Происхождение, дифференцировка и морфофункциональная характеристика клеток костной ткани

Категория: **Обзор литературы**

В.А. Соловьев, Т.В. Шинкаренко

ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздравсоцразвития РФ» кафедра гистологии и эмбриологии

Библиографическая ссылка на статью:

Соловьев В.А., Шинкаренко Т.В. Происхождение, дифференцировка и морфофункциональная характеристика клеток костной ткани//Верхневолжский медицинский журнал.-2011.-Т.9. Вып.3 №11 – С.49-54.

В кости присутствуют две линии клеток (или два дифферона) – созидающая линия и разрушающая, что в целом отражает процесс постоянной перестройки костной ткани. Дифферон созидающих клеток костной ткани образован стволовой стромальной клеткой, преостеобластом, остеобластом, остеоци-том. Эти клетки постоянно присутствуют в костной ткани. Разрушающая линия клеток ассоциирована с костной тканью и представлена остеокластами, которые относятся к дифферону мононуклеарных фагоцитов. В этот дифферон входят: мультипотен-тные стволовые гемопоэтические клетки красного костного мозга, миелоидные коммитированные родоначальные мультипотентные клетки красного костного мозга, миелоидные коммитированные ро-доначальные олигопотентные клетки, унипотентные предшественники моноцитов, монобласты, промоно-циты, моноциты, макрофаги/остеокласты.

Предшественниками остеогенных элементов являютсястволовые стромальные клетки (ССК), локализующиеся в строме красного костного мозга. Они представляют собой малодифференцированные клетки мезенхимного происхождения. Их функциональное назначение заключается в поддержании популяции нескольких дифферонов соединительной ткани (фибробластов, адипоцитов, хондроцитов), включая костный дифферон. Могут они дифференцироваться и в гладкие миоциты [8, 25]. Морфогене-тически ССК – это веретеновидные фибробластопо-добные клетки, составляющие митотический резерв костной ткани, мобилизуемый для физиологической и репаративной регенерации [4, 5]. ССК периодически делятся, при этом часть клеток остается материнскими, а другая начинает дифференцироваться и по мере приобретения специализированной функции теряет постепенно способность к делению. Стволовые клетки имеют свойство неограниченного самопод держания и при физиологическом функционировании организма пребывают в состоянии физиологического покоя [11].

Имеются данные о циркуляции ССК в периферической крови различных лабораторных животных и человека в норме и в условиях удлинения конечности собак [7]. Эти клетки характеризуются экспрессией коллагена I типа, фибронектина, остеонектина (ОН), остеопонтина (ОП) и костного сиалопротеина (КСП) [17].

Следующий этап дифференцировки ССК представлен преостеобластами. Они являются коммити-рованными, когда возможные пути дифференцировки ограничены, и камбиальными, то есть способными

путем деления пополнять дифференцирующуюся часть клеток. Дифференцировка преостеобластов связана со снижением транскрипции генов, кодирующих белки, которые участвуют в пролиферации и адгезии, а также в повышении транскрипции генов остеобласт – специфических белков [13]. Этот процесс сопровождается продукцией коллагенов II, III и IX типов с переключением по мере дифференциров-ки на X тип [1]. Преостеобласты синтезируют также неколлагеновые белки костного матрикса – остео-кальцин (ОК), ОП, КСП, ОН, костные морфогенети-ческие белки (КМБ), трансформирующие факторы роста β (ТФРβ) [2]. На появившиеся способности к синтезу компонентов костного матрикса указывают элементы гранулярной ЭПС и аппарата Гольджи, а также соответствующие ядерно/цитоплазматические отношения [11].

Популяция преостеобластов дает начало двум типам клеток: детерминированным клеткам-пред-шественникам и индуцибельным клеткам-предшественникам. Первым для остеобластической диффе-ренцировки необходимо наличие тесных контактов с клетками микроокружения, вторые проявляют остео-генные свойства после действия определенных индукторов [9]. Детерминированные клетки находятся в костях скелета. Индуцибельными к остеогенезу клетками являются периваскулоциты [4]. Они локализованы также в надкостнице. Преостеобласты многочисленны в ходе развития костей у плода, они имеют отростчатую форму, крупное светлое ядро.

