

## БИОЛОГИЧЕСКИ ЦЕЛЕСООБРАЗНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОТЕРИ КОСТНОЙ МАССЫ

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», ул. Грина, д. 7, стр. 1, Москва, Россия, 117216

### Реферат

**Цель** – на основании анализа литературы определить биологически целесообразные элементы комплексного подхода к профилактике и лечению потери костной массы.

В настоящее время существует два взгляда на проблему профилактики и лечения потери костной массы. Согласно одному из них, основополагающим является использование фармацевтических препаратов, а роль физических упражнений рассматривается как вспомогательная. Согласно представителям второй школы, лечебная и профилактическая роль физических упражнений в поддержании и развитии структурно-функциональных возможностей скелетно-мышечной системы является основополагающей. Этот подход соответствует сформировавшейся в процессе эволюции биологической модели, в которой мышцы, воздействуя на рычаги-кости связанными между собой суставами, обеспечивают перемещения тела в пространстве гравитационного поля. В настоящей работе представлено патогенетическое обоснование комплексного подхода к профилактике и лечению потери костной массы. В его основе лежат физические упражнения, а дополнительное использование медикаментозных средств должно быть направлено на оптимизацию регулирующей функции костных клеток, в первую очередь остеоцитов, которые обеспечивают адаптивную реорганизацию костных структур.

**Ключевые слова:** потеря костной массы, физические тренировки.

На современном этапе развития клинической остеологии существуют определенные трудности диагностики, профилактики и лечения потери костной массы [9, 10]. Это связано с тем, что:

1) такая потеря является результатом развития двух различных процессов, остеопороза и остеомалации, которые полиэтиологичны, и каждый этиологический элемент вносит свои патогенетические и клинические особенности в развитие патологии скелета [2, 9, 10];

2) часть больных, страдающих остеомалацией, проходят под маской остеопороза, и именно у этих пациентов наблюдается быстрый положительный эффект на терапию антиостеопоротическими препаратами с дополнением витамина Д, а использование антиостеопоротических препаратов при лечении таких пациентов не всегда оправдано [48, 52];

3) после внедрения в середине 80-х годов прошлого столетия для диагностики остеопороза двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) интерес к дифференциальной диагностике его с остеомалацией снизился

[2, 9, 10], что привело к росту диагностических ошибок. Кроме того, как отмечают J.A. Kanis с соавторами [52], в последнее десятилетие признано некорректным использование ДЭРА для диагностики остеопороза у пожилых лиц (наибольшая популяция, подверженная потере костной массы) в связи развитием у них остеомалации, вызываемой неполноценным питанием;

4) дифференциальная диагностика остеопороза и остеомалации возможна только на основе морфологических исследований [50], которые инвазивны, требуют использования специальных гистологических технологий и поэтому проводятся редко и только при тяжелой патологии.

Учитывая этот факт, а также то, что в подавляющем большинстве случаев морфологическая верификация диагноза отсутствует [9, 10], в настоящей работе в дальнейшем вместо терминов «остеопороз» и «остеомалация» будет использоваться термин «синдром морфологически недифференцированного снижения костной массы» (СМНСКМ), распространенность которого во всем мире постоянно нарастает

Аврунин А.С., Докторов А.А. Биологически целесообразные пути профилактики и лечения потери костной массы *Травматология и ортопедия России*. 2015; (4):131-143.

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

Рукопись поступила: 04.06.2015; принята в печать: 06.07.2015

соответственно увеличению числа случаев остеопороза и остеопении [49, 58, 67, 84].

**Цель** – на основании анализа литературы определить биологически целесообразные элементы комплексного подхода к профилактике и лечению потери костной массы.

### **Биологические и клинические аспекты СМНСКМ**

В настоящее время подавляющее большинство специалистов рассматривает потерю костной массы как показатель нарушения эволюционно заложенных механических функций скелета [16, 49, 62], обеспечивающих локомоторную функцию [75]. Выполнение этой функций базируется на биологически целесообразном соотношении прочностных свойств костных структур и их массы в каждой точке скелета. Однако развитие СМНСКМ, происходящее в результате старения организма [48, 57], возникновения заболеваний [76] и нарушений питания [61], меняет это соотношение, что проявляется ростом числа переломов [1, 2, 5, 37, 58]. Профилактика последних [19, 28, 37] проводится преимущественно на основе фармацевтических методов [23, 27, 30]. При этом используемые лекарства, с одной стороны, часто недостаточно эффективны, а с другой, вызывают у значительной доли пациентов нежелательные эффекты. Поэтому медицинская общественность все большее внимание уделяет физическим тренировкам как естественной нефармакологической процедуре, обеспечивающей профилактику и лечение потери костной массы [27, 53]. Однако использование данного лечебного подхода в клинической практике также не дает однозначно положительных результатов [53, 54]. Одна из причин этого – изменение чувствительности костных клеток к механическим сигналам в результате различных сдвигов в каскаде механотрансдукции.

**Сдвиги в каскаде механотрансдукции** – важнейший элемент патогенеза СМНСКМ [21, 43, 46, 52, 55]. Они возникают в результате:

- 1) снижения механических нагрузок ниже физиологического уровня [24, 45, 76, 79];
- 2) изменения образа жизни, например, работа в космосе [22, 39];
- 3) старения организма [35, 57, 63, 85];

4) регуляторно-метаболических отклонений [15, 31].

В настоящее время доминирует представление, что лежащие в основе СМНСКМ сдвиги в процессе механотрансдукции являются патологией. Они вызваны снижением чувствительности костных клеток к механическому сигналу в связи с изменением величины механосенсорных порогов [18, 21, 42, 80], а также отклонениями в спектре регуляторов, задействованных в каскаде механотрансдукции [15, 63]. Однако необходимо учитывать тот факт, что потеря костной массы – высоко воспроизводимый и распространенный в природе феномен. Он обеспечивается механизмами адаптационной реорганизации скелета (моделирование и ремоделирование) [61, 80]. Это позволило выдвинуть гипотезу, что феномен потери костной массы биологически целесообразен и возник в результате эволюционного развития позвоночных [8]. Он неразрывно связан с деятельностью мышц, так как механические сигналы, инициирующие процессы адаптивной реорганизации костных структур (ремоделирование и моделирование), возникают при деформациях\* костных структур, вызванных мышечными сокращениями. Поэтому первоначально рассмотрим роль этих деформаций в жизнедеятельности костной ткани скелета.

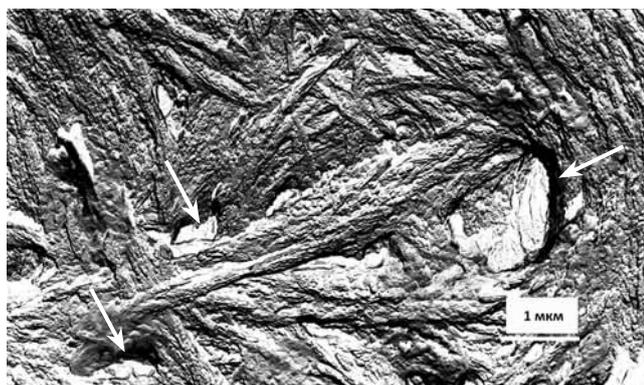
### **Связь механических сигналов, вызванных деформациями, с пространственной реорганизацией костных структур**

