

А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов и И. Д. Иоффе

АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОСТНОЙ ТКАНИ И РЕГУЛЯТОРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ОРГАНИЗМА

Лаборатория изотопных исследований (науч. руковод. — д-р.мед.наук А. С. Аврунин) Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена, Санкт-Петербург

Механизмы адаптации костной ткани можно разделить на две группы: одни обеспечивают ответ на регуляторно-метаболические сдвиги, а вторые — перестройку структуры костной ткани при изменении механических напряжений. При этом изменение механических напряжений является только разрешающим фактором, а регуляторно-метаболические воздействия модулируют характер адаптационной перестройки при активации механизмов второй группы [2, 4].

Цель работы — на основании собственных и литературных данных определить влияние регуляторно-метаболических процессов и изменений механических напряжений в костях на взаимосвязанное функционирование адаптационных механизмов в костной ткани.

Анализ литературы показывает, что основное внимание уделяется клеточным механизмам адаптации. Однако при минимальном изменении механических нагрузок, по наблюдениям Т. Skerry и соавт. [17], происходят сдвиги в органическом матриксе без прямого участия костных клеток. Так, кратковременная нагрузка на кортикальную кость приводит к быстрой переориентации протеингликанов, которая сохраняется более суток. Этот механизм не только обеспечивает «восприятие» напряжения и его «запоминание», но и модифицирует возникшие изменения через совокупность влияний на остециты. Эти авторы показали, что ориентация протеингликанов в костной ткани компактного и губчатого вещества *in vivo* и *in vitro* меняется даже после слабой нагрузки пропорционально величине прикладываемого напряжения, а переориентация осуществляется быстро и достигает максимального значения уже после 50 циклов. Согласно данным электронной микроскопии, незначительная нагрузка инициирует перестройку протеингликан-белковых стержней, которые становятся приблизительно на 5° ближе к коллагеновым фибриллам костного матрикса.

По-видимому, этот начальный процесс адаптационной перестройки геометрических характеристик костной ткани на молекулярном уровне соответственно направлению силовых линий не требует прямого участия костных кле-

ток, и его обеспечивающий механизм можно назвать *механизмом реструктуризации органического матрикса*.

При более существенном изменении характера и силы механических напряжений дальнейшее развитие адаптационной перестройки идет за счет остецитов, которые через механосенсорные рецепторы воспринимают перемену механических напряжений локально, каждая клетка в отдельности, что позволяет остеоцитарной сети кости как органа определить изменение направления силовых линий в целом. Восприятие цитоскелетом механического напряжения осуществляется при взаимодействии рецепторов внешней мембраны остеоцитов с молекулами, входящими в структуру экстрацеллюлярного матрикса.

Клетки остеоцитарного ряда связываются с коллагенами I и II типов, коллагеновыми волокнами, остеопонином, остеопонтином, остеонектином, витронектином, фибронектином, фибриногеном, тромбоспондином и ламинном. Прилипание остецитов сходно с адгезией остеобластов в соответствии с площадью экстрацеллюлярной белковой матрицы, с которой они контактируют. Этот процесс регулируется интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами. При смене напряжения молекулы смещаются относительно друг друга, и данный механизм взаимодействия между матриксом костной ткани и цитоскелетом обеспечивает передачу экстрацеллюлярных механических сигналов внутриклеточно [9]. В результате этого меняется метаболическая активность клеток. Так, D. Bikle и соавт. [10] при снижении механической нагрузки на костную ткань наблюдали транзитное увеличение содержания мРНК инсулиноподобного фактора роста I, его рецептора, щелочной фосфатазы и уменьшение концентрации мРНК остеокальцина в клетках остеоцитарного ряда. Ослабление нагрузки вызвало обратимое угнетение минерализации кости и остеогенеза. Аналогичные результаты получены и M. Read и соавт. [15], выявившими через 24 ч большее включение ³H-уридина в остециты в нагружаемой кости, чем в не нагружаемой.

