

## **Взаимосвязь морфологических характеристик фибриллярной организации костного матрикса и его механических свойств с позиций теории слабого звена**

**А.С. Аврунин<sup>1</sup>, Л.К. Паршин<sup>2</sup>, А.А. Докторов<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

<sup>3</sup>Научно-исследовательский центр биомедицинских технологий Государственного научного учреждения Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений Россельхозакадемии

## **The correlation of morphological characteristics of fibrillar structure of bone matrix and its mechanical properties from the points of the theory of weak link**

**A.S. Avrunin<sup>1</sup>, L.K. Parshin<sup>2</sup>, A.A. Doktorov<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution The Russian Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics of the RF Ministry of Health, St. Petersburg

<sup>2</sup>The St. Petersburg State Polytechnic University

<sup>3</sup>Scientific Research Center of Biomedical Technologies of State Scientific Institution All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants of Russian Agricultural Academy

**Цель.** На основании результатов собственных исследований и данных других авторов определить влияние масштабного фактора (увеличение диаметра фибрилл) на прочностные свойства костных структур при старении организма. **Результаты.** Показано, что увеличение диаметра фибрилл при старении организма является дополнительным фактором механического ослабления костных структур. Морфологической основой «слабого звена» являются связи между структурами минерального матрикса. Биомеханическим условием разрушения этих связей является локальное рассогласование направления действующих сил и продольных осей минеральных структур. Это рассогласование вызвано тем, что морфологическая основа костной ткани в каждом локусе скелета относительно неизменная, а направление действующих сил при выполнении локомоторных функций постоянно меняется, так же как и их величина. В результате локус с наибольшим рассогласованием продольных осей минеральных структур и направления действующих сил постоянно «мигрирует» в конкретном участке костной ткани. В развитии теории «слабого звена» показано, что в условиях живой природы процесс обмена и постоянного обновления костных структур при старении приводит к увеличению абсолютного количества «слабых звеньев». **Заключение.** В условиях живой природы в процессе обмена и постоянного обновления костных структур регуляторно-метаболические сдвиги вызывают увеличение абсолютного количества «слабых звеньев». Именно это увеличение и является одной из причин экспоненциального снижения прочностных свойств костных структур, например, при старении.

**Ключевые слова:** масштабный фактор, теория «слабого звена», минеральный матрикс, костная ткань, органический матрикс, коллагеновые фибриллы.

**Purpose.** To determine the effect of the scale factor (the increase of fibrils in diameter) on the strength properties of bone structures in organism's aging based on the results of the authors' own studies, as well as on those of other authors. **Results.** The increase of fibrils in diameter in organism's aging demonstrated to be an additional factor of bone structure mechanical weakening. The relationship between mineral matrix structures is the morphological basis of "weak link". The local disagreement of the direction of acting forces and the longitudinal axes of mineral structures is a biomechanical condition of breaking these relations. This disagreement is caused by the fact that the morphological basis of bone tissue at each skeletal locus is relatively unchanged, and the direction of acting forces when performing locomotor functions is changing at all times, as well as their value. As a result, the locus of the greatest disagreement of the longitudinal axes of mineral structures and that of the direction of acting forces is steadily «migrate» in a particular part of bone tissue. It has been demonstrated in the development of the theory of «weak link» that under animate nature conditions the process of exchanging and continuous updating bone structures in aging leads to an increase in the absolute number of «weak links». **Conclusion.** Under animate nature conditions the regulatory-and-metabolic shifts in the process of exchanging and continuous updating bone structures cause an increase in the absolute number of «weak links». It is this increase being one of the reasons of exponential reducing the strength properties of bone structures, for example, during the aging.

**Keywords:** scale factor, theory of «weak link», mineral matrix, bone tissue, organic matrix, collagen fibrils.

Регуляторно-метаболические сдвиги, возникающие в организме, реализуются изменением морфологии скелета на разных уровнях его иерархической организации [2, 4, 5, 7, 8, 9, 24, 25, 12, 14, 23, 32]. Классическим примером является увеличение наружного диаметра диафиза длинных костей и истончение кортикального слоя в этой области [31]. Одновременно происходит нарастание его пористости, вызванное деятельностью остеокластов [50] и увеличение диаметра фибрилл [30, 38] в участках вновь синтезированной в процессе ремоделирования костной ткани. Вышеописанные сдвиги сопровождаются снижением прочностных свойств костных структур [31] и ведут к росту частоты низкоэнергетических переломов в старших возрастных группах [51]. Учитывая вышеизложенное и тот факт, что структура минерализованных фибрилл детально исследована [43, 48, 49, 56, 57, 58], и в настоящее время они рас-

сматриваются как стандартный морфофункциональный блок, определяющий механические свойства костной ткани [37, 41, 42, 53], с патогенетических позиций важно осмыслить, является ли больший диаметр фибрилл дополнительным фактором механического ослабления костных структур или это компенсаторная реакция в ответ на снижение их механических возможностей.

**Цель:** на основании результатов собственных исследований и данных других авторов, определить влияние масштабного фактора (больший или меньший диаметр фибрилл) на прочностные свойства костных структур.

**Роль масштабного фактора** в 1939 г. впервые теоретически обосновал В. Вейбулл [34], разработавший теорию «слабого звена». Согласно ей, разрушение объекта начинается в наименее прочном локусе, названном «слабым звеном». Количество таких локусов

относительно невелико, и поэтому чем меньше объект, тем, соответственно, меньше вероятность включения «слабого звена» в его структуру. Автор связал пределы прочности больших и малых образцов с их объёмами следующим образом [34]:

$$\sigma_u^* = \sigma_u \left( \frac{V}{V^*} \right)^{\frac{1}{\alpha}}, \quad (1)$$

где  $V$  и  $V^*$  – объёмы стандартного образца и образца заданного размера,  $\sigma_u$  и  $\sigma_u^*$  – соответствующие пределы прочности,  $\alpha$  – экспериментальный параметр, причём  $\alpha > 1$ .

В контексте настоящей работы, согласно теории «слабого звена», если две аналогичные кости различаются только диаметром фибрилл их формирующих, то среднее значение предела прочности более тонких фибрилл одной из костей превосходит среднее значение прочности толстых фибрилл другой кости. В то же время, минимальные значения прочности толстых и тонких фибрилл совпадают, так как в этом случае прочность определяется включением упомянутого «слабого звена» в их структуру. Учитывая вышеизложенное, рассмотрим, какие морфологические сдвиги в структуре фибрилл ведут к формированию «слабого звена».

**Формирование «слабого звена» в структуре фибрилл**, например, при старении организма, начинается с включения в их состав поврежденных под влиянием гидролитических ферментов молекул коллагена (разрывы аминокислотных цепей и развертывание их винтовой структуры). Кроме этого, с возрастом растёт количество пентозидиновых поперечных сшивок коллагена и изменяется геометрия фибрилл и их ориентация. Это сдвиги возникают в процессе остеокластно-остеобластного ремоделирования на этапе отложения остеобластами *de novo* костной ткани [53, 54, 55]. В результате меняется пространственная организация органического матрикса, а, следовательно, и минерального, так как последний формируется на поврежденной органической матрице [5, 16, 18, 47].

