

УДК: 577.128: [611.018+616-018]

Москаленко Р.А.

БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЯ У ТКАНИНАХ ЛЮДСЬКОГО ОРГАНІЗМУ

Медичний інститут СумДУ, м. Суми

Біомінералізація є процесом формування мінералів живими організмами за умов утворення і росту біомінералів з пересиченого водного розчину за участі органічної матриці, яка має клітинне походження. За останні десятиліття значно підвищився інтерес до вивчення патологічної біомінералізації (ПБМ) людини у зв'язку із зростанням захворюваності на патологію, пов'язану з цим явищем. Поєднання ПБМ з основною серцево-судинною патологією – атеросклерозом, який займає лідируючу позицію за смертністю людей і є «хворобою цивілізації», захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), нирок, жовчного міхура, простати, слинної залози обумовлює необхідність розробки нових методів профілактики, діагностики і лікування зазначених хвороб. Метою роботи стало проведення аналізу і узагальнення даних наукової джерел для встановлення ролі біомінералізації у тканинах людського організму. Формування біомінералів піддавалося змінам разом з плином еволюційного процесу. Звичайно, як і будь-яка корисна компенсаційно-приспосувальна реакція, біомінералізація має і своє патологічне відображення: багато захворювань ускладнюються її надлишковими або невчасними проявами. Вивчення ролі процесів біомінералізації за умов фізіологічної норми та патології дозволить зрозуміти та визначити лікувальну стратегію. Тільки після цього необхідно розробити способи попередження або блокування утворення біомінералів у людському організмі. Це пояснюється тим, що в багатьох випадках розвиток біомінералів є захисною реакцією організму на ушкодження патогенними факторами, тому пригнічення біомінералізації у деяких випадках (макрокальцифікація при ускладненому атеросклерозі, псамомні тільця та стромальна кальцифікація папілярного раку ЩЗ, остеобластичні кісткові метастази) може нанести організму додаткової шкоди. У більшості випадків розвиток патологічної біомінералізації наносить організму значної шкоди, суттєво знижує якість та тривалість життя пацієнтів, тому потребує розробки способів попередження і блокування її розвитку.

Ключові слова: фізіологічна біомінералізація, патологічна біомінералізація, гідроксиапатит, кальцит, органо-мінеральні агрегати.

Робота виконана за підтримки науково-дослідної теми «Дослідження змін у кістках при переломах за умов використання наноматеріалів для метал-остеосинтезу з урахуванням функції м'язового апарату» (№ державної реєстрації 0116U006815), та держбюджетної теми «Морфофункціональний моніторинг стану органів і систем організму за умов порушення гомеостазу» (№ державної реєстрації 62.20.02-01.15/17.3Ф).

Вступ

Біомінералізація є процесом формування мінералів живими організмами за умов утворення і росту біомінералів з пересиченого водного розчину за участі органічної матриці, яка має клітинне походження [28]. Біомінералізації як процесу вже більше одного мільярда років: формування перших біомінералів почалося в докембрії і триває до нашого часу, супроводжуючи еволюційний розвиток живих організмів [3]. В живих організмах біомінералізація розвивається за трьома типами: кремнієвим, карбонатним та фосфатним; на сьогодні відомо про існування близько 80 біомінералів [35].

За останні десятиліття значно підвищився інтерес до вивчення патологічної біомінералізації людини у зв'язку із зростанням захворюваності на патологію, пов'язану з цим явищем. Поєднання ПБМ з основною серцево-судинною патологією атеросклерозом, який займає лідируючу позицію за смертністю людей і є «хворобою цивілізації», захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ), нирок, жовчного міхура, простати, слинної та підшлункової залози обумовлює необхідність розробки нових методів профілактики, діагностики і лікування зазначених хвороб.

Метою роботи стало проведення аналізу і узагальнення даних наукової джерел для встановлення ролі біомінералізації у тканинах людського організму.

Розвиток біомінералогії як науки поділяється на два основних етапи: період становлення науки, який тривав до середини ХХ ст., та період існування, як окремої галузі наукового знання [1].

