

А.С. Аврунин¹, Р.М. Тихилов¹, И.И. Шубняков¹, Л.А. Паршин²,
Б.Е. Мельников² и Д.Г. Плиев¹

ИЕРАРХИЯ СПИРАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СТРУКТУР СКЕЛЕТА. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИИ

¹ Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург; ² кафедра сопротивления материалов (зав. — проф. Б.Е. Мельников), Санкт-Петербургский государственный политехнический университет

В обзоре литературы рассмотрена с позиций функционально-биологической целесообразности взаимосвязь между иерархией спиральной организации структурных элементов скелета и его механическими свойствами. Выделены следующие иерархические уровни спиральной организации структур скелета: коллагеновые цепи, коллагеновые молекулы, микрофибриллы, фибриллы, коллагеновые волокна, сеть остеонов и организация макроструктуры костей, обеспечивающая скручивающий эффект при нагрузке. Эта спиральная организация создает условия, при которых направления господствующих сил в кости обычно не совпадают с направлением продольных осей кристаллитов. В результате возникает деформация, обусловленная сдвигом между соседними кристаллитами, которую надлежит учитывать наряду с деформацией растяжения-сжатия. Эти особенности лежат в основе наноуровневого механизма, обеспечивающего механические свойства костной ткани.

Ключевые слова: скелет, кость, костная ткань, спиральная организация

Механические свойства скелета, обеспечивающие выполнение опорной функции и перемещения тела в пространстве, остаются в центре внимания остеологов, ортопедов, травматологов и других специалистов [22, 32, 51]. В числе прочего это обусловлено тем, что под влиянием ряда негативных факторов в условиях старения и развития патологических процессов механические свойства костных структур ухудшаются [29, 33, 45, 46, 52]. В основе этого ухудшения лежат ультраструктурные сдвиги. Именно их локальное накопление выше критического уровня приводит к снижению механических свойств и, как следствие, к увеличению риска перелома костей [17–20]. Примером являются разрывы цепей коллагена (денатурация молекул), возникающие при формировании остеоида [52–54].

В контексте настоящей работы подобная денатурация является одним из факторов нарушения упорядоченности иерархической организации структур скелета, в основе которой лежат спиральные молекулы коллагена и формируемые ими фибриллярные элементы. Ведущая структурно-функциональная роль этих коллагеновых элементов связана с тем, что они составляют не просто основную массу органического матрикса, но и формируют волокнистую структуру, ориентированную определенным образом к механическим нагрузкам [40, 48, 55]. Тем самым они определяют ориентацию остальных интерстициальных элементов [5]. Следовательно, рассмотрение роли иерархической организации структур скелета от

ультра- до макроуровня с биологической позиции их функциональной целесообразности является фундаментальным элементом понимания взаимосвязи структуры и функции различных составляющих скелета.

Цель настоящего обзора — рассмотреть с позиций функционально-биологической целесообразности взаимосвязь между иерархией спиральной организации структурных элементов скелета и его механическими свойствами.

В настоящее время можно выделить следующие иерархические уровни спиральной организации структур скелета:

- 1) спиральная организация коллагеновых цепей [16, 27];
- 2) спиральная организация коллагеновых молекул [16, 27, 39, 43];
- 3) спиральная организация коллагеновых микрофибрилл [12, 13, 50];
- 4) спиральная организация коллагеновых фибрилл [12, 13];
- 5) спиральная организация коллагеновых волокон [12, 13];
- 6) иерархия спиральной организации сети остеонов [30, 42, 44]: а) дрейфующий остеон; б) спирализация внешней формы остеона по его продольной оси; в) спиральная ориентация отдельных семейств остеонов на их собственных осях; г) спиральная ориентация сети остеонов по отношению к продольной оси кости;

7) макроструктурная организация формы костей, обеспечивающая скручивающий эффект при механической нагрузке [6, 14, 28].

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что структурная спирализация элементов скелета является составной частью иерархической структуры его организации¹. Поэтому проводимый ниже анализ учитывает тот факт, что костная ткань формируется двухфазно: первая фаза включает образование органического матрикса (остеоида) и вторая — его последующая минерализация [25, 26].

Спиральная организация коллагеновых цепей. Коллагеновые цепи скручиваются в левовращающую спираль с шагом 0,95 нм в отличие от α -спирали других белковых цепей (рис. 1, а). Такой большой шаг в этой цепи препятствует формированию водородных связей между ее соседними витками [16].

