Емельянов В.Г. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? Гений ортопедии. 2008;(1):41-49.
17т	26	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Часть I. Механизмы реорганизации архитектуры скелета. Травматология, ортопедия России. 2012;(2):105-116.
5т	27	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Плиев Д.Г., Попов В.В., Емельянов В.Г. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА при индивидуальной диагностике остеопороза и мониторинге состояния скелета по дистальному отделу предплечья (предварительные рекомендации). Ортопедия, травматология и протезирование. 2009;(1):49-56.
20т	28	Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Паршин Л.К., Мельников Б.Е., Плиев Д.Г. Иерархия спиральной организации структур скелета. Взаимосвязь строения и функции. Морфология. 2010;138(6):69-75.
24.	29	Авцын А.П., Жаворонков А.А. Патология флюороза. Новосибирск: Наука; 1981:1-334.
2012т	30	Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.С., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина. 1991:280-301.
25т	31	Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. Динамика синтеза белка в некоторых органах мышей при экспериментальном флюорозе. Бюлл. exper. биол. и мед. 1981;91(2):148-150.
26т	32	Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. Синтез РНК в различных органах мышей на фоне хронической фторной интоксикации. Бюлл. exper. биол. и мед. 1980;90(10):420-422.
27т	33	Аксюк А.Ф., Булычев Г.В. О влиянии на организм небольших количеств фтора. Гигиена и санитария. 1962;(12):7-10.
29т	34	Алейник Д.Я. Культивирование клеток кожи человека и их применение в современной комбустиологии. Травм. и ортопед. 1994;(4):150-156.
30т	35	Алекперов И.И., Меликадзе Т.М., Ширипова С.Б., Касьянова К.Г. Лечение унитиолом больных флюорозом. Врач. дело. 1976;(10):121-124.
31т	36	Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1974. 446 с.
32т	37	Аристенко В.Г. Гистоморфологические изменения в костной ткани при хронической

		фтористой интоксикации. Фармакол. и токсикол. 1971;34(2):237-239.
33т	38	Арифова Г.А. Прижизненная оценка минеральной насыщенности костной ткани у здоровых детей. Мед. журн. Узбекистана. 1985;(8):64-67.
3008т	39	Архангельский Г.В. История неврологии от истоков до XX века. М.: Медицина, 1965:313-314.
57т	40	Афанасьев Ю.А., Кузнецов С.Л., Юрина Н.А., ред. Гистология; цитология; эмбриология: учебник. М.: М. 2006:1-768.
59т	41	Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., ред. Гистология; эмбриология; цитология: учебник; 6 изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:1-800.
3010т	42	Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. О рекапитуляции при регенерации и заболеваниях. М.: Медпресс, 2013. 128 с.
3011т	43	Багров Я.Ю., Манусова Н.Б. Эволюция и болезнь // Нефрология и диализ. 2010. Т.12 (1). С.4-7.
34т	44	Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине. Вестник РАМН. 2003;(7):15-18
159т	45	Беневоленская Л.И., Марова Е.И., Рожинская Л.Я., Михайлова Е.Е. Остеопороз: эпидемиология; диагностика. Кальцитонин в лечении остеопороза: Методические рекомендации для врачей. Москва; 1997:1-32.
35т	46	Берталанфи Л. Общая теория систем: краткий обзор. В кн.: Исследование по общей теории систем. М.: Прогресс; 1969:23-82.
36т	47	Биология старения. Руководство по физиологии. Л.: Наука; 1982:1-618 с.
37т	48	Бобрышев Ю.В., Карагодин В.П., Ковалевская Ж.И. и др. Клеточные механизмы атеросклероза: врожденный иммунитет и воспаление. Фундаментальные науки и практика. 2010;1(4):140-148.
38т	49	Богданов Н.А.; Гембицкий Е.В. Производственный флюороз. Л.: Медицина; 1975:1-96 с.
39т	50	Богомолец А.А. Введение в учение о конституциях и диатезах. М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1928. - 230 с.
40т	51	Быков В.Л. Цитология и общая гистология (Функциональная морфология клеток и тканей человека). СПб.: СОТИС; 2000:1-520.
41т	52	Бычков С.М., Кузьмина С.А. Биологическая роль гиалуроновой кислоты (обзор). Вопр. мед. химии. 1986;(1-2):19-32.
42т	53	Василенко И.В., Брук Б.Б., Гульков Ю.К., Кондратюк Р.Б., Запорожченко Н.В., Щукина Е.В. Эпителиально-мезенхимальная и другие трансформации в норме и патологии. Патология (Украина). 2012;6 (2):4-10.
43т	54	Василенко И.В., Кондратюк Р.Б., Кудряшов А.Г. и др. Особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации в раках различной локализации и гистологического строения. Экспериментальные исследования, онкоморфология, онкоиммунология (Украина). 2012;5(1).
44т	55	Васильев А.В., Логинов Л.П., Смирнов С.В., Маплахов С.Ф., Парамонов Б.А., Заиконникова А.П., Данилова Т.И., Терских В.В. Применение выращенных аллогенных эпидермальных пластов для лечения обожженных трансплантатов. Травм. и ортопед. 1994;(4):34-39.
45т	56	Васильев Ю.М. Перестройки молекулярной морфологии эпителиальных и соединительнотканых клеток в нормальных морфогенезах и при канцерогенезе. Биохимия. 2008;73(5):656-660.
46т	57	Вольтер С.В., Аблина Т.Н., Кремнева С.Н. Исследование токсичности соединений фтора в фосфатотуковых производствах. Гигиена труда и техника безопасности. 1935;(5):32-34.
47т	58	Воробьева Э.И., Обручева Д.В. Костные рыбы. Основы палеонтологии. 1964;11:68-316.
48т	59	Габович Р.Д. Фтор и его гигиеническое значение. М.: Медицина; 1957:1-251 с.
49т	60	Гайко Г.В., Бруско А.Т. Теоретические аспекты физиологической и репаративной регенерации костей с позиций системных представлений. Журнал НАМН України” 2013;19(4):471-481.
50т	61	Галишон П., Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер



		почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? Нефрология. 2013;(4):9-16.
51т	62	Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия; их биологическое значение в отношении к проблеме рака. М.-Л.; 1939:1-129.
2020г	63	Геодакян В.А. Дифференциальная смертность и норма реакции мужского и женского пола. Журн. общ. биологии. 1974;35(3):376-385.
2021г	64	Геодакян В.А. Онтогенетическое правило полового диморфизма. ДАН СССР. 1983;269(2):477-481.
2022г	65	Геодакян В.А. Половой диморфизм и "отцовский эффект". Журн. общ. биологии. 1981;42(5):657-668.
2023г	66	Геодакян В.А. Роль полов в передаче и преобразовании генетической информации. Пробл. передачи информ. 1965;1(1):105-112.
2024г	67	Геодакян В.А., Кособутский В.И. Регуляция соотношения полов механизмом обратной связи. ДАН СССР. 1967;173(4):938-941.
52т	68	Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1963:1-428.
53т	69	Гирская Е.Я. Клиника хронической профессиональной интоксикации фтором. Тезисы докладов выездной научной сессии Свердловского НИИ гигиены труда и профзаболеваний в г. Каменск-Уральском. Свердловск; 1955:4-5.
54т	70	Гирская Е.Я. Флюороз у рабочих алюминиевых и криолитовых заводов. В кн.: Флюороз и его профилактика. Свердловск; 1967:47-53.
60т	71	Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов Т.А. Итоги изучения механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии. Вестн. Рос. АНМ. 1997;(5):56-60.
61т	72	Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов Т.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 1997:1-218.
62т	73	Грехова Т.Д., Кацнельсон Б.А., Русин В.Я. Фтор и его соединения. В кн.: Вредные химические вещества. Л.: Медицина; 1989:332-369.
63т	74	Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации. М.: Наука; 1994:1-216.
64т	75	Гринберг А.В. О профессиональном поражении костей при воздействии фторидов (о так называемом "массивном флюорозе костей"). Вестн. рентгенол. и радиол. 1955;(6):58-64.
65т	76	Гринберг А.В. Поражение скелета при интоксикации фторидами ("флюороз костей"; "криолитовая болезнь"). В кн.: Рентгенодиагностика при профессиональных заболеваниях костей и суставов. Л.; 1962:162-175.
66т	77	Гринберг А.В. Рентгенодиагностика профессиональных заболеваний. М.: Медгиз; 1958:1-251.
68т	78	Гринберг А.В., Орлова Т.В., Орницан Э.Ю., Сагитов Т.В. Денситометрия и рентгенологическое исследование плотности и структуры костей. В кн.: Материалы расширенного пленума правления Всероссийского научного общества рентгенологов и радиологов. Петрозаводск; 1969:48-49.
67т	79	Гринберг А.В., Орницан Э.Ю. Значение денситометрии в рентгенодиагностике токсических остеопатий. В кн.: Вопросы гигиены труда и профессиональной патологии. Л.; 1967:257-258.
69т	80	Гюльназарова С.В. Иммобилизационный остеопороз: патогенез и принципы лечения несращения костей на его фоне. Екатеринбург; 2014.
70т	81	Дамбахер М.М., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. Basel; Switzerland; 1996:1-140.
71т	82	Данилов И.П., Разумов В.В., Рыков В.А., Клиценко О.А. О месте остеопороза среди диагностических критериев фтористой остеопатии. В кн.: Проблемы профессиональной патологии Сибири. Новокузнецк: Изд-во НИИ КППЗ СО РАМН; 1996:25-26.
72т	83	Данилов И.П., Разумов В.В., Рыков В.А., Клиценко О.А. Остеопороз как кардинальная составляющая фтористой остеопатии. В кн.: Проблемы профессиональной патологии в регионе Дальнего Востока и Сибири. Часть I. Владивосток: Изд-во ВГМУ; 1996:23-25.

73т	84	Данилов Р.К. Учение о камбиальности тканей как о гистогенетической основе познания механизмов раневого процесса. В кн.: Вопросы морфологии XXI века. СПб.: ДЕАН; 2010:34-39.
74т	85	Данилов Р.К., Клишов А.А., Боровая Т.Г. Гистология человека в мультимедиа. Учебник для студентов медицинских вузов. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2003:1-362.
191т	86	Данилов Р.К., ред. Руководство по гистологии. Т.1. 2-е изд.; испр. и доп. СПб.: "Спец-Лит"; 2010:1-831.
75т	87	Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А., Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста. Морфология. 2002;(5):79-83.
76т	88	Денисов-Никольский Ю.П., Докторов А.А., Пак Гван Чор. Морфофункциональная характеристика эндоста в связи с проблемой ремоделирования кости. Арх. пат. 1998;(5):19-23.
3066т	89	Дойников Б.С., Панченко Д.И. Михаил Иванович Аствацатуров. 1878-1936. URL: <a href="http://npar.ru/journal/2009/3/02_astvaz.htm">http://npar.ru/journal/2009/3/02_astvaz.htm</a>
79т	90	Докторов А. А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани. Биомедицинские технологии. 1999;12:42-52.
77т	91	Докторов А.А. Морфофункциональная характеристика эндооста в развивающейся; зрелой и стареющей кости. Дисс. ... д-ра мед. наук. М; 1992.
78т	92	Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А. Структурная организация костного минерала. Бюл. эксперим. биологии и медицины.1996;122(12):687-691.
80т	93	Долженко А., Рихтер Т., Сагаловски С. Атеросклероз, кальцификация сосудов и понижение плотности ткани (остеопороз): общность патофизиологических механизмов развития заболеваний и поиск новых средств двойной терапии. Атеросклероз. 2016;12(4):44-67.
81т	94	Дрожж М., Кухарж Э., Бараньска-Гаховска М. Метаболизм коллагена у животных при воздействии фтористого водорода. Гиг. труда и проф. заболев. 1979;(11):35-38.
82т	95	Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Першина О.В. и др. Стволовые и прогениторные клетки в патогенезе пневмофиброза. Патогенез. 2013;11(1):36-51.
83т	96	Дьюкар Э. Клеточные взаимодействия в развитии животных: пер. с англ. М.: Мир; 1976:1-330.
85т	97	Евгеньева Т.А. Межклеточные взаимодействия и их роль в эволюции. М.: Наука; 1976:1-220.
86т	98	Егоров И.В. Синильный аортальный стеноз. Кардиология. 2001;(5):89-93.
87т	99	Елисеев В.Г. Соединительная ткань. М.: Медгиз; 1961:1-416.
56т	100	Елисеев В.Г., Афанасьев Ю.И., Копаев Ю.Н., Юрина Н.А., ред. Гистология. М.: Медицина; 1972:1-616.
88т	101	Жовтяк Е.П., Лихачева Е.И., Рослый О.Ф., Одинокая В.А., Ярина А.Л. Способ диагностики профессионального флюороза. Патент на изобретение RU 2 322 190 С1. Бюллетень. 2008;(11).
89т	102	Жовтяк Е.П., Семенникова Т.К., Ярина А.Л., Широков В.А., Лихачева Е.И., Кузнецова Е.П. Клинико-рентгенологическая диагностика и классификация профессионального флюороза. Мед. труда и пром. экология. 2000;(3):17-20.
90т	103	Завадовская-Саченко М.М. Памяти моего отца. URL: <a href="http://www.ihst.ru/projects/sohist/books/os2/286-297.pdf">www.ihst.ru/projects/sohist/books/os2/286-297.pdf</a> .
91т	104	Завадовский М.М. Бюллетень экспериментальной биологии. 1936;1(3):190-193.
92т	105	Завадовский М.М. Противоречивое взаимодействие между органами в теле развивающегося животного: предварительное сообщение. М.: МГУ; 1941:1-80.
93т	106	Завадовский М.М., Липгарт Т. Взаимнопротиворечивое взаимодействие гонадотропной функции гипофиза и половых желез: сообщение 1 и 2. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1939;7 (6):533-540.
96т	107	Заварзин А.А. (ст.) Очерки по эволюционной гистологии крови и соединительной ткани: Изб. труды. Т. 4. М.-Л.: Медгиз; 1945-1947:1-717.
97т	108	Заварзин А.А. (ст.) Ретикулоэндотелиальная система и теория "активной мезенхимы": Избр. труды. Т.4. М.: Медицина; 1953:429-452.