У першому періоді розвитку біомінералогії відбувалося накопичення даних про будову, склад, генезис біомінералів. Одним з перших вчених, хто звернув увагу на проблеми біомінералізації, був академік В.І. Вернадський у 20-х роках ХХ століття. На терені колишнього СРСР термін «біомінералогія» вперше був застосований А. Кораго в 1976 році у роботі, присвяченій дослідженню річкових перлин [1]. Першою роботою, де термін «біомінералогія» був використаний у назві, стала видана у 1983 році в м. Києві монографія Б.І. Сребнодольского «Биологическая минералогия», яка була присвячена мінералізаційним процесам у організмі тварин [7]. Значною подією в розвитку цієї науки стала публікація фундаментальної праці «Введение в биоминералогию» у 1992 році за авторством А. Кораго [4]. Зараз біомінералогія є галуззю наукового знання, яка знаходиться на межі різних наук і швидко розвивається, існує ряд зарубіжних спеціалізованих журналів та конференцій (Calcified Tissue Int, Eur J of Mineralization, Bone, Journal of Crystal Grow).

Процес дослідження біомінералів утруднюється складною взаємодією органічного і мінерального компонентів, з яких вони складаються. Органічний і мінеральний складові біомінералів нерозривно пов'язані між собою і взаємодіють за

певними законами, тому за ними закріпився термін «органомінеральні агрегати» (ОМА) [4]. Біомінерали або ОМА людського організму поділяються на фізіологічні та патологічні.

Фізіологічна біомінералізація

Зуби. До складу зубів входять такі мінералізовані тканини як емаль, дентин та цемент. У людському організмі найбільш мінералізованою тканиною є емаль зубів, мінералізація якої складає 95-97% її ваги [15,23]. Дентин, який складає основну частину твердих тканин зуба, має у своєму складі 72% неорганічних речовин, основна частина яких відповідає мінералу гідроксиапатиту [30]. Цемент огортає корінь зуба і бере участь у прикріпленні зуба до альвеолярної кістки. Він трохи м'якший за дентин, складається з 45-50% неорганічних речовин (гідроксиапатит). Окрім гідроксиапатиту, основу мінеральних тканин зубів складають октакальційфосфат та в незначних кількостях інші форми апатитів – карбоксиапатит, хлорапатит, стронційовий апатит та фторапатит [17].

Кістки. У людському організмі приблизно 270 кісток [35]. Кістка за своєю природою є відносно легким і міцним композитним матеріалом, який складається з неорганічної та органічної частин. Мінеральний компонент кісток досягає 60-70% маси і також в основному складається з гідроксиапатиту [19]. Органічна частина кістки переважно представлена колагеном, еластичним білком, який забезпечує стійкість цього органу до переломів [35]. Окрім колагенів, що є структурними білками, значна частина кісткових білків є регуляторними процесу біомінералізації: остеопонтин, остеонектин, остеокальцин, кістковий сіалопротеїн та фосфофорин дентину [22]. У кістках мінералізація починається з гетерогенного розчину іонів кальцію і фосфору. Мінеральні нуклеати зароджуються у пустих просторах між колагеновими волокнами у вигляді тонкого шару гідроксиапатиту, який росте до заповнення доступного простору. Механізм відкладення мінералів в органічній частині кістки залишається не повністю ясним і на сьогодні [18].

*«Мозковий пісок» або *congrora arenasea* шишкоподібної залози.* У шишкоподібній залозі або епіфізі присутні мінералізовані структури, кількість яких зростає з віком – т.з. *congrora arenasea* (або "асервولی," або "мозковий пісок"). Ці утворення мають шарувату будову (звідси назва - *congrora arenasea*) та фестончасті краї. Їх розміри варіюють від 5 мкм до 2 мм, за формою нагадують тутову ягоду [40]. Хімічний аналіз кальцифікованих тілець шишкоподібної залози показує, що вони складаються сполук фосфату кальцію: гідроксиапатит, β -ТСМФ (бета-трикальцій-магній фосфат) [13]. Також є дані про наявність в «мозковому піску» кальциту [11].

Congrora arenasea епіфізу часто слугують анатомічним орієнтиром при радіологічному обстеженні голови у пацієнтів після 30-40 років, оскі-

льки кількість з віком суттєво зростає [40]. Механізми формування і функції «мозкового піску» невідомі. У деяких дослідженнях говориться про те, що у хворих на хворобу Альцгеймера суттєво вищий рівень кальцифікації епіфізу, ніж за інших типів деменції [11]. Також цікаво, що з віком, шишкоподібна залоза містить таку ж саму кількість фтору, як і зуби. До того ж спостерігається кореляція вмісту кальцію і фтору в епіфізі [13].

