© Группа авторов, 2012

УДК 616.71-001-089.843

Функциональная остеология. Алгоритмы элиминации усталостных повреждений

А.С. Аврунин[1], Р.М. Тихилов[1], Л. К. Паршин[2], Б. Е. Мельников[2]

Functional osteology. Algorithms of fatigue injury elimination

A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, B.E. Mel'nikov

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение
"Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена" Минздравсоцразвития России,
г. Санкт-Петербург (директор – д. м. н., профессор Р.М. Тихилов)
[2] Кафедра сопротивления материалов Санкт-Петербургского государственного политехнического университета
(заведующий кафедрой – д. т. н., профессор Б.Е. Мельников)

Цель: с позиций функциональной остеологии определить роль остеокластно-остеобластного ремоделирования (ООР) как механизма, обеспечивающего морфо-функциональную устойчивость скелета и элиминацию усталостных повреждений. На основании данных литературы и собственных результатов выявлено два механизма элиминации усталостных микроповреждений. Первый начинается резорбцией поврежденного участка с последующим отложением новой костной ткани (ООР), второй обеспечивает заполнение пространства трещины минерализованной костной тканью без формирования цементной линии и предварительной резорбции. Высказано предположение, что инициация механизмов элиминации усталостных микроповреждений регулируется по принципу обратной связи: чем выше уровень циклических деформаций, тем более активно происходит процесс тампонирования без предварительной резорбции, и, наоборот, чем меньше уровень деформации, тем интенсивней активация резорбции с отсроченным отложением костной ткани в пространстве резорбционной лакуны. ООР по своей сути есть локальный регулятор степени деформируемости костных структур, так как, согласно законам материаловедения, резорбционные полости, уменьшая модуль упругости материала, увеличивают его деформируемость. Чем больше пористость, тем выше уровень деформаций и наоборот. В результате обеспечивается оптимизация уровня циклических деформаций, инициирующих конвекционный поток жидкости по лакунарно-канальцевой системе и поступление питательного вещества, регуляторов и т.д., к остеоцитам, а также удаление от них шлаков.
Ключевые слова: усталостные микроповреждения.

Aim: to determine the role of osteoclast-osteoblast remodeling (OOR) as a mechanism responsible for morphofunctional skeletal stability and fatigue injury elimination from functional osteology point of view. Based on the data of literature and their own findings the authors have revealed two mechanisms of fatigue micro-injury elimination. The first mechanism begins with resorption of the involved area and subsequent deposition of new bone tissue (OOR), the second one is responsible for filling the gap space with mineralized bone tissue without cement line formation and preliminary resorption. It is suggested that the initiation of the mechanisms of fatigue micro-injury elimination is regulated by feedback principle: the higher is the level of cyclic deformities, the more active is the process of filling without preliminary resorption, and, vice versa, the less is the level of deformity, the more intense is resorption activation with delayed deposition of bone tissue within the space of resorption lacuna. In its essence OOR is a local regulator of the degree of bone structure deformability, because, according to the laws of material science, resorption cavities while decreasing the modulus of elasticity of any material, increase its deformability. The greater is porosity, the higher is deformity level, and vice versa. As a result, optimization of the level of cyclic deformities is provided, initiating the convectional fluid flow along the lacunar-and-canalicular system and delivery of nutritious substances, regulators, etc. to osteocytes, as well as withdrawal of residues from them.
Keywords: fatigue micro-injuries.

Согласно классической схеме, адаптация архитектуры скелета к изменяющимся условиям механической нагрузки происходит путем моделирования и остеокластно-остеобластного ремоделирования (ООР) костных структур [31, 32]. Возникающие архитектурные сдвиги обеспечивают возможность выполнять локомоторные функции против сил гравитации – основополагающее условие существования позвоночных организмов на Земле [31]. В процессе выполнения циклической локомоции образуются усталостные повреждения [1, 5, 51, 52, 57], элиминация которых, согласно доминирующей концепции, происходит путем ООР [51, 52], которое детально рассмотрено ниже. Однако в последние десятилетия появляется все больше фактов, заставляющих задуматься о корректности ее экспериментально-клинического подтверждения. Например, нет патогенетически обоснованных и экспериментально доказанных объяснений, почему у лиц пожилого и старческого возраста на фоне увеличения не только формирования усталостных повреждений, но и их плотности [57] ООР развивается с преобладанием резорбционной фазы, в результате чего возрастает пористость костных структур [37] и ослабляются их прочностные свойства[1] [57]. Возникает вопрос, каков биологический смысл незавершенного ООР, если в результате этого страдают прочностные свойства кости.

[1] По сути это явилось причиной разработки и широкого использования препаратов, блокирующих активность остеокластов, например, бифосфонатов.

Цель: определить с позиций функциональной остеологии роль ООР как механизма, обеспечивающего морфофункциональную устойчивость скелета и элиминацию усталостных повреждений.

Биологическая целесообразность существования нескольких механизмов элиминации усталостных микроповреждений. Представление о том, что ООР – единственный механизм элиминации усталостных микроповреждений противоречит следующим фундаментальным основам биологии и материаловедения.

1. Устойчивость к постоянно меняющимся условиям окружающей среды любой биосистемы и тем более такой суперсложной, как организм млекопитающих, обеспечивается многоконтурностью и дублированием ее функциональных элементов [3, 9, 10]. Отсюда следует, что кроме ООР должен существовать как минимум еще один механизм элиминации усталостных повреждений.

2. Согласно теории материаловедения, в любом конструкционном материале (и костные структуры не исключение) по мере нарастания длительности циклических механических нагрузок количество усталостных повреждений увеличивается. Поражённые ими локусы перестают принимать на себя внешнюю нагрузку частично или полностью. В результате в окружающих неповреждённых участках возрастает интенсивность внутренних усилий (напряжений), что повышает риск дальнейших повреждений вплоть до разрушения структуры в целом [8].