По-видимому, адаптивная перестройка метаболизма остецитов в ответ на смену механи-

ческого напряжения в костном матриксе вызвана тем, что физические воздействия влекут за собой иное пространственное расположение элементов матрикса по отношению друг к другу. В ответ на это остециты меняют характер связи с окружающим их матриксом (делая его более или менее жестким), что позволяет привести в соответствие величину изменения механических напряжений с максимальным и минимальным порогами их механосенсорной чувствительности. В результате остеоцитарная сеть кости как органа фиксирует перераспределение силовых линий соответственно новым силовым нагрузкам. Этот процесс перестройки экстрацеллюлярного матрикса целесообразно определить как *остеоцитарное ремоделирование* [4].

Однако, как уже было отмечено выше, спектр и количество синтезируемых остеоцитами позиционных регуляторов и рецепторов в ответ на изменение механических напряжений модулируются различного рода регуляторами и метаболитами. Так, например, количество интегрин β_1 субъединиц снижается под влиянием инсулиноподобного фактора роста I и кортикостерона [13], гормон роста и паратгормон влияют на синтез инсулиноподобного фактора роста I и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 [16].

Модуляция гуморальными регуляторами числа и спектра рецепторов на поверхности костных клеток и позиционных регуляторов в экстрацеллюлярном матриксе по сути своей является модуляцией механосенсорной рецепции клетками остеоцитарного ряда. Другими словами, в результате этого увеличивается или уменьшается возможность каждой клетки в частности и остеоцитарной сети в целом адекватно определять характер изменения силовых линий при смене механических напряжений.

Общее значение имеет тот факт, что модулирующее действие осуществляется всей совокупностью регуляторно-метаболических факторов. При этом сдвиги в соотношении их действия обусловлены, с одной стороны, генетическими возможностями организма, а, с другой, влиянием внешней среды и не всегда манифестируются различного рода патологическими процессами. Костная же ткань является пространственным отражением этих регуляторно-метаболических воздействий.

Подтверждением многообразия вариантов регуляторно метаболических сдвигов являются результаты проведенного нами многократного определения в динамике содержания в крови инсулина, кортизола, эстрадиола, фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тироксина, свободного тироксина, трийодтиронина, тироксинсвязывающего глобулина, тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину у женщин в постменопаузе с остеопорозом, выявлен-

ном при диспансерном обследовании. Установлено, что при отсутствии клинических проявлений эндокринной и соматической патологии у всех пациенток имелись кратковременные отклонения одних показателей эндокринного статуса за пределы границ нормы и постоянные — других [6, 7]. Подобные сдвиги, имеющие индивидуальный характер, целесообразно охарактеризовать как *регуляторно-метаболический профиль организма*. При этом последний определяет особенности развития не только остеоцитарного ремоделирования, но и адаптационного процесса при активации *остеокластно-osteобластного ремоделирования и репаративного остеогенеза*.

Остеокластно-osteобластное ремоделирование возникает в том случае, если изменение механических напряжений приводит к гибели остеоцитов, в результате чего формируется участок активного ремоделирования, куда мигрируют остеокласты. Процесс репаративного остеогенеза начинается после таких механических воздействий, которые приводят к нарушению целостности кости как органа. Они экстремальны для организма и вызывают отчетливо выраженные регуляторно-метаболические сдвиги, оказывающие в свою очередь существенное влияние на формирование костной ткани в участках остеоцитарного и остеокластно-osteобластного ремоделирования в интактных костях. Таким образом, в костной ткани формируется пространственный отпечаток регуляторно-метаболических сдвигов, который за счет позиционных регуляторов продолжает оказывать влияние на костные клетки и после нормализации этих сдвигов [2, 4].

При остеокластно-osteобластном ремоделировании и репаративном остеогенезе, кроме органического, возникает и минеральный матрикс. Этот процесс связывают с теорией матриксных пузырьков [4].

Формирование минерала начинается после образования минерального ядра. Согласно данным P.Fratzl и соавт. [12], которые исследовали костную ткань количественным методом углового рассеяния рентгеновских лучей, минеральные ядра — это тонкий слой фосфата кальция, расположенного между коллагеновыми фибриллами. Эти ядра постепенно растут, достигая толщины приблизительно 3 нм, что соответствует максимальному размеру межфибрилярного промежутка.