98т	109	Заварзин А.А. (ст.), Щелкунов С.И. Руководство по гистологии. Изд. 7-е. М.-Л.: Медгиз; 1954:1-700.
94т	110	Заварзин А.А. (ст.). Курс гистологии и микроскопической анатомии. 3-е изд. Л.: Биомедгиз; 1936:1-729.
95т	111	Заварзин А.А. (ст.). Курс гистологии. Ч. 1. Общая гистология. Л.-М.: Огиз; 1933:1-344.
3077т	112	Зверев Я.Ф. Брюханов В.М. Эволюционные и патофизиологические аспекты гиперурикемии. Нефрология и диализ. 2015;17(4):418-436.
99т	113	Иванова И.С. Профессиональный флюороз. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональные заболевания. Рук-во для врачей. Т.1. М.: Медицина; 1996:88-93.
100т	114	Иванова Л.Н., Лавриненко В.А. Морфофизиологическая характеристика почек грызунов различной экологии при дегидратации. В кн.: Крепса Е.М., ред. Эволюция вегетативных функций. Наука; 1971:95-100.
101т	115	Илизаров Г.А., Ледяев В.И., Штин В.П. Течение репаративной регенерации компактной кости при дистракционном остеосинтезе в различных условиях фиксации костных фрагментов (экспериментальное исследование). Экспер. хирургия. 1969;(6):3-13.
102т	116	Имерлишвили И.А., Бахлыков Ю.Н., Дьячкова Г.А. Чрескостный компрессионный и дистракционный остеосинтез в ортопедии и травматологии. В кн.: Тематический сб. научн. трудов. Курган. 1980;(6):90-96.
103т	117	Иржак Л.И. Дыхательная функция крови в индивидуальном развитии млекопитающих. М.-Л.: Наука; 1964:1-18.
104т	118	Ирьянов Ю.М., Силантьева Т.А. Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани (обзор литературы). Клеточные источники репаративного остеогенеза. Гетерогенность клеточной популяции в области травматического повреждения кости. Гений ортопедии. 2007;(2):111-116.
105т	119	Казначеев В.П. Биосистема и адаптация. Новосибирск; 1973:1-74.
106т	120	Каминский Л.С. Обработка клинических и лабораторных данных. Медгиз: Ленинградское отделение; 1959: 94-95.
107т	121	Канунго М. Биохимия старения: пер. с англ. М.: Мир; 1982:1-296.
108т	122	Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология. 2000;(9):78-90.
3095т	123	Карамян А.И. Об истории развития эволюционного учения. Журнал эволюц. биохимии и физиол. 1974;10(3):209-222.
3096т	124	Качесов В.А. Основы интенсивной реабилитации. Травма позвоночника и спинного мозга: Кн.1. М.; 2002:1-126.
109т	125	Кащенко С.А., Бобрышева И.В. Гистология и эмбриология. Часть II. (Учебник для иностранных студентов высших учебных заведений; обучающихся на русском языке). Луганск: Изд-во "Ноулидж"; 2013:1-228.
110т	126	Керпель-Фрониус Э. Патогенез и клиника водно-солевого обмена. Будапешт; 1964:1-718.
111т	127	Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина; 1984:1-232.
112т	128	Кнорре А.Г. Эмбриональный гистогенез. Л.: Медицина; 1971:1-435.
3099т	129	Кнорре А.Г., Мирзоян Э.Н. Развитие учения о рекапитуляции. Архив анат. гистол. и эмбриол. 1976;(5):111-115.
113т	130	Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита. Арх. пат. 2009;71(1):12-18.
114т	131	Колокольцева Т.Д., Юрченко Н.Н., Колосов Н.Г., Нечаева Е.А., Шумакова О.В., Христо С.А. Перспективы использования фетальных фибробластов человека при лечении ран различной этиологии. Вестн. Рос. АМН. 1998;(3):32-35.
115т	132	Комарова И.П. Гистология: текст лекций. Ярославль: ЯрГУ; 2009:1-124.
116т	133	Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. М.: Медицина; 1972:1-232.
117т	134	Коржуев П.А. Эволюция; гравитация; невесомость. М.: Медицина; 1971:1-150.
118т	135	Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб: МОР-САР АВ; 2001:1-269.

119т	136	Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Аболин А.Б. Некоторые патогенетические взаимосвязи метаболической активности и структуры костной ткани при диагностике и лечении остеопороза. Мед. академ. журн. 2004;(2):67-79.
120т	137	Косинская Н.С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата. М.-Л.: Медицина; 1968:1-287.
121т	138	Косинская Н.С. Фиброзные дистрофии и дисплазии костей. Л.: Медицина; 1973:1-420.
122т	139	Кочетов Н.Н. К вопросу об определении понятия ткань. Архив анатомии. 1984;(3):88-94.
123т	140	Кромпехер Ст. Местный тканевой метаболизм и биологические аспекты регенерата кости. Механизмы регенерации костной ткани. В кн.: Материалы симпозиума по регенерации костной ткани. Будапешт; 1967. М.: Медицина; 1967:146-165.
3106т	141	Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология. Пат. физиол. и экспер. терапия. 2002;(3):2-19.
125т	142	Крыжановский Г.Н. Растормаживание и дезинтеграция систем в патологии. Арх. пат. 1978;XL(1):5-13.
126т	143	Кузина И.Р. Методические рекомендации по рентгенологическому исследованию опорно-двигательного аппарата рабочих алюминиевого производства. Новокузнецк; 1979:1-9.
128т	144	Кузина И.Р. Флюороз и дегенеративно-дистрофические поражения скелета у рабочих электролизных цехов Новокузнецкого алюминиевого завода. Дисс. ... к.м.н. Новокузнецк; 1974:1-299.
129т	145	Кузнецов С.Л., Мушкабаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии; цитологии и эмбриологии. М.: МИА; 2001.
130т	146	Кузьмин С.В., Рослый О.Ф., Плотко Э.Г., Гурвич В.Б., Рослая Н.А., Лихачева Е.И., Жовтяк Е.П. Комплекс современных методов ранней диагностики и реализации программ профилактики и управления здоровьем на предприятиях алюминиевой промышленности Урала. Бюллетень научного совета "Медико-экологические проблемы работающих"; 2006;(1):25-31.
131т	147	Левенец В.В., Пляцко В.В., Печенова Т.Н., Володина Т.Т. Особенности патогенеза деформирующего артроза у лиц пожилого возраста. В кн.: материалы 5 Всесоюзного съезда геронтологов и гериатров. Ч1. Киев: МЗ СССР; 1988:1-377.
158т	148	Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., ред. Остеопороз. Диагностика; профилактика и лечение. 2-е изд. М.: ГЭОТАР; 2009:1-272.
132т	149	Лиознер Л.А. Основные проблемы учения о регенерации. М.: Наука; 1975:1-104.
133т	150	Лиознер Л.А.; Бабаева А.Г.; Маркелова И.В. Регенерационные процессы и их учение в СССР. Изд. Московского университета; 1990:1-110.
134т	151	Лукьянченков В.С., Калинин А.П. Остеопороз. Клин. мед. 1997;(6):20-23.
135т	152	Лэмб М. Биология старения: пер. с англ. М.: Мир; 1980:1-208.
136т	153	Майструк П.Р. Материалы к гигиеническому обоснованию фторирования питьевой воды: Автореф. дис ... к.м.н. Винница; 1964:1-16.
137т	154	Макарь Т.В. Оценка профессиональных факторов риска в развитии патологии плечевого пояса у работающих в условиях токсического действия фторидов и физического перенапряжения. Автореф. ... дисс. к.м.н. Екатеринбург: ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП. Екатеринбург; 2013:1-28
138т	155	Маклакова Т.П., Разумов В.В., Толкаева Ж.А., Ахметзянов Р.Г., Кочкина В.Л. К доказательству остеопороза как паритетной с остеосклерозом составляющей профессионального флюороза и выбору методов выявления фтористой остеопатии. Мед. труда и пром. экол. 2011;(11):39-42.
139т	156	Малиновский А.А. Значение общей теории систем в биологических науках. В кн.: Системные исследования: ежегодник. М.; 1984.
140т	157	Мамырбаев А.А. Фтор и его токсикология. Аналитический обзор. Алма-Ата: КАЗНИИ-ТИ; 1990:1-61.
2035т	158	Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А. Изучение особенностей морфогенеза в условиях изменений функциональной нагрузки и его прикладное значе-

		ние. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. центра биомед. технологий ВИЛАР. М. 1999;12:56-70
141т	159	Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991:1-272.
143т	160	Методические рекомендации по оценке метаболизма костной ткани спортсменов с целью определения адаптации организма к физическим нагрузкам и прогноза развития патологий костной системы. Москва; 2013:1-30.
144т	161	Механизмы регенерации костной ткани. Материалы симпозиума по регенерации костной ткани. Будапешт; 1967 год. М.: Москва; 1972:1-296.
3130 т	162	Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления (1892). М.: Медгиз, 1947. 200 с.
3131 т	163	Мирзоян Э.Н. Индивидуальное развитие и эволюция. М.: Изд-во АН СССР, 1962:1-304.
145т	164	Мирзоян Э.Н. Развитие учения о рекапитуляции. М.: Наука; 1974:1-368.
2013 т	165	Михайлов В.П., Катанис Г.С. Об основных понятиях гистологии. Арх. анатом., гистол. и эмбриол. 1977;73(9):11-26.
3134 т	166	Молдавский М.И. Возможность и способы проявления рекапитуляции при патологии человека. Архив патологии. 1976;38 (4):91-95.
146т	167	Молоканов К.П. Рентгенология профессиональных заболеваний и интоксикаций. М.: Медгиз; 1961:1-227.
147т	168	Моногарова Н.Е., Василенко И.В. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) в патогенезе идиопатического фиброзирующего альвеолита (обычной интерстициальной пневмонии). Патология (Украина). 2010;7(1):80-83.
148т	169	Надаль-Гинард К. На пути к пониманию многого ... и достижению еще большего. Новая медицина тысячелетия. 2007;(2/3):10-11.
84т	170	Натан Д.Г., Зифф К.А. Регуляция кроветворения. Гемат. и трансфуз. 1996;(2):3-10.
149т	171	Наточин Ю.В. Вазопрессин: механизм действия и клиническая физиология. Проблемы эндокринологии. 2003;49(2):43-50.
150т	172	Наточин Ю.В. Очерк истории изучения функции почек и организация этих исследований в СССР и России. Росс. физ. журнал. 2007;93(1):214-223.
151т	173	Наточин Ю.В. Физиология и медицина. Вестник РАН. 2004;74(11):973-986.
3183 т	174	Неговский В.А. Очерки по реаниматологии. М: Медицина, 1986:1-256.
3200 т	175	Неговский В.А., ред. Основы реаниматологии. М.: Медицина; 1966;1-400.
152т	176	Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука; 1991:1-410.
153т	177	Непомнящих Л.М. Патологическая анатомия и ультраструктура сердца. Новосибирск: Наука; 1981:1-324.
28т	178	Непомнящих Л.М., ред. Актуальные проблемы клинической и экспериментальной общей патологии. Новосибирск; 1979:1-124
154т	179	Никитин В.Н., Перский Е.С., Утевская Л.А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур. Киев: Наук. Думка; 1977:1-280.
3002 т	180	Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.В., Шевцова Н.М. Гемопоз, гормоны, эволюция. Новосибирск: Наука, Сиб. предприятие РАН; 1997:1-442.
155т	181	Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости. М.: ИЛ; 1961:1-270.
156т	182	Окунев В.Н., Смоляр В.И., Лаврушенко Л.Ф. Патогенез; профилактика и лечение фтористой интоксикации. Киев: Здоровье; 1987:1-152.
157т	183	Омельяненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И., Матвейчук И.В., Дорохин А.А., Карпов И.Н. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И.Приорова. 2002;(4):85-88.
3192 т	184	Орбели Л.А. О взаимоотношениях эволюционной физиологии и медицины: актовая речь на торжественном акте в связи с 158-летием Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Избран. тр. Т.1. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1961:446-455.
3191	185	Орбели Л.А. О диалектическом методе в физиологии // Лекция в Обществе по распро-

г		странению политических и научных знаний 15 октября 1955 г. Избран. тр. Т.1. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1961:432-445.
3194 г	186	Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии: Докл. на 1-м совещ. по эволюционной физиологии 7 марта 1956 г. Избран. тр. Т.1. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1961:59-68.
3196 г	187	Орбели Л.А. Эволюция нервно-мышечного прибора: докл. на конф. по проблемам эволюции в Московском ун-те 10 апреля 1944 г. Избран. тр. Т.1. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1961:183-192.
160г	188	Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И., Павлов Г.Г. Хрящ. М.: Медицина; 1988:1-320.
161г	189	Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. Москва: Логата. 1998:1-352.
162г	190	Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 1995:1-224.
163г	191	Правительство Российской Федерации. Постановление от 15 декабря 2000 г. № 967. "Об утверждении положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний". Москва; 2000:1-12.
164г	192	Приказ Минздравсоцразвития России № 417н от 27.04.2017 г. Печень профессиональных заболеваний. Москва; 2012.
165г	193	Приказ Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 90 от 14.03.1996 г. "О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессиям". Москва; 1996:1-129 с.
166г	194	Приказ Министерства здравоохранения СССР № 555 от 29.09.1989 г. "О совершенствовании системы медицинских осмотров трудящихся и водителей индивидуальных транспортных средств". Москва; 1989:1-84.
167г	195	Профессиональная интоксикация соединениями фтора. Клинические рекомендации МЗ РФ. Москва; 2017:1-25.
168г	196	Профессиональные остеопатии токсической этиологии. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональная патология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР; 2011:298-305.
169г	197	Пэттен Б.М. Эмбриология человека. М.: Медицина; 1959:1-768 с.
170г	198	Разумов В.В. Азотемическое распятие медицины и дезорганизация почечных функций как функциональная рекапитуляция. Новокузнецк: Полиграфист; 2016:1-306 с.
171г	199	Разумов В.В. Кальциевый гомеостаз; морфофункциональные изменения костной ткани; миокарда и печени при хронической фтористой интоксикации. Автореф. дис ... д.м.н. Новосибирск; 1998:1-40.
172г	200	Разумов В.В. Новая концепция флюороза как патологии соединительной ткани с развитием преждевременного старения. В кн.: Третий съезд физиологов Сибири и Дальнего Востока. Новосибирск: Изд-во СО РАМН; 1997:186.
173г	201	Разумов В.В. О месте функциональных систем иммунитета и соединительной ткани в общей патологии. Фундаментальные исследования. 2006;(1):36-37.
174г	202	Разумов В.В. Сущность флюороза с позиций представлений о межклеточных взаимодействиях системы соединительной ткани (аналитический обзор). Мед. труда и пром. эколог. 2000;(3):25-30.
175г	203	Разумов В.В. Флюороз как проявление преждевременного старения и атактического остеогенеза. Томск: Изд-во Сибирского ГМУ; 2003;1-120.
176г	204	Разумов В.В. Фтористая остеопатия как рекапитуляция ранних этапов филогенетических развития костной ткани. Фундаментальные исследования. 2008;(8):123-126.
177г	205	Разумов В.В. Хроническая фтористая интоксикация как патология соединительной ткани с исходом в преждевременное старение (аналитический обзор). Мед. труда и пром. экология. 1997;(11):22-27.
178г	206	Разумов В.В. Эволюция и медицина: мифы и реальность. Медицинская газета. 2002;(104):14.
179г	207	Разумов В.В., Клиценко О.А., Рыков В.А., Данилов И.П. Морфогенез профессиональной фтористой остеопатии. Мед. труда и пром. экол. 1997;(4):18-23.