3. Если ООР – единственный механизм элиминации усталостных микроповреждений, то нарушение его функционирования на фоне постоянного их возникновения под влиянием циклических нагрузок вызовет разрушение скелета (см. пункт 2) и, соответственно, гибель организма. Поэтому отсутствие механизма, дублирующего ООР у позвоночных, существующих в условиях гравитационного поля, противоречит теории эволюции.

4. Назначение медикаментозных средств (бифосфонатов), подавляющих резорбционную функцию остеокластов (первая фаза ООР), прекращает элиминацию усталостных микроповреждений, и, следовательно, многолетнее их использование должно вести к увеличению частоты низкоэнергетических переломов. Однако имеющиеся в литературе данные однозначно не подтверждают подобный эффект.

Кроме вышеизложенного, обращает на себя внимание отсутствие прямых доказательств того, что мишенью ООР является зона усталостного микроповреждения [51, 52]. Как отмечает A. Boyde [21], участок «сцепленная репарация и замена кости» в различных локусах скелета предполагает первоначально остеокластную резорбцию, однако эти представления базируются на результатах в целом неадекватного использования морфологических методов и материала исследования, особенно полученного при аутопсии лиц преклонного возраста.

Основные элементы классической концепции ООР. В настоящее время кость рассматривается как саморегулирующаяся структура, в которой условия жизни остеоцитов изменяются согласно законам спроса и предложения. В данном контексте усталостные микротрещины вызывают дисбаланс между локальными метаболическими требованиями клеток и их снабжением, поскольку эти разрушения нарушают конвекционный поток жидкости по лакунарно-канальцевой системе и, соответственно, транспорт питательного вещества. В результате остеоциты гибнут, инициируя развитие ООР в локусе повреждения [46]. В этом процессе «команды» остеокластов и остеобластов, названные «основными многоклеточными единицами» (BMU в иностранной литературе), функционируя локально и последовательно, сначала резорбируют старую костную ткань, а затем откладывают новую в полость резорбции. Считается, что эти команды действуют сцеплено и сбалансировано по всему скелету, а масса кости является результирующей соотношений объемов резорбированного и отложенного вещества в каждом участке ремоделирования [37].

Морфологически определяемые фазы ООР имеют следующую последовательность: *активация → резорбция → реверсия → формирование → покой*. Во время активации поверхность костных структур, ограниченная тонким слоем покоящихся выстилающих клеток, активируется; циркулирующие мононуклеарные клетки гемопоэтического происхождения образуют скопления и, сливаясь друг с другом, формируют дифференцированные остеокласты. Затем следует фаза резорбции, в течение которой остеокласты резорбируют костный матрикс, формируя блюдцеобразные полости до 40 мкм глубиной в трабекулах и конусовидные лакуны длиной ~2,5 мм и диаметром ~0,150 мм – в кортикальном веществе. Средняя продолжительность периода резорбции 42 суток в губчатом веществе и 27 суток в кортикальном. В этот интервал включен также финальный промежуток 9 суток и 4 суток соответственно, во время которого в лакунах присутствуют преостеобласты. Он соответствует фазе реверсии – переходному периоду, в течение которого наблюдается не только сопряженное с резорбцией формирование костной ткани, но и образование цементной линии или «клея», соединяющего новую и старую кость. После этого наступает фаза формирования костной ткани, характеризующаяся дальнейшей дифференцировкой клеток остеобластной линии и отложением органического матрикса (остеоид), который через 25 суток в губчатом веществе и 35 суток в кортикальном начинает минерализоваться. В кортикальном веществе суммарно на формирование остеона требуется около 130 суток [22, 26].

Развитие вышеописанного процесса ООР сопровождается не только локальным удалением погибших [23, 46], но, что крайне важно, и живых остеоцитов [28]. В этой связи остановимся кратко на проблеме организации взаимодействия клеток в каждом костном органе.

Синцитий костных клеток и регуляция ООР. Остеоциты соединены между собой и с клетками пограничной линии, выстилающими поверхности кост-

ных структур, через отростки. В результате в пределах каждого костного органа формируется синцитий [41, 43]. В связи с этим логично связать развитие адаптивных реакций костной ткани с деятельностью всей совокупности клеток костного органа, то есть с синцитием, а не с каждой клеткой в отдельности. Следовательно, адаптивные реакции в каждом костном органе при изменении условий окружающей среды обеспечивают сохранение синцития как многоклеточной единицы в целом. Морфологической манифестацией этого процесса является адаптивная перестройка архитектуры кости при изменении механических нагрузок [38, 54, 55, 56], проявляющаяся, среди прочего, инициацией ООР при замене участка усталостного повреждения [38, 51, 52] или удалением костных структур путем резорбции в условиях иммобилизации [31, 47]. Исходя из того, что остеоциты замурованы в костный матрикс и их метаболизм обеспечен конвекционным движением жидкости и питательного вещества по лакунарно-канальцевой системе, логично полагать, что адаптационные реакции синцития костных клеток в каждой кости, развивающиеся в ответ на изменение механических нагрузок, обеспечивают оптимизацию его метаболических возможностей путем изменения массы костной ткани и её пространственного перераспределения.

Если последнее верно, то возникает вопрос: как с этим соотносятся колебания связности[2] функционирования команд остеокластов и остеобластов? В современной остеологии именно вариации временных интервалов развития ООР в целом и каждой его фазы в отдельности лежат в основе подавляющего большинства концепций, рассматривающих развитие физиологических и патологических процессов в скелете [22].

Связность работы команд клеток – реальное или кажущееся событие? Ответ на этот вопрос различен при его рассмотрении с клинических и общебиологических позиций.

С клинической точки зрения связность существует, так как она клинически целесообразна, а ее нарушение ведет к увеличению пористости[3], и, следовательно, к уменьшению прочности костных структур и возрастанию риска перелома. Исследование механических свойств кости, проведенное M.B. Schaffler и D.B. Burr [48], позволило авторам вывести эмпирическое отношение между пористостью и модулем упругости кортикального вещества E = 3.66 p-0,55[GPa], согласно которому повышение пористости с 4 % до 14 % уменьшает модуль упругости[4] с 21 до 11 GPa.