Отоліти. Внутрішнє вухо містить мінеральні утворення, які називаються отолітами або статоконіями і є частиною органу рівноваги. Отоліти виявлені в усіх хребетних організмів та у частини безхребетних, в тому числі і у багатьох вимерлих організмів [24]. Статоконії у органах рівноваги ссавців представлені подовженими (10x1-3 мкм) кристалами кальциту [20]. Отоліти можуть бути продуктами секреторної діяльності клітин. Їх зміщення при зміні положення тіла і впливі прискорення викликає механічне подразнення волоскових клітин і появу відповідних нервових імпульсів [24].

Патологічна біомінералізація

Жовчний міхур. У жовчному міхурі мінералоутворення відбувається не тільки у його порожнині, але й у стінках - у випадках таких нозологій як порцеляновий жовчний міхур або рак жовчного міхура [26].

Більш поширеною патологією є холелітіаз, з утворенням у порожнині органу каменів з органічною та неорганічною складовою. Сприятливим середовищем для утворення каменів є порушення складу жовчі та ряд захворювань ЖМ та жовчовивідних шляхів [1]. Органічна складова жовчних каменів представлена холестеринном, білірубінном та білівердином (пігментні камені). Неорганічна частина каменів містила наступні кальцієвімісні мінерали: карбонати (фатерит, арагоніт, кальцит, доломіт), фосфати (вітлокіт). Особливе місце займають пігментні камені з високим вмістом кальцію – пальмітат та білірубінат кальцію, які мають білий та чорний кольори [1].

Мінеральний компонент стінки ЖМ за умов такої патології як ПЖМ та РЖМ був представлений гідроксиапатитом [26]. Можливо, це обумовлюється різними умовами мінералоутворення в порожнині і стінці ЖМ.

Ниркові камені та конкременти сечового міхура. Основою утворення конкрецій у нирках та сечовидільній системі є порушення гомеостазу сечі внаслідок ряду захворювань та впливу зовнішніх (в основному дієтарних) факторів [8]. Утворенню конкрементів сприяє підвищення у сечі концентрації неорганічного фосфору (>75 ммоль/л), загального кальцію (7 ммоль/л), магнію (>5 ммоль/л), щавелевої кислоти (>0,25 ммоль/л) та сечової кислоти (>4 ммоль/л). Значний вплив на формування мінералів у сечовидільній системі здійснює коливання рН. Так, середньодобове значення рН сечі здорової людини коливається у межах 5,5-6,5, за умов формування оксалатних каменів рН коливається в межах 4,8-7,0; за умов

уратних – 4,5-5,8; за умов фосфатних – 6,0-7,7 [8]. Найбільш поширеними у сечовидільній системі є оксалатні камені (мінерали уевеліт, уеделіт), фосфатні камені (мінерали струвіт, гідроксиапатит, брусит, вітлокіт) та урати (мінерали урикіт, дигідрат сечової кислоти, урат амонію) [1].

Простатоліти. Ектопічне мінералоутворення у передміхуровій залозі може реалізовуватися через вплив таких етіологічних факторів, як хронічне запалення, застійні явища у залозі, рефлюкс сечі з сечівника при інтравезикулярній обструкції, мальформації простати та сім'яних міхурців, специфічне запалення, недостатність білків-інгібіторів кальцифікації. Простатоліти виявляються у альвеолярних залозах та протоках передміхурової залози. За результатами ряду досліджень, в тому числі і власних спостережень, переважаючим мінералом серед простатолітів є гідроксиапатит [32]. Деякі роботи вказують на наявність серед простатолітів ще й оксалатів [9].

Патологічна біомінералізація щитоподібної залози. У щитоподібній залозі (ЩЗ) кальцифікати зустрічаються як при доброякісній, так і за умов злоякісної її патології [5]. Серед усіх захворювань ЩЗ найбільш часто кальцифікація виявляється при папілярному раку щитоподібної залози (ПРЩЗ) [6]. Грунтуючись на клінічних особливостях патологічної біомінералізації, Bai Y. et al., (2009) кальцифікати ПРЩЗ поділили на псамомні тільця (ПТ), стромальну кальцифікацію та ектопічне формування кісткової тканини (осифікацію) [12]. ПТ характеризується як сферичні кальцифіковані осередки побудовані з концентричних пластинок та є важливим діагностичним критерієм ПРЩЗ [6,16,27]. Осифікація або формування кістки, фіксувалася у випадках, коли ідентифікувався кістковий матрикс та остецити. Всі кальцифікати, які не підходили під визначення ПТ та осифікації, вважаються стромальною кальцифікацією [12]. Окрім ПРЩЗ, ПБМ виявляється при вузловій (фолікулярному та медулярному раку, вузловому зобі, аденомах) та дифузній патології ЩЗ (аутоімунному тиреоїдиті, тиреотоксикозі) [5]. Як правило, у цих випадках кальцифікації підлягає капсула вузлів, стінки судин, строма та колоїд фолікулів. Для ПБМ ЩЗ характерне утворення мінералу гідроксиапатиту [2,6].