181т	208	Разумов В.В., Рыков В.А., Данилов И.П. О характере поражения костной ткани при хроническом воздействии фторидов по данным трепанобиопсии у рабочих алюминиевого завода. В кн.: Сборник научно-практических работ Кемеровской обл. клинической больницы. Кемерово; 1993:141-142.
182т	209	Разумов В.В., Рыков В.А., Данилов И.П. Об особенностях поражения костной ткани при хроническом воздействии фторидов по данным трепанобиопсии у рабочих алюминиевого завода. В кн.: Современные проблемы и методические подходы к изучению факторов производственной и окружающей среды на здоровье человека. Ангарск; 1993:265-267.
183т	210	Раннее выявление профессиональных заболеваний. Женева: ВОЗ; 1988:1-298.
184т	211	Ранняя диагностика и профилактика профессиональных заболеваний у работников; занятых на предприятиях по производству алюминия. Методическое пособие для врачей. Москва: НИИ МТ РАМН; 2002:1-36.
185т	212	Ревелл П.А. Патология кости: пер. с англ. М.: Медицина; 1993:1-368.
186т	213	Репин В.С. Сабурин И.Н. Клеточная биология развития. М.: И.С.К.Ч; 2010:1-200.
187т	214	Риггс Б.Л.; Мелтон III Л.Д. Остеопороз. Этиология; диагностика; лечение: пер. с англ. М.: "Изд-во Бинном"; 2000:1-558.
188т	215	Родионова С.С., Макаров М.А., Колондаев А.Ф., Гаврюшенко Н.С., Морозов А.К. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении ее прочности при остеопорозе. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И.Приорова. 2001;(2):76-80.
189т	216	Рослый О.Ф., Федорук Н.А., Слышкина Т.В., Хасанова Г.Н., Жовтяк Е.П. Риск развития профессиональной хронической интоксикации. Гигиена и санитария. 2015;94(2):39-43.
142т	217	Рослый О.Ф., Лихачевой Е.И., ред. Медицина труда при электролитическом получении алюминия. Екатеринбург: ЕМНЦ ПОЗРПП; 2011:1-160.
192т	218	Румянцев А.В. Опыт исследования эволюции хряща и кости. М.: Наука; 1958:1-253.
193т	219	Русakov А.В. Патологическая анатомия болезней костной системы. Введение в физиологию и патологию костной ткани. М.; 1959.
194т	220	Рымарь-Щербина Н.Б. Влияние глутамина, тимидина и оротата на содержание нуклеиновых кислот в ядрах клеток регенерирующей печени при интоксикации фторидов натрия. Укр. биохим. журнал. 1976;45(3):375-377.
195т	221	Саркисов Д.С. Об антагонистической регуляции функций как важнейшем механизме поддержания гомеостаза. Клиническая медицина. 1990;68(8):7-12.
196т	222	Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека: учеб. 2-е изд.; перераб. и доп. М.: Медицина; 1997:429-445.
197т	223	Серов В.В. Соединительная ткань как единая система. Тер. арх. 1984;56(5):6-10.
198т	224	Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (Функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина; 1981:1-312.
199т	225	Симен И., Риггс Б.Л. Лечение постменопаузального и старческого остеопороза В кн.: Хит Д., Маркс Дж., ред. Нарушение обмена кальция: пер. с англ. М.: Медицина; 1985:90-115.
200т	226	Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани Л.: Медицина; 1969:1-352.
201т	227	Смоляр В.И. Влияние фтора на биосинтез органических соединений костной ткани. Рац. питание. 1973;(9):32-34.
202т	228	Смоляр В.И., Майструк П.Н., Максименко П.Т., Паншечная Л.Г. Гигиенические аспекты проблемы эндемического флюороза. Рац. питание. 1974;(10):85-90.
203т	229	Студитский А.Н. Гистогенез и формообразование. Журнал общей биологии. 1947;8(6):443-472
204т	230	Судаков К.В. Информационные свойства функциональных систем: теоретические аспекты Вестн. Росс. АМН. 1997;(12):4-19.
3266т	231	Тимирязев К.А. Исторический метод в биологии: избран. сочинения. Т.2. М.: Сельхозгиз; 1977:279-475.
205т	232	Ткачук В.А. Участие аденилатциклазы в проведении гормональных сигналов через мембрану. Укр. биохим. журнал. 1977;(2):5-27.

206т	233	Токарь В.И., Жаворонков А.А., Щербаков С.В. Фтор и эндокринная система. Новосибирск: Наука; 1991:1-194.
55т	234	Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А., ред. Гистология (введение в патологию). М.: ГЭОТАР; 1997:1-960.
58т	235	Улумбеков Э.Г., Челышев Ю.А., ред. Гистология; эмбриология; цитология: учебник М.: ГЭОТАР Медиа; 2007:1-408.
190т	236	Федеральный Закон РФ от 24 июля 1998 г. "Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний". Москва; 1998.
207т	237	Федоров Г.А. Сроки консолидации переломов у рабочих ведущих цехов Волховского алюминиевого завода. В кн.: Флюороз и его профилактика. Свердловск; 1967:1-59.
208т	238	Филатов Д.П. Сравнительноморфологическое направление в механике развития; его объект; цели и пути. М.-Л; 1939.
209т	239	Филимонов С.Н., Лукьянова Н.В., Разумов В.В., Данилов И.П. Способ прогнозирования риска развития ишемической болезни сердца у рабочих с хронической фтористой интоксикацией. Патент РФ № 2207803. Москва; 2001.
210т	240	Фирсов Г.Н. Применение коэффициента остеосклероза предплечий при обследовании на флюороз. В кн.: Материалы двенадцатой научной сессии Свердловского НИИ гигиены труда и профзаболеваний. Свердловск; 1962:173-176.
211т	241	Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: пер. с нем. М.: Медицина; 1995:1-300.
212т	242	Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. М.: Медицина; 1973:1-224.
2010т	243	Фриденштейн А. Я., Петракова К. В., Куролесова А. И., Фролова Г. П. Клетки предшественники для остеогенной и кроветворной тканей. Анализ гетеротопных трансплантатов костного мозга. Цитология 1968; 5: 557-567.
2011т	244	Фриденштейн А. Я., Чайлахян Р. К., Лалыкина К. С. О фибробластоподобных клетках в культурах кроветворной ткани морских свинок. Цитология 1970; 12(9): 1147-55
213т	245	Фтор и фториды. Гигиенические критерии состояния окружающей среды; 36. Совместное издание Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. Женева: ВОЗ; 1989:1-114.
214т	246	Фукс Б.Б., Фукс Б.И. Очерки морфологии и гистохимии соединительной ткани. Л.: Медицина; 1968:1-216.
215т	247	Хлопин Н.Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии. М.-Л.: Изд-во АН СССР; 1964.
216т	248	Хроническая интоксикация фтористыми соединениями. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Руководство по профессиональным заболеваниям. Т.1. М.: М; 1983:83-86.
217т	249	Хроническая профессиональная интоксикация фтором и его соединениями флюороз. Пособие для врачей. Екатеринбург: ГУН ЕМНЦ ПОРПП; 20003:1-16 с.
218т	250	Хэм А., Кормак Д. Гистология; Т.3: пер. с англ. М.: Мир; 1983:1-293.
219т	251	Церкович П.Г. Морфологические изменения в костной ткани кроликов и белых крыс при вдыхании пыли суперфосфата. В кн.: Вопросы оздоровления суперфосфатного производства. Вып. 6. Одесса; 1961:86-93.
220т	252	Цориев Т.Т., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Трабекулярный костный индекс – неинвазивный метод оценки качества костной ткани на основании рутинной двухэнергетической денситометрии. Перспективы использования в клинической практике. Альманах клинической медицины. 2016;44(4):462-476.
221т	253	Чертков И.Л.; Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М.: Медицина; 1984:1-240.
2016т	254	Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворения. М.: Медицина, 1977:1- 274 с.
222т	255	Чуваков К.Ч., Нурмаганбетов Е.К. Вопросы гигиены труда и профессиональной заболеваемости рабочих Джамбульского суперфосфатного завода. Здравоохранение Казахстана. 1968;(8):3-5.
223т	256	Шарманов Т.Ш., Мамырбаев А.А. Токсикология фосфора; фтора и их неорганических соединений (защитная роль пищи). Алма-Ата: Гылым; 1992:1-144.



224т	257	Шевцов В.И., Чиркова А.М., Дьячков А.Н. Морфологическая характеристика ранних стадий репаративного процесса при замещении дефектов костей черепа методом дозированной distraction (сообщение II). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И.Приорова. 2000;(1):61-66.
225т	258	Шехонин Б.В., Тарарак Э.М., Сироткин В.Н. и др. Атеросклеротические бляшки и рестенозы в сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. Фенотипическая характеристика гладкомышечных клеток. Кардиология. 2000;(6):43-45.
226т	259	Шехтер А.Б. Стимулирующее влияние коллагена и хондроитин-сульфата на образование соединительной ткани (взаимоотношение клеточных и неклеточных компонентов). В кн.: Гистофизиология соединительной ткани. Т.1. Новосибирск; 1972:51-53.
227т	260	Шехтер А.Б., Николаев А.В., Берченко Г.Н. Заживление ран как ауторегуляторный процесс и механизм стимулирующего действия коллагена. Арх. пат. 1977;(5):25-23.
228т	261	Шехтер А.Б., Николаев А.В., Берченко Г.Н. Макрофагально-фибробластическое взаимодействие и его возможная роль в регуляции метаболизма коллагена при заживлении ран. Бюлл. exper. биол. 1977;(5):627-630.
229т	262	Широков В.А., Попелянский Я.Ю., Щербakov С.В. Фтор и дегенеративно-дистрофический процесс позвоночника (клинико-эпидемиологическое изучение). В кн.: Тезисы докл. I международного конгресса вертеброневрологов. Казань; 1991:120-121.
230т	263	Шмальгаузен И.И. Происхождение наземных позвоночных. М.: Наука; 1964:1-271.
231т	264	Шмидт-Ниельсен К. Размеры животных: почему они так важны?: пер. с англ. М.: Мир; 1987:1-259.
232т	265	Штин В.П. К вопросу об остеогенезе при distractionном остеосинтезе в свете изучения роста апофеоза большеберцовой кости. В кн.: Мат. конф. по вопр. травматол. и ортопед. Ленинград, 1972. Л.; 1972:73-74.
233т	266	Штин В.П. Особенности костеобразования в зоне диастаза большеберцовой кости при удлинении голени аппаратом Г. Илизарова (экспериментально-морфологическое исследование). Автореф. дисс. ... д.м.н. Новосибирск; 1978:1-40.
234т	267	Штуркина О.К. Патологическая анатомия флюороза. Проблемы географической патологии. М; 1964:188-190.
235т	268	Шубич М.Г., Авдеева М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса. Арх. пат. 1997;(2):3-8.
236т	269	Шубникова Е.А. Функциональная морфология тканей. М.: Медгиз; 1981:122-237.
3298т	270	Щелкунов С.И. Эволюционная гистология и сравнительная патология. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1975;68 (1):5-11.
237т	271	Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во УДН; 1990:1-324.
238т	272	Юшканцев С.И., Лыков В.Л. Гистология; цитология и эмбиология. Краткий атлас: Учебное пособие. СПб.: Изд-во "П-2"; 2006:1-248.
2015т	273	Ястребов А.П., Осипенко О.В. Система крови и регенерация костной ткани. Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1990:1-123.
239т	274	Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии экстремальных факторов. Свердловск: УрО АН СССР; 1988:1-153.
2000т	275	Aarden E.M., Wassenaar A.M., Alblas M.J., Nijweide P.J. Immunocytochemical demonstration of extracellular matrix proteins in isolated osteocytes. Histochem. Cell Biol. 1996;106(5):495-501.
240т	276	Abbott T.A. III., Lawrence B.J., Wallach S. Osteoporosis: the need for comprehensive treatment guidelines. Clin. Ther. 1996;18(1):127-149.
241т	277	Abendroth K. Moderne Aspekte zur Fluortherapie der Osteoporose. Wien. Med. Wochenschr. 1990;(10):482-484.
2022т	278	Achard J. Physikochemische Untersuchungen am lamellaren Knochen. Z. Zellforsch. 1935;23(4):573-588.
242т	279	Adachi J.D. Current treatment options for osteoporosis. J. Rheumatol. 1996;45(8):11-14.
2044	280	Adachi T., Adachi T., Aonuma Y., Tanaka M., Hojo M., Takano-Yamamoto T., Kamioka H.