По нашему мнению, высокая чувствительность костных структур даже к незначительному изменению характера механических деформаций связана с тем, что 95% клеток костной ткани (остеоцитов) инкорпорировано в пространство лакунарно-канальцевой системы (ЛКС) [65], стенки которой ограничены минерализованной тканью, существенно снижающей возможности поступления к остеоцитам различного рода веществ и удаления от них продуктов обмена [36, 77, 83] (рис. 1). Однако несмотря на это, принципиальная пространственная организация ЛКС кости сохраняется в процессе эволюции уже более 80 млн лет [29] и позволяет позвоночным в конкретных условиях оптимизировать выполнение локомоторных

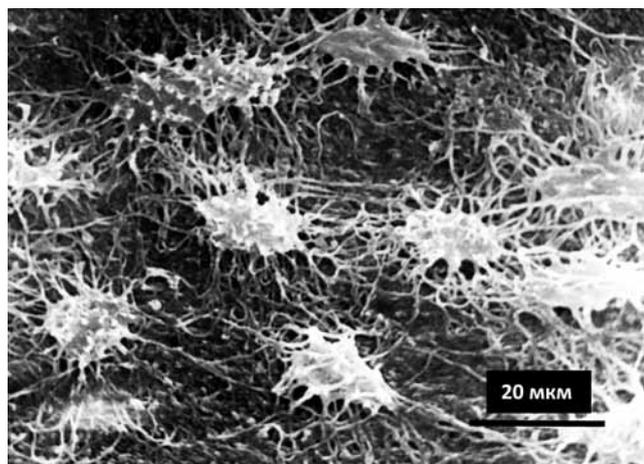
\* *Деформация* – изменение размеров и/или формы объекта под механической нагрузкой. Нагрузки всегда вызывают деформации, даже если они очень маленькие. Специальные измерительные приборы позволяют измерять деформацию кости *in vitro* и *in vivo*. В биомеханике деформации измеряются в единицах микродеформаций, где 1000 микродеформаций, например, при компрессии соответствует сокращению кости на 0,1% ее первоначальной длины, 10 000 микродеформаций – сокращение на 1% этой длины и 100 000 микродеформаций – сокращение на 10% этой длины.

функций [75]. В контексте рассматриваемой проблемы важно, что локализация остеоцитов в костных лакунах делает их более зависимыми от особенностей микроциркуляции, обеспечивающей поступление к остецитам и удаление от них метаболитов и регуляторов.

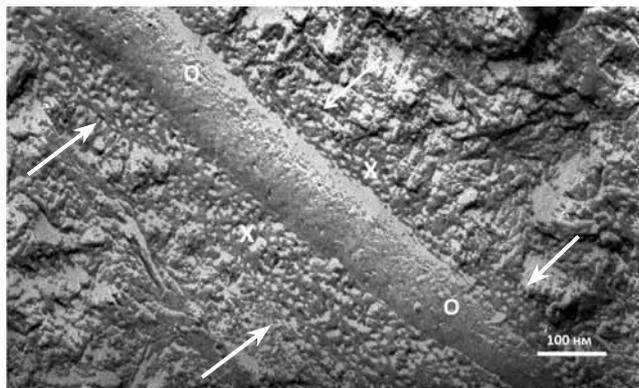
**Лакунарно-канальцевая система** обеспечивает процесс микроциркуляции в костном матриксе [72], образована остеоцитарными лакунами и костными канальцами диаметром около 500–600 нм [60, 69] (рис. 2). От каждой лакуны отходит до 50 канальцев, имеющих различную ориентацию [11] и образующих в костном матриксе густую сеть, связывающую центральные каналы остеонов и костномозговые пространства с костными лакунами. Отростки остеоцитов располагаются преимущественно в центре канальца (рис. 3, 4), при этом клетки костной ткани связаны между собой щелевыми контактами и организованы по типу синцития [11].



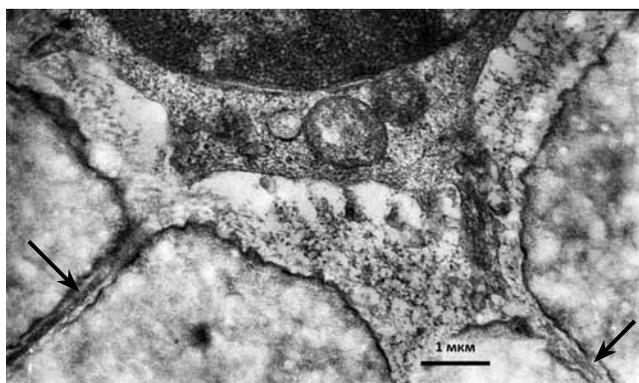
**Рис. 1.** Минерализованная стенка костной лакуны: ↑ – отверстия костных канальцев. Метка 1 мкм. Платино-углеродная реплика. ТЭМ



**Рис. 2.** Лакунарно-канальцевая система в трабекуле губчатого вещества позвонка человека. Метка 20 мкм. Микрорезорзионный препарат. СЭМ



**Рис. 3.** Отросток (O) остеоицита в костном канальце: X – заполненное протеогликанами пористое пространство, отделяющее отросток остеоицита от стенки костного канальца (↑). Платино-углеродная реплика. Метка 100 нм. ТЭМ



**Рис. 4.** Фрагмент остеоицита в костной лакуне: ↑ – отростки остеоицита в костных канальцах. Метка 1 мкм. ТЭМ

**Транспортные механизмы ЛКС** действуют в пористом пространстве (см. рис. 3), заполненном сетью протеингликанов, между стенками лакун и канальцев и цитоплазматической мембраной остеоцитов и их отростков [20, 70, 73, 74], и поэтому миграция растворенных молекул к клеткам ограничена поперечным сечением канальцев и соответствием размеров этих молекул размерам пор геля, окружающего клетки [59, 73, 77]. Основными транспортными механизмами являются диффузия и конвекционные потоки костной жидкости [47, 77], которые инициируют циклические деформации костных структур, возникающие при выполнении локомоторных функций [73]. То есть циклическая нагрузка модулирует транспорт молекул [47, 77], и, следовательно, при снижении двигательной активности, вызванном, например, заболеванием или травмой, эффективность конвекционного механизма снижается. В этой связи важно,

что путем диффузии относительно быстро (в пределах минут) осуществляется транспорт только малых молекул (вода, аминокислоты) [38, 56], при том, что верхняя граница размера молекул, проходящих путем диффузии через поры протеингликанов, не превышает 7 нм [83] или 10000 Да. В то же время конвекционный механизм обеспечивает прохождение частиц до 70000 Да [77]. Таким образом, эффективность конвекционного механизма является определяющей для метаболизма остеоцитов [36, 73]. Значимость данного механизма еще более возрастает в связи с тем, что остециты относятся к клеткам с высокой метаболической активностью [13, 14, 25, 26, 51, 86]. Как подчеркивает А.И. Слуцкий, удельная активность на костную клетку гликолитических ферментов аналогична наблюдаемой в клетках печени и сердца, а обмен глюкозы и коллагена даже выше, чем в печени [12].

Таким образом, биологическая значимость механосенсорной чувствительности остеоцитов заключается в том, что она позволяет клеткам контролировать эффективность конвекционного потока жидкости в ЛКС. В этой связи понятно, что изменение чувствительности костных клеток к механическим сигналам может привести к фатальным последствиям для их жизнедеятельности.

**Мониторинг костными клетками окружающей их механической среды.** Остеоциты осуществляют механосенсорный контроль величины механического сигнала, вызванного:

- 1) сдвигом напряжения потока жидкости в лакунарно-канальцевой системе [14, 44];
- 2) циклическими деформациями костного матрикса [21].

