

О ПРИРОДЕ ЗОНОСПЕЦИФИЧНОСТИ РЕАКЦИЙ СКЕЛЕТА ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ НЕВЕСОМОСТИ И ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОПОРОЗА В КЛИНИКЕ

В. С. ОГАНОВ¹, И. А. СКРИПНИКОВА², В. Е. НОВИКОВ³, А. В. БАКУЛИН⁴, О. Е. КАБИЦКАЯ⁵, Л. М. МУРАШКО⁶

¹ ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, (дир.-академик РАН и РАМН, профессор И. Б. Ушаков)

² ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (дир. — профессор С. А. Бойцов)

Анализ результатов многолетних исследований костной системы космонавтов (n=80) экипажей орбитальной станции ОС «Мир» и Международной космической станции (МКС) выявил совокупность локальных особенностей реакций скелета человека в этих условиях. В порядке обсуждения высказывается гипотеза о природе патогенеза того или иного вида зоноспецифичности реакций скелета человека в этих условиях, а также при лечении постменопаузального остеопороза (n=107). Так, теоретически ожидаемое изменение костной массы (КМ) разных сегментов скелета коррелирует ($r=0,904$) с их положением в векторе земной гравитации (при 1g). И эта векторная зависимость потерь КМ в разных зонах скелета, как предполагается, связана с локальной спецификой экспрессии генов костного метаболизма, отражающей соответствующую механическую предисторию разных структур скелета в эволюции Homo erectus. Установлена индивидуально специфичная стабильность соотношения потерь КМ в разных сегментах скелета при повторных полетах независимо от типа ОС. Последнее рассматривается как проявление фенотипических особенностей локального метаболизма в виде свойственной данному локусу пространственной структуры распределения неколлагеновых белков.

Ключевые слова: потери минералов, топография, невесомость, остеопороз.



ВВЕДЕНИЕ

Ретроспективный анализ исследований в эволюционной и сравнительной физиологии [3, 9] подтверждает наличие зависимости удельной массы скелета наземных животных от размеров и массы их тела (принцип подобия Галилея) и отсутствие таковой у обитателей водной среды, где выталкивающая сила противостоит силе земного тяготения. Другими словами, зависимость КМ скелета человека от величины и постоянства его механической стимуляции предопределена эволюционно.

Морфологические и физиологические модификации тканей и органов у взрослых животных, возникающие под влиянием функциональных механических требований при взаимодействии организма с внешней средой, принято называть «функциональной адаптацией» [11]. Отсюда уже на ранних этапах подготовки пилотируемых полетов в космос было понятно, что в условиях снижения механической нагрузки на скелет костная ткань может претерпевать неблагоприятные изменения, в частности в виде адаптивного уменьшения КМ, с чем может быть связано увеличение риска перелома костей.

Анализ результатов многолетнего изучения влияния невесомости на костную систему человека на ОС «Мир» впервые выявил ряд особенностей и закономерностей наблюдаемых изменений [5, 7]. В статье рассматриваются гипотезы о возможной природе локальных особенностей реакций скелета человека в невесомости по совокупности данных ОС «МИР» и МКС, а также эффектов лечения постменопаузального остеопороза (ОП) в клинике.

ОБЪЕКТЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Объекты исследований. Было обследовано более 80 космонавтов в возрасте 33–53 лет (российских и зарубежных) — членов экипажей на ОС «Мир» и МКС в т.ч. 20 из них — после повторных или многократных полетов. Длительность полетов преимущественно составляла 5–7 мес.

Некоторые космонавты участвовали в нескольких экспедициях, поэтому практически проводился многолетний мониторинг состояния их костной системы. Кроме того, в течение 5 лет обследованы 107 пациентов с постменопаузальным ОП, получавших остеотропные препараты, а также кальций+витамин D₃. Критерием эффективности лечения принято наличие достоверной положительной динамики по данным остеоденситометрии. Кроме того, при этом учитывали результаты рентгенографии, биохимического анализа крови и других клинических исследований.

