

## ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СКЕЛЕТА – ФАКТОР, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЙ СТРУКТУРУ УСТАЛОСТНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧАСТЬ I. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

А.С. Аврунин<sup>1</sup>, Р.М. Тихилов<sup>1</sup>, Л.К. Паршин<sup>2</sup>, Б.Е. Мельников<sup>2</sup>, И.И. Шубняков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий»,  
директор – д. м. н. профессор Р.М. Тихилов

<sup>2</sup>Кафедра сопротивления материалов Санкт-Петербургского государственного политехнического университета,  
заведующий кафедрой – д. т. н. профессор Б.Е. Мельников  
Санкт-Петербург

Представлено теоретическое обоснование концепции, согласно которой иерархическая организация скелета является фактором, регламентирующим структуру усталостных повреждений, учитывая известные морфологические маркеры усталостного разрушения костных структур, особенности иерархической организации скелета, законы материаловедения. В работе освещены история вопроса, данные о плотности усталостных микроповреждений *in vivo*, современные знания о механизмах маркировки микроповреждений и формирования локальной предрасположенности к их возникновению.

**Ключевые слова:** микроповреждения кости, иерархия структур скелета.

Is suggested a theoretical foundation for the concept in accordance with which hierarchic organization of the skeleton should be regarded as a factor regulating the structure of fatigue injuries, taking into account the known morphological markers of fatigue destruction of osseous structures, peculiarities of hierarchic organization of the skeleton, laws of the science of materials. The authors present the history of the question, literature findings about the density of fatigue microinjuries *in vivo*, modern knowledge concerning the mechanisms of microinjuries marking and development of local predisposition to their formation.

**Key words:** microinjuries of bone, hierarchic organization of the skeleton.

*История вопроса.* Впервые возможность *in vivo* появления в кости существенного количества усталостных повреждений, возникающих в результате циклических локомоторных движений, предположил в 1960 г. Н.М. Frost [18, 28]. Для их демонстрации автор первоначально окрашивал блок кости, а затем изготавливал из него гистологические препараты. В результате трещины, образовавшиеся *in vivo*, оказывались окрашенными, что позволяло отделить их от артефактных повреждений (неокрашенных), наносимых в процессе подготовки гистологических препаратов.

Несмотря на кажущуюся простоту метода, результаты этих исследований были встречены сообществом остеологов далеко не однозначно в связи с доминировавшим мнением о том, что *in vivo* микроповреждения возникают крайне редко [12]. Дальнейшие исследования подтвердили существование этого феномена. Так, в своих классических экспериментах M.R. Forwood и A.W. Parker [16] имитировали нагрузки, возникающие в большеберцовой кости крысы при выполнении локомоторных функций. Кости подвергали циклическому скручиванию (5 000 циклов)

со скоростью 90 град/сек под углом 3,6°, а также по 10 000 циклов под углом 3,6°, 5,4°, 7,2°, 9,0°. Кроме этого, ряд костей испытывали циклической нагрузкой до разрушения. В последнем случае в результате увеличения плотности усталостных повреждений авторы наблюдали постепенное снижение прочностных свойств кости. Гистологическое исследование середины диафиза позволило выделить следующие варианты трещин:

- бегущие параллельно костным пластинкам;
- пересекающие костные пластинки;
- пересекающие всю толщину кортикального слоя;
- вторгающиеся в сосудистые каналы.

Эти эксперименты явились одним из основных доказательств существования феномена усталостных повреждений, однако они не решали вопроса о плотности подобных нарушений структуры в единице объема кости.

*Плотность усталостных микроповреждений in vivo* в трабекулах губчатой ткани тел позвонков колеблется от 0 до 26,4 мм<sup>2</sup>, что, как подчеркивают Т.Е. Wenzel с соавторами [27], намного выше данных других исследователей, изучавших компактное вещество диафиза бедренной кости



(0–6 мм<sup>2</sup>), шейки бедра (0–2 мм<sup>2</sup>) и ребра (менее 0,3 мм<sup>2</sup>). О. Akkus с соавторами [8] указывают на то, что величина этого показателя у женщин возрастает экспоненциально после четвертого десятилетия жизни, а у мужчин – после пятого. В этой связи крайне важно подчеркнуть, что увеличение поверхностной плотности трещин есть не только функция объемной плотности трещин, но и изменения их длины, то есть рост субмикроскопических трещин делает их видимыми [15].

Однако, при всей простоте количественной оценки рассматриваемого феномена, до настоящего времени нет общепринятого методического подхода к решению этого вопроса. На это указывали еще Т.Е. Wenzel с соавторами [27], отмечая, что поперечно-сетчатые варианты повреждений содержат не менее четырех микротрещин, в то время как линейные микротрещины обычно распространяются индивидуально. Если проводить в этих условиях элементарный количественный подсчет, то окажется, что образцы с поперечно-сетчатыми повреждениями имеют более высокие значения плотности микротрещин. По мнению авторов, множественные микротрещины, сконцентрированные в пределах одного микроскопического локуса (поперечно-сетчатые и линейные), представляют собой один «эпизод микроповреждения».