Кардіоваскулярна кальцифікація. У серцево-судинній системі ПБМ найбільш часто виявляється при ускладненому атеросклерозі (атеросклеротичні бляшки з кальцифікацією в аорті, судинах та серцевих клапанах), артеріосклерозі Менкенберга, флеболітах [31,34]. Органо-мінеральні агрегати кальцієвих сполук, які утворюються на серцевих клапанах, у деяких літературних джерелах мають назву кардіоліти [1,3]. Найбільше клінічне та соціально-економічне значення має ПБМ, яка ускладнює перебіг атеросклерозу. Кардіоваскулярна кальцифікація вважається важливим предиктором захворюваності і смертності при атеросклеротичних ураженнях [34].

У нещодавніх роботах було підняте питання

про те, що різні форми біомінералізації в судинах мають різні біологічні властивості та клінічну поведінку [31]. Такий паттерн ПБМ як «мікрокальцифікація» характеризується хронічним запаленням у патологічному вогнищі та загрозою розриву атеросклеротичної бляшки. З іншого боку, формування великих листоподібних кальцифікатів у аорті, судинах та серцевих клапанах відповідає паттерну ПБМ «макрокальцифікація», який, навпаки, стабілізує атеросклеротичну бляшку і слугує бар'єром на шляху запалення [34]. Для кардіоваскулярної ПБМ переважним мінералом є гідроксиапатит [37].

Сіалоліти та дентоліти. На зародження і формування каменів слинної залози та дентолітів значний вплив здійснює склад і параметри слини та запальні процеси (сіалоаденіт, карієс). Для сіалолітів і дентолітів характерна подібна морфологія і хімічно-фазовий склад. Ці біомінерали мають концентрично-шарувату будову: нерівномірні шари неорганічної речовини розділяються тонкими шарами органічної речовини [1]. Форма сіалолітів часто обумовлюється будовою залозистого апарату слинної залози та її вивідних протоків. Щодо кристалохімічного складу сіалолітів та дентолітів, то окрім переважаючого в них гідроксиапатиту, зустрічаються також інші фосфати кальцію – брушит, октакальційфосфат та вітлокіт [23,30].

Пульмоліти. Легеневий альвеолярний мікролітіаз (ЛАМ) є рідкісним захворюванням, яке характеризується внутрішньоальвеолярними відкладеннями сполук кальцію у вигляді маленьких округлих камінців [36]. Етіологія захворювання досі невідома, припускається, що причина полягає у спадковому дефекті ферментів, так як значна частина ЛАМ (близько третини) має сімейну спадковість [29]. ЛАМ характеризується наявністю безлічі дрібних вузликів, кальцифікованих осередків уздовж міжчасточкових перегородок, бронхіально-судинних пучків та ураження плеври у вигляді фіброзу, субплевральних кіст [36]. ПБМ у легеневій тканині виникає як наслідок туберкульозу (звапнення осередків Гона), хронічного запалення, та у результаті т.з. дифузного легеневого кальцинозу (ДЛК) [10]. ДЛК спостерігається при гіперпаратиреозі, хронічній нирковій недостатності, інтоксикації вітаміном D, але ніколи не виникав за відсутності інших захворювань. Іншими словами, ця хвороба відповідає поняттю метастатичної кальцифікації легенів [10].

Офтальмоліти. ПБМ у органі зору зустрічається надзвичайно рідко. Серед офтальмологічної патології, яка супроводжується мінералізацією, можна назвати хоріоїдальну остеому, ідіопатичний хоріоїдальний склероз, тофуз-подібну кальцифікацію склери, внутрішньоочну кісткову метаплазію та кальцифікацію при хронічних запальних захворюваннях [33]. Структура біомінералів та їх фазовий склад досліджувалася при хронічних запальних захворюваннях: було вста-

новлено, що основним мінеральним компонентом є гідроксиапатит з дефектною решіткою та дрібними розмірами кристалів [33].