У взрослого организма эти клетки встречаются:

– в самом внутреннем слое надкостницы, граничащем со слоем остеоида (органического матрикса костной ткани) на наружной поверхности;

– в составе эндоста, который выстилает костномозговые полости, Гаверсовы и Фолькмановские каналы, покрывает костные балки в губчатой кости.

Основная роль преостеобластов, находящихся в основном в G0-периоде клеточного цикла, заключается в поддержании популяции остеогенных клеток при возникающей необходимости: физиологическая регенерация, ремоделирование, репаративная регенерация [11].

Остеобласты (греч.: osteon – кость, blastós – росток) – дифференцированные костеобразующие клетки (диаметром 15–20 мкм), синтезирующие и секретирующие компоненты костного матрикса, участвующие в поддержании структуры костной ткани в нормальном функциональном состоянии. Эти клетки рассматриваются в качестве «организаторов архитектуры» костной ткани [19]. Эмбриональные остеобласты происходят от ССК. Во взрослом ор-ганизме источником, поддерживающим популяцию остеобластов, являются клетки внутреннего слоя периоста и эндоста. Подобные элементы могут встречаться среди клеток стромы костного мозга и пери-васкулярных клеток [5]. В ходе дифференцировки остеобласты на высоте функциональной активности утрачивают пролиферативные потенции и, подобно фибробластам, интенсивно синтезируют и секрети-руют макромолекулярные компоненты экстрацел-люлярного матрикса: коллаген I типа, щелочную фосфатазу (ЩФ), ОК, ОП, КСП, КМБ, ТФРβ, ОН и др. Однако эти компоненты секретируются не только остеобластами. Характерными признаками для идентификации остеобластического фенотипа является комбинация ОК и КСП, ЩФ, наличие рецепторов паратиреоидного гормона (ПТГ). В качестве секре-тируемых в матриксе маркеров при исследовании остеобластов служат коллагены I типа, протеогликан люмикан [21].

Согласованная работа остеобластов обеспечивается благодаря различным видам межклеточных контактов: адгезионным соединениям, плотным и щелевым контактам. Минерализация органического матрикса остеобластами осуществляется двумя основными механизмами:

– путем отложения кристаллов гидроксиапатита из перенасыщенной внеклеточной жидкости вдоль фибрилл коллагена. Особую роль в процессах формирования начального ядра отложения кристаллов (нуклеации) приписывают некоторым протеогликанам, занимающим зазоры между молекулами тропоколлагена в коллагеновых фибриллах. Эти протеогликаны связывают кальций, удерживая его в зонах зазоров; в дальнейшем они разрушаются ферментами, а с коллагеном в области зазоров связываются фосфопротеины. Их фосфат реагирует с ионами кальция, образуя первые кристаллы минералов. Кальциево-фосфатные преципитаты трансформируются в кристаллы гидроксиапатита, которые растут в промежутках между коллагеновыми фибриллами.

– посредством особых матричных пузырьков – округ лых мембранных структур (100–200 нм), которые выделяются остеобластами.

Матричные пузырьки содержат различные ферменты, особенно высокие концентрации ЩФ и пирофосфатазы, которые разрушают фосфат-содержащие субстраты. Образующиеся фосфатные ионы накапливаются в матричных пузырьках вместе с ионами кальция и являются сырьем для формирования кристаллов гидроксиапатита. Разрушаясь, пузырьки служат ядрами, вокруг которых растут кристаллы гидроксиапатита. В дальнейшем очаги минерализации увеличиваются в размерах и сливаются друг с другом, превращая остеоид в зрелый костный матрикс.