С биологических позиций сдвиги, возникающие в организме, являются вариантом адаптивного ответа, обеспечивающего оптимизацию функций соответственно конкретным условиям в данный момент времени. Другими словами, феномен изменения временной связности биологически целесообразен, широко распространен и воспроизводим в конкретных условиях, что подтверждается особенностями изменения частоты активации и периода вторичного наполнения (по сути, соответствует фазе формирования костной ткани, см. выше) в зависимости от возраста человека и патологического процесса (рис. 1, табл. 1). В чем же биологическая целесообразность этого морфологического события, ведущего к увеличению пористости костных структур?

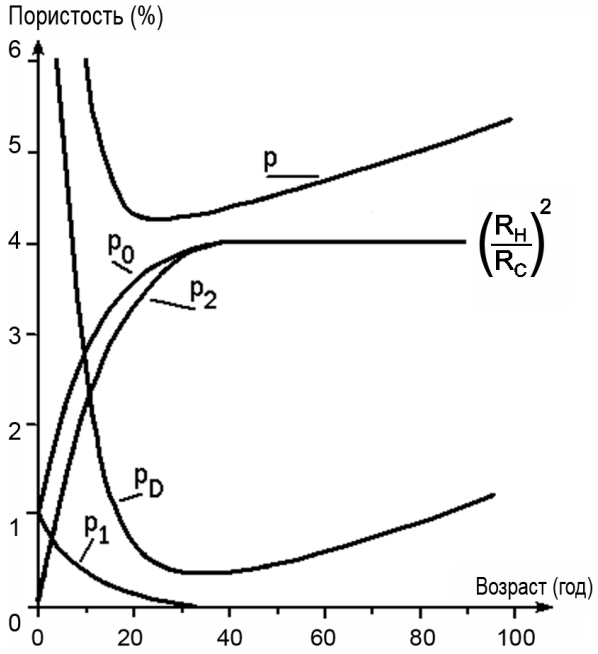

Рис. 1. График аппроксимации отношений между различными компонентами пористости кортикальной кости и возраста на модели ребра человека [37]. Обозначение: p1 = пористость первичного гаверсова канала, p_2 – пористость вторичного гаверсова канала, $p_0 = p_1 + p_2$ – общее количество остеональной пористости, pD – динамическая пористость, $p = p_0 + p_D$ – общая пористость, (RH/RC)2 – гаверсова пористость

Биологическая целесообразность колебаний динамической пористости. Как уже отмечалось выше, в скелете подавляющее большинство клеток (остеоциты) замуровано в минерализованный матрикс и поэтому их метаболизм зависит от интенсивности потока жидкости по канальцево-лакунарной системе, инициируемого конвекционным механизмом. Последний активируется циклическими деформациями, возникающими при выполнении локомоторных функций [36, 42, 49]. Величина этих деформаций, рассчитываемая в относительных единицах деформации ε матрикса, окружающего лакунарно-канальцевые структуры, согласно закону Гука, прямо пропорциональна напряжению σ и обратно пропорциональна модулю упругости E. Напряжение σ определяется внешней нагрузкой на скелет, а модуль E зависит от пористости (см. выше) [48].

[2]Термин «связность» включает временные характеристики последовательного развития процессов резорбции и отложения костной ткани в зоне ООР.

[3] Понятие пористости включает не только динамическую пористость (пространство ремоделирования), но и пористость первичного и вторичного гаверсова канала [37]. В настоящей работе рассматривается только «пространство ремоделирования», сформированное полостями участков ООР, находящимися в фазах резорбции, реверсии и формирования костной ткани.

[4] Модуль упругости – коэффициент пропорциональности (E) в формуле закона Гука, которая связывает нормальное напряжение (σ) с относительной деформацией (ε): $E = \sigma/\varepsilon$ [2].

Таблица 1

Средние значения частоты активации и времени вторичного наполнения в ребре человека [37]

Возраст	Частота активации (BMU/мм2/сут.)	Период вторичного наполнения (сут.)
В зависимости от возраста		
1–9 лет	0,052	51
30–39 лет	0,0030	73
70–89 лет	0,0060	109
В зависимости от патологического процесса		
Норма	0,0055	91
Постменопаузальный остеопороз	0,0077	475
Сенильный остеопороз женщины	0,0052	621
Сенильный остеопороз мужчины	0,0060	601
Остеомаляция	0,013	829
Ревматоидный артрит	0,0016	708
Синдром Кушинга	0,0005	124
Несовершенный остеогенез	0,025	124

Таким образом, чем выше пористость, тем меньше модуль упругости и больше относительная деформация, определяющая производительность конвекционного механизма. Рассмотрим с этих позиций параметры ООР в растущем, зрелом и стареющем организме, учитывая тот факт, что они в определенной степени зависят от регуляторно - метаболической среды [18].

Параметры ООР в растущем и зрелом организме. Согласно современным представлениям, оптимальные сроки развития фаз ООР, то есть оптимальная степень связности функционирования команд остеокластов и остеобластов, наблюдается в физиологически зрелом скелете (в возрасте около 30 лет) [33, 37], когда он наиболее устойчив к внешним механическим воздействиям [33]. Однако крайне важен тот факт, что растущий скелет также отражает определенное физиологическое состояние, то есть оба эти возрастные варианта относятся к физиологическим, но с существенной разницей параметров внутренней среды организма [7].

