

## ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ СКЕЛЕТА – ФАКТОР, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЙ СТРУКТУРУ УСТАЛОСТНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЧАСТЬ II. ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ И РАЗРУШЕНИЯ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ОБЪЕДИНЕНИЯМИ КРИСТАЛЛИТОВ

А.С. Аврунин<sup>1</sup>, Р.М. Тихилов<sup>1</sup>, Л.К. Паршин<sup>2</sup>, Б.Е. Мельников<sup>2</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 СПб государственного политехнического университета, заведующий – д.т.н. профессор Б.Е. Мельников  
Санкт-Петербург

Рассмотрены вопросы, связанные с локальными структурно-временными изменениями степени минерализации скелета, локальной гиперминерализацией, ролью пространственного градиента минерализации скелета в перераспределении нагрузок при выполнении локомоторных функций, микроструктурным распределением объединений кристаллитов, ультраструктурными преобразованиями минерального матрикса в процессе его формирования. Описаны гипотетические механизмы ассоциации объединений кристаллитов в единый минеральный комплекс, а также гипотетическая пространственная структура соединений между ближайшими объединениями кристаллитов. Представлена гипотетическая схема разрушения минерального массива и восстановления разрушенных соединений.

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

The authors discuss the questions concerning local structural-temporal changes in skeletal mineralization degree, local hyper-mineralization, the role of the spatial gradient of skeletal mineralization in forces distribution during locomotion, microstructural distribution of crystallite associations, ultrastructural mineral matrix transformation in the process of its formation. Hypothetical mechanisms of joining crystallite associations into a unified mineral complex are suggested; a hypothetical spatial structure of junction formation between the nearest crystallite associations is described, as well as a supposed schema of mineral massif destruction and restoration of disrupted connections.

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

В первой части настоящей работы [5] были рассмотрены морфологические подходы к выявлению усталостных микроповреждений костных структур и доказательства их иерархической организации. Показано, что *in vivo* развитие этих повреждений зависит как от локальных, так и от внешних условий и происходит путем последовательного разрушения иерархически организованной структуры скелета. Процесс или останавливается на одном из его уровней, или развивается максимально, т.е. до усталостного перелома. В этой связи необходимо отметить, что до настоящего времени не существует общепринятой концепции возникновения усталостных повреждений, несмотря на значительное число исследований посвященных различным аспектам, в том числе:

- внутренним и внешним условиям формирования усталостных повреждений [12, 13, 15, 26, 30, 52],
- методам их определения [28, 37],
- зависимости от характера нагрузки [38, 40, 41],
- связи с возрастом [14, 53],

- равновесию между возникновением микроповреждений и их элиминацией ремоделированием [21, 46, 47],

- участию микроповреждений в развитии заболеваний скелета [27, 29],

- формированию усталостных переломов [35],

- диагностике и прогнозу формирования микроповреждений в клинических условиях [42].

Подобная концепция необходима для понимания патогенетических механизмов развития микроповреждений на каждом уровне организации скелета (от нано- до макро-) и должна явиться основой для разработки новых клинически адекватных подходов к профилактике сдвига равновесия между формированием микроповреждений и их репарацией. Сложность ее разработки, в первую очередь, вызвана отсутствием объективных инвазивных и неинвазивных методов индивидуальной оценки ультраструктурных сдвигов, лежащих в основе всей цепи событий.

**Цель** – разработать элементы гипотетической модели ультраструктурного механизма связи

между объединениями кристаллитов и определить роль этой связи при инициации усталостных повреждений скелета с учетом особенностей его иерархической организации и законов материаловедения.

В связи с тем, что согласно существующим представлениям усталостные повреждения возникают в результате разрушения или прерывания минерального матрикса [37], первоначально основываемся на его структурных особенностях.

**Локальные структурно-временные изменения степени минерализации скелета.** Характерной особенностью скелета является разная степень минерализации остеонов в зависимости от их возраста [17]. При этом интерстициальное вещество, окружающее остеоны, демонстрирует максимальную степень минерализации, что отчетливо продемонстрировано на рисунке 1. Согласно этим данным, степень минерализации компактного вещества можно дифференцировать следующим образом:

- 1) интерстициальные (межостеонные) участки, степень минерализации которых близка к максимальной;
- 2) старые остеоны, минерализация которых также близка к максимальной;
- 3) остеоны средней степени минерализации;
- 4) остеоны, недавно сформированные с малой степенью минерализации;

5) остеоны в процессе синтеза структур, неминерализованные.

Суммарная длительность формирования остеонов и его минерализация составляют около 130 дней. Однако при старении или заболеваниях длительность этого процесса может существенно увеличиться [24].

Степень минерализации участков одного и того же остеона может быть различной. В одном случае это проявляется большей степенью минерализации только внутреннего края, в другом наблюдается постепенный переход от более минерализованной внутренней зоны остеона к менее минерализованной наружной (рис. 2).

Неоднородность минерализации отмечается и на более низком уровне иерархической организации скелета – тканевом (рис. 3). Она манифестируется зонами перилакунарной деминерализации [19], размер которых варьирует в широких пределах (рис. 3). Иногда расположенные рядом лакуны сливаются, образуя «лакунарные соты» [25]. Одновременно с этим происходит также расширение канальцев, которое невозможно без деминерализации [48]. Данный феномен развивается в течение 12–24 час и назван L.F. Belanger «остеоцитарный остеолит» [19].

Кроме процесса минерализации – деминерализации [16] на тканевом уровне постоянно создаются условия, приводящие к гиперминерализации отдельных локусов.