T		Calcium response in single osteocytes to locally applied mechanical stimulus: differences in cell process and cell body. <i>J. Biomech.</i> 2009;42(12):1989-1995.
243T	281	Adachi T., Aonuma Y., Taira K., Hojo M., Kamioka H. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 2009;389(3):495-500.
244T	282	Adam M., Vitasek R., Deyl Z. Collagen in rheumatoid arthritis. <i>Clin. chem. Acta.</i> 1976;70:61-69.
245T	283	Affinito P., Palomba S., Sorrentino C., Pellicano M., Morgera R., Nappi C. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic approaches. <i>Minerva Ginecol.</i> 1997;49(3):109-120.
246T	284	Aggarwal N.D. Structure of human fluoritic bone. <i>J. Bone Joint Surg [Am].</i> 1973;55:331-334.
247T	285	Ahlgren T., Jarstrand C. Hyaluronic acid enhances phagocytosis of human monocytes in vitro. <i>J. Clin. Immunol.</i> 1984;4:246.
248.	286	Ajubi N.E., Klein-Nulend J., Nijwelde P.J., Vrijheid-Lammers T., Alblas M.J., Burger E.H. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes – a cytoskeleton-dependent process. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 1996;225(1):62-68.
249T	287	Akkus O., Adar F., Schaffler M.B. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone. <i>Bone.</i> 2004;34(3):443-453.
250T	288	Akkus O., Yeni Y.N., Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective. <i>Crit. Rev. Biomed. Eng.</i> 2004;32(5-6):379-425.
251T	289	Alhava E.M., Olkkonen H., Kauranen P., Kari T. The effect of drinking water fluoridation on the fluoride content, strength and mineral density of human bone. <i>Acta Orthop. Scand.</i> 1980;51(3):413-420.
2026 T	290	Amir L.R., Jovanovic A., Perdijk F.B. Toyosawa S., Everts V., Bronckers A.L. Immunolocalization of sibling and RUNX2 proteins during vertical distraction osteogenesis in the human mandible. <i>J. Histochem. Cytochem.</i> 2007;55(11):1095-1104.
252T	291	Anderson E.J., Knothe Tate M.L. Idealization of pericellular fluid space geometry and dimension results in a profound underprediction of nanomicroscale stresses imparted by fluid drag on osteocytes. <i>J. Biomechanics.</i> 2008;41(8):1736-1746.
253T	292	Araki S. Ultrastructural changes in rat-incisor odontoblasts and dentin caused by administration of sodium fluoride. <i>Shikwa. Gakuho.</i> 1989;89(1):49-91.
2045 T	293	Arnold J.S., Frost H.M., Buss R.O. The osteocyte as a bone pump. <i>Clin. Orthop. Relat. Res.</i> 1971;78:47-55.
254T	294	Arumugam S.B., Sankar N.M., Cherian K.M. Osseous metaplasia with functioning marrow in a calcified aortic valve. <i>J. Card. Surg.</i> 1995;10(5):610-611.
255T	295	Avioli L.V. Senile and postmenopausal osteoporosis. <i>Adv. Intern. Med.</i> 1976;(21):391-415.
256.	296	Bachman D.M., Crewson P.E., Lewis R.S.J. Clin Densitom. Comparison of heel ultrasound and finger DXA to central DXA in the detection of osteoporosis. Implications for patient management. 2002;5(2):131-141.
257T	297	Baud C.A. Morphology and inframicroscopic structure of osteocytes. <i>Acta Anat. (Basel).</i> 1962;51:209-225.
258T	298	Baud C.A., Boivin G. Modifications of the Peri-Lacunar walls resulting from the effect of fluoride on osteocytic activity. <i>Metab. Bone Relat. Res.</i> 1978;(1):49-54.
259T	299	Baud C.A., Lagier R., Boivin G., Boillat M.A. Value of the bone biopsy in the diagnosis of industrial fluorosis. <i>Virshows Arch. A Pathol. Anat. Histol.</i> 1978;380(4):283-297.
260T	300	Bauer W.R. Experimental chronic fluorine intoxication: effect on bones and teeth. <i>Amer. J. Orthodontica.</i> 1945;31(12):700-719.
261T	301	Baum B.J., Moss J., Breul S.D., Crystal R.C. Associated in normal human fibroblast of elevated levels of adenosine 3-5-monophosphate with a selective decrease in collagen production. <i>J. Biol. Chem.</i> 1978;253(10): 3391-3394.
262T	302	Bayley T.A., Harrison J.E., Murray T.M., Josse R.G., Sturtridge W., Pritzker K.P., Strauss A., Vieth R., Goodwin S. Fluoride-induced fractures: relation to osteogenic effect. <i>J. Bone Mineral Research.</i> 1990;5(3, Suppl.1):217-222.
263T	303	Baylink D.J., Bernstein D.S. The effects of fluoride therapy on metabolic bone disease: a his-

		tologic study. Clin. Orthop. 1967;(55):51-85.
264T	304	Baylink D.J, Partey S.M. Characterization of skeletal response to fluoride. Clin. Res. 1983;(31):543.
265T	305	Bélanger L.F. Osteocytic osteolysis. Calcif Tissue Res. 1969;4(1):1-12.
266T	306	Bellantoni M.F. Osteoporosis prevention and treatment. Am. Fam. Physician. 1996;54(3):986-992.
267T	307	Bellows C.G., Aubin J.E., Heersche J.N.M. Mineralized bone nodules formed in vitro from enzymatically released rat calvaria cell populations. Calcif. Tissue Int. 1986;38:143-154.
268T	308	Bershadsky A.D., Balaban N.Q., Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2003;19:677-995.
269T	309	Bertalanffy L. von. General systems theory: foundations; development; applications. — London: Penguin Press; 1971:1-311..
270T	310	Bilezikian J.P. Current and future nonhormonal approaches to the treatment of osteoporosis. Int. J. Fertil. Menopausal. Stud. 1996;41(2):148-155.
271T	311	Bohle A., Strutz F., Muller G.A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. Exp Nephrol 1994;2:205-210.
272T	312	Boillat M.A., Baud C.A., Lagier R., Donath A. et al. Fluorose industrielle. Schweiz. Med. Wochenschr. 1976;106(Suppl. 8):1842-1844.
273T	313	Boillat, M.A., Baud C.A., Lagier R., Garcia J. et al. Fluorose industrielle. Etude multidisciplinaire on 43 workmen in the aluminium industry. Schweiz. Med. Wochenschr. 1979;109(8):5-28.
274T	314	Boivin G., Chavassieux P., Chapuy M.C., Baud C.A., Meunir P.J. Skeletal fluorosis: histomorphometric findings. J. Bone Miner. Res. 1990;(5, Suppl. 1):185-189.
275T	315	Bonewald L.F. Establishment and characterization of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. J. Bone Miner. Metab. 1999;17(1):61-65.
276T	316	Bonewald L.F. Generation and function of osteocyte dendritic processes. J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2005;5(4): 321-324.
277T	317	Bonewald L.F. Osteocyte biology: its implications for osteoporosis. J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2004;4(1):101-104.
278T	318	Bonewald L.F. The amazing osteocyte. J. Bone Miner. Res. 2011;26(2):229-238.
279T	319	Bonewald L.F., Johnson M.L. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. Bone. 2008;42(4):606-615.
280T	320	Bornstein P., Ash J. Cell surface associated structural proteins in connective tissue cells. Proc. Nat. Acad. Sci. Usa. 1977;74:2480-2484.
281T	321	Bowman M.A., Spangler J.G. Osteoporosis in women. Prim. Care. 1997;24(1):27-36.
282T	322	Boyde A. The real response of bone to exercise. J. Anat. 2003;203(2):173-189.
283T	323	Bretscher A., Edwards K., Fehon R.G. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002;3(8):586-599.
284T	324	Briancon D., Meuneier P.J. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. Orthop. Clin. North Amer. 1981;12:629-648.
285T	325	Brighton C.T., Fisher J.R. Levine S.E., Corsetti J.R., Reilly T., Landsman A.S., Williams J.L., Thibault L.E. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus. J. Bone Joint Surg. Am. 1996;78(9):1337-1347.
286T	326	Broulik P.D. The effects of various fluoride concentrations on new bone formation in intramuscular implants of bone matrix in mice. Physiol. Res. 1996;45(6):449-451.
2036T	327	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;45:387-399.
287T	328	Burnell J.M., Teubner E.J., Miller A.G. Normal maturational changes in bone matrix, mineral, and crystal size in the rat. Calcif. Tissue Int. 1980;31(1):13-19.
2037T	329	Burr D.B. Martin R.B. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease. Am J. Anat. 1989;186(2):186-216.
288T	330	Burr D.B., Stafford T. Validity of the bulk-staining technique to separate artifactual from in vivo bone microdamage. Clin. Orthop. Relat. Res. 1990;(260):305-308.

289T	331	Carter D.R., Beaupre C.S. Effects of fluoride treatment on bone strength. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1990;(3, Suppl 1):174-184.
2017T	332	Carter, D.R., Hayes W.C. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. <i>J. Bone Joint Surg.</i> 1977;59(7):954-962.
290T	333	Celik C., Altunkan S., Yildirim M.O., Akyuz M. Relationship between decreased bone mineral density and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women. <i>Climacteric.</i> 2010;13(3):254-258.
291T	334	Chapuy M.C., Meunier P.J. Prevention and treatment of osteoporosis. <i>Aging. (Milano).</i> 1995;7(4):164-173.
292T	335	Chatterji S., Wall J.C., Jeffery J.W. Age-related changes in the orientation and particle size of the mineral phase in human femoral cortical bone. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1981;33(6):657-674.
293T	336	Chavassieux P., Pastoureaux P., Boivin G., Chapuy M.C., Delmas P.D., Milhaud G., Meunier P.J. Fluoride-induced bone changes in lambs during and after exposure to sodium fluoride. <i>Osteoporos Int.</i> 1991;(10):26-33.
294T	337	Cheah K.S.E. Collagen genes and inherited connective tissue disease // <i>Biochem. J.</i> 1985;220:287-303.
2046T	338	Cheng B., Zhao S., Luo J., Sprague E., Bonewald L.F., Jiang J.X. Expression of functional gap junctions and regulation by fluid flow in osteocyte-like MLO-Y4 Cells. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 2001;16(2):249-259.
295T	339	Christiani H. Le Fluor de Os dans l'Intoxcation Fluorique. <i>Ann. Hyg. Publ. Industr. et Social.</i> 1930;8:309-316.
296T	340	Clark R.A.F. Fibronectin in the skin. <i>J. Invest. Dermatol.</i> 1983;81:475-479.
297T	341	Cohen J., Harris W.H. The three-dimensional anatomy of haversian systems. <i>J. Bone Joint Surg. Am.</i> 1958;40-A(2):419-434.
298T	342	Cohrs P. Zur pathologischen Anatomie und Pathogenese der chronischen Fluorvergiftung des Rindes. <i>Dtsch. Tierärztliche Wochenschrift.</i> 1941;49(29):352-357.
299T	343	Comar C.L. Effects of fluorine on calcium metabolism and bone growth in pigs. <i>Amer. J. Anat.</i> 1953;92(3):361-389.
2009T	344	Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. <i>Am. J. Med.</i> 1991;94:646-650.
2008T	345	Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. <i>Osteoporosis Int.</i> 1991;1:114-117.
300T	346	Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. <i>Osteoporosis Int.</i> 1993;1:114-117.
301T	347	Cosman F., Schnitzer M.B., McCann P.D., Parisien M.V., Dempster D.W., Lindsay R. Relationships between quantitative histological measurements and non-invasive assessments of bone mass. <i>Bone.</i> 1992;(13):237-242.
302T	348	Couchman J.R., Rees D.A., Green M.R., Smith C.G. Fibronectin has a dual role in locomotion and anchorage of primary chick fibroblasts and can promote entry into the division cycle. <i>J. Cell. Biol.</i> 1982;93:402-410.
303T	349	Crepaldi G., Maggi S. Epidemiologic link between osteoporosis and cardiovascular disease. <i>Review. J. Endocrinol. Invest.</i> 2009;32(4 Suppl):2-5.
304T	350	Currey J. D. Mechanical properties of vertebrate hard tissues. <i>Proc. Inst. Mech. Engr. H.</i> 1998;212(6):399-411.
305T	351	Currey J.D. Quarterly. Stress concentration bone. <i>Microscop. Sci.</i> 1962;103(1):111-133.
306T	352	Czerwinski E., Friedlein J., Kukiela R.T. Evaluation of bone mineral density in the distal radius of former workers employed at the Aluminum Works. <i>Przegl. Lek.</i> 1997;54(4):269-271.
2014T	353	Dagan D., Beéry M., Gefen A. Single-trabecula building block for large-scale finite element models of cancellous bone. <i>Med. Biol. Eng. Comput.</i> 2004;42(2):549-556.
307T	354	Daly P.A. Office management of osteoporosis: a guide for the primary care provider. <i>Compr. Ther.</i> 1995;21(10):565-574.
308T	355	Dambacher M.A., Ittner J.H. Long-term fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. <i>Bone.</i> 1986;(7):195-205.
309T	356	Danielson C, Lyon J.L., Egger M., Goodenough G.K. Hip fractures and fluoridation in Utah's