В результате минерализации 90–95% солей кальция включаются в состав коллагеновых волокон и лишь 5–10% находятся в остальной части матрикса [2]. Различают активную и неактивную формы остеобластов. Активные остеобласты имеют кубическую и призматическую формы. В цитоплазме находится развитая гранулярная ЭПС, крупный комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии и пузырьки. Активные остеобласты покрывают в норме 2–8% поверхности кости. Между активными остеобластами и поверхностью кости имеется слой неминерализованного матрикса (эндостальная мембрана), который защищает костную поверхность от возможного действия остеокластов. Активные остеобласты можно разделить на две группы: первичные и вторичные остеобласты. Первичные остеобласты участвуют в образовании ретикулофиброзной костной ткани в эмбриогенезе или при репаративной регенерации. При этом они «погружаются» или «замуровываются» в создаваемые ими первичные костные балки, превращаясь в первичные остеоциты, которые имеют уплощенную форму, многочисленные короткие отростки, не проникающие в костные балки, что не позволяет им взаимодействовать друг с другом и образовывать упорядоченные ассоциации. После минерализации костного матрикса диффузия питательных веществ к этим клеткам ограничивается. Это приводит к их постепенной дегенерации и гибели. В связи с этим прекращается процесс формирования и поддержания структуры первичной (регенераторной) костной ткани. Новообразованная ретикулофиброзная костная ткань подвергается полной резорбции, и на ее месте появляются вторичные остеобласты, имеющие длинные отростки, с помощью которых они взаимодействуют друг с другом. Результатом жизнедеятельности этих клеток является пластинчатая костная ткань. Вторичные остеобласты, погружаясь в органический матрикс, превращаются во вторичные

зрелые остеоциты. Они образуют организованные ассоциации, в которых сохраняется их связь между собой посредством длинных клеточных отростков. Остеоциты располагаются в лакунах, а их отростки – в канальцах, сообщающихся с центральными и Фолькмановскими каналами [11]. Неактивные остеобласты (клетки, выстилающие кость) возникают из активных остеобластов и покрывают вместе с преостеобластами 80–95% костной поверхности в скелете взрослого человека, не образуя сплошного слоя. Они имеют уплощенную форму. В клетках органеллы редуцированы, но сохраняются рецепторы к различным гормонам и факторам роста, а также способность реагировать на них.

Позавершении основной секреторной функции возможны три варианта судьбы остеобластов:

1. Преобладающая часть клеток гибнет апоптозом, естественной запрограммированной гибелью.

2. Некоторая часть остеобластов переходит в неактивное состояние.

3. Часть остеобластов оказывается « замурованной» в лакунах, в толще минерализованного матрикса.

Эти остеобласты подвергаются дальнейшей дифференцировке, приобретая фенотип управляющей костной клетки – остеоцита. Остеобласты служат источником развития двух типов опухолей костной ткани – доброкачественной остеомы и злокачественной остеосаркомы. При ряде заболеваний наблюдается нарушение синтеза остеоида остеобластами. Дефицит витамина С (цинга) у детей характеризуется нарушением формирования и роста костей из-за дефицита синтеза коллагена и гликозаминогликанов. При дефиците витамина Д (рахит) не происходит полная кальци-фикация органической матрицы кости, что приводит к размягчению костей (остеомаляция). В случае тестикулярной недоразвитости или препубертатной кастрации задерживается окостенение метаэпифи-зарной пластинки, вследствие чего руки и ноги у такого индивидуума становятся непропорционально длинными.

Остеоциты (греч.: osteon – кость и cytus –вместилище, здесь – клетка) представляют собой конечную стадию костного дифферона. Это зрелые клетки костной ткани, которые образуются из остеобластов, когда те в результате своей синтетической активности и минерализации остеоида оказываются окруженными обызвествленным матриксом в толще костных перекладин. Они составляют 90% клеточной популяции зрелой, полностью минерализованной костной ткани [11].

Остеоциты имеют характерный фенотип. Они меньше остеобластов, имеют уплощенную полигональную форму и многочисленные отростки, которые располагаются в узких костных канальцах, пронизывающих межклеточное вещество. Посредством отростков остеоциты контактируют между собой выстилающими клетками и остеобластами, формируя упорядоченную клеточную ассоциацию. Тела остеоцитов находятся в костных полостях – лакунах. В клетке ядерно-цитоплазматическое отношение высокое, есть цистерны гранулярной ЭПС, свободные рибосомы, комплекс Гольджи, лизосомы и митохондрии, высокое содержание основного белка цитос-келета – актина. Остеоциты не делятся и утрачивают способность к обратной трансформации (дедифференцировке), но участвуют в процессах метаболизма, обновления межклеточных структур и сохранении ионного баланса организма на определенном уровне, поддержании нормального состояния костного матрикса. Ос-теоциты воспринимают механические напряжения, возникающие внутри костной ткани, и запускают локальный процесс перестройки костной ткани [2,6].