В процессе постоянного мониторинга клетки определяют локусы скелета, где значения механических сигналов отклоняются за пределы физиологических порогов [64, 75]. Межпороговый промежуток, или «ленивая зона», – интервал, в котором костные клетки не отвечают на изменение напряжений/деформаций активацией механизмов реорганизации архитектуры костных структур [81], так как циклическая нагрузка, а соответственно, и конвекционный поток жидкости оптимальны для их метаболизма. При отклонении сигнала за пределы этих границ остеоциты инициируют процесс механотрансдукции, переводя механические сигналы в химические [14, 21, 26, 51], активируя, таким образом, механизмы, обеспечивающие локальную реорганизацию архитектуры скелета (ремоделирование и моделирование) [13, 25, 86]. В результате этой реорганизации меняются механические характеристики костных структур, что обеспечивает

возвращение величины механических сигналов в пределы пороговых значений [6, 75, 78] без изменения уровня механической нагрузки на них, то есть локомоторной активности.

Биологическая целесообразность наличия порогов определяется тем, что отклонение механического сигнала за рамки верхних границ свидетельствует о высоком риске механической травмы клеток. При сверхпороговых механических деформациях, происходящих *in vivo*, возникает транзиторное разрушение цитоплазматической мембраны, названное «ранением клетки» [17, 66]. Отклонение механического сигнала за пределы нижней границы свидетельствует о снижении транспортной функции потока жидкости до уровня высокого риска гибели остеоцитов из-за несоответствия параметров окружающей среды метаболическим требованиям клеток [77].

В контексте изложенного понятно, что для поддержания нормальной жизнедеятельности остеоцитов необходимо непрерывное функционирование конвекционного механизма. Следовательно, деформации должны возникать с высокой частотой в каждой точке скелета. Подтвердить эту гипотезу можно только результатами постоянного мониторинга деформаций, возникающих в костях в процессе обычной жизнедеятельности организма. К сожалению, этому направлению исследований уделяется мало внимания, и проведенный нами анализ литературы выявил только две публикации [34, 40].

**Мониторинг динамических деформаций костных структур.** S.P. Fritton с соавторами [40] измеряли величину деформаций непрерывно (в течение 12–24 часов) в середине диафиза несущих и вес-ненесущих костей у собак, овец и индеек без ограничения естественной активности животных. Авторы установили, что большие деформации (>1000 микродеформаций) случаются только несколько раз в день, в то время как очень маленькие (<10 микродеформаций) возникают в тысячи раз чаще. При этом деформации низкой пиковой величины (<200 микродеформаций) более однородно распределяются вокруг поперечного сечения кости, чем деформации большего размаха. Возникновение деформаций в течение дня носит случайный характер, и их параметры аналогичны в различных костях у разных видов животных [40].

W.C. de Jong с соавторами определяли *in vivo* ежедневную историю деформаций костных структур у кролика, имплантировав телеметрическое устройство в латеральную поверхность нижней челюсти. Тензометрические датчики разместили в конфигурации 0°–45°–90° для проведения измерений в трех направлениях.

Во время регистрации, длившейся более суток, кролики вели обычный образ жизни в клетке. Авторы показали, что события деформаций распределены случайно во времени и их общее количество составляет около  $2,9 (\pm 1,4) \times 10^3$  в час, из которых  $1,8 (\pm 1,0) \times 10^3$  имеют амплитуду  $< 10$  микродеформаций,  $554 (\pm 326)$  – в диапазоне от 10–100 микродеформаций и только 81 ( $\pm 110$ ) имели величину выше 100 микродеформаций. Верхний порог скорости деформаций составил 10000 микродеформаций в секунду, причем только 8,9% ( $\pm 7,2\%$ ) деформаций имели скорость выше 1000 микродеформаций в секунду. Наблюдавшиеся пароксизмы состояли из циклических деформаций разного размаха. За пределами этих пароксизмов возникали изолированные деформации с изменчивой амплитудой. Частотные характеристики деформаций показали ясные пики на 4–5 и 9 Гц [34].

Суммируя результаты непрерывных исследований [34, 40], можно утверждать, что деформации, возникающие в различных костях скелета, демонстрируют разнообразие амплитуд, скорости и частот. При этом деформации малой величины ( $< 10$  микродеформаций) являются преобладающим вариантом. Их доля составляет 62%, в то время как максимальные деформации, превышающие или близкие к значениям верхнего механосенсорного порога, носят единичный характер и составляют менее 2,8%. Таким образом, представленные данные подтверждают высказанную выше гипотезу, что в течение дня в скелете постоянно возникают деформации малой величины, которые обеспечивают необходимую инициацию конвекционного потока жидкости и, соответственно, регуляторно-метаболические потребности остеоцитов. То есть костные клетки в целом и остециты в частности адаптированы ко всем вариантам деформаций, возникающих в каждой точке скелета, и каждый вариант существенен для сохранения жизнеспособности костной ткани. Однако функциональные различия костных структур позволяют предположить, что остециты в разных участках скелета могут иметь различные механосенсорные пороги, которые, как известно, заложены генетически [42, 75].

#### **Являются ли механосенсорные пороги остеоцитов одинаковыми в пространстве скелета или различаются в зависимости от его участка?**

В разных участках скелета механические нагрузки существенно различаются [33, 68], и, следовательно, различаются и величины механических деформаций. Как показали

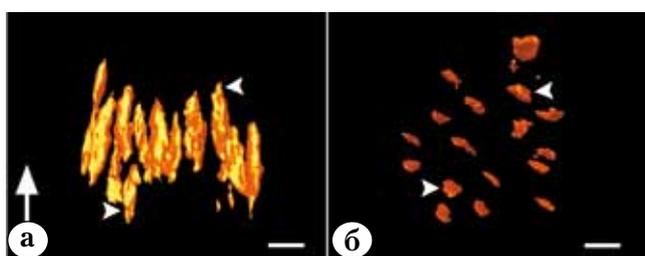
S.C.F. Rawlinson с соавторами, *in vivo* пиковые деформации растяжением и/или сжатием в верхней части теменной кости в физиологических условиях не превышают 30 микродеформаций. В то же время на латеральной стороне середины диафиза локтевых костей пиковые продольные деформации растяжением составляют 1000 микродеформаций и сжатием на медиальной стороне (расчетные данные) около – 1300 микродеформаций [68]. Таким образом, у одного и того же животного максимальная величина деформаций в интрамембранозно (теменная кость) и энхондрально сформированных костях (локтевые кости) различается более чем в 30 раз.

Объективно влияние выявленных различий можно оценить, согласно теории механостата, только на основе определения прочностных свойств этих костей [75]. Подобные исследования проведены J. Currey, который показал, что фрагменты теменных костей способны противостоять компрессионным воздействиям в 1400 микродеформаций, то есть деформациям более чем в 40 раз превышающим обычную физиологическую величину [33]. В то же время в длинных костях обычные физиологические деформации только в 3–4 раза меньше критических величин, при которых возникает перелом. Другими словами, физиологический запас прочности интрамембранозно сформированных костей примерно в 10 раз больше, чем сформированных энхондрально.

Морфологические основы этого феномена исследовали A. Vatsa с соавторами, изучая малоберцовую кость и кости свода черепа взрослых C57 B1/6 мышей [82]. Авторы исходили из предположения, что остециты ощущают изменения окружающей их механической среды своим цитоскелетом, и поэтому форма клеток в разных костях должна существенно различаться. Данное предположение совпадает с результатами *in vitro* исследований R.G. Vasabas с соавторами, которые показали, что клетки остеогенного ряда, имеющие округлую морфологию, более чувствительны к механическим сигналам, чем плоские клетки [18]. Из этого следует, что клетки, адаптированные к механической среде длинных костей должны иметь плоскую форму, а в костях свода черепа – сферическую.