В зависимости от условий возможно образование нескольких фаз фосфата кальция. Наименее растворимый гидроксипатит возникает в нейтральной или основной среде. При кислых рН часто появляются минералы типа дикальцийфосфодигидрата и октакальцийфосфата. Даже при идеально созданных условиях формирования наименее растворимого гидроксипатита нестереохимическая преципитация предполагает недостатки в структуре минерала. Как дикальцийфосфодигидрат, так и октакальций-

фосфат, по-видимому, являются предшественниками гидроксиапатита. В зоне отложения минерала присутствует большое количество различных ионов и молекул, которые могут войти в его состав или адсорбироваться на поверхности. Первоначально формируется аморфная фаза фосфата кальция, который в последующем преобразуется в апатит [14].

Трансформация аморфной фазы в кристаллическую сопровождается постоянным обменом химических составных минерала с омывающей его межклеточной жидкостью. В водной среде вокруг минерала образуется двойной электрический слой (двойной слой Гельмгольца), который в свою очередь связывает «неподвижный слой растворителя». Выделяют три стадии ионного обмена между нерастворимой и растворимой фазами. На первой стадии происходит обмен между раствором и гидратным слоем, на второй — между гидратным слоем и его поверхностью и на третьей — между поверхностью и внутренними слоями минерала [8].

Если концентрация ионов в омывающей жидкости не изменяется, процесс ионного обмена между ней и минералом находится в состоянии динамического равновесия, и масса минералов остается постоянной. Их рост отмечается при увеличении концентрации ионов в омывающем растворе, а растворение — при снижении. По-видимому, изменение содержания фосфатов и кальция в межклеточной жидкости регулируется ионным насосом, функционирующим в клетках остеоцитарной сети костных органов, который обеспечивает как поступление этих ионов в костный компартмент, так и выведение из него.

Представление о наличии ионного насоса поддерживают J.Caverzasio и J.Bonjour [11]. По их мнению, клетки остеоцитарного ряда осуществляют транслокацию неорганического фосфата из системного в скелетный внеклеточный компартмент. Этот механизм реализует Na^+ -зависимый транспорт через цитоплазматические мембраны. Он регулируется остеотропными факторами, в том числе паратгормоном, паратгормон-связывающим белком, инсулиноподобным фактором роста I, тромбоцитарным фактором роста.

Процесс минерализации-деминерализации костной ткани происходит постоянно в колебательном режиме и имеет околонедельную периодичность. [1, 3]. J.Staub и соавт. [18], исследовав содержание в плазме крыс $^{40}\text{Ca}^{+2}$ и $^{45}\text{Ca}^{+2}$, выявили циркадианные колебания¹ метаболизма кальция и пришли к заключению, что это проявление временной экспрессии самоорганизующейся системы. Ими разработана автоколебательная модель метаболизма кальция у крыс, основанная на компартментальном подходе, со-

гласно которой вся масса кальция разделяется на 8 компартментов. Два из них имеют автоколебательный характер и отражают изменение соотношения Ca:P в жидкой/твердой фазах костного матрикса. Этот процесс регулируется клетками остеоцитарного ряда.