Спиральная организация коллагеновых молекул. Три левозакрученные коллагеновые цепи, обвивая друг друга, образуют тройную суперспираль, закрученную вправо. Водородные связи между витками соседних цепей скрепляют их подобно застежке-молнии на одежде, где каждое звено обладает минимальной прочностью, а все вместе — существенной². Шаг такой суперспирали составляет около 10 нм при толщине всего лишь 1,5 нм (см. рис. 1, б). Столь высокая плотность укладки обусловлена наличием остатков глицина, радикал которого представлен атомом водорода и поэтому легко умещается внутри, тогда как радикалы остальных аминокислот обращены наружу. Эта тройная спираль — главная отличительная черта молекулы тропоколлагена, являющейся структурной единицей всех типов волокнистых коллагеновых образований в межклеточном веществе [16, 21].

Рассмотрение трех последующих уровней организации волокнистых коллагеновых струк-

тур осуществлено ниже в одном подразделе, так как в аспекте настоящей работы принципиальные схемы их пространственной организации близки.

Спиральная организация микрофибрилл, фибрилл и коллагеновых волокон. Микрофибриллы создаются латеральной агрегацией 4–5 молекул коллагена с продольным смещением по отношению друг к другу на $1/4$ длины молекулы. В результате формируется их характерный морфологический маркер — периодическая исчерченность. Это смещение вызвано тем, что аминокислоты по длине молекулы образуют 4 примерно одинаковых участка, где преобладают либо положительные, либо отрицательные заряды. Связываясь разноименно заряженными зонами, они смещаются относительно друг друга на указанную $1/4$ длины молекулы. В результате происходит изменение характера распределения совокупного заряда вдоль длинной оси микрофибриллы, что, в свою очередь, обеспечивает избирательность адсорбции гликозаминогликанов³ [12].

Фибриллы формируются путем интеграции микрофибрилл с помощью гликозаминогликанов. Диаметр фибриллы колеблется от 20 до 400 нм. Периодичность, т.е. повторяемость одинаковых по устройству фрагментов структуры, сохраняется на протяжении всей длины фибриллы. Фибриллы окружены протеогликанами, адсорбированными на их поверхности [12, 13].

Волокна формируются путем агрегации фибрилл, контактирующих между собой за счет своих протеогликановых «оболочек», образующих «зоны контакта». Волокна имеют диаметр 0,5–20 мкм [12, 13].

Характерным признаком микрофибрилл, фибрилл и волокон является их вытянутая спиральная форма. Особенно отчетливо спиральность демонстрируется с помощью сканирующей электронной микроскопии [12, 13].

Пространственная стабилизация спиральных структур органического матрикса. Формирование органического матрикса происходит путем самосборки после внутриклеточного синтеза его компонентов и их секреции во внеклеточную среду. В процессе этой самосборки создается волокнистый каркас матрикса с характерной для костной ткани пространственной организацией. Попутно в эту структуру встраивается определенный набор различных органических макромолекул [24, 36, 49]. Результаты самосборки

¹ Эти спиральные структуры необходимо дифференцировать в соответствии с уровнями иерархической организации скелета, так как они являются их элементами. В настоящее время выделяют 7 таких уровней [3]: молекулярный, надмолекулярный — объединение органических молекул в надмолекулярные комплексы с включением в их состав минералов, тканевый — объединение надмолекулярных комплексов в костные тканевые структуры (грубоволокнистая и пластинчатая костные ткани), структурно-функциональный — объединение костных пластинок в остеоны и трабекулы, органообразующих структур — объединение остеонов и полуостеонов в кортикальный слой (компактное вещество) и губчатое вещество, органический — объединение губчатого вещества и кортикального слоя в кость как орган, суперорганический — объединение костей в единый комплекс (скелет).

² Это образное выражение о застежке-молнии принадлежит проф. И.Г. Щербаку, который использует его на лекциях для студентов при обсуждении этой проблемы.

³ По нашему мнению, такая избирательность обеспечивает пространственную спиральную ориентацию молекул гликозаминогликанов, повторяющую спиральную организацию микрофибрилл.