Риноліти. Мінералізовані об'єкти у носовій порожнині носять назву ринолітів [14]. Вони часто утворюються навколо чужорідних тіл або кров'яних згустків. У деяких випадках виявити чужорідне тіло у носовому камені не вдається [39]. Іноді риноліти плутають з остеомами носової порожнини, які є похідними кісток носових пауз.

За даними літератури і власними спостереженнями біомінералізовані утворення носової порожнини складаються з фосфату кальцію (гідроксиапатиту), представляючи собою кальцифікований детрит [25].

ПБМ при злоякісних пухлинах. Утворення біомінералів тісно пов'язане із вторинними змінами у пухлинних тканинах, наявністю вогнищ некрозу або некробіозу. Велика кількість загиблих клітин є джерелом фосфатів та кальцію, що створює умови для формування мінералів групи кальцію фосфату, переважно апатитів [38]. Відкладення кальцієвих депозитів також відбувається навколо пухлинного вузла (в прилягаючій тканині), судинних стінках, лімфовузлах [5,38]. Такого роду ПБМ відрізняється від класичної дистрофічної кальцифікації. Особливим різновидом ПБМ, пов'язаною з пухлинами, є ПТ, що є характерними діагностичними ознаками для деяких пухлин (ПРЩЗ, папілярна карцинома яєчника, менінгіома) [16]. Особливості виникнення, формування та біологічної поведінки ПТ також відрізняють їх від проявів дистрофічної кальцифікації [5,16].

Також цікава поведінка остеотропних метастазів різних злоякісних пухлин. Розрізняють два типи метастатичного ураження кісткової тканини: остеолітичні та остеобластичні метастази [21]. Остеолітичні метастази характеризуються розчиненням мінеральної складової кістки, що може призвести до патологічних переломів, остеопорозу, гіперкальціємії. І навпаки, остеобластичні метастази призводять до ущільнення мінеральної тканини кістки, що сповільнює поширення пухлини, вони мають більш сприятливий клінічний перебіг та прогноз [21]. Можливо, головна регуляторна роль у цьому процесі належить клітинам кісткової тканини - остеобластам, функція яких підвищується за умов остеобластичних метастазів.

Центральним поняттям фізіологічної і патологічної біомінералізації є органо-мінеральний агрегат. Взаємодія між органічною і мінеральною частиною ОМА вибудовується за певними законами. На прикладі фізіологічних біомінеральних утворень добре вивчений механізм утворення, встановлена регулююча функція органічної (білкової) частини ОМА (клітини, молекули активатори та інгібітори біомінералізації [22].

Висновки

Процеси біомінералізації уже більше мільярда років служать живим організмам для локомоції,

опори, захисту від хижаків та навіть як зброя. Формування біомінералів піддавалося змінам разом з плином еволюційного процесу. Звичайно, як і будь яка корисна компенсаційно-приспосувальна реакція, біомінералізація має і своє патологічне відображення: багато захворювань ускладнюються її надлишковими або невчасними проявами.

Дослідження біомінералізації повинно ставити за свою мету вивчення ролі процесів біомінералізації за умов фізіологічної норми та патології, а тільки після цього необхідно розробляти способи їх попередження або блокування. Це пояснюється тим, що в багатьох випадках розвиток біомінералів є захисною реакцією організму на ушкодження патогенним фактором, тому пригнічення біомінералізації у деяких випадках (ускладнений атеросклероз, папілярний рак ЩЗ, остеобластичні кісткові метастази) може нанести організму додаткової шкоди.

У більшості випадків розвиток ПБМ наносить організму значної шкоди, суттєво знижує якість та тривалість життя пацієнтів. Для таких патологічних процесів слід детально вивчати механізми мінералоутворення у живих тканинах і розробляти способи попередження і блокування розвитку «чистої» патологічної біомінералізації.