В контексте данной работы значимой для нас особенностью скелета растущего организма является меньшая минерализация костной ткани, которая прямо коррелирует с возрастом [27]. Исходя из того, что чем меньше минерализация ткани, тем она выше деформируется при одной и той же нагрузке, логично считать, что конвекционный механизм функционирует с большей активностью, и, следовательно, условия метаболизма остеоцитов лучше. Интегральной характеристикой состояния костных клеток является доля погибших остеоцитов от их общего количества, которая зависит, с одной стороны, от влияния регуляторно-метаболических факторов на жизнеспособность клеток, а, с другой, от адекватности ООР, обеспечивающего элиминацию погибших элементов синцития (остеоцитов). В этом плане у детей до 3-х лет в пределах гаверсовой системы доля погибших остеоцитов не превышает 2 %, а в возрасте 30–39 лет составляет в среднем 25 % [29]. Эти различия сопровождаются существенными отличиями и параметров ООР. Так, в возрасте 1-9 лет средний период вторичного наполнения составляет 51 сут. и скорость активации – 0,052 BMU/мм^2/сут. (табл. 1), а в 30–39 лет эти показатели отличаются в 17,3 и 0,7 раза.

Параметры ООР в зрелом и стареющем организме. В возрасте 70–89 лет, по сравнению с 30–39, скорость активации выше вдвое, а период вторичного наполнения уменьшен в 1,5 раза [37]. Это сопровождается почти двукратным увеличением доли погибших клеток в старшей возрастной группе [29], что, соответственно, вызывает сомнение в корректности доминирующих представлений о том, что мишенью ООР являются участки костных структур с погибшими остеоцитами. В то же время, основываясь на теории адаптации, можно считать патогенетически логичной следующую цепочку причинно-следственных связей. Клетки синцития (остеоциты) замурованы в минерализованном матриксе, и возможность их существования определяется балансом между метаболическими требованиями клеток и их снабжением питательными веществами, а также удалением шлаков [42]. Это обеспечивается конвекционным механизмом, инициирующим движение жидкости по лакунарно-канальцевой системе [36, 42]. Активность этого механизма зависит от величины деформаций, возникающих в процессе выполнения циклических локомоторных функций. Следовательно, в данной логической цепочке узловым звеном является величина деформаций, которая при старении падает, так как с одной стороны снижается активность и размах выполняемых локомоторных функций [17], а, с другой, растет средняя минерализация костной ткани, что сказывается на ее деформируемости [11, 12]. Рассмотрим более детально каждый из этих сдвигов.

Локомоторные функции при старении характеризуются уменьшением нагрузки на скелет в связи с падением повседневной активности и силы мышц [17]. Последнее вызвано их прогрессирующей атрофией [39], проявляющейся снижением размера и количества мышечных волокон, уменьшением фибрилл тип II и силы мышц относительно площади поперечного сечения, уменьшением длины пучков мышц (длины волокон и контурного угла) [18]. Тестовая стандартная работа за 1 мин. составляет у 20–29-летних 64,2 кгм, а у 60–69-летних – 48,7 кгм, сила кисти –

46,4 кг и 31,9 кг, максимальное число движений за 10 сек. – 48,7 и 26,3 соответственно [6]. В данном контексте очень демонстративен тот факт, что у 80-летних мышечная сила падает до половины от ее уровня у субъектов 30-летнего возраста [30]. Таким образом, при старении одной из причин снижения деформаций костных структур является уменьшение силы мышц и повседневной активности.

Минерализация костной ткани при старении увеличивается, что проявляется её приростом на 12 % и более. Доля остеонов, минерализованных на 75 % и выше, охватывает более 40 % от их общего числа, в то время как в молодом возрасте не превышает 10 %. [11, 12]. Одновременно с этим растет удельный вес заполненных минерализованной тканью центральных каналов и остеоцитарных лакун [34]. Повышение минерализации костной ткани ведет к увеличению ее жесткости, а согласно положениям материаловедения жесткость – это отношение приложенной силы к деформации, то есть жёсткость и деформируемость есть взаимно обратные величины [8].

Таким образом, при старении гиперминерализация скелета на фоне меньшей силы мышц усугубляет снижение деформируемости костных структур в процессе выполнения обычной физиологической деятельности. Происходящие в результате названных процессов нарушения метаболизма обусловливают гибель остеоцитов, что подтверждено H. Frost [29], показавшим, что в гаверсовых системах средний процент пустых лакун нарастает от менее 1 % при рождении и в младенчестве до 40 % в 70 лет. В интерстициальной кости различия еще больше: 1 % и 75 % соответственно. С позиций теории адаптации, должен существовать механизм противодействия подобному негативному сдвигу, ведущему к полной потере остеоцитов в костных структурах, а в результате – к гибели кости. Морфологическим проявлением функционирования этого механизма является увеличение длительности фазы резорбции ООР и соответственно нарастание пористости.

Адаптационная целесообразность увеличения пористости скелета при старении организма. С точки зрения материаловедения, снижение физической активности в старости означает уменьшение уровня напряжений σ в костях, что по закону Гука приведёт к снижению относительных деформаций ε при неизменном модуле упругости E. Для поддержания деформаций на прежнем уровне необходимо в данных обстоятельствах снизить модуль упругости, повысив тем самым деформативность костной ткани. В костных структурах это подтверждено уравнением, связавшим увеличение уровня пористости с падением модуля упругости (см. выше) [48]. Таким образом, увеличение пористости кости при старении происходит в числе прочего за счет расширения пространства ремоделирования [37] и является тем самым компенсаторным механизмом активации конвекционного потока жидкости, оптимизирующим метаболические условия существования синцития костных клеток в целом в каждом костном органе. Иначе говоря, при старении целью незавершенного ООР являются предотвращение дальнейшей гибели остеоцитов и сохранение синцития.

Таким образом, с позиций функциональной остеологии, резорбция и отложение ткани – это разные, не связанные друг с другом процессы, а видимость их связанности необходимо рассматривать как простую последовательность событий, при которой степень временно́й сцепленности определяется адаптивными требованиями в конкретном участке скелета в конкретный момент времени в конкретном организме. Для подтверждения предлагаемой концепции рассмотрим полярную ситуацию, в которой происходит целенаправленное подавление ООР. В этих условиях, согласно общепринятой концепции, следует ожидать роста доли погибших остеоцитов и плотности микроповреждений .

