

## ЗАВИСИМОСТЬ ОСТЕОГЕННОГО ЭФФЕКТА ОТ ХАРАКТЕРИСТИК МЕХАНИЧЕСКИХ НАГРУЗОК КОСТНЫХ СТРУКТУР

А.С. Аврунин<sup>1</sup>, А.А. Докторов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427

<sup>2</sup> ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» ФАНО России, ул. Грина, д. 7, стр. 1, Москва, Россия, 117216

### Реферат

**Цель:** на основании собственных данных и анализа литературы оценить степень остеогенности различных характеристик механических нагрузок.

Анализ литературы по теме исследования показывает, что клинического результата физических тренировок можно достичь не только путем увеличения механических нагрузок, но и при изменении количества их повторений, скорости нарастания нагрузки, частоты циклических нагрузок, длительности интервала отдыха между ними, распределения нагрузок в пространстве скелета. Представленные в работе данные позволяют обоснованно использовать изменение каждой из перечисленных характеристик для получения клинического эффекта и формировать на индивидуальной основе минимально необходимый режим тренировок, обеспечивающий максимальный лечебно-профилактический эффект у лиц с высоким риском остеопоротических переломов.

**Ключевые слова:** минеральная плотность костной ткани, физические нагрузки, остеопороз, патологические переломы.

В процессе эволюции объектов животного мира появились позвоночные, у которых мышцы, действуя на кости, соединенные между собой суставами, выполняют работу против сил гравитации, обеспечивая перемещение организма в пространстве [19, 37, 45, 46]. При этом кости испытывают существенные механические нагрузки, и для предотвращения переломов эволюционно сформировалось оптимальное соотношение массы костных структур и их прочностных свойств в каждой точке скелета [19]. Такое соотношение поддерживается по-

стоянно происходящей адаптивной реорганизацией (ремоделирование и моделирование), которую инициируют деформации сжатия, растяжения и сдвига [45, 46].

В настоящее время доминируют представления о существовании «физиологического окна», ограниченного пороговыми значениями деформаций, в пределах которого масса костной ткани не меняется (рис. 1).

При выходе величины деформаций за пределы нижнего порога начинают преобладать процессы резорбции костной ткани, а верхнего



**Рис. 1.** Характер обменных процессов в костной ткани в зависимости от уровня механической нагрузки или деформаций согласно теории механостата [26, 45, 54]

Аврунин А.С., Докторов А.А. Зависимость остеогенного эффекта от характеристик механических нагрузок костных структур. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22(2):88-100.

Аврунин Александр Самуэлевич. Ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427; e-mail: a\_avtunin@mail.ru

Рукопись поступила: 21.01.2016; принята в печать: 25.02.2016

порога – процессы синтеза. Таким образом, в физиологических условиях масса костных структур меняется соответственно уровню механических нагрузок, обеспечивая необходимый запас прочности для выполнения повседневных локомоторных функций [26, 54].

Развитие регуляторно-метаболических сдвигов, происходящих при старении организма и возникновении различных заболеваний, а также низкая механическая нагрузка на костные структуры при малоподвижном образе жизни ведут к снижению силы мышц и потере костной массы. В результате уменьшается запас прочности костных структур [38, 45, 46]. Например, разгрузка скелета в условиях невесомости сопровождается потерей костной массы у астронавтов со скоростью 1,5% в месяц. У практически здоровых лиц постельный режим в течение 11 недель приводит к снижению этого показателя в области большого вертела на 3,8%. При старении организма за десятилетие снижение массы кортикальных структур составляет около 3%, а трабекулярных – от 7 до 11% [23]. В результате уменьшается запас прочности и увеличивается риск переломов.

В последние 50 лет все больше внимания уделяется профилактике и лечению потери костной массы [1], в первую очередь, с использованием различных медикаментозных средств [14, 25]. Несмотря на это, абсолютное число низкоэнергетических переломов продолжает увеличиваться [12, 58], что свидетельствует о недостаточной лечебно-профилактической эффективности имеющихся лекарственных препаратов. Поэтому специалисты проявляют все больший интерес к использованию физических упражнений как естественному, биологически целесообразному и экономически малозатратному подходу, обеспечивающему функциональную оптимизацию не только костно-мышечного комплекса, но и других систем организма (сердечно-сосудистой и дыхательной и др.) [7, 17, 21, 30].

Детальный анализ литературы, посвященной эффективности физических упражнений у лиц, страдающих остеопорозом и остеопенией в постменопаузальном периоде, показал, что тренировки улучшают качество жизни. Эти эффекты связаны с улучшением баланса и координации физиологических функций организма, увеличением силы мышц и уменьшением времени реакции, в том числе у лиц, страдающих иными заболеваниями. Так, включение физических тренировок в комплекс лечебных мероприятий пациентов с трансплантацией сердца и использующих заместительную терапию половыми гормонами обеспечило более выраженный остеогенный эффект [23]. Это касается и

вес-несущих участков скелета: поясничных позвонков, большого вертела и шейки бедренной кости. Тем не менее, по данным G.C. Kasturi и R.A. Adler [23], многие авторы отмечают недостаточную клиническую эффективность лечебной физкультуры. Существующие разногласия относительно требуемых нагрузок, их продолжительности и интенсивности могут быть вызваны следующими причинами.

1. Величина деформаций для инициации костеобразования должна выходить за пределы верхнего порога «физиологического окна». Поскольку физические упражнения, выполняемые с лечебной и профилактической целью, в большинстве случаев используются у ослабленных пациентов и соответствуют их индивидуальным возможностям, достижение у них клинически значимого остеогенного эффекта затруднительно.

2. Повторение однотипных физических упражнений вызывает адаптацию клеток остеогенного ряда к данному типу механических сигналов. Как подчеркивают С.Н. Turner и A.G. Robling [54], инициация анаболического ответа механосенсорной системы относительно легко достигается в экспериментальных системах, но до сих пор остается неясным, как препятствовать последующему снижению активности ее функционирования.

3. Изменение регуляторно-метаболического статуса организма при старении и некоторых заболеваниях снижает чувствительность клеток остеогенного ряда к механическому сигналу [55]. Поэтому физические упражнения, вызывающие остеогенный эффект у молодых здоровых субъектов, не всегда эффективны у пожилых пациентов.

Исследования эффективности физических упражнений показали, что клинически значимый результат можно достичь не только путем увеличения механических нагрузок [52], сопровождающихся ростом напряжений-деформаций костных структур, но и за счет изменения количества их повторений [53, 57], скорости нарастания нагрузки [27, 42], частоты циклических нагрузок [61], длительности интервала отдыха между ними [11, 56]. Большое значение имеет также распределение нагрузок в каждой конкретной кости скелета [23, 39] и т.д.

Таким образом, требуется осмысление биологической роли и определение механизма реализации каждой из перечисленных характеристик. Это позволит патогенетически обоснованно формировать на индивидуальной основе режим тренировок, обеспечивающий максимальный лечебно-профилактический эффект у лиц с высоким риском возникновения переломов.

**Цель исследования** – на основании собственных данных и анализа литературы оценить выраженность остеогенного эффекта в зависимости от характеристик механической нагрузки.