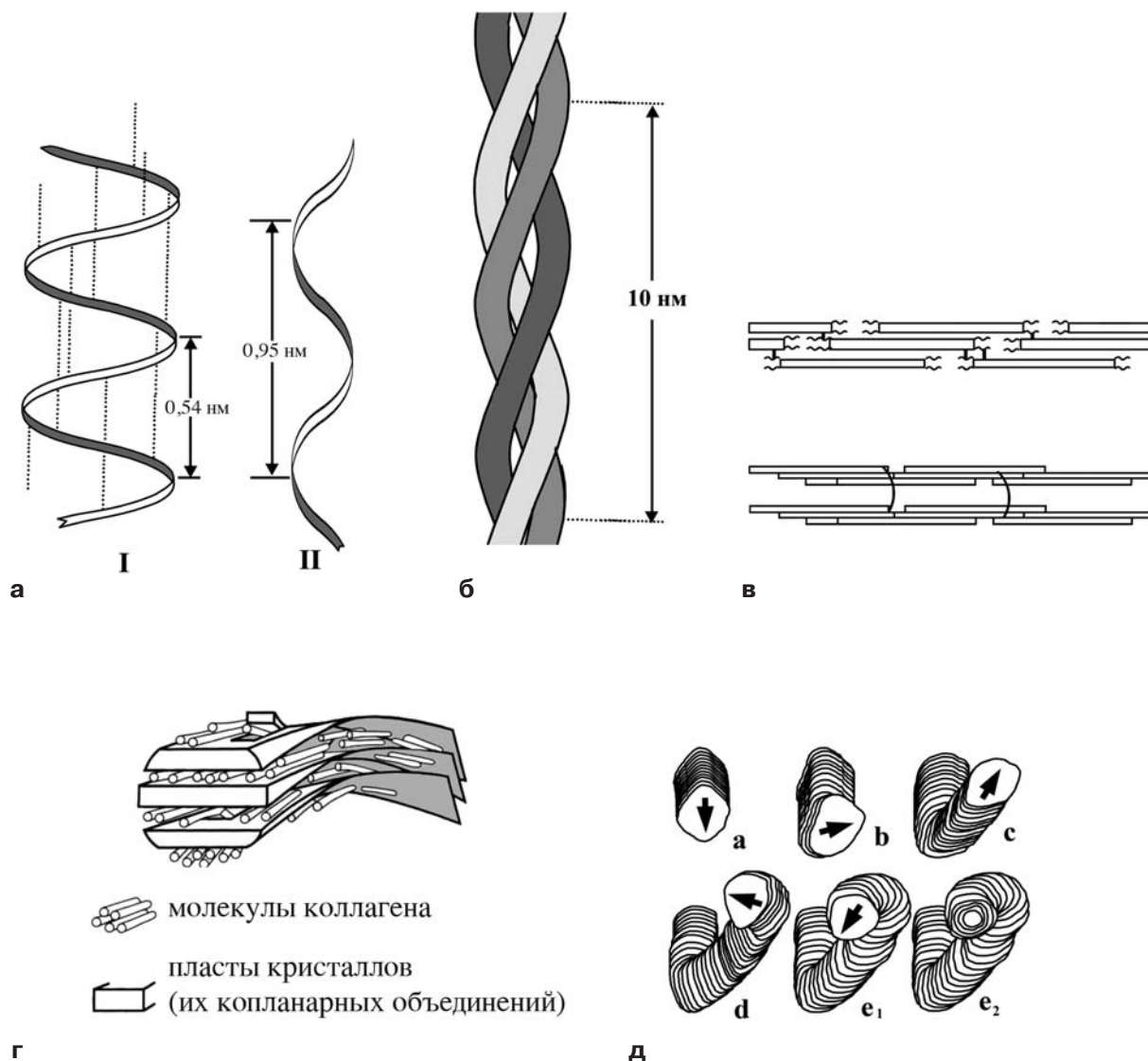


Рис. 1. Варианты спиральной организации структур и фиксации пространственной структуры коллагена по данным различных авторов.

а — I — α -спираль; II — коллагеновая спираль [16]; б — тройная суперспираль тропоколлагена [16]; в — локализация перекрестных связей коллагена в пределах микрофибрилл (вверху) и межфибриллярных связей (внизу) [38]; г — внутрифибриллярные спирально закрученные пласти кристаллитов, ориентированных под углом $8-25^\circ$ к оси фибрилл [9]; д — структурно созревающий дрейфующий остеон (верхушка). Иллюстрация строения формирующегося остеона в различных точках во времени. Буквами обозначена последовательность процесса; стрелки — направление дрейфа [44].

закрепляются межмолекулярными ковалентными сшивками [1, 2, 10, 23, 37, 38, 41].

Вариантами таких сшивок являются перекрестные связи коллагена, которые имеют существенное значение для биомеханической интеграции кости (см. рис. 1, в). Они образуются ферментативным путем при формировании альдегида из лизина телопептида или остатков гидроксизина. Незрелые кетоиминные перекрестные связи в кости возникают через конденсацию альдегида телопептида с лизином или гидроксизидином спирали. Последующее созревание поперечных связей до пиридинолина и пирола происходит в реакции кетоиминных с альдегидами телопептида [38].