Методы

Исследования состояния костной ткани были выполнены с использованием технологии двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dualenergy x-ray absorptiometry — DXA) на остеоденситометрах Hologic (у космонавтов — QDR-1000/W, предоставленный НАСА США, у пациентов — Delphy W).

Метод позволяет по величине поглощения излучения разной жесткости оценить проекционную минеральную плотность костной ткани — МПК (г/см²) и содержание костного минерала — СКМ (г), что в разных отделах скелета идентифицируется с костной массой (КМ). Суммарная лучевая нагрузка — до 0,01 мЗв. Точность измерения составляла ±0,5–1% по локальным программам и ±1,5–2% по программе «Всё тело».

Критерии оценки состояния костной ткани.

Согласно рекомендациям ВОЗ [12], диагностика остеопороза проводится на основании Т-критерия: в пределах нормы находятся значения, отклоняющиеся от пика КМ в популяционной норме менее чем на 1 SD; значения ниже — 1 SD, но более — 2,5 SD квалифицируются как остеопения, значения менее — 2,5 SD — как остеопороз и при наличии хотя бы одного перелома — как тяжёлый остеопороз. В референсных кривых, используемых в современных денситометрах, отклонение — 2 SD (Т-критерий) соответствует примерно 80% пиковой костной массы.

* e-mail: ?????????????????@yandex.ru

Несмотря на то, что большинство космонавтов – мужчины, для оценки состояния скелета кандидатов и участников экспедиций в медицинских стандартах для МКС также применяется Т-критерий. При этом за весь период наблюдений отмечено всего несколько случаев остеопении до - и один случай ОП – после полёта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Космический полёт оказывает значительное влияние на метаболизм и минерализацию кости и состав тела. Общие потери минералов за время полета невелики и в среднем составляют $38,59 \pm 9,11$ г, или 1,36% минералов скелета, с общей экскрецией кальция 100 ± 20 мг/сут при 5–7-месячных полетах. Такие изменения не заслуживали бы серьёзного внимания ни с биомеханической, ни с метаболической точек зрения, если бы при этом не наблюдалось заметного перераспределения минералов в скелете.

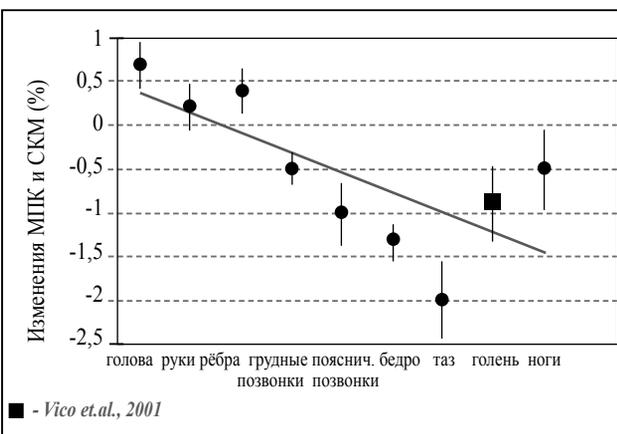


Рис. 1. Распределение скорости изменений в различных сегментах скелета МПК (поясничные позвонки, бедренная кость) и СКМ (кости черепа, руки, ноги, таз, большеберцовая кость – данные Vico et al [14])

Направленность и выраженность изменений МПК в различных участках скелета зависят от их положения в векторе земной гравитации, функционального биомеханического профиля, структуры ткани и индивидуальных особенностей, определяемых механической предысторией земной эволюции человека. Закономерно уменьшение КМ в трабекулярных структурах костей нижней половины скелета: поясничных позвонках, проксимальном эпифизе бедренной кости (МПК) и костях таза (СКМ). Скорость потерь в указанных сегментах скелета составила соответственно 0,94%, 1,36% и около 2% в месяц в среднем по группе за полёт длительностью 5–7 мес. В целом величина потерь КМ в различных сегментах скелета (голова, руки, грудные позвонки, поясничные позвонки, бедро, таз) достоверно коррелирует ($r=0,904$) с их весовой нагруженностью в условиях Земли (рис. 1).