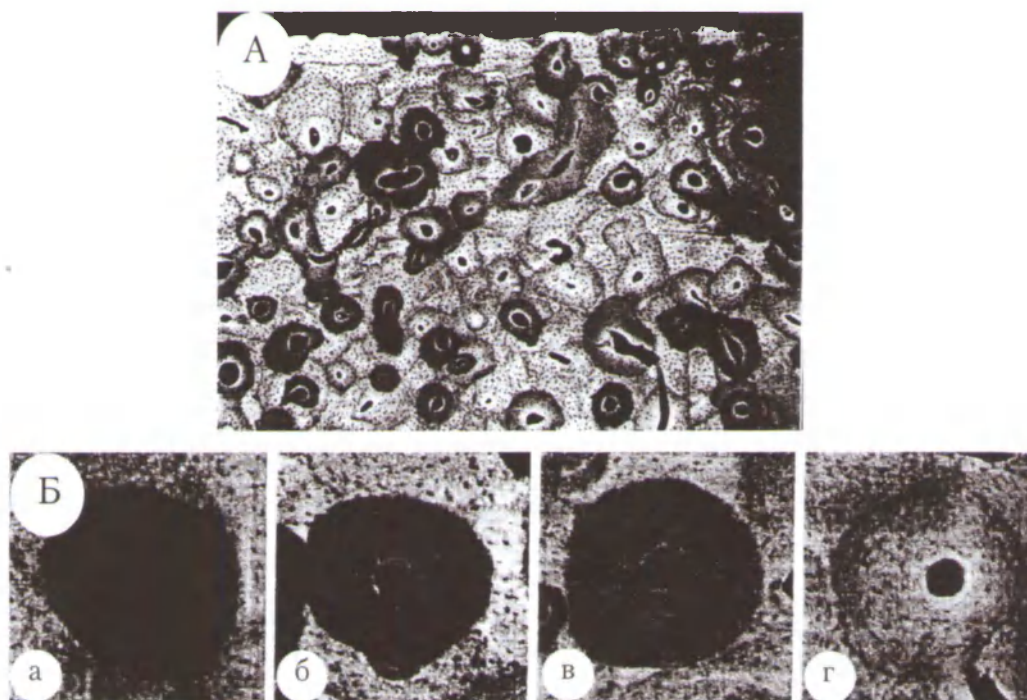


Рис. 1. Микрорентгенограммы остеонов при разной степени увеличения: А –  $\times 35$  [36]; Б –  $\times 80$  [17]; а – начальная степень минерализации; б – первая промежуточная степень минерализации; в – вторая промежуточная степень минерализации; г – заключительная степень минерализации

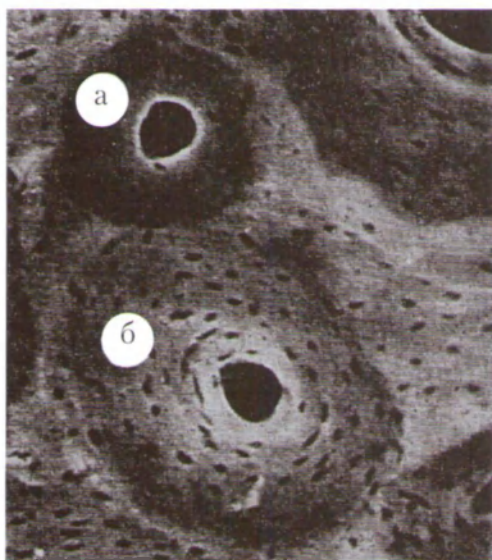


Рис. 2. Микрорентгенограмма среза бедренной кости взрослого человека  $\times 200$  [45]; а – склероз внутреннего края остеона; б – градиент минерализации остеона



Рис. 3. Микрорентгенограмма с рентгеноконтрастными зонами перилакунарного матрикса, окружающего остеоцитарные лакуны ( $\times 1000$ ) [51]

**Локальная гиперминерализация.** Как показал Н.М. Frost [32], после гибели остеоцита участок лакунарно-канальцевой системы, контролируемой этой клеткой, минерализуется. Автор определил данный феномен термином «микрострозы». Формирование таких гиперминерализованных локусов, по сути, должно иметь существенное значение для механических свойств скелета, так как в своих дальнейших исследованиях Н.М. Frost [31] продемонстрировал, что

доля погибших клеток с возрастом увеличивается. В среднем в остеонах этот показатель возрастает от  $<1\%$  при рождении до  $40\%$  в 70-летнем возрасте, а вне остеонов от  $<1\%$  до  $75\%$ , соответственно. При этом необходимо учитывать, что соотношение остеонной кости к межостеонной также значительно меняется. У молодых и очень старых лиц  $70\text{--}80\%$  скелета состоит из межостеонной кости, а в промежуточном возрасте она составляет только  $30\%$ .

Исходя из выше изложенного, можно сформулировать следующие положения:

- локальная степень минерализации костных структур, будучи динамическим показателем, колеблется в диапазоне от минимальной до максимальной;

- время, затрачиваемое на изменение степени минерализации в зависимости от уровня иерархической организации скелета, изменяется от нескольких часов до нескольких месяцев;

- интерстициальное (межостеонное) вещество имеет наибольшую степень минерализации, а в отдельных участках оно гиперминерализовано.

**Роль пространственного градиента минерализации скелета в перераспределении нагрузок при выполнении локомоторных функций.** На основании данных, представленных выше, а также законов материаловедения можно утверждать, что механические нагрузки в костной ткани распределяются неравномерно. В основном они передаются от одного участка к другому по наиболее минерализованным структурам и, следовательно, последние должны быть связаны между собой. Рассмотрим эту проблему более детально на примере компактного вещества кости.