		elderly population. JAMA. 1992;268(6):746-748.
310Т	357	David P. The spectrum of radiographic bone changes in children with fluorosis. Radiology. 1980;136(1):85-90.
2049Т	358	Delmas P.D. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet. 2002;359:2018-2026.
311Т	359	Delmas P.D., Dupuis J., Deboeur F., Chapuy M.C., Meunier P.J. Treatment of vertebral osteoporosis with disodium monofluorophosphate: comparison with sodium fluoride. J. Bone Miner. Res. 1995;(5, Suppl. 1):143-147.
2052Т	360	Dempster D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб., Изд-во БИНОМ "Невский диалект". 2000:85-108.
312Т	361	Dequeker J., Declerck K. Fluor in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years clinical research. Schweizerische Medizinische Wochenschrift, Journal Suisse de Medecine. 1993;123(47):2228-2234.
313Т	362	Devogelaer J.P., Nagant de Deuxchaisnes C. Fluoride therapy of type I osteoporosis. Clin. Rheumatol. 1995;14(9, Suppl. 3):26-31.
314Т	363	Dhanwal D.K., Dennison E.M., Harvey N.C., Cooper C. Epidemiology of hip fracture: World-wide geographic variation. Indian J Orthop. 2011;45(1):15-22.
315Т	364	Diebold J., Batge B., Stein H., Muller-Esch G., Muller P.K., Lohrs U. Osteoporosis in longstanding acromegaly: characteristic changes of vertebral trabecular architecture and bone matrix composition. Virchows. Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. 1991;419(3):209-215.
316Т	365	Ding M. Age variations in the properties of human tibial trabecular bone and cartilage. Acta Orthop. Scand. Suppl. 2000;(292):1-45.
317Т	366	Driessens F.C. Probable phase composition of the mineral in bone. Ztschr. Naturforsch C. 1980;35(5-6):357-362.
318Т	367	Drozd M., Kucharz E., Grucka-Mamczar E. Effect of sodium fluoride on collagen content in skin and lungs of growing rats. Acta Biol. Med. Ger. 1980;39:287-293.
319Т	368	Drozd M., Kucharz E., Grucka-Mamczar E. Studies on the influence of fluoride compounds upon connective tissue metabolism in growing rats. I. Effect of hydrofluoride on collagen metabolism. Toxicol. Eur. Res. 1981;(9):23 -241.
320Т	369	Eanes E.D., Reddi A.H. The effect of fluoride on bone mineral apatite. Metab. Bone Dis. Relat. Res. 1979;(2):3-10.
321Т	370	Eastell R., Boyle I.T., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M., Hosking D.J., Purdie D.W., Ralston S., Reeve J., Reid D.M., Russell R.G., Stevenson J.C. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. QJM. 1998;91(2):71-92.
322Т	371	Elliott S.R., Robinson R.A. The water content of bone. I. The mass of water, inorganic crystals, organic matrix, and CO2 space components in a unit volume of the dog bone. J. Bone Joint. Surg. Am. 1957;39-A(1):167-188.
323Т	372	Eriksen E.F., Melsen F., Mosekilde L. Схемы лечения, симулирующие костеобразование. В кн.: Остеопороз. Этиология; диагностика; лечение. Бином: Невский диалект; 2000:437-453.
324Т	373	Eriksen E.F., Mosekilde L., Melsen F. Effect of sodium fluoride, calcium, phosphate and vitamin D on trabecular bone balance and remodeling in osteoporosis. Bone. 1985;(6):381-389.
325Т	374	Evans F.G., Wood J.L. Mechanical properties and density of bone in a case of severe endemic fluorosis. Acta Orthop. Scand. 1976;47:489-495.
326Т	375	Eyres K.S., Kanis J.A. Bone loss after tibial fracture. Evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. J. Bone Joint. Surg. Br. 1995;77(3):473-478.
327Т	376	Faccini J.M. Fluoride et bone. Calcif. Tissue Res. 1969;2:1-16.
328Т	377	Faccini J.M., Teotia S.P.S. Histopathological assessment of endemical skeletal fluorosis. Calcif. Tissue Res. 1969;16:45-57.
329Т	378	Fan J.M., Ng Y.Y., Hill P.A., Nikolic-Paterson D.J., Mu W., Atkins R.C., Lan H.Y. Transforming growth factor beta regulates tubular epithelial-myofibroblasts transdifferentiation in vitro. Kidney Int. 1999;56(4):1455-1467.
330Т	379	Farley J.R., Wergedal J.E., Baylink D.J. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. Science. 1983;222:330-332.

331T	380	Farrerons J., Rodriguez de la Serna A., Guanabens N., Armadans L., Lopez-Navidad A., Yoldi B., Renau A., Vaque J. Sodium fluoride treatment is a major protector against vertebral and nonvertebral fractures when compared with other common treatments of osteoporosis: a longitudinal, observational study. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1997;60(3):250-254.
2032T	381	Fazzalari N.L., Forwood M.R., Smith K., Manthey B.A., Herreen P. Assessment of cancellous bone quality in severe osteoarthritis: bone mineral density, mechanics, and microdamage. <i>Bone.</i> 1998;22(4):381-388.
332T	382	Fazzalari N.L., Forwood M.R., Manthey B.A., Smith K., Kolesik P. Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone. <i>Bone.</i> 1998;23(4):373-378.
2031T	383	Fazzalari N.L., Kuliwaba J.S., Forwood M.R. Cancellous bone microdamage in the proximal femur: influence of age and osteoarthritis on damage morphology and regional distribution. <i>Bone.</i> 2002;31(6):697-702.
333T	384	Fernandez L.S.M., Caldarini M.I., Kofoed J.A., Suarez C.G., Davison M.R., Palmieri J.E. Changes in the organic bone matrix and cartilage of rats by the prolonged use of sodium fluoride. <i>Medicina (B Aires).</i> 1988;48(1):45-48.
334T	385	Fine L.G., Ong A.C.M., Norman J.T. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases. <i>Eur J Clin Invest</i> 1993;23:259-265.
335T	386	Fluorides and human health. (Monograph Series. No. 59). Geneva: WHO; 1970:1-364.
336T	387	Forwood M.R., Parker A.W. Microdamage in response to repetitive torsional loading in the rat tibia. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1989;45(1):47-53
337T	388	Franke J. Histological changes of human fluorosis, experimental fluorosis in animals and osteoporosis following sodium fluoride therapy. <i>Fluoride.</i> 1972;5(4):182-199.
338T	389	Franke J., Horm V. Scanning electron microscopic studies in human industrial fluorosis. <i>Fluoride.</i> 1976;(9):127-137.
339T	390	Franke J., Runge H., Fenger F. Endemic and industrial fluorosis. In: Courvoisier B., Donath A., Baud C.A., eds. Fluoride and bone. Geneva: Symposium CEMO II; Medicine et Hygiene; 1978:129-143.
2027T	391	Franz-Odendaal T.A., Hall B.K., Witten P.E. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. <i>Dev. Dyn.</i> 2006;235(1):176-190.
340T	392	Fratzl P., Roschger P., Eschberger J., Abendroth B., Klaushofer K. Abnormal bone mineralization after fluoride treatment in osteoporosis: a small-angle x-ray scattering study. <i>J. Bone Mineral. Res.</i> 1994;9(10):1541-1549.
341T	393	Fratzl P., Schreiber S., Roschger P., Lafage M.H., Rodan G., Klaushofer K. Effects of sodium fluoride and alendronate on the bone mineral in minipigs: a small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1996;(2):248-253.
342T	394	Freitag V., Oelschlagel W., Loeffler K. Fluoride content and microradiographic findings in skeletal fluorosis. <i>Fluoride.</i> 1970;3(4):167-174.
2019T	395	Frost H.M. A unique histological feature of vitamin resistant rickets observed in four cases. <i>Acta Orthop. Scand.</i> 1963;33:220-226.
343T	396	Frost H.M. Bone dynamics in metabolic bone disease. <i>J. Bone Joint. Surg. Am.</i> 1966;48(6):1192-1203.
344T	397	Frost H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). <i>Bone.</i> 1997;20(5):385-391.
345T	398	Frost H.M. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. <i>Anat. Rec.</i> 2001;262(4):398-419.
346T	399	Frost H.M. Micropetrosis. <i>J. Bone Joint Surg. Am.</i> 1960;42-A:144-150.
347T	400	Frost H.M. Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview. <i>Med. Sci. Sports Exerc.</i> 2000; 32(5):911-917.
348T	401	Frost H.M. New targets for the studies of biomechanical, endocrinologic, genetic and pharmaceutical effects on bones: bone's «nephron equivalents», muscle, neuromuscular physiology. <i>J. Musculoskelet. Res.</i> 2000;4(2):67-84.
2033T	402	Frost H.M. Obesity, and bone strength and "mass": a tutorial based on insights from a new paradigm. <i>Bone.</i> 1997;21(3):211-214.
349T	403	Frost H.M. Seeking genetic causes of «osteoporosis»: insights of the Utah paradigm of skel-

		etal physiology. Bone. 2001;29(5):P.407-412.
350Т	404	Frost H.M. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. Anat. Rec. 1990;226(4):414-422.
351Т	405	Frost H.M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders. J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 2000;1(1):5-9.
352Т	406	Gabbiani G., Le Lous M., Bailey A. Collagen and myofibroblasts of granulation tissue. A chemical ultrastructural and immunologic study. Virchovs Arch. Abi. B. Zellpath. 1976;21:133-145.
2042Т	407	Gallagher J.C. Медикаментозная терапия. Кальций и витамин D. В кн.: Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д., ред. Остеопороз. СПб., 2000:403-422.
353Т	408	Gamble C.L. Osteoporosis: drug and nondrug therapies for the patient at risk. Geriatrics. 1995;50(8):39-43.
354Т	409	Ganss B., Kim R.H., Sodek J. Bone sialoprotein. Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 1999;10(1):79-98.
355Т	410	Gatteridge D.H., Price R.I., Kent G.N., Prince R.I., Michel P.A. Spontaneous hip fractures in fluoride treated patients potential causative factors. J. Bone Miner. Res. 1990;(5, Suppl. 1):205-215.
356Т	411	Gay S., Rhodes R.K. Immunogistological demonstraton of distinct collagens in normal and ostoearthritis jointst. Sem. Arthrit. Rheum. 1981;11(2):43-44.
357Т	412	Gibson W.T., Couchman J.R., Weaver A.C. Fibronectin distribution during the development of fetal rat skin. J. Invest. Dermatol. 1983;81:480-485.
358Т	413	Gospodarowicz D. Humoral control of cell proliferation: the role of fibroblast growth factor in generation, angiogenesis, wound healing and neoplastic growth. Prog. Clin. Biol. Res. 1976;9:1-19.
359Т	414	Gumbiner B.M., McCrea P.D. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. J. Cell Sci. Suppl. 1993;17:155-158.
360Т	415	Haines S.T., Caceres B, Yancey L. Alternatives to estrogen replacement therapy for preventing osteoporosis. J. Am. Pharm. Assoc. (Wash). 1996;36(12):707-715.
361Т	416	Hall B.K. Sodium fluoride as a initiator of osteogenesis from embryonic mesenchyme in vivo. Bone. 1987;(8):111.
362Т	417	Hall R., Embery G., Waddington R. Modification of the proteoglycans of rat incisor dentin-predentin during in vivo fluorosis. Eur. J. Oral. Sci. 1996;104(3):285-291.
363Т	418	Hall R., Embery G., Waddington R., Gilmour A. The influence of fluoride on the adsorption of proteoglycans and glycosaminoglycans to hydroxyapatite. Calcif. Tissue Int. 1995;56(3):236-239.
364Т	419	Hamaguchi A., Kim S., Ohta K., Yagi K., Yukimura T., Miura K., Fukuda T., Iwao H. Transforming growth factor- $\beta$ 1 expression and phenotypic modulation in the kidney of hypertensive rats. Hypertension. 1995;26:199-207.
365Т	420	Hansson N., Ross B. Effect of combined therapy with sodium fluoride, calcium and vitamin D on the lumbar spine in osteoporosis. Amer. J. Roentgenol. 1976;126:1294-1296.
366Т	421	Harbrow D.J., Robinson M.G., Monsour P.A. The effect of chronic fluoride administration on rat condylar cartilage. Aust. Dent. J. 1992;37(1):55-62.
367Т	422	Hardouin P. Osteoporosis: its diagnosis, its consequences. Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac. 1997;98(Suppl. 1):93-95.
368Т	423	Harrison J.E., Hitchman A.J., Hitchman A., Holtrop M.E. The effects of fluoride on ectopic bone formation. J. Bone Miner. Res. 1990;5(1):81-85.
369Т	424	Harrison J.E., McNeill K.G., Sturtridge W.C., Bayley T.A., Murray T.M., Williams C., Tam G., Fornasier V. Three years changes in bone mineral mass of postmenopausal osteoporotic patients based on neutron activation analysis of the central third of the skeleton . J. Clin. Endocrinol. 1981;52:751-758.
370Т	425	Harvey N., Denisson E.M., Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. Nat. rev. Rheumatol.2010;6(1):99-106.
371Т	426	Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K., Matsuo M., Nakashima H., Kawabe T., Shimokata K., Hasegawa Y. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2010;43(2):161-172.

372T	427	Hay E. D. Theory for Epithelial-Mesenchymal Transformation Based on the "Fixed Cortex" Cell Motility Model. <i>Cell Motility and the Cytoskeleton</i> . 1989;(14):455-457.
373T	428	Hay E.D. Extracellular matrix; cell polarity; and epithelial-mesenchymal transformation. In Edelman; G.M., ed. <i>Molecular Determinants of Animal Form</i> . New York: Alan R. Liss; Inc.; 1985:293-318.
374T	429	Hay E.D. Interaction of migrating embryonic cells with extracellular matrix. In Haemmerli G. and Strauli P. (eds.): "Motility of Vertebrate Cells in Culture and in the Organism." Switzerland: Karger Basel, <i>Exp. Biol. Med.</i> 1985;10:174-193.
376T	430	Hay E.D. The mesenchymal cell, its role in the embryo, and the remarkable signaling mechanisms that create it. <i>Developmental Dynamics</i> . 2005;233:706-720
375T	431	Hay E.D., Zuk A. Transformations between epithelium and mesenchyme: normal, pathological, and experimentally induced. <i>Am. J. Kidney Dis.</i> 1995;26:678-690.
377T	432	Hayashi N., Tsutsui T. Cell cycle dependence of cytotoxicity and clastogenicity induced by treatment of synchronized human diploid fibroblasts with sodium fluoride. <i>Mutat. Res.</i> 1993;290(2):293-302.
378T	433	Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. <i>Exp. Cell. Res.</i> 1965;37:614-636.
380T	434	Heancy R.P., Matkovic V. Неадекватное значение пиковой костной массы. В кн.: <i>Остеопороз. Этиология; диагностика лечение</i> . СПб.; 2000:135-152.
381T	435	Hedlund L.R., Gallagher J.C. Increased Incidence of Hip Fracture in Osteoporotic Women Treated with Sodium Fluoride. <i>J. Bone Mineral. Res.</i> 1989;(4):223-225.
382T	436	Heilman J.R., Jordan T.H., Warwick R., Wefel J.S. Remineralization of root surfaces demineralized in solutions of differing fluoride levels. <i>Caries. Res.</i> 1997;31:423-428.
383T	437	Hewitson T.D., Becker G.J. Interstitial myofibroblasts in IgA glomerulonephritis. <i>Am. J. Nephrol.</i> 1995;15:111-1117.
384T	438	Hillier S., Inskip H., Coggon D., Cooper C. Water fluoridation and osteoporotic fracture. <i>Community Dent. Health.</i> 1996;13( Suppl 2):63-68.
385T	439	Hodge J.M., Collier F.M., Pavlos N.J., Kirkland M.A., Nicholson G.C. M-CSF Potently Augments RANKL-Induced Resorption Activation in Mature Human Osteoclasts. <i>PLoS One</i> . 2011;6(6):e21462.
386T	440	Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., Schoppet M., Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. <i>Osteoporos Int.</i> 2007;18(3):251-259.
387T	441	Holland R., Hongslo J.K. The effect of fluoride on the cellular uptake and pool amino acids. <i>Acta Pharmacol. et Toxicol.</i> 1979;44(55):354-358.
388T	442	Hynes R.O. Fibronectins: a family complex and versatile adhesive glycoproteins derived from a single gene. <i>Harvey Lect.</i> 1985-1986;81;133-152.
389T	443	IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. IOF World Congress. <i>Osteoporosis Int.</i> 2010;21(5):1-6.
390T	444	Iovanowits I. Beitrag zur experimentalen Fluorosteopathie //Arch. f. Gewerbepathol. u. Gewerbehyg. 1944;12(2):131-133.
391T	445	Isenbarger D.W., Chapin B.L. Osteoporosis. Current pharmacologic options for prevention and treatment. <i>Postgrad. Med.</i> 1997;101(1):129-132.
392T	446	Jacobsen S.J., Goldberg J., Cooper C., Lockwood S.A. The association between water fluoridation and hip fracture among white women and men aged 65 years and older. A national ecologic study. <i>Annals of Epidemiology.</i> 1992;(5):617-626.
393T	447	Jacobsen S.J., O'Fallon W.M., Melton L.J. III. Hip fracture incidence before and after the fluoridation of the public water supply. <i>Am. J. Public. Health.</i> 1993;83(5):743-745.
394T	448	Jacqmin-Gadda H, Commenges D., Dartigues J.F., Commenges D., Dartigues J.F. Fluorine concentration in drinking water and fractures in the elderly [letter]. <i>JAMA.</i> 1995;273(8):775-776.
395T	449	Jha M., Susheela A.K., Krishna N., Rajyalakshmi K., Venkiah K. Excessive ingestion of fluoride and the significance of sialic acid: glycosaminoglycans in the serum of rabbit and human sub-