Состояние костной ткани при подавлении фазы резорбции бифосфонатами. Целью подавления бифосфонатами резорбционной активности остеокластов является формирование положительного баланса обмена костной ткани, в том числе за счет заполнения ранее сформированных резорбционных лакун вновь образованной тканью. В результате этого снижается риск перелома [24] и происходит старение костной ткани вследствие замедления ее обмена. Это старение проявляется увеличением степени минерализации [13] и ростом доли погибших остеоцитов [14].

Логично предположить, что подавление ООР бифосфонатами прекращает элиминацию усталостных повреждений и, следовательно, ведет к нарастанию их плотности и росту риска усталостного перелома. Однако, как сказано нами выше, в литературе нет данных, однозначно свидетельствующих о том, что бифосфонаты увеличивают риск усталостных переломов, что с патогенетической точки зрения на основе доминирующей в настоящее время концепции ООР кажется необъяснимым и нарушает логическую цепь патогенетических событий.

В этом контексте крайне интересны результаты M.R. Allen с сотрудниками [16], которые исследовали собак, получающих бифосфонаты в дозах, используемых при лечении постменопаузального остеопороза. Их эксперименты показали, что через год лечения резидронатом (в дозах 0,05, 0,10, 0,50 мг/кг/сут.) или аледронатом (в дозах 0,10, 0,20, 1,00 мг/кг/сут.) в трабекулах частота активации ремоделирования у животных, получавших резидронат, снизилась дозозависимо на 40 %, 66 % и 84 % ($P<0,05$), а аледронат – не зависимо от дозы – на 65 %, 71 % и 76 % ($P<0,05$) соответственно. Как и следовало ожидать, у собак, получавших бифосфонаты, поверхностная плотность трещин оказалась в 2,9-5,4 раза выше, чем в контроле ($P<0,05$). По мнению авторов, наблюдаемое накопление микроповреждений компенсируется увеличением массы и минерализации кости, и поэтому существенного ухудшения ее механических свойств не происходит.

Эти результаты строго укладываются в существующую концепцию ООР, однако данные, полученные теми же авторами [15] при пролонгации эксперимента до трех лет, оказались неожиданными. Собаки еже-

дневно получали аледронат в дозах, используемых при лечении остеопороза (0,2 мг/кг/сут.) и болезни Педжета (1,0 мг/кг/сут.) у людей. В обеих группах препарат подавлял скорость обмена кости на ~60 %, как и в предыдущем исследовании. Удивительно, что через три года накопления микроповреждений (поверхностная плотность трещин) по сравнению с животными, леченными один год, не происходило. В то же время, согласно биомеханическому тестированию, у животных, получавших препарат три года в дозе 1,0 мг/кг/сут., прочность костных структур снижалась на 18 % по сравнению с животными, получавшими его один 1 год. Таким образом, бифосфонаты увеличивали плотность микроповреждений только на раннем этапе, в то время как снижение прочностных свойств продолжалось в течение 3-летнего периода лечения высокой дозой аледроната [15]. Представленные факты нельзя объяснить с позиций общепринятой теории ООР, и они требуют качественно новых подходов.

Механизм элиминации микроповреждений без предварительной резорбции установлен A. Boyde с соавторами [20, 21, 35, 40]. Используя различные методы микроскопии и подготовки препаратов, они изучали морфологию реакций кости при тренировке скаковых лошадей (2-8-летнего возраста), у овец – на трансплантацию гидроксиапатита и фрагментов костей, а также исследовали различные участки скелета человека.

Оценивая результаты трансплантации компактной кости, предварительно сжатой «бульдозерным» инструментом, генерирующим большое число микротрещин, A. Boyde et al. [35] отметили, что репарация трещин происходит путем внедрения в них de novo нормально минерализованной костной ткани. В контексте данной работы крайне важно, что это происходит без предшествующей резорбции.

В дальнейшем этот эффект был воспроизведен в условиях замещения пористым керамическим гидроксиапатитом значительных сегментарных дефектов большеберцовых костей овец, в котором при нормальной локомоции возникают микротрещины. Их репарация происходит путем внедрением синтезированной de novo нормально минерализованной костной ткани [40]. Авторы подчеркивают, что способность клеток кости продуцировать костные швы в таких узких пространствах гидроксиапатита удивительна, так как эти швы настолько тонки, что раньше трудно было даже предположить, что при отсутствии в этой зоне других клеток и капилляров возможно «комфортное» функционирование остеобластов.

В развитие этих исследований A. Boyde с соавторами [20] имплантировали полированные оптические стеклянные окна на титановом остове в середину плато большеберцовой кости взрослых кроликов и показали, что напряжение компактного вещества в этой зоне способствовало ремоделированию губчатой кости только на участках нескольких костных отростков, контактирующих со стеклом или титаном. Эти «ноги», как они их называют, присоединялись чрезвычайно тонким слоем кальцифицированной ткани, и процесс, повторенный несколько раз, приводил к нарастающим слоям новой «кости», выращенной на имплантате. В этом случае костная ткань также нарастала в узких пространствах без предварительной резорбции.

Проведенные этой же группой [44, 45] электронно-микроскопические исследования кальцифицированного суставного хряща, фаланг, метакарпальных, метатарзальных, запястных и тарзальных костей молодых и старых лошадей, тренируемых в режиме перегрузки, продемонстрировали репарацию трещин, развившихся in vivo внедрением (intercalation) плотной минерализованной костной ткани. В компактной пластинчатой кости этот феномен особенно выражен в интерстициальных областях старых остеональных систем.

При исследовании биопсий и аутопсий лиц разного возраста авторы регулярно наблюдали этот феномен в кортикальном слое диафиза бедра, окружающего металлический стержень, и в образцах шейки бедренной кости пожилых индивидумов. Обычно в области микротрещины, репарированной кальцифицированной костной тканью, канальцы и лакуны остеоцитов кальцифицированы [21].