Как известно, остеоны представляют собой единую сеть. Направление длинной оси каждого из них совпадает с направлением преобладающей в этом локусе механической нагрузки [22]. Они окружены интерстициальным веществом, представляющим собой остатки старых остеонов. Учитывая эти два факта, можно утверждать, что окружающая остеонную сеть «мантия» интерстициального вещества также непрерывна в каждой кости. Будучи наиболее минерализованной структурой (см. рис. 1, 2), она обладает большей жесткостью, и, следовательно, механические нагрузки передаются преимущественно через интерстициальное вещество.

Аналогичную роль в передаче нагрузок играют также и те остеоны или их участки, которые по степени минерализации близки интерстициальному веществу. Соответственно, в компактном веществе существуют «проводящие пути», по которым передаются механические нагрузки. То же самое можно говорить и о губчатом веществе. Микрорентгенографическая оценка минеральной плотности показала, что около центров трабекул в физиологических условиях ткань более минерализована [18].

Сказанное свидетельствует о том, что интерстициальная ткань, окружающая остеоны, представляет собой единую наиболее минерализованную непрерывную структуру, и механические нагрузки в кости передаются через наиболее минерализованные ее элементы. Рассмотрим теперь особенности микроструктуры минерального матрикса.

**Микроструктурное распределение объединений кристаллитов.** Минералы располагаются в основном веществе меж- и внутрифибрилярно. В межфибрилярных пространствах объединения кристаллитов, прилегающие к коллагеновым фибриллам, окружают их, формируя манжетки, и контактируют с внутрифибрилярными объединениями. На отдалении от коллагеновых фибрилл кристаллиты образуют конгломераты, в которых они ориентированы в одном направлении. По отношению друг к другу эти конгломераты расположены под разными углами<sup>1</sup>. Внутрифибрилярные объединения кристаллитов образуют ряд параллельных спирально (винтообразно) закрученных пластов (рис. 4). Угол наклона этих винтовых структур к оси фибриллы составляет 8–25°. Отдельные объединения минералов связывают соседние пласти, обеспечивая непрерывность минерального компонента фибрилл [7].

В контексте настоящей статьи крайне важным представляется тот факт, что эти объединения кристаллитов механически связаны, образуя единый комплекс. Однако прежде чем предложить гипотетические механизмы связей между ними, рассмотрим первоначально преобразование органического матрикса, предшествующее формированию минерального.

**Преобразование органического матрикса, предшествующее формированию минерального.** Отложение минерального матрикса начинается через 8 сут после образования остеоида [33]. В этот временной интервал происходит ферментная деградация ингибиторов минералообразования [23], которые, возможно, блокируют диффузию ионов к центрам инициации. Гипотетически под воздействием ферментов создается структура физико-химических «каналов» для движения ионных потоков (кальция и фосфатов) в направлении центров инициации. Одновременно с этим происходят пространственно-конформационные изменения молекул, которые содержат локусы, обеспечивающие начало кристаллообразования путем эпитаксии<sup>2</sup>. В результате формируются стереохимические параметры, аналогичные параметрам ячейки кри-

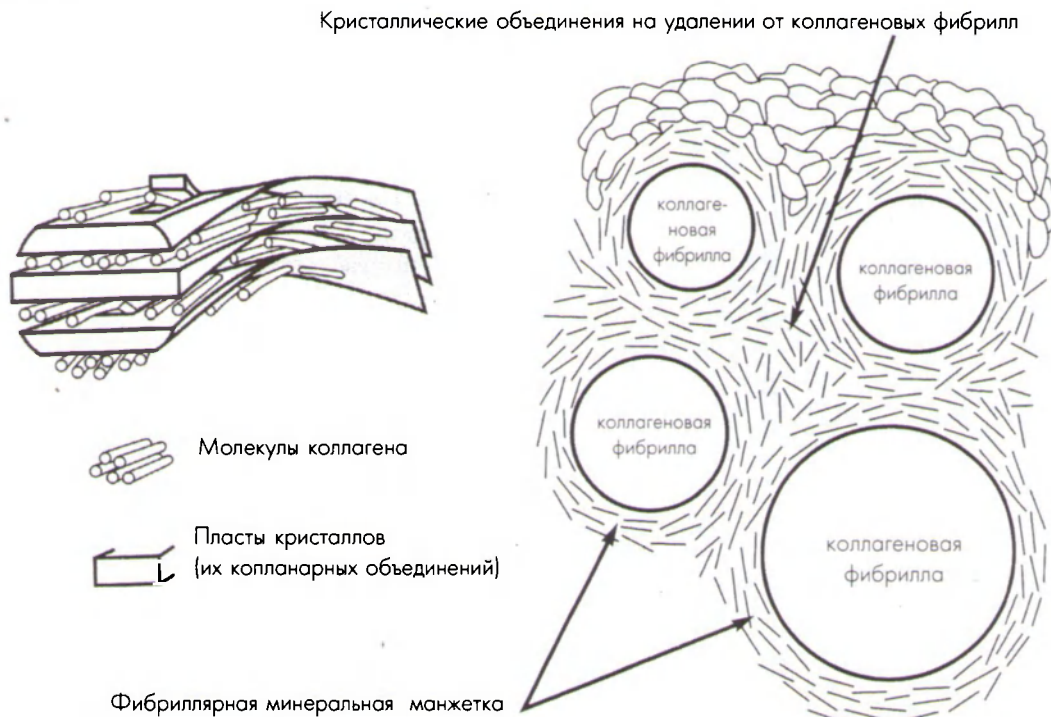


Рис. 4. Распределение объединений кристаллитов гидроксиапатита в костной ткани [7]

<sup>1</sup> Подобную ориентацию конгломератов под разными углами друг к другу гипотетически можно рассматривать как фрагментарное проявление спирализации внефибрилярно расположенных минеральных структур. Это является существенным отличием от внутрифибрилярного расположения, где они формируют непрерывные спирали.

