

© А.С. Аврунин, Л.К. Паршин, А.Б. Аболин, 2006  
УДК 611.71:612.67

*А.С. Аврунин, Л.К. Паршин и А.Б. Аболин*

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КОРТИКАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ СТАРЕНИИ

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург; кафедра сопротивления материалов (зав. — проф. Б.Е. Мельников) Санкт-Петербургского государственного политехнического университета

Авторы выделили две группы уровней иерархической организации скелета. Первая (молекулярный, надмолекулярный и тканевый), характеризуется зависимым от возраста изменением связей и геометрии коллагеновых волокон, отклонением ориентации и взаимодействия между коллагеном и минералами, увеличением кристалличности и размеров последних, приводящие к гиперминерализации матрикса. В результате вытесняются водная и органическая фракции и уменьшаются межмолекулярные пространства, что приводит к снижению величины деформаций матрикса под влиянием механических нагрузок. На следующих 3 уровнях (структурно-функциональный, органообразующих структур, органов) адаптивные процессы обеспечивают увеличение деформаций путем прироста объема системы полостей (каналов остеонов и костномозговой полости диафиза длинных трубчатых костей). Эти изменения связаны с тем, что клетки костной ткани имеют нижний и верхний порог восприятия деформаций и путем моделирования/ремоделирования обеспечивают миграцию внеклеточного матрикса в направлении, ограниченном этими порогом. Изменение геометрии кости, приводящее к потере костной массы, вызвано также зависимым от возраста увеличением нижнего порога чувствительности к механическим сигналам и снижением функциональной активности мышц. Профилактика этих сдвигов требует разработки новых патогенетически обоснованных путей медикаментозной терапии, в том числе: 1) снижения минерализации костной ткани с помощью регуляторов остеогенерации для обеспечения преимущественного вымывания  $Ca^{2+}$  из костной ткани; 2) снижения порога инициации электрических импульсов, возникающих в остеогенерации при механических деформациях.

**Ключевые слова:** *кость, старение, потеря костной ткани, патогенез, профилактика.*

После 25-летнего возраста и у женщин, и у мужчин начинается потеря костной массы со средней скоростью около 1% в год и ускорением у женщин в период потери репродуктивной функции (в течение первых 5–7 лет) до 2–3% [9]. При снижении костной массы до уровня, соответствующего высокому риску перелома, — это состояние рассматривается как остеопороз, являющийся «безмолвной болезнью» и развивающийся бессимптомно до момента нарушения целостности костей [21].

В США ежегодно по этой причине происходит 700 000 переломов позвоночника, по 250 000 — шейки бедра и дистального отдела лучевой кости и 300 000 — в других частях скелета. В мире количество больных с переломами шейки бедра постоянно увеличивается и, согласно расчетам, возрастет с 1,7 млн в 1990 г. до 6,3 млн в 2050 г. При этом около 20% пострадавших умирают в течение первого года [20].

Патогенез потери костной массы до настоящего времени изучен не полностью. С одной стороны, это вызвано высокой сложностью иерархической многоуровневой организации скелета, с другой, методическими трудностями, так как в остеологии в целом и в цитобиологии кости, в частности, используются преимущественно агрессивные методы исследования [25]. Это ограничивает возможность многолетних исследований динамики формирования, постепенно нарастающих структурно-функциональных изменений

и оценку их соответствия регуляторно-метаболическим сдвигам, происходящим в организме при старении. Тем не менее, в настоящее время накоплен огромный массив данных, характеризующих зависимость от возраста структурные изменения на разных уровнях организации костных структур.

Цель представленной работы — на основании анализа собственного материала и данных других исследователей оценить характер взаимосвязи морфофункциональных изменений, возникающих при старении на разных уровнях иерархической организации кости как органа.

**1. Механотрансдукция.** Согласно доминирующей в современной остеологии парадигме, пусковым фактором, регламентирующим активацию и пространственное распределение участков моделирования/ремоделирования<sup>1</sup> в костной ткани, является изменение механических напряжений, а гуморальные (гормоны, цитокины и др.) и структурные регуляторы (внеклеточный матрикс) служат фоном, определяющим особенности взаимосвязанного функционирования костных клеток [2, 16, 30, 31]. Механические напряжения меняются в результате ежедневных многократно повторяющихся сокращений мышц, обеспечивающих движение органов скелета (ригидных рычагов) против сил гравитации. Процесс механотрансдукции имеет следующие основные этапы [39]:

<sup>1</sup>Моделирование — процесс физиологической перестройки костной ткани, в результате которого изменяется геометрическая характеристика костей; ремоделирование — процесс резорбции—синтеза костной ткани, в целом не приводящий к изменению формы и размеров кости как органа [29].

— преобразование механических напряжений/деформаций в локальные механические сигналы, инициирующие ответ костных клеток;

— трансдукция механических сигналов в биохимические с активацией различных метаболических путей в пределах мембраны клеток и цитоскелета;

— передача сигналов «клетка к клетке» от клеток датчика (остеоциты и клетки пограничного слоя) к клеткам исполнительного элемента (остеобласты или остеокласты), в том числе путем инициации электрических импульсов и распространения их по отросткам клеток;

— ответ исполнительного элемента (формирование или рассасывание костной ткани), обеспечивающий необходимые архитектурные преобразования.

На первых двух этапах инициация процесса механотрансдукции регламентируется:

— механическими свойствами внеклеточного матрикса, определяющими величину его деформации при растяжении или сжатии;

— порогом чувствительности клеток к деформации внеклеточного матрикса под влиянием механических нагрузок;

— характером и величиной механических нагрузок на органы скелета.

Механические свойства кости являются результирующей механических характеристик каждого уровня ее иерархической организованной структуры [27].

**2. Многоуровневая иерархическая организации костей и их механические свойства.** В настоящее время выделяют 7 структурных уровней организации костей [2, 16, 23, 24, 42]: 1) молекулярный; 2) надмолекулярный — объединение органических молекул в надмолекулярные комплексы с включением в их состав минералов; 3) тканевый — объединение надмолекулярных комплексов в костные тканевые структуры (ретикулофиброзная и пластинчатая костные ткани); 4) структурно-функциональный — объединение костных пластинок в остеоны и трабекулы (полустеоны); 5) органообразующих структур — объединение остеонов и полустеонов в кортикальный слой (компактное вещество) и губчатое вещество; 6) органный — объединение губчатого вещества и кортикального слоя в кость как орган; 7) суперорганный — объединение костей в единый комплекс (скелет).

Характер изменений в костной ткани при старении позволяет объединить эти уровни в две группы. В первую входят 3 начальных уровня, где изменение механических свойств преимущественно связано с ультраструктурными преобразованиями внеклеточного матрикса [4, 23–25, 42], в том числе с увеличением доли минерального компонента и соответственного снижения водной и органической фракций [23, 24, 32, 36–38], а также уменьшением межмолекулярных пространств и полостей канальцевой системы [35, 41]. На следующих трех уровнях изменение механических свойств связано, наоборот, с преимущественным увеличением объема системы полостей, в том числе каналов остеонов и костномозгового канала длинных трубчатых костей [23, 24, 27, 32, 40].

Рассмотрим более детально происходящие изменения и механизмы, определяющие их возникновение в этих двух группах.

**3. Изменения, происходящие в кости на молекулярном, надмолекулярном и структурном уровнях при старении организма.** При старении выявляется изменение связей и взаиморасположения коллагеновых фибрилл и волокон, а также отклонение взаимодействия между коллагеном и минералами [42]. Эти сдвиги возникают при ремоделировании как функция возраста и связаны, в том числе, с образованием неферментативных перекрестных сшивок коллагена в период формирования остеоида, нарушающих структуру молекул, ограничивающих межмолекулярные пространства и соответственно меняющих ультраструктуру костной ткани. В каждом цикле ремоделирования доля модифицированных молекул незначительна, но по мере старения изменения накапливаются, постепенно ухудшая механические свойства костной ткани. Последние достигают критического уровня при наличии нарушений в 30% и более молекул коллагена [41].

В участках ремоделирования к трансформации ультраструктуры остеоида приводит также изменение спектра синтезируемых остеообластами молекул, возникающее под влиянием возрастных регуляторно-метаболических сдвигов [4]. Так, например, изменяется экспрессия остеообластами мРНК коллагена I типа, остеопоптина и остеокальцина [25]. В связи с тем, что остеоид формируется в процессе самосборки после секретиции костными клетками его компонентов, необходимо учитывать и тот факт, что регуляторно-метаболические сдвиги оказывают влияние на ферментную и неферментную модификацию их молекулярной структуры (как сказано выше). Таким образом, изменения в участках ремоделирования являются структурным отпечатком регуляторно-метаболических сдвигов, возникающих в организме при старении [4]. То же относится и к структуре минерального матрикса, так как кристалличность<sup>1</sup>, стехиометрия и количество минеральных кристаллов кости зависят от состояния термодинамического и кинетического равновесия, определяемого физиологической средой [23, 24].

Отложение минерального компонента начинается через 8 сут после образования остеоида [28], в результате чего формируется сложная четырехуровневая минеральная структура, представляющая собой в каждом участке костной ткани запрограммированное отражение органической ультраструктуры [5]. При этом по мере старения увеличивается степень кристалличности минералов (на 1–2%) [23, 24], что является преимущественно результатом действия остеоцитарного насоса, попеременно нагнетающего в костную ткань и экскретирующего из нее минералобразующие ионы. В итоге происходит или частичное растворение, или осаждение минералов. В первом случае прежде всего удаляются ионы, входящие в состав аморфной фазы, так как энергия отрыва иона от кристаллической решетки существенно выше. Во втором — часть ионов, оказавшихся в более устойчи-

<sup>1</sup>Степень упорядоченности кристаллической решетки [23, 24].

вом состоянии, формирует кристаллическую решетку. Следовательно, в дальнейшем вероятность их отрыва при растворении минерала намного ниже [3]. По-видимому, возрастание кристалличности отражает увеличение собственного возраста костной ткани и соответственно большую длительность действия остеолитического носаса.

Увеличение кристалличности приводит к уменьшению растворимости минералов [23, 24] и к росту их размеров. Причина последнего связана с тем, что в костной ткани гидроксиапатит находится в метастабильном состоянии в виде коллоидных кристаллов, радиус частиц которых варьирует от  $R_1$  до  $R_2$  [3, 19]. Снижение растворимости влечет за собой повышение доли минералов, размеры которых находятся на верхней границе ( $R_2$ ). Подтверждением сказанного служат данные Ю.И. Денисова-Никольского и соавт. [11], установивших увеличение размеров колланоидных объединений кристаллов<sup>1</sup> (длины — на 17–20% и ширины — на 5–9% при неизменной толщине). Это, в свою очередь, обуславливает увеличение объема этих структур на 23–31% [16] с вытеснением водной [36, 38] и органической [37, 38] фракций из внеклеточного матрикса. При этом происходит не только уменьшение межмолекулярных пространств, но и системы пространств, в которых интегрирована остеоцитарная сеть. Так, в период роста и развития организма каналы короткие и широкие, в зрелом возрасте они становятся более разветвленными, количество их соединений между собой возрастает, а при старении они уменьшаются в диаметре и количестве [35].

В результате этих процессов при старении минерализация матрикса увеличивается на 12% и более [23, 24], причем доля остеонов, минерализованных на 75% и выше, достигает 40% и более от их общего числа, в то время как в молодом возрасте не превышает 10%. Повышается также удельный вес заполненных минерализованной тканью центральных каналов остеонов и остеоцитарных лакун [32].

По мере старения, кроме увеличения кристалличности в кристаллической решетке, растет доля нестехиометрических замен ионов фосфата на ионы карбоната (на 10–17%) [14, 23, 24]. Эти замены вызваны гетероионным обменом<sup>2</sup> и, по сути, отражают возрастные изменения метаболизма [5].

Рассмотренные выше изменения размера и формы кристаллов, ухудшение симметрии кристаллической решетки и наличие вакансий в ее пределах стимулируют возникновение остаточных напряжений в соседних минералах и молекулах коллагена. При изменении механических нагрузок эти сдвиги могут

индуцировать дефекты в пределах ультраструктуры кости, а увеличение степени минерализации приводит к уменьшению эластичности коллагеновых фибрилл. В результате происходит существенное снижение величины деформаций внеклеточного матрикса [23, 24].

Таким образом, можно утверждать, что наблюдаемые при старении изменения на первых трех уровнях иерархической организации скелета приводят к уменьшению величины деформаций при одной и той же нагрузке и, следовательно, к снижению величины механических сигналов. Рассмотрим теперь структурные изменения, возникающие на более высоких уровнях организации кости в процессе старения.

**4. Структурные изменения, происходящие при старении организма начиная со структурно-функционального уровня и выше.** Они проявляются увеличением пористости и истончением кортикального слоя. Возрастные пористости вызвано снижением радиальной скорости заполнения лакун резорбции, уменьшением толщины стенки остеонов, увеличением диаметра их центральных каналов и числа единиц ремоделирования, которые прекращают свое развитие после фазы реверсии<sup>3</sup>, что приводит к образованию пустых лакун резорбции [10, 13, 18, 32]. Истончение кортикального слоя происходит в результате резорбтивного расширения костномозговой полости при одновременном формировании костной ткани в периостальной зоне (но с меньшей скоростью) (рис. 1).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что на трех высших уровнях иерархической организации скелета развиваются процессы, влекущие за собой увеличение пористости преимущественно со стороны эндостальной поверхности с одновременным истончением стенки трубчатой кости и увеличением ее наружного радиуса. Как же эти зависящие от возраста процессы влияют на механические характеристики?

**5. Динамика механических характеристик кортикального слоя костей при старении организма.** При исследовании устойчивости кортикального слоя диафиза бедренной кости к действию механических нагрузок у человека в интервале от 35 до 92 лет установлено снижение предела прочности<sup>4</sup> на 3,7% за десятилетие (исходно 170 МПа) и работы, затраченной на перелом<sup>5</sup>, — на 8,7% (исходно 3,4 кДж м<sup>-2</sup>) [27, 43].

В то же время, согласно данным экспериментальных исследований О.Аккус и соавт. [23, 24], модуль изгиба<sup>6</sup>, определяемого механическими свойствами тканевого уровня, значительно уменьшается. Одновременно с этим при старении происходит изменение геометрии поперечного сечения бедренных

<sup>1</sup>Объединение кристаллов «конец в конец» или «бок в бок» [11].

<sup>2</sup>Замещение положений в кристаллической решетке гидроксиапатита ионами, содержащимися в окружающей минеральной среде, но чужеродными этому соединению [19].

<sup>3</sup>Фаза реверсии — переходный период цикла ремоделирования, в течение которого формирование костной ткани сопряжено с резорбцией. Остеокласты замещаются одноядерными клетками — преостеобластами [10].

<sup>4</sup>Предел прочности — максимальное напряжение в испытании образца, при котором он разрушается. Измеряется в паскалях [6].

<sup>5</sup>Работа, затраченная на перелом, — отношение работы разрушения к площади поперечного сечения стержневого образца с надрезом, который испытывается в условиях удара. Измеряется в джоулях, деленных на квадратный метр [6].

<sup>6</sup>Модуль изгиба (модуль упругости) — коэффициент пропорциональности (E) в формуле, которая связывает нормальное напряжение ( $\sigma$ ) с относительной деформацией ( $\epsilon$ ):  $E = \frac{\sigma}{\epsilon}$  [6].

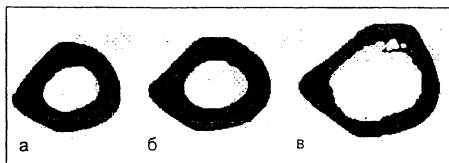


Рис. 1. Возрастные изменения геометрии поперечного сечения бедренной кости крысы в середине диафиза.

Изображения представлены при одинаковом увеличении и масштабированы аналогично в процессе цифровой обработки данных: а — в возрасте 3 мес; б — в возрасте 8 мес; в — в возрасте 24 мес [23, 24].

костей (рис. 1), что приводит к увеличению момента инерции поперечного сечения<sup>1</sup>. Последнее, по-видимому, есть результат адаптивного процесса, уменьшающего функциональное (т. е. физиологическое) напряжение в диафизе бедренной кости. Минимизация напряжений, достигнутая модуляцией геометрии, увеличивает запас прочности (как фактора безопасности), что, в свою очередь, компенсирует сокращение запаса надежности, вызванного снижением уровня прочностных свойств ткани. Так, согласно экспериментальным данным, с одной стороны, предел текучести<sup>2</sup> костей у 24-месячных крыс в 2,5 раза ниже, чем у 8-месячных, соответствуя аналогичному сокращению запаса прочности. С другой стороны, момент инерции у старых животных приблизительно в 2 раза больше, что приводит к уменьшению функциональных напряжений и увеличивает запас прочности в 2 раза. Таким образом, модуляция геометрии кости имеет адаптивный характер и является следствием ухудшения механических свойств на тканевом уровне.

Рассмотрим теоретические основы этой проблемы, учитывая теорию сопротивления материалов.

**6. Теоретическо-экспериментальное моделирование величины деформации на эндоостальной и периостальной поверхностях диафиза бедренной кости в зависимости от возраста.** Усилия, действующие на кости скелета, можно разделить на две составляющие: постоянная сила тяжести и переменные динамические силы. Именно с последними, как отмечено выше, связаны ответные физиологические реакции (ремоделирование), происходящие в костной ткани [39]. Для примера рассмотрим бедренную кость (рис. 2, а). Сверху на нее воздействует сила  $F_1$  по оси  $C_1C_2$ , проведенной между центрами суставов. Навстречу ей действует сила  $F_2$  со стороны опоры. В первом приближении можно принять  $F_1=F_2=F$ , а саму кость — в качестве стержня с криволинейной продольной осью  $K$ . В этой ситуации на деформацию сжатия стержня накладывается деформация его изгиба. Наибольший изгибающий момент  $M$  возникает в сечении  $D$ , центр тяжести которого расположен на расстоянии  $e$  от линии  $C_1C_2$  (см. рис. 2, б). Следовательно, имеем:

$$M = Fe. \quad (1)$$

Известно, что костные клетки реагируют на величину относительной деформации  $\epsilon$  как растяже-

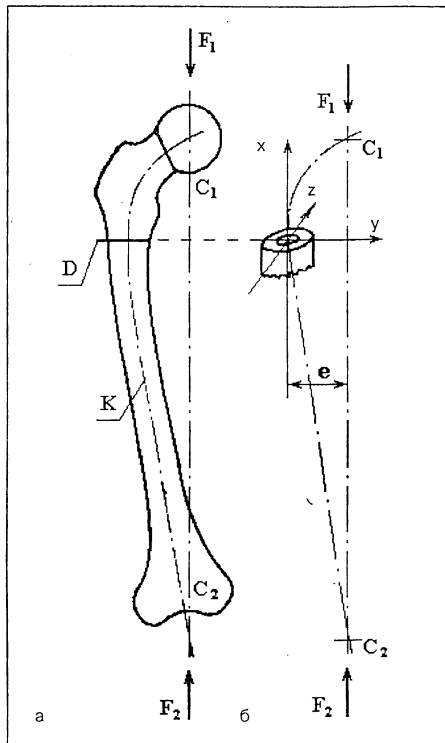


Рис. 2. Схема действия внешних нагрузок на бедренную кость: в продольной проекции (а) и по отношению к поперечному сечению D (б).

Объяснения в тексте.

ния, так и сжатия [40]. В данных обстоятельствах величина  $\epsilon$  вычисляется следующим образом [6]:

$$\epsilon = - \frac{F}{EA} - \frac{My}{EI_z}, \quad (2)$$

где:  $F$  — внешняя сила, действующая на кость;  $A$  — площадь поперечного сечения кости;  $M$  — изгибающий момент в сечении  $D$ ;  $I_z$  — момент инерции этого сечения кости относительно оси  $z$ ;  $E$  — модуль упругости костного матрикса;  $y$  — координата объема, в котором определяется  $\epsilon$ .

Формулу (2) иллюстрирует график изменения относительной деформации  $\epsilon$  по высоте сечения (рис. 3), согласно которому деформация на эндоостальной поверхности меньше, чем на периостальной.

В то же время, согласно экспериментальным данным О.Аккус и соавт. [23, 24], периостальный

<sup>1</sup>Момент инерции поперечного сечения относительно центральной оси представляет собой сумму произведений малых площадей, на которые разбивается это сечение, на квадраты их расстояний до этой оси. Соответственно, чем больше наружный радиус сечения, тем больше его момент инерции, и объект становится более жестким при изгибе [6].

<sup>2</sup>Предел текучести — соответствует значению постоянного напряжения, при котором деформация нарастает [6].

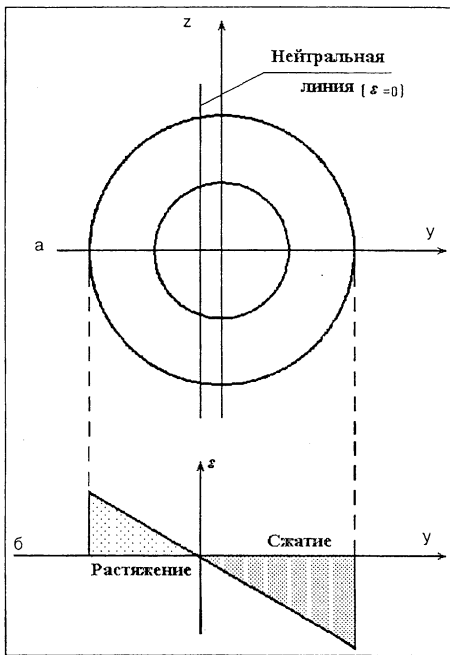


Рис. 3. Изменение относительной деформации  $\epsilon$  (а) по выоте поперечного сечения бедренной кости (б) при ее изгибе с одновременным сжатием.

диаметр по переднезадней и медиолатеральной осям у 24-месячных крыс был, приблизительно, на 25% больше, чем у 8-месячных. Средние величины эндостального диаметра по этим осям у старых крыс были примерно на 60% больше. Используя приведенную формулу (2) и результаты испытания бедренной кости на изгиб в трех точках, представленные О.Аккус и соавт. [23, 24], нами был проведен расчет величины деформаций костной ткани на эндостальной и периостальной поверхностях диафиза бедренной кости в группах животных разного возраста (таблица). В результате установлено, что уровень относительных деформаций как на эндостальной, так и на периостальной поверхностях при старении сохраняется, при том что на эндостальной поверхности он составляет 50–70% от уровня аналогичных величин на периостальной.

Таким образом, происходящие одновременно с ухудшением механических прочностных характеристик внеклеточного матрикса (первые 3 уровня организации) изменения геометрических параметров системы полостей в костной ткани и кости в целом приводят к снижению значений модуля упругости и соответственно сохранению величины деформаций под влиянием механических нагрузок. Другими словами, наблюдаемая потеря костной массы, по сути своей, является отражением адаптационных процессов, обеспечивающих поддержание необходимой величины механических сигналов при изме-

Расчетные значения относительной деформации ( $\epsilon$ ) на периостальной и эндостальной поверхностях в середине диафиза бедренной кости крысы в зависимости от ее возраста (рассчитано по данным [23, 24])

Возраст животных (мес)	Относительная деформация	
	на периостальной поверхности	на эндостальной поверхности
3	0,022	0,012
8	0,027	0,014
24	0,020	0,013

Примечание. Расчет проведен по формуле:

$$\epsilon = \frac{My}{EI_z}$$

где М — изгибающий момент; у — координата исследуемой области; Е — модуль упругости;  $I_z$  — момент инерции поперечного сечения относительно оси z.

нении механических нагрузок. Как отмечал И.В. Давыдовский [8], ложное представление о принципиальной разделенности физиологического и патологического распространено довольно широко. В патологии (болезни) усматривают два отдельных аспекта, а именно, «нарушение функций» и действие защитно-физиологических механизмов, т. е., с одной стороны, болезнь, а с другой, — «физиологическую меру» против нее. Автор подчеркивает, что введение в обиход слова «защита» вообще неприемлемо при анализе биологических процессов. Фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии. С этих позиций адаптация — не синоним здоровья, а болезнь не отрицание, а форма адаптации. Иначе говоря, *остеопороз — это проявление адаптационных процессов, развивающихся при старении организма.*

Как было отмечено выше, регламентирующими факторами, определяющими начальный этап процесса механотрансдукции, являются не только уровни механических деформаций, но также порог чувствительности клеток к ним и величина механических нагрузок. Поэтому необходимо рассмотреть также их возрастные изменения.

7. Влияние старения организма на величину порога чувствительности костных клеток к механическому сигналу. С.Н. Turner и соавт. [40] оценивали формирование костной ткани на периостальной и эндостальной поверхностях середины диафиза большеберцовой кости. Согласно их данным, при одинаковых нагрузках у старых крыс формирование костной ткани периостально отстает от такового у более молодых крыс, но образовавшаяся костная ткань не имеет существенных отличий. На эндостальной поверхности у старых крыс формирование костной ткани увеличивается, только если нагрузка достигает 64 Н, а при более низких ее значениях реакции, в отличие от молодых крыс, не было. Авторы установили, что у молодых половозрелых крыс механический порог деформаций для формирования пластинчатой костной ткани на эндостальной поверхности составил 1050  $\mu\text{s}^2$ , а у старых — более 1700  $\mu\text{s}^2$ . Иными словами, клетки, расположенные как на периостальных,

так и эндостальных поверхностях большеберцовых костей у старых крыс, оказались менее чувствительными к механическому стимулу [40].

По-видимому, изменение порога чувствительности рецепторов под влиянием возрастных регуляторно-метаболических сдвигов является общебиологической закономерностью. Например, механизм выключения репродуктивной функции осуществляется за счет постепенного повышения в процессе старения порога чувствительности тонического центра гипоталамуса к регуляторным сигналам (эстрогенам) [12]. В то же время, исходя из того, что для сохранения гомеостаза в определенных пределах клетки организма имеют не только нижний порог чувствительности к различного рода регуляторам, но и верхний, в границах которых они функционируют в оптимальном режиме [7, 15, 22], логично предположить, что костные клетки также обладают не только нижним, но и верхним порогом чувствительности к механическим деформациям. Величина этих порогов, с одной стороны, соответствует условиям, при которых механические деформации не приводят к повреждению клеток, а, с другой, — соответствует оптимальной величине деформаций, в пределах которых внеклеточный матрикс наиболее устойчив к механическим нагрузкам. В том случае, если величина деформаций выходит за эти границы, начинается процесс ремоделирования, обеспечивающий необходимые изменения геометрических характеристик на всех уровнях иерархической организации кости.

Третьим регламентирующим фактором начального этапа процесса механотрансдукции служит уровень и характер механических нагрузок, определяемых, в первую очередь, функцией мышц.

**8. Возрастное изменение механических нагрузок.** Нарушение функции мышц как основной причины потери костной массы можно считать сомнительным, так как она начинается уже в 25–30 лет, т. е. в период активного функционирования скелета (см. выше). Потеря же мышечной массы, снижение силы мышц и нарушение их функции происходит существенно позже [26, 33]. По данным Н.Е. Меета [34], при том, что средние величины проекционной минеральной плотности кости у женщин в постменопаузальном периоде значительно снижались, средний диаметр мышц практически не менялся. Однако после 57 лет по мере старения наблюдалась прогрессирующая атрофия мышц. Таким образом, снижение мышечной силы является существенным элементом патогенеза потери костной массы с этого возраста.

**Заключение.** В настоящее время можно выделить 2 группы уровней организации скелета, в которых возрастные структурные изменения оказывают противоположные влияния на механические свойства кортикального слоя длинных трубчатых костей. Первая группа включает молекулярный, надмолекулярный и тканевый уровни организации, на которых по мере старения организма возникают изменения свя-

зей и геометрии коллагеновых фибрилл и волокон, отклонение ориентации и взаимодействия между коллагеном и минералами. Кроме этого, увеличиваются кристалличность минералов и их размеры с гиперминерализацией внеклеточного матрикса. В результате наблюдается уменьшение межмолекулярных пространств за счет вытеснения водной и органической фракций. Это, в свою очередь, приводит к снижению величины деформаций внеклеточного матрикса под действием механических нагрузок и к возрастному нарушению начального этапа механотрансдукции (преобразование механических деформаций в механические сигналы и последних — в биохимические).

Клетки костной ткани имеют нижний и верхний пороги восприятия механических сигналов, в пределах которых их функционирование и функционирование внеклеточного матрикса (среды, воспринимающей механические нагрузки) осуществляется в оптимальных гомеостатических условиях. В связи с тем, что клетки костной ткани ответственные за адаптивное моделирование/ремоделирование архитектуры кости при изменении механических напряжений/деформаций, снижение величины деформаций при старении на первых трех уровнях иерархической организации ткани и, соответственно, величины механических сигналов, передаваемых на внешнюю мембрану костных клеток, требует адекватного преобразования архитектуры костей. В результате этой адаптивной трансформации происходят синтез костной ткани периостально до пределов, соответствующих максимально порогу деформаций, и резорбция костной ткани эндостально до достижения границ минимального порога деформаций. Другими словами, клетки обеспечивают миграцию среды (внеклеточного матрикса), воспринимающей механические нагрузки, в направлении, ограниченном верхним и нижним порогами чувствительности костных клеток к механическим сигналам. Увеличение деформаций костной ткани и соответственно механических сигналов достигается также возрастанием пористости, обеспечивающей большей размах колебаний костной трубки. Наблюдаемые изменения геометрии кости при старении обусловлены не только снижением степени относительной деформации костной ткани, но и увеличением нижнего порога чувствительности костных клеток к механическим сигналам и снижением функциональной активности мышц. Суммация всех этих сдвигов при старении и определяет характер развития потери костной массы в каждом конкретном случае и риск возникновения переломов.

Профилактика этих сдвигов требует разработки новых патогенетически обоснованных путей медикаментозного воздействия. В их числе можно назвать следующие:

— снижение минерализации костной ткани с помощью регуляторов остеоститарного насоса для обеспечения преимущественного вымывания  $Ca^{2+}$  из костной ткани [1, 17];

— в связи с тем, что на начальном этапе механотрансдукции происходит инициация электриче-

<sup>1</sup>s — безразмерная единица измерения относительной деформации.

ских сигналов, распространяющихся по отросткам остеоцитов от клетки к клетке и передающих информацию об изменении механических напряжений [39], разработку препаратов, снижающих порог инициации электрических импульсов, позволит оптимизировать процессы ремоделирования на более низком уровне деформаций костной ткани при уменьшении с возрастом механических нагрузок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Аболин А.Б. Остеоцитарное ремоделирование — новая мишень для разработки методов фармакотерапии остеопороза В кн.: Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль, Литера, 2003, с. 36.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Иоффе И.Д. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма. *Морфология*, 2001, т. 120, вып. 6, с. 7–12.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Марин Ю.Б. Гипотеза о роли клеток остеоцитарного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса. *Морфология*, 2002, т. 122, вып. 6, с. 74–77.
4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностика и лечения). СПб., Ольга, 1998.
5. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б. и Щербак И.Г. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования. *Морфология*, 2005, т. 127, вып. 2, с. 78–82.
6. Беляев Н.М. Сопротивление материалов. М., Наука, 1976.
7. Гомеостаз. Под ред. П.Д. Горизонтова. М., Медицина, 1976.
8. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М., Медицина, 1969.
9. Dawson-Hughes В. Профилактика. Остеопороз этиология, диагностика, лечение. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб., Изд-во БИНОМ «Невский диалект», 2000, с. 363–380.
10. Dempster D.W. Ремоделирование кости. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб., Изд-во БИНОМ «Невский диалект», 2000, с. 85–108.
11. Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А. и Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста. *Морфология*, 2002, т. 122, вып. 5, с. 79–83.
12. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., Медицина, 1987.
13. Доклад рабочей группы комитета II международной комиссии по радиологической защите. Человек — медико-биологические данные. 1977, Изд. ВОЗ, 247 с.
14. Докторов А.А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды науч.-исслед. и учебно-метод. центра биомед. технологий ВИЛАР. М., 1999, вып. 12, с. 42–52.
15. Козлов А.В., Капитонова Э.Д. и Карягина И.Ю. Актуальные методы исследования системы гемостаза. СПб., изд. МАПО, 1993.
16. Корнилов Н.В. и Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., МОРСАР АВ, 2001.
17. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. и Аболин А.Б. Некоторые патогенетические взаимосвязи метаболической активности и структуры костной ткани при диагностике и лечении остеопороза. *Мед. академ. журн.*, 2004, № 2, с. 67–79.
18. Матвейчук И.В., Денисов-Никольский Ю.И. и Докторов А.А. Изучение особенностей морфогенеза в условиях измененной функциональной нагрузки и его прикладное значение. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. и учебно-метод. центра биомед. технологий ВИЛАР. М., 1999, вып. 12, с. 56–70.
19. Ньюман У. и Ньюман М. Минеральный обмен кости. М., Иностранная литература, 1961.
20. Риггз Б.Л. и Мелтон III Л.Д. Предисловие. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб., Изд-во БИНОМ «Невский диалект», 2000, с. 3–5.
21. Sinaki M. Реабилитация скелетно-мышечной системы. Остеопороз этиология, диагностика, лечение. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб., Изд-во БИНОМ «Невский диалект», 2000, с. 471–470.
22. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М., Лабинформ, 1997.
23. Akkus O., Adar F. and Schaffner M.B. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone. *Bone*, 2004, v. 34, p. 443–453.
24. Akkus O., Yeni Y.N. and Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective. *Biomed. Engineering*, 2004, v. 32, № 5–6, p. 379–425.
25. Buhl K.M., Jacobs C.R., Turner R.T. et al. Parallel changes in extracellular matrix protein gene expression, bone formation and biomechanical properties in aging rat bone. *J. Musculoskel. Res.*, 2002, v. 6, № 3–4, p. 157–169.
26. Copeland J.L. Anabolic hormones in aging women: effects of supplementation vs. physical activity. *Can. J. Appl. Physiol.*, 2004, v. 29, № 1, p. 76–89.
27. Currey J.D. Mechanical properties of vertebrate hard tissues. *Proc. Inst. Mech. Engrs.*, 1998, v. 212, Part H, p. 399–411.
28. Frost H. *Mathematical elements of lamellar bone remodelling*. Springfield, Thomas books, 1964.
29. Frost H. *The biology of fracture healing (part I)*. *Clin. Orthop.*, 1989, № 248, p. 283–293.
30. Frost H. M. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat. Rec.*, 2001, v. 262, № 4, p. 398–419.
31. Frost H. M. A 2003 update of bone physiology and Wolff's law for clinicians. *Angle Orthod.*, 2004, v. 74, № 1, p. 3–15.
32. Jowsey J. Age changes in human bone. *Clin. Orthop.*, 1960, № 17, p. 210–217.
33. Kamel H. K. Sarcopenia and aging. *Nutr. Rev.*, 2003, v. 61, № 5, Pt. 1, p. 157–167.
34. Meema H. E. Menopausal and aging changes in muscle mass and bone mineral content. *J. Bone Jt. Surgery*, 1964, v. 48-A, № 6, p. 1138–1143.

35. Okada S., Yoshida S., Ashrafi S.H. and Schraufnager D.E. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. *Microsc. Microanal.*, 2002, v. 8, № 2, p. 104–115.
36. Robinson R.A. and Elliott S.R. The water content of bone. *J. Bone Jt. Surgery*, 1957, v. 39-A, № 1, p. 167–188.
37. Smith J.W. Age changes in the organic fraction of bone. *J. Bone Jt. Surgery*, 1963, v. 45-B, № 4, p. 761–769.
38. Smith J.W. Observation on the water content of bone. *J. Bone Jt. Surgery*, 1964, v. 46-B, № 3, p. 553–562.
39. Turner C.H. and Pavako F.M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation. *J. Orthop. Sci.*, 1998, v. 3, № 6, p. 346–355.
40. Turner C.H., Takano Y. and Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J. Bone Miner. Res.*, 1995, v. 10, № 10, p. 1544–1549.
41. Wang X., Li X., Shen X. and Agrawal C.M. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone. *Ann. Biomed. Engineering*, 2003, v. 31, № 1, p. 1–7.
42. Wang X. and Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age. *Ann. Biomed. Engineering*, 2004, v. 32, № 1, p. 123–135.
43. Zioupos P. and Currey J.D. Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age. *Bone*, 1998, v. 22, № 1, p. 57–66.

Поступила в редакцию 20.01.2006 г.

#### **INTERCONNECTION OF MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES AT DIFFERENT LEVELS OF CORTICAL BONE HIERARCHIC ORGANIZATION IN AGING**

*A.S. Avrunin, L.K. Parshin and A.B. Abolin*

The authors define two groups of levels of cortical bone hierarchic organization. The first three levels (molecular,

supra-molecular and tissue) are characterized by age-dependent changes in connections and geometry of collagen fibers, deviations in orientation and interaction between collagen and minerals, increase in crystallinity and size of the latter, resulting in matrix hypermineralization. It causes water and organic fraction displacement, as well as intermolecular space reduction, which provides for lesser amount of matrix deformations under the influence of mechanical forces. At the next three levels (structural-functional, organ-forming structures, organ) adaptation processes contribute to deformation increase due to a greater volume of cavities (Haversian canals and medullary cavity of the diaphysis of long tubular bones). These are due to the fact that osseous tissue cells possess superior and inferior thresholds of deformation perception, and through modeling/remodeling provide for extracellular matrix migration in the direction limited by these thresholds. Bone geometry changes leading to bone mass loss are also caused by age-dependent rise of the inferior threshold of sensitivity to mechanical impulses and decrease of muscle functional activity. Prevention of the described changes may be possible through elaboration of new, pathogenesis-based ways of drug therapy, including 1) osseous tissue mineralization reduction with the help of osteocyte pump regulators for predominant washing out of  $Ca^{2+}$ , 2) lowering the threshold of electric impulses initiation arising in the osteocyte network under mechanical deformations.

**Key words:** *bone, aging, bone loss, pathogenesis, prevention.*

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