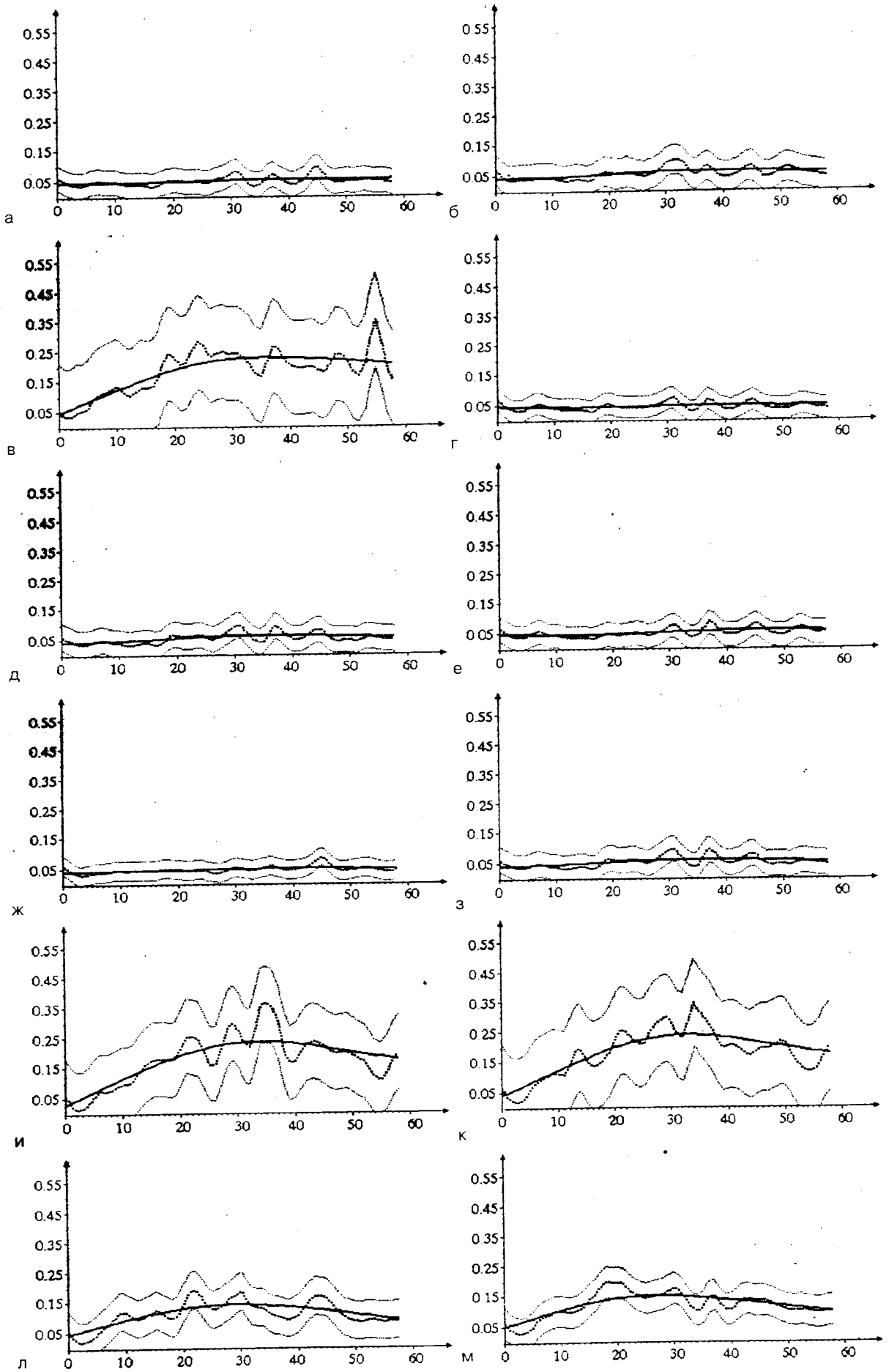
В связи с изложенным выше рассмотрим возможную роль ионных насосов остеоцитарных клеток в перестройке аморфной фазы в кристаллическую, и как следствие этого — в проведении механических напряжений внеклеточным матриксом. В своем анализе мы исходим из того, что переменное увеличение и уменьшение концентрации ионов кальция и фосфатов в омывающей минералы межклеточной жидкости активирует обмен между нерастворимыми и растворимыми их формами. В результате этого, с одной стороны, ускоряется формирование кристаллической решетки, а, с другой, обеспечивается устранение ее нарушений, возникших ранее. Таким образом, можно говорить об управляемой активности обмена ионов между нерастворимой фазой и раствором и, следовательно, процесса перехода аморфной фазы в кристаллическую. Этот механизм целесообразно назвать *остеоцитарной реструктуризацией минералов*.