Состояние и форма клеток и их отростков, состав и количество органелл, структура лакун позволяют выделить четыре разновидности остеоцитов:

– образующие остеоциты;

– резорбирующие костный матрикс остеоциты;

– покоящиеся остеоциты;

– дегенерирующие остеоциты [12].

Первая группа присутствует в зонах остеогене-за. Образующие остеоциты близки по структуре к активно продуцирующим остеобластам. Резорбирующие остеоциты богаты лизосомами. Эти клетки резорбируют костный матрикс стенок лакун и, возможно, костных канальцев. В покоящихся остеоцитах находится минимальное количество клеточных органелл, необходимых для поддержания жизнедеятельности самой клетки. Остеоциты первых трех разновидностей относятся к « участковым», то есть они отвечают за состояние участка костного матрикса, на который распространяются клеточные отростки остеоцита. У дегенерирующих остеоцитов практически отсутствуют органеллы, ядра сморщенные электронно-плотные, цитоплазма представлена узким ободком. Такие остеоциты встречаются во вставочных пластинках и по периферии остеонов.

Остеоциты вместе с остеобластами и матриксом образуют целостную информационную систему – остеоцитарную сеть, – сходную в принципе с сетью нейронов в ЦНС [27]. В этой сети действуют те же сигнальные молекулы: глютаминовая кислота, про-стагландины, окись азота, ионы кальция. Основная функция остеоцитарной сети – реагирование на постоянно воздействующие на костную ткань механические импульсы. Остеоцитам в этой сети принадлежит сенсорная роль [14].

Микродеформации кости при механическом стрессе вызывают деформации клеточной мембраны остеоцитов, и вследствие этого возникают изменения конформации трансмембранных рецепторов. При растяжении мембраны изменяется активность трансмембранных канальцев и увеличивается поступление в клетки ионов кальция и калия; меняется конфигурация самой мембраны, что влечет за собой изменения конформации соприкасающихся с ней белков цитоскелета и затем всего ци-тоскелета [22]. Именно здесь, у цитоплазматической мембраны, происходит трансформация механической энергии в химическую [24], механических сигналов в биохимические. Отсюда начинается распространение биохимических сигналов по сети остеоцитов, называемое механохимической трансдукцией [30]. В процесс механотрансдукции вовлекается ряд внутриклеточных киназ-ферментов, фосфорили-рующих и активирующих белки. Измененные при участии этих ферментов белки цитоплазмы и ци-тоскелета проникают в ядро клетки, возможно, в виде комплекса, названного механосомой [20]. Механохимические сигналы активируют множество механосенсорных генов.

К таким генам относятся гены инсулиноподобных факторов, ростового фактора сосудистого эндотелия, КМБ. Аутокринное и паракринное действие этих факторов стимулирует экспрессию сигнальных молекул, регулирующих дифференцировку, пролиферацию и функции как остеобластов, продуцирующих костную ткань, так и остеокластов, осуществляющих ее резорбцию [18]. Другими словами, включается механизм

ремодели-рования костной ткани, обеспечивающий ее обновление и поддержание биомеханических свойств.