В накопление повреждений и связанной с этим деградации механических свойств компактного вещества вносят вклад старение и болезни. При исследовании этих отношений в идеале оценка повреждения должна учитывать не только размер и плотность распределения, но и ориентацию микротрещин. Последняя – существенная физическая переменная в отношениях между накоплением повреждений и деградацией механических свойств компактной кости [23].

Микротрещины обычно имеют эллипсоидную форму и направлены почти параллельно продольной оси кости. Это вызвано анизотропией\* костных структур, и поэтому при межламнарном раскалывании ориентация трещины определяется структурой материала, а не направлением нагрузки. Теоретически, если угол между трещиной и продольной осью является нулевым, то движущая сила для роста трещин отсутствует. Практически же большинство трещин лежит под небольшим углом к этой оси (около 20°) [24].

Несмотря на большое число исследований в этой области, до настоящего времени однозначно не решен вопрос о том, что именно при подобном типе гистологического определения микроповреждений по окраске является микротрещиной кости [14].

*Современные представления о механизмах маркировки микроповреждений.* По мнению С. Lee с соавторами [14], в такой двухфазной структуре, как костная ткань, состоящая из органического и минерального матрикса, микротрещина – следствие локального разрушения или прерывания минерального монолита. Данный феномен сопровождается расщеплением межатомных связей и возникновением на вновь образованных поверхностях заряженных ионов, с которыми прочно связывается селективный краситель. Кроме этого, на стенки микроповреждений могут выходить участки коллагеновых фибрилл, поэтому краситель может связываться и с ними. Следовательно, идеальный гистологический маркер микроповреждения кости должен быть локус-специфичным и легко обнаруживаемым.

На начальном этапе усталостные повреждения развиваются на ультраструктурном уровне, поэтому первоначально целесообразно рассмотреть механизмы формирования предрасположенности к возникновению микроповреждений или, другими словами, к снижению «качества кости» на ультраструктурном уровне.

*Механизмы формирования локальной предрасположенности костных структур к возникновению усталостных повреждений на ультраструктурном уровне.* По мнению О. Akkus с соавторами [7, 8], микроповреждения возникают в зоне локального снижения «качества кости». Детализируя причины этого снижения, авторы отмечают, что рост минералов может вызвать остаточные механические напряжения между соседними кристаллитами, а также между кристаллитами и молекулами коллагена. Это напряжение, достигая уровня, вызывающего дефекты в пределах ультраструктуры кости, увеличивает риск локального разрушения или прерывания минерального монолита под влиянием механических нагрузок. Увеличение минерализации также снижает пластичность кости, а нестехиометрические\*\* замены в кристаллических решетках изменяют форму кристаллитов, ухудшают сим-

\* *Анизотропия* (от греч. anisos – неравный и tropos – направление) – различие физико-химических свойств среды (например, упругости, электропроводности, теплопроводности, показателя преломления, скорости звука и др.) в зависимости от направления внутри этой среды (в противоположность изотропии).

\*\* *Нестехиометрия* – отклонение количественных соотношений между компонентами химических соединений от соотношений, определяемых правилами стехиометрии. Характерна для немалекулярных кристаллических соединений. В обычных условиях все они, как правило, нестехиометричны, стехиометрия для них представляет собой лишь предельный, частный, случай. Устойчивость кристаллических нестехиометрических соединений обусловлена их способностью сохранять свойственную им кристаллическую структуру в некотором концентрационном интервале избытка или недостатка одного из компонентов.



метрию их решетки и создают в ней вакансии. Изменения формы и размера кристаллитов, связанные с нестехиометрическими заменами, ведут к взаимным деформациям этих и соседних кристаллитов внутри минерального массива. Эти деформации определяют появление взаимно уравновешенных внутренних локальных усилий, характеризующихся напряжениями. Такие напряжения называются начальными. Определенную роль может играть и вода, которая в пределах костной ткани существует в двух формах: связанной и несвязанной. Связанная вода соединена с молекулами коллагена и кристаллитами через водородные связи. Подвижность молекул коллагена, а вместе с этим пластичность коллагеновых фибрилл, сильно зависят от связанных с ними молекул воды. Рост кристаллитов замещает часть молекул воды, связанной с коллагеном. Эта потеря ведет к высыханию, сокращению и локальным дефектам на молекулярном уровне. Однако, как подчеркивают цитируемые выше авторы, наши знания об инициации повреждений на ультраструктурном уровне далеки от совершенства.

**Цель** – на основе современных данных теоретически обосновать концепцию, согласно которой иерархическая организация скелета есть фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений, учитывая известные морфологические маркеры усталостного разрушения костных структур, особенности иерархической организации скелета, законы материаловедения\*.