<sup>2</sup> В 1928 г. для описания процессов формирования кристаллов и их ориентационного роста Руайе ввел термин «эпитаксия». По сути, это процесс синтеза минерала на матрице с заданными условиями. Разница между параметрами кристаллической решетки образующегося кристалла и параметрами ориентирующей матрицы не должна превышать 9% [10].

таллита. Движение потока ионов в направлении центра инициации определяется тем, что при построении минерала переход ионов из растворимого в нерастворимое состояние в участке инициации вызывает локальное снижение их концентрации в растворе. В результате возникает градиент концентраций, который и определяет направление движения ионных потоков, а действие остеоцитарного насоса обеспечивает постоянное восполнение концентрации минералообразующих ионов в костной ткани [3].

**Ультроструктурные преобразования минерального матрикса в процессе его формирования.** Минеральный матрикс в процессе формирования образует сложную четырехуровневую структуру, представляющую собой в каждом участке костной ткани запрограммированное отражение органической ультроструктуры [3]. Постепенное увеличение степени минерализации костного матрикса связано с его преобразованиями [1, 4, 14, 15, 20, 50], проявляющимися увеличением доли минерального компонента и соответствующим снижением водной и органической фракций [14, 15, 34, 43, 44, 45], а также уменьшением межмолекулярных пространств и полостей канальцевой системы [39, 49].

Одновременно с этим по мере старения костной ткани увеличивается на 1–2% степень кристалличности минералов, которая приводит к уменьшению их растворимости [14, 15] и увеличению размеров кристаллитов. Последнее связано с тем, что в костной ткани гидроксипатит находится в метастабильном состоянии в виде коллоидных кристаллитов, радиус которых варьирует от  $R_1$  до  $R_2$  [2, 10]. Снижение растворимости влечет за собой повышение доли минералов, размеры которых находятся на верхней границе ( $R_2$ ). Подтверждением сказанному служат данные Ю.И. Денисова-Никольского с соавторами [6], установившими увеличение размеров копланарных объединений кристаллитов<sup>3</sup> (длины на 17–20% и ширины на 5–9% при неизменной толщине). Это, в свою очередь, обуславливает прирост объема этих структур на 23–31% [9]. При этом происходит не только уменьшение межмолекулярных промежутков, но и системы пространств, в которых интегрирована остеоцитарная сеть. Так, в период роста и развития организма канальцы короткие и широкие, в зрелом возрасте число их соединений между собой возрастает, и они становятся более разветвленными, а при старении уменьшаются в диаметре и количестве [39]. В результате этих процессов при старении минерализация матрикса увеличива-

ется на 12% и более [14, 15], 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 и остеоцитарных лакун [34]. По мере старения, кроме увеличения кристалличности в кристаллической решетке, растет на 10–17% доля нестехиометрических замен ионов фосфата на ионы карбоната [8, 14, 15]. Эти замены вызваны гестероонным обменом<sup>4</sup> и, по сути, отражают возрастные изменения метаболизма [3].

Рассмотренные выше изменения размера и формы кристаллитов, 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 ультроструктуры кости, а увеличение степени минерализации приводит к существенному снижению величины деформаций межклеточного матрикса [14, 15].

**Гипотетический механизм ассоциации объединений кристаллитов в единый минеральный комплекс.** При разработке этого механизма с учетом всего вышеизложенного постулировано следующее.

1. Каждое объединение кристаллитов, возникающее путем эпитаксии, занимает пространство, ограниченное органическими структурами.
2. Вокруг него существуют аналогичные пространства, в которых также формируются объединения кристаллитов.
3. Рядом расположенные объединения создаются одновременно, поэтому происходит постепенное сближение их поверхностей.
4. При максимальном увеличении этих объединений между ними исчезает свободная вода, и остаются только органические молекулы, имеющие гидрофобные и гидрофильные участки.
5. В первой гипотетической модели в процессе роста объединения кристаллитов частично «сдвигают» в одном или нескольких участках (гидрофильных) окружающие их органические молекулы. В результате возникают условия, при которых одно объединение кристаллитов упирается в соседнее и «срастается» с ним.
6. Во второй гипотетической модели гидрофильные области органических молекул, окружающих объединения кристаллитов, рассматриваются как «каналы» между соседними пространствами. Размеры этих «каналов» близки

<sup>3</sup> Объединение кристаллитов конец в конец или бок в бок [6].

<sup>4</sup> Замещение положений в кристаллической решетке гидроксипатита ионами, содержащимися в окружающей минерал жидкой среде, но чужеродными этому соединению [10].

размерам кристаллитов, и в них формируется минеральный компонент, который соединяет соседние объединения кристаллитов.

При рассмотрении структуры этого гипотетического соединительного элемента мы исходим из того, что в костной ткани может существовать несколько форм минерала, которых в природе насчитывается около 25. Их структурное сходство предполагает возможность образования смесей по типу «сэндвича» («sandwich») или «вещества на поверхности» («surface compounds»), например, формирование слоя дикальцийфосфатдигидрата или октакальцийфосфата на поверхности гидроксиапатита [8]. По-видимому, эти соединяющие минеральные структуры могут представлять собой любую из возможных форм фосфата кальция, формирующуюся путем «вещества на поверхности».