**Морфологические сдвиги в минеральном матриксе** характеризуются увеличением длины и ширины кристаллитов гидроксиапатита [39], причем размеры по А-оси меняются быстрее и сильнее, чем по С-оси [35]. Возрастает количество дефектов в кристаллической решетке [28], изменяется взаимодействие между коллагеном и минералами [53, 54, 55] и уменьшается степень ориентации кристаллитов по отношению к оси коллагеновых фибрилл [40].

Доказательством того, что, например, при старении вышеописанные морфологические сдвиги лежат в основе формирования «слабых звеньев», с одной стороны, является корреляция нарушения структуры коллагеновых волокон со снижением предела прочности (ultimate strength) и сопротивления распространению трещины (fracture toughness) [53, 54, 55]. С другой стороны, морфологическим подтверждением дискретного распределения «слабых звеньев» в костных структурах является дискретное распределение усталостных повреждений под влиянием переменных (циклических) механических нагрузок.

**Возникновение *in vivo* усталостных повреждений в костной ткани** подтверждено многочисленными исследованиями [6, 10, 11, 32, 46, 60]. Согласно им, плот-

ность повреждений колеблется в широких пределах. Так, в трабекулах губчатого вещества тел позвонков их количество меняется в диапазоне от 0 до 26,4 в мм<sup>2</sup>, в компактном веществе бедренной кости в зоне диафиза от 0 до 6 в мм<sup>2</sup>, шейки от 0 до 2 в мм<sup>2</sup>, ребер – < 0,3 в мм<sup>2</sup> [59]. Однако показатель поверхностной плотности трещин в достаточной степени субъективен, так как его увеличение зависит не только от их объёмной плотности, но и изменения их длины [44]. То есть рост субмикроскопических трещин делает их видимыми на микроскопическом уровне. Кроме этого, нет общепринятого методического подхода к оценке плотности повреждений. Так, поперечно-сетчатые варианты содержат не менее четырех микротрещин, в то время как линейные обычно распространяются индивидуально. Если проводить в этих условиях элементарный количественный подсчет, то окажется, что поперечно-сетчатые варианты имеют более высокие значения плотности микротрещин [59]. Тем не менее, несмотря на описанные трудности, доказано, что величина этого показателя у женщин возрастает экспоненциально после четвертого десятилетия, а у мужчин – после пятого [32].

Этот факт В. Вейбулл [34] не учитывал, так как теория «слабого звена» была разработана для объектов неживой природы. В условиях живой природы результат действия механизмов репаративной регенерации двоякий. С одной стороны, они обеспечивают удаление поврежденных структур (усталостных повреждений) путем остеокластно-остеобластного ремоделирования [6, 10, 11, 53, 44, 55]. С другой стороны, этот же механизм под влиянием регуляторно-метаболических сдвигов вызывает повреждение коллагеновых молекул (см. выше) и, следовательно, создает условия для возникновения «слабых звеньев» в участках отложения *de novo* костной ткани. А так как процесс ремоделирования происходит постоянно, то, соответственно, растёт и абсолютное число «слабых звеньев».

С этих позиций крайне интересны данные X. Wang [53, 54, 55], согласно которым существенное изменение механических свойств кости возникает только в том случае, когда при ремоделировании в участках *de novo* синтезированной костной ткани количество денатурированного коллагена достигнет >30 %. При этом автор подчеркивает, что снижение механических возможностей костных структур происходит несмотря на то, что доля денатурированного коллагена в общей массе этого белка в кости в целом очень мала и составляет только ≈5 %. [53, 54, 55]. Эти данные находят свое объяснение с позиций теории «слабого звена», которую автор не учитывал. Согласно ей, даже небольшое увеличение общего числа «слабых звеньев» может привести к существенному уменьшению прочностных свойств. Поэтому, исходя из результатов исследования X. Wang [53, 54, 55] и теории «слабого звена», сформулированной В. Вейбуллом [34], логично предположить, что механическое ослабление костных структур связано не только с ростом абсолютного количества «слабых звеньев», но и увеличением диаметра фибрилл. Примером являются данные, представленные на рисунке 1, где продемонстрирован рельеф минерализованной поверхности кости у человека. Отчетливо видно, что на рисунке 1, Б несколько чаще встречаются сравнительно толстые фибриллы с диаметром, превышающим 100 нм.

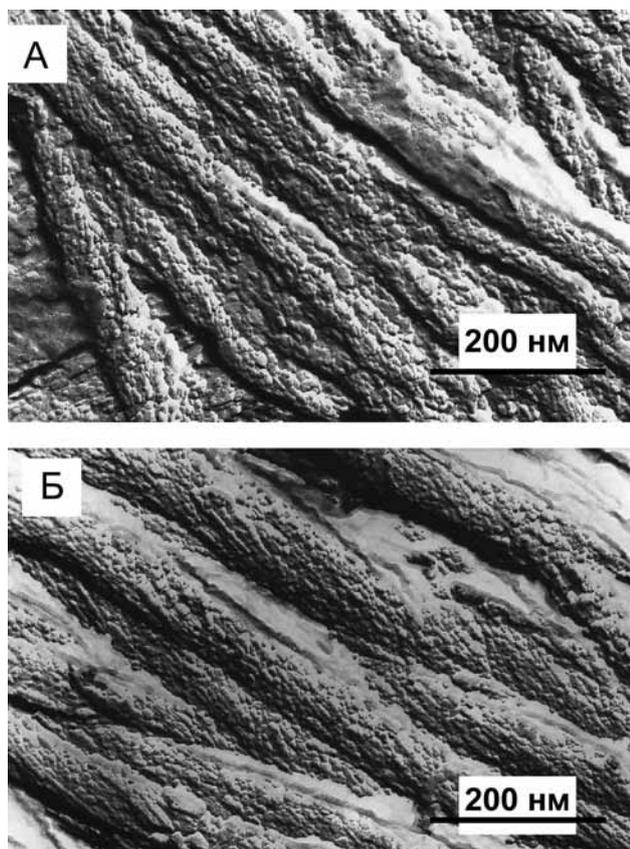


Рис. 1. Минерализованные коллагеновые фибриллы разной толщины на поверхности кости у молодых и старых людей: А – мужчина, 21 год; Б – мужчина, 78 лет. Деорганифицированный препарат. ТЭМ. Платиноуглеродная реплика. Метка 250 нм

**Морфологические и биомеханические факторы, обуславливающие возникновение «слабого звена»:**

1. Несовпадение длинных осей элементов минерального матрикса (кристаллитов) с трендовым направлением действующих сил [1, 12, 13].

2. Разупорядоченность организации минеральных структур [1, 12, 40].

3. Резкое изменение характера и направления действующих сил, возникающих при нестандартных «случайных» (accidents) движениях, вызывающих локальное увеличение деформаций более чем в 5 раз по сравнению с обычными нагрузками [52].