Суммируя результаты многолетних исследований, A. Boyde [21] отмечает, что тампонирование трещин в обызвествленном хряще и кости кальцифицированным матриксом является общим механизмом репарации. Эта репарация происходит без предварительной резорбции, то есть без дополнительного локального механического ослабления кости, и аналогична процессу моделирования костных структур в условиях перегрузки *без формирования линии цемента*. В плане рассматриваемой темы интересно подчеркнуть, что феномен тампонирования трещин в компактной пластинчатой кости чаще замечен в интерстициальных зонах остатков старых остеональных систем (см. выше). В связи с этим возникает вопрос – откуда мигрируют клетки-предшественники в зону этих микротрещин?

Какие клетки обеспечивают формирование костной ткани в пространстве микротрещин? Согласно современным представлениям, феномен пломбировки микротрещин костной тканью возможен только при появлении в этих локусах клеток–предшественников. Эти клетки относятся к дифферону костных клеток, включающему плюрипотентные стволовые клетки соединительной ткани, находящиеся в строме костного мозга, и коммитированные предшественники остеогенных клеток – преостеобласты и остеобласты [4]. Последние покрывают поверхности костных структур и находятся в зоне центральных гаверсовых каналов. Однако интерстициальные области старых остеональных систем не имеют сосудистых каналов и не контактируют с костными поверхностями, хотя нельзя исключить, что одна из плоскостей распространяющейся трещины упирается в гаверсов или фолькмановский канал[5].

В то же время существует и другая возможность

[5]Это можно увидеть на гистологическом препарате только в том случае, если плоскость среза проходит через зону этого контакта.

появления активно функционирующих остеобластов в пространстве микротрещин, в том числе локализованных в интерстициальной ткани. Это предположение следует из данных Tanaka с соавторами [53], показавших микрокинематографически in vitro, что после разъединения отростков, связывающих остеоциты между собой, клетки обретают пролиферативную способность. Другими словами, они редифференцируются в остеобласты, синтезируют вокруг себя новый костный матрикс и в процессе его формирования снова дифференцируются в остеоциты [43].

Возможность подобного развития событий подтверждено D. Taylor с соавторами [50], продемонстрировавшими, что формирование усталостной трещины сопровождается преимущественным разрушением отростков остеоцитов, а не самих клеток. Более того, даже если трещина проходит через лакуну остеоцита, клетка остается жизнеспособной (рис. 2). Таким образом, возможно, что именно часть этих клеток редифференцируется в остеобласты, инициируя процесс пломбировки трещин без предварительной резорбции.

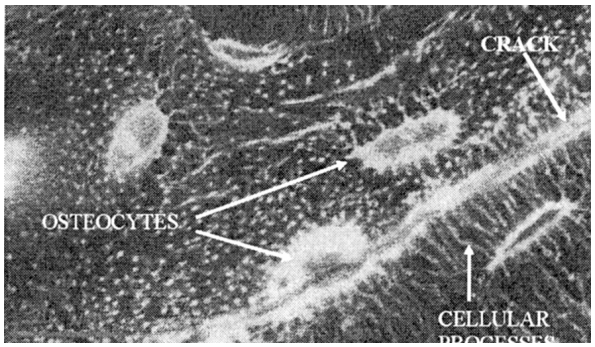

Рис. 2. Изображение окрашенной кости, полученное лазерной сканирующей софокусной микроскопией. Трещина, распространяющаяся от нижнего края слева к правому краю сверху, проходит через клетку и множество клеточных отростков. Клетка не повреждена, в то время как отростки разрушены в точках, где они пересекаются с трещиной (ширина изображения = 110 μм) [50]

В связи с существованием двух путей элиминации усталостных повреждений необходимо рассмотреть условия, требующие активации ООР, и условия, при которых происходит тампонада трещин без предварительной резорбции. Логично предположить, что алгоритм элиминации трещин детерминирован окружающей механической средой. Согласно общепринятым представлениям, каждый остеоцит в отдельности, а синцитий костных клеток в целом, обладая механосенсорной функцией, инициируют в зависимости от характера окружающей механической среды локальное моделирование и ремоделирование [38] путем стимуляции или ингибиции резорбционной активности остеокластов [19, 25].

Механические напряжения в зоне усталостных повреждений. Как уже говорилось выше, общеизвестно, что при старении плотность усталостных микротрещин нарастает [17, 57], а их элиминация путем ООР сопровождается увеличением динамической пористости (пространства ремоделирования) [37]. Последнее биологически целесообразно в том случае, если необходимо повысить деформируемость костных структур для улучшения работы конвекционного механизма и тем самым оптимизировать условия метаболизма остеоцитов. Таким образом, логично утверждать, что элиминация усталостных микротрещин путем ООР развивается в зоне пониженных и нормальных деформаций, возникающих под влиянием циклических нагрузок. В зоне повышенных деформаций дополнительная резорбция вызовет дальнейшее ослабление кости и увеличит ее деформируемость выше биологически целесообразных величин.

Элиминация усталостных повреждений в зонах повышенных деформаций. Учитывая тот факт, что длительность фазы резорбции, включая фазу реверсии, в физиологических условиях составляет 1–1,5 месяца, а при патологии существенно больше [26], можно утверждать, что элиминация усталостных микротрещин путем первоначальной резорбции вызывает дополнительное механическое ослабление костных структур на очень длительный срок. В связи с этим крайне важно наблюдение A. Boyde с соавторами [44, 45], согласно которому развившиеся in vivo трещины в костях молодых и старых лошадей, тренируемых в режиме перегрузки, репарируются внедрением плотной минерализованной матрицы без предварительной резорбции. Этот же феномен, как уже говорилось, авторы регулярно наблюдали в кортикале диафиза бедра, вокруг металлического имплантата и в образцах шейки бедренной кости пожилых индивидумов. Таким образом, приведенные данные позволяют предположить, что в локусах повышенных механических напряжений элиминация усталостных микроповреждений происходит путем тампонирования без предварительной резорбции, в результате чего происходит механическое укрепление костных структур и снижение их деформируемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящей работе данные доказывают существование двух механизмов элиминации усталостных микроповреждений. Первый начинается резорбцией поврежденного участка с последующим отложением новой костной ткани (ООР), второй характеризуется отсутствием резорбции, а элиминация микроповреждения осуществляется путем заполнения пространства микротрещины минерализованной костной тканью без формирования цементной линии. Высказана гипотеза, что во втором случае это обеспечивается путем редифференцировки остеоцитов в остеобласты, синтезирующие костную ткань в пространстве трещины.