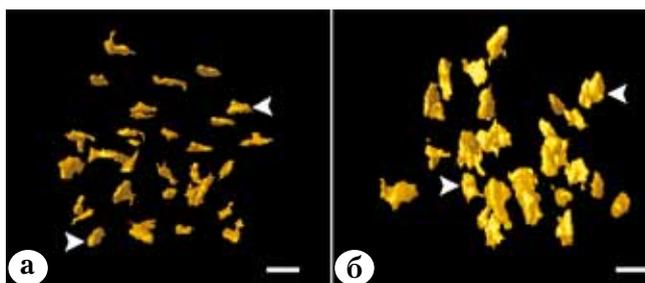
Для подтверждения этой гипотезы A. Vatsa с соавторами оценивали трехмерную морфологию клеток и лакун *in situ*, используя софокусную лазерную сканирующую микроскопию и наноконьютерную сканирующую томографию [82]. Авторы показали, что остециты малоберцовой кости имеют удлиненную плоскую форму (отношение длинных осей 5,9:1,5:1), тогда как остециты костей свода черепа – сфери-

ческую (отношения длинных остей 2,1:1,3:1). Длинные оси лакун остеоцитов в малоберцовых костях параллельны продольному направлению механической нагрузки, тогда как лакуну остеоцитов костей свода черепа были разнонаправлены, что продемонстрировано степенью их анизотропии (3,33 и 2,10 соответственно) (рис. 5, 6). Суммируя вышеприведенные данные, логично утверждать, что «сферические» остециты костей свода черепа более механочувствительны, а значит, имеют механосенсорные пороги, отличные от остеоцитов длинных костей, которые подвергаются многократно большим нагрузкам.



**Рис. 5.** Трехмерная реконструкция лакун остеоцитов мыши по данным наноконьютерной сканирующей томографии в малоберцовой кости [82]:

а – продольное однонаправленное выстраивание длинных осей лакун остеоцитов (вершина стрелки) параллельны основному направлению механических нагрузок (большая стрелка), на продольном срезе; метка 15 мкм;  
б – поперечный срез этих лакун (вершина стрелки); метка 15 мкм



**Рис. 6.** Трехмерная реконструкция лакун остеоцитов на срезе костей свода черепа мыши по данным наноконьютерной сканирующей томографии [82]:

а – лакуну остеоцитов (вершина стрелки) в срезе продольного направления имеют разнонаправленную организацию длинных осей; метка 15 мкм;  
б – поперечный срез, показывает разнонаправленную организацию отдельных лакун (вершина стрелки); метка 15 мкм

Учитывая изложенное, нельзя исключить, что в зонах высокого риска низкоэнергетического перелома (позвонок, проксимальный отдел бедренной кости, дистальный отдел предплечья) чувствительность костных клеток к механическим сигналам ниже, чем в других участках энхондрально сформированного скелета, и, соответственно этому, меньше эффективность физических упражнений [53], направленных на профилактику и лечение потери костной массы.

### Узловые элементы комплексного подхода к биологически целесообразному использованию нефармакологических и фармакологических методов профилактики и лечения СМНСКМ

Так как конвекционный механизм инициирует деформации, вызванные сокращением мышц, основополагающим элементом комплекса мероприятий по профилактике и лечению СМНСКМ являются физические упражнения, нормализующие функциональные возможности мышц в пределах всего костно-мышечного комплекса. Целесообразность оптимизации функционирования мышц в пределах всего скелета, а не только в зонах повышенного риска перелома, имеет объективное обоснование. Согласно данным Н. Frost, с возрастом доля погибших остеоцитов нарастает [41]. Так, если в гаверсовых системах средний процент пустых лакун при рождении составляет менее 1%, то в 70 лет достигает 40%\*. Автор подчеркивает, что увеличение доли погибших с возрастом остеоцитов не ограничено одной костью, а происходит во всем скелете в целом.

Комплекс физических тренировок, обеспечивающих профилактику и лечение потери костной массы, должен включать различные типы физических упражнений (аэробные, силовые, высокого воздействия и др.) [53, 54], подобранных на индивидуальной основе.

Параметры механических нагрузок при выполнении физических упражнений не должны превышать 60–70% от максимально возможного уровня по отношению с сердечно-сосудистой нормой [53].

Существование в скелете проблемных зон с повышенным риском перелома в результате развития СМНСКМ (проксимальный отдел бедра, поясничный и грудной отдел позвоночника и дистальный отдел предплечья) требует увеличить долю физических упражнений, целенаправленно оптимизирующих мышечно-костные взаимодействия в этих участках скелета [54].

\* Это свидетельствует о том, что в скелете погибло 40% костной ткани.

При оценке результативности не только физических упражнений, но и всего комплекса лечебных мероприятий, включая фармацевтические методы лечения, необходимо учитывать, что определение минеральной плотности методом ДЭРА является хотя и наиболее доступным, но далеко не идеальным методом оценки эффективности лечебных мероприятий у конкретного пациента [4, 6–8, 53]. Поэтому необходимо использовать несколько методов оценки, и не только инструментальных. Одним из основополагающих критериев эффективности комплексного лечения является изменение показателя самооценки пациента в процессе лечения, так как на начальном этапе физические упражнения в большинстве случаев вызывают негативные эмоции. Поэтому важно, чтобы их выполнение происходило в контролируемом режиме со стороны медперсонала до момента, когда упражнения согласно самооценке пациента начинают давать положительный эффект и улучшают его самочувствие в целом. То есть до момента, когда физические упражнения из лечебной обязанности становятся физиологической потребностью.

#### **Принципы биологически целесообразного назначения медикаментозных средств для профилактики и лечения СМНСКМ**

Фармацевтические препараты назначаются на индивидуальной основе как дополнение к физическим упражнениям для оптимизации эффекта последних. Одним из обязательных условий назначения медикаментозных средств является детальное обследование пациента в объеме, требуемом для объективного подтверждения необходимости назначения того или иного препарата. Это касается, например, широко используемого при лечении СМНСКМ витамина Д. Согласно данным К. Bleicher с соавторами, исследовавшими связь уровня 25-гидроксивитамина Д (25ОНД) сыворотки и риска перелома у мужчин 70–97 лет, зависимость между этими показателями имеет U-образную форму с увеличенным риском перелома у мужчин с низким и высоким содержанием 25ОНД сыворотки. Авторы подчеркивают, что назначение препаратов, содержащих витамин Д, возможно только после определения уровня 25ОНД сыворотки [23].

Так как одной из причин потери костной массы является снижение чувствительности костных клеток к механическим сигналам, критерием назначения того или иного фармацевтического препарата, используемого для про-

филактики и лечения СМНСКМ, является его способность оптимизировать ответ костных клеток на механические сигналы. В этой связи важно подчеркнуть, что подавление остеокластно-osteобластной резорбции не является биологически целесообразным методом оптимизации реакции клеток остеоцитарного ряда на механический сигнал.

Так как развитие СМНСКМ всегда происходит на фоне тех или иных системных регуляторно-метаболических сдвигов, необходимо назначать те фармакологические средства, которые целенаправленно минимизируют величину этих сдвигов, например в раннем периоде потери репродуктивной функции.