Таким образом, основополагающим условием формирования «слабого звена» является несовпадение длинных осей минералов с основным направлением действующих сил в конкретном локусе. При этом, по нашему мнению, важна степень их рассогласования, так как, исходя из морфологической модели пространственной организации минерального матрикса Ю.И. Денисова-Никольского с соавторами [17], подобное несовпадение независимо от направления действующих сил возникает в том или ином локусе постоянно.

**Модель пространственной организации минерального матрикса Ю.И. Денисова-Никольского с соавторами** [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. 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 отдале-

нии от коллагеновых фибрилл кристаллиты образуют конгломераты, в которых они ориентированы в одном направлении. По отношению друг к другу эти конгломераты расположены под разными углами. Внутрифибрилярные объединения кристаллитов образуют ряд параллельных спирально (винтообразно) закрученных пластов. Угол наклона этих винтовых структур к оси фибриллы составляет 8-25°. Отдельные объединения минералов связывают соседние пласти, обеспечивая непрерывность минерального компонента фибрилл.

Именно разнонаправленная ориентация и спиральная организация минеральных структур – основополагающий элемент локального несовпадения длинных осей минеральных образований и действующих сил, а, следовательно, морфологическая основа возникновение «слабых звеньев». Однако минеральный матрикс – это очень сложно организованная структура, и поэтому возникает вопрос, какие его элементы наиболее вероятно формируют «слабое звено». Учитывая проведенные нами ранее исследования, можно утверждать, что морфологической основой «слабого звена» являются связи между минеральными структурами [1, 10, 15]. В настоящее время обосновано существование двух типов связей. Первый – между соседними кристаллитами и второй – между расположенными рядом объединениями кристаллитов [1, 10, 15, 16, 17, 26].

Структурные элементы минерального матрикса представлены на рисунках 2 и 3. Как видно из рисунка 2, в минерализованных фибриллах кристаллы образуют цепочки, состоящие из структур пластинчатой формы. Стыкуясь край в край, они часто формируют более крупные пластинки, которые образованы несколькими кристаллами и иногда выступают в межфибрилярное пространство.

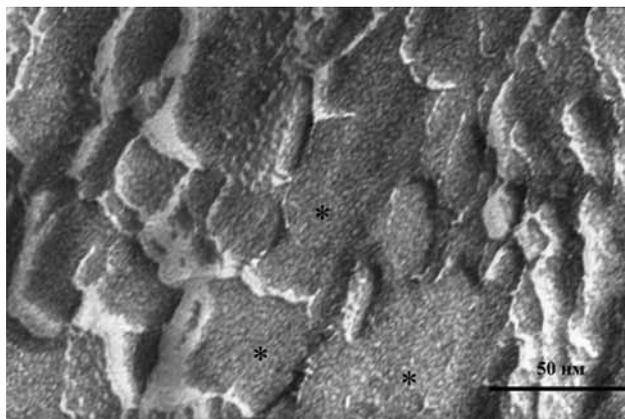


Рис. 2. Копланарные объединения кристаллов (\*) в минерализованном костном матриксе. Скол деорганифицированного препарата. ТЭМ. Платиноуглеродная реплика. Метка 50 нм

На рисунке 3 представлена гистологическая картина минерализации сухожилия индюка, которую часто рассматривают как модель минерализации кости. За счет упорядоченного (почти параллельного) расположения фибрилл в коллагеновых волокнах легче проследить этапы минерализации коллагеновых структур. При этом в ходе минерализации на соседних участках располагаются коллагеновые волокна, находящиеся в разных стадиях минерализации. В кости за счет меньшего размера межфибрилярных промежутков и более сложной ориентации отдельных фибрилл в волокне такие закономерности проследить труднее.

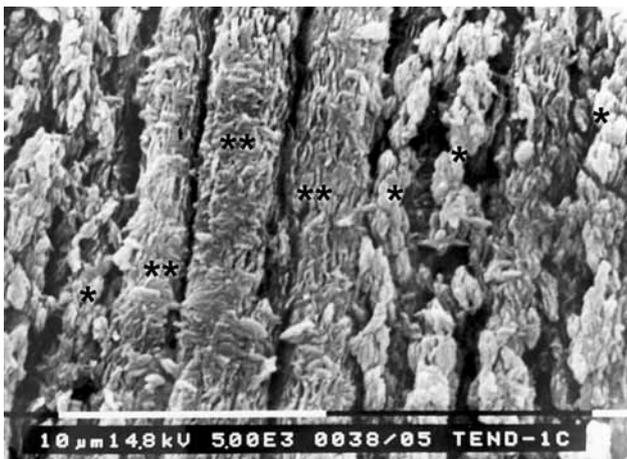


Рис. 3. Разные стадии минерализации коллагеновых волокон сухожилия индюка: \* – начальная (видны отдельные калькосфериты); \*\* – близкая к завершению (калькосфериты сливаются). Метка 10 мкм

**Соединение кристаллитов гидроксиапатита между собой** происходит «конец в конец» или «бок в бок». С позиций биомеханики крайне важно, что полного слияния их кристаллических решеток не происходит. Между ними имеется водная пленка (гидратный слой) [3, 16, 26]. Последний жестко сцеплен с кристаллитами и представляет собой нанослой адсорбата на поверхности адсорбента, что обеспечивает весьма высокий уровень межмолекулярного притяжения [26, 29]. В результате кристаллиты связаны между собой через водную плёнку, которая преимущественно и определяет механические свойства минерального матрикса в этом наномасштабе (рис. 4).

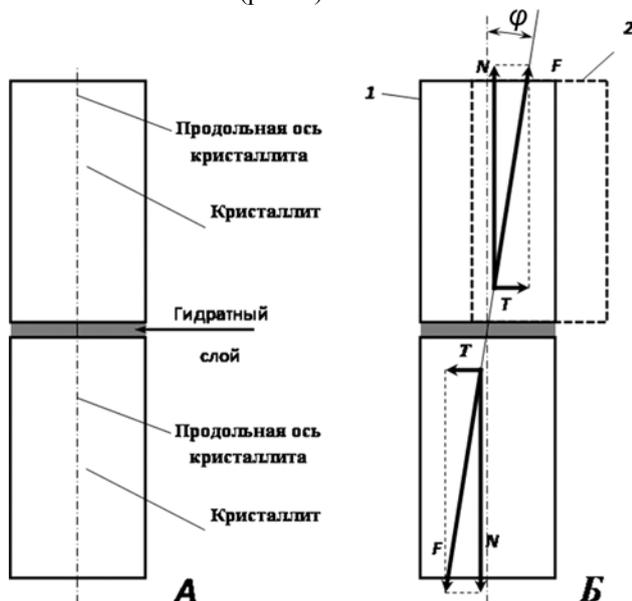


Рис. 4. Схема соединения кристаллитов и влияния на них механической нагрузки: А – исходное положение двух кристаллитов при их соединении «торец в торец» через гидратный слой; Б – схема усилий, приводящая к срезу (сдвигу) по нейтральному слою. Обозначения: F – сила, действующая на кристаллит; N – нормальная (отрывающая) проекция силы F; T – касательная (сдвигающая) проекция силы F;  $\varphi$  – угол рассогласования между продольной осью кристаллита и направлением внутреннего усилия; 1 – начальное положение кристаллита; 2 – положение кристаллита в процессе среза (сдвига) по гидратному слою (штриховая линия)