### Влияние величины механических нагрузок

Влияние величины механических нагрузок наглядно показали *in vitro* С.Т. Brighton с соавторами [9], которые подвергали воздействию гидростатического давления различной величины клетки остеогенной линии. Авторы выявили положительную корреляцию между силой механического воздействия и активностью пролиферации клеток, показав, что давление 69 кПа/дюйм<sup>2</sup> инициировало процесс механотрансдукции у 54% клеток, 34,5 кПа/дюйм<sup>2</sup> – у 37% и 17,2 кПа/дюйм<sup>2</sup> – лишь у 18%. По мнению С.Т. Brighton с соавторами [9], наблюдаемый эффект обусловлен тем, что клетки находятся в разных фазах регуляторно-метаболического цикла и поэтому для ответа всех клеток величина механического сигнала должна быть существенно выше.

В контексте изложенного важно, что у птиц и животных механические нагрузки, возникающие при локомоции вызывают деформации костных структур в интервале от 474 до 3200 микродеформаций. Наименьшие зарегистрированы в лучевой кости овцы при ходьбе, а наибольшие – в большеберцовой кости галоупирующей лошади [8]. У человека в процессе нормальной ходьбы этот показатель в зоне диафиза большеберцовой кости составил 400 микродеформаций [24], а его максимальная величина при физиологической нагрузке колеблется от 1200 микродеформаций (при сжатии) до 1900 микродеформаций (при сдвиге) [10]. Даже при повышенной нагрузке, например, при ходьбе в гору и беге зигзагообразно с горы, в большеберцовой кости человека деформации сжатия и сдвига близки значениям максимального порога и составляют 2000 микродеформаций [10]. В процессе повседневной локомоторной деятельности деформации подобной величины возникают редко и составляют менее 2,8% от общего их количества [15, 18].

А.Г. Toggансе с соавторами [52] исследовали адаптивный ответ локтевой кости крысы на ежедневную осевую нагрузку в течение 9 суток и показали, что величина периостальной реакции пропорциональна величине продольных деформаций, возникающих при нагрузке в каждой точке вокруг окружности кости. При этом S.C. Cowin обращает внимание на следующий парадокс: деформации, возникающие в кости

на макроуровне, намного меньше (от 0,04% до 0,3%), чем деформации, требуемые для инициации механотрансдукции в культуре клеток остеогенной линии (от 1% до 10%) [13]. По нашему мнению, этот парадокс легко объясняется на основе результатов измерения деформаций костного матрикса вокруг лакуны остеокласта представленных D.P. Nicoletta с соавторами [29]. Авторы показали, что при макроскопических деформациях кости интенсивность в 2000 микродеформаций на микрокосмическом уровне в области лакуны они достигают величины  $\approx 30000$  микродеформаций, т.е. в зоне механосенсорных структур деформации локально могут увеличиваться более чем в 15 раз.

В то же время, несмотря на такой феномен, при старении организма эффективность физических упражнений отчетливо снижается. Согласно данным С.Н. Turner с соавторами [55], это вызвано снижением чувствительности костных клеток к механическим сигналам. Авторы исследовали влияние на остеогенез изгиба правой голени у 9-месячных и 19-месячных крыс. Нагрузку прикладывали с частотой 2 Гц в течение 18 сек (36 циклов) в день с силой 30, 40, 52 и 64 Н. Уровни формирования костной ткани оценивали в середине диафиза гистоморфометрически с использованием двойной метки. Было установлено, что у старых животных по сравнению с молодыми периостально формировалось на 41% меньше кости, а клетки в этой зоне имели более высокий порог активации механической нагрузкой. Но после того как она произошла, клетки формировали костную ткань, аналогично молодым животным. При нагрузке 64 Н относительный уровень прироста костной ткани у старых крыс был в 16 раз меньше, чем у молодых крыс. У последних механический порог формирования пластинчатой кости, рассчитанный для эндостальной поверхности кости, составил 1050 микродеформаций, а у старых – более 1700. Таким образом, костные клетки на периостальной и эндостальной поверхностях большеберцовой кости старых крыс оказались менее чувствительны к механическим стимулам.

С клинических позиций важно, что лица преклонного возраста имеют высокий риск остеопоротических переломов бедренной кости, позвоночника и дистального отдела предплечья и, как отмечают G.C. Kasturi и R.A. Adler [23], желательно, чтобы индивидуальные программы тренировок включали упражнения, инициирующие остеогенез в этих зонах. Данные упражнения должны выполняться с относительно высокой нагрузкой и умеренной скоростью, инициируя

деформации, значительно превышающие их величину в повседневной жизнедеятельности. Однако выполнение таких рекомендаций затруднительно у ослабленных больных.

### **Зависимость остеогенного ответа от количества циклов механической нагрузки**

Зависимость остеогенного ответа от количества циклов механической нагрузки доказана экспериментально [8, 28, 42, 53, 56, 57]. Так, согласно данным С.Н. Turner с соавторами [53], у крыс, получавших ежедневно один цикл механической нагрузки изгибом голени в четырех точках (вторая служила контра-латеральным контролем), инициация остеогенеза наблюдалась только на медиальной (сжатой) поверхности большеберцовой кости. Животные, получающие 4 цикла нагрузки, отметили формированием костной ткани на медиальных и переднемедиальных поверхностях. На задней поверхности в области высоких деформаций формировалась грубоволокнистая ткань, а в областях меньших деформаций она была лучше организована. В зоне нейтральной оси, где деформации изгиба – нулевые, образовывались пластинчатые структуры. У крыс, подвергнутых 12 или более циклам нагрузки в день, костная ткань была грубоволокнистой, а минимальное ее количество определялось в области нейтральной оси. Максимальный ответ иницирован 36 циклами нагрузки в день. При этом авторы подчеркивают, что формирование грубоволокнистой кости – нормальный физиологический ответ на интенсивный механический стимул [53].

Y. Umemura с соавторами [57] оценивали морфологические и механические свойства костей 5-недельных крыс-самок Fischer, выполнявших по 5, 10, 20, 40 и 100 прыжков в сутки, 5 дней в неделю в течении двух месяцев. Высота прыжка постепенно увеличивалась до 40 см. У крыс, совершавших 5 прыжков, по сравнению с группой контроля отношение веса обезжиренных сухих бедренных и большеберцовых костей к массе тела, а также их предельная нагрузка до разрушения и площадь поперечного сечения большеберцовой кости были достоверно выше. При этом авторы подчеркивают тот факт, что увеличение количества прыжков вызывает только незначительный прирост морфологических и механических показателей. Подобный феномен, по-видимому, вызван снижением чувствительности костных клеток к механическому сигналу, и этот факт важен с клинических позиций.

По данным С.Т. Rubin и L.E. Lanyon [42], для предотвращения отрицательного баланса ремоделирования, вызванного отсутствием нагрузки на левую локтевую кость (правая служила контролем) у половозрелых петухов достаточно только первых четырех циклов нагрузки, занимающих 8 сек в сутки. Близкие данные представили M.J. Read с соавторами показавшие, что для инициации формирования костного матрикса достаточно только одной серии механических стимулов в течение 100 сек [35].