Первоначально определим внутренние условия возникновения локальных микроповреждений:

- неравномерность поля внутренних усилий, характеризующихся напряжениями\*\* [13];
- неравномерность «качества кости» по объему [19, 22].

Теперь детализируем каждое из этих условий.

**Неравномерность поля внутренних усилий, характеризующихся напряжениями.** Согласно данным J.D. Currey [13], если в структуре абсолютно совершенного материала имеются маленькие полости и каналы, то они значительно уменьшают предел его прочности вследствие эффекта концентрации напряжений\*\*\*. В кости автор выделил следующие структуры, действующие как концентраторы напряжений:

- сосудистые каналы,

- лакуны остеоцитов,
- каналы.

Результаты его расчетов, касающиеся лакун, представлены в таблице.

Таблица  
Средние значения коэффициента концентрации напряжений Kt для серий из 20 лакун в различных участках бедренной кости коровы и человека [13]

Вид	Расположение лакуны	Kt
Корова	смежная со светлой линией в ламинарной кости	2,72
Корова	Гаверсова система	3,915
Корова	субпериостальные пластинки	4,01
Корова	смежная с сосудистой сетью в пластинчатой кости	4,23
Человек	Гаверсова система	4,175
Человек	субпериостальные пластинки	5,36

Таким образом, вокруг лакун имеет место увеличение напряжений в 2,7–5,4 раза по сравнению со средней их величиной, определенной методами сопротивления материалов.

**Неравномерность «качества материала» по объему объекта.** Подтверждением неоднородности материала служат результаты микрорентгенографии компактной кости, свидетельствующие о различиях минерализации между недавно сформированными и зрелыми остеонами, а также о гиперминерализации участков с погибшими остеоцитами [18, 20, 21]. Это, в свою очередь, предполагает различие прочностных свойств между близлежащими локусами. Одним из первых это продемонстрировал Н.М. Frost [18], отметивший, что в процессе шлифовки костной ткани трещины первоначально и в большем количестве появляются в более минерализованных участках.

Неоднородность минерализации наблюдается и вокруг лакун, которые, как сказано выше, являются концентраторами напряжений. Так, Н.М. Frost [17], используя окраску недекальцинированных срезов костей, показал, что перилакунарный «ореол» низкой минерализации наблюдается вокруг 30% лакун у пациентов с витамином-D резистентным рахитом. L.F. Belanger [10] с помощью метода микрорентгенографической оценки периостеоцитарной плотности ми-

\* *Материаловедение* – междисциплинарный раздел науки, изучающий изменения свойств материалов (структуры веществ, электронных, термических, химических, магнитных, оптических свойства) как в твердом, так и в жидком состоянии в зависимости от некоторых факторов.

\*\* *Усилия* измеряются в ньютонах, напряжения – в паскалях (ньютон/м<sup>2</sup>).

\*\*\* *Концентрацией напряжений* называется эффект локального возмущения (увеличения) параметров напряженно-деформированного состояния около мест резкого изменения формы конструкционного элемента или малого отверстия в нём. Этот эффект игнорируется при определении напряжений (и относительных деформаций) методами сопротивления материалов. Отношение такого локального напряжения к напряжению, прогнозируемому методами сопротивления материалов, называется коэффициентом концентрации локальных напряжений и обозначается Kt.



нерального матрикса на разных экспериментальных моделях установил, что этот феномен – обычное физиологическое явление.

Вышеизложенное позволяет сформулировать следующее положение: пространственная локализация концентраторов напряжений и локализация неоднородностей качества материала взаимосвязаны. Отсюда вытекает, что в костной структуре, начиная с ультрауровня, существует пространственная неоднородность распределения внутренних усилий. Последние принято характеризовать напряжениями, которые в костной ткани практически однозначно связаны с относительными деформациями малых ее объемов. Значения местных относительных деформаций сравнительно просто поддаются экспериментальной оценке. Поэтому проблема изучения закономерностей концентрации напряжений решается путем исследования концентрации деформаций. Рассмотрим эту проблему более детально.

*Пространственная взаимосвязь распределения величины деформаций и неоднородностей качества материала на микроуровне* блестяще продемонстрирована D.G. Kim с соавторами [22], использовавшими оптический метод определения величины локальных деформаций (наложение фотоизображений) при контролируемом равномерном одноосном растяжении компактного вещества. Авторы установили высокие градиенты микродеформаций вокруг микроконцентраторов напряжений (см. ранее J.D. Currey), которые были в 11,5–79,5 раз выше, чем в условиях равномерного растяжения. По их данным, присутствие трещины также значительно влияет на поле локальных деформаций. На ее вершине они существенно больше, чем в материале, смежном с трещиной.

Охарактеризовав внутренние условия, способствующие формированию усталостных повреждений, рассмотрим теперь внешние.

*Внешние условия формирования усталостных повреждений* связаны с особенностями механических нагрузок, благодаря которым микроповреждения возникают в зонах, где: 1) направление нагрузок остается привычным, но увеличивается их длительность или величина; 2) изменяется направление нагрузок, при этом их длительность и величина не меняются и даже снижаются.