#### **Заключение**

В настоящее время существуют два взгляда на проблему профилактики и лечения потери костной массы. Согласно одному из них, основополагающим является использование фармацевтических препаратов, а роль физических упражнений или вообще не рассматривается, или анализируется как вспомогательная. Согласно представителям второй школы, лечебная и профилактическая роль физических упражнений в поддержании и развитии структурно-функциональных возможностей скелетно-мышечной системы является основополагающей. Этот подход соответствует сформировавшейся в процессе эволюции биологической модели, в которой мышцы, воздействуя на рычаги-кости, связанные между собой суставами, обеспечивают перемещения тела в пространстве гравитационного поля. Роль этих взаимодействий очень точно определил Н. Frost: «Сильные мышцы – прочные кости» [42]. В данной работе представлены патогенетические основы комплексного подхода к профилактике и лечению потери костной массы. В его основе лежит комплекс физических упражнений, а дополнительное использование медикаментозных средств должно быть направлено на оптимизацию функциональных возможностей костных клеток, в первую очередь остецитов, что обеспечит адаптивную реорганизацию костных структур в клинически значимых пределах.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

#### **Литература**

1. Аврунин\* А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Плиев Д.Г., Попов В.В., Емельянов В.Г. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА

\* С работами автора можно ознакомиться по адресу: <http://library.rniito.org/autrights.html>

- при индивидуальной диагностике остеопороза и мониторинге состояния скелета по дистальному отделу предплечья (предварительные рекомендации). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009; (1):49-56.
2. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И. Медицинские и околomedical причины высокого внимания общества к проблеме потери костной массы. Анализ динамики и структуры публикаций по остеопорозу. *Гений ортопедии*. 2009; (3):5-11.
  3. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Плиев Д.Г., Попов В.В. Проксимальный отдел бедра. Минимально необходимое количество исследований ПМПКТ методом ДЭРА для нивелирования случайной ошибки аппаратно-программного комплекса. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2010; (1/2):51-57.
  4. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Карагодина М.П., Плиев Д.Г., Товпич И.Д. Ошибка воспроизводимости аппаратно-программного комплекса Lunar Prodigy (version Encore) (Prodigy) при исследовании фантомов и костных структур. *Гений ортопедии*. 2010; (4):104-110.
  5. Аврунин А.С., Тихилов Р.М., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Остеоциты и пути оптимизации механического гомеостаза скелета с позиций функциональной остеологии. *Морфология*. 2012; (4):7-13.
  6. 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.
  7. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Мишин М.В. Алгоритм минимизации ошибки воспроизводимости метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии до клинически незначимых величин. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2013; (3):44-50.
  8. Аврунин А.С., Паршин Л.К., Мельников Б.Е. Критический анализ теории механостата. Клинико-патогенетические аспекты реорганизации архитектуры скелета на разных этапах его развития. *Гений ортопедии*. 2013; (4):96-102.
  9. Аврунин А.С. Синдром остеомалации – социально-экономическая роль клинико-диагностические проблемы. *Гений ортопедии*. 2014; (2):91-94.
  10. Аврунин А.С. Остеопороз и остеомалация – клинико-диагностические проблемы. *Травматология и ортопедия России*. 2014; (4):68-76.
  11. Докторов А.А., Денисов-Никольский Ю.И. Особенности рельефа минерализованной поверхности лакун и канальцев в пластинчатой кости. *Бюллетень экспериментальной медицины*. 1993; (1):61-65.
  12. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной костной ткани. Л.: Медицина; 1969. 375 с.
  13. Adachi T., Aonuma Y., Taira K., Hojo M., Kamioka H. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 389(3):495-500.
  14. Ajubi N.E., Klein-Nulend J., Nijweide P.J., Vrijheid-Lammers T., Alblas M.J., Burger E.H. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes-A cytoskeletondependent process. *Biochemical and biophysical research communications*. 1996; 225(1131):62-68.
  15. Akhter M.P., Cullen D.M., Gong G., Recker R.R. Bone biomechanical properties in prostaglandin EPX and EP2 knockout mice. *Bone*. 2001; 29(2):121-125.
  16. Akkus O., Yeni Y. N., Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective. *Biomedical Engineering*. 2004; 32(5&6):379-425.
  17. Amano K., Miyake K., Borke J.L., McNeil P.L. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J Dent Res*. 2007; 86(8):769-774.
  18. Bacabac R.G., Mizuno D., Schmidt C.F., MacKintosh F.C., Van Loon J.J.W.A., Klein-Nulend J., Smit T.H. Round versus flat: Bone cell morphology, elasticity, and mechanosensing. *J Biomechanics*. 2008; 41(7):1590-1598.
  19. Bass M., Ford M.A., Brown B. Mauromoustakos A., Keathley R.S. Variables for the prediction of femoral bone mineral status in american women. *Southern Medical J*. 2006; 99(2):115-122.
  20. Baud C.A. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta Anat (Basel)*. 1962; (51):209-225.
  21. Bershady A.D., Balaban N.Q., Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003; 19:677-695.
  22. Biolo G., Heer M., Narici M., Strollo F. Microgravity as a model of ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care*. 2003; 6(1):31-40.
  23. Bleicher K., Cumming R.G., Naganathan V., Blyth F.M., Le Couteur D.G., Handelsman D.J., Waite L.M., Seibel M.J. U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: results from the prospective population based champ study. *J Bone Mineral Research*. 2014; 29(9):2024-2031.
  24. Bloomfield S.A. Contributions of physical activity to bone health over the lifespan. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2005; 21(1):68-76.
  25. Bonewald L.F. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2002; 2(3):239-241.
  26. Bretscher A., Edwards K., Fehon R.G. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3(8):586-599.
  27. Bu S., Chen Y., Wang S., Zhang F., Ji G. Treadmill training regulates  $\beta$ -catenin signaling through phosphorylation of GSK-3  $\beta$  in lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *Eur J Appl Physiol*. 2012, 112(9):3295-3304.
  28. Burke T.N., Franca F.J.R., de Meneses S.R.F., Pereira R.M.R., Marques A.P. Postural control in elderly women with osteoporosis: comparison of balance, strengthening and stretching exercises. A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2012; 26(11):1021-1031.
  29. Cadena E.A., Schweitzer M.H. Variation in osteocytes morphology vs bone type in turtle shell and their exceptional preservation from the Jurassic to the present. *Bone*. 2012; 51(3):614-620.
  30. Castelo-Branco C. Management of osteoporosis. An overview. *Drugs & Aging*. 1998; 12 Suppl. 1: 25-32.
  31. Chen J.L., Yao W., Frost H.M., Li C.Y., Setterberg R.B., Jee W.S. Bipedal stance exercise enhances antiresorption effects of estrogen and counteracts its inhibitory effect on bone formation in sham and ovariectomized rats. *Bone*. 2001; 29(2):126-121.
  32. Cowin S.C. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2002; 2(3):1-5.
  33. Currey J. The mechanical adaptations of bones. New Jersey: Princeton University Press; 1984.
  34. 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.
  35. Dempster D.W. The pathophysiology of bone loss. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19(2):259-270.
  36. 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.