Как уже было отмечено выше, старение организма заметно притупляет остеогенный эффект механических стимулов. Эти данные подтвердили С.Т. Rubin с соавторами, исследуя молодых (1 год) и старых (3 года) индеек с функционально изолированной локтевой костью [43]. Авторы использовали нагрузку, генерирующую деформации величиной 3000 микродеформаций по 300 циклов в день в течение 8 недель. Результаты исследования показали, что по сравнению с интактным контралатеральным контролем у однолетних животных площадь поперечного сечения кости увеличилась на 30,2%, тогда как у старых животных этот показатель не менялся. У молодых животных остеогенез активировался в перистальной зоне, а у старых эффект практически отсутствовал [43].

По мнению S. Srinivasan с соавторами, при старении организма подобное снижение чувствительности к механическому сигналу вызвано переходом адаптационных процессов на низкоуровневое двухпозиционное состояние (есть реакция или нет реакции) [49].

### **Влияние скорости деформаций на инициацию костеобразования**

Влияние скорости деформаций на инициацию костеобразования было прослежено W.C. de Jong с соавторами, которые провели суточный мониторинг деформаций нижней челюсти, возникающих в физиологических условиях, и показали, что 70,3% от их общего числа имели скорость в пределах от 0 до 200 микродеформаций/сек, 20,8% – от 201 до 1000 микродеформаций/сек и 8,9% – от 1001 до 10 000 микродеформаций/сек [15]. Согласно данным D.B. Vign с соавторами [10], у человека пик скорости деформаций, измеренный в большеберцовой кости во время бега, колеблется от 7000 до 20 000 микродеформаций/сек. При этом даже самая высокая скорость деформаций во время бега на короткую дистанцию и бега с горы укладывается в эти пределы.

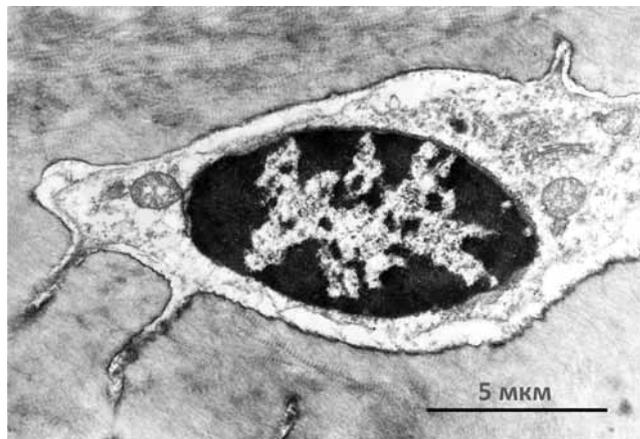
В настоящее время доказано, что высокая скорость механических нагрузок и, соответственно, деформаций костных структур лучше инициирует формирование новой кости, чем низкая [42]. Примером этого являются результаты исследования J.R. Mosley и L.E. Lanyon, которые циклически нагружали левую локтевую кость в трех группах крыс более 2 недель, индуцируя в середине диафиза компрессионные деформации -4000 микродеформаций с низкой, средней и высокой скоростями [27]. Величины скорости укладывались в пределы диапазона, зарегистрированного на исследуемом участке кости в процессе физиологических локомоций. В группе высокоскоростных деформаций остеогенный ответ был больше на 54%, чем в группе среднескоростных, которая, в свою очередь, показала на 13% больший ответ, чем группа низкоскоростных деформаций. По мнению авторов, именно скорость деформаций является главной доминантой адаптивного ответа на механическую нагрузку.

Роль скорости нагрузок подтверждается тем, что хотя бег и прыжки обеспечивают одинаковую величину нагрузки (увеличивая ее в 2–4 раза), у людей прыжки более выражено инициируют прирост костной массы, так как скорость нагрузки значительно выше при выполнении прыжков, чем при беге [23]. С клинических позиций важно, что хотя высокоимпульсные физические упражнения (прыжки) лучше стимулируют остеогенез, использовать эти упражнения в программе лечебной физкультуры у ослабленных и пожилых лиц необходимо с осторожностью, так как они могут вызвать обострение или развитие остеоартрита [56], а в ряде случаев даже привести к перелому.

Высокая чувствительность костных структур даже к незначительному изменению скорости механических деформаций связана с тем, что 95% клеток костной ткани являются остеоцитами, которые находятся в костных лакунах в составе лакунарно-канальцевой системы (ЛКС) [31]. Стенки лакун и канальцев ограничены высокоминерализованным костным матриксом, резко ограничивающим возможность поступления к остеоцитам различного рода веществ и удаления от них продуктов обмена [16, 50, 51–59] (рис. 2).

Основное количество метаболитов поступает к клеткам и удаляется конвекционным потоком жидкости, который инициируют деформации, возникшие в результате локомоторной нагрузки. При этом величина сдвига напряжения потока жидкости пропорциональна скорости изменения нагрузки, а так как этот поток движется в пространстве между стенками ЛКС и цитоплазматической мембраной остеоцитов, то чем выше сдвиг напряжения потока жидкости, тем

выше риск механической травмы клеток. Эта травма проявляется транзиторным разрушением цитоплазматической мембраны, названным «ранением клетки» [6, 32, 33, 34].



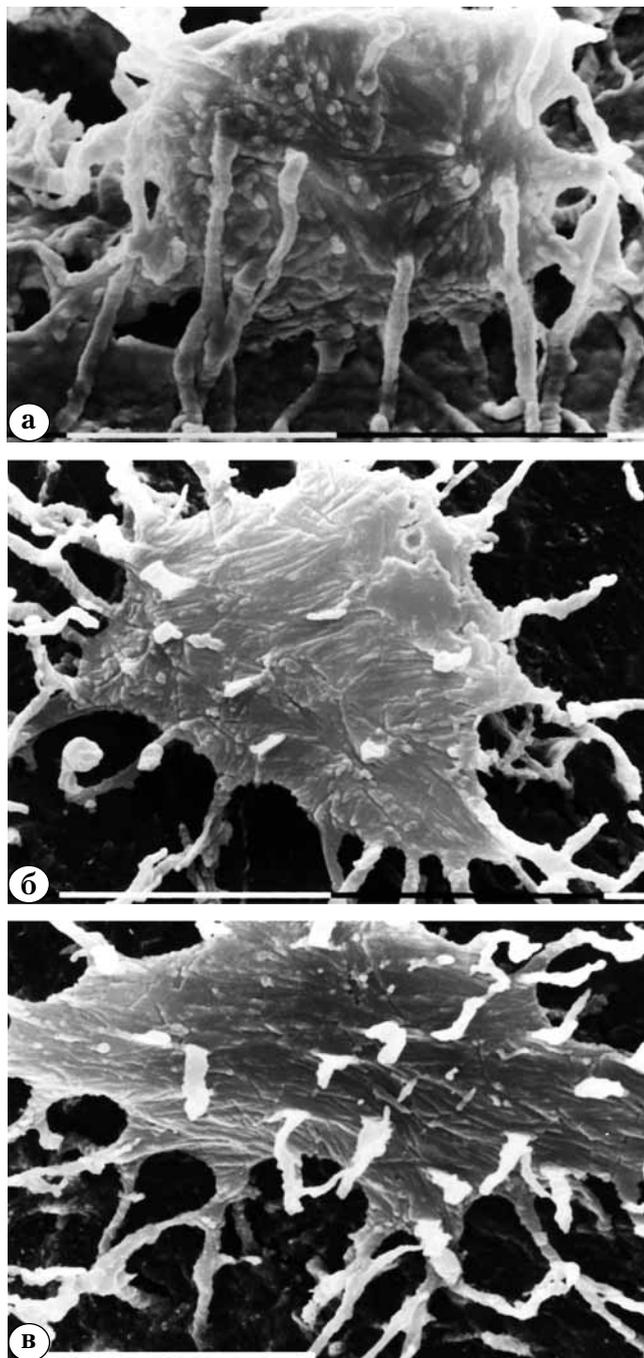
**Рис. 2.** Остеоцит в кости крысы. ТЭМ. Метка 5 мкм (собственное фото авторов)