		jects. <i>J. Toxicol. Clin. Toxicol.</i> 1982;19(10):1023-1030.
396T	450	Jha M; Susheela A.K. Characterization of glycosaminoglycans from normal and fluoride treated rabbit iliac crest. <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 1982;105(2):711-716.
397T	451	Jiang Y., Zhao J., Van Audekercke R., Dequeker J., Geusens P. Effects of low-dose long-term sodium fluoride preventive treatment on rat bone mass and biomechanical properties. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1996;58(1):30-39.
398T	452	Johnson L.C. Histogenesis and mechanisms in the development of osteofluorosis. <i>Fluorine Chem.</i> 1965;(4):424-441.
399T	453	Johnson L.C. The role of fluorides in osteoporosis. A discussion <i>Osteoporosis.</i> New York. London; 1970:150-152.
401T	454	Jowsey J. Age changes in human bone <i>Clin. Orthop.</i> 1960;(17):210-217.
400T	455	Jowsey J., Riggs B.L., Kelly P.J. Mineral metabolism in osteocytes. <i>Mayo Clin. Proc.</i> 1964;39(7):480-484.
402T	456	Jowsey J., Riggs B.L., Kelly P.J., Hoffman D.L. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. <i>Amer. J. Med.</i> 1972;(53):43-49.
403T	457	Jowsey J., Schenk R.K., Reutter F.W. Some results of the effects of fluoride on bone tissue in osteoporosis. <i>J. Clin. Endocrin. Metabol.</i> 1968;28:869-874.
404.	458	Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. <i>Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.</i> 2004;24(8):1391-1396.
405.	459	Kalluri R. Neilson E.G. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. <i>J Clin Invest.</i> 2003;112:1776-1784.
406.	460	Kanis J.A. Treatment of symptomatic osteoporosis with fluoride. <i>Am. J. Med.</i> 1993;95(5):53-61.
407T	461	Kaplan F.S., Shen Q., Lounev V. et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). <i>J. Bone Miner. Metab.</i> 2008;(26):521-530.
408T	462	Kassern M., Mosekilde L., Eriksen E.F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 potentiates fluoride-stimulated collagen type I production in cultures of human bone marrow stromal osteoblast-like cells. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1993;(8):1453-1458.
409T	463	Kassern M., Mosekilde L., Eriksen E.F. Effects of fluoride of human bone cells in vitro: differences in responsiveness between stromal osteoblast precursors and mature osteoblasts. <i>Eur. J. Endocrinol.</i> 1993;130:381-386.
410T	464	Kassern M., Risteli L., Mosekilde L., Melson F., Eriksen E.F. Formation of osteoblast-like cells from human mononuclear bone marrow cultures. <i>APMIS.</i> 1991;99:269.
411T	465	Kessenich C.R. Update on pharmacologic therapies for osteoporosis. <i>Nurse Pract.</i> 1996;21(8):19-24.
412T	466	Kilborn L.G. Fluorosis with report of advanced case. <i>Canad. M. A. J.</i> 1950;62(2):135-141.
413T	467	Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J., Robillard L., Galvez M.G., Brumwell A.N., Sheppard D., Chapman H.A. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. BSA.</i> 2006;103(35):13180-13185.
414T	468	Kleerekoper M. Fluoride and the skeleton. <i>Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.</i> 1996;33(2):139-161.
415T	469	Kleerekoper M. Non-dental tissue effects of fluoride. <i>Adv. Dent. Res.</i> 1994;8(1):32-38.
416T	470	Kleerekoper M., Mendlovie D.B. Sodium fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. <i>Endocr. Rev.</i> 1993;14:312-323.
417T	471	Kleerekoper M., Parfitt A.M. Skeletal histology in osteoporosis: effect of fluoride therapy. In: Shupe J.L., Peterson H.B., Leone N.C., eds. <i>Effects on vegetation; animals and human.</i> Paragon Press, Inc., Salt Lake City; 1983:233-237.
418T	472	Kleerekoper M., Peterson E.L., Nelson D.A., Phillips E., Schork M.A., Tilley B.C., Parfitt A.M. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. <i>Osteoporosis Int.</i> 1991;(1):155-162.
419T	473	Kocian J. No title available. <i>Cas. Lek. Cesk.</i> 1997;136(18):578-580.
420T	474	Kosher R., Church R. Stimulation of in vitro somite chondrogenesis by procollagen and collagen. <i>Nature.</i> 1975;258:327-330.

421T	475	Kragstrup J., Richards A., Fejerskov O. Effects of fluoride on cortical bone remodeling in the growing domestic pig. <i>Bone</i> . 1989;10(6):421-424.
422T	476	Krieg M.A., Cornuz J., Hartl F., Kraenzlin M. et al. Quality controls for two heel bone ultrasounds used in the Swiss Evaluation of the Methods of Measurement of Osteoporosis Fracture Risk Study. <i>J. Clin. Densitom.</i> 2002;(5):335-341.
423T	477	Krishnamachari K. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. <i>Prog. Food. Nutr. Sci.</i> 1986;10(3-4):279-314.
424T	478	Krishnamachari K.F. Osteomalacia in fluoride toxicity. <i>Fluoride</i> . 1982;15(1):1-3.
425T	479	Krokowsk E., Falck I., Rrastel A. Rekalzifizierende Therapie der Osteoporosis. <i>Ther. Gegenwart</i> . 1972;(111):1396-1412.
426T	480	Krokowski E., Fricke M. The development of osteoporosis. A new concept. <i>Med. Welt</i> . 1978;29(38):1483-1490.
427T	481	Kumar S.P., Kemp H.H.A. Fluorosis in Aden. <i>Brit. J. Radiol.</i> 1963;36(427):479-502.
428T	482	Lacy B.E., Underhill C.B. The hyaluronate receptor is associated with actin filaments. <i>J. Cells. Biol.</i> 1987;105:1395-1404.
429T	483	Lafage M.H., Balena R., Battle M.A., Shea M., Sedor J.G., Klein H., Hayes W.C., Rodan G.A. Comparison of alendronate and sodium fluoride effects on cancellous and cortical bone in minipigs. A one-year study. <i>J. Clin. Invest.</i> 1995;95(5):2127-2133.
430T	484	Lane J.M. Osteoporosis. Medical prevention and treatment. <i>Spine</i> . 1997;22(24):32-37.
431T	485	Laquier R. Effects of fluorine on bone morphology. In: Courvoisier B., Donath A.; Baud C.A., eds. <i>Symposium CEMO II: Fluoride and bone</i> . Berne: Hsns Huber; 1978:32-42.
432T	486	Lawson, A.C., Czernuszka J.T. Collagen-calcium-phosphate composites. <i>Proc. Inst. Mech. Eng. H</i> . 1998;212(6):413-425.
433T	487	Lee M.S., Kim H.S., Yeon J.T., Choi S.W., Chun C.H., Kwak H.B., Oh J. GM-CSF Regulates Fusion of Mononuclear Osteoclasts into Bone-Resorbing Osteoclasts by Activating the Ras/ERK Pathway. <i>J. Immunol.</i> 2009;183(5):3390-3399.
434T	488	Lee T.C., Mohsin S., Taylor D., Parkesh R., Gunnlaugsson T., O'Brien F.J., Giehl M., Gowin W. Detecting microdamage in bone. <i>J. Anat.</i> 2003;203(2):161-172.
435T	489	Lems W.F., Jacobs J.W., Bijlsma J.W., van Veen G.J., Houben H.H., Haanen H.C., Gerrits M.I., van Rijn H.J. Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? <i>Ann. Rheum. Dis.</i> 1997;56(6):357-363.
436T	490	Lems W.F., Jacobs W.G., Bijlsma J.W., Croone A., Haanen H.C., Houben H.H., Gerrits M.I., van Rijn H.J. Effect of sodium fluoride on the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. <i>Osteoporos Int.</i> 1997;7(6):575-582.
437T	491	Li R., Den Besten P.K. Expression of bone protein mRNA at physiological fluoride concentrations in rat osteoblast culture. <i>Bone Miner.</i> 1993;22(3):187-196.
438T	492	Lian Z., Wu E. Osteoporosis – an early radiographic sign of endemic fluorosis. <i>Skeletal Radiol.</i> 1986;15(5):350-353.
439T	493	Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: Pathologic significance, molecular mechanisms and therapeutic intervention. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2004;25:1-12.
440T	494	Lounev V.Y., Ramachandran R., Wosczyzna M.N. et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. <i>J. Bone Joint. Surg. Am.</i> – 2009;(91):652-663.
441T	495	Lovejoy C.O., McCollum M.A., Reno P.L., Rosenman B.A. Developmental biology and human evolution. <i>Ann. Rev. Anthropol.</i> 2003;32:85-109.
442T	496	Lundy M.W., Stauffer M., Wergedal J.E., Baylink D.J., Featherstone J.D., Hodgson S.F., Riggs B.L. Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride-treated subjects. <i>Osteoporos Int.</i> 1995;5(2):115-129.
443T	497	Lyth O. Endemic fluorosis in Kweichow, China. <i>Lancet</i> . 1946;250(1):233-235.
444T	498	Mamelle N., Meunier P.J., Dusan R. Risk benefit ration of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. <i>Lancet</i> . 1988;(2):3651-3655.
445T	499	Manotham K., Tanaka T., Matsumoto M. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. <i>Kidney Int.</i> 2004;65:871-880.
446T	500	Marcelli C., Pansard E., Thomas E., Herisson C., Simon L. Complications osseuses au cours du traitement des osteoporoses par le fluor. <i>Rev. Med. Interne.</i> 1989;10(2):118-126.

447T	501	Marchigiano G. Osteoporosis: primary prevention and intervention strategies for women at risk. <i>Home Care Provid.</i> 1997;2(2):76-81.
448T	502	Martin G.R., Timpi R., Miller P.K., Ruhn K. The genetically distinct collagens. <i>Trends. Biochem. Sci.</i> 1985;(7):285-287.
449T	503	Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling. <i>Bone.</i> 1991;12(6):391-400.
2040T	504	Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling. <i>Bone.</i> 2000;26(1):1-6.
450T	505	McCalden R.W., McGeough J.A., Barker M.B., Court-Brown C.M. Age-related changes in the tensile properties of cortical bone. The relative importance of changes in porosity, mineralization, and microstructure. <i>J. Bone Joint Surg. Am.</i> 1993;75(8):1193-1205
451T	506	Medici D., Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition and its contribution to the emergence of stem cell phenotype. <i>Semin. Cancer Biol.</i> 2012;22.(5-6):379-384.
452T	507	Medici D., Olsen B.R. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 2012;27(8):1619-1622.
453T	508	Messer H.H., Armstrong W.D., Singler L. Fertility impairment in mice on a low fluoride intake. <i>Science.</i> 1972;177:893.
454T	509	Messer H.H., Armstrong W.D., Singler L. Influence of fluoride intake on reproduction in mice. <i>J. Nutr.</i> 1973;103:1319-1326.
455T	510	Minor R., Clark C., Kefalides N. Synthesis and deposition of basement membrane procollagen. <i>J. Cell. Biol.</i> 1975;67(2):287-299.
456T	511	Mithal A., Trivedi N., Gupta S., Kumar S., Gupta R. Radiological spectrum of endemic fluorosis: relationship with calcium intake. <i>Skeletal Radiol.</i> 1993;22(4):257-262.
457T	512	Mohsin S., Taylor D., Leeu T.C. Three-dimensional reconstruction of haversian systems in ovine compact bone. <i>Eur. J. Morphol.</i> 2002;40(5):309-315.
458T	513	Moller P.F., Gudjonsson S.V. Massive fluorosis of bones and ligaments. <i>Acta Radiol.</i> 1932;13:269-294.
459T	514	Montouri E., Perez Lloret A. Osteoporosis. Detection, prevention, and treatment. <i>Medicina B Aires.</i> 1993;53:65-76.
461T	515	Mosekilde L; Kragstrup J; Richards A. Compressive strength, ash weight, and volume of vertebral trabecular bone in experimental fluorosis in pigs. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1987;40(6):318-322.
462T	516	Muchaneta-Kubara E.C., Nahas A.M. Myofibroblast phenotypes expression in experimental renal scarring. <i>Nephrol. Dial. Transplant.</i> 1997;12:904-915.
463T	517	Mundy G.R. No bones about fluoride. <i>Nat. Med.</i> 1995;11(11):1130-1131.
464T	518	Nelson E.R., Wong V.W., Krebsbach P.H. et al. Heterotopic ossification following burn injury: the role of stem cells. <i>J. Burn. Care. Res.</i> 2012;33(4):463-470.
465T	519	Nevesely Y.H. Changes in crystal types of low solubility calcium phosphates of the presence in of accompanying ions. <i>Arch. Oral. Biol.</i> 1961;6:174-180.
466T	520	Ng Y.Y., Huang T.P., Yang W.C. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in progressive tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats. <i>Kidney Int.</i> 1998;54:864-876.
467T	521	Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives. <i>Int. J. Dev Biol.</i> 2009;53:1541-1547.
2007T	522	Nordin B.E The definition and diagnosis of osteoporosis. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1987;40(2):57-58.
468T	523	O'Duffy J.D., Wahner H.W., O'Fallon W.M., Johnson K.A., Muhs J.M., Beabout J.W., Hodgson S.F., Riggs B.L. Mechanism of acute lower extremity pain syndrome in fluoride-treated osteoporotic patients. <i>Am. J. Med.</i> 1986;80:561-566.
469T	524	Ogura H., Ohya K. Physiology and pharmacology of hard tissues - effect of chemicals on the formation and the resorption mechanism of tooth and bone. <i>Nippon Yakurigaku Zasshi.</i> 1995;105(5):305-318.
470T	525	Oguro A., Cervenka J., Horii K. Effect of sodium fluoride on growth of human diploid cells in culture. <i>Pharmacol. Toxicol.</i> 1990;67:411-414.
471T	526	Okada H., Danoff T.M., Kalluri R., Neilson E.G. The early role of FSP1 in epithelial-mesenchymal transformation. <i>Am. J. Physiol.</i> 1997;273:563-574.