**Гипотетическая пространственная структура соединений между ближайшими объединениями кристаллитов.** Пространственно структура соединений должна удовлетворять двум условиям:

- обеспечивать передачу нагрузки по направлениям преобладающих сил,
- осуществлять передачу нагрузки в случае изменения ее направления.

В настоящей работе мы моделируем два гипотетически возможных варианта соединений, которые полностью или отчасти удовлетворяют этим условиям.

**Первая модель.** Растущие объединения кристаллитов частично сдвигают окружающие их органические молекулы в одном из гидрофильных участков. Рост объединения прекращается в тот момент, когда оно упирается в соседнее. В месте соединения эти структуры срастаются. Как отмечено выше, объединения расположены под углом друг к другу (см. рис. 4) и вариант взаимосвязи соседних конгломератов схематически представлен на рисунке 5 а.

**Вторая модель.** Соседние объединения кристаллитов соединены между собой минеральными «стержнями», расположенными во всех направлениях («еж») и реализующими их связь со всеми ближайшими соседями (рис. 5 б). Эти стержни формируются в гидрофильных участках окружающих органических молекул. Особенность рассматриваемой модели заключается в том, что она обеспечивает передачу нагрузки в любом направлении.

Обе эти модели подразумевают следующее:

- 1) возможность оптимального и неоптимального (с механической точки зрения) пространственного распределения связей между объединениями кристаллитов;
- 2) зависимость пространственного расположения этих связей от распределения гидрофильных групп окружающих органических структур;

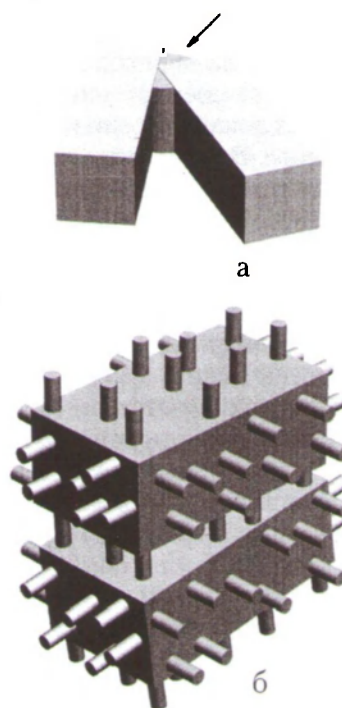


Рис. 5. Гипотетические модели соединения объединений кристаллитов: а – первая модель (стрелкой указано место срастания); б – вторая модель

3) вероятность сдвига пространственного расположения соединений при изменении структуры органического матрикса (старение или заболевания), что вызывает уменьшение прочностных свойств в этих локусах.

Высказанные предположения требуют подтверждения на основе известных фактов, указывающих на связь между изменением структуры органического матрикса и снижением прочностных свойств кости.

**Нарушения структуры органического матрикса.** Здесь необходимо остановиться на двух детальных исследованиях нарушения структуры органического матрикса, результаты которых опубликованы X. Wang с соавторами в 2003 и 2004 гг. В одном из них [50] была показана денатурация коллагена, то есть разрывы и развертывание тройной винтовой структуры его молекул, в другом [49] – качественные и количественные изменения перекрестных связей коллагена. Автором было продемонстрировано [49], что доля денатурированных некальцифицированных молекул коллагена относительно интактных достоверно увеличивается у пожилых лиц по сравнению с молодыми ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим растет количество пентозидиновых поперечных сшивок коллагена у лиц среднего и старшего возраста по сравнению с молодыми ( $p < 0,05$ ). Предел прочности (ultimate strength) костных структур у стариков значимо ниже по

сравнению со средним и молодым возрастом, а у лиц среднего возраста – по сравнению с молодыми. Аналогичные результаты получены при сравнительном исследовании вязкости разрушения (fracture toughness) и других показателей. Кроме того, при старении морфологически выявляется изменение связей и геометрии коллагеновых фибрилл и волокон, а также отклонение ориентации и взаимодействия между коллагеном и минералами [50].

Эти экспериментальные данные являются косвенным подтверждением того, что нарушение структуры органического матрикса приводит к видоизменению пространственной структуры связей между объединениями кристаллитов, а это, в свою очередь, влечет за собой снижение локальной резистентности костных структур к механическим нагрузкам и формированию усталостных повреждений. Чем больше отклонений в структуре органического матрикса, тем более выражен эффект.

Опишем теперь гипотетический вариант разрушения связей между объединениями кристаллитов под влиянием механических нагрузок.

**Гипотетическая схема разрушения минерального массива.** При рассмотрении состояния костных структур под механической нагрузкой согласно теории материаловедения обычно используют простейшие методы сопротивления материалов, молчаливо предполагая равномерность их свойств по всем направлениям (изотропность). Однако о такой равномерности можно говорить, лишь имея в виду макрообъемы кости. При анализе деформирования локусов на ультраструктурном уровне такой равномерности нет (см. рис. 4). Исходя из этого охарактеризуем поведение каждой из гипотетических моделей внутри малого подобного локуса со стороной  $L_0$ .

