

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ: О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ ОСТЕОПЕНИИ

В.С. ОГАНОВ, А.В. БАКУЛИН, В.Е. НОВИКОВ, Л.М. МУРАШКО, О.Е. КАБИЦКАЯ

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Анализ показывает, что теоретически пусковые моменты адаптационной перестройки костной ткани в условиях изменения величины внешнего механического поля (невесомость — лишь частный случай) следует искать на уровне собственно костных механизмов. К ним, в частности, можно отнести явления, развивающиеся в остеоцитах и их отростках, образующих канальцево-лакунарную сеть. Сюда же следует отнести и другую совокупность собственно костных механизмов, а именно нарушение обмена Ca^{2+} между кристаллической структурой, лабильным пулом аморфного кальция, интерстицием и внеклеточной жидкостью, а также угнетение остеобластического гистогенеза.

В связи с присутствием специфического фактора — перераспределения жидкостных сред в организме — в космическом полете изменяются и другие внекостные (тканевые и органы) факторы регуляции гомеостаза кальция, составляющие иерархию систем регуляции метаболической функции скелета.

Обобщая приведенные данные, можно сформулировать следующую гипотезу. В основе теоретически ожидаемой и реально подтвержденной локальной потери костной массы в условиях невесомости лежат: 1) активация резорбции остеокитарной природы в следствие первичной реакции на исчезновение механического стресса кости; 2) дополнительная активация резорбции, по-видимому, остеобластно-остеокластной природы, которая провоцируется перестройками в иерархии ионо- и волюморегуляции; 3) замедление костеобразования в процессе адаптационного ремоделирования костной ткани.



Приведены результаты анализа возможного участия различных уровней регуляции костного метаболизма в изменениях костной ткани, вызванных дефицитом механической нагрузки (невесомость), с учетом сопутствующего космическому полету фактора перераспределения жидкостных сред организма. Предполагается, что первичные пусковые изменения ассоциируются с биомеханическим фактором и реализуются на уровне внутрикостных механизмов (остеоцитарный остеолитиз, угнетение остеобластического гистогенеза). На уровне внекостных (тканевых, органных) регуляций дестабилизируется кальциевый гомеостаз (снижение абсорбции кальция в кишечнике и его реабсорбции в почках). Изменения в иерархии систем ионо- и волюморегуляции могут провоцировать остеокластическую резорбцию, что усугубляет остеопению.

Совокупность данных обследований космонавтов после полетов длительностью 5—7 мес и единичных наблюдений после более продолжительных полетов (10—14 мес.), результаты исследований добровольцев в условиях длительного постельного режима и антиортостатической гипокинезии (АНОГ) (30—370 сут.), а также экспериментов с животными, тканевой и клеточной культурами костной ткани, экспонированными в космосе, образует картину, которая требует дальнейшего детального анализа. Тем не менее, некоторые особенности и тенденции изменений в костной ткани в условиях невесомости, выявленные в процессе предварительного осмысления материала [14], уже позволяют высказать некоторые соображения о механизмах обнаруженных изменений и их биологической природе.

Биомеханический фактор

Предопределенная эволюцией опорно-двигательного аппарата наземных позвоночных в поле земного тяготения и поэтому теоретически ожидаемая потеря костной массы в условиях невесомости ассоциируется в первую очередь с дефицитом механической стимуляции костей, то есть имеет биомеханическую обусловленность.

Предположение аргументируется целым рядом закономерных и вполне достоверных наблюдений.

Неодинаковый характер изменений минеральной плотности костной ткани (МПК) у человека в разных по положению в векторе гравитации костных сегментах и преимущественное поражение у человека и животных костей, испытывающих наибольшую весовую нагрузку на Земле, имеют общебиологический характер [18] и, по всей вероятности, связаны, в первую очередь, с особенностями их биомеханической функции в условиях земной силы тяжести. Показано, что величина потерь костной массы различных сегментов скелета человека прямо коррелирует с их весовой нагруженностью в условиях 1 g и описывается линейным уравнением регрессии с коэффициентом корреляции $r=0,904$ [15].

Это положение хорошо подтверждается различием реакций даже в пределах одного и того же поясничного сегмента позвоночника, где потеря минералов после космических полетов выражена в большей степени в нижележащих (более нагруженных) позвонках (в L_3 , L_4 больше, нежели в L_1 , L_2). Скорость восстановления костной массы в поясничных позвонках при возвращении к земным весовым нагрузкам после космического полета коррелирует с величиной потерь во время полета ($r=0,89$).

Аналогичные зависимости наблюдаются в условиях постельного режима. У некоторых субъектов имело место сглаживание положительного (обычного в норме) гравитационного градиента минеральной плотности в поясничных позвонках L_1 — L_3 . В тех же условиях на поперечном срезе диафиза большеберцовой кости было установлено (методом количественной компьютерной томографии — ККТ) наибольшее снижение МПК в 1-й (антеромедиальной) зоне. Известно, что эта зона имеет наибольшую предварительную напряженность по длине кости и наибольшие динамические нагрузки при локомоциях на Земле [1].