2051 T	527	Okada S., Yoshida S., Ashrafi S.H., Schraufnagel D.E. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. <i>Microsc. Microanal.</i> 2002;8(2):104-115.
472T	528	Okuda A., Kanehisa J., Heersche J.N. The effects of sodium fluoride on the resorptive activity of isolated osteoclasts. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1990;5(Suppl. 1):115-120.
473T	529	Olah A.J., Reutter F.W., Dambacher M.A. Effects of combined therapy with sodium fluoride and high doses of vitamin D: A histomorphometric study in the iliac crest. In: Courvoisier B., Donath A.; Baud C.A., eds. <i>Symposium CEMO II: Fluoride and bone. Medicine et Hygiene. Geneve; 1978:242-248.</i>
474T	530	Oldfield M.D., Bach L.A., Forbes J.M., Nikolic-Paterson D., McRobert A., Thallas V., Atkins R.C., Osicka T. J. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). <i>Clin. Invest.</i> 2001;108(12):1853-1863.
2047 T	531	Palumbo C., Palazzini S., Zaffe D., Marotti G. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes. <i>Acta Anat. (Basel).</i> 1990;137(4):350-358.
475T	532	Parfitt A.M. The actions of parathyroid hormone on bone: relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone disease. Part I of IV Parts: mechanisms of calcium transfer between blood and bone and their cellular basis: morphological and kinetic approaches to bone turnover. <i>Metabolism</i> , 1976;25(7):809-844.
476T	533	Patel S. Current and potential future drug treatments for osteoporosis. <i>Ann. Rheum. Dis.</i> 1996;55(10):700-714.
477T	534	Patel S., Chan J.K., Hosking D.J. Fluoride pharmacokinetics and changes in lumbar spine and hip bone mineral density. <i>Bone.</i> 1996;19(6):651-655.
478T	535	Penttinen R.P., Lichtenstein J.R., Martin J.R., McKusick V.A. Abnormal collagen metabolism in cultured cells in osteogenesis imperfecta. <i>Proc. Nat. Acad. Sci. (USA).</i> 1975;72(2):586-589.
479T	536	Perdok W.G. Crystallographic aspects of calcification. <i>Arch. Oral. Biol.</i> 1963;95:83.
480.	537	Peros-Golubicic T., Tekavec-Trkanjec J. Diffuse pulmonary ossification: An unusual interstitial lung disease. <i>Curr. Opin. Pulm. Med.</i> 2008;(14):488-492.
482.	538	Phipps K.R., Burt B.A. Water-borne fluoride and cortical bone mass: a comparison of two communities. <i>J. Dental. Res.</i> , 1990;69(6):1256-1260.
483.	539	Picado C., Luengo M. Corticosteroid-induced bone loss. Prevention and management. <i>Drug Saf.</i> 1996;15(5):347-359.
484T	540	Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A. Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders. <i>Am. J. Pathol.</i> 2011;179 (3):1074-1080.
485T	541	Pinto M.R., Gorski J.P., Penniston J.T., Kelly P.J. Age-related changes in composition and Ca <sup>2+</sup> -binding capacity of canine cortical bone extracts. <i>Am. J. Physiol.</i> 1988;255(1 Pt 2):101-110.
486T	542	Prestwood K.M., Pilbeam C.C., Raisz L.G. Treatment of osteoporosis. <i>Ann. Rev. Med.</i> 1995;46:249-256.
487T	543	Prince C.W., Navia J.M. Glycosaminoglycan alterations in rat bone due to growth and fluorosis. <i>J. Nutr.</i> 1983;113(8):1576-1582.
488T	544	Qui M.C. Morphometric study of bone in domestic pigs with fluorosis caused by coal-burning pollution. <i>Chung. Hua. I Hsueh. Tsa. Chih.</i> 1989;69(12):677-683.
489T	545	Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition. <i>J. Cell. Science.</i> 2005;118:4325-4326.
490T	546	Ramberg C.F., Olson S.E. Fluoride effects on bone morphology and calcium kinetics. <i>Fluoride.</i> 1970;3(4):175-181.
491T	547	Rastaldi M.P. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for the development of renal tubulointerstitial fibrosis. <i>J. Nephrol.</i> 2006;19:19-27.
492T	548	Ravel J.M., Mosteller R.D., Hardesty B. Natriumfluorid, ein Inhibitor des intermediären Stoffwechsels und der Proteinbiosynthese. <i>Naturwiss. Rdsch.</i> 1967;(20):121-122.
493T	549	Ream L.J. The effects of short-term fluoride ingestion on bone formation and resorption in the rat femur. <i>Cell. Tissue Res.</i> 1981;221(2):421-430.
494T	550	Ream L.J., Pendergrass P.B. The effects of fluoride on the periosteal and endosteal surfaces of the rat femur. A scanning electron microscope study. <i>J. Submicrosc. Cytol.</i> 1982;14(1):81-91.

495Т	551	Ream L.J., Pendergrass P.B. The effects of fluoride on the periosteal and endosteal surfaces of the rat femur. A scanning electron microscope study. <i>J. Submicrosc. Cytol.</i> 1982;14(1):81-91.
496Т	552	Reda A., Bartoletti M.G. Osteoporosis: epidemiology, clinical and biological aspects. <i>BMC Geriatrics.</i> 2010;10(1):71-75
497Т	553	Reddi A.H. Collagen and cell differentiation. <i>Biochemistry of collagen.</i> N. Y.; 1976:449-478.
498Т	554	Reginster J.Y. Treatment of bone in elderly subjects: calcium, vitamin D, fluor, bisphosphonates, calcitonin. <i>Horm. Res.</i> 1995;43(1-3):83-88.
499Т	555	Reginster J.Y., Deroisy R., Franchimont P. Treatment of osteoporosis: current data and prospects. <i>Rev. Rhum. Ed. Fr.</i> 1994;61(10):155-164.
500Т	556	Reginster J.Y., Halkin V., Henrotin Y., Gosset C. Treatment of osteoporosis: role of bone-forming agents. <i>Osteoporos Int.</i> 1999;(9, Suppl 2):91-96.
501Т	557	Reznik J.E, Biros E., Marshall R. et al. Prevalence and risk-factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia. <i>J. Muscl. &amp; Neur. Interactions.</i> 2014;14(1):19-28.
502Т	558	Rhomberg W., Bohler F., Vith A., Breitfellner G. Generalized osteopathy with pathological fractures in a patient with long-term exposure to fluorine-containing plastics. <i>Schweiz. Med. Wochenschr.</i> 1995;125(48):2330-2337.
503Т	559	Rhyu D.Y. Role of reactive oxygen species in TGF- $\beta$ induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells. <i>J. Am. Soc. Nephrol.</i> 2005;16:667-675.
504Т	560	Rich C., Ensinnck J., Ivanovich F. The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone disease. <i>J. Clin. Invest.</i> 1964;(43):545-555.
505Т	561	Riggs B.L. Treatment of osteoporosis with sodium fluoride or parathyroid hormone. <i>Amer. J. Med.</i> 1991;5(Suppl. 5B):37-41.
506Т	562	Riggs B.L., Hodgson S.F., O'Fallon W.M., Chao E.Y.S., Wahner H.W., Muhs J.M., Cedel S.L., Melton III L.J. Effect of fluoride treatment on fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. <i>N. Engl. J. Med.</i> 1990;322(12):802-809.
507Т	563	Riggs B.L., O'Fallon W.M., Lane A., Hodgson S.F., Wahner H.W., Muhs J., Chao E., Melton L.J. III. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1994;9(2):265-275.
508Т	564	Ringe J.D. Value of fluoride therapy in osteoporosis. <i>Fortschr. Med.</i> 1997;115(29):30-32.
509Т	565	Robling A.G., Stout S.D. Morphology of the drifting osteon. <i>Cells Tissues Organs,</i> 1999;164(4):192-204.
2030Т	566	Rodan G.A., Rodan S.B. Костные клетки. В кн.: Риггс Б.Л.; Мелтон III Л.Д. Остеопороз. Этиология; диагностика; лечение: пер. с англ. М.: "Изд-во Бином"; 2000:15-55.
510Т	567	Roholm K. Fluorine intoxication: A clinical hygienic study with a review of the literature and some experimental investigation. <i>Lewis-Copenhagen-London;</i> 1937:1-282.
511Т	568	Roholm K. Fluorose hosfaar paa Island efter vulkanudbrud? <i>Nord. Med.</i> 1934;8:1093-1102.
512Т	569	Roholm K. Fluorvergiftung. <i>Ergebn. Inn. Med. u. Kinderheild.</i> 1939;(57):822-915.
513Т	570	Roschger P., Fratzl P., Klaushofer K., Rodan G. Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: a quantitative backscattered electron imaging study on minipig ribs. <i>Bone.</i> 1997;20(5):393-397.
514Т	571	Sage A.P., Tintut Y., Demer L.L. Regulatory mechanisms in vascular calcification. <i>Nat. Rev. Cardiol.</i> 2010;7(9):528-536.
515Т	572	Sankaran S.K. Osteoporosis prevention and treatment. Pharmacological management and treatment implications. <i>Drugs Aging.</i> 1996;9(6):472-477.
516Т	573	Schade G. (Шаде Г.). О клиническом значении соединительной ткани. <i>Новое в медицине;</i> 1923.
517Т	574	Schaffler M.B., Burr D.B. Stiffness of compact bone: effects of porosity and density. <i>J. Biomech.</i> 1988;21(1):13-16.
518Т	575	Schatz A., Martin J.J. The importance of paradoxical effects of fluoride with respect to fluoridation and the toxicology of fluoride. <i>Pakistan Dent. Rev.</i> 1964;14:113-128.
519Т	576	Schenk R., Willenegger H. Морфологические изменения при первичном заживлении перелома кости. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани. М.: Медицина; 1972:7-15.

520T	577	Schnitzler C.M., Wing J.R., Raal F.J., van der Merwe M.T., Mesquita J.M., Gear K.A., Robson H.J., Shires R. Fewer bone histomorphometric abnormalities with intermittent than with continuous slow-release sodium fluoride therapy. <i>Osteoporos Int.</i> 1997;7(4):376-389.
521T	578	Schwarz K., Milne D.B. Fluorine requirement for growth in rat. <i>Bioinogr. Chem.</i> 1972;1:331.
522T	579	Seeman E. Do men suffer with osteoporosis? <i>Aust. Fam. Physician.</i> 1997;26(2):135-143.
523T	580	Seeman E., Tsalamandris C., Bass S., Pearce G. Present and future of osteoporosis therapy. <i>Bone.</i> 1995;17(, Suppl. 2):23-29.
524T	581	Sharma K., Susheela A.K. Effect of fluoride on molecular weight, charge density and age related changes in the sulphated isomers of glycosaminoglycans of the rabbit cancellous bone. <i>Int. J. Tissue React.</i> 1988;10(5):327-334.
525T	582	Sharma Y.D. Effect of sodium fluoride on collagen cross-link precursors. <i>Toxicol. Lett.</i> 1982;10(1):97-100.
526T	583	Sharma Y.D. Variations in the metabolism and maturation of collagen after fluoride ingestion. <i>Biochim. Biophys. Acta.</i> 1982;715:137-141.
527T	584	Shen N., Li X., Wei S. Relationship between height, collagen metabolism, hair zinc and excessive fluoride intake. <i>Hua.Hsi.I Ko.Ta.Hsueh.Hsueh.Pao.</i> 1992;23(1):83-86.
528T	585	Short H.E., McRobert G.R., Barnard J.W., Nayar A.S.M. Endemic fluorosis in Madras Presidency. <i>Ind. J. Med Res.</i> 1937;25:553-568.
529T	586	Shupe J.L. The effect of fluorine on dairy cattle. II. Clinical and pathologic effects. <i>Amer.J. Vet. Res.</i> 1963;24:964-979.
530T	587	Singh A., Jolly S.S., Devi P. et al. Endemic fluorosis. (An epidemiological, biochemical and clinical study in the Bhatinda districting of Punjab). <i>Ind. J. Med. Res.</i> 1962;50(3):387-398.
2041T	588	Skerry T.M. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. <i>Arch. Biochem. Biophys.</i> 2008;473(2):117-123.
2038T	589	Skerry T.M., Lanyon L.E. Systemic and contralateral responses to loading of bones. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 2009;24(4):753
2048T	590	Skerry T.M., Suva L.J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemistry to gene array. <i>Cell Biochem Funct.</i> 2003;21(3):223-229.
531T	591	Smalley J.W., Embery G. The influence of fluoride administration on the structure of proteoglycans in the developing rat incisor. <i>Biochem. J.</i> 1980;190(2):263-272.
532T	592	Smith J.W. Age changes in the organic fraction of bone. <i>J. Bone Joint. Surg. Br.</i> 1963;45(4):761-769.
533T	593	Smith J.W. Observation on the water content of bone. <i>J. Bone Joint. Surg. Br.</i> 1964;46(3):553-562.
534T	594	Snow G.R., Anderson C. Short-term chronic fluoride administration and trabecular bone remodeling in beagles: a pilot study. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1986;38(4):217-221.
535T	595	Sogaard C.H., Mosekilde L., Richards A., Mosekilde L. Loss of trabecular bone strength and bone quality after 5 years of fluoride therapy for osteoporosis. <i>Ugeskr. Laeger.</i> 1995;157(1):2004-2008.
536T	596	Sogaard C.H., Mosekilde L., Schwartz W., Leidig G., Minne H.W., Ziegler R. Effects of fluoride on rat vertebral body biomechanical competence and bone mass. <i>Bone.</i> 1995;16(1):163-169.
537T	597	Soriano M., Manchon F. Radiological aspect of a new type of bone fluoride periostitis deformans. <i>Radiol.</i> 1966;87(6):1089-1094.
538T	598	Speder E.L. Osteopetrose generalisee ou "darmoskelet" n'est pas une maladie rare: sa frequence dans l'intoxication fluoree. <i>J. Radiol. Electrol.</i> 1936;20:1-11.
2053T	599	Stauber M., Huber M., Van Lenthe G.H., Boyd S.K., Müller R. A finite element beam-model for efficient simulation of large-scale porous structures. <i>Comput Methods Biomech Biomed Engin.</i> 2004 Feb;7(1):9-16.
539T	600	Strutz F. The fibroblast – a (trans-) differentiated cell? <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 1995;10:1504-1506.
540T	601	Strutz F. The role of FGF-2 in renal fibrogenesis. <i>Front. Biosci. (Schol. Ed).</i> 2009;1(1):125-131.
541T	602	Strutz F., Müller G.A. Renal fibrosis and the origin of the renal fibroblast . <i>Nephrol. Dial.</i>