**Первая модель.** Мысленно выделим ультраструктурный элемент в виде куба, ориентированного своими четырьмя ребрами вдоль направления господствующей силы (например, растягивающей). Внутри куба находятся несколько объединений кристаллитов, которые заполняют рассматриваемый объем не вполне равномерно. Поэтому при деформировании куба со стороны  $L_0$  силой  $P$  (рис. 6 а) относительные деформации по линиям 1-1 и 2-2 будут различны. Неравенство в относительных деформациях по направлениям 1-1 и 2-2 (рис. 6 в) приводит к некоторому взаимному перемещению одного такого объединения относительно другого. Наличие перемычки (место срастания двух объединений) мешает свободному независимому перемещению этих двух тел, они лишь несколько поворачиваются по отношению друг к другу вокруг общей точки соприкосновения.

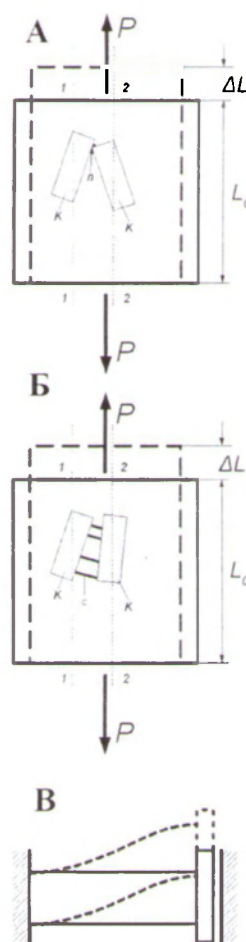


Рис. 6. Схематическое представление деформаций в первой и второй моделях: А – деформация локуса костной ткани на ультраструктурном уровне;  $L_0$  и  $\Delta L$  – размер локуса и его усреднённая деформация; 2-2 – направления, по которым деформации локуса несколько отличаются друг от друга;  $P$  – действующая сила; К – конгломерат кристаллитов; с – стержневой элемент механической связи конгломератов; Б – упрощенная модель деформации стержневого элемента; В – деформация локуса костной ткани при втором варианте механической связи между конгломератами; п – перемычка

В связи с тем, что поперечные размеры перемычки существенно меньше размеров этих объединений, указанный поворот вызывает ее изгиб. Последнее приводит к возникновению напряжений, существенно превышающих те, которые действуют в каждом из объединений, и определяемых усреднённой относительной деформацией всего куба со стороны  $L_0$ . В критической для данного локуса ситуации перемычка разрушается, объединения кристаллитов получают возможность более свободного взаимного перемещения (поворот с одновременным поступательным движением).

*Вторая модель.* Из-за указанной выше разности деформаций два соседних объединения кристаллитов сдвигаются один относительно другого. При этом их масса существенно превосходит массу соединяющих их стержнеподобных элементов (рис. 6 б). Поэтому при относительном поступательном движении этих объединений деформацию одного такого стержня можно, в первом приближении, описать деформацией балки, заделанной с двух концов, что является стандартной задачей сопротивления материалов [11]. На схеме (см. рис. 6 в) слева видим неподвижную заделку, справа – заделку, имеющую возможность перемещаться в поперечном направлении. Напомним, что заделанное конечное сечение балки не может поворачиваться вокруг поперечной оси. Как видно из рисунка, балка в описанных обстоятельствах изгибается. При этом в её поперечных сечениях возникают напряжения растяжения – сжатия, существенно превышающие напряжения, появляющиеся в объединениях кристаллитов и определяемые деформацией ДЛ условно выделенного в костной ткани куба. В критической для этого локуса ситуации такой стержень разрушится. Здесь следует добавить, что материал стержня – гидроксипатит, вещество весьма хрупкое, не допускающее заметных деформаций, характерных в целом для костной ткани при её нормальной (физиологической) нагрузке.

**Проблема восстановления разрушенных соединений.** Ясно, что в процессе выполнения локомоторных функций в физиологических условиях происходят локальные разрушения части этих соединений. При обсуждении последствий этого процесса мы исходим из общебиологических законов адаптации, согласно которым существование любой биосистемы возможно только при наличии иерархически организованных механизмов репарации поврежденных структур. Восстановление структуры рассматриваемых выше разрушенных соединений возможно при выполнении двух условий:

– пространственное возвращение объединений кристаллитов в исходное положение, существовавшее до разрушения связей между ними, за счёт упругих деформаций костной ткани, окружающей повреждённый объём;

– прекращение локомоторных функций и соответственно деформирования (например, во время сна).

В этих условиях минеральное соединение может снова сформироваться как по первому, так и по второму вариантам. Если же эти соединения не восстанавливаются, то при возобновлении локомоторных функций происходит перераспределение внутренних сил, благодаря чему возрастают напряжения на соседних связях меж-

ду объединениями кристаллитов. Это увеличивает риск их повреждений и тенденции к их накоплению.

## Заключение

Представленные в литературе экспериментальные и клинические данные позволили предположить гипотетический механизм связи между соседними объединениями кристаллитов. Благодаря этому механизму наиболее минерализованные структуры скелета формируют единый комплекс. Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают следующие положения.

1. Структуры скелета имеют различную степень минерализации.

2. Локальная степень минерализации является динамичным показателем.

3. Время, затрачиваемое на изменение степени минерализации в зависимости от уровня иерархической организации скелета, варьирует от часов нескольких месяцев.

4. Интерстициальное (межостеонное) вещество имеет наибольшую степень минерализации, а в отдельных участках оно гиперминерализовано.

5. Интерстициальная ткань, окружающая остеоны, представляет собой единую наиболее минерализованную непрерывную структуру.

6. Механические нагрузки в кости передаются через наиболее минерализованные ее элементы.

7. В первом гипотетическом варианте взаимосвязи между объединениями кристаллитов растущее объединение частично «сдвигает» в одном или нескольких гидрофильных участках органические молекулы, опирается в соседнее и «срастается» с ним.