В сегментах верхней половины скелета (черепа, руках, рёбрах) выявляется отчетливая тенденция к увеличению СКМ. Феномен рассматривается как вторичная реакция на перераспределение жидкостных сред организма и электролитов в краниальном направлении и, следовательно, может быть связан с изменениями в системах волюмо- и ионорегуляции. Обусловленное этим перераспределение СКМ в скелете, несмотря на небольшую величину общей потери минералов, создает риск неблагоприятного в критических с биомеханической точки зрения сегментах скелета. Это явление можно обозначить как вектор-зависимая зонспецифичность.

Статистически значимых различий в изменениях МПК в сопоставимых по продолжительности экспедициях на двух станциях не найдено.

Ранее была показана высокая индивидуальная вариабельность изменений КМ на ОС «Мир» и МКС [5, 7]. Было установлено, что индивидуальные значения потерь костной массы за полёт (5–7 мес) в отдельных случаях почти в 2 раза превышали среднегрупповые. При этом выявлялась клинически значимая остеопения, требующая индивидуальной регламентации физических нагрузок в реабилитационном периоде и применения фармакологических средств коррекции.

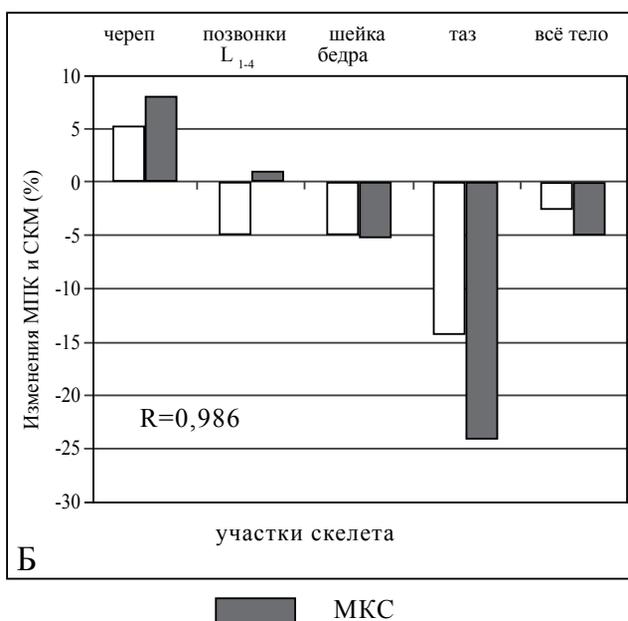
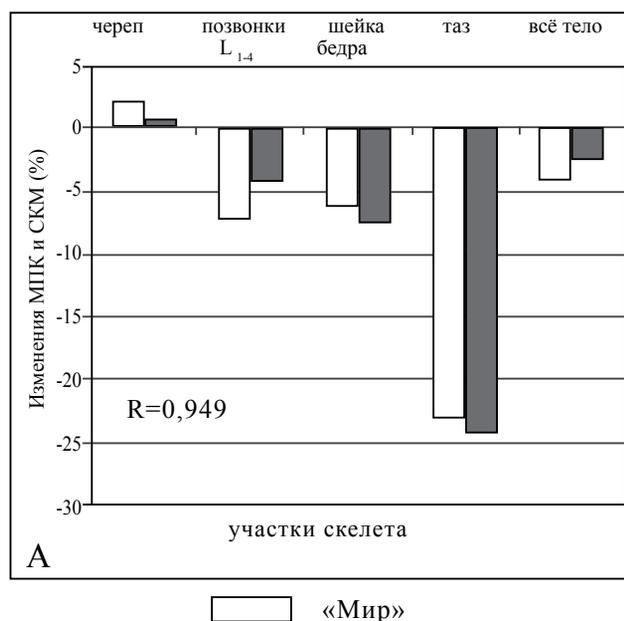


Рис. 2. Индивидуальные профили (паттерны) изменений МПК (поясничные позвонки, бедренная кость) и СКМ (кости черепа, руки, таз) в % за полет в скелете космонавтов А и Б после двух последовательных экспедиций на ОС «Мир и МКС

Вместе с тем и благодаря тому, что с учётом полётов на ОС «Мир» для многих космонавтов экспедиции на МКС были повторными (иногда троекратными), удалось установить новую закономерность: соотношение потерь КМ в разных сегментах скелета имеет индивидуально специфическую стабильность независимо от типа ОС (рис. 2).