Для предотвращения повреждения клеток в процессе эволюции возникла система механизмов функциональной адаптации, которая реализуется путем увеличения массы кости и, соответственно, снижением величины пиковых деформаций в каждой точке скелета [2, 3]. Таким образом, локомоторные действия, обеспечивающие высокую скорость нагрузки на костные структуры, более эффективно индуцируют остеогенез, даже если продолжительность такой физической активности кратковременна [11].

В этой связи необходимо учитывать, что снижение остеогенной эффективности механических нагрузок при старении организма возможно связано не только со снижением чувствительности клеток остеоцитарного ряда к механическому сигналу, но и со снижением величины сдвига напряжения потока жидкости. Это показали G.C. Goulet с соавторами, используя метод расчетного моделирования. Согласно их данным, максимальное давление жидкости в моделях лакунарно-канальцевой пористости у лиц молодого, среднего возраста и пожилых составляет 1588, 1363 и 995 кПа соответственно [20].

Подобные различия могут быть связаны с особенностями пространственной организации ЛКС. Это наглядно показали в своей работе S. Okada с соавторами, согласно которой у юных крыс чаще встречаются большие, нерегулярно организованные центральные сосудистые каналы. Лакунны имеют сферическую форму, а канальцы, исходящие из этих лакун – короткие и толстые. У взрослых животных лакунны дисковидные, количество канальцев

выше, и они имеют больше ответвлений. У старых крыс меньше сосудистых каналов, лакун и каналцев. Лакуны узкие и плоские, напоминают сливовую косточку, а каналцев меньше чем у взрослых животных. Они истончены, на протяжении ветвятся (рис. 3). Таким образом, ЛКС претерпевает существенные возрастные изменения [31].



**Рис. 3.** Микрокоррозионный препарат типичной костной лакуны у молодого (а), взрослого (б) и старого животного (в). Метка 10 мкм. СЭМ. Ув. 5000. (собственное фото авторов)

### Влияние на остеогенез частоты циклов механической нагрузки

Влияние на остеогенез частоты циклов механической нагрузки прослежено в ходе суточный мониторинга частоты деформаций нижней челюсти, проведенного W.C. de Jong и соавторами, которые выявили выраженные пики в зонах 5 Гц, 9 Гц и 13,0 Гц. По мнению авторов, физиологические нагрузки в системе жевания ограничены определенными частотами в большей степени, чем в длинных костях. Например, пик 5 Гц совпадает с частотой жевания кроликов, а деформации кости с частотой 9 Гц носят циклический характер и, по мнению авторов, вызваны физиологическим тремором мышц, который характерен для всех высших позвоночных. W.C. de Jong и соавторами отмечают у разных видов млекопитающих схожие пиковые частоты для нижней челюсти, так же как и для одинаковых длинных костей. Однако такое подобие отсутствует при сравнении этого показателя у нижней челюсти и длинных костей. По мнению авторов, в физиологических условиях, каждый тип костей имеет свои характерные пиковые частоты деформаций [15].

В контексте рассматриваемой проблемы важно, что частоты 5 и 9 Гц инициируют остеогенную реакцию костных клеток у грызунов. Так, у мышей нагрузка коленного сустава индуцирует периостальное формирование костной ткани в бедренной кости, когда она приложена с частотой 5, 10 и 15 Гц. При частоте 20 Гц реакция отсутствует [61]. Аналогичные исследования локтевой кости крысы показали, что нагрузка с частотой 1, 5, 10, 20 и 30 Гц инициирует остеогенез, но ответ может достигать плато при частоте 10 Гц и выше [60]. Согласно данным Y.F. Hsieh и С.Н. Turner, исследовавшим остеогенный эффект (гистоморфометрия с двойной меткой) нагрузки локтевой кости, приложенной с частотой 1, 5 и 10 Гц по 360 циклов в сутки в течение 2 недель, периостальное формирование кости в середине диафиза увеличилось в зависимости от дозы. Воздействие с частотой 10 Гц инициировало прирост костной ткани в 10 раз больше по сравнению с аналогичной нагрузкой, приложенной с частотой 1 Гц [22].

### Влияние на остеогенез интервалов отдыха между циклами нагрузки

Как было отмечено выше, одной из объективных причин ограниченного успеха физических тренировок как стратегии противодействия потери костной массы является быстрое насыщение механической чувствительности костных клеток. Это общий феномен в организме, так

как аналогичное снижение чувствительности клеток к длительно действующему механическому сигналу наблюдается и в других механосенсорных системах, например, слуховой и тактильной [56]. Это предполагает, что включение периода отдыха (восстановления) между циклами нагрузки или между сессиями тренировок должно оптимизировать адаптивный ответ костных структур на изменение механической окружающей среды. Анализ литературы показал, что снижение чувствительности к механической нагрузке происходит в нескольких временных масштабах соответственно временной иерархической организации организма [11, 40, 41, 44, 47, 48]. Это связано с тем, что в основе координации пространственно-временной организации ритмов функционирования различных структур организма лежит принцип, согласно которому колебания уровня их функционирования, как правило, синхронизированы по фазе с ритмом их функциональных возможностей [4]. При этом на колебания величины показателей оказывают влияние различные внутренние и внешние факторы [5], в том числе механические воздействия. Поэтому для восстановления чувствительности костных клеток к механическому сигналу требуются периоды отдыха от секунд до часов и недель [56]. Например, по данным D.V. Bitt с соавторами, короткие периоды тренировок с 4–8-часовыми периодами отдыха являются более эффективным остеогенным стимулом, чем единственная длительная сессия тренировок [11].

S. Srinivasan с соавторами исследовали индукцию формирования кости, воздействуя на большеберцовую кость крысы 100 циклами нагрузки низкой величины в течение 5 дней. Авторы выявили увеличение периостального формирования костной ткани в 1,9 раза по сравнению с контралатеральным контролем. Эта реакция увеличивалась в 15,2 раза, если каждые 10 циклов нагрузки разделяли 10 секундами отдыха [47].

A.G. Robling с соавторами нагружали большеберцовую кость крысы 36 циклами в день, 5 дней в неделю в течение 2 недель и показали, что включение 14 сек отдыха между циклами индуцировали прирост костной ткани на эндокортикальной поверхности на 67% больше по сравнению с животными, получающими непрерывную нагрузку [40]. В последующем эти авторы исследовали влияние периодов отдыха часовых диапазонов. Они подвергали правые локтевые кости взрослых крыс самок 360 ежедневным циклам нагрузки 3 дня в неделю в течение 16 недель и показали, что включение трехчасовых интервалов отдыха между каж-

дыми 90 циклами нагрузки более эффективно увеличивает биомеханические и структурные свойства кости [41].