Существует еще один путь механотрансдукции для возбуждения реакции остеоцитов на механические воздействия [15]. При микродеформациях ткани, сопровождающих механические нагрузки на кость, приходит в движение периостальная жидкость, которая заполняет лакуны и канальцы. Течение жидкости воспринимается рецепторами цитоплазматической мембраны остеоцитов, в основном интегринами [29], и в клетках усиливается экспрессия мРНК-фермента простагландинсинтазы. Синтезируемый простаглан-дин Е2, достигающий через канальцы поверхности кости, где располагаются образующие кость клетки, активирует трансформацию остеопрогениторных клеток в остеобласты, пролиферацию и секреторные функции остеобластов и остеокластов. Локальная активация остеокластов приводит к образованию очага ремоделирования костной ткани там, где в этом возникает необходимость, и это способствует под-держанию биомеханических свойств кости. Таким образом, остеоцит воспринимает и конвертирует механические воздействия в серию биохимических реакций. Он направляет и координирует молекулярно-биохимические процессы в остеобластах и остеокластах. Именно остеоцит, регулируя адаптацию микро- и макроархитектоники костной ткани к действию механических факторов, определяет структуру костей.

Остеокласты (греч.: osteon – кость и clao – раздроблять, разбивать) представляют специфическую разновидность макрофагов костной ткани. Для диф-ференцировки остеокластов необходим остеопро-тегерин (лиганд) и колониестимулирующий фактор макрофагов. Они продуцируются ретикулярными клетками костного мозга и остеобластами. Фактор некроза опухоли также способствует образованию остеокластов [3]. Вначале из моноцитов крови образуются макрофаги костной ткани, которые затем объ-единяются в группы, сливаются друг с другом, образуя гигантские (диаметром 20–100 мкм) многоядерные (до 50 ядер и более) подвижные клетки – остеокласты. Маркерами этих клеток является особая (тартрат-не-чувствительная) форма кислой фосфатазы, карбоан-гидраза и АТ Ф -аза, а также рецепторы кальцитонина и витронектина [10]. Биологическое значение их катабо-лической функции двояко. Остеокласты обеспечивают путем ремоделирования постоянное обновление и тем самым поддержание механических свойств костной ткани и контроль над ее массой. Остеокласты обеспечивают гомеостаз кальция в организме.

Остеокласты – полярные клетки с характерной структурной организацией, позволяющей утилизировать компоненты костной ткани и минерализованного хряща. В остеокласте различают базальную зону, гоф-рированную каемку, светлую, везикулярную зоны. Базальная зона содержит в ацидофильной цитоплазме многочисленные ядра, лизосомы и фагосомы, хорошо развитый комплекс Гольджи. Присутствует значительное количество митохондрий. Гофрированная каемка – это многочисленные впя-чивания плазмолеммы, которая контактирует с поверхностью подлежащей разрушению кости и участвует в резорбции костной ткани. Из остеокластов через мембрану впячиваний выделяется большое количество ионов (H^+ и Cl^-), что создает и поддерживает в замкнутом пространстве резорбционной лакуны (лакуны Хаушипа) кислую среду (pH 4,5–4,8). Источником протонов служит угольная кислота, которая образуется из углекислого газа и воды в клетке при посредстве карбангидразы, маркерного фермента остеокластов. Ионы хлора транспортируются из внеклеточной среды через анионообменники (в обмен на HCO_3^-), сосредоточенные в антирезорбтивной части цитолеммы [26]. Соляная кислота растворяет минеральный компонент костного матрикса и делает органические компоненты матрикса доступными для