Зоноспецифичность также обнаружена в результате наших наблюдений в проспективном (5 лет) исследовании, связанном с медикаментозной коррекцией постменопаузального ОП. Проведен анализ топографии и соотношения изменений МПК в разных участках скелета и оценена скорость восстановительных процессов.

Достоверный прирост КМ отмечается уже после одного года терапии. Распределение прироста КМ имеет свои особенности. В поясничном отделе позвоночника максимальный прирост МПК (3,5%) отмечен после 2 лет терапии. Тенденция к увеличению МПК сохранялась в дальнейшем до конца наблюдений (рис. 3).

Достоверный и максимальный прирост МПК в шейке бедренной кости (1,02%) и в зоне большого вертела (1,87%) отмечен после года терапии. В последующем полученная прибавка минералов постепенно уменьшалась, и через 5 лет значения МПК превышали фоновые, но без достоверной динамики в дальнейшем.

В целом события, происходящие в костной системе в процессе космического полёта, рассматриваются как быстро развивающаяся, но обратимая остеопения. И это подтверждает нашу общую оценку изменений в полёте и после полёта как проявление функциональной адаптации костной системы сообразно меняющейся по величине механической нагрузке. Как показал специальный анализ [5], среднегрупповые значения уменьшения КМ у космонавтов за полёт в сегментах нижней половины скелета, как правило, не выходят за пределы «нормы», т.е. показатели МПК не опускаются ниже 1 SD от значений пиковой КМ в молодом возрасте.

Вместе с тем подтверждается, что события, развивающиеся в костной системе, можно сравнить с началом или ускоренным развитием инволютивного ОП [8, 13]. Получены результаты, указывающие на наличие у ветеранов отряда космонавтов явлений остаточного дефицита КМ [5], что может свидетельствовать о возможности развития у них ОП, опережающего возрастную норму, или о предрасположенности к ОП, также имеющему локальный (избирательный) характер.

Результаты исследований и их анализ свидетельствуют о том, что основной причиной потери КМ (локальной остеопении) в трабекулярных структурах костей нижней по-

ловины скелета является дефицит механической нагрузки и адаптивное ремоделирование костной ткани. В качестве предварительного резюме сформулирована гипотеза [5] об основных механизмах потерь КМ в невесомости. Предпринята попытка объяснения их генеза.

Наряду с этим по совокупности данных ОС «Мир» и МКС мы закономерно отмечаем (см. выше) ряд локальных особенностей реакции скелета человека в условиях невесомости.

Во-первых, это упомянутая выше зависимость величины потерь КМ в разных сегментах от их положения в векторе земной гравитации (при 1g), что скорее всего определяется локальной спецификой экспрессии генов костного метаболизма, связанной с механической предысторией эволюции скелета *Homo erectus*.

Во-вторых, специального внимания и обсуждения заслуживает описанная выше индивидуально специфичная стабильность соотношения изменений КМ в различных сегментах скелета при повторных космических полётах. Можно предположить, что в этом феномене находят отражение фенотипические особенности метаболизма разных участков скелета.

В одной из первых работ по этой проблеме [10] подчёркивается, что количество неколлагеновых белков и их распределение в костном матриксе не одинаково. На этом основании выдвигается гипотеза о том, что «каждый участок скелета имеет характерную, свойственную ему пространственную структуру распределения неколлагеновых белков» (сиалопротеина, остеокальцина, остеопонтин, остеоонектин, остеопротегерин и др.) [4]. Учитывая, что последние являются позиционными регуляторами, авторами сделано предположение о том, что структура их распределения может быть обусловлена фенотипическими (и, возможно, топографическими) различиями в регуляции костных клеток.

Следствием этого может быть разная чувствительность к внешним факторам, таким, как нейрогуморальные влияния, медикаментозные воздействия или механические нагрузки. Более того, авторы упомянутой выше работы выдвигают предположение, что различие метаболизма в участках скелета связаны с формированием обособленных структур, пространственные ограничения которых выходят далеко за пределы отдельной клетки - «компарментализацией» [1].

Существование костного органного компартмента, где клетки пограничного слоя у взрослых животных отделяют кальцинированный матрикс и включённые в него остециты от внеклеточного вещества, показано, в частности, в работе [1]. Это и создаёт условия, при которых «внутренняя среда» кости отличается от окружающей и тем самым приобретает «индивидуальность».

Кстати, упомянутая выше «вторичная» остеопения, наблюдаемая в период от 1,5 мес. до полугода, также может быть проявлением фенотипических особенностей локального метаболизма, поскольку встречается не у всех космонавтов.

Таким образом, выявленные закономерности позволяют с большой долей вероятности полагать, что различия в реакциях отдельных участков скелета на изменение механической нагрузки обусловлены фенотипическими особенностями локального метаболизма или пространственной структуры неколлагеновых белков.

В-третьих, упоминаемые выше большие межличностные различия потерь КМ могут отражать генетический полиморфизм [2]. В наших исследованиях показано, что в основной группе космонавтов (n=57) быстрая потеря КМ коррелирует с генотипом ТТ по гену рецептора витамина D

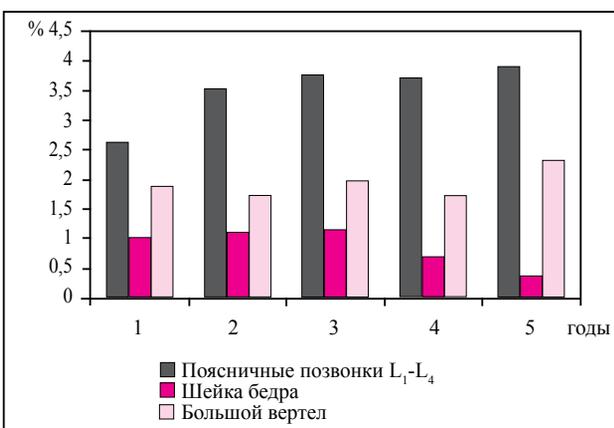


Рис. 3. Динамика восстановления МПК в разных участках скелета при лечении постменопаузального остеопороза (n=107)

(VDR) по сравнению с таковой у космонавтов с генотипами Tt tt, а также ассоциирована с носительством неполноценной аллели «s» гена коллагена (Colla1) [6].

И наконец, при медикаментозной коррекции ОП фенотипические особенности разных зон скелета имеют, по-видимому, меньшее значение, или, если имеют, то в смысле различий в активности патологической резорбции. Так, относительно невысокие динамические показатели в шейке бедра свидетельствуют о том, что ведущую роль в восстановлении МПК играет фармакотерапия, а не динамические нагрузки. В пользу этого предположения свидетельствует также то, что в межвертельной области, где в гораздо большей степени представлена компактная кость, испытывающая динамические (локомоторные) нагрузки, увеличение МПК происходит преимущественно в течение первого года лечения и в дальнейшем не прогрессирует.

С другой стороны, в рамках компартиментализации можно рассмотреть и описанное выше явление зависимости потерь КМ в сегментах скелета от их положения в векторе земной гравитации. Согласно работам [4, 5], адаптивное ремоделирование, сопровождающееся снижением КМ, осуществляется в зонах с минимальной механической нагрузкой или, в нашем случае, в зонах, имеющих наибольший (ступенчатый) перепад от привычного механического стресса (в условиях 1g) к его потере. Предполагается, что именно в таких (экстремальных) условиях развитие каскада адапционной перестройки и большое разнообразие регуляторов создают условия для индивидуализации метаболизма каждого сегмента скелета или костного органа [5]. И поскольку такая зонспецифичность проявляется у разных космонавтов в виде индивидуального профиля (паттерна).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При остеоденситометрии космонавтов после повторных полётов установлено, что соотношение потерь КМ в разных участках скелета сохраняет индивидуально специфичную стабильность независимо от типа орбитальной станции и условий полёта. Индивидуальный профиль топографии остеопении в скелете подводит по меньшей мере к трём выводам.