L.K. Saxon с соавторами оценивали влияние 5–10-недельных периодов отдыха, используя осевую нагрузку правой локтевой кости самок крыс Sprague-Dawley (в возрасте 7–8 месяцев) – по 360 циклов в день с частотой 2 Гц 3 дня в неделю. В первой группе 1 нагрузка применялась 5 недель с последующим 10-недельным отдыхом; во второй группе – дважды по 5 недель, которые разделяли 5-недельным отдыхом. Животных в третьей группе нагружали непрерывно в течение 15 недель. Авторы показали, что у животных, входящих во вторую группу, прочностные свойства локтевой кости выше, чем в первой и третьей группах, причем при сравнении с третьей группой разница составила 73% [44].

Старение организма, как уже отмечено выше, существенно меняет реакцию костных структур на механическую нагрузку. S. Srinivasan с соавторами, используя неинвазивное устройство, подвергали двухнедельной механической нагрузке голени старых самок C57BL/6 линии мышей (возраст 21,5 месяца). Авторы показали, что 50 циклов нагрузки низкой величины в день (пиковые деформации 1200 микродеформаций) не влияли на скорость формирования кости у старых животных. Однако включение 10 сек отдыха между каждыми 5 циклами нагрузки достаточно для инициации и значительного увеличения периостального формирования кости (пятикратно против интактного контроля и двукратно против нагрузки низкой величины). Однако попытки дальнейшего увеличения остеогенного ответа, подвергая старый скелет удвоенной величине деформаций с включением 10-или 20-секундного отдыха были неэффективны. По мнению авторов, включение интервала отдыха между циклами нагрузки обеспечивает преодоление инерционных эффектов, связанных с конвекционным потоком интерстициальной жидкости, а также увеличивает сигнальную координацию в пределах механосенсорной сети клеток остеоцитарной линии [48].

#### **Зависимость механической компетентности скелета от распределения деформаций и характеристик механических нагрузок в его пространстве**

Каждая часть скелета имеет генетически детерминированную форму и минимальную массу, которые трансформируются под влиянием функциональной механической нагруз-

ки. Последняя, инициируя процессы адаптивного моделирования и ремоделирования, поддерживает механическую компетентность костных структур в каждой точке скелета. То есть, если конкретная зона испытывает повышенные нагрузки, происходит прирост костной массы. Если она разгружена, то начинают преобладать процессы резорбции. По мнению Т.М. Skerry, запас прочности необходим для защиты от перелома в условиях редких, случайных событий высокой нагрузки, возникающей при падениях и ударах. Поэтому для сохранения функционального потенциала опорно-двигательного аппарата необходимо при формировании индивидуального режима физических упражнений нагружать не только проблемные зоны скелета, но и проводить тренировки, обеспечивающие увеличение нагрузки всех его участков [45].

В этой связи важно, что каждый костный орган имеет свои метаболические особенности и свои пороги максимальных и минимальных деформаций. И хотя эта проблема мало изучена, имеющиеся данные очень показательны. Например, у 110-граммовых крыс в физиологических условиях максимальные функциональные деформации, зарегистрированные *in vivo* в локтевой кости, составили 1000 микродеформаций, а в костях свода черепа – только 30 микродеформаций. При этом кости свода черепа имеют запас прочности в 40 раз выше, чем кости конечностей [39]. По данным Т.М. Skerry, величина и скорость деформаций в ребрах ниже, чем в длинных костях, но выше, чем в черепе. Это предполагает, что есть некая форма позиционного механического сигнала, которая ответственна за пороговую «контрольную точку» механической нагрузки в каждом локусе скелета. Согласно гипотезе Т.М. Skerry, для каждого локуса скелета существует «участок-специфический деформационный стимул», который представляет собой комбинацию различных параметров деформаций (величина, скорость, частота и т.д.). Именно эта комбинация и определяет характер развития адаптационных процессов в каждой точке скелета путем ее моделирования и ремоделирования [45].

### Заключение

В клинической практике нельзя однозначно определить эффективность тех или иных физических упражнений. Это вызвано необходимостью учитывать и антикатаболический, и анаболический эффекты. Антикатаболический предотвращает дальнейшее падение костной массы и уменьшает риск падений, анаболический обеспечивает прирост костной массы.

Антикатаболический эффект связан с тем, что хотя низкая и средняя величина циклической нагрузки не инициирует прирост костной ткани, она достаточна для уменьшения ее потери [48]. Кроме того, подобные тренировки в любом возрасте (без верхнего возрастного предела) обеспечивают укрепление мышц и улучшение постурального контроля. В результате снижается вероятность падения пациента и возникновения перелома [23, 36].

Достичь анаболического эффекта труднее, особенно у ослабленных пациентов. Это связано с тем, что нагрузки должны превышать их обычные величины, возникающие в процессе выполнения повседневных локомоторных функций. Как отмечают G.C. Kasturi и R.A. Adler, при формировании индивидуального комплекса физических упражнений необходимо основываться на следующих 5 принципах [23]:

1. Тренировки должны быть участок-специфические, например, для предотвращения переломов позвонков необходимо включать упражнения, укрепляющие мышцы спины, а для предотвращения падений – укрепление мышц нижних конечностей.

2. Для достижения остеогенного эффекта необходима нагрузка, обеспечивающая выход за пределы верхнего порога физиологических деформаций, то есть эта нагрузка должна быть выше требуемой для оптимизации функционирования сердечно-сосудистой и мышечной систем.

3. После прекращения действия физических нагрузок происходит обратное развитие костных структур в тех зонах скелета, где эти нагрузки перестали действовать.

4. Наибольший анаболический ответ кости на физический стимул наблюдается в зонах скелета, где исходные уровни нагрузок были ниже средних.

5. Как только необходимый тренировочный уровень достигнут, дальнейшие ответы организма будут медленными и маленькой величины.

Однако эти принципы не учитывают, что анаболического (остеогенный) эффекта можно достичь не только увеличением физической нагрузки, но и изменением ее частоты, скорости, количества повторений, а также включением интервалов отдыха от нескольких секунд между отдельными упражнениями до часов и недель между их сессиями.