**Связи между объединениями кристаллитов** формируются в процессе их роста навстречу друг другу. Существует две возможные модели формирования по-

добных связей. Согласно первой, связь формируется, когда одно объединение кристаллитов упирается в соседнее в процессе роста и срастается с ним (рис. 5, А). Согласно второй модели, связи между соседними объединениями кристаллитов формируются в гидрофильных участках органических молекул, окружающих эти конгломераты. В результате соединения обеспечивается минеральными «стержнями», расположенными во всех направлениях («еж») (рис. 5, Б) [6]

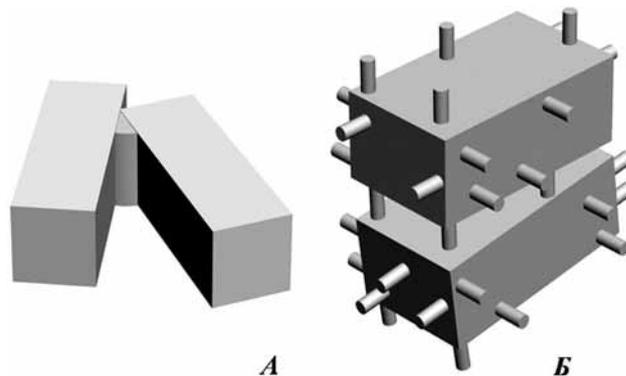


Рис. 5. Гипотетические модели соединения объединений кристаллитов [7]: А – первая модель; Б – вторая модель

В контексте настоящей работы ясно, что именно эти связи являются морфологической основой «слабого звена» и разрушаются, в первую очередь, под действием механических сил.

**Разрушение гидратных связей между кристаллитами гидроксиапатита** происходит путём их среза. Связано это с тем, что гидратный слой при механической нагрузке сопротивляется срезу значительно слабее, чем отрыву. Именно поэтому существенно выше вероятность возникновения таких критических ситуаций, при которых происходят элементарные акты повреждения в виде среза по водным прослойкам (рис. 4, Б) [13]. Риск возникновения данного типа повреждения пропорционален степени рассогласования продольных осей кристаллитов и направления механической нагрузки, а также ее величине. В этой связи важно, что иерархическая спиральная организация костных структур [15] предполагает, что при любом направлении нагрузки значительная часть кристаллитов находится в условиях, при которых угол этого рассогласования  $\varphi$  достигает 10-20°, а в отдельных случаях 40° и более (рис. 4, Б) [13]. Это особенно существенно при выполнении нестандартных локомоторных движений, когда величина нагрузки экстремально возрастает [52].

Таким образом, разрушение связей возникает в тех локусах, где угол рассогласования  $\varphi$  в данный момент времени при данном типе нагрузки максимален. В результате нарушается локальная целостность единого минерального массива и происходит уменьшение эффективной с механической точки зрения площади поперечного сечения этого локуса. Это немедленно ведёт к возрастанию в нем среднего уровня напряжений, что повышает опасность дальнейших повреждений. Кроме этого, вблизи поврежденных искривляются траектории господствующих растягивающих и сжимающих напряжений, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему увеличению угла  $\varphi$  в неповрежденных зонах, то есть критичность ситуации обостряется [13].

Разрушение связей между минеральными конгломератами в условиях локального рассогласования направления действующей силы и продольных осей конгломератов имеет свои особенности в зависимости от морфологических характеристик связи (рис. 6) [10].

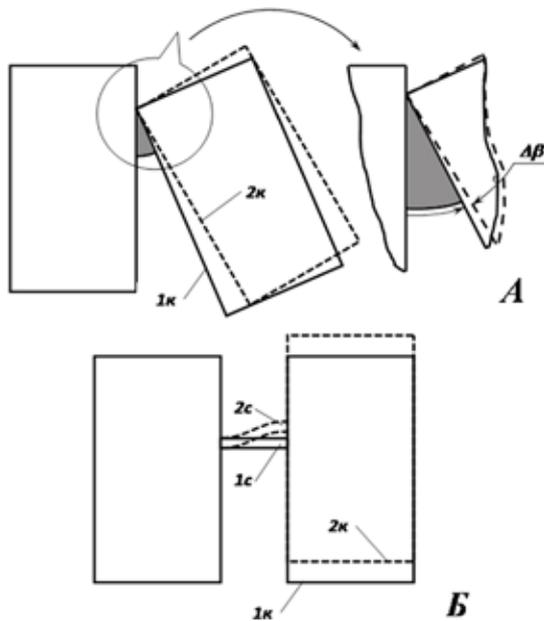


Рис. 6. Моделирование механизма разрушения элементов (перемычек), соединяющих объединения кристаллитов: А – разрушение перемычки при взаимном повороте объединений кристаллитов; Б – разрушение перемычки при взаимном сдвиге объединений кристаллитов. Обозначения: 1к и 2к – начальное и конечное положения объединения кристаллитов; 1с и 2с – начальное и конечное положения «стержнеподобного» элемента;  $\Delta\beta$  – угол поворота одного объединения кристаллитов относительно другого, вызывающего разрушение перемычки

**Первая модель.** Перемычка, сформированная в месте срастания двух объединений минералов (рис. 6, А), мешает их свободному независимому перемещению под влияние действующих сил. Они лишь несколько поворачиваются по отношению друг к другу [10]. 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. В критической для данного локуса ситуации перемычка разрушается, и объединения кристаллитов получают возможность более свободного взаимного перемещения (поворот с одновременным поступательным движением) [10].

**Вторая модель.** Под влиянием нагрузки два соседних объединения кристаллитов сдвигаются один относительно другого. При этом их масса существенно превосходит массу соединяющих их стержнеподобных элементов (рис. 6, Б). Поэтому при поступательном движении этих объединений деформацию такого стержня можно описать как деформацию балки, заделанной с двух концов, что является стандартной задачей сопротивления материалов [27]. В этих условиях она не может поворачиваться вокруг поперечной оси и изгибается. В её поперечных сечениях возникают напряжения растяжения-сжатия, существенно превышающие напряжения, появляющиеся в объединениях кристаллитов. Критичность ситуации возрастает по мере роста угла рассогласования продольных осей объединений кристаллитов и направления действующей локально силы, что повышает риск разрушения стержня [10].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе данные позволяют утверждать, что увеличение диаметра фибрилл является дополнительным фактором механического ослабления костных структур. Проведенная в настоящей работе попытка использовать при анализе данных теорию «слабого звена», разработанную В. Вейбуллом [34], позволила внести в эту теорию существенные дополнения. Это вызвано тем, что автор разработал свою концепцию для объектов неживой природы, то есть для условий, при которых абсолютное количество «слабых звеньев» в конкретном объекте величина постоянная. В условиях живой природы в процессе обмена и постоянного обновления костных структур регуляторно-метаболические сдвиги вызывают увеличение абсолютного количества «слабых звеньев». Именно это увеличение и является одной из причин экспоненциального снижения прочностных свойств костных структур, например, при старении.