На основании всего сказанного был сформулирован ряд положений:

1. Элиминация микроповреждений в каждой точке скелета представляет собой элемент ком-

плексной адаптивной реакции синцития костных клеток, направленной на оптимизацию условий его метаболизма.

2. Существует (как минимум) два механизма элиминации усталостных микроповреждений костных структур: первый (ООР), начинающийся резорбцией участка усталостного повреждения, и второй, соответствующий тампонированию микротрещин минерализованной костной тканью без предварительной резорбции.

3. В связи с тем, что механизмы элиминации усталостных микротрещин являются только элементами адаптивных процессов, развиваемых синцитием костных клеток в каждом участке скелета, доля участия каждого из этих механизмов зависит от материальных свойств костных структур и механической среды.

4. Реакции синцития костных клеток, проявляющиеся морфо - анатомическими изменениями архитектуры скелета, направлены на оптимизацию уровня циклических деформаций, инициирующих конвекционный поток жидкости по лакунарно - канальцевой системе, обеспечивая тем самым поступление питательного вещества, регуляторов и т.д. к остеоцитам и удаление шлаков, то есть улучшение условий метаболизма.

5. Согласно законам материаловедения, резорбционные полости и микроповреждения, уменьшая модуль упругости материала, увеличивают его деформируемость. Чем больше пористость, тем выше уровень деформаций и наоборот. Другими словами, ООР можно рассматривать как локальный регулятор величины деформаций. При этом усталостные повреждения, в определенном смысле также ослабляя костные структуры, способствуют локальному повышению их деформируемости. Это ставит вопрос о биологической целесообразности их присутствия в ограниченном количестве в костных структурах.

6. Инициация механизмов элиминации усталостных микроповреждений регулируется по принципу обратной связи: чем выше уровень переменных деформаций, тем более активно происходит процесс тампонирования, и, наоборот, чем меньше уровень деформации, тем выше активация резорбции с отсроченным отложением костной ткани в лакуны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть II. Гипотетическая модель формирования и разрушения связей между объединениями кристаллитов / А. С. Аврунин [и др.] // Травматология и ортопедия России. 2010. № 1. С. 48-57.
2. Беляев Н. М. Сопротивление материалов. М.: Наука, 1976. 610 с.
3. Берталанфи Л. Общая теория систем: краткий обзор // Исследования по общей теории систем. М.: Прогресс, 1969. С. 23-82.
4. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии / Ю. И. Денисов-Никольский [и др.] М.: Новости, 2005. 336 с.
5. 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. Муравов И. В. Возрастные изменения двигательной деятельности // Возрастная физиология: руководство Л.: Наука, 1975. С. 408-442.
7. Семенов Н. В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. М.: Медицина, 1971. 150 с.
8. Сопротивление материалов / под ред. Б. Е. Мельникова. 2-е изд. СПб. : Лань, 2007. 560 с.
9. Эшби У. Р. Конструкция мозга. М.: Мир, 1962. 398 с.
10. Эшби У. Р. Теоретико-множественный подход к механизму и гомеостазису // Исследования по общей теории систем. М.: Прогресс, 1969. С. 398 - 323.
11. Akkus O., Adar F., Schaffler M.B. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone // Bone. 2004. Vol. 34. P. 443-453.
12. Akkus O., Yeni Y.N., Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective // Biomed. Eng. 2004. Vol. 32, No 5-6. P. 379-425.
13. Alendronate increases the mean degree of mineralization of bone and the uniformity of mineralization of bone in osteoporotic women / G. Boivin [et al.] : [proceedings] Second Joint Meeting of the American Society for Bone and Mineral Reserch and the International Bone and Mineral Society. San Francisco, California USA 1-6 December 1998 // Bone. 1998. Vol. 23, No 5, Suppl. 1. P. S477.
14. Allen M.R., Burr D.B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data // J. Oral Maxillofac. Surg. 2009. Vol. 67, Suppl. 5. P. 61-70.
15. Allen M.R., Burr D.B. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. P. 1759-1765.
16. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate / M.R. Allen [et al.] // Bone. 2006. Vol. 39. P. 872-879.
17. Altered tissue properties induce changes in cancellous bone architecture in aging and diseases / J.C. van der Linden [et al.] // J. Biomech. 2004. Vol. 37. P. 367-374.
18. Microgravity as a model of ageing / G. Biolo [et al.] // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2003. Vol. 6, No 1. P. 31-40.
19. Baiotto S., Geiger D., Zidi M. Osteocyte distribution influence on bone remodeling // Arch. Physiol. Biochem. 2004. Suppl. P. 24.
20. Mineral density quantitation of the human cortical iliac crest by backscattered electron image analysis: variations with age, sex and degree of osteoarthritis / A. Boyde [et al.] // Bone. 1995. Vol. 16. P. 619-627.
21. Boyde A. The real response of bone to exercise // J. Anat. 2003, Vol. 203, No 2. P. 173-189.
22. Burr D.B. Martin R. B. Errors in bone remodeling: toward a unified theory of metabolic bone disease // Am. J. Anat. 1989. Vol. 186. P. 186-216.
23. Chamay A., Tschantz P. Mechanical influences in bone remodeling. Experimental research on Wolff's law // J. Biomech. 1972. Vol. 5. P. 173-180.
24. Chestnut C.H. 3rd. Медикаментозная терапия. Кальцитонин, Бисфосфонаты и Анаболические стероиды // Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб. : БИНОМ «Невский диалект», 2000. С. 423-436.
25. Cowin S.C., Moss-Salentijn L., Moss M.L. Candidates for the mechanosensory system in bone // J. Biomech. Eng. 1991. Vol. 113. P. 191-197.
26. Dempster D. W. Ремоделирование кости. // Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб. : БИНОМ «Невский диалект», 2000. С. 85-108.
27. Dual energy X-ray absorptiometry of the hand and wrist – a possible technique to assess skeletal maturation: methodology and data in normal youths / P.M. Braillon [et al.] // Acta Pædiatr. 1998. Vol. 87. P. 924-929.
28. Elmardi A., Katchburian M., Katchburian E. Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and