8. Во втором гипотетическом варианте гидрофильные области в органическом компоненте рассматриваются как «каналы» между соседними пространствами, заполненными объединениями кристаллитов. Размеры этих «каналов» близки размерам кристаллитов, и в них формируется минеральный компонент, который соединяет соседние объединения кристаллитов.

9. Существует возможность оптимального и неоптимального, с механической точки зрения, пространственного распределения связей между объединениями кристаллитов;

10. Пространственное расположение этих связей зависит от распределения гидрофильных групп окружающих органических структур;

11. Разрушение этих соединений возникает в условиях обычных физиологических нагрузок;

12. Восстановление разрушенных соединений возможно при выполнении двух условий.

- пространственного возвращения объединений кристаллитов в исходное положение, существовавшее до разрушения связей между ними, за счёт упругих деформаций костной ткани, окружающей повреждённый объём;



- прекращения локомоторных функций и соответственно возникновения деформаций (например, во время сна).

## Литература

1. Аврунин, А.С. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения) / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, А.В. Суханов, В.Г. Емельянов. — СПб.: Ольга, 1998. — 67 с.
2. Аврунин, А.С. Гипотеза о роли клеток остеогенного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, Ю.Б. Марин // Морфология. — 2002. — № 6. — С. 74–77.
3. Аврунин, А.С. 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.
4. 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.
5. Аврунин, А.С. Иерархическая организация скелета — фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть I. Теоретическое обоснование. / А.С. Аврунин [и др.] // Травматология и ортопедия России. — 2009. — № 3. — С. 50–58.
6. Денисов-Никольский, Ю.И. 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.
7. Денисов-Никольский, Ю.И. Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедии / Ю.И. Денисов-Никольский, С.П. Миронов, Н.П. Омеляненко, И.В. Матвейчук. — М., 2005. — 336 с.
8. Докторов, А.А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани / А.А. Докторов // Биомедицинские технологии. — М., 1999. — Вып. 12. — С. 42–52.
9. Корнилов, Н.В. Адаптационные процессы в органах скелета / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин. — СПб.: МОСАР АВ, 2001. — 296 с.
10. Ньюман, У. Минеральный обмен кости / У. Ньюман, М. Ньюман. — М.: Иностранная литература, 1961. — 270 с.
11. Писаренко, Г.С. Справочник по сопротивлению материалов / Г.С. Писаренко, А.П. Яковлев, В.В. Матвеев. — Киев: Наукова думка, 1975. — 704 с.
12. Akkus, O. Aging of microstructural compartments in human compact bone / O. Akkus, A. Polyakova-Akkus, F. Adar, M.B. Schaffler // J. Bone Miner. Res. — 2003 — Vol. 18, N 6. — P. 1012–1019.
13. Akkus, O. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Arnold, J.S. The osteocyte as a bone pump / J.S. Arnold, H.M. Frost, R.O. Buss // Clin. Orthop. — 1971. — N 70. — P. 47–55.
17. Barbos, M.P. Distribution of osteonic and interstitial components in the human femoral shaft with reference to structure, calcification and mechanical properties / M.P. Barbos, P. Bianco, A. Ascenzi // Acta Anat. — 1983. — Vol. 115. — P. 178–186.
18. Belanger, L.F. Parathormone-induced osteolysis in dogs: A. Microradiographic and alphas radiographic survey / L.F. Belanger, J. Robichon // J. Bone Joint Surg. — 1964 — Vol. 46-A, N 5. — P. 1008–1012.
19. Belanger, L.F. Osteocytic osteolysis / L.F. Belanger // Calcif. Tiss. Res. — 1969. — Vol. 4, N 1. — P. 1–12.
20. Buhl, K.M. Parallel changes in extracellular matrix protein gene expression, bone formation and biomechanical properties in aging rat bone / K.M. Buhl [et al.] // J. Musculoskeletal Research. — 2002. — Vol. 6, N 3–4. — P. 157–169.
21. Chamay, A. Mechanical influences in bone remodeling. Experimental research on Wolff's law / A. Chamay, P. Tschantz // J. Biomechanics. — 1972. — Vol. 5. — P. 173–180.
22. Cohen, J. The three-dimensional anatomy of haversian systems / J. Cohen, W.H. Hakris // J. Bone Joint Surg. — 1958. — Vol. 40-A, N 2. — P. 419–434.
23. Dean, D. Matrix vesicles produced by osteoblast-like cells in culture become significantly enriched in proteoglycan-degrading metalloproteinases after addition of beta-glycerophosphate and ascorbic acid / D. Dean, Z. Schwartz, L. Bonewald // Calcif. Tiss. Int. — 1994. — Vol. 54, N 5. — P. 399–408.
24. Dempster, D.W. Ремоделирование кости / D.W. Dempster // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 85–108.
25. Duriez, J. La resorption ou lyse periosteocytaire et son role possible dans la destruction du tissu osseux / J. Duriez, J.-P. Ghosez, B. de Flautre // Press Med. — 1965. — T. 45. — P. 2581–2586.
26. Eriksson, U.J.K. Micracking in dog bone under load. A biomechanical study of bone visco-elasticity / U.J.K. Eriksson // Acta Orthop. Scand. — 1984 — Vol. 55. — P. 441–445.
27. Fazzalari, N.L. Assessment of cancellous bone quality in severe osteoarthritis: bone mineral density, mechanics, and microdamage / N.L. Fazzalari [et al.] // Bone. — 1998 — Vol. 22, N 4. — P. 381–388.
28. Fazzalari, N.L. Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone / N. L. Fazzalari [et al.] // Bone. 1998. — Vol. 23. — P. 373–378.
29. Fazzalari, N. L. Cancellous bone microdamage in the proximal femur: Influence of age and osteoarthritis on damage morphology and regional distribution / N.L. Fazzalari, J.S. Kuliwaba, M.R. Forwood // Bone. — 2002. — Vol. 31, N 6. — P. 697–702.
30. Forwood, M.R. Skeletal adaptations to mechanical usage: results from tibial loading studies in rats / M.R. Forwood,