Морфологической основой «слабого звена» являются связи между структурами минерального матрикса. На уровне кристаллитов – это гидратный слой, обеспечивающий их соединение, а на уровне объединений минералов – это минеральные связи между ними. Биомеханическим условием, определяющим повышение риска разрушения этих связей, является локальное

рассогласование направления действующих сил и продольных осей минеральных структур. В связи с тем, что характер нагрузки в процессе выполнения локомоторных функций в каждом локусе скелета претерпевает существенные изменения, можно утверждать, что такая морфологическая единица как «слабое звено» с биомеханических позиций является «мигрирующей». Это вызвано тем, что морфологическая основа костной ткани в каждом локусе скелета относительно неизменна, в то время как направление действующих сил в процессе выполнения локомоторных функций постоянно меняется, так же как и их величина. В результате локус, в котором наблюдается наибольшая величина рассогласования между продольными осями структур минерального матрикса и направлением действующих сил, постоянно «мигрирует» в конкретном участке костной ткани.

Разрушение «слабых звеньев» в *in vivo* условиях происходит постоянно и приводит к локальному «разрыхлению» костного матрикса и развитию диффузных повреждений. В результате уменьшаются прочностные свойства костных структур с одновременным снижением их анизотропности и повышением изотропности [11, 33]. Гистологически этот эффект проявляется диффузной окраской зоны повреждения [36, 45]

#### ЛИТЕРАТУРА

1. О физической природе жёсткости и прочности костной ткани / А.С. Аврунин, Л.К. Паршин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков // Науч.-техн. ведомости СПбГПУ. 2010. Т. 3, № 106. С. 205-210.

2. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Аболин А.Б. Взаимосвязь морфофункциональных сдвигов на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении // *Морфология*. 2006. № 3. С. 22-29.
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. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, А.Б. Аболин, И.Г. Щербак // *Морфология*. 2005. № 2. С. 78-82.
5. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Климов А.В. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механо-трансдукции // *Морфология*. 2005. № 5. С. 19-28.
6. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть I. Теоретическое обоснование / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, Л.К. Паршин, Б.Е. Мельников, И.И. Шубняков // *Травматология и ортопедия России*. 2009. № 3. С. 50-58.
7. Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новые возможности двух энергетической рентгеновской абсорбциометрии / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов // *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2008. № 2. С. 67-74.
8. Оценивает ли двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия параметры физиологического обмена минерального матрикса? / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов // *Гений ортопедии*. 2008. № 1. С. 41-49.
9. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Динамическая оценка остеоцитарного ремоделирования костной ткани при использовании неинвазивного метода // *Морфология*. 2009. Т. 135, № 2. С. 66-73.
10. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть II. Гипотетическая модель формирования и разрушения связей между объединениями кристаллитов / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, Л.К. Паршин, Б.Е. Мельников // *Травматология и ортопедия России*. 2010. № 1. С. 48-57.
11. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть III. Моделирование начального этапа развития усталостных повреждений / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, Л.К. Паршин, Б.Е. Мельников // *Травматология и ортопедия России*. 2011. № 2. С. 93-100.
12. Механизм жесткости и прочности в норме и при старении организма. Наноуровневая модель / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, Л.К. Паршин, И.И. Шубняков, Б.Е. Мельников // *Гений ортопедии*. 2008. № 3. С. 59-66.
13. Наноуровневый механизм жесткости и прочности кости / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, Л.К. Паршин, И.И. Шубняков // *Травматология и ортопедия России*. 2008. № 2. С. 77-83.
14. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околomedicalные причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу // *Гений ортопедии*. 2009. № 3. С. 5-11.
15. Иерархия спиральной организации структур скелета. Взаимосвязь структуры и функции / А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, Л.А. Паршин, Б.Е. Мельников, Д.Г. Плиев // *Морфология*. 2010. № 6. С. 69-75.
16. Ультроструктурная 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.
17. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеоартрологии / Ю.И. Денисов-Никольский, С.П. Миронов, Н.П. Омеляненко, И.В. Матвейчук. М., 2005. 207 с.
18. Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А. Структурная организация костного минерала // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1996. Т. 122, № 12. С. 687-691.
19. Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И. Особенности рельефа минерализованной поверхности лакун и канальцев в пластинчатой кости // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1993. Т. 119, № 1. С. 61-65.
20. Жилкин Б.А., Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А. Структурная организация минерального компонента пластинчатой кости и процесс его формирования // *Успехи современной биологии*. 2003. Т. 123, № 6. С. 590-598.
21. Жилкин Б.А., Денисов-Никольский Ю.И., Докторов А.А. Особенности строения пластинчатой кости позвонков человека при возрастной инволюции и остеопорозе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2003. Т. 135, № 4. С. 476-480.
22. Докторов А.А. Структурная организация минеральной фазы костной ткани // *Биомед. технологии*. 1999. Вып. 12. С. 42-52.
23. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., МОРСАР АВ, 2001. 296 с.
24. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин, И.В. Синокова, В.Е. Каземирский // *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 1999. № 4. С. 52-56.
25. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Аболин А.Б. Некоторые патогенетические аспекты взаимосвязи обмена и структуры костной ткани с диагностикой и лечением остеопороза // *Мед. академ. журнал*. 2004. № 2. С. 67-79.
26. Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости. М., 1961. 270 с.
27. Писаренко Г.С., Яковлев А.П., Матвеев В.В. Справочник по сопротивлению материалов. Киев : Наукова думка, 1975. 376 с.
28. Подрушняк Е.П. Костно-суставной аппарат. Геронтология. М., Медицина, 1978. 254 с.
29. Фридрихсберг Д.С. Курс коллоидной химии. СПб., 1995. 423 с.
30. Aho A.J. Электронномикроскопическое и гистологическое изучение заживления перелома кости у молодых и старых крыс. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани, М., Медицина, 1972, С. 52-85.
31. 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, No 3. P. 443-453.
32. Akkus O., Yeni Y.N., Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 2004. Vol. 32, No 5-6. P. 379-426.
33. Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone / M.E. Arlot, B. Burt-Pichat, J.P. Roux, D. Vashishth, M.L. Bouxsein, P.D. Delmas // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23, No 10. P. 1613-1618.
34. Bazant Z. *Scaling of Structural Strength*. Elsevier Ltd. 2 ed. 2005, 340 s.
35. Burnell J.M., Teubner E.J., Miller A.G. Normal maturational changes in bone matrix, mineral, and crystal size in the rat // *Calcif. Tissue Int.* 1980. Vol. 31, No 1. P. 13-19.
36. Burr D.B., Stafford T. Validity of the bulk-staining technique to separate artifactual from in vivo bone microdamage // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1990. No 260. P. 305-308.
37. Contribution of collagen and mineral to the elastic-plastic properties of bone / A.H. Burstein, J.M. Zika, K.G. Heiple, L. Klein // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1975. Vol. 57, No 7. P. 956-961.
38. Cameron D.A. The ultrastructure of bone. In: *The Biochemistry and Physiology of Bone*. Ed. by G.H. Bourne. New York: Academic Press, 1972. P. 191-236.
39. Chatterji S., Jeffery J.W. Changes in structure of human bone with age // *Nature*. 1968. Vol. 219, No 5153. P. 482-484.
40. Chatterji S., Wall J.C., Jeffery J.W. Age-related changes in the orientation and particle size of the mineral phase in human femoral cortical bone // *Calcif. Tissue Int.* 1981. Vol. 33, No 6. P. 657-674.
41. Currey J.D. Three analogies to explain the mechanical properties of bone // *Biorheology*. 1964. Vol. 2. P. 1-10.
42. Torsional resistance as a principal component of the structural design of long bones: comparative multivariate evidence in birds / E. de Margerie, S. Sanchez, J. Cubo, J. Castanet // *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 2005. Vol. 282, No 1. P. 49-66.
43. A new model to simulate the elastic properties of mineralized collagen fibril / F. Yuan, S.R. Stock, D.R. Haeflner, J.D. Almer, D.C. Dunand, L.C. Brinson // *Biomech. Model Mechanobiol.* 2011. Vol. 10, No 2. P. 147-160.
44. Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone / N.L. Fazzalari, M.R. Forwood, B.A. Manthey, K. Smith, P. Kolesik // *Bone*. 1998. Vol. 23, No 4. P. 373-378.
45. Frost H.M. Micropetrosis // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1960. Vol. 42-A. P. 144-150.
46. Frost H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm) // *Bone*. 1997. Vol. 20, No 5. P. 385-391.
47. Ganss B., Kim R.H., Sodek J. Bone sialoprotein // *Clin. Rev. Oral. Biol. Med.* 1999. Vol. 10, No 1. P. 79-98.
48. High-resolution AFM imaging of intact and fractured trabecular bone / T. Hassenkam, G.E. Fantner, J.A. Cutroni, J.C. Weaver, D.E. Morse, P.K. Hansma // *Bone*. 2004. Vol. 35, No 1. P. 4-10.
49. Jäger I., Fratzl P. Mineralized collagen fibrils: a mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles // *Biophys. J.* 2000. Vol. 79, No 4. P. 1737-1746.

50. Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling // *Bone*. 1991. Vol. 12, No 6. P. 391-400.
51. Melton L.J. Эпидемиология переломов. В кн.: Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. СПб., «Издательство БИНОМ» «Невский диалект», 2000. С. 249-272.
52. Skerry T.M., Lanyon L.E. Interruption of disuse by short duration walking exercise does not prevent bone loss in the sheep calcaneus // *Bone*. 1995. Vol. 16, No 2. P. 269-274.
53. Effect of collagen denaturation on the toughness of bone / X. Wang, R.A. Bank, J.M. TeKoppele, G.B. Hubbard, K.A. Athanasiou, C.M. Agrawal // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2000. No 371. P. 228-239.
54. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone / X. Wang, X. Li, X. Shen, C.M. Agrawal // *Ann. Biomed. Eng.* 2003. Vol. 31, No 11. P. 1365-1371.
55. Wang X., Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age // *Ann. Biomed. Eng.* 2004. Vol. 32, No 1. P. 123-135.
56. Rotated plywood structure of primary lamellar bone in the rat: orientations of the collagen fibril arrays / S. Weiner, T. Arad, I. Sabanay, W. Traub // *Bone*. 1997. Vol. 20, No 6. P. 509-514.
57. Weiner S., Traub W. Bone structure: from angstroms to microns // *FASEB J.* 1992. Vol. 6, No 3. P. 879-885.
58. Weiner S., Wagner H.D. The material bone: Structure-mechanical function relations // *Annual Review of Materials Science*. 1998. Vol. 28. P. 271-298.
59. Wenzel T.E., Schaffler M.B., Fyhrie D.P. In vivo trabecular microcracks in human vertebral bone // *Bone*. 1996. Vol. 19, No 2. P. 89-95.
60. Zioupos P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone // *J. Microsc.* 2001. Vol. 201. Part 2. P. 270-328.