деградирующего действия неспецифических проте-аз, в основном катепсинов. Продукты деструкции костной ткани попадают из лакуны в остеокласт путем эндоцитоза. Далее они транспортируются через систему фагосом к свободному антирезорбтивному отделу цитоплазмати-ческой мембраны [23]. На этом пути, называемом трансцитозом, продолжается деградация поглощенных остеокластом фрагментов костного вещества. Начинающийся в лакуне и продолжающийся в трансцитозных везикулах остеокластов процесс деградации костного вещества завершается попаданием в кровь мелких фрагментов макромолекул и ионов. Поступление в кровь ионов кальция из костной ткани – основной механизм поддержания гомеостаза кальция в организме. Освобождающиеся в результате протеолиза органического матрикса аминокислоты повторно утилизируются для биосинтеза новых белков. Однако специфические для костного коллагена I типа домены, в которых локализованы образующиеся на посттрансляционной стадии фибриллогенеза поперечные связи, устойчивы к действию протеаз. Они экскретируются с мочой, и количественные показатели их экскреции отражают общую интенсивность метаболизма костной ткани. Светлая зона – это место плотного прилегания остеокласта к резорбируемой костной поверхности за счет формирования здесь замыкающего кольца из подосом. Последние – это временные выросты цитоплазмы, возникающие только в клетках моно-цитарного происхождения, содержащие актиновые микрофиламенты, винкулин, талин, α-актинин. Ор-ганеллы в этом участке цитоплазмы отсутствуют. Светлая зона герметизирует резорбционную лакуну, предотвращает утечку из нее протонов и ферментов. Кольцо из подосом исчезает после завершения резорбции и дальнейшего перемещения остеокласта. Везикулярная зона характеризуется многочисленными эндоцитозными вакуолями, лизосомами и фагосомами. Она является продолжением гофрированной каемки. Разрушение костной ткани остеокластами происходит циклически: периоды высокой активности у каждой клетки сменяются периодами покоя. Активность остеокластов регулируется общими и местными факторами. Общие факторы включают ПТГ, кальцитриол (активная форма витамина Д3), кальцитонин, эстрогены. ПТГ и кальцитриол активируют остеокласты и увеличивают их число, стимулируя слияние мононуклеарных предшественников. Кальцитонин и эстрогены угнетают активность остеокластов. Остеокласты действуют в функциональном сопряжении с остеобластами. Если в дифференци-ровке остеокластов, инициации и стимуляции их резорбтивной активности ведущая роль принадлежит молекулярным сигналам, экспрессируемым остеобластами, то в этом сопряжении «инициатива» переходит к остеокластам.

Остеокласты являются источником молекулярных сигналов, привлекающих остеобласты в место резорбции и активирующих их анаболическую активность, которая направлена на замещение резорбированного костного матрикса. Таким образом, катаболическая функция остеокластов не может считаться единственной, – она сочетается с анаболической [16]. Независимо от резорбтивной активности остеокласты синтезируют анаболические сигнальные молекулы (ТФ Рβ), обеспечивающие поддержание популяции остеокластов [16] и ИЛ-6 (кардиотрофин-1), стимулирующий пролиферацию и биосинтетическую активность остеобластов и усиливающий рост костей [28]. Заболевания, связанные с нарушением деятельности остеокластов, часто обусловлены общим или локальным увеличением их числа и активности, что приводит к общему или местному усилению резорбции костной ткани. Гиперпаратиреоз характеризуется быстрым разрушением костной ткани многочисленными остеокластами, что клинически проявляется переломами костей. Болезнь Педжета – заболевание, при котором периодически резко повышается активность остеокластов в различных участках скелета. В результате развиваются переломы и деформация костей.

Остеопетроз характеризуется снижением активности остеокластов и нарушением резорбции костей. В итоге кость приобретает высокую плотность и деформируется, а пространства, занимаемые костным мозгом, резко сокращаются, что приводит к развитию тяжелой анемии. Неврологические повреждения возникают из-за сужения отверстий, через которые проходят нервы.

Литература

1. Бондаренко И.Г. Биохимические показатели метаболизма костной ткани // Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза. – СПб.: Фолиант, 1998. – С. 27–39.

2. Быков В.Л. Цитология и общая гистология (Функциональная морфология клеток и тканей человека). – СПб.: СОТИС, 2000. – 520 с.

3. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Челышева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 408 с.

4. Гололобов В.Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов. – СПб.: «Петербург – XXI век», 1997. – 160 с.

5. Гололобов В.Г., Деев Р.В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон // Морфология. – 2003. – Т. 123. – № 1. – С. 9–19.

6. Данилов Р.К., Клишов А.А., Боровая Т.Г. Гистология человека в мультимедиа. – СПб.: ЭЛБИ – СПб, 2004. – 362 с.

7. Илизаров Г.А., Павленко Л.А., Шнейдер А.А., Бого-мяков В.С. Динамика численности костномозговых клеток, образующих колонии фибробластов в культуре, и ее связь с активностью остеогенеза при репаративной регенерации в условиях удлинения конечности // Онтогенез. – 1983. – Т. 14. – № 1. – С. 617–623.