Другим примером стабилизации пространственной структуры является фиксация ковалентной связью костного сиалопротеина на альфа2 цепочке коллагена внутри межфибриллярных отверстий [34]. Этот белок является основным нуклеатором процесса кристаллизации. На него приходится 8–12% общего количества неколлагеновых белков [35].

После формирования остеоида и фиксации его пространственной структуры ковалентными связями заканчивается первая фаза и начинается вторая — минерализация.

Формирование спиральных структур минерального матрикса. Спирализацию структур

минерального компонента обеспечивают 2 механизма. Первый — инициация формирования гидроксиапатита путем эпитаксии¹ на органической матрице [35] и второй — образование новых кристаллитов на ранее сформированных также путем эпитаксии [4, 11]. Пространственная ориентация этих минеральных структур обеспечивается отмеченной выше ковалентной фиксацией фосфопротеинов на коллагене. Именно это условие лежит в основе строгого пространственного детерминирования участка инициации первичного минерала по отношению к другим структурам органического матрикса. В результате возникает необходимая направленность кристаллитов по их осям с, а, b (длина, ширина, толщина). Последующие минералы растут на первичном кристаллите соответственно расположению его осей, формируя копланарное² объединение. Оси следующего, рядом расположенного минерального комплекса определяются уже пространственным расположением соседнего центра инициации. Следовательно, возможен некоторый сдвиг направления осей по отношению к предыдущему копланарному объединению. В результате формируются такие варианты структуры минерального матрикса, которые являются запрограммированным отражением специфики пространственной организации данного участка органических структур [3, 4].

Микроструктурное объединение минералов. Минералы располагаются в основном веществе внефибрилярно и внутрифибрилярно. В межфибрилярных пространствах объединения кристаллитов, прилегающие к коллагеновым фибриллам, окружают их, формируя манжетки, и контактируют с внутрифибрилярными объединениями. На отдалении от коллагеновых фибрилл кристаллиты образуют конгломераты, в которых они ориентированы в одном направлении. По отношению друг к другу эти конгломераты расположены под разными углами³. Внутрифибрилярные объединения кристаллитов

образуют ряд параллельных, спирально закрученных пластов, которые ориентированы под углом 8–25° к оси фибрилл. Отдельные объединения минералов связывают соседние пласты, обеспечивая непрерывность минерального компонента фибрилл после удаления органической составляющей [8, 9].

Спиральная организация сети остеонов, согласно результатам фундаментального исследования J. Cohen и W. H. Nakris [30], имеет многоуровневый иерархический характер. Рассмотрим последовательно каждый из этих уровней.

Дрейфующий остеон. Дрейфующий остеон [44] (первоначально названный «вальсирующий» остеон) [31] был определен как гаверсова система (остеон), в которой происходят непрерывная резорбция на одной стороне и непрерывное формирование — на другой. В результате «вальсирования» остеона сквозь кортикальный слой он становится сглаженным в одной плоскости и удлинненным поперек этой плоскости [31].

Спирализация внешней формы остеона по его продольной оси. На последовательных поперечных срезах видно, что остеоны овальные, и более длинный диаметр имеет небольшую степень вращения от среза к срезу. Трехмерная структура остеонов такова, что внешний контур имеет нерегулярную однонаправленную спирализацию [30].

Спиральная ориентация отдельных семейств остеонов на их собственных осях. Трехмерная реконструкция остеонной сети показывает перекручивание смежных остеонов вокруг друг друга. Это переплетение происходит в сегменте протяженностью 1 мм или более и в том же направлении, что и спиральная ориентация всей сети (по часовой стрелке для левой кости и против — для правой). Такое переплетение, наложенное на спирали, формирует структуру, напоминающую кабель [30, 42].

Спиральная ориентация сети остеонов по отношению к продольной оси кости. Сеть остеонов располагается спирально вокруг продольной оси кости. В бедренной кости шаг витка составляет около одной десятой части ее окружности [30].

Макроструктурная организация формы костей, обеспечивающая скручивающий эффект при механической нагрузке. Кости скелета, помимо очевидных деформаций растяжения–сжатия и изгиба, испытывают одновременно деформацию кручения [47, 48]. Возникновению крутящего момента способствует, в том числе, особая пространственная искривленность кости. Биологическая необходимость такого рода особенностей связана с биомеханикой скелета, которая заключается в следующем. Предположим идеализированный биомеханический вариант, при

¹ В 1928 г. для описания процессов формирования кристаллов и их ориентационного роста Руайе ввел термин «эпитаксия». По сути, это процесс синтеза минерала на матрице с заданными условиями. Разница между параметрами кристаллической решетки образующегося кристалла и параметрами ориентирующей матрицы не должна превышать 9% [11].