Во-первых, при оценке вероятности риска перелома необходимо принимать во внимание реальную, сложившуюся после полёта топографию наибольших потерь в том или ином участке скелета.

Во-вторых, мероприятия по послеполётной реабилитации космонавтов также должны учитывать фенотипически детерминированные различия в реакциях разных участков скелета на дефицит механической стимуляции костной ткани в невесомости.

И наконец, как показывают исследования в группе пациентов с ОП, усредненные данные не дают полного представления о топографии и динамике процесса восстановления костной массы после медикаментозного вмешательства. Последнее необходимо учитывать при оценке и прогнозе эффективности фармакотерапии ОП. Полное представление о реальной костной динамике в процессе лечения можно получить только по нескольким участкам скелета.

SUMMARY

Densitometry of cosmonauts following long duration missions revealed different types of site specific changes of human skeleton. So, theoretically, the expected a decrease in bone mass according with gravity vector reflected the local specificity

of bone genes expression connected with the mechanical history of Homo erectus evolution. High individual variability of bone mass changes may be a manifestation of genetic polymorphism. We show the individual stability of bone mass changes at different sites of skeleton after repetitive spaceflights. This phenomenon may be considered as an illustration of phenotypical characteristics of local bone metabolism in the form of specific for this locus spatial structure of non-collagenic proteins distribution.

Keywords: *loss of minerals, topography, weightlessness, osteoporosis.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбертс Б. и др. Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, Д. Брей, Дж. Льюис и др. М.: Мир, 1994. 516с.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.
3. Коржуев П.А. Эволюция, гравитация, невесомость. М.: Наука, 1971. 152 с.
4. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб., 2001. 269 с.
5. Оганов В.С. Костная система, невесомость и остеопороз. М.: Фирма «Слово», 2003. 260с.
6. Оганов В.С., Баранов В.С., Кабицкая О.Е. и др. Анализ полиморфизма генов костного метаболизма и оценка риска развития остеопении у космонавтов // Авиакосмич. и экологич. медицина. 2010. Т.44. №3. С.18-23.
7. Оганов В.С., Богомолов В.В. Костная система человека в условиях невесомости. Обзор результатов исследований, гипотезы и возможность прогноза состояния в длительных (межпланетных) экспедициях // Авиакосмич. и экологич. медицина. 2009. Т. 43. №1. С. 3-11.
8. Оганов В.С., Шнайдер В.С. Костная система // Авиакосмич. и экологич. медицина. Т. III, Кн. 1: Человек в космическом полете. М.: Наука. 1997. С. 421-460.
9. Таирбеков М.Г., Климовицкий В.Я., Оганов В.С. Роль силы тяжести в эволюции живых систем (биомеханические и энергетические аспекты) // Изв. АН: Сер. биол. 1997. № 5. С. 517-530.
10. Bonuchi E., Silvestrini G. Ultrastructure of organic matrix of embryonic avian bone after en bloc reaction with various electron-dense stains // Acta Anat. 1996. V.156. N.1 P.22-33.
11. Carter D.R., Wong M., Orr T.E. Musculoskeletal ontogeny, phylogeny and functional adaptation: Proc. of the NASA Symp. on the influence of gravity and activity on muscle and bone // J. of Biomechanics. 1991. V. 24 (Suppl.1). P. 3-16.
12. Kanis J.A. and WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of WHO report // Osteoporosis int. 1994. № 4. P. 368-381.
13. Sibonga J.D., Evans H.J., Sung H.G., et al. Recovery of spaceflight-induced bone loss: Bone mineral density after long-duration missions as fitted with an exponential function // Bone. 2007. V. 41. P. 973-978.
14. Vico L, Lafage-Proust, Collet Ph, et al. Effects of space flight on bone of cosmonauts: does it lead to a definite bone deficiency? In: International Scientific Cooperation onboard MIR Lion, France, 2001. P.189-190.