## REFERENCES

1. O fizicheskoi prirode zhestkosti i prochnosti kostnoi tkani [To the problem of physical nature of bone tissue stiffness and strength] / A.S. Avrunin, L.K. Parshin, R.M. Tikhilov, I.I. Shubniakov // *Nauch.-tekhn. vedomosti SPbGPU*. 2010. T. 3, N 106. S. 205-210.
2. Avrunin A.S., Parshin L.K., Abolin A.B. Vzaimosviaz' morfofunktsional'nykh sdvigoov na raznykh urovniakh ierarkhicheskoi organizatsii kortikal'noi kosti pri starenii [The relationship of morphofunctional shifts at different levels of cortical bone hierarchical organization in aging] // *Morfologiya*. 2006. N 3. S. 22-29.
3. Lektsiia po osteologii. Mnogourovnevnyi kharakter struktury mineral'nogo matriksa i mekhanizmy ego formirovaniia [Lecture on osteology. The multilevel character of mineral matrix structure and the mechanisms of its formation] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, A.B. Abolin, I.G. Shcherbak // *Genij Ortop.* 2005. N 2. S. 89-94.
4. Urovni organizatsii mineral'nogo matriksa kostnoi tkani i mekhanizmy, opredeliaiushchie parametry ikh formirovaniia [The levels of organizing bone tissue mineral matrix and the mechanisms which determine their formation parameters] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, A.B. Abolin, I.G. Shcherbak // *Morfologiya*. 2005. N 2. S. 78-82.
5. Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Klimov A.V. Starenie kostnoi tkani. Teoreticheskoe obosnovanie novykh putei optimizatsii protsessa mekhanotransduksii [Bone tissue aging. Theoretical substantiation of the new ways of optimization of the process of mechanotransduction] // *Morfologiya*. 2005. N 5. S. 19-28.
6. Ierarkhicheskaia organizatsiia skeleta – faktor, reglamentiruiushchii strukturu ustalostnykh povrezhdenii. Chast' I. Teoreticheskoe obosnovanie [Hierarchical organization of skeleton – a factor regulating the structure of fatigue injuries. Part I. Theoretical substantiation] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, B.E. Mel'nikov, I.I. Shubniakov // *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*. 2009. N 3. S. 50-58.
7. Neinvazivnyi klinicheskii metod otsenki osteotsitarnogo remodelirovaniia. Novye vozmozhnosti dvukh energeticheskoi rentgenovskoi absorbttsiometrii [A non-invasive clinical method of osteocytic remodeling evaluation. The new potential of double-energy X-ray absorptiometry] / A.S. Avrunin, P.M. Tikhilov, I.I. Shubnikov, V.G. Emel'ianov // *Ortop. Travmatol. Protez.* 2008. N 2. S. 67-74.
8. Otsenivaet li dvukhenergeticheskaiia rentgenovskaiia absorbttsiometriia parametry fiziologicheskogo obmena mineral'nogo matriksa? [Does double-energy roentgen absorptiometry allow estimation of mineral matrix physiological metabolism?] / A.S. Avrunin, P.M. Tikhilov, I.I. Shubniakov, V.G. Yemeliyanov // *Genij Ortop.* 2008. N 1. S. 41-49.
9. Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubniakov I.I. Dinamicheskaiia otsenka osteotsitarnogo remodelirovaniia kostnoi tkani pri ispol'zovanii neinvazivnogo metoda [Dynamic assessment of bone tissue osteocytic remodeling when using a non-invasive method] // *Morfologiya*. 2009. T. 135, N 2. S. 66-73.
10. Ierarkhicheskaia organizatsiia skeleta – faktor, reglamentiruiushchii strukturu ustalostnykh povrezhdenii. Chast' II. Gipoteticheskaiia model' formirovaniia i razrusheniia svyazei mezhdu ob'edineniiami kristallitov [Hierarchical organization of skeleton – a factor regulating the structure of fatigue injuries. Part II. A hypothetical model of the formation and destruction of links between associations of crystallites] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, B.E. Mel'nikov // *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*. 2010. N 1. S. 48-57.
11. Ierarkhicheskaia organizatsiia skeleta – faktor, reglamentiruiushchii strukturu ustalostnykh povrezhdenii. Chast' III. Modelirovanie nachal'nogo etapa razvitiia ustalostnykh povrezhdenii [Hierarchical organization of skeleton – a factor regulating the structure of fatigue injuries. Part III. Modeling the initial stage of fatigue injury development] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, B.E. Mel'nikov // *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*. 2011. N 2. S. 93-100.
12. Mekhanizm zhestkosti i prochnosti v norme i pri starenii organizma. Nanourovnevaia model' [The mechanism of bone rigidity and strength in normal conditions and at ageing. A nanolevel model] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, I.I. Shubniakov, B.E. Melnikov // *Genij Ortop.* 2008. N 3. S. 59-66.
13. Nanourovnevnyi mekhanizm zhestkosti i prochnosti kosti [The nano-level mechanism of bone stiffness and strength] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, L.K. Parshin, I.I. Shubniakov // *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*. 2008. N 2. S. 77-83.
14. Avrunin A.S., Tikhilov R.M., Shubniakov I.I. Meditsinskie i okolomeditsinskie prichiny vysokogo vnimaniia obshchestva k probleme poteri kostnoi massy. Analiz dinamiki i struktury publikatsii po osteoporozu [Medical and paramedical causes of formation of high public attention to the problem of bone mass loss. The analysis of dynamics and structure of publications on osteoporosis] // *Genij Ortop.* 2009. N 3. S. 5-11.
15. Ierarkhiia spiral'noi organizatsii struktur skeleta. Vzaimosviaz' struktury i funktsii [The hierarchy of spiral organization of skeletal structures. Correlation of structure and function] / A.S. Avrunin, R.M. Tikhilov, I.I. Shubniakov, L.A. Parshin, B.E. Mel'nikov, D.G. Pliev // *Morfologiya*. 2010. N 6. S. 69-75.
16. Ul'trastrukturmaia organizatsiia mineral'nogo komponenta plastinchatoi kostnoi tkani u liudei zrelogo i starcheskogo vozrasta [Ultrastructural organization of the mineral component of lamellar bone tissue in mature and senile persons] / Iu.I. Denisov-Nikol'skii, B.A. Zhilkin, A.A. Doktorov, I.V. Matveichuk // *Morfologiya*. 2002. N 5. S. 79-83.
17. Aktual'nye problemy teoreticheskoi i klinicheskoi osteoartologii [Relevant problems of theoretical and clinical osteoarthology] / Iu.I. Denisov-Nikol'skii, S.P. Mironov, N.P. Omel'ianenko, I.V. Matveichuk. M., 2005. 207 s.
18. Doktorov A.A., Denisov-Nikol'skii Iu.I., Zhilkin B.A. Strukturnaia organizatsiia kostnogo mineral [Structural organization of bone mineral] // *Biul. Eksp. Biologii i Meditsiny*. 1996. T. 122, N 12. S. 687-691.
19. Doktorov A.A., Denisov-Nikol'skii Iu.I. Osobennosti rel'efa mineralizovannoi poverkhnosti lakun i kanal'tsev v plastinchatoi kosti [The relief characteristics of the mineralized surface of lacunae and tubules in lamellar bone] // *Biul. Eksp. Biologii i Meditsiny*. 1993. T. 119, N 1. S. 61-65.
20. Zhilkin B.A., Denisov-Nikol'skii Iu.I., Doktorov A.A. Strukturnaia organizatsiia mineral'nogo komponenta plastinchatoi kosti i protsess ego formirovaniia [Structural organization of the mineral component of lamellar bone, and the process of its formation] // *Uspekhi Sovremennoi Biologii*. 2003. T. 123, N 6. S. 590-598.
21. Zhilkin B.A., Denisov-Nikol'skii Iu.I., Doktorov A.A. Osobennosti stroeniia plastinchatoi kosti pozvonkov cheloveka pri vozrastnoi involutsii i osteoporozе [The features of the lamellar bone structure in human vertebrae in age-related involution and osteoporosis] // *Biul. Eksp. Biologii i Meditsiny*. 2003. T. 135, N 4. S. 476-480.
22. Doktorov A.A. Strukturnaia organizatsiia mineral'noi fazy kostnoi tkani [Structural organization of bone tissue mineral phase] // *Biomed. Tekhnologii*. 1999. Vyp. 12. S. 42-52.
23. Kornilov N.V., Avrunin A.S. Adaptatsionnye protsessy v organakh skeleta [Adaptation processes in skeletal organs]. SPb., MORSAR AV, 2001. 296 s.
24. Bioritmy obmennykh protsessov v kostnoi tkani i diagnosticheskaiia tsnennost' dvoinoi fotonnoi rentgenovskoi absorbttsiometrii [Biorhythms of metabolic processes in bone tissue, and the diagnostic value of double-photon X-ray absorptiometry] / N.V. Kornilov, A.S. Avrunin, I.V. Siniukova, V.E. Kazemirskii // *Vestn. Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*. 1999. N 4. S. 52-56.
25. Kornilov N.V., Avrunin A.S., Abolin A.B. Nekotorye patogeneticheskie aspekty vzaimosvazi obmena i struktury kostnoi tkani s diagnostikoi i lecheniem osteoporozа [Some pathogenetical aspects of the relationship of bone tissue metabolism and structure with osteoporosis diagnosis and treatment] // *Med.*