² Копланарные структуры — объединение кристаллитов «конец в конец» или «бок в бок».

³ Подобное внефибрилярное расположение конгломератов под разными углами друг к другу гипотетически можно рассматривать как фрагментарное проявление спирализации внефибрилярно расположенных межклеточных структур. Это является существенным отличием от внутрифибрилярного расположения, где они формируют непрерывные спирали.

котором кость только изгибается. В этом случае по всей ее длине сформировался бы так называемый нейтральный слой, который не удлиняется и не укорачивается, а лишь искривляется. Вблизи этого слоя деформации растяжения – сжатия близки к нулю, поэтому механосенсорные рецепторы остеоцитов в этой зоне не получают механических сигналов. В таких условиях следует ожидать резорбцию нейтрального слоя как механически бесполезного, а это, в свою очередь, приведет к резорбционному разделению кости на две части по нейтральному слою [3].

Однако в естественных условиях наложение крутящего момента обеспечивает возникновение по поперечному сечению кости касательных напряжений. Благодаря последним появляются деформации растяжения–сжатия, направленные под углом 45° к продольной оси кости. В результате механорецепторы остеоцитов получают механические сигналы, и структура кости не разрушается [3].

Функциональная биологическая целесообразность спиральной иерархической организации структур скелета. Первоначально остановимся на механизмах, обеспечивающих объединение всех кристаллитов каждой кости в единый минеральный монолит.

Наноуровневый механизм объединения минеральных структур. Размеры кристаллитов крайне малы: ширина колеблется от 7,0 до 15,8 нм, длина от 13,0 до 37,3 нм и толщина от 1,5 до 4,0 нм [4, 7]. Они соединяются «конец в конец» или «бок в бок», однако полного слияния кристаллических решеток расположенных рядом минералов не происходит. Между ними сохраняется водная пленка [4, 8, 11]. Эта гидратная оболочка, жестко сцепленная с минералами, представляет собой адсорбат на поверхности адсорбента. В этих условиях часть молекулярных слоев остаются неподвижными при внешнем механическом воздействии. Это вызвано тем, что молекулы воды, обладая существенным дипольным моментом, выстраиваются «в цепочки» под действием электрического поля краевых ионов кристаллита. Такое структурирование дополнительно стимулируется тем, что водный раствор насыщен ионами фосфата и кальция, одноименными с ионами кристаллической решетки адсорбента. В итоге структура, формирующаяся в водном растворе, имеет много общего с кристаллической решеткой и по своим механическим свойствам приближается к твердому телу. Такой вариант адсорбции приводит к увеличению плотности жидкости на 10% и более в слоях толщиной 3–5 молекулярных диаметров. Это свидетельствует о весьма высоком уровне межмолекулярного притяжения. Именно эти силы

определяют немалую прочность на растяжение, присущую данному водному слою [6, 11, 15]. Таким образом, водный раствор ионов фосфата и кальция, находящийся между кристаллитами, демонстрирует отчетливое сопротивление отрыву как собственных частиц друг от друга, так и кристаллитов и водной пленки [6].

Взаимосвязь между иерархической спиральной организацией костных структур и их механическими свойствами. Эта взаимосвязь рассматривается в разработанной ранее наноуровневой трёхфазной модели элементарного локуса костной ткани [6]. Модель позволяет объяснить, почему податливость костной ткани существенно больше податливости гидроксиапатита, составляющего основу кости. Согласно условиям функ-