8. Лациник Н.В., Громова А.Г., Наровлянский А.Г. Кло-нальная природа колоний фибробластов, образуемых стро-мальными костномозговыми клетками в культурах // Бюлл. экспер. биол. – 1987. – Т. 103. – № 3. – С. 356–358.

9. Лурия Е.А., Кузнецов С.А., Генкина Е.Н. Культивирование и дифференцировка остеогенных костномозговых клеток-предшественников // Методы культивирования клеток. – Л.: Наука, 1987. – С. 276–282.

10. Морфогенез и гистофизиология системы мононуклеарных фагоцитов человека: учебное пособие / Под ред.акад. РА Н В.А. Черешнева. – Киров: Дом печати – Вятка, 2009. – 144 с.

11. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). В 2 т. Т. II / Под ред. академика РА Н и РАМН С.П. Миронова. – М.: Известия, 2010. – 600 с.

12. Родионова Н.В. Функциональная морфология клеток в остогенезе. – Киев: Наукова-Думка, 1989. – 192 с.

13. Садофьев Л.А., Подгорная О.И. Дифференцировка остеогенных клеток в культуре // Цитология. – 1999. – Т. 41. – № 10. – С. 876–884.

14. Bonewald L.F. Mechanosensation and transduction in osteocytes // Bonekey Osteovision. – 2006. – Vol. 3. – № 10. – P. 7–15.

15. Cowin S.C. Mechanosensation and fl uid transport in living bone // J. Musculorscelet. Neuron Interact. – 2002. – Vol. 2. – № 3. – P. 256–260.

16. Karsdal M.A., Martin T.J., Bollerslev J. et al. Are nonre-sorbing osteoclasts sources of bone anabolic activity? // J. Bone Miner. Res. – 2007. – Vol. 22. – № 4. – P. 487–494.

17. Kuznetsov S.A., Mankani M.H., Gronthos S. Circulatory skeletal stem cells // J. Cell Biol. – 1997. – Vol. 153. – № 5. – P. 1133–1139.

18. Leidert A., Kaspar D., Blakytny R. et al. Signal transduc-tion pathways involved in mecanotransduction in bone cells // Bio-chem. Biophys. Res. Comm. – 2006. – Vol. 349. – № 1. – P. 1–5.

19. Mackie E.J. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2003. – Vol. 15. – № 9. – P. 102–110.

20. Pavalko F.M., Norvell S.M., Burr D.V. et al. A model for mechanotransduction in bone cells: the load bearing mechanoso-mes // J. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 88. – № 1. – P. 104–112.

21. Raouf A., Ganss B., McMahon C. et al. Lumican is a major proteoglycan component of the bone matrix // Matrix Biol. – 2002. – Vol. 21. – № 21. – P. 361–367.

22. Rubin J., Rubin C., Jacobs C.R. Molecular pathways mediated mechanical signaling in bone // Gene. – 2006. – Vol. 367. – P. 1–16.

23. Sakai E., Miyamoto H., Okamoto K. et al. Characterization of phagosomal subpopulations along endocytic routes in osteoclasts and macrophages // J. Biochem. – 2001. – Vol. 130. – № 6. – P. 823–831

24. Silver F.H., Siperko L.M. Membranosensing and membra-nochemical transduction: how is mechanical mechanical energy sensed and converted into chemical energy in an extracellular matrix? // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 2003. – Vol. 31. – № 4. – P. 255–331.

25. Triffi tf J.T., Joyner C.J., Oreffo R.O.C., Virdi A.S. Osteoge-nesis: bone development from primitive progenitors // Biochem. Soc. Trans. – 1998. – Vol. 26. – № 1. – P. 21–26.

26. Teitelbaum S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it // Am. J. Patho l. – 2007. – Vol. 170. – № 2. – P. 427–438.

27. Turner C.N., Robling A.C., Duncan R.I., Burr D.B. Do bone cell behave like a neuronal network? // Calcif. Tissue Int. – 2002. – Vol. 70. – № 6. – P. 435–442.