37. Feehan L.M., Beck C.A., Harris S.R., MacIntyre D.L., Li L.C. Exercise prescription after fragility fracture in older adults: a scoping review. *Osteoporos Int.* 2010; 22(5):1289-1322.
38. Fernandez-Seara M.A., Wehrli S.L., Wehrli F.W. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys J.* 2002; 82(1). Pt. 1:522-529.
39. Friedlander A.L., Genant H.K., Sadowsky S., Byl N.N., Gluer C.-C. A twoyear program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Mineral Research.* 1995; 10(4):574-585.
40. 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.
41. Frost H.M. In vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg Am.* 1960; 42(1):138-143.
42. Frost H.M. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders. *J Musculoskel Neuron Interact.* 2000; 1(1):5-9.
43. Frost H.M., Jee W.S.S. Osteoporosis in 2000 ad: quo vadis? *J Musculoskeletal Research.* 2001; 5(1):1-16.
44. Gouleta G.C., Cooper D.M.L., Coombe D., Zernicke R.F. Influence of cortical canal architecture on lacunocanicular pore pressure and fluid flow. *Computer Methods Biomechanics Biomedical Engineering.* 2008; 11(4):379-387.
45. Hardiman D.A., O'Brien F.J., Prendergast P.J., Croke D.T., Staines A., Lee T.C. Tracking the changes in unloaded bone: morphology and gene expression. *European J Morphology.* 2005; 42(4/5):208-216.
46. Henderson J.H., Carter D.R. Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growthgenerated strains and pressures. *Bone.* 2002; 31(6):645-653.
47. Hillsley V., Frangos J.A. Review: bone tissue engineering: the role of interstitial fluid flow. *Biotechnology and Bioengineering.* 1994; 43(7):573-581.
48. Holick M.F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007; 24(12):1017-1029.
49. Hooven F.H., Adachi J.D., Adami S., Boonen S., Compston J., Cooper C., Delmas P., Diez-Perez A., Ghlbach S., Greenspan S.L., LaCroix A., Lindsay R., Netelenbos J.C., Pfeilschifter J., Roux C., Saag K.G., Sambrook P., Silverman S., Siris E., Watts N.B., Anderson F.A. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int.* 2009; 20(7):1107-1116.
50. Horvai A.E., Boyce B.F. Metabolic bone diseases. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 2011; 28(1):13-25.
51. Ishihara Y., Naruse Y.S.K., Yamashiro T., Kamioka H., Kawanabe N., Kurosaka H. In situ imaging of the autonomous intracellular Ca<sup>2+</sup> oscillations of osteoblasts and osteocytes in bone. *Bone.* 2012; 50(4):842-852.
52. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Oden A., Melton L.J. III, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone.* 2008; 42(3):467-475.
53. Kemmler W., Engelke K. A critical review of exercise training effects on bone mineral density (BMD) in early postmenopausal women. *International SportMed J.* 2004; 5(1):67-77.
54. Kemmler W., von Stengel S., Bebenek M., Engelke K., Hentschke C., Kalender W.A. Exercise and fractures in postmenopausal women: 12year results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Osteoporos Int.* 2012; 23(4):1267-1276.
55. Khayyeri H., Checa S., Tagil M., Prendergast P.J. Corroboration of mechanobiological simulations of tissue differentiation in an in vivo bone chamber using a latticemodeling approach. *J Orthopaedic Research.* 2009; 27(12):1659-1666.
56. Knothe Tate M.L., Niederer P., Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone.* 1998; 22(2):107-117.
57. Lanyon L., Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: A-hypothesis. *J Bone Mineral Research.* 2001; 16(11):1937-1947.
58. Lewiecki E.M., Bilezikian J.P., Cooper C., Hochberg M.C., Luckey M.M., Maricic M., Miller P.D. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 34, 2007. *J Clinical Densitometry.* 2008; 11(2):313-324.
59. Li W., You L., Schaffler M.B., Wang L. The dependency of solute diffusion on molecular weight and shape in intact bone. *Bone.* 2009; 45(5):1017-1023.
60. Lorch D.G., Brighton C.T., Gupta R., Corsetti J.R., Levine S.E., Gelb I.D., Seldes R., Pollack S.R. Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling. *Clin Orthop.* 1998; (350):246-256.
61. Martin R.B. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling. *Bone.* 1991; 12(6):391-400.
62. Melton III L.J. Global aspects of osteoporosis epidemiology. Osteoblast function and the mechanism of action of bone-forming agents. In: Osteoporosis 1996 : proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May 1996. p. 79-86.
63. Mosley J.R. Osteoporosis and bone functional adaptation: Mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. *J Rehabilitation Research Development.* 2000; 37(2):189-199.
64. Mullender M., El Haj A.J., Yang Y., van Duin M.A., Burger E.H., Klein-Nulend J. Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue. *Med Biol Eng Comput.* 2004; 42(1):14-21.
65. 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.
66. Orellana-Lezcano M.F., Major P.W., McNeil P.L., Borke J.L., Borke J.L. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2005; 8(2):106-113.
67. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition Reviews.* 2008; 66(Suppl. 2):S153-S164.
68. 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.
69. Reilly G.C., Knapp H.F., Stemmer A., Niederer P., Knothe Tate M.L. Investigation of the morphology of the lacunocanicular system of cortical bone using atomic force microscopy. *Ann Biomed Eng.* 2001; 29(12):1074-1081.
70. Remagen W., Hohling H.J., Hall T.A. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes. *Calc Tiss Res.* 1969; 4(1):60-68.
71. Rosen C.J., Gallagher J.C. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for North America: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health.* 2011; 14(2):79-84.
72. Rubinacci A., Covini M., Bisogni C., Villa I., Galli M., Palumbo C., Ferretti M., Muglia M.A., Marotti G. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002; 282(4):E851-E864.

73. Sharma D., Ciani C., Marin P.A.R., Levy J.D., Doty S.B., Fritton S.P. Alterations in the osteocyte lacunar-canalicular microenvironment due to estrogen deficiency. *Bone*. 2012; 51(3):488-497.
74. Skerry T.M., Suswillo R., El Haj A.J., Ali N.N., Dodds R.A., Lanyon L.E. Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1990; 46(5):318-326.
75. 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.
76. Szollar S.M., Martin E.M.E., Parthemore J.G., Sartoris D.J., Deftos L.J. Demineralization in tetraplegic and paraplegic man over time. *Spinal Cord*. 1997; 35(4):223-228.
77. 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.
78. Tfelt-Hansen J., Brown E.M. The calciumsensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005; 42(1):35-70.
79. Tsuzuku S., Ikegami Y., Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord*. 1999; 37(5):358-361.
80. Turner C.H., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Mineral Research*. 1995; 10(10): 1544-1549.
81. van der Linden J.C., Day J.S., Verhaar J.A.N., Weinans H. Altered tissue properties induce changes in cancellous bone architecture in aging and diseases. *J Biomech*. 2004; 37(3):367-374.
82. Vatsa A., Breuls R.G., Semeins C.M., Salmon P.L., Smit T.H., Klein-Nulend J. Osteocyte morphology in fibula and calvaria – Is there a role for mechanosensing? *Bone*. 2008; 43(3):452-458.
83. Wang L., Ciani C., Doty S.B., Fritton S.P. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone*. 2004; 34(3):499-509.
84. Whyte M.P., Thakker R.V. Rickets and osteomalacia. *Medicine*. 2009; 37(9):483-488.
85. Wu M., Fannin J., Rice K.M., Wang B., Blough E.R. Effect of aging on cellular mechanotransduction. *Ageing Research Reviews*. 2011; 10(1):1-15.
86. Yang W., Kalajzic I., Lu Y., Guo D., Harris M.A., Gluhak-Heinrich J., Bonewald L.F., Feng J.Q., Rowe D.W., Harris S.E. In vitro and in vivo study on osteocyte-specific mechanical signaling pathways. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2004; 4(4):386-387.

#### 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»

## BIOLOGICALLY RATIONAL WAYS OF BONE MASS LOSS PROPHYLAXIS AND TREATMENT

A.S. Avrunin<sup>1</sup>, A.A. Doktorov<sup>2</sup>

#### Abstract

*Aim.* Based on own and literature data to define biologically rational elements of complex approach to bone mass loss prophylaxis and treatment.

Nowadays there are two points of view regarding bone mass loss prophylaxis and treatment. The first favor pharmaceuticals as a basic and physical exercises as additional. According to the second, therapeutic and prophylactic significance of physical exercises in maintenance and development of structural and functional capacities of musculoskeletal system is fundamental. The latter approach correspond to evolutionary formed biological model in that muscles act upon levers - bones that connected by means of joints and provide the movement of the body against gravity. The present work from pathogenetically point of view establish the systemic approach to the bone mass loss prophylaxis and treatment. It is based on physical exercises while additional pharmacotherapy that should aim for optimization of regulatory function of bone cells, first of all osteocytes providing for adaptational reorganisation of bone structures.

**Key words:** bone loss, exercises.

**Conflict of interest:** none.

📖 **Cite as:** Avrunin AS, Doktorov AA. [Biologically rational ways of bone mass loss prophylaxis and treatment]. *Traumatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; (4): 131-143. [in Russian]

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

📅 Received: 04.06.2015; Accepted for publication: 06.07.2015

## References

- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Pliev DG, Popov VV, Emelyanov VG. [Distal area of forearm bones. Minimally necessary number of PMBD measurements with DERA in individual diagnosis of osteoporosis and skeletal state monitoring (preliminary recommendations)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye* [Orthopaedics, traumatology and prosthetics]. 2009; (1):49-56. [in Rus.]
- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shubnyakov 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 Rus.]
- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Pliev DG, Popov VV. [Proximal end of the femur. Minimally necessary number of pbmd measurements with dexa to level an incidental mistake of the equipment-programming complex]. *Vestnik rentgenologii i radiologii* [Herald of roentgenology and radiology]. 2010; (1/2):51-57. [in Rus.]
- Avrunin AS, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Karagodina MP, Pliev DG, Tovpich ID. [Reproducibility error of the apparatus-programming unit Lunar Prodigy (version Encore) (Prodigy) in evaluating a phantom and osseous structures]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopedics]. 2010; (4):104-110. [in Rus.]
- Avrunin AS, Tikhilov RM, Parshin LK, Melnikov BE. [Osteocytes and the pathways of mechanical homeostasis optimizing from point of view of functional osteology]. *Morfologiya* [Morphology]. 2012; 142(4):7-13. [in Rus.]
- 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 Rus.]
- Avrunin AS, Parshin LK, Mishin MV. [Precision error minimization algorithm for dual-energy X-ray absorptiometry to clinically insignificant values]. *Vestnik rentgenologii i radiologii* [Herald of roentgenology and radiology]. 2013; (3):44-50. [in Rus.]
- Avrunin AS, Parshin LK, Melnikov BE. [Critical analysis of mechanostat theory. Clinical and pathogenical aspects of reorganization skeleton architecture at different development stages]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopedics]. 2013; (4):96-102. [in Rus.]
- Avrunin AS. [Osteomalacia syndrome – social-economical role and clinical-diagnosical aspects]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopedics]. 2014; (2):91-94. [in Rus.]
- Avrunin AS. [Osteoporosis and osteomalacia – clinical and diagnosical problems]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014; (4):68-76 [in Rus.].
- Doktorov AA, Denisov-Nikolski YuI. [Peculiarities of the relief of mineralized surface of lacune and canaliculi in lamellar bone]. *Byulleten' eksperimental'noy meditsiny* [Bulletin of Experimental Medicine]. 1993; 119(1):61-65. [in Rus.]
- Slutskiy LI. Biokhimiya normal'noy i patologicheskoy izmenennoy kostnoy tkani [Biochemistry of normal and diseased bone]. L.: Meditsina; 1969. 375 p.
- Adachi T, Aonumaa Y, Tairaa K, Hojoa M, Kamiokac H. Asymmetric intercellular communication between bone cells: propagation of the calcium signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 389(3):495-500.
- Ajubi NE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ, Vrijheid-Lammers T, Alblas MJ, Burger EH. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken osteocytes-A cytoskeletondependent process. *Biochemical and biophysical research communications*. 1996; 225(1131):62-68.
- Akhter MP, Cullen DM, Gong G, Recker RR. Bone biomechanical properties in prostaglandin EPX and EP2 knockout mice. *Bone*. 2001; 29(2):121-125.
- Akkus O, Yeni Y N, Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective. *Biomedical Engineering*. 2004; 32(5&6):379-425.
- Amano K, Miyake K, Borke JL, McNeil PL. Breaking biological barriers with a toothbrush. *J Dent Res*. 2007; 86(8):769-774.
- Bacabac RG, Mizuno D, Schmidt CF, MacKintosh FC, Van Loon JJWA, Klein-Nulend J, Smit TH. Round versus flat: Bone cell morphology, elasticity, and mechanosensing. *J Biomechanics*. 2008; 41(7):1590-1598.
- Bass M, Ford MA, Brown B. Mauromoustakos A, Keathley RS. Variables for the prediction of femoral bone mineral status in american women. *Southern Medical J*. 2006; 99(2):115-122.
- Baud CA. Morphologie et structure inframicroscopique des osteocytes. *Acta Anat (Basel)*. 1962; (51):209-225.
- Bershadsky AD, Balaban NQ, Geiger B. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003; 19:677-695.
- Biolo G, Heer M, Narici M, Strollo F. Microgravity as a model of ageing. *Current Opinion in Clinical Nutrition Metabolic Care*. 2003; 6(1):31-40.
- Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ. U-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and fracture risk in older men: results from the prospective population based champ study. *J Bone Mineral Research*. 2014; 29(9):2024-2031.
- Bloomfield SA. Contributions of physical activity to bone health over the lifespan. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2005; 21(1):68-76.
- Bonewald LF. Osteocytes: A proposed multifunctional bone cell. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2002; 2(3):239-241.
- Bretscher A, Edwards K, Fehon RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3(8):586-599.
- Bu S, Chen Y, Wang S, Zhang F, Ji G. Treadmill training regulates  $\beta$ -catenin signaling through phosphorylation of GSK-3  $\beta$  in lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112(9):3295-3304.
- Burke TN, Franca FJR, de Meneses SRF, Pereira RMR, Marques AP. Postural control in elderly women with osteoporosis: comparison of balance, strengthening and stretching exercises. A randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2012; 26(11):1021-1031.
- Cadena EA, Schweitzer MH. Variation in osteocytes morphology vs bone type in turtle shell and their exceptional preservation from the Jurassic to the present. *Bone*. 2012; 51(3):614-620.
- Castelo-Branco C. Management of osteoporosis. An overview. *Drugs & Aging*. 1998; 12 Suppl. 1: 25-32.
- Chen JL, Yao W, Frost HM, Li CY, Setterberg RB, Jee WS. Bipodal stance exercise enhances antiresorption effects of estrogen and counteracts its inhibitory effect on bone formation in sham and ovariectomized rats. *Bone*. 2001; 29(2):126-121.
- Cowin SC. Mechanosensation and fluid transport in living bone. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2002; 2(3):1-5.