Література

1. Голованова О. А. Патогенное минералообразование в организме человека О.А. Голованова // Известия ТПУ. - 2009. - № 3. - С. 215-224.
2. Данильченко С.Н. Структура и морфология нанокристаллических кальцификатов щитовидной железы / С.Н. Данильченко, А.С. Станиславов, В.Н. Кузнецов [та ін.] // Ж. нано- та електронної фізики. - 2016. - Т. 8, № 1. - С. 01031-6.
3. Гилянская Л.Г. Исследование минеральных патогенных образований на сердечных клапанах человека. Химический и фазовый состав / Л.Г. Гилянская, Т.Н. Григорьева, Г.Н. Окунева, Ю.А. Власов // Ж. структурной химии. - 2003. - Т. 44, № 4. - С. 678-89.
4. Кораго А.А. Введение в биоминералогію / А.А. Кораго // С-Пб. : Недра, 1992. - 280 с.
5. Москаленко Р.А. Морфологічне дослідження щитоподібної залози при захворюваннях, які супроводжуються біомінералізацією / Р.А. Москаленко, А.В. Резнік, А.В. Галченко [та ін.] // Вісник біології та медицини. - 2015. - Вип.2, Т. 3 (120). - С. 324-331.
6. Москаленко Р.А. Папілярний рак щитоподібної залози з біомінералізацією: клініко-морфологічні особливості / Р.А. Москаленко, А.М. Романюк, А.В. Резнік [та ін.] // Патологія. - 2016. - № 1 (36). - С. 29-36.
7. Сребнодольский Б.И. Биологическая минералогія / Б.И. Сребнодольский // Киев, «Наукова думка». 1983. - 101 с.
8. Тиктинский О. Л. Мочекаменная болезнь / О.Л. Тиктинский, В.П. Александров // СПб. : Питер. - 2000. - Т. 384. - 139 с.
9. Ramirez C.T. A crystallographic of prostatic calculi / C.T. Ramirez, J.A. Ruiz, A.Z. Gomez [et al] // J. Urol. - 1980. - Vol. 124. - P. 840-843.
10. Abdullah A.K. Idiopathic pulmonary calcinosis: a variant of alveolar microlithiasis / A.K. Abdullah, G. Jarrar, G.C. Ejeckam // East Afr. Med. J. - 1994. - Vol. 71 (8). - P. 543-544.
11. Baconnier S. Calcite microcrystals in the pineal gland of the human brain: First physical and chemical studies / S. Baconnier, S. B. Lang, M. Polomska // Bioelectromagnetics. - 2002. - Vol.23(7). - P. 488-495. doi:10.1002/bem.10053.
12. Bai Y. Survival impact of psammoma bodies, stromal calcifications, and bone formation in papillary thyroid carcinoma / Y. Bai, G. Zhou, M. Nakamura [et al.] // Modern pathology. - 2009. - Vol. 22. - P. 887-894.
13. Bocchi G. Physical, chemical, and mineralogical characterization of carbonate-hydroxyapatite concretions of the human pineal gland / G. Bocchi, G. Valdre, G. Valdre // Journal of Inorganic Biochemistry. - 1993. - Vol. 49 (3). - P. 209-220.
14. Brehmer D. The rhinolith—a possible differential diagnosis of a unilateral nasal obstruction / D. Brehmer, R. Riemann // Case Rep. Med. - 2010. - Vol. 84 (5). - P. 671-673.