Изложенные в настоящей работе данные необходимо учитывать при формировании индивидуального патогенетически обоснованного, минимально необходимого режима тренировок, обеспечивающего максимальный лечебно-

профилактический эффект у лиц с высоким риском перелома. При этом ключевым аспектом формирования этой индивидуальной программы является инициация и антикатаболического, и анаболического эффектов. Упражнения, обеспечивающие анаболический эффект, должны быть участок-специфическими и иницировать остеогенез в зонах наибольшего риска перелома.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Источник финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

### Литература

1. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околomedicalные причины формирования высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. *Гений ортопедии*. 2009; (3):5-11.
2. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Часть I. Механизмы реорганизации архитектуры скелета. *Травматология и ортопедия России*. 2012; (2):105-115.
3. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Часть II. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма. *Травматология и ортопедия России*. 2013; (1):127-137.
4. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Постный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. М.: Медицина, 1985. 206 с.
5. Комаров Ф. И., Романов Ю. А., Моисеева Н. И. Хрономедицина – новое направление в медико-биологической науке и практике. В кн. Хронобиология и хрономедицина. М., 1989. 400 с.
6. Amano K., Miyake K., Borke J.L., McNeil P.L. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J Dent Res*. 2007; 86(8):769-774.
7. Bloomfield S.A. Contributions of physical activity to bone health over the lifespan. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2005; 21(1):68-76.
8. Brighton C.T., Strafford B., Gross S.B., Leatherwood D.F., Williams J.L., Pollack S.R. The proliferative and synthetic response of isolated calvarial bone cells of rats to cyclic biaxial mechanical strain. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73(3):320-331.
9. Brighton C.T., Fisher J.R.S., Levine S.E., Corsetti J.R., Reilly T., Landsman A.S., Williams J.L., Thibault L.E. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(9):1337-1347.
10. Burr D.B., Milgrom C., Fyhrie D., Forwood M., Nyska M., Finestone A., Hoshaw S., Saiag E., Simkin A. In vivo measurement of human tibial strains during vigorous activity. *Bone*. 1996. 18(5):405-410.
11. Burr D.B., Robling A.G., Turner C.H. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone*. 2002; 30(5):781-786.
12. Carpenter C.R., Stern M.E. Emergency orthogeriatric: concepts and therapeutic alternatives. *Emerg Med Clin North Am*. 2010; 28(4):927-949.
13. Cowin S.C. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002; 2(3):256-260.
14. Daroszewska A. Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine*. 2012; 22(6):162-169.
15. de Jong W.C., Koolstra J.H., Korfage J.A.M., van Ruijven L.J., Langenbach G.E.J. The daily habitual in vivo strain history of a non-weight-bearing bone. *Bone*. 2010; 46(1):196-202.
16. Dodd J.S., Raleigh J.A., Gross T.S. Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway *Am J Physiol Cell Physiol*. 1999; 277(3 Pt 1):598-602.
17. Friedlander A.L., Genant H.K., Sadowsky S., Byl N.N., Gluer C.C. A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Miner Res*. 1995; 10(4):574-585.
18. Fritton S.P., McLeod K.J., Rubin C.T. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *J Biomech*. 2000; 33(3):317-325.
19. Frost H.M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a New Paradigm). *Bone*. 1997; 20(5):385-391.
20. Goulet G.C., Cooper D.M.L., Coombe D., Zernicke R.F. Influence of cortical canal architecture on lacunocanalicular pore pressure and fluid flow. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2008; 11(4):379-387.
21. Hamilton C.J., Thomas S.G., Jamal S.A. Associations between leisure physical activity participation and cortical bone mass and geometry at the radius and tibia in a Canadian cohort of postmenopausal women. *Bone*. 2010; 46(3):774-779.
22. Hsieh Y.F., Turner C.H. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(5):918-924.
23. Kasturi G.C., Adler R.A. Osteoporosis: nonpharmacologic management. *PM R*. 2011; 3(6):562-572.
24. Lanyon L.E., Hampson W.G.J., Goodship A.E., Shah J.S.: Bone deformation recorded in vivo from strain gauges the human tibial shaft. *Acta Orthop Scand*. 1975;46(2): 256-268.
25. Marini F., Brandi M.L. Pharmacogenetics of osteoporosis: future perspectives. *Calcif Tissue Int*. 2009; 84(5):337-347.
26. Martin R.B. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*. 2000; 26(1):1-6.
27. Mosley J.R., Lanyon L.E. Strain rate as a controlling influence on adaptive modeling in response to dynamic loading of the ulna in growing male rats. *Bone*. 1998; 23(4):313-318.
28. Mosley J.R., Lanyon L.E. Growth rate rather than gender determines the size of the adaptive response of the growing skeleton to mechanical strain. *Bone*. 2002; 30(1):314-319.
29. Nicoletta D.P., Bonewald L.F., Moravits D.E., Lankford J. Measurement of microstructural strain in cortical bone. *Eur J Morphol*. 2005; 42(1-2):23-29.
30. Nordstrom P., Thorsen K., Nordstrom G., Bergstrom E., Lorentzon R. Bone mass, muscle strength, and different body constitutional parameters in adolescent boys with a low or moderate exercise level. *Bone*. 1995; 17(4):351-356.
31. Okada S., Yoshida S., Ashrafi S.H., Schraufnagel D.E. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. *Microsc Microanal*. 2002; 8(2):104-115.
32. Orellana M.F., Smith A.K., Waller J.L., DeLeon E.Jr., Borke J.L. Plasma membrane disruption in orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res*. 2002; 81(1):43-47.

33. Orellana M.F., Borke J.L., Major P.W. Cell wounding as a mechanism for mechanotransduction in orthodontic tooth movement in rats. In: Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation. Ed. by Z. Davidovitch, J. Mah. Boston, Massachusetts, USA: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 2004; 1-9.
34. Orellana-Lezcano M.F., Major P.W., McNeil P.L., Borke J.L. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2005; 8(2):106-113.
35. Pead M.J., Skerry T.M., Lanyon L.E. Direct transformation from quiescence to bone formation in the adult periosteum following a single brief period of bone loading. *J Bone Miner Res.* 1988; 3(6):647-656.
36. Pfeifer M., Sinaki M., Geusens P., Boonen S., Preisinger E., Minne H.W. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: A review. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(8):1208-1214.
37. Prendergast P.J. Mechanics applied to skeletal ontogeny and phylogeny. *Meccanica.* 2002; 37:317-334.
38. Raisz L.G., An E.S. Causes of age-related bone loss and bone fragility: an alternative view. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(11):1948-1952.
39. Rawlinson S.C.F., Mosley J.R., Suswillo R.F.L., Pitsillides A.A., Lanyon L.E. Calvarial and limb bone cells in organ and monolayer culture do not show the same early responses to dynamic mechanical strain. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(8):1225-1232.
40. Robling A.G., Burr D.B., Turner C.H. Recovery periods restore mechanosensitivity to dynamically loaded bone. *J Exp Biol.* 2001; 204(Pt 19): 3389-3399.
41. Robling A.G., Hinant F.M., Burr D.B., Turner C.H. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(8): 1545-1554.
42. Rubin C.T., Lanyon L.E. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66(3):397-402.
43. Rubin C.T., Bain S.D., McLeod K.J. Suppression of the osteogenic response in the aging skeleton. *Calcif Tissue Int.* 1992; 50(4):306-313.
44. Saxon L.K., Robling A.G., Alam I., Turner C.H. Mechanosensitivity of the rat skeleton decreases after a long period of loading, but is improved with time off. *Bone.* 2005; 36(3):454-464.
45. Skerry T.M. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006; 6(2):122-127.
46. Skerry T.M. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473(2):117-123.
47. Srinivasan S., Weimer D.A., Agans S.C., Bain S.D., Gross T.S. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(9):1613-1620.
48. Srinivasan S., Agans S.C., King K.A., Moy N.Y., Poliachik S.L., Gross T.S. Enabling bone formation in the aged skeleton via rest-inserted mechanical loading. *Bone.* 2003; 33(6):946-955.
49. Srinivasan S., Ausk B.J., Prasad J., Threet D., Bain S.D., Richardson T.S., Gross T.S. Rescuing loading induced bone formation at senescence. *PLoS Comput Biol.* 2010; 6(9): e1000924.
50. Tami A.E., Nasser P., Verborgt O., Schaffler M.B., Knothe Tate M.L. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(11):2030-2037.
51. 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; 40(6):577-590.
52. Torrance A.G., Mosley J.R., Suswillo R.F., Lanyon L.E. Noninvasive loading of the rat ulna in vivo induces a strain-related modeling response uncomplicated by trauma or periosteal pressure. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54(3):241-247.
53. Turner C.H., Akhter M.P., Raab D.M., Kimmel D.B., Recker R.R. A noninvasive, in vivo model for studying strain adaptive bone modeling. *Bone.* 1991; 12(2):73-79.
54. Turner C.H. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. *Bone.* 1991; 12(3):203-217.
55. Turner C.H., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(10):1544-1549.
56. Turner C.H., Robling A.G. Exercise as an anabolic stimulus for bone. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(21):2629-2641.
57. Umemura Y., Ishiko T., Yamauchi T., Kurono M., Mashiko S. Five jumps per day increase bone mass and breaking force in rats. *J Bone Miner Res.* 1997; 12(9):1480-1485.
58. Vanness D.J., Tosteson A.N.A. Estimating the opportunity costs of osteoporosis in the united states. *Topics Geriatric Rehabilitation.* 2005; 21(1):4-16.
59. Wang L., Ciani C., Doty S.B., Fritton S.P. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone.* 2004; 34(3):499-509.
60. Warden S.J., Turner C.H. Mechanotransduction in cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5–10 Hz. *Bone.* 2004; 34(2):261-270.
61. Zhang P., Su M., Tanaka S.M., Yokota H. Knee loading stimulates cortical bone formation in murine femurs. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006; 7:73.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аврунин Александр Самуэлевич – д-р мед. наук старший научный сотрудник ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Докторов Александр Альбертович – д-р мед. наук профессор заведующий отделом морфологии ФГБНУ «Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» ФАНО России