При этом, необходимо подчеркнуть, что, хотя эти условия формируются при изменении локомоторных функций на уровне скелета (макроуровень), их результат проявляется в форме усталостных повреждений на ультра- и микроструктурном уровнях. Подтверждение данного

постулата требует рассмотрения результатов исследования роли циклических нагрузок.

*Взаимосвязь циклических нагрузок с формированием усталостных микроповреждений.* Костные структуры, как и любой другой материал, имеют эксплуатационный порог уровня внешних нагрузок, достижение которого приводит к формированию усталостных повреждений. В этой связи необходимо отметить, что ткань кости в течение одного года подвергается нескольким миллионам циклов нагрузки, которая кумулируется [8]. Если эти циклические нагрузки вызывают относительную деформацию костной ткани, измеряемую 2 000 микродеформаций\*, то костные структуры выдерживают около 10 миллионов циклов. Это эквивалентно 40 годам нормальной физической активности человека. При нагрузках, которым соответствует относительная деформация в 4 000 микродеформаций, срок «службы» костных структур снижается до 20 000 циклов, что соответствует двухмесячной двигательной активности. При 5 000 микродеформаций кость разрушается меньше чем через 5 000 циклов. Таким образом, простое удвоение величины относительной деформации с 2 000 до 4 000 микродеформаций увеличивает риск возникновения усталостного перелома более чем в 400 раз [18].

В этой связи необходимо также отметить, что, когда кость подвергнута циклической нагрузке, усталостные микротрещины не только инициализируются, но и растут, приводя к уменьшению ее механических характеристик жесткости и прочности. При этом наблюдается значимая зависимость между потерей жесткости и количеством циклов нагрузки [15]. Этот кажущийся на первый взгляд негативным эффект на самом деле биологически целесообразен.

*Биологическая целесообразность возникновения усталостных повреждений.* Микроповреждения существенно меняют обменные процессы в окружающей их ткани и иницируют остеокластно-остеобластное ремоделирование, предотвращая возникновение усталостного перелома [12, 18]. В результате этого костные структуры в ремоделируемом локусе формируются соответственно преобладающим в данный момент времени направлениям нагрузок, и, следовательно, происходит оптимизация структур кости к условиям механической среды. Именно в этом и состоит биологическая целесообразность образования усталостных повреждений.

В физиологических условиях подобный процесс присутствует постоянно, и удельная плот-

\* Деформация – изменение размеров, вызванных нагрузкой. В работах по биомеханике принято выражать деформации в единицах микродеформаций, где 1 000 микродеформаций – изменение размеров объекта на 0,1% его первоначальной длины, 10 000 микродеформаций – на 1% и 100 000 микродеформаций – на 10% [18].



ность микроповреждений не нарастает. Однако существуют определенные состояния, при которых равновесие сдвигается и начинается рост плотности микроповреждений в единице объема кости. Этот срыв баланса между формированием повреждений и репарацией может возникать либо при увеличении скорости его формирования, либо при снижении репаративных возможностей. Например, у спортсменов и военных новичков внезапное увеличение повседневной нагрузки вызывает накопление микроповреждений и усталостные переломы. Несовершенная репарация – основная причина накопления микроповреждений у пожилых, что вместе с потерей массы кости вносит вклад в низкоэнергетические переломы, вызванные незначительной травмой [14].

*Физиологические механизмы минимизации напряжений и деформаций в скелете.* Для минимизации напряжений и снижения риска возникновения спонтанных переломов в организме выработано два важных механизма. Во-первых, как отмечает Н.М. Frost [18], порог напряжений и деформаций кости, стимулирующий моделирование, обычно находится ниже порога формирования усталостных повреждений. Во-вторых, в условиях относительной деформации, превосходящей 4 000 микродеформаций, инициируется процесс моделирования с формированием волокнистой костной ткани вместо ламинарной. Это вызвано тем, что волокнистая костная ткань образуется быстрее.

*Физиологические механизмы элиминации усталостных микроповреждений.* Как отмечалось выше, плотность повреждений в единице объема определяется соотношением между интенсивностью их формирования и активностью их элиминации. При этом последняя происходит не только путем остеокластно-остеобластного ремоделирования зоны усталостного микроповреждения. Существует и другой механизм, реализуемый в условиях повышенной нагрузки. Он обеспечивает «пломбировку» микротрещин.

*«Пломбировка» микротрещин.* Морфологически этот тип реакции детально описан А. Воуде [11], который продемонстрировал возможность заживления микротрещин *in situ* без предварительной резорбции поврежденной области остеокластами. Отложение новой кости в узких пространствах микротрещин происходит без формирования линии цемента и в условиях интенсивных нагрузок, связанных с упражнениями. Такое же явление наблюдается при трансплантации наружных поверхностей теменных костей, предварительно специально сжатых «бульдозерным» инструментом, генерирующим множество микротрещин. Часть этих микротрещин герметизируется отложением в них костной ткани без предшествующей резорбции.