- Akadem. Zhurnal. 2004. N 2. S. 67-79.
26. N'uman U., N'uman M. Mineral'nyi obmen kosti [Bone mineral metabolism]. M., 1961. 270 s.
  27. Pisarenko G.S., Iakovlev A.P., Matveev V.V. Spravochnik po soprotivleniiu materialov [Handbook on the resistance of materials]. Kiev: Naukova dumka, 1975. 376 s.
  28. Podrushniak E.P. Kostno-sustavnoi apparat [The osteoarticular system]. Gerontologiya. M., Meditsina, 1978. 254 s.
  29. Fridrikhsberg D.S. Kurs kolloidnoi khimii [Course of Colloid Chemistry]. SPb., 1995. 423 s.
  30. Aho A.J. Elektronomikroskopicheskoe i gistologicheskoe izuchenie zazhivleniia perelomov kosti u molodykh i starykh kryss [Electron-microscopic and histologic studying bone fracture healing in young and old rats]. In: Mekhanizmy regeneratsii kostnoi tkani [Mechanisms of bone tissue regeneration]. M., Meditsina, 1972, S. 52-85.
  31. 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, No 3. P. 443-453.
  32. Akkus O., Yeni Y.N., Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective // Crit. Rev. Biomed. Eng. 2004. Vol. 32, No 5-6. P. 379-426.
  33. Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone / M.E. Arlot, B. Burt-Pichat, J.P. Roux, D. Vashishth, M.L. Bouxsein, P.D. Delmas // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23, No 10. P. 1613-1618.
  34. Bazant Z. Scaling of Structural Strength. Elsevier Ltd. 2 ed. 2005, 340 s.
  35. Burnell J.M., Teubner E.J., Miller A.G. Normal maturational changes in bone matrix, mineral, and crystal size in the rat // Calcif. Tissue Int. 1980. Vol. 31. No 1. P. 13-19.
  36. Burr D.B., Stafford T. Validity of the bulk-staining technique to separate artifactual from in vivo bone microdamage // Clin. Orthop. Relat. Res. 1990. No 260. P. 305-308.
  37. Contribution of collagen and mineral to the elastic-plastic properties of bone / A.H. Burstein, J.M. Zika, K.G. Heiple, L. Klein // J. Bone Joint Surg. Am. 1975. Vol. 57, No 7. P. 956-961.
  38. Cameron D.A. The ultrastructure of bone. In: The Biochemistry and Physiology of Bone. Ed. by G.H. Bourne. New York: Academic Press, 1972. P. 191-236.
  39. Chatterji S., Jeffery J.W. Changes in structure of human bone with age // Nature. 1968. Vol. 219, No 5153. P. 482-484.
  40. Chatterji S., Wall J.C., Jeffery J.W. Age-related changes in the orientation and particle size of the mineral phase in human femoral cortical bone // Calcif. Tissue Int. 1981. Vol. 33, No 6. P. 657-674.
  41. Currey J.D. Three analogies to explain the mechanical properties of bone // Biorheology. 1964. Vol. 2. P. 1-10.
  42. Torsional resistance as a principal component of the structural design of long bones: comparative multivariate evidence in birds / E. de Margerie, S. Sanchez, J. Cubo, J. Castanet // Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. 2005. Vol. 282. No 1. P. 49-66.
  43. A new model to simulate the elastic properties of mineralized collagen fibril / F. Yuan, S.R. Stock, D.R. Haeflner, J.D. Almer, D.C. Dunand, L.C. Brinson // Biomech. Model Mechanobiol. 2011. Vol. 10, No 2. P. 147-160.
  44. Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone / N.L. Fazzalari, M.R. Forwood, B.A. Manthey, K. Smith, P. Kolesik // Bone. 1998. Vol. 23, No 4. P. 373-378.
  45. Frost H.M. Micropetrosis // J. Bone Joint Surg. Am. 1960. Vol. 42-A. P. 144-150.
  46. Frost H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm) // Bone. 1997. Vol. 20, No 5. P. 385-391.
  47. Ganss B., Kim R.H., Sodek J. Bone sialoprotein // Clin. Rev. Oral. Biol. Med. 1999. Vol. 10, No 1. P. 79-98.
  48. High-resolution AFM imaging of intact and fractured trabecular bone / T. Hassenkam, G.E. Fantner, J.A. Cutroni, J.C. Weaver, D.E. Morse, P.K. Hansma // Bone. 2004. Vol. 35, No 1. P. 4-10.
  49. Jäger I., Fratzl P. Mineralized collagen fibrils: a mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles // Biophys. J. 2000. Vol. 79, No 4. P. 1737-1746.
  50. Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling // Bone. 1991. Vol. 12, No 6. P. 391-400.
  51. Melton L.J. Epidemiologiya perelomov [Epidemiology of fractures]. In: Osteoporoz. Etiologiya, diagnostika lechenie [Osteoporosis. Etiology, diagnosis, treatment]. SPb., «Izdatel'stvo BINOM» «Nevskii dialekt», 2000. S. 249-272.
  52. Skerry T.M., Lanyon L.E. Interruption of disuse by short duration walking exercise does not prevent bone loss in the sheep calcaneus // Bone. 1995. Vol. 16, No 2. P. 269-274.
  53. Effect of collagen denaturation on the toughness of bone / X. Wang, R.A. Bank, J.M. TeKoppele, G.B. Hubbard, K.A. Athanasiou, C.M. Agrawal // Clin. Orthop. Relat. Res. 2000. No 371. P. 228-239.
  54. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone / X. Wang, X. Li, X. Shen, C.M. Agrawal // Ann. Biomed. Eng. 2003. Vol. 31, No 11. P. 1365-1371.
  55. Wang X., Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age // Ann. Biomed. Eng. 2004. Vol. 32, No 1. P. 123-135.
  56. Rotated plywood structure of primary lamellar bone in the rat: orientations of the collagen fibril arrays / S. Weiner, T. Arad, I. Sabanay, W. Traub // Bone. 1997. Vol. 20, No 6. P. 509-514.
  57. Weiner S., Traub W. Bone structure: from angstroms to microns // FASEB J. 1992. Vol. 6, No 3. P. 879-885.
  58. Weiner S., Wagner H.D. The material bone: Structure-mechanical function relations // Annual Review of Materials Science. 1998. Vol. 28. P. 271-298.
  59. Wenzel T.E., Schaffler M.B., Fyhrie D.P. In vivo trabecular microcracks in human vertebral bone // Bone. 1996. Vol. 19, No 2. P. 89-95.
  60. Zioupos P. Accumulation of in-vivo fatigue microdamage and its relation to biomechanical properties in ageing human cortical bone // J. Microsc. 2001. Vol. 201. Part 2. P. 270-328.

Рукопись поступила 13.05.2014.

#### Сведения об авторах:

1. Аврунин Александр Самуэлевич – ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ст. н. с., д. м. н., e-mail: a\_avrunin@mail.ru.
2. Паршин Лев Константинович – Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, доцент, к. т. н., e-mail: kafedra@ksm.spbstu.ru.
3. Докторов Александр Альбертович – Научно-исследовательский центр биомедицинских технологий Государственного научного учреждения Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений Россельхозакадемии, зав. отделом морфологии, д. м. н., профессор, e-mail: doctorovaa@mail.ru.

#### About the authors

1. Avrunin Aleksandr Samuel'evich – FSBI «The Russian Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Health, St. Petersburg, a senior researcher, Doctor of Medical Sciences; e-mail: a\_avrunin@mail.ru.
2. Parshin Lev Konstantinovich – The St. Petersburg State Polytechnic University, an assistant professor, Candidate of Technical Sciences; e-mail: kafedra@ksm.spbstu.ru.
3. Doktorov Aleksandr Al'bertovich – Scientific Research Center of Biomedical Technologies of State Scientific Institution All-Russian Institute of Medicinal and Aromatic Plants (SSI ARIMAP) of Russian Agricultural Academy, Head of the Department of Morphology, Doctor of Medical Sciences, Professor; e-mail: doctorovaa@mail.ru.