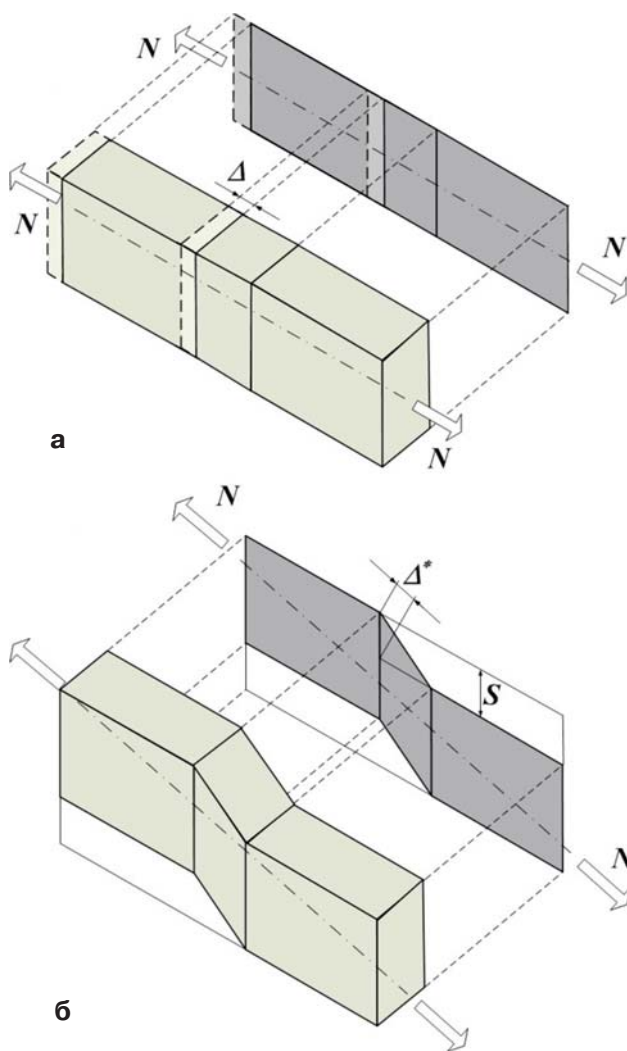


Рис. 2. Два вида деформации гидратного слоя в элементарном локусе костной ткани: а — растяжение; б — сдвиг. N — сила, господствующая в кости вблизи элементарного локуса; Δ — деформация растяжения (или сжатия) гидратного слоя; S — деформация сдвига гидратного слоя; Δ* — проекция деформации сдвига на направление силы N.

ционирования модели, иерархическая спиральная организация структур кости приводит к несовпадению направления господствующих сил в кости с направлением продольных осей кристаллитов (рис. 2). В результате указанного несовпадения, кроме продольных усилий, направленных вдоль длинной оси кристаллита, возникают поперечные силы. Это, в свою очередь приводит не только к возникновению деформаций растяжения–сжатия (Δ) гидратного слоя (см. рис. 2, а), но и к его деформации сдвигом (S) в поперечном направлении (см. рис. 2, б).

Как видно из схемы на рис. 2, б, деформация абсолютного сдвига имеет проекцию (Δ^*) на направление силы (N), господствующей в данном объеме кости. В подобных обстоятельствах эта проекция суммируется с деформацией удлинения–укорочения (Δ), увеличивая, тем самым, податливость как элементарного локуса, так и кости в целом.

Таким образом, биологический смысл иерархической спиральной организации структур скелета заключается в увеличении податливости костной ткани при физиологических нагрузках (выполнение локомоторных функций). Это, в свою очередь, оптимизирует производительность механизма конвективного движения жидкости в лакунарно-канальцевой системе. Другими словами, такая структурная организация улучшает процесс поступления питательных веществ к остеоцитам и удаления от них шлаков (оптимизация условий метаболизма костных клеток).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. и Суханов А.В. Позиционные регуляторы костной ткани — основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза. *Морфология*, 1998, т. 113, вып. 4, с. 7–12.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. и Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. СПб., Ольга, 1998.
3. Аврунин А.С., Паршин Л.К. и Аболин А.Б. Взаимосвязь морфофункциональных сдвигов на разных уровнях иерархической организации кортикальной кости при старении. *Морфология*, 2006, т. 129, вып. 3, с. 22–29.
4. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б. и Щербак И.Г. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования (аналитический обзор). *Морфология*, 2005, т. 127, вып. 2, с. 78–82.
5. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Аболин А.Б. и Щербак И.Г. Лекция по остеологии. Многоуровневый характер структуры минерального матрикса и механизмы его формирования. *Гений ортопедии*, 2005, № 2, с. 89–94.
6. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К. и др. Наноуровневый механизм жесткости и прочности кости. *Травматол. ортопед. России*, 2008, № 2, с. 77–83.
7. Данильченко С.Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор). *Вісн. СумДУ, Серія Фізика, математика, механіка*, 2007, № 2, с. 33–59.
8. Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А. и Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста. *Морфология*, 2002, т. 122, вып. 5, с. 79–83.
9. Денисов-Никольский Ю.И., Миронов С.П., Омеляненко Н.П. и Матвейчук И.В. Актуальные проблемы теоретической и клинической остеартрологии. М., ОАО «Типография „Новости“», 2005.
10. Лаврищева Г.И. и Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. М., Медицина, 1996.
11. Ньюман У. и Ньюман М. Минеральный обмен кости. М., Иностран. лит-ра, 1961.
12. Омеляненко Н.П. Костная ткань. Структурно-функциональная характеристика ее основных компонентов. Гл. 2-я. В кн.: Актуальные проблемы теоретической и клинической артрологии. М., «Типография „Новости“», 2005, с. 37–71.
13. Омеляненко Н.П., Жеребцов Я.Д. и Михайлов И.Н. Ультраструктура коллагеновых волокон и основного вещества дермы кожи человека. *Арх. анат.*, 1977, т. 72, вып. 4, с. 69–76.
14. Привес М.Г., Лысенко Н.Р. и Бушкович В.И. Анатомия человека. СПб., Гиппократ, 2002.
15. Фридрихсберг Д.С. Курс коллоидной химии. СПб., Химия, 1995.
16. Щербак И.Г. Биологическая химия. СПб., Изд-во СПбГМУ, 2005.
17. Akkus O., Adar F. and Schaffler M.B. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone. *Bone*, 2004, № 34, p. 443–453.
18. Akkus O., Knott D.F., Jepsen K.J. et al. Relationship between damage accumulation and mechanical property degradation in cortical bone: microcrack orientation is important. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2003, v. 65A, № 4, p. 482–488.
19. Akkus O., Polyakova-Akkus A., Adar F. and Schaffler M.B. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J. Bone Miner. Res.*, 2003, v. 18, № 6, p. 1012–1019.
20. Akkus O., Yeni Y.N. and Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective. *Biomed. Eng.*, 2004, v. 32, № 5–6, p. 379–425.
21. Berisio R., Vitagliano L., Mazzarella L. and Zagari A. Recent progress on collagen triple helix structure, stability and assembly. *Protein Pept. Lett.*, 2002, v. 9, № 2, p. 107–116.
22. Blank R.D., Baldini T.H., Kaufman M. et al. Spectroscopically determined collagen Pyr/deH-DHLNL cross-link ratio and crystallinity indices differ markedly in recombinant congenic mice with divergent calculated bone tissue strength. *Connect. Tiss. Res.*, 2003, v. 44, № 3–4, p. 134–142.
23. Bonucci E. and Silvestrini G. Ultrastructure of the organic matrix of embryonic avian bone after en bloc reaction with various electron-dense «stains». *Acta Anat.*, 1996, v. 156, № 1, p. 22–33.