## DEPENDENCY OF OSTEOGENIC EFFECTS ON CHARACTERISTICS OF MECHANICAL LOAD APPLIED TO OSSEOUS STRUCTURES

A.S. Avrunin<sup>1</sup>, A.A. Doktorov<sup>2</sup><sup>1</sup> Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427<sup>2</sup> All-Russian Research Institute on Medicinal and Aromatic Plants, ul. Grina, 7, str. 1, Moscow, Russia, 117216**Abstract**

Purpose of the study: to evaluate osteogenic rate of various characteristics of mechanical loading based on the authors' data as well as literature analysis.

Literature analysis proved that clinical outcome of physical training can be achieved not only by increasing the mechanical load but also by altering number of load iterations, rate of load acceleration, frequency of cyclic load, rest interval, distribution of load across the skeleton. Presented data provides a reasonable basis to apply alterations of all above-mentioned load characteristics to obtain clinical effect and customize every single baseline exercise plan to gain a maximum treatment and preventive effect in individuals with high risk of osteoporotic fractures.

**Keywords:** bone mineral density, physical activity, osteoporosis, pathological fractures.

**Competing interests:** the authors declare that they have no competing interests.

**Funding:** the authors have no support or funding to report.

**References**

- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shoubniakov II. [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]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopedics]. 2009; (3):5-11. (in Russ.)
- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Parshin LK, Melnikov BE. [Critical analysis of the mechanostat theory. Part I. Reorganization mechanisms of skeletal architecture]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2012; (2):105-115. (in Russ.)
- Avrunin AS, Parshin LK, Melnikov BE. [Critical analysis of mechanostat theory. Part II. Stability of mechano-metabolic skeleton environment and homeostatic parameters of calcium in organism]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2013; (1):127-137. (in Russ.)
- Deryapa NR, Moshkin MP, Postnyy VS. Problemy meditsinskoy bioritmologii. [Problems of medical biorhythmology]. M.: Meditsina, 1985. 206 s. (in Russ.)
- Komarov FI, Romanov YuA, Moiseyeva NI. [Chronomedicine – a new trend in biomedical science and practice] V kn.: Chronobiologiya i chronomeditsina. [Chronobiology and chronomedicine.] M., 1989. 400 s. (in Russ.)
- Amano K, Miyake K, Borke JL, McNeil PL. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J Dent Res*. 2007; 86(8):769-774.
- Bloomfield SA. Contributions of physical activity to bone health over the lifespan. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2005; 21(1):68-76.
- Brighton CT, Strafford B, Gross SB, Leatherwood DF, Williams JL, Pollack SR. The proliferative and synthetic response of isolated calvarial bone cells of rats to cyclic biaxial mechanical strain. *J Bone Joint Surg Am*. 1991; 73(3):320-331.
- Brighton CT, Fisher JRS, Levine SE, Corsetti JR, Reilly T, Landsman AS, Williams JL, Thibault LE. The biochemical pathway mediating the proliferative response of bone cells to a mechanical stimulus. *J Bone Joint Surg Am*. 1996; 78(9):1337-1347.
- Burr DB, Milgrom C, Fyhrie D, Forwood M, Nyska M, Finestone A, Hoshaw S, Saiag E, Simkin A. In vivo measurement of human tibial strains during vigorous activity. *Bone*. 1996. 18(5):405-410.
- Burr DB, Robling AG, Turner CH. Effects of biomechanical stress on bones in animals. *Bone*. 2002; 30(5):781-786.
- Carpenter CR, Stern ME. Emergency orthogeriatric: concepts and therapeutic alternatives. *Emerg Med Clin North Am*. 2010; 28(4):927-949.
- Cowin SC. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2002; 2(3):256-260.
- Daroszewska A. Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update. *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine*. 2012; 22(6):162-169.
- de Jong WC, Koolstra JH, Korfage JAM, van Ruijven LJ, Langenbach GEJ. The daily habitual in vivo strain history of a non-weight-bearing bone. *Bone*. 2010; 46(1):196-202.
- Dodd JS, Raleigh JA, Gross TS. Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway *Am J Physiol Cell Physiol*. 1999; 277(3 Pt 1):598-602.

**Cite as:** Avrunin AS, Doktorov AA. [Dependency of osteogenic effects on characteristics of mechanical load applied to osseous structures]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2016; 22(2): 88-100. (in Russ.)