destroy osteocytes during bone resorption // Calcif. Tiss. Int. 1990. Vol. 46, No 4. P. 239-245.
29. Frost H.M. In vivo osteocyte death // J. Bone Joint Surg. 1960. Vol. 42-A, No. 1. P. 138-143.
30. Frost H. M. Obesity, and bone strength and "mass": a tutorial based on insights from a new paradigm // Bone. 1997. Vol. 21. P. 211-214.
31. Frost H. M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm) // Bone. 1997. Vol. 20. P. 385-391.
32. Frost H.M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2000. Vol. 1, No 1. P. 5-9.
33. Heancy R.P., Matkovic V. Неадекватное значение пиковой костной массы // Остеопороз. Этиология, диагностика лечение. СПб. : БИНОМ «Невский диалект», 2000. С. 135-152.
34. Jowsey J. Age changes in human bone // Clin. Orthop. 1960. No 17. P. 210–217.
35. Human cranial bone structure and the healing of cranial bone grafts: a study using backscattered electron imaging and confocal microscopy / A. Boyde [et al.] // Anat. Embryol. (Berl). 1990. Vol. 181. P. 235-251.
36. Knothe Tate M.L., Niederer P., Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading // Bone. 1998. Vol. 22, No 2. P. 107-117.
37. Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling // Bone. 1991. Vol. 12. P. 391-400.
38. Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling // Bone. 2000. Vol. 26. P. 1-6.
39. Meema H.E. Menopausal and aging changes in muscle mass and bone mineral content // J. Bone Joint Surg. 1964. Vol. 48–A. P. 1138–1143.
40. Osteoconduction in large macroporous hydroxyapatite ceramic implants: evidence for a complementary integration and disintegration mechanism / A. Boyde [et al.] // Bone. 1999. Vol. 24, No 6. P. 579-589.
41. Osteocyte differentiation in the tibia of newborn rabbit: an ultrastructural study of the formation of cytoplasmic processes / C. Palumbo [et al.] // Acta Anat. (Basel). 1990. Vol. 137, No 4. P. 350-358.
42. Petrov N., Pollack S.R. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons // Biorheology. 2003. Vol. 40, No 1-3. P. 347-353.
43. A quantitative evaluation of osteoblast-osteocyte relationships on growing endosteal surface of rabbit tibiae / G. Marotti [et al.] // Bone. 1992. Vol. 13. P. 363-368.
44. Riggs C.M., Whitehouse G.H., Boyde A. Structural variation of the distal condyles of the third metacarpal and third metatarsal bones // Equine Vet. J. 1999. Vol. 31. P. 130-139.
45. Riggs C.M., Whiteqhouse G.H., Boyde A. Pathology of the distal condyles of the third metacarpal and third metatarsal bones // Equine Vet. J. 1999. Vol. 31. P. 140-148.
46. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading / A. E. Tami [et al.] // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17, No 11. P. 2030-2037.
47. Rubin C.T., Lanyon L.E. Regulation of bone formation by applied dynamic loads // J. Bone Joint Surg. 1984. Vol. 66-A, No. 3. P. 397-402.
48. Schaffler M.B., Burr D.B. Stiffness of compact bone: effects of porosity and density // J. Biomech. 1988. Vol. 21. P. 13-16.
49. Tami A.E., Schaffler M.B., Knothe Tate M.L. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function // Biorheology. 2003. Vol. 40. P. 577-590.
50. Taylor D., Hazenberg J., Lee T.C. The cellular transducer in bone: What is it? // Technol. Health Care. 2006. Vol. 14, No 4-5. P. 367-377.
51. Taylor D., Lee T. C. Microdamage and mechanical behavior: predicting failure and remodelling in compact bone // J. Anat. 2003. Vol. 203. P. 203-211.
52. Taylor D., Prendergast P. J. A model for fatigue crack propagation and remodelling in compact bone // Proc. Inst. Mech. Eng. H. 1997. Vol. 211, No 5. P. 369-375.
53. Time-lapse microcinematography of osteocytes / K. Tanaka [et al.] //Miner. Electrolyte Metab. 1995. Vol. 21, No 1-3. P. 189-192.
54. Turner C.H., Forwood M.R. What role does the osteocyte network play in bone adaptation? // Bone. 1995. Vol. 16, No. 3. P. 283-285.
55. Turner C.H., Pavalko F.M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation // J. Orthop. Sci. 1998. Vol. 3. P. 346-355.
56. Turner C.H. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli // Bone. 1998. Vol. 23, No. 5. P. 399-407.
57. Zioupos P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone // J. Microsc. 2001. Vol. 201, Pt 2. P. 270-278.

Рукопись поступила 30.03.2011.

Сведения об авторах:

1. Аврунин Александр Самуэльевич – ФГБУ «РосНИИТО им. Р. Р. Вредена» Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург, старший научный сотрудник, д.м.н., e-mail: a_avrunin@mail.ru
2. Тихилов Рашид Муртузалиевич – ФГБУ «РосНИИТО им. Р. Р. Вредена» Минздравсоцразвития России, г. Санкт-Петербург, директор, д.м.н., профессор
3. Паршин Лев Константинович – СПб государственный политехнический университет, г. Санкт-Петербург, доцент кафедры сопротивления материалов, к.т.н.
4. Мельников Борис Евгеньевич – СПб государственный политехнический университет, г. Санкт-Петербург, заведующий кафедрой сопротивления материалов, д.т.н., профессор