24. Brown A., Stock G., Patel A.A. et al. Osteogenic protein-1. A review of its utility in spinal applications. *BioDrugs*, 2006, v. 20, № 4, p. 243–251.
25. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R. and Recker R. Bone biology. Part I: structure, blood supply, cells, matrix, and mineralization. *J. Bone Joint Surg.*, 1995, v. 77-A, № 8, p. 1256–1275.
26. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R. and Recker R. Bone biology. Part II: formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *J. Bone Joint Surg.* 1995, v. 77-A, № 8, p. 1276–1289.
27. Byers P.H. Collagens: building blocks at the end of the development line. *Clin. Genet.*, 2000, v. 58, № 4, p. 270–279.
28. Chamay A. and Tschantz P. Mechanical influences in bone remodeling. Experimental research on Wolff's law. *J. Biomechanics.*, 1972, v. 5, p. 173–180.
29. Chan G.K. and Duque G. Age-related bone loss: old bone, new facts. *Gerontology*, 2002, v. 48, № 2, p. 62–71.
30. Cohen J. and Hakris W. H. The three-dimensional anatomy of haversian systems. *J. Bone Joint Surg.*, 1958, v. 40-A, № 2, p. 419–434.
31. Frost H.M. Цитировано по Robling A.G. and Sam D. 1999.
32. Frost H.M. Obesity, and bone strength and mass. A tutorial based on insights from a new paradigm. *Bone*, 1997, v. 21, № 3, p. 211–214.
33. Frost H.M. New targets for the studies of biomechanical, endocrinologic, genetic and pharmaceutical effects on bones: bone's "nephron equivalents", muscle, neuromuscular physiology. *J. Musculoskeletal Res.*, 2000, v. 4, № 2, p. 67–84.
34. Fujisawa R., Nodasaka Y. and Kuboki Y. Further characterization of interaction between bone sialoprotein and collagen. *Calcif. Tiss. Int.*, 1995, v. 56, № 2, p. 140–144.
35. Gamss B., Kim R. H. and Sedek J. Bone sialoprotein. *Clin. Rev. Oral. Biol. Med.*, 1999, v. 10, № 1, p. 79–98.
36. Gordon J.A. R., Tye C.E., Sampaio A.V. et al. Bone sialoprotein expression enhances osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *Bone*, 2007, v. 41 № 3, p. 462–473.
37. Hanson D.A. and Eyre D.R. Molecular site specificity of pyridinoline and pyrrole cross-links in type I collagen of human bone. *J. Biol. Chem.*, 1996, v. 271, № 43 p. 26508–26516.
38. Knott L. and Bailey A. J. Collagen cross-links in mineralizing tissues: A review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone*, 1998, v. 22, p. 181–187.
39. Knott L., Whitehead C.C., Fleming R.H. and Bailey A. Biochemical changes in the collagenous matrix of osteoporotic avian bone. *J. Biochem.*, 1995, v. 310, p. 1045–1051.
40. Marotti G., Muglia M.A. and Palumbo C. Structure and function of lamellar bone. *Clin. Rheumatol.*, 1994, v. 13, Suppl. 1, p. 63–68.
41. McKee M.D., Addison W.N. and Kaartinen M.T. Hierarchies of extracellular matrix and mineral organization in bone of the craniofacial complex and skeleton. *Cells Tiss. Organs*, 2005, v. 181, № 3–4, p. 176–188.
42. Mohsin S., Taylor D. and Leeu T.C. Three-dimensional reconstruction of haversian systems in ovine compact bone. *Eur. J. Morphol.*, 2002, v. 40, № 5, p. 309–315.
43. Risteli J., Niemi S., Kauppi S. et al. Collagen propeptides as indicators of collagen assembly. *Acta Orthop. Scand.*, 1995, v. 66, Suppl. 266, p. 183–188.
44. Robling A.G. and Sam D. Stout morphology of the drifting osteon. *Cells Tissues Organs*, 1999, v. 164, p. 192–204.
45. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet*, 2002, v. 359, p. 1841–1850.
46. Silverman S.L., Delmas P.D., Kulkarni P.M. et al. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2004, v. 52, № 9, p. 1543–1548.
47. Skedros J.G. Osteocyte lacuna population densities in sheep, elk and horse calcanei. *Cells Tiss. Organs*, 2005, v. 181, № 3–4, p. 23–37.
48. Skedros J.G. and Hunt K.J. Does the degree of laminarity correlate with site-specific differences in collagen fibre orientation in primary bone? An evaluation in the turkey ulna diaphysis. *J. Anat.*, 2004, v. 205, № 2, p. 121–134.
49. Sodek J. and McKee M.D. Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol*, 2000, v. 24, p. 99–126.
50. Turner C.H. and Pidaparti R.M.V. The Anisotropy of osteonal bone and its ultrastructural implications. *Bone*, 1995, v. 17, № 1, p. 85–89.
51. Van der Meulen M.C.H., Jepsen K.J. and Mikic B. Understanding bone strength: size isn't everything. *Bone*, 2001, v. 29, № 2, p. 101–104.
52. Wang X., Bank R.A., TeKoppele J.M. et al. Effect of collagen denaturation on the toughness of bone. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2000, № 371, p. 228–239.
53. Wang X., Li X., Shen X. and Agrawal C.M. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone. *Ann. Biomed. Eng.*, 2003, v. 31, p. 1–7.
54. Wang X. and Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age. *Ann. Biomed. Eng.*, 2004, v. 32, № 1, p. 123–135.
55. Weiner S. and Wagner H.D. The material bone: structure-mechanical function relations. *Annu. Rev. Mater. Sci.*, 1998, v. 28, p. 271–298.