15. Ten Cate A.R. Oral Histology: development, structure, and function / A.R. Ten Cate - Nanci, Elsevier. - 2013. - 497 p.
16. Das D.K. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? / D.K. Das // *Diagn. Cytopathol.* - 2009. - Vol. 37 (7). - P. 534-541.
17. Bosshardt D. D. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root / D. D. Bosshardt, K. A. Selvig // *Periodontol.* - 2000. - Vol. 13. - P. 41-75.
18. Espinosa H.D. Merger of structure and material in nacre and bone – Perspectives on de novo biomimetic materials / H.D. Espinosa, J.E. Rim, F. Barthelat, M.J. Buehler // *Progress in Materials Science.* - 2009. - Vol. 54 (8). - P. 1059–1100.
19. Fratzl P. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering / P. Fratzl, N. Fratzl-Zelman, K. Klaushofer // *Calcified Tissue International.* - 1991. - Vol. 48 (6). - P. 407–13. doi:10.1007/BF02556454.
20. Gaudie R. W. Polymorphic crystalline structure of fish otoliths / R.W. Gaudie // *Journal of Morphology.* - 1993. - Vol. 218 (1). - P. 1–28.
21. Halvorson K.G. Similarities and differences in tumor growth, skeletal remodeling and pain in an osteolytic and osteoblastic model of bone cancer / K.G. Halvorson, M.A. Sevcik, J.R. Ghilardi [et al.] // *Clin. J. Pain.* - 2006. - Vol. 22 (7). - P. 587–600.
22. Hunter G.K. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins / G.K. Hunter, P.V. Hauschka, A.R. Poole [et al.] // *Biochem. J.* - 1996. - Vol. 317. - P. 59-64.
23. Johnson C. *Biology of the Human Dentition* / C. Johnson // St Louis, Mosby (5 ed). - 1998. - 355 p.
24. Jones G. P. The Vestibular System Mediates Sensation of Low-Frequency Sounds in Mice / G.P. Jones, V.A. Lukashkina, I.J. Russell [et al.] // *Journal of the Association for Research in Otolaryngology.* - 2010. - Vol. 11 (4). - P. 725–732.
25. Kermanshahi M.S. A bolt from the blue: rhinolith in the nose for more than 80 years / M.S. Kermanshahi, P. Jassar // *BMJ Case Rep.* - 2012. - Vol. 23 (11). - P. 45-47. doi:10.1136/bcr-2012-007322.
26. Kravets O.V. Morphological analysis of porcelain gallbladder / O.V. Kravets, R.A. Moskalenko // *European Conference of Innovations in Technical and Natural Sciences. 12-th International scientific conference.* - Vienna, Austria. - 2016. - P. 64-69.
27. LiVolsi L. A. Papillary thyroid carcinoma: an update / L.A. LiVolsi // *Modern Pathology.* - 2011. - Vol. 24. - P. 1-9.
28. Mann S. Molecular recognition in biomineralization / S. Mann // *Nature.* - 1988. - Vol. 332. - P. 119-124. (10 March 1988); doi:10.1038/332119a0.
29. Mariotta S. Pulmonary alveolar microlithiasis: report on 576 cases published in the literature / S. Mariotta, A. Ricci, M. Papale [et al.] // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* - 2004. - Vol. 21(3). - P. 173-181.
30. Marshall G.W. The dentin substrate: structure and properties related to bonding / G.W. Marshall, S.J. Marshall [et al.] // *J. Dent.* - 1997. - Vol.25(6). - P. 441-458.
31. Menini S. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis / S. Menini, C. Iacobini, C. Ricci [et al.] // *Cardiovascular Research.* - 2013. - Vol. 100. - P. 472-480. doi: 10.1093/cvr/cvt206.
32. Moskalenko R. Morphogenetic aspects of biomineralization on the background of benign prostatic hyperplasia / R. Moskalenko, A. Romanyuk, S. Danilchenko [et al.] // *Georgian medical news.* - 2013. - № 1 (214). - C. 54-61.
33. Moskalenko R. A. Rare case of pathological biomineralization of eye tissue / R.A. Moskalenko, A.N. Romanyuk, S.N. Danilchenko [et al.] // *Čes. a slov. Oftal.* - 2014. - Vol. 70, № 4. - P. 160-163.
34. Pugliese G. The dark and bright side of atherosclerotic calcification / G. Pugliese, C. Iacobini, C. Blasetti, S. Menini // *Atherosclerosis.* - 2015. - Vol. 238 (2). - P. 220-223.
35. Gentry S. D. *The Anatomy and Biology of the Human Skeleton* / S. D. Gentry, C. A. Bramblett // Texas A&M University Press, 1988. - 448 p.
36. Sumikawa H. Pulmonary alveolar microlithiasis: CT and pathologic findings in 10 patients / H. Sumikawa, T. Johkoh, N. Tomiyama [et al.] // *Monaldi Arch. Chest. Dis.* - 2005. - Vol. 63(1). - P. 59-64.
37. Danilchenko S.N. The mineral component of human cardiovascular deposits: morphological, structural and crystal-chemical characterization / S.N. Danilchenko, V.N. Kuznetsov, A.S. Stanislavov [et al.] // *Crystal research and technology.* - 2013. - Vol. 48 (3). - P.153-162.
38. Romaniuk A. The role of heavy metal salts in pathological biomineralization of breast cancer tissue / A. Romaniuk, M Lyndin, R. Moskalenko [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* - 2016. - Vol. 25(5). - P. 907–910. DOI: 10.17219/acem/34472.
39. Varadharajan K. Rhinolith causing unilateral chronic maxillary rhinosinusitis / K. Varadharajan, J. Stephens, G. Madani, A. Parkh // *BMJ Case Rep.* - 2014. - Режим доступа <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992537/>.
40. Zimmerman R.A. Age-related incidence of pineal calcification detected by computed tomography / R.A. Zimmerman, L.T. Bilaniuk // *Radiology.* - 1982. - Vol. 142 (3). - P. 659–662.