Наши наблюдения у человека подтверждают существующее положение о том, что во взрослом организме кость также способна отвечать соответствующей перестройкой в ответ на изменение механического стимула, что определяется как функциональная адаптация [25]. Ее интенсивность в том или ином сегменте (зоне) скелета зависит от биомеханической «предыстории».

В условиях неинвазивной остеоденситометрии это проявляется адекватной реакцией при смене знака механической нагрузки. А именно в ранние сроки реадaptации после космического полета (3—5 недель) мы наблюдали дополнительный отрицательный градиент МПК независимо от наличия (или знака) ее изменения сразу после полета. В специально проведенных исследованиях (120-суточная АНОГ) в ранние сроки реадaptации (до 1 месяца) мы зафиксировали наряду с дополнительным снижением МПК адекватные признаки активации процесса ремоделирования (резорбции и формирования кости) на основе изучения биохимических маркеров костного метаболизма и гистоморфометрических показателей ремоделирования [11]. В связи с высокой скоростью резорбции (2—3 недели) по сравнению с формированием кости (3—4 месяца) временное снижение МПК регистрируется как транзиторная остеопения. Такая реакция в ответ на «возвращенную» нагрузку отчетливо укладывается, по нашему мнению, в гипотезу функциональной адаптации костной ткани.

Наконец, результаты многомерного регрессионного анализа данных обследования космонавтов не выявили достоверной корреляции между суммарной потерей костной массы и изменениями в отдельных сегментах скелета, как это могло бы быть при действии общего (например, метаболического) стимула [13]. Таким образом, биомеханический фактор оказывается если не единственным, то ведущим, пусковым в механизме развития отрицательного минерального баланса в невесомости, и величина и соотношение потерь в разных участках скелета определяются весьма индивидуально: вероятно, комплексом биомеханических и генетических особенностей индивида или признаков, определяющих его принадлежность к тому или иному адаптивному фенотипу [6].

Специфичность проявлений функциональной адаптации в разных сегментах скелета или зонах отдельных костей может быть отчасти объяснена фенотипическими особенностями метаболизма различных костных органов и тканевых структур, и, в частности, различием в количестве и пространственном распределении в них неколлагеновых белков. Действуя как позиционные регуляторы, эти белки определяют локальную специфику взаимодействия костных клеток и их чувствительность к внешним факторам, включая нейрогуморальные влияния и механические нагрузки [7]. Это согласуется с мнением, согласно которому реакция костной ткани в условиях космического полета в значительной степени опосредована локальными факторами регуляции костного метаболизма [41, 51] и в значительной степени «зонаспецифична» [40]. Такая зонаспецифичность объясняется способностью костной ткани к локальной реакции на снижение механической нагрузки в невесомости [48].

Более того и в дополнение к описанным феноменам, выявленным неинвазивной инструментальной технологией, можно привести ряд данных, полученных в аналитических опытах с животными и указывающих как бы на внутренний механизм функциональной адаптации костной ткани при смене знака нагрузки. Так, показано, что в условиях невесомости, («Бийон-5») замедляется остеобластический гистогенез на стадии дифференцировки остеопrogenиторных клеток в преостеобласты [43]. И, напротив, в первые двое суток реадaptации («Бийон-8») этот процесс существенно ускоряется [30]. При воспроизведении в модели вывешивания временной схемы эксперимента на орбитальной лаборатории

(ОЛ) Спейслаб-3 (7 сут.) и через 12 часов после окончания эксперимента в первичной спонгиозе большеберцовой кости крыс обнаружены признаки ускорения роста клеточных популяций за счет, как полагают, укорочения жизненного цикла клеток-предшественников [39].

Однако в такой же или несколько больший (до 1 недели) период реадaptации после модельных экспериментов наблюдали продолжающееся снижение прочности костей крыс [18, 2], что подтверждает высказанное выше предположение о наличии временного «лага» между развитием процессов резорбции и формирования кости при «возвращении» механического стимула. Эти наблюдения не расходятся с подтвержденным многочисленными наблюдениями мнением о том, что внешняя механическая нагрузка, ее величина определяют направление дифференцировки клеток остеобластного ряда [16] и что, в частности, уменьшение механической стимуляции костей может приводить к дедифференцировке [47].

Метаболическая функция скелета

Биомеханическая составляющая является не единственной в совокупности факторов космического полета, и потому гипотеза функциональной адаптации только к изменениям механического стимула вряд ли может быть исчерпывающей. Вполне справедливым можно считать постулат, согласно которому адаптационную перестройку кости в ответ на изменение механической нагрузки следует рассматривать как на уровне взаимоотношений всей клеточной совокупности кости, так и внеклеточного матрикса [7]. Но при этом реакции костного метаболизма могут иметь локальный характер, как и адаптивное ремоделирование, индуцированное локальными изменениями механики кости.