Аналогичный процесс происходит и при микрорастрескивании искусственного материала, например при замещении массивных сегментарных дефектов большеберцовых костей пористым керамическим гидроксипатитом, в микротрещинах которого формируется костная ткань, аналогичная нормальной.

Эти данные свидетельствуют о том, что доминирующая в настоящее время концепция сцепленности клеточных процессов при остеокластно-остеобластном ремоделировании костной ткани, характеризуемая определенной пространственно-временной последовательностью событий, не объясняет все физиологические процессы, развивающиеся в костях. Рассматриваемый здесь вариант репаративной реакции определен некоторыми условиями. Например, при повышенной циклической нагрузке увеличивается количество микроповреждений, и, если бы репарация этих повреждений предвлялась остеокластной резорбцией, то происходило бы дополнительное ослабление кости. Можно предположить, что подобный вариант реакции вызван существенным превышением физиологического уровня механического сигнала на остециты, а в искусственных материалах остеокластная резорбция вообще невозможна.

*Усталостные повреждения как элемент патогенеза патологии скелета.* Как уже отмечалось выше, умеренная интенсивность формирования микроповреждений не только происходит в физиологических условиях, но и биологически целесообразна. В то же время при ряде заболеваний скелета их накопление является элементом патогенеза, приводящим к драматическим результатам. Согласно данным О. Аккус с соавторами [8], это относится к переломам шейки бедра у женщин с остеопорозом, субхондральному уплотнению кости при остеоартрозе, усталостным переломам, расшатыванию эндопротеза сустава и т. д.

Все вышеизложенное подтверждает, что усталостные микроповреждения в костях скелета формируются постоянно в процессе развития и старения организма, поэтому необходимо остановиться на современных методических подходах к их выявлению.

*Современные методические подходы к выявлению усталостных микроповреждений* состоят в следующем [10, 11, 14]:

- окраска основным фуксином с последующей микроскопией в отраженном свете;
- окраска уранилом свинца с последующим использованием сканирующей электронной микроскопии;
- окраска растворенным в воде флюоресцеином с последующей лазерной сканирующей софокусной микроскопией;



— окраска различными кальций-хелатирующими водными растворами флуорохромов, в том числе тетрациклином, хлортетрациклином, окситетрациклином, ализарином красным, кальцеином синим с последующей оценкой флуоресценции, используя комбинацию фильтров возбуждения/эмиссии и ультрафиолетового источника освещения.

Примеры использования этих подходов представлены на рисунке 1. Существуют и другие методики, но по своим возможностям они не отличаются существенно от вышеперечисленных. Теперь рассмотрим размеры усталостных микроповреждений.

*Трудность корректной оценки размеров усталостных микроповреждений* вызвана следующими причинами:

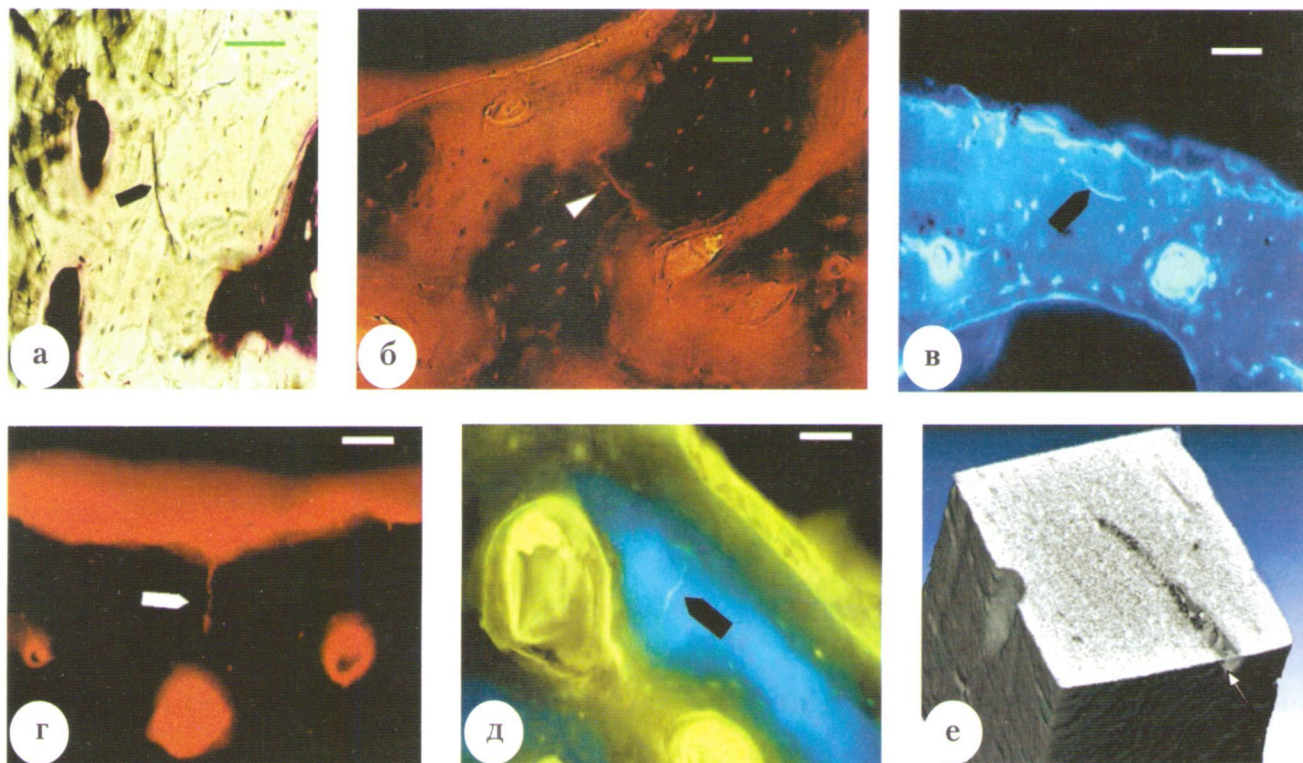
— усталостное повреждение — трехмерная структура, а при гистологическом исследовании измерение проводится в одной плоскости;