Одной из характеристик функционирования ионного насоса является активность поступления фосфатов в костный компартмент из системного и включения их в минеральные структуры. Как показали наши исследования и при изолированной, и при множественной скелетной травме она меняется с околонедельной периодичностью. При этом в поврежденных конечностях уровень, вокруг которого происходят колебания (тренд), намного выше, а при политравме больше и амплитуда колебаний. В интактных костях интенсивность включения ниже, и на нее не влияет тяжесть травмы (таблица, рисунок) [1, 5]. Как известно, в области травмы активно синтезируется минеральный матрикс, поэтому здесь намного больше аморфных минеральных структур, с чем и можно связать более высокий трендовый уровень. Увели-

Параметры колебаний относительной удельной радиоактивности костной ткани при единичных и множественных остеотомиах длинных костей в эксперименте

Вид травмы	Параметры	Интактные кости	Поврежденные кости
Монотравма	Период, сут	7,6 ($\sigma=1,1$)	7,4 ($\sigma=2,3$)
	Амплитуда, отн. ед.	0,013 ($\sigma=0,002$)	0,012 ($\sigma=0,007$)
Политравма	Период, сут	5,9 ($\sigma=0,2$)	8,0 ($\sigma=1,4$)
	Амплитуда, отн. ед.	0,008 ($\sigma=0,003$)	0,028 ($\sigma=0,007$)

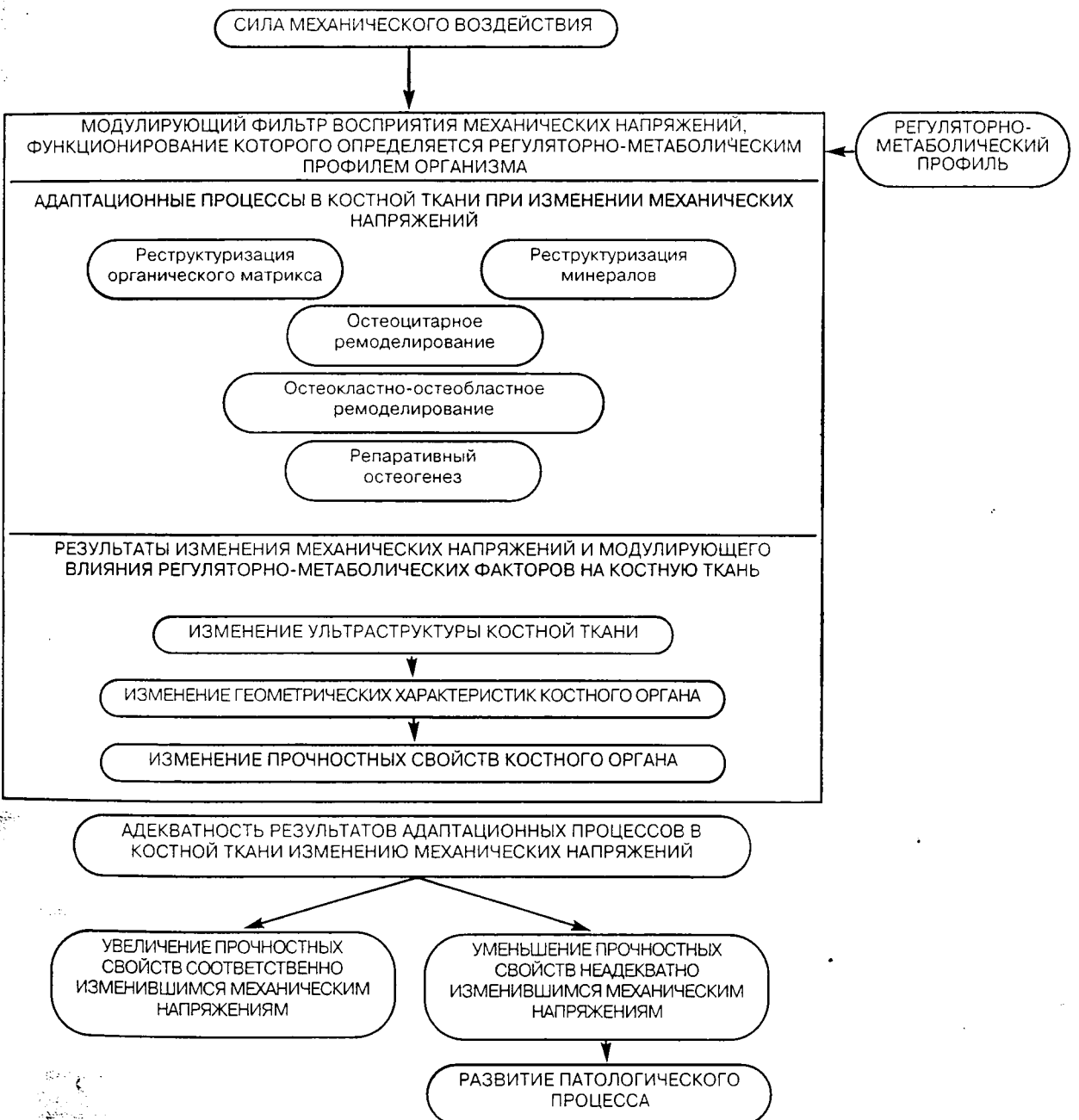
¹Циркадианные колебания — околосуточные колебания, при которых длина периода составляет от 20 до 28 ч.