33. Currey J. The mechanical adaptations of bones. New Jersey: Princeton University Press; 1984.
34. 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.
35. Dempster DW. The pathophysiology of bone loss. *Clin Geriatr Med*. 2003; 19(2):259-270.
36. Dodd JS, Raleigh JA, Gross TS. Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 1999; 277(3 Pt 1):598-602.
37. Feehan LM, Beck CA, Harris SR, MacIntyre DL, Li LC. Exercise prescription after fragility fracture in older adults: a scoping review. *Osteoporos Int*. 2010; 22(5):1289-1322.
38. Fernandez-Seara MA, Wehrli SL, Wehrli FW. Diffusion of exchangeable water in cortical bone studied by nuclear magnetic resonance. *Biophys J*. 2002; 82(1). Pt. 1:522-529.
39. Friedlander AL, Genant HK, Sadowsky S, Byl NN, Gluer C-C. A twoyear program of aerobics and weight training enhances bone mineral density of young women. *J Bone Mineral Research*. 1995; 10(4):574-585.
40. 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.
41. Frost HM. In vivo osteocyte death. *J Bone Joint Surg Am*. 1960; 42(1):138-143.
42. Frost HM. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskelatal disorders. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2000; 1(1):5-9.
43. Frost HM, Jee WSS. Osteoporosis in 2000 ad: quo vadis? *J Musculoskeletal Research*. 2001; 5(1):1-16.
44. Gouleta GC, Cooper DML, Coombe D, Zernicke RF. Influence of cortical canal architecture on lacunocanalicular pore pressure and fluid flow. *Computer Methods Biomechanics Biomedical Engineering*. 2008; 11(4):379-387.
45. Hardiman DA, O'Brien FJ, Prendergast PJ, Croke DT, Staines A, Lee TC. Tracking the changes in unloaded bone: morphology and gene expression. *European J Morphology*. 2005; 42(4/5):208-216.
46. Henderson JH, Carter DR. Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growthgenerated strains and pressures. *Bone*. 2002; 31(6):645-653.
47. Hillsley V, Frangos JA. Review: bone tissue engineering: the role of interstitial fluid flow. *Biotechnology and Bioengineering*. 1994; 43(7):573-581.
48. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging*. 2007; 24(12):1017-1029.
49. Hooven FH, Adachi JD, Adami S, Boonen S, Compston J, Cooper C, Delmas P, Diez-Perez A, Gchlbach S, Greenspan SL, LaCroix A, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Siris E, Watts NB, Anderson FA. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW): rationale and study design. *Osteoporos Int*. 2009; 20(7):1107-1116.
50. Horvai AE, Boyce BF. Metabolic bone diseases. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2011; 28(1):13-25.
51. Ishihara Y, Naruse YSK, Yamashiro T, Kamioka H, Kawanabe N, Kurosaka H. In situ imaging of the autonomous intracellular Ca<sup>2+</sup> oscillations of osteoblasts and osteocytes in bone. *Bone*. 2012; 50(4):842-852.
52. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ III, Khaltav N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone*. 2008; 42(3):467-475.
53. Kemmler W, Engelke K. A critical review of exercise training effects on bone mineral density (BMD) in early postmenopausal women. *International SportMed J*. 2004; 5(1):67-77.
54. Kemmler W, von Stengel S, Bebenek M, Engelke K, Hentschke C, Kalender WA. Exercise and fractures in postmenopausal women: 12year results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Osteoporos Int*. 2012; 23(4):1267-1276.
55. Khayyeri H, Checa S, Tagil M, Prendergast PJ. Corroboration of mechanobiological simulations of tissue differentiation in an in vivo bone chamber using a latticemodeling approach. *J Orthopaedic Research*. 2009; 27(12):1659-1666.
56. Knothe Tate ML, Niederer P, Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading. *Bone*. 1998; 22(2):107-117.
57. Lanyon L, Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: A-hypothesis. *J Bone Mineral Research*. 2001; 16(11):1937-1947.
58. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Cooper C, Hochberg MC, Luckey MM, Maricic M, Miller PD. Proceedings of the Eighth Annual Santa Fe Bone Symposium, August 34, 2007. *J Clinical Densitometry*. 2008; 11(2):313-324.
59. Li W, You L, Schaffler MB, Wang L. The dependency of solute diffusion on molecular weight and shape in intact bone. *Bone*. 2009; 45(5):1017-1023.
60. Lorich DG, Brighton CT, Gupta R, Corsetti JR, Levine SE, Gelb ID, Seldes R, Pollack SR. Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling. *Clin Orthop*. 1998; (350):246-256.
61. Martin RB. On the significance of remodeling space and activation rate changes in bone remodeling. *Bone*. 1991; 12(6):391-400.
62. Melton LJ III. Global aspects of osteoporosis epidemiology. Osteoblast function and the mechanism of action of bone-forming agents. In: Osteoporosis 1996 : proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, The Netherlands, 18-23 May 1996. p. 79-86.
63. Mosley JR. Osteoporosis and bone functional adaptation: Mechanobiological regulation of bone architecture in growing and adult bone, a review. *J Rehabilitation Research Development*. 2000; 37(2):189-199.
64. Mullender M, EI Haj AJ, Yang Y, van Duin MA, Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue. *Med Biol Eng Comput*. 2004; 42(1):14-21.
65. 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.
66. Orellana-Lezcano MF, Major PW, McNeil PL, Borke JL, Borke JL. Temporary loss of plasma membrane integrity in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2005; 8(2):106-113.
67. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition Reviews*. 2008; 66(Suppl. 2):S153-S164.
68. 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.
69. Reilly GC, Knapp HF, Stemmer A, Niederer P, Knothe Tate ML. Investigation of the morphology of the lacunocanalicular system of cortical bone using atomic force microscopy. *Ann Biomed Eng*. 2001; 29(12):1074-1081.
70. Remagen W, Hohling HJ, Hall TA. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes. *Calc Tiss Res*. 1969; 4(1):60-68.

71. Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for North America: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2011; 14(2):79-84.
72. Rubinacci A, Covini M, Bisogni C, Villa I, Galli M, Palumbo C, Ferretti M, Muglia MA, Marotti G. Bone as an ion exchange system: evidence for a link between mechanotransduction and metabolic needs. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282(4):E851-E864.
73. Sharma D, Ciani C, Marin PAR., Levy JD, Doty SB, Fritton S.P. Alterations in the osteocyte lacunar-canalicular microenvironment due to estrogen deficiency. *Bone*. 2012; 51(3):488-497.
74. Skerry TM, Suswillo R, El Haj AJ, Ali NN, Dodds RA, Lanyon LE. Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue in vivo and in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1990; 46(5):318-326.
75. 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.
76. Szollar SM, Martin EME, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Demineralization in tetraplegic and paraplegic man over time. *Spinal Cord*. 1997; 35(4): 223-228.
77. 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.
78. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2005; 42(1):35-70.
79. Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord*. 1999; 37(5):358-361.
80. Turner CH, Takano Y, Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats. *J Bone Mineral Research*. 1995; 10(10):1544-1549.
81. van der Linden JC, Day JS, Verhaar JAN, Weinans H. Altered tissue properties induce changes in cancellous bone architecture in aging and diseases. *J Biomech*. 2004; 37(3):367-374.
82. Vatsa A, Breuls RG, Semeins CM, Salmon PL, Smit TH, Klein-Nulend J. Osteocyte morphology in fibula and calvaria – Is there a role for mechanosensing? *Bone*. 2008; 43(3):452-458.
83. Wang L., Ciani C., Doty S.B., Fritton S.P. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo. *Bone*. 2004; 34(3):499-509.
84. Whyte MP, Thakker RV. Rickets and osteomalacia. *Medicine*. 2009; 37(9):483-488.
85. Wu M, Fannin J, Rice KM, Wang B, Blough ER. Effect of aging on cellular mechanotransduction. *Ageing Research Reviews*. 2011; 10(1):1-15.
86. Yang W, Kalajzic I, Lu Y, Guo D, Harris MA, Gluhak-Heinrich J, Bonewald LF, Feng JQ, Rowe DW, Harris SE. In vitro and in vivo study on osteocyte-specific mechanical signaling pathways. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2004; 4(4):386-387.

---

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*Avrunin Alexandr S.* – senior researcher of 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 of All-Russian Research Institute on Medicinal and Aromatic Plant