Поступила в редакцию 29.06.09
Получена после доработки 04.03.10

HIERARCHY OF SPIRAL ORGANIZATION OF SKELETAL STRUCTURES. INTERRELATIONSHIP BETWEEN STRUCTURE AND FUNCTIONS

A.S. Avrunin, R.M. Tykhilov, I.I. Shubniakov, L.A. Parshin, B.Ye. Mel'nikov and D.G. Pliev

The objective of this review is to discuss the interrelationship between hierarchy of spiral organization of the structural elements of the skeleton and its mechanical characteristics with regard to functional-biological expediency. The following hierarchic levels of spiral organization of skeletal structures are defined: collagen chains, collagen molecules, microfibrils, fibrils, collagen fibers, osteon network and organization of osseous macrostructure responsible for torsion effect in weight bearing. This spiral organization creates the conditions, under which the directions of domineering forces in the bone usually do not coincide with the direction of the longitudinal crystallite axes. It causes shifting deformity between the adjacent crystallites, which should be taken into account alongside with distraction-compression deformity. These features form the basis of nano-level mechanism responsible for mechanical characteristics of bone tissue.

Key words: *skeleton, bone, osseous tissue, spiral organization*
Russian R.R. Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg; Department of the Strength of Materials, St. Petersburg State Polytechnical University