Реферат

БИОМИНЕРАЛИЗАЦІЯ В ТКАНЯХ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ОРГАНИЗМА

Москаленко Р.А.

Ключевые слова: физиологическая биоминерализация, патологическая биоминерализация, гидроксипатит, кальцит, органо-минеральные агрегаты.

Биоминерализация является процессом формирования минералов живыми организмами в условиях образования и роста биоминералов с пресыщенного водного раствора с участием органической матрицы, имеет клеточное происхождение. За последние десятилетия значительно повысился интерес к изучению патологической биоминерализации (ПБМ) человека в связи с ростом заболеваемости патологией, связанной с этим явлением. Сочетание ПБМ с основной сердечно-сосудистой патологией - атеросклерозом, который занимает лидирующую позицию по смертности людей и является «болезнью цивилизации», заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ), почек, желчного пузыря, простаты, слюнных желез, обуславливает необходимость разработки новых методов профилактики, диагностики и лечения указанных болезней. Целью работы явилось проведение анализа и обобщения данных научных источников для установления роли биоминерализации в тканях человеческого организма. Формирование биоминералов подвергалось изменениям вместе с течением эволюционного процесса. Конечно, как и любая полезная компенсаторно-приспособительная реакция, биоминерализация имеет и свое патологическое отображение: многие заболевания осложняются ее избыточными или несвоевременными проявлениями. Изучение роли процессов биоминерализации в условиях физиологической нормы и патологии позволит понять и определить лечебную стратегию процессов биоминерализации. Только после этого необходимо разрабатывать способы предупреждения или блокирования образования биоминералов в человеческом организме. Это объясняется тем, что в большинстве случаев развитие биоминералов является защитной реакцией организма при повреждении патогенными факторами, поэтому подавление биоминерализации в некоторых случаях (макрокальцификация при осложненном атеросклерозе, псамомные тельца и стромальная кальцификация папиллярного рака щитовидной железы, остеобластические костные метастазы) может нанести организму дополнительный ущерб. В большинстве случаев развитие ПБМ наносит организму значительный вред, существенно снижает качество и продолжительность жизни пациентов, поэтому требует разработки способов предупреждения и блокировки ее развития.

Summary

BIOMINERALIZATION IN TISSUES OF HUMAN BODY

Moskalenko R.A.

Key words: physiological biomineralization, pathological biomineralization, hydroxyapatite, calcite, organic-mineral aggregates.

Biom mineralization is a process of minerals formation by living organisms in the conditions of biominerals formation and growth from a supersaturated aqueous solution, involving organic matrix, which has a cell origin. During last decades the interest in the study of human pathological biomineralization has greatly increased due to the increasing incidence of pathology, associated with this phenomenon. The combination of pathological biomineralization with the common cardiovascular pathology, atherosclerosis, which ranks the leading place in the people mortality and is known as the "diseases of civilization", as well as the diseases of the thyroid gland, kidneys, gallbladder, prostate, salivary glands determinates the necessity to develop new methods of prevention, diagnosis and treatment of these diseases. The aim of the work is to perform the analysis and synthesis of data reported to establish the role of biomineralization in the tissues of the human body. Biominerals formation has undergone considerable changes during the evolution process. Of course, like any useful compensatory adaptive reaction, biomineralization has its pathological reflection: many diseases are complicated by its excessive or untimely manifestations. Studying the role of biomineralization processes in the physiological conditions and in pathology will give an opportunity to understand and identify therapeutic strategies for regulating biomineralization processes. Only after that the ways of preventing or blocking of biominerals formation in the human body must be developed. This can be explained by the fact that in many cases the biominerals development is a protective response to injury by pathogenic factors, therefore inhibition of biomineralization can be rather harmful in some cases (hypercalcification in the case of complicated atherosclerosis, psammomma bodies and stromal calcification of papillary thyroid cancer, osteoblast bone metastases). In the most cases, the development of pathological biomineralization damages an organism, significantly reduces the quality and length of patients life, that's why methods of its preventing and blocking requires in-depth study.