		Transplant. 2006;21(12):3368-3370.
542T	603	Suarez-Almazor M.E., Flowerdew G., Saunders D.L., Soskolne C.L., Russell A. The Fluoridation of Drinking Water and Hip Fracture Hospitalization Rates in Two Canadian Communities. <i>Am. J. Public. Health.</i> 1993;83(5):689-693.
543T	604	Suda R.K., Billings P.C., Egan K.P. et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. <i>Stem Cells.</i> 2009;(27);2209-2219.
544T	605	Susheela A.K, Sing M. Adenil cyclase activity following fluoride ingestion. <i>Toxicol. Lett.</i> 1982;10(2-3):209-212.
545T	606	Susheela A.K., Sharma K. Fluoride-induced changes in the tooth glycosaminoglycans: an in vivo study in the rabbit. <i>Arch. Toxicol.</i> 1988;62(4);328-330.
546T	607	Susheela A.K., Sharma K., Rajan B.P., Gnanasundaram N. The status of sulphated isomers of glycosaminoglycans in fluorosed human teeth. <i>Arch. Oral. Biol.</i> 1988;33(10):765-767.
547T	608	Susheela A.K; Kharb P. Aortic calcification in chronic fluoride poisoning: biochemical and electronmicroscopic evidence. <i>Exp. Mol. Pathol.</i> 1990;53(1);72-80.
548T	609	Sushella A., Jha M. Cellular and histochemical characteristics of osteoid formed in experimental fluoride poisoning. <i>Toxicol. Lett.</i> 1983;16(1):35-40.
549T	610	Suttie J.W., Phillips P.S., Miller R.T. Studies of the effects of dietary sodium fluoride on dairy cows. III. Sceletal and soft tissue fluoride deposition and fluoride toxicosis . <i>J. Nutr.</i> 1958;65(2);293-297.
550T	611	Taylor D., Lee T.C. Microdamage and mechanical behavior: predicting failure and remodeling in compact bone. <i>J. Anat.</i> 2003;203(2):203-211.
551T	612	Taylor D., Prendergast P.J. A model for fatigue crack propagation and remodeling in compact bone. <i>Proc. Inst. Mech. Eng. H.</i> 1997;211(5):369-375.
552T	613	Tenenbaum H.C., Heersche J.N.M. Differentiation of osteoblasts and formation of mineralized bone in vitro. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1982;34:76-79.
553T	614	Teotia M., Teotia S., Kunvar K. Endemic skeletal fluorosis. <i>Arch. Dis. Child.</i> 1971;46:686-691.
554T	615	Teotia S., Teotia M., Singh D., Singh C. Environmental fluoride and metabolic bone disease: an epidemiological study. <i>Fluoride.</i> 1984;17(1):14-22.
555T	616	Termine J.D., Kleinman H.K., Whitson S.W., Conn K.M., McGarvey M.L., Martin G.R. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. <i>Cell.</i> 1981;26(1 Pt 1):99-105.
556T	617	Thiery J.P., Acloque H., Huang R.Y., Nieto M.A. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. <i>Cell.</i> 2009;139:871-890.
557T	618	Thompson B., Towler D.A. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis. <i>Nat. Rev. Endocrinol.</i> 2012;8(9):529-543.
558T	619	Thomsen J.S., Mosekilde L., Boyce R.W., Mosekilde E. Stochastic simulation of vertebral trabecular bone remodeling. <i>Bone.</i> 1994;15(6):655-666.
559T	620	Triller M., Mallet J.P., Weil R. In vitro dentinogenesis of mice fetuses tooth germs in the presence of fluoride. Morphological and historical observations. <i>Seances Acad. Sci. III.</i> 1981;293(10):619-624.
560T	621	Tsutsui T., Suzuki N., Ohmori M., Maizumi H. Cytotoxicity, chromosome aberrations and unscheduled DNA synthesis in cultured human diploid fibroblasts induced by sodium fluoride. <i>Mutat. Res.</i> 1984;139(4):193-198.
561T	622	Tsutsui T., Tanaka Y., Matsudo Y; Uehama A; Someya T; Hamaguchi F; Yamamoto H; Takahashi M. No increases in chromosome aberrations in human diploid fibroblasts following exposure to low concentrations of sodium fluoride for long times. <i>Mutat. Res.</i> 1995;335:15-20.
562T	623	Turley E.A., Torrance J. Localization of hyaluronate and hyaluronate-binding protein on motile and non-motile fibroblasts. <i>Exp. Cell. Res.</i> 1985;161(1):17-28.
563T	624	Turner C., Owan I., Brizendine E., Zhang W., Wilson M., Dunipace A. High fluoride intakes cause osteomalacia and diminished bone strenght in rats with renal deficiency. <i>Bone.</i> 1996;19(6):595-601.
2050T	625	Turner C.H. Editorial: do estrogens increase bone formation? <i>Bone.</i> 1991;12(5):305-306.
2039T	626	Turner C.H. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. <i>Bone.</i> 1991;12(3):203-217.

564T	627	Turner C.H., Garetto L.P., Dunipace A.J., Zhang W., Wilson M.E., Grynepas M.D., Chachra D., McClintock R., Peacock M., Stookey G.K. Fluoride treatment increased serum IGF-1, bone turnover, and bone mass, but not bone strength, in rabbits. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1997;61(1):77-83.
565T	628	Turner C.H., Hasegawa K., Zhang W., Wilson M., Li Y., Dunipace A.J. Fluoride reduces bone strength in older rats. <i>J. Dent. Res.</i> 1995;74(8):1475-1481.
2028T	629	Turner C.H., Pavalko F.M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. <i>J. Orthop. Sci.</i> 1998;3(6):346-355.
566T	630	Turner C.H., Takano Y., Hirano T. Reductions in bone strength after fluoride treatment are not reflected in tissue-level acoustic measurements. <i>Bone.</i> 1996;19(6):603-607.
567T	631	Turner C.H., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 1995;10(10):1544-1549.
568T	632	Uslu B. Effect of fluoride on collagen synthesis in the rat. <i>Res. Exp. Med.</i> 1983;182(1):7-12.
2029T	633	van der Linden J.C., Day J.S., Verhaar J.A., Weinans H. Altered tissue properties induce changes in cancellous bone architecture in aging and diseases. <i>J. Biomech.</i> 2004;37(3):367-374.
569T	634	Veron M.H., Couble M.L. The biological effects of fluoride on tooth development: possible use of cell culture systems. <i>Int. Dent. J.</i> 1992;42(2):108-112.
570T	635	Veron M.H., Couble M.L.; Magloire H. Selective inhibition of collagen synthesis by fluoride in human pulp fibroblasts in vitro. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1993;53(1):38-44.
571T	636	Veronese N., Stubbs B., Crepaldi G., Solmi M., Cooper C., Harvey N.C., Reginster J.Y., Rizzoli R., Civitelli R., Schofield P., Maggi S, Lamb S.E. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 2017;32(5):1126-1135.
572T	637	Verscheure S.K, Hoefelein T.E. Factors affecting the treatment off stress fractures in athletes: an analysis of the literature. <i>J. Sport Rehab.</i> 1999;8:135-147.
573T	638	Vesterby A., Mosekilde L., Gundersen H.J.C., Melsen F., Holme K., Sorensen S. Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. <i>Bone.</i> 1991(12):219-224.
574T	639	Vigorita V.J., Suda M.K. The microscopic morphology of fluoride-induced bone. <i>Clin.Orthop.</i> 1983;177:274-282.
575T	640	Villiger P.M., Krapf R. Osteoporosis of the lumbar spine. <i>Schweiz. Rundsch. Med. Prax.</i> 1996;85(22):1354-1359.
576T	641	Vuorio E., de Grombrugge B. The family of collagen genes. <i>Annu. Rev. Biochem.</i> 1990;59:837-872.
577T	642	Waddington R.J., Embery G., Hall R.C. The influence of fluoride on proteoglycan structure using a rat odontoblast in vitro system. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1993;52(5):392-398.
578T	643	Waddington R.J., Langley M,S. Structural analysis of proteoglycans synthesized by mineralizing bone cells in vitro in the presence of fluoride. <i>Matrix. Biol.</i> 1998;17(4):255-268.
579T	644	Waldbott G. I. Symposium on the non-skeletal phase of chronic fluorosis. <i>Fluoride.</i> 1976;9(1):5-8.
580T	645	Walsh W.R. Guzelsu N. Compressive properties of cortical bone: mineral-organic interfacial bonding. <i>Biomaterials.</i> 1994;15(2):137-145.
581T	646	Walsh W.R., Labrador D.P., Kim H.D. Guzelsu N. The effect of in vitro fluoride ion treatment on the ultrasonic properties of cortical bone. <i>Ann. Biomed. Eng.</i> 1994;22(4):404-415.
582T	647	Wang J., Zhou H.Y., Salih E., Xu L., Wunderlich L., Gu X., Hofstaetter J.G., Torres M., Glimcher M.J. Site-specific in vivo calcification and osteogenesis stimulated by bone sialoprotein. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 2006;79(3):179-189.
583T	648	Wang X., Bank R.A., TeKoppele J.M., Hubbard G.B., Athanasiou K.A., Agrawal C.M. Effect of collagen denaturation on the toughness of bone. <i>Clin. Orthop. Relat. Res.</i> 2000;(371):228-239.
584T	649	Wang X., Li X., Shen X., Agrawal C.M. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone <i>Ann. Biomed. Eng.</i> 2003;31(11):1365-1371.
2034T	650	Wang X., Li X., Shen X., Agrawal C.M. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone. <i>Ann. Biomed. Engineering.</i> 2003;31(1):1-7.
585T	651	Wang X., Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age. <i>Ann. Biomed. Eng.</i> 2004;32(1):123-135.



586Т	652	Wang Y., Yin Y., Gilula L., Wilson A. Endemic fluorosis of the skeleton: radiographic features in 127 patients. <i>Am. J. Roentgenol.</i> 1994;162(1):93-98.
587Т	653	Wark J.D. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. <i>Maturitas.</i> 1996;23(2):193-207.
2018Т	654	Weaver J.K. The microscopic hardness of bone. <i>J. Bone Joint Surg.</i> 1966;48(2):273-288.
588Т	655	Wenzel T.E., Schaffler M.B., Fyhrie D.P. In vivo trabecular microcracks in human vertebral bone. <i>Bone.</i> 1996;19(2):89-95.
589Т	656	Wergedal J.E., Sheng M.H., Ackert-Bicknell C.L., Beamer W.G., Baylink D.J. Mouse genetic model for bone strength and size phenotypes: NZB/B1NJ and RF/J inbred strains. <i>Bone.</i> 2002;31(6):670-674.
590Т	657	Whitfield J.F. Primary cilium – is it an osteocyte's strain-sensing flowmeter? <i>J. Cell. Biochem.</i> 2003;89(2):233-237.
2005Т	658	Wilheim G.R. К вопросу минерализации костной ткани. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани. М.: Медицина; 1972:189-193.
591Т	659	Willis B.C., duBois R.M., Borok Z. Epithelial origin of myofibroblasts during fibrosis in the lung. <i>Proc. Am. Thorac. Soc.</i> 2006;(3):377-382.
592Т	660	Wolff J. <i>Das Gesetz der Transformation der Knochen.</i> A. Hirschwald, Berlin; 1982.
593Т	661	Wright N.C., Looker A.C., Saag K.G., Curtis J.R., Delzell E.S., Randall S., Dawson-Hughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. <i>J. Bone Miner. Res.</i> 2014;29(11):2520-2526.
594Т	662	Yang J., Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. <i>Am. J. Pathol.</i> 2001;159(4):1465-1475.
595Т	663	Yang W., Kalajzic I., Lu Y., Guo D., Harris M.A., Gluhak-Heinrich J., Bonewald L.F., Feng J.Q., Rowe D.W., Harris S.E. In vitro and in vivo study on osteocyte-specific mechanical signaling pathways. <i>J. Musculoskelet. Neuronal Interact.</i> 2004;4(4):386-387.
596Т	664	Zhang C., Meng X., Zhu Z., Liu J., Deng A.. Connective tissue growth factor regulates the key events in tubular epithelial to myofibroblast transition in vitro. <i>Cell. Biol. Int.</i> 2004;28(12):863-873.
597Т	665	Zhou H.Y., Takita H., Fujisawa R., Mizuno M., Kuboki Y. Stimulation by bone sialoprotein of calcification in osteoblast-like MC3T3-E1 cells. <i>Calcif. Tissue Int.</i> 1995;56(5):403-407.
598Т	666	Zioupou P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone. <i>J. Microsc.</i> 2001;201(2):270-278.

**Разумов Владимир Валентинович**

**ЗАТЕРЯННЫЙ ОСТЕОПОРОЗ –  
СЛУЧАЙНОСТЬ ЛИ?**

Редактор *В.В.Разумов*

Подписано к печати 05.09.2017 г. Печать офсетная  
Объём 11,25 усл. печ. л. Формат 60×84, 1/16  
Тираж 100 экз. Заказ № 3201

Отпечатано в ООО "Полиграфист"  
654005, г. Новокузнецк, ул. Орджоникидзе 11