✉ Avrunin Alexandr S. Ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427; e-mail: a\_avrunin@mail.ru

1 Received: 21.01.2016; Accepted for publication: 25.02.2016

17. Friedlander AL, Genant HK, Sadowsky S, Byl NN, Gluer CC. A two-year program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(4):574-585.
18. Fritton SP, McLeod KJ, Rubin CT. Quantifying the strain history of bone: spatial uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *J Biomech.* 2000; 33(3):317-325.
19. Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a New Paradigm). *Bone.* 1997; 20(5):385-391.
20. Goulet GC, Cooper DML, Coombe D, Zernicke RF. Influence of cortical canal architecture on lacunocanalicular pore pressure and fluid flow. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2008; 11(4):379-387.
21. Hamilton CJ, Thomas SG, Jamal SA. Associations between leisure physical activity participation and cortical bone mass and geometry at the radius and tibia in a Canadian cohort of postmenopausal women. *Bone.* 2010; 46(3):774-779.
22. Hsieh YF, Turner CH. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(5):918-924.
23. Kasturi GC, Adler RA. Osteoporosis: nonpharmacologic management. *PM R.* 2011; 3(6):562-572.
24. Lanyon LE, Hampson WGJ, Goodship AE, Shah JS. Bone deformation recorded in vivo from strain gauges the human tibial shaft. *Acta Orthop Scand.* 1975;46(2): 256-268.
25. Marini F, Brandi ML. Pharmacogenetics of osteoporosis: future perspectives. *Calcif Tissue Int.* 2009; 84(5):337-347.
26. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone.* 2000; 26(1):1-6.
27. Mosley JR, Lanyon LE. Strain rate as a controlling influence on adaptive modeling in response to dynamic loading of the ulna in growing male rats. *Bone.* 1998; 23(4):313-318.
28. Mosley JR, Lanyon LE. Growth rate rather than gender determines the size of the adaptive response of the growing skeleton to mechanical strain. *Bone.* 2002; 30(1): 314-319.
29. Nicoletta DP, Bonewald LF, Moravits DE, Lankford J. Measurement of microstructural strain in cortical bone. *Eur J Morphol.* 2005; 42(1-2):23-29.
30. Nordstrom P, Thorsen K, Nordstrom G, Bergstrom E, Lorentzon R. Bone mass, muscle strength, and different body constitutional parameters in adolescent boys with a low or moderate exercise level. *Bone.* 1995; 17(4):351-356.
31. Okada S, Yoshida S, Ashrafi SH, Schraufnagel DE. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages. *Microsc Microanal.* 2002; 8(2):104-115.
32. Orellana MF, Smith AK, Waller JL, DeLeon EJr, Borke JL. Plasma membrane disruption in orthodontic tooth movement in rats. *J Dent Res.* 2002; 81(1):43-47.
33. Orellana MF, Borke JL, Major PW. Cell wounding as a mechanism for mechanotransduction in orthodontic tooth movement in rats. In: Biological mechanisms of tooth movement and craniofacial adaptation. Ed. by Z. Davidovitch, J. Mah. Boston, Massachusetts, USA: Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 2004; 1-9.
34. Orellana-Lezcano M.F., Major P.W., McNeil P.L., Borke J.L. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2005; 8(2):106-113.
35. Pead MJ, Skerry TM, Lanyon LE. Direct transformation from quiescence to bone formation in the adult periosteum following a single brief period of bone loading. *J Bone Miner Res.* 1988; 3(6):647-656.
36. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: A review. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(8):1208-1214.
37. Prendergast PJ. Mechanics applied to skeletal ontogeny and phylogeny. *Meccanica.* 2002; 37:317-334.
38. Raisz LG, An ES. Causes of age-related bone loss and bone fragility: an alternative view. *J Bone Miner Res.* 2001; 16(11):1948-1952.
39. Rawlinson SCF, Mosley JR, Suswillo RFL, Pitsillides AA, Lanyon LE. Calvarial and limb bone cells in organ and monolayer culture do not show the same early responses to dynamic mechanical strain. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(8):1225-1232.
40. Robling AG, Burr DB, Turner CH. Recovery periods restore mechanosensitivity to dynamically loaded bone. *J Exp Biol.* 2001; 204(Pt 19): 3389-3399.
41. Robling AG, Hinant FM, Burr DB, Turner CH. Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(8):1545-1554.
42. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66(3):397-402.
43. Rubin CT, Bain SD, McLeod KJ. Suppression of the osteogenic response in the aging skeleton. *Calcif Tissue Int.* 1992; 50(4):306-313.
44. Saxon LK, Robling AG, Alam I, Turner CH. Mechanosensitivity of the rat skeleton decreases after a long period of loading, but is improved with time off. *Bone.* 2005; 36(3):454-464.
45. Skerry TM. One mechanostat or many? Modifications of the site-specific response of bone to mechanical loading by nature and nurture. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006; 6(2):122-127.
46. Skerry TM. The response of bone to mechanical loading and disuse: Fundamental principles and influences on osteoblast/osteocyte homeostasis. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 473(2):117-123.
47. Srinivasan S, Weimer DA, Agans SC, Bain SD, Gross TS. Low-magnitude mechanical loading becomes osteogenic when rest is inserted between each load cycle. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(9):1613-1620.
48. Srinivasan S, Agans SC, King KA, Moy NY, Poliachik SL, Gross TS. Enabling bone formation in the aged skeleton via rest-inserted mechanical loading. *Bone.* 2003; 33(6):946-955.
49. Srinivasan S, Ausk BJ, Prasad J, Threet D, Bain SD, Richardson TS, Gross TS. Rescuing loading induced bone formation at senescence. *PLoS Comput Biol.* 2010; 6(9): e1000924.
50. Tami AE, Nasser P, Verborgt O., Schaffler MB, Knothe Tate ML. The role of interstitial fluid flow in the remodeling response to fatigue loading. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(11):2030-2037.
51. Tami AE, Schaffler MB, Knothe Tate M.L. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. *Biorheology.* 2003; 40(6):577-590.
52. Torrance AG, Mosley JR, Suswillo RE, Lanyon LE. Noninvasive loading of the rat ulna in vivo induces a strain-related modeling response uncomplicated by trauma or periosteal pressure. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54(3):241-247.
53. Turner CH, Akhter MP, Raab DM, Kimmel DB, Recker RR. A noninvasive, in vivo model for studying strain adaptive bone modeling. *Bone.* 1991; 12(2):73-79.

- 
54. Turner CH. Homeostatic control of bone structure: an application feedback theory. *Bone*. 1991; 12(3): 203-217.
55. Turner CH, Takano Y, Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Miner Res*. 1995; 10(10):1544-1549.
56. Turner CH, Robling AG. Exercise as an anabolic stimulus for bone. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(21):2629-2641.
57. Umemura Y, Ishiko T, Yamauchi T, Kurono M, Mashiko S. Five jumps per day increase bone mass and breaking force in rats. *J Bone Miner Res*. 1997; 12(9): 1480-1485.
58. Vanness DJ, Tosteson ANA. Estimating the opportunity costs of osteoporosis in the united states. *Topics Geriatric Rehabilitation*. 2005; 21(1):4-16.
59. Wang L, Ciani C, Doty SB, Fritton SP. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone*. 2004; 34(3):499-509.
60. Warden SJ, Turner CH. Mechanotransduction in cortical bone is most efficient at loading frequencies of 5–10 Hz. *Bone*. 2004; 34(2):261-270.
61. Zhang P, Su M, Tanaka SM, Yokota H. Knee loading stimulates cortical bone formation in murine femurs. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006; 7:73.
- 

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Avrumin Alexandr S.* – senior researcher, the scientific department of the diagnosis and treatment of musculoskeletal system diseases and injuries, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

*Doctorov Alexandr A.* – professor, the head of morphology department, All-Russian Research Institute on Medicinal and Aromatic Plant