- C.I. Turner // Bone. — 1995. — Vol. 17, N 4, Suppl. — P. 197S — 205S.
31. Frost, H.M. In vivo osteocyte death / H.M. Frost // J. Bone Joint Surg. — 1960. — Vol. 42-A, N 1. — P. 138 — 143.
32. Frost, H.M. Micropetrosis / H.M. Frost // J. Bone Joint Surg. — 1960. — Vol. 42-A, N 1. — P. 144 — 150.
33. Frost, H. Mathematical elements of lamella bone remodeling / H. Frost. — Springfield : Thomas books, 1964. — 127 p.
34. Jowsey, J. Age changes in human bone / J. Jowsey // Clin. Orthop. — 1960. — N 17. — P. 210 — 218.
35. Kiuru, M.J. Bone stress injuries / M.J. Kiuru, H.K. Pihlajama, J. A. Ahovuori // Acta Radiol. — 2004. — Vol. 3. — P. 317 — 326.
36. Kornblum, S.S. The lacunae and haversian canals in tibial cortical bone from ischemic and non-ischemic limbs / S.S. Kornblum, P.J. Kelly // J. Bone Joint Surg. — 1964. — Vol. 46-A, N 4. — P.797 — 810.
37. Lee, T. C. Detecting microdamage in bone / T. C. Lee [et al.] // J. Anat. — 2003. — Vol. 203. — P. 161 — 172.
38. Muller, R. Micro-compression: a novel technique for the nondestructive assessment of local bone failure / R. Muller, S.C. Gerber, W.C. Hayes // Technology Health Care. — 1998. — Vol. 6 — P. 433 — 443.
39. Okada, S. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages / S. Okada, S. Yoshida, S.H. Ashrafi, D.E. Schraufnagel // Microsc. Microanal. — 2002. — Vol. 8, N 2. — P. 104 — 115.
40. Ota, M. Effect of stress ratio on the fatigue behaviour of compact bone / M. Ota [et al.] // J. Engineer. Med. Proc. IMechE. — 2005. — Vol. 219, Pt. H. — P. 13 — 22.
41. Pidaparti, R.M. 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. — P. 43 — 50.
42. Pidaparti, R.M. Modeling fatigue damage evolution in bone / R.M. Pidaparti, Q.Y. Wang, D.B. Burr // Bio-Med. Mater. Engineering. — 2001. — Vol. 11. — P. 69 — 78.
43. Robinson, R. A. The water content of bone / R.A. Robinson, S.R. Elliott // J. Bone Joint Surg. — 1957. — Vol. 39-A, N 1. — P. 167 — 188.
44. Smith, J.W. Age changes in the organic fraction of bone / J.W. Smith // J. Bone Joint Surg. — 1963. — Vol. 45-B, N 4. — P. 761 — 769.
45. Smith, J. W. Observation on the water content of bone / J.W. Smith // J. Bone Joint Surg. — 1964. — Vol. 46-B, N 3. — P. 553 — 562.
46. 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.
47. Taylor, D. A model for fatigue crack propagation and remodelling in compact bone. / D. Taylor, P.J. Prendergast // Comput. Methods Biomech. Biomed. Engineering. — 2004. — Vol. 7, N 1. — P. 9 — 16.
48. Von Kind, H. Studien zur Frage der Osteolyse. Histologische und Chemische Untersuchungen an experimentellen Frakturen und Transplantaten. / H. Von Kind // Beitr. zur pathologischen // Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. — 1951. — Bd 111, H. 2. — S. 283 — 294.
49. Wang, X. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone / X. Wang, X. Li, X. Shen, C.M. Agrawal // Ann. Biomed. Engineering. — 2003. — Vol. 31, N 1. — P. 1 — 7.
50. Wang, X. The toughness of cortical bone and its relationship with age / X. Wang, S. Puram // Ann. Biomed. Engineering. — 2004. — Vol. 32, N 1. — P. 123 — 135.
51. Yabgee, J.A. Apparently hypermineralized periacular bone an artefact in microradiographs / J.A. Yabgee, D. Webeb // Calif. Tiss. Res. — 1968. — Vol. 2. — P. 177 — 182.
52. Zioupos, P. Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age / P. Zioupos, J.D. Currey // Bone. — 1998 — Vol. 22, N. 1. — P. 57 — 66.
53. 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, Pt. 2. — P. 270 — 277.

## Контактная информация:

Аврунин Александр Самуэлевич — д.м.н. старший научный сотрудник  
отделения диагностики заболеваний и повреждений ОДС

e-mail: journal@rniito.org;

Тихилов Рашид Муртузалиевич — д.м.н. профессор, директор  
института;

Мельников Борис Евгеньевич — д.т.н. профессор, зав. кафедрой;

Паршин Лев Константинович — к.т.н. доцент.

## HIERARCHIC SKELETAL ORGANIZATION — A FACTOR REGULATING THE STRUCTURE OF FATIGUE INJURIES. PART II. HYPOTHETICAL MODEL OF FORMATION AND DISTRUPTION OF BONDS BETWEEN CRYSTALLITE ASSOCIATIONS

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