Перераспределение жидкостных сред и электролитов организма в краниальном направлении, обусловленное неадекватным функционированием в невесомости антигравитационных механизмов центральной гемодинамики, вполне может провоцировать уже системные изменения метаболической функции скелета. Однако при анализе связи изменений минерализации скелета и его отдельных сегментов как будто бы не обнаружено признаков наличия общего причинного фактора, каким мог бы быть метаболический стимул. Но если его действие реализуется на локальном уровне, то его кажущееся отсутствие можно объяснить упомянутой выше зонаспецифичностью изменений либо фенотипическими особенностями метаболизма отдельных сегментов скелета или костных органов. Метаболическая функция скелета, как филогенетически наиболее древняя, должна была бы раньше других вовлекаться в реакцию организма на любые серьезные изменения внешних условий, тем более внешнего механического поля.

Исходя из этого был проведен предварительный анализ возможного участия различных уровней и контуров регуляции метаболизма костной ткани и метаболической функции скелета не только в механизмах функциональной адаптации (в указанном выше смысле), но и в регуляции гомеостаза внутренней среды организма при развитии описанных изменений: собственно костный, внескостный (тканевый) и сложная иерархия систем волуемо- и ионорегуляции.

Можно полагать, что на локальном (костном) уровне возникают лишь первичные (пусковые) реакции, которые инициируют каскад синхронных и/или последовательно протекающих изменений в других уровнях или контурах ре-

гуляции. Остеоциты могут быть главным участником адаптационных перестроек кости при изменениях внешнего механического поля [16]. К установленным и предполагаемым функциям остеоцитов и лакунарно-канальцевого лабиринта относятся: восприятие напряжений и регуляция реакций костной ткани на их изменения, участие в стабилизации концентрации Ca^{2+} в крови, в том числе за счет резорбции кости (остеоцитарный остеолит), регуляция направленной подвижности остеокластов и их стимуляция при формировании резорбционных полостей, репарация микроразрушений [37]. Остеоциты своими отростками пронизывают всю остеонную структуру кости вплоть до выстилающих клеток на ее поверхности, а расположение остеоцитарной сети как нельзя лучше подходит для восприятия напряжения через матрикс и для регуляции адаптивного ремоделирования в соответствии с механическими требованиями.

На возможное участие остеоцитарного механизма в изменениях костной ткани в условиях невесомости могут указывать данные по остеоцитарному остеолиту [20], полученные после экспонирования крыс на биоспутнике «Бион-5». Однако, учитывая, что в этом эксперименте животные были подвергнуты эвтаназии примерно через 2 сут. после приземления, приведенные данные можно рассматривать и как проявления «обратной» (реадаптационной) перестройки, точно так же, как и зарегистрированные нами свидетельства остеоцитарной резорбции у крыс через 2 сут. реадаптации после 2-недельного полета на биоспутнике «Бион-8» [28].

В модельных экспериментах с вывешиванием крыс с помощью специфических маркеров (ферритина, пероксидазы хрена) было показано значительное снижение скорости перемещений жидкости (скорости включения и выведения метки) в эндостальных каналах и остеоцитарных лакунах кортикальной кости бедра [27]. Прямые доказательства активации остеоцитарной резорбции в процессе полета были получены при ультраструктурном анализе костей обезьян, экспонированных на биоспутнике «Бион-11» [17, 45].

Другим существенным внутрикостным механизмом может быть нарушение динамической связи «коллаген — кристалл». Допускается, что одним из возможных пусковых моментов реакции костной ткани в ответ на ступенчатое изменение ее механического напряжения в условиях невесомости может быть изменение потоков кальция между костью и межклеточной жидкостью [4]. Действие этого механического фактора предполагает, что в процессе нового уровня обмена с окружающей жидкостью из кристаллов, скорее всего, из нестабильных форм, в частности, из аморфной фазы, в состоянии каковой находится 50% минералов кости, вымываются ионы (в том числе кальция) и микроэлементы, что создает градиент концентраций [7]. Именно этот стимул в последнее время полагают основным, по крайней мере, для включения остеоцитарного механизма перестройки [16].

Гипотеза получила косвенное подтверждение в совместных исследованиях с Институтом геохимии, минералогии и рудообразования НАН Украины. При имитации условий невесомости (модель «вывешивания») в костях крыс изучали методами электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) нативные радикалы R_n , локализованные в органической матрице, радикалы CO_2 , локализованные на поверхности нанокристаллов биоапатита, и примесные фазы карбонатных веществ [23].

В условиях невесомости при ослаблении исходной механической напряженности кости и соответствующем изменении электрических параметров связи органических молекул с нанокристаллами теряется возможность формировать свободные радикалы CO_2 из карбоксильных групп молекулы коллагена [23]. Выявленное нами уменьшение откликов CO_2 в ЭПР (135 ± 25 против 175 ± 20 — в контроле) может свидетельствовать о том, что в условиях невесомости могут иметь место изменение физико-химических характеристик материала кости как минерал-органического композита и, как следствие, ухудшение ее механических свойств [12].

В пользу обсуждаемой гипотезы можно привести отмеченное в опытах с животными на биоспутниках «Бион» снижение прочности костей при неизменной их минерализации на ранних этапах полета (до 3 нед.) [15], что может быть обусловлено изменениями физико-химических параметров связи коллагена с кристаллизованными минералами, в том числе возможно, за счет перехода части кальция в аморфное состояние.

В ответ на изменение внешней нагрузки параллельно и с участием реакции костного матрикса могут измениться внекостные тканевые потоки кальция, в частности в кишечнике, почках и крови, как отражение перераспределения жидкостных сред организма. Так, в космических полетах установлено уменьшение емкости кальций-депонирующих систем организма [3]. Результаты исследований И.М. Лариной [8] свидетельствуют об изменении физико-химических свойств крови, сопряженных со снижением способности белков плазмы связывать кальций в условиях 24-часовой АНОГ. Получены данные об уменьшении у космонавтов всасывания кальция в кишечнике и реабсорбции его в почках [9, 46].

Эта совокупность данных отражает изменения в регуляции гомеостаза кальция, возможно, не только как следствие перераспределения внутрикостных и тканевых (внекостных) потоков кальция, но и как результат перестройки в системе волнорегуляции.

Действительно, в системе волнорегуляции на разных этапах космического полета регистрируется определенная фазность развития адаптивных реакций стабилизации гомеодинамики и водно-электролитного гомеостаза [4, 10]. В «острый» период адаптации к невесомости установлены отчетливые признаки подавления активности гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с одновременным увеличением экскреции почками жидкости и электролитов. На этой стадии, как полагают А.И. Григорьев и др. [4], гиперкальциурия может создать предпосылки («гипокальциемический импульс») для включения механизмов стабилизации концентрации ионизированного кальция в крови, например в виде повышения содержания паратгормона, и мобилизации кальция из кости.

Некоторые данные не согласуются с гипотезой стимуляции секреции паратгормона на начальной стадии полета. Действительно, в космическом полете по проекту «Евромир-95» (6 мес.) сразу после старта одновременно с кальциурией наблюдалось увеличение почти в 2 раза концентрации биохимических маркеров деградации коллагена (деоксипиридинолин, белки поперечных связей в α -терминале телопептида коллагена 1 типа) [50]. При этом было обнаружено снижение содержания паратгормона в сыворотке крови, что позволяет предполагать остеоцитарное происхождение отмеченных признаков резорбции и косвенно подтверждается отсутстви-

ем изменений маркеров костеобразования на данной стадии полета.

В другой длительной (115 сут.) экспедиции на ОС «Мир» уже в конце полета (110-е сутки) также было установлено снижение на 30% содержания интактного паратгормона в крови и метаболитов витамина D₃ (кальцидола, кальцитриола) по сравнению с их предполетными уровнями. Содержание остеокальцина практически не изменялось, а концентрация костной фракции щелочной фосфатазы была снижена почти на 40% на 14-е сутки полета и на 11% на 110-е сутки [46]. Это могло бы свидетельствовать о снижении степени угнетения костеобразования на поздних стадиях полета. Однако в той же работе наблюдали увеличение (на 40%) экскреции с мочой продуктов распада коллагена (*n*-концевого телопептида и пиридиновых лигандов). Изучали также кинетику кальция с помощью введения его изотопов — ⁴³Ca (перорально) и — ⁴⁶Ca (внутривенно) и обнаружили заметное снижение абсорбции кальция в кишечнике в полете (110-е сутки) на 38±18% по сравнению с предполетным уровнем.

Сложные взаимосвязи пула минералотропных гормонов с другими гормональными системами (физического и эмоционального стресса, регуляции водно-электролитного обмена и других звеньев метаболизма) и их изменениями в космическом полете, возможно, маскируют специфические реакции регуляции водно-электролитного гомеостаза [33]. В качестве причин несогласованности данных о гормональной активности и реакции почек рассматривается возможность изменения чувствительности органов-мишеней к гормонам на разных этапах полета [5].

В центре дискуссии остается вопрос о доле участия различных механизмов резорбции в общем балансе процессов адаптивного ремоделирования и соответственно в суммарной потере костной массы. В этой связи представляют интерес результаты изучения собственно клеточных реакций костной ткани в культуре на изменение механической среды в ситуациях, свободных от такого системного фактора, как перераспределение жидкостных сред и электролитов, что может дать возможность судить о механорецепции теми или иными костными клетками *in vitro*.

Клеточные аспекты

Проблема механорецепции в живых системах представляется, по крайней мере, умозрительно, как вполне строгая последовательность механохимических и биохимических превращений на уровне клеточной мембраны, собственно клетки, цитоскелета и микроокружения [16].

Приведенные выше данные об изменениях клеточной активности *ex vivo* подтверждаются результатами изучения костной ткани и клеток в культуре *in vitro*, экспонированных в невесомости, что позволяет исключить влияние системных регуляций. В опытах на органной культуре эмбриональной мыши (биоспутник «Бион-10») показано после космического полета снижение скорости минерализации и утилизации глюкозы одновременно с повышением минеральной резорбции [49]. Установлено также, что в культуре преостеобластоподобных клеток (линия MN-7) под влиянием невесомости замедляется синтез коллагена 1 типа и щелочной фосфатазы [22]. Данные подтверждают возможность локального торможения остеобластического гистогенеза в условиях микрогравитации.

Исследования на культуре хрящевых клеток на ОС «Мир» показали уменьшение размеров колоний, снижение их механической устойчивости и уровня синтеза гликозами-

ногликанов в культуре, и при этом — отсутствие заметных изменений в параллельно культивируемых на борту ОС клеток почечной паренхимы [29].

В опытах на российском непилотируемом космическом аппарате «Фотон» в качестве модели была экспонирована культура клеток (остеобластов) человеческой остеосаркомы линии MG-63 в полете длительностью 9 сут. В обычных условиях эти еще не дифференцированные клетки способны прогрессивно дифференцироваться в ответ на системные гормональные воздействия (1,25(OH)₂D₃) и воздействие одного из локальных факторов роста (трансформирующего фактора роста — TGFβ₂). В условиях невесомости эти реакции дифференциации были подавлены: экспрессия гена коллагена Iα1 была ослаблена наполовину, как и количество тРНК-мессенджера щелочной фосфатазы [24].

Таким образом, результаты исследований в условиях микрогравитации с культурами клеток *in vitro* подтверждают их чувствительность к гравитационной нагрузке вне фактора системных регуляций.

Однако относительно результатов таких опытов всегда будет оставаться вопрос, являются ли эти реакции прямым эффектом невесомости или они опосредованы изменениями условий окружающей среды (конвекционных потоков в клеточных культурах, характера и прочности адгезии к субстрату и др.) [19]. В частности, известно, что силы адгезии к субстрату на 3—4 порядка превышают гравитационные силы, действующие на остециты (или остеобласты) на уровне Земли [26]. Действительно, результаты исследований на культурах клеток (остеобластах), экспонированных в невесомости, выявляют их некоторые метаморфозы, которые могут свидетельствовать об изменениях цитоскелета и адгезии клеток к субстрату [51]. Тем не менее, эти исследования остаются важными и перспективными, поскольку могут прояснить пути и механизмы механорецепции и преобразования механических сигналов в костных клетках.

Ранее остеобласты (ОБ) рассматривались как возможные механосенсоры, поскольку в модельных ситуациях («вывешивание») часто выявлялось снижение активности ОБ и числа остеогенных прекурсорных клеток в костном мозге крыс [34]. В культуре ОБ *in vitro* было показано, что они имеют рецепторы к гормонам и регуляторным факторам (паратгормон, простагландины E₂ — PGE₂, 1,25(OH)₂D₃), которые стимулируют резорбцию. На этом основании была предложена гипотеза о том, что ОБ специализированы для восприятия и передачи специфических сигналов механической нагрузки или деформаций, которые модулируют процессы самообновления кости [44].

Однако в современной литературе принято, что идеальной зоной для восприятия деформаций, возникающих при механической нагрузке, являются остециты (ОЦ) и выстилающие клетки. Существуют две взаимодополняющие концепции механорецепции с участием остецитов [7].

В соответствии с первой восприятие напряжений экстрацеллюлярного матрикса осуществляется структурами цитоскелета костных клеток и их отростков, которые содержат плотно упакованные нити белков (вимектин, актин). Рецепция цитоскелетом механических напряжений может осуществляться посредством взаимодействия рецепторов цитоплазматической мембраны остецитов непосредственно с молекулами в структуре экстрацеллюлярного матрикса. Важно, что те же белки выявлены в цитоплазме остеобластов и остецитов в местах соединения их отростков и вне

клеток. Создается впечатление, что белковые структуры формируют непрерывную микросеть, пронизывающую и клетки, и внеклеточный матрикс.

Согласно второй концепции в основе восприятия механических напряжений лежит давление жидкости в костных каналах. Его изменения при различных осевых и изгибающих нагрузках на кость воспринимаются остеоцитами даже в минимальных размерах. По мнению С. Регирера и др. [16], гидродинамические сдвиговые напряжения при течении жидкости могут служить стимулом для запуска каскада регуляторных реакций: изменения пролиферативной активности, характера ориентации протеогликанов, скорости секреции активных веществ, влияющих на соседние клетки химическим или электрохимическим путем, а также изменения работы инозитол-трифосфатного пути регуляции.

Экспериментально показано, что пульсирующий ток жидкости в культуре (клетки черепа куриного эмбриона), индуцирующий сдвиговое напряжение (деформацию) клеток и изменения потенциала потока, сопровождается повышением высвобождения из ОЦ простагландинов E_2 (PGE_2) и простагландинов I_2 (PGI_2) в большей степени, чем из ОБ и фибробластов [21]. Известно, что простагландины, в частности PGE_2 , являются активным медиатором резорбции костной ткани и могут как стимулировать, так и угнетать резорбцию [35]. В любых моделях и с использованием разных объектов стабильно наблюдается увеличение продукции PGE_2 и содержания инозитол-трифосфата (IP_3) [42].

Известно, что форма клеток в значительной степени определяет их пролиферативную активность в культуре и экспрессию генов и сама, в свою очередь, зависит от множества факторов, таких, как организация цитоскелета, способ фиксации в матриксе, включая формирование адгезивных бляшек [51].

Отсюда возникает еще одна гипотеза, например, о том, что сигналы внешней среды клетки воспринимают через рецепторы адгезии. Это, например, интегрины или трансмембранные гликопротеины, обеспечивающие физическую связь экстрацеллюлярных молекул с цитоскелетом [36]. Некоторые результаты исследований с культурами костных клеток (остеобластов) в условиях микрогравитации [31] трактуются авторами как свидетельство нарушения адгезии клеток или качественных изменений в адгезивных бляшках.

Но, учитывая упомянутые выше данные об амбивалентной активности PGE_2 , предполагается, что снижение или увеличение механической нагрузки вызывает в костных клетках одинаковую первичную реакцию и лишь затем инициирует перестройку кости в соответствующем направлении [51]. Авторы гистоморфометрических исследований полагают, что динамика реагирования клеток трабекулярной костной ткани в условиях невесомости проявляется вначале транзитной активацией резорбции и затем более длительным снижением скорости костеобразования.

Косвенно это предположение подтверждается в модели «вывешивания» исследованиями изменений костной массы у крыс, которым вводили флурбипрофен, снижающий продукцию PGE_2 [38]. Было показано уменьшение потерь костной массы у подопытных животных на 6—11% по сравнению с контролем (без флурбипрофена). Авторы объясняют это тем, что флурбипрофен, уменьшая продукцию PGE_2 , может через систему межклеточной сигнализации подавлять рекрутирование остеокластов на начальных этапах механической разгрузки опорных костей.

Недавно опубликованными результатами исследований культуры нормальных остеобластов мышей (MC3T3-E1), экспонированной в системе «Биорак» при полетах космических кораблей «Спейс шаттл» (STS-76, -81, -84) [32], подтверждается, что в условиях невесомости замедляется дифференцировка остеобластов в самом начале их клеточного цикла. Автор считает, что лишение костной ткани механического напряжения наряду с перестройкой в системной регуляции метаболизма костной ткани приводит к изменениям содержания простагландинов (PGE_2 , PGI_2) как трансформаторов межклеточной сигнализации, а также к изменениям структуры и экспрессии генов в остеобластах. Это дополняет данные о том, что блокирование путей проведения сигналов простагландинов ингибирует формирование новой кости у человека. Предполагается, что снижение или изменение влияния простагландинов в регуляции роста костей может явиться ключом для понимания молекулярного компонента причин развития остеопороза невесомости.

SUMMARY

Some results of possible participation of bone metabolism regulation different levels in the bone changes caused by microgravity are presented taking into account the body fluid redistribution which usually accompany the space flight. The primary starting changes associate with biomechanical factors and realize on the strictly bone level (osteocytic osteolysis, breach of «collagen-crystal» connection, slowing of osteoblastic histogenesis). There are calcium homeostasis distortion on the extrabone (tissue, organs) level: decrease of calcium intestinal absorption and renal reabsorption. Changes in the hierarchy of ion and fluid volume regulation systems may provoke the osteoclastic resorption, which intensify the bone loss.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамович И.С. Моделирование напряженно-деформированного состояния трубчатых костей человека: Автореф. дис.... докт. техн. наук. Рига, 1989.
2. Бакулин А.В., Оганов В.С., Фельдеш И. Исследование функциональной адаптации кости при отсутствии механической нагрузки // Биоспутники «Космос». Межд. симп. Ленинград, 12—15 августа 1991. М., 1991. С. 14—15.
3. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и космический полет // Проблемы космической биологии. Т. 54. М.: Наука, 1986. 240 с.
4. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступов Г.П. Минеральный обмен человека в условиях невесомости: Проблемы космической биологии. Т. 74. М.: Наука, 1994. 214 с.
5. Григорьев А.И., Ларина И.М., Моруков Б.В. Особенности обмена кальция в невесомости // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85, № 6. С. 835—846.
6. Делоне Н.Л., Солониченко В.Г. Адаптивные фенотипы человека в физиологии и медицине // Успехи физиол. наук. 1999. Т. 30, № 2. С. 50—62.
7. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. СПб.: Морсар А.В., 2001. 269 с.
8. Ларина И.М. Обмен кальция и система его регуляции у человека при адаптации к микрогравитации // Физиология человека. 2000. № 5. С. 92—105.
9. Моруков Б.В., Ларина И.М., Григорьев А.И. Изменения обмена кальция и его регуляции у человека во время длительного космического полета // Физиология человека. 1998. Т. 24, № 2. С. 102—107.
10. Носков В.Б. Механизмы волюморегуляции при действии факторов космического полета // Авиакосм. и экологич. медицина. 2000. Т. 34, № 4. С. 3—8.

11. Оганов В.С., Бакулин А.В., Мурашко Л.М., Новиков В.Е., Капланский А.С., Дурнова Г.Н., Родионова С.С., Ермакова И.П., Бузулина В.П. Изменения массы, структуры и метаболизма костной ткани у мужчин в условиях 120-суточной АНОГи в раннем периоде реадaptации // Сб. докл. на конф. «Гипокинезия: Медицинские и психологические проблемы». 1997а. С. 63—65.
12. Оганов В.С., Брик А.Б., Щербина О.И. и др. Влияние дефицита опорной нагрузки на взаимосвязь «коллаген-кристалл» в костной ткани крыс по данным ЭПР // XII конф. по ксм. биол. и авиакосм. мед.: Материалы конф. М., 2002. С. 255—256.
13. Оганов В.С., Костная система, невесомость и остеопороз. М., Слово, 2003. 260 с.
14. Оганов В.С., Бакулин А.В., Новиков В.Е., Мурашко Л.М., Кабицкая О.Е. Изменения костной ткани человека в космическом полете II. Некоторые закономерности и особенности // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 4.
15. Оганов В.С., Шнайдер В.С. Костная система // Космическая биология и медицина: Человек в космическом полете. Т. 3. Кн. 1. М.: Наука, 1997. С. 421—460.
16. Регирер С.А., Штейн А. А., Логвенков С.А. Свойства и функции костных клеток: биомеханические аспекты // Современные проблемы биомеханики: Механика роста и морфогенеза. Вып. 10. М.: Изд-во МГУ, 2000. С. 174—224.
17. Родионова Н.В., Оганов В.С. Цитологические механизмы развития остеопороза при действии факторов космического полета // Проблемы остеологии. 2001. Т. 4, № 1—2. С. 135—136.
18. Ступаков Г.П., Воложин А.И. Костная система и невесомость // Проблемы косм. биол. Т. 63. 1989. 185 с.
19. Таирбеков М.Г. Молекулярные и клеточные основы гравитационной чувствительности. М., 2002. 104 с.
20. Ягодовский В.С., Горохова Г.П. Изменения костей скелета // Влияние динамич. факторов косм. полета на организм животных. М.: Наука, 1979. С. 165—174.
21. Ajubi N.E., Klein-Nulend J., Nijweide P.J. et al. Pulsating fluid flow increases prostaglandin production by cultured chicken-osteocytes — a cytoskeleton-dependent process // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 255. P. 62—68.
22. Bierkens J., Maes J., Ooms D. et al. Decreased acquisition of osteoblastic phenotypic markers and increased response to interleukin-1 and parathyroid hormone in pre-osteoblast like cells under microgravity // Life sci. res. in Space. Fifth Europ. Symp. Proceedings. Arcachon, France. 1994. P. 25—30.
23. Brik A., Haskell E., Brik V., Atamanenko O. Anisotropy effects of EPR signals and mechanisms of mass transfer in tooth enamed and bone // Appl. Radiat. Isot. 2000. V. 52. № 5. P. 107—115.
24. Carmeliet G., Nys G., Stockmans I., Bouillon R. Gene expression related to the differentiation of osteoblastic cells is altered by microgravity // Bone. 1998. V. 22. № 5 (Suppl.). P. 139S—143S.
25. 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.
26. Cowin S. On mechanosensation in bone under microgravity // Bone. 1998. V. 22. № 5 (Suppl.). P. 119S—125S.
27. Dillman R., Roer R., Gay D. Fluid movement in bone: theoretical and empirical: Proc. of the NASA Symp. on the influence of gravity and activity on muscle and bone // J. of Biomechanics. 1991. V. 24, № 1 (Suppl.). P. 163—177.
28. Foldes U., Rapcsak M., Szilagyi T., Oganov V.S. Effects of space flight on bone formation and resorption // Acta physiologica. 1990. V. 75, № 4. P. 271—275.
29. Freed Lisa E., Langer R., Martin I. et al. Tissue engineering of cartilage in space // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 94. P. 13885—13890. December 1997. Medical Sciences.
30. Garetto L.P., Gonsalves M.R., Morey E.R. et al. Preosteoblast production 55 hours after a 12.5 day spaceflight (Cosmos 1887) // FASEB J. 1990. V. 4, № 1. P. 24—28.
31. Guignandon A., Genty C., Vico L. et al. Demonstration of feasibility of automated osteoblastic line culture in space flight // Bone. 1997. V. 20. P. 109—116.
32. Hughes-Fulford M. Changes in gene expression and signal transduction in microgravity // J. of Gravit. Physiol. 2001. V. 8, № 1. P. 1—4.
33. Hunton C.S.L., Grigoriev A.I., Natchin Yu.V. Fluid and electrolite regulation in spaceflight. Vol. 94. Science and technol. Series. Publ. For the AAS by Univelt Inc. 1998. 219 p.
34. Jowsey J. Bone at the cellular level: The effect of inactivity // Murray R.H. and McCally M. Eds. Hypogravic and Hypodynamic Environments. NASA SP. 1971. P. 111—119.
35. Kawaguchi H., Pilbeam C., Harrison J. et al. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism // Clin. Orthop. 1995. № 313. P. 36—46.
36. Lafage M.H., Alexandre C. Les integrines // Rev. Rhum. 1994. V. 9. P. 569—581.
37. Lanyon L. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling // Calcif. Tissue. Int. 1993. V. 53, № 1 (Suppl.). P. S102—S106.
38. Mitchell M.E., Stern L.S., Shan N., Ostrum R. Effect of flurbiprofen on hind-limb suspension-induced bone loss // Aviat. Space, Environ. Med. 2001. V. 72. № 9. P. 790—793.
39. Montufar-Solis D., Duke P.J., Morey-Holton E. The spacelab 3 simulation: basis for a model of growth plate response in microgravity in the rat // J. of Gravitational Physiology, 2001. V.S. № 2. P. 67—76.
40. Morey-Holton E.R., Arnaud S.B. Skeletal responses to weightlessness: Advances in spacebiology and medicine // Ed. by S.L. Bonting. JAI Press Inc. 1991. V. 1. P. 37—69.
41. Morey-Holton E.R., Globus R.K. Hindlimb unloading of growing rats: A model for predicting skeletal changes during space flight // Bone. 1998. V. 22, № 5 (Suppl.). P. 79S—82S.
42. Reich K.M., Frangos J.A. Effect of prostaglandin E2 and inositol-triphosphate levels in osteoblasts // Am. J. Physiol. 1991. V. 261. P. 428—432.
43. Roberts W.E., Mozsary P.G., Morey E.R. Suppression of osteoblast differentiation during weightlessness // Physiologist. 1981. V. 24 (Suppl.). P. S75—S76.
44. Rodan G.A., Rodan S.B. Костные клетки // Ригтз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз: Этиология, диагностика, лечение. СПб.: БИНОМ-Невский диалект, 2000. С. 15—56.
45. Rodionova N.V., Oganov V.S., Zolotova N.V. Ultrastructural changes in osteocytes in microgravity conditions // Adv. Space Res. 2002. V. 30, № 4. P. 765—770.
46. Smith S., Oganov V., Morukov B. et al. Calcium metabolism during extended-duration space flight // 12th Man in Space Symposium. The Future of Human in Space. June 8—13, 1997, Washington, DC. P. 81.
47. Thomas T., Vico L., Skerry T. et al. Architectural modifications and cellular responses during disuse-related bone loss in calcaneus of the sheep // J. Appl. Physiol. 1996. V. 80, № 1. P. 198—202.
48. Vajda E.G., Wronski T.J., Halloran B.P. et al. Spaceflight alters bone mechanics and modeling drifts in growing rats // Aviation, Space, and Environmental Medicine 2001 V. 72, № 8. P. 720—726.
49. Veldhuijzen J.P., van Loon J. J. W A Mineral metabolism in isolated mouse long bone opposite effect of microgravity on mineralization and resorption // Life sci res in Space Fifth Europ. Symp. Proceedings Arcachon, France 1994. P. 19—24.
50. Vermeer C., Wolf J., Craciun A.M., Knapen M.H. Bone markers during a 6-month spaceflight effects of vitamin K supplementation // J of Gravit Physiol. 1998. V. 5, № 2. P. 65—69.
51. Vico L. Summary of research issues in biomechanics and mechanical sensing // Bone, 1998. V. 22, № 5 (Suppl.). P. 135S—137S.