— отсутствием четких гистологических критериев визуальной дифференцировки границ между каждым уровнем иерархической организации усталостных повреждений.

Обсудим более детально каждую из этих причин.

*Результаты двумерных и трехмерных исследований размеров усталостных повреждений.* Двумерные исследования решетчатой ткани XII грудного позвонка показали, что внутри трабекул отдельные микротрещины имеют среднюю длину 53  $\mu\text{m}$  ( $y = 15 \mu\text{m}$ ), а на поверхности трабекул они обычно множественные длиной 79  $\mu\text{m}$  ( $y = 56 \mu\text{m}$ ) [27].

Несколько отличные данные представлены О. Аккус с соавторами [8], анализировавшими результаты исследований различных авторов, проводивших трехмерные реконструкции усталостных повреждений в серии последовательных срезов с помощью систем анализа изображений. В трехмерном пространстве размер микротрещин по продольной оси колебался от 350 до 400  $\mu\text{m}$ , в то время как при двумерном исследовании они распространялись на 100  $\mu\text{m}$  по плоскости, расположенной поперек длинной оси кости. Основываясь на результатах анализа литературы, авторы отмечают, что длина микротрещин практически не зависит от возраста. Также нет разницы между различными биологическими видами. Другими словами, существует верхняя пороговая длина микротрещин, которая может быть достигнута при физиологических условиях нагрузки.



**Рис. 1.** Примеры визуализации микротрещин [14] (стрелкой указаны микротрещины): а — окраска фуксином, масштаб — 50  $\mu\text{m}$ ; б — окраска фуксином (зеленая эпифлюоресценция, 546 нм), масштаб — 50  $\mu\text{m}$ ; в — окраска синим кальцином (УФ эпифлюоресценция, 365 нм), масштаб — 50  $\mu\text{m}$ ; г — окраска ализарин комплексон (зеленая эпифлюоресценция, 546 нм), масштаб — 50  $\mu\text{m}$ ; д — окраска окситетрациклином (УФ эпифлюоресценция, 365 нм), масштаб — 50  $\mu\text{m}$ ; е — микрокомпьютерная томография экземпляра кости поперечного сечения 2×2 мм, трещина мечена йодом



Вокруг микротрещин выявляется диффузная окраска, формирующая «облака», по которым трещины распространяются. При использовании софокусной микроскопии этой диффузной и поперечно-штриховой окраски установлено присутствие тонких трещин (менее 10  $\mu\text{m}$  в длину), внедренных в диффузную окраску. Анализируя эти данные, N.L. Fazzalari с соавторами [25] отмечают, что большое количество ультрамикротрещин, представленных в зонах диффузной и поперечно-штриховой окраски, подтверждают их роль механизма диссипации энергии\*, который ингибирует дальнейшее их распространение, то есть предотвращает дальнейшее структурное разрушение, ведущее к перелому трабекул или кости. Авторы согласны с представлением, что этот участок необходимо определять как «зону процесса повреждения».

Изложенные выше морфологические данные подразумевают наличие иерархически организованной структуры усталостных повреждений. Однако понятно, что в основе этой иерархии лежат особенности организации структур скелета, поэтому остановимся первоначально на этой проблеме.