Результаты математического моделирования динамики относительной удельной радиоактивности фосфатов в минеральном матриксе костей после остеотомии правой бедренной кости (а-е) и после множественных остеотомий (ж-м) у крыс. а, ж — правая плечевая кость; б, з — левая плечевая кость; в, и — правая бедренная кость; г, к — левая бедренная кость; д, л — правая большеберцовая кость; е, м — левая большеберцовая кость. По оси абсцисс — время с момента травмы (сут); по оси ординат — относительная удельная радиоактивность. Темная пунктирная линия — сглаживающий сплайн с параметрами модели $P=0.5$; светлые пунктирные линии — полуширина доверительной полосы ($1,96\sigma$), сплошная линия — тренд (параметры модели $P=0.0001$).

Results of mathematical modelling of dynamics of phosphate relative specific radioactivity in the mineral matrix of bones following osteotomy of right femoral bone (a-e) and multiple osteotomies (ж-м) in rats.

а, ж — right humeral bone; б, з — left humeral bone; в, и — right femoral bone; г, к — left femoral bone; д, л — right tibial bone; е, м — left tibial bone. Abscissa — time interval after trauma (days); ordinate — relative specific radioactivity. Dark dotted line — smoothing spline with model parameters $P=0.5$; light dotted line — halfwidth of the confidence band (1.96σ), continuous line — trend (model parameters $P=0.0001$).



Взаимодействие различных адаптационных механизмов в костной ткани и регуляторно-метаболические влияния организма.

чение амплитуды колебаний при политравме, по-видимому, связано с более глубокими регуляторно-метаболическими сдвигами по сравнению с таковыми при монотравме, что оказывает влияние на функцию ионного насоса.

Формирование и перестройка минерального матрикса, а также переход минералов из аморфной фазы в кристаллическую, вероятно, отчетливо сказывается на проведении механических напряжений. Это объясняется тем, что минеральный матрикс изменяет эластические свойства костной ткани, что, в свою очередь, меняет характер и силу проведения в ней механических напряжений, а следовательно, и условия функционирования механосенсорных рецепторов остеоцитов.

Таким образом, на основании изложенного, можно сделать вывод о крайне сложной функциональной взаимосвязи не только различных адаптационных механизмов костной ткани, но и о влиянии на них регуляторно-метаболических сдвигов, имеющих место в организме (схема). Следует подчеркнуть, что многие аспекты данной проблемы в связи с их недостаточной изученностью имеют дискуссионный характер и требуют дальнейших исследований. В этой связи мы полностью разделяем мнение родоначальника остеопатии Still, который любил повторять (Truhlar. Still in his living. Cleveland, 1950), что тот, кто познает кость во всей ее полноте, приблизится к познанию вечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С. Механизмы развития адаптационного ответа организма на нарушение целостности костей и пути превентивной профилактики послеоперационных осложнений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 1998.
2. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. и Суханов А. В. Позиционные регуляторы костной ткани — основа ауторегуляторного механизма развития и воспроизведения остеопороза. Морфология, 1998, т. 114, вып. 4. с. 7–12.
3. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. и Суханов А. В. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IV). Анналы травматологии и ортопедии, 1999, № 1, с. 11–17.
4. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. и Емельянов В. Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). СПб., Ольга, 1998.
5. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. и Паршин В. А. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же стороне конечности. Морфология, 1999, т. 116, вып. 6, с. 48–54.
6. Айламазян Э. К., Корнилов Н. В., Аврунин А. С. и др. Тиреоидные сдвиги в структуре пространственно-временной организации функций у женщин с остеопорозом в постменопаузе. Остеопороз и остеопатии, 2000, № 2, с. 25–29.