*Элементы иерархической организации скелета.* В настоящее время выделяют семь структурно-метаболических уровней иерархической организации зрелого скелета [1, 2]:

1) молекулярный – спектр и соотношение органических молекул (рассматриваются процессы от начала их внутриклеточного синтеза до начала формирования из них в перичеллюлярном пространстве надмолекулярных комплексов);

2) надмолекулярный – формирование надмолекулярных комплексов в перичеллюлярном пространстве с последующим включением в их состав минералов;

3) тканевой – объединение надмолекулярных комплексов в ретикулофиброзные и пластинчатые структуры костной ткани;

4) структурно-функциональный – объединение костных пластинок в остеоны и трабекулы (полуостеоны);

5) органообразующих структур – объединение остеонов и полуостеонов в кортикальный слой (компактное вещество) и губчатое вещество;

6) органный – объединение компактного и губчатого вещества в едином костном органе;

7) суперорганный – объединение всех костных органов в единый комплекс, т. е. скелет.

А теперь в связи с тем, что усталостное повреждение является локальным разрушением или прерыванием минерального матрикса, остановимся на классификации его иерархической структуры.

*Иерархическая организация минеральных структур.* В настоящее время выделяют следующие уровни организации минеральных структур [2]:

1) первичный (внутренняя структура минерала);

2) вторичный (морфология минерала);

3) третичный (внутрифибрилярные коллагеновые объединения\*\* минералов, внефибрилярные конгломераты кристаллитов и другие варианты поликристаллических формирований);

4) четвертичный (макроструктурное объединение минералов в единый комплекс внутри каждого костного органа).

А теперь остановимся на морфологических маркерах разных уровней иерархической организации усталостных повреждений. Как отмечают N.L. Fazzalari с соавторами [25], повреждение кости, также как повреждение других материалов, начинается на молекулярном уровне и развивается через все уровни организации костных структур.

*Морфологические маркеры иерархической организации усталостных повреждений.* Данные софокусной микроскопии продемонстрировали, что повреждение в кости происходит по широкому диапазону масштаба и что дискретные микротрещины, поперечно-штриховая и диффузная окраска являются критериями повреждения кости. При этом, N. Fazzalari с соавторами [25] подчеркивают, что, вероятно, существуют повреждения в еще меньшем масштабе, но нет методов, способных их исследовать.

В настоящее время можно выделить следующие морфологические маркеры, характеризующие иерархическую организацию усталостных разрушений:

1) пятна диффузной окраски [8, 25, 27];

2) трещины субламнарного уровня [8];

3) поперечно-сетчатые микроповреждения [25, 27];

4) линейные микротрещины [25, 27];

5) усталостный перелом [11, 26].

Таким образом, морфологические маркеры микроповреждений указывают на то, что иницирование и распространение микротрещин

\* *Диссипация энергии* (лат. *dissipatio* – рассеяние). Переход части энергии упорядоченных процессов (кинетической энергии движущегося тела) в энергию неупорядоченных процессов, в конечном счете – в теплоту. Системы, в которых энергия упорядоченного движения с течением времени убывает за счет диссипации, переходя в другие виды энергии, называются диссипативными.

\*\* *Коллагеновые объединения* – кристаллиты соединяются между собой конец в конец или бок в бок. При этом крайне важен тот факт, что полного слияния кристаллических решеток расположенных рядом кристаллитов не происходит. Между ними имеется водная пленка (гидратный слой) [3–6].



начинается в пределах молекулярных и надмолекулярных масштабов размера [8].

Определены следующие морфологические критерии оценки микротрещин [12]:

1) микротрещины промежуточны по размеру; они больше, чем каналы, но меньше, чем сосудистые каналы;

2) микротрещины имеют острые границы с ореолом окраски основного фуксина вокруг них;

3) микротрещины окрашены через глубину сечения;

4) при изменении глубины фокуса грани микротрещины видны более интенсивно окрашенными, чем промежуточное пространство.

## Заключение

Представленные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что образование микроповреждений скелета при выполнении локомоторных функций является физиологически обусловленным процессом. В организме млекопитающих существуют адаптационные механизмы, обеспечивающие элиминацию этих повреждений с одновременной подстройкой структур скелета к изменяющимся условиям окружающей механической среды. Усталостные повреждения начинаются на молекулярном уровне и развиваются через все уровни организации костных структур. Морфологические данные позволяют выделить только пять уровней иерархической организации микроповреждений скелета.

## Литература

1. Аврунин, А.С. Взаимосвязь морфофункциональных сдвигов на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении / А.С. Аврунин, Л.К. Паршин, А.Б. Аболин // *Морфология*. — 2006. — № 3. — С. 22–29.
2. Адаптационная модель потери губчатой кости при старении / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, Л.К. Паршин, И.И. Шубняков // *Гений ортопедии*. — 2007. — № 1. — С. 100–111.
3. Лекция по остеологии. Многоуровневый характер структуры минерального матрикса и механизмы его формирования / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, А.Б. Аболин, И.Г. Щербак // *Гений ортопедии*. — 2005. — № 2. — С. 89–94.
4. Ньюман, У. Минеральный обмен кости / У. Ньюман, М. Ньюман. — М.: Иностранная литература, 1961. — 270 с.
5. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста / Ю.И. Денисов-Никольский, Б.А. Жилкин, А.А. Докторов, И.В. Матвейчук // *Морфология*. — 2002. — № 5. — С. 79–83.
6. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования (аналитический обзор) / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, А.Б. Аболин, И.Г. Щербак // *Морфология*. — 2005. — № 2. — С. 78–82.
7. Akkus, O. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone / O. Akkus, F. Adar, M.B. Schaffler // *Bone*. — 2004. — Vol. 34. — P. 443–453.
8. Akkus, O. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective / O. Akkus, Y.N. Yeni, N. Wasserman // *Biomed. Engineering*. — 2004. — Vol. 32, N 5–6. — P. 379–425.
9. Beck, B.R. Tibial stress injuries. An aetiological review for the purposes of guiding management / B.R. Beck // *Sports Med*. — 1998. — Vol. 26, N 4. — P. 265–271.
10. Belanger, L.F. Osteocytic osteolysis / L.F. Belanger // *Calc. Tiss. Res*. — 1969. — Vol. 4, N 1. — P. 1–12.
11. Boyde, A. The real response of bone to exercise / A. Boyde // *J. Anat*. — 2003. — Vol. 203. — P. 173–189.
12. Burr, D.B. Validity of the bulk-staining technique to separate artifactual from in vivo bone microdamage / D.B. Burr, T. Stafford // *Clin. Orthop*. — 1990. — N 260. — P. 305–308.
13. Currey, J.D. Stress concentrations in bone / J.D. Currey // *J. Quarterly // Microscop. Sci*. — 1962. — Vol. 103, Part 1. — P. 111–133.
14. Detecting microdamage in bone / T.C. Lee [et al.] // *J. Anat*. — 2003. — Vol. 203. — P. 161–172.
15. Fatigue data analysis of canine femurs under four-point bending / R.M. Pidaparti, U. Akyuz, P.A. Naick, D.B. Burr // *Bio-Med. Mater. Engineering*. — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 43–50.
16. Forwood, M.R. Microdamaging response to repetitive torsional loading in the rat tibia / M.R. Forwood, A.W. Parker // *Calcif. Tissue Int*. — 1989. — Vol. 45, N 1. — P. 47–59.
17. Frost, H.M. A unique histological feature of vitamin D resistant rickets observed in four cases / H.M. Frost // *Acta Orthop. Scand*. — 1963. — Vol. 33. — P. 220–227.
18. Frost, H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights a new paradigm) / H.M. Frost // *Bone*. — 1997. — Vol. 20, N 5. — P. 385–391.
19. Frost, H.M. Micropetrosis / H.M. Frost // *J. Bone Joint Surg*. — 1960. — Vol. 42-A, N 1. — P. 144–150.
20. Jowsey, J. Age changes in human bone / J. Jowsey // *Clin. Orthop*. — 1960. — N 17. — P. 210–218.
21. Jowsey, J. Mineral metabolism in osteocytes / J. Jowsey, B.L. Riggs // *Mayo Clin. Proc*. — 1964. — Vol. 39, N 7. — P. 480–484.
22. Kim, D.G. Microstrain fields for cortical bone in uniaxial tension: optical analysis method / D.G. Kim, J.B. Brunski, D.P. Nicoletta // *J. Engineering in Medicine*. — 2005. — Vol. 219, Part H. — P. 119–128.
23. Relationship between damage accumulation and mechanical property degradation in cortical bone: Microcrack orientation is important / O. Akkus [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res*. — 2003. — Vol. 65-A. — P. 482–488.
24. Taylor, D. Microdamage and mechanical behaviour: predicting failure and remodelling in compact bone / D. Taylor, T.C. Lee // *J. Anat*. — 2003. — Vol. 203. — P. 203–211.
25. Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone / N.L. Fazzalari [et al.] // *Bone*. — 1998. — Vol. 23. — P. 373–378.



26. Verscheure, S.K. Factors affecting the treatment of stress fractures in athletes: an analysis of the literature / S.K. Verscheure, M.R. Hoefelein // J. Sport Rehab. – 1999. – Vol. 8. – P. 135–147.
27. Wenzel, T.E. In vivo trabecular microcracks in human vertebral bone / T.E. Wenzel, M.B. Schaffler, D.P. Fyhrie // Bone. – 1996. – Vol. 19, N 1. – P. 89–95.
28. Zioupos, P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing

human cortical bone / P. Zioupos // J. Microscopy. – 2001. – Vol. 201, Part 2. – P. 270–327.

Контактная информация:

Аврунин Александр Самуэлевич – д.м.н. ст. науч. сотр. отделения диагностики заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы  
e-mail: info@rniito.org

HIERARCHIC ORGANIZATION OF THE SKELETON – A FACTOR REGULATING THE STRUCTURE OF FATIGUE INJURIES. I. THEORETICAL FOUNDATION

A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, B.E. Melnikov, I.I. Shubniakov