7. Зазерская И. Е., Айламазян Э. К., Корнилов Н. В. и др. Инсулин-кортизоловые сдвиги в структуре пространственно-временной организации функций у женщин с остеопорозом в постменопаузе. Журн. акушерства и женских болезней, 1999, вып. 4, с. 18–20.
8. Ньюмен У. и Ньюмен М. Минеральный матрикс кости. М., Иностран. лит-ра, 1961.
9. Aarden E., Wassenaar A. and Alblas M. Immunocytochemical demonstration of extracellular matrix proteins in isolated osteocytes. Histochem. Cell Biol., 1996, v. 106, № 5, p. 495–501.
10. Bikle D., Harris J., Halloran B. et al. Altered skeletal pattern of gene expression in response to spaceflight and hindlimb elevation. Amer. J. Physiol., 1994, v. 267, № 6 (Pt. 1), p. E 822–E 827.
11. Caverzasio J. and Bonjour J. Characteristics and regulation of Pi transport in osteogenic cells for bone metabolism. Kidney Int., 1996, v. 49, № 4, p. 975–980.
12. Fratzi P., Fratzi-Zelman N., Klaushofer K. et al. Nucleation and growth of mineral crystals in bone studied by small-angle X-ray scattering. Calcif. Tiss. Int., 1991, v. 48, № 6, p. 407–413.
13. Gohel A., Hand A. and Gronowicz G. Immunogold localization of beta 1-integrin in bone: effect of glucocorticoids and insulin-like growth factor I on integrins and osteocyte formation. J. Histochem. Cytochem., 1995, v. 43, № 11, p. 1085–1096.
14. Johnsson M. and Nancollas G. The role of brushite and dicalcium phosphate dihydrate in apatite formation. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 1992, v. 3, № 1, p. 61–82.
15. Pead M., Suswillo R., Skerry T. et al. Increased 3H-uridine levels in osteocytes following a single short period of dynamic bone loading in vivo. Calcif. Tiss. Int., 1988, v. 43, № 2, p. 92–96.
16. Schmid C., Schlapfer I., Peter M. et al. Growth hormone and parathyroid hormone stimulate IGFBP-3 in rat osteoblast. Amer. J. Physiol., 1994, v. 267, № 2 (Pt. 1), p. E226–E233.
17. Skerry T., Suswillo R., Haj A et al. Load-induced proteoglycan orientation in bone tissue in vivo and in vitro. Calcif. Tiss. Int., 1990, v. 46, № 5, p. 318–326.
18. taub J., Tracqui P., Brezillon P. et al. Calcium metabolism in the rat: a temporal self-organized model. Amer. J. Physiol., 1988, v. 254, № 1 (Pt. 2), p. R134–R149

Поступила в редакцию 13.10.00

OSSEOUS TISSUE ADAPTATION MECHANISMS AND ORGANISM REGULATORY-METABOLIC PROFILE

A.S. Avrunin, N.V. Kornilov and I.D. Ioffe

The interrelationship of mechanisms of osseous tissue adaptation to the changes of mechanical loads and regulatory-metabolic influences is discussed on the basis of authors' findings and literature analysis. It is proposed to use the following concepts, which reflect the essence of functioning of different groups of mechanisms at various hierarchical levels of adaptation processes: organic matrix restructuring, osteocytic restructuring of minerals, osteocytic remodelling, osteoclastic-osteoblastic remodelling and reparative osteogenesis. The peculiarities of functioning of these mechanisms depend upon regulatory-metabolic changes which should be defined as organism regulatory-metabolic profile.

Isotope Research Laboratory, Russian R.R.Vreden Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg.