

ОСТЕОПОРОЗ — СИНДРОМ АДАПТАЦИИ КОСТНЫХ КЛЕТОК

А.С. Аврунин, д. м. н., Р.М. Тихилов, д. м. н., проф., Л.К. Паршин, к. т. н.
РосНИИТО им. Р. Р. Вредена, г. Санкт-Петербург, Россия

После 25-летнего возраста независимо от пола начинается потеря костной массы со средней скоростью 1% в год. У женщин в период утраты репродуктивной функции в течение первых 5–7 лет она достигает 2–3% в год [14]. В результате к 70 годам масса только губчатой кости сокращается на 60% [8]. При старении также изменяются минеральная плотность, геометрия, микроархитектура и механические свойства скелета — компоненты, определяющие его способность противостоять нагрузке [2, 28]. Это связано с накоплением сдвигов на всех уровнях иерархической организации скелета под влиянием возрастных регуляторно-метаболических отклонений [2].

Одновременно с возрастом растет частота остеопоротических переломов, медикаментозная профилактика которых, согласно данным Hayes W.C. и Myers E.R. [19] мало эффективна. Так для их предотвращения при падении на бедро необходимо увеличить проекционную минеральную плотность проксимальной части бедренной кости в среднем более чем на 20%. По данным же контролируемых фармакологических исследований в этой зоне ее удается повысить в лучшем случае на несколько процентов. Особенно незначительна динамика у пожилых лиц с наибольшим риском перелома. В этой связи необходимо отметить, что все современные лекарственные препараты разработаны на основе представлений о возрастзависимом росте активности остеокластов и снижении активности остеобластов [15]. Однако низкая профилактическая эффективность препаратов свидетельствует о недостаточной обоснованности этой концепции.

В настоящей работе представлена адаптационная модель потери костной массы, в основе которой лежат результаты исследования ее авторов, согласно которым [1]: *остеопороз — синдром, развивающийся в результате адаптивной перестройки функционирования клеток костной ткани в ответ на происходящие в организме метаболические сдвиги любой этиологии, что реализуется в постепенном накоплении качественных и количественных изменений ультраструктуры костного матрикса и приводит к потере костной массы и снижению прочностных свойств костей.*

Представляемая концепция дает ответы на основополагающие вопросы адаптационной физиологии кости — Какую физиологическую роль играют динамические нагрузки? Какую физиологическую роль играет процесс моделирования и ремоделирования? И, на-

конец, какая физиологическая потребность определяет их взаимосвязь?

Физиологическая роль динамических нагрузок. Клетки остеоцитарной линии (в отличие от клеток любых других органов) окружены органо-минеральными структурами, которые являются молекулярным ситом [18, 29], затрудняющим поступление питательных веществ и удаление шлаков. Поэтому требуется участие специальных механизмов для выполнения этих функций. Ими являются диффузионный и конвекционный механизмы, функционирующие в пределах лакунарно-канальцевой системы. Конвекционный механизм движения потоков жидкости запускают именно деформации костной ткани, возникающие под влиянием циклических механических нагрузок.

Диффузионная транспортировка малых молекул (вода, аминокислоты) осуществляется в пределах минут [16, 22]. Верхняя граница размера молекул, проходящих через пористость лакуны в отсутствие механической нагрузки, составляет только 7 нм [36]. Если диффузионный механизм обеспечивает прохождение через поры минерального матрикса частицы массой до 300 Да, а перицеллюлярного пространства — до 10 000 Да, то конвекционный механизм — до 70 000 Да [29]. При этом циклические нагрузки стимулируют также и остеоцитарный механизм активного транспорта различных молекул, что может играть существенную роль в удовлетворении метаболических и регуляторных потребностей костных клеток [24, 30, 31, 32].

В связи с вышесказанным можно утверждать, что уровень метаболизма костных клеток регламентируется в первую очередь двумя факторами — циклическими нагрузками и пропускной способностью лакунарно-канальцевой системы. Тем, более, что, по мнению

А. Хэм и Д. Кормак [10], канальцевый механизм микроциркуляции даже в нормальных условиях недостаточно эффективен.

Лакунарно-канальцевая система связывает центральные каналы и остеоцитарные лакуны с межфибриллярными, межкристаллическими пространствами. Отростки остеоцитов располагаются преимущественно в центральных отделах канальцев [6]. В период роста и развития организма эти канальцы короткие и широкие, в зрелом возрасте количество их соединений между собой возрастает, и они становятся более разветвленными. При старении канальцы уменьшаются в диаметре и количестве [23], что свидетельствует об ухудшении условий микроциркуляции и нарушении гомеостатических условий существования остеоцитарных клеток. Другим важным фактором, нарушающим работу конвекционного механизма при старении, является изменение ультраструктуры внеклеточного матрикса, приводящее к уменьшению его деформаций при одной и той же нагрузке.

Изменения структуры внеклеточного матрикса при старении проявляются изменениями связей и геометрии коллагеновых фибрилл и волокон, а также отклонениями ориентации и взаимодействия между коллагеном и минералами [38]. Образующиеся неферментативные перекрестные связи между молекулами коллагена ограничивают межмолекулярные пространства [37]. Кроме этого под влиянием возрастных регуляторно-метаболических сдвигов изменяется спектр синтезируемых остеобластами молекул [1]. По мере старения увеличиваются степень кристалличности минералов (на 1–2%) [11] и их размеры [4]. В результате на 23–31% увеличивается объем минеральных структур [7] с вытеснением водной [25, 27] и органической [26, 27] фракций из внеклеточного матрикса.

В результате минерализация матрикса увеличивается на 12% и более [11, 12], а доля остеонов, минерализованных на 75% и выше, достигает 40% и более от их общего числа, в то время как в молодом возрасте не превышает 10%. Повышается доля заполненных минерализованной тканью центральных каналов и остеоцитарных лакун [21]. В итоге существенно снижаются деформационные возможности внеклеточного матрикса [11, 12].

В этих условиях уменьшаются возможности функционирования конвекционного механизма при выполнении обычных локомоторных функций, что нарушает гомеостатические условия существования клеток остеоцитарного ряда. Необходимо отметить, что снижение производительности конвекционного механизма — часто встречающееся явление. Например, оно наблюдается при иммобилизации. Поэтому в процессе филогенеза возник механизм, контролирующий величину циклических деформаций, — это механизм механотрансдукции. Последний определяет пространственное расположе-

ние участков скелета, которые должны быть ремоделированы для адаптации их архитектуры соответственно изменению характера циклических нагрузок. В результате восстанавливается необходимая величина деформаций и достаточная производительность конвекционного механизма.

Механотрансдукция. Преобразование механических сигналов в биохимические имеет следующие основные этапы [34]:

- преобразование локальных механических деформаций внеклеточного матрикса в локальные механические сигналы, инициирующие ответ костных клеток;
- трансдукция механических сигналов в биохимические и электрические с активацией метаболических путей в пределах мембраны клеток и цитоскелета;
- передача сигналов «клетка — клетке» от клеток датчика (остеоциты и клетки пограничного слоя) к клеткам исполнительного элемента (остеобласты или остеокласты);
- ответ исполнительного элемента — формирование или резорбция костной ткани, обеспечивающие необходимые архитектурные преобразования.

На первых двух этапах инициация механотрансдукции регламентируется:

- механическими свойствами внеклеточного матрикса, определяющими величину его деформации под влиянием механических нагрузок;
- порогом чувствительности клеток к механической деформации внеклеточного матрикса;
- характером и силой механических нагрузок на органы скелета.

Рассмотрим влияние старения на функционирование этих регламентирующих механизмов.

Влияние старения на порог чувствительности костных клеток к механическим сигналам. Если деформации костной ткани находятся интервале между максимальным и минимальным порогами чувствительности клеток датчиков, то активация ремоделирования не происходит [35]. При старении же нижний порог чувствительности к деформациям поднимается на 62% [33]. Это требует для предотвращения адаптационного ремоделирования архитектуры скелета (с преобладанием резорбтивного элемента) значительного увеличения механических нагрузок, которые при старении, наоборот, снижаются.

Возрастное снижение механических нагрузок. С возрастом фактические нагрузки на скелет уменьшаются, так как снижается повседневная активность и сила мышц [35]. В результате у лиц 80-летнего возраста мышечная сила составляет менее половины от уровня, характерного для 30-летних субъектов [17]. На морфоанатомическом уровне уменьшаются размеры и количество мышечных волокон, длина мышечных пучков,

фибрилл II типа и силы по отношению к площади поперечного сечения [13].

В результате, при старении происходит уменьшение деформационных возможностей межклеточного вещества, уменьшение чувствительности клеток к механическим сигналам в связи с увеличением порога его восприятия, снижение величины механических нагрузок при выполнении обычных локомоторных функций. В этих условиях оптимизация конвекционных процессов, происходящая для поддержания гомеостатических условий функционирования костных клеток, достигается изменением геометрических характеристик костных структур. Эффекты подобной модуляции геометрических характеристик сказываются на величине деформаций внеклеточного матрикса, что хорошо описывается классическими законами теории сопротивления материалов [3].

Геометрическая модуляция диафиза трубчатой кости протекает в двух направлениях — увеличение кортикальной пористости и истончение кортикального слоя с одновременным увеличением как внутреннего, так и внешнего диаметров диафиза. Возрастающее пористости вызвано снижением радиальной скорости заполнения остеонов, уменьшением толщины их стенки, увеличением диаметра гаверсовых каналов и числа единиц ремоделирования, которые прекращают свое развитие после фазы реверсии¹, что приводит к образованию пустых лакун резорбции [5, 9, 15, 21]. Истончение кортикального слоя происходит в результате резорбтивного расширения костномозговой полости при одновременном формировании костной ткани в периостальной зоне.

В результате этого происходят увеличение при одной и той же нагрузке относительной деформации ε , вычисляемой по формуле [3]:

$$\varepsilon = -\frac{F}{EA} - \frac{My}{EI_z},$$

где: F — внешняя сила, действующая на кость; A — площадь, поперечного сечения кости; M — изгибающий момент в этом сечении; I_z — момент инерции этого сечения относительно оси z ; E — модуль упругости костного матрикса; y — координата малого объема, в котором определяется ε . Согласно этой формуле упомянутые суммарные изменения геометрических параметров архитектуры диафиза приводят к увеличению деформационных возможностей костных структур при одной и той же нагрузке.

Геометрическая модуляция губчатого вещества характеризуется, в числе прочего, истончением трабекул со средней скоростью 1 мкм (или -0,6%) толщины

в год и преимущественным разрушением поперечных трабекул [15, 20]. Согласно закону Гука [3]

$$\varepsilon = \frac{F}{EA},$$

с уменьшением толщины степень их деформаций при нагрузке увеличивается. Поперечные трабекулы препятствуют потере устойчивости сжатых продольных трабекул (в форме изгиба). При исчезновении поперечных поддержек увеличивается протяженность продольной трабекулы, что снижает ее несущую способность в момент потери устойчивости по формуле [3]:

$$F_{cr} = \frac{\pi^2 EI_{min}}{l_1^2},$$

где: E — модуль упругости материала трабекулы, I_{min} — минимальный момент инерции поперечного сечения продольной трабекулы; l_1 — ее длина.

Снижение несущей способности приводит к потере устойчивости трабекулы изгибом при меньшей нагрузке, что обеспечивает увеличение деформаций. Следовательно, *истончение продольных трабекул носит адаптивный характер и обеспечивает увеличение деформаций внеклеточного матрикса и соответственно величины механического сигнала, иницирующего механотрансдукцию при сохранении трабекулярной архитектуры, но за счет уменьшения несущей способности всего трабекулярного массива кости.*

Причину разрушения очередной поперечной трабекулы можно объяснить следующим образом. Усилие F' в поперечной трабекуле связано с усилием F в продольной условием равновесия $F' = 2F \sin \varphi$. Здесь φ — угол отклонения поперечной трабекулы от перпендикуляра, проведенного к продольной. Отсюда следует, что если, к примеру, $\varphi = 3^\circ$ ($\sin \varphi \sim 0,05$) то $F' = 0,1F$. Только когда φ достигает 30° ($\sin \varphi \sim 0,5$), получаем $F' = F$. В физиологических условиях столь значительное отклонение от перпендикулярности осей продольной и поперечной трабекул встречается редко. Следовательно, в подавляющем большинстве случаев величина φ мала, и поэтому в поперечных трабекулах напряжения/деформации существенно меньше, чем в продольных. В результате, когда механический сигнал выходит за пределы нижнего порога чувствительности клеток, поперечные трабекулы резорбируются.

Таким образом, *результатом резорбтивного удаления одной из двух противоположных поперечных трабекул является локальное увеличение деформаций оставшейся, то есть адаптивный процесс направлен на сохранение величины механического сигнала в пределах нижней границы чувствительности клеток. Однако это происходит за счет формирования ошибок в трабекулярной структуре и локального снижения ее устойчивости к нагрузкам в целом.*

¹ Фаза реверсии — переходный период цикла ремоделирования, в течение которого формирование костной ткани сопряжено с резорбцией. Остеокласты замещаются маленькими одноядерными клетками — преостеобластами.

В результате исчезновения двух смежных поперечных трабекул, как следует из вышеприведенной формулы, предельная нагрузка F_{cr} для этой трабекулы в 4 раза меньше, чем для соседних с неповрежденными поперечными связями. В результате потери устойчивости изгибом этой трабекулы происходит перераспределение нагрузки на соседние параллельно расположенные трабекулы, что приводит к увеличению их деформаций. Таким образом, результатом резорбции двух противоположных поперечных трабекул является усугубление деформации, как в данной продольной трабекуле, так и в соседних, параллельных ей, что можно рассматривать как адаптивный процесс, увеличивающий деформации продольных трабекул. Однако это сопровождается одновременным снижением деформаций в трабекулах, расположенных выше и ниже по этой оси, нарастанием локальных ошибок трабекулярной архитектуры и соответственно дальнейшим снижением устойчивости к нагрузкам всего трабекулярного массива.

Нарушение трабекулярной архитектуры приводит к перераспределению нагрузки с нее на кортикальные элементы, что влечет за собой возрастание их массы, например, в позвонках. Однако этот прирост оказывается недостаточным и не соответствует необходимому ни по скорости, ни по объему, в результате чего происходят компрессионные переломы.

Заключение. Все вышесказанное позволяет утверждать, что возрастзависимые изменения архитектуры скелета при старении носят адаптивный характер и направлены на обеспечение гомеостатических условий существования костных клеток в ответ на изменение деформационных возможностей внеклеточного матрикса, чувствительности костных клеток к механическому сигналу и силы мышц при старении. Другими словами, остеопороз — не болезнь, а форма адаптации костных клеток.

Основываясь на представленной в настоящей работе концепции, для научно-клинических разработок можно выделить следующие направления²:

1. Разработка методов укрепления мышечной системы для сохранения величины сигнала у лиц с высоким риском развития остеопороза (низкая пиковая костная масса, хроническая патология и т. д.), начиная с 30-летнего возраста, то есть с момента начала потери костной массы, а не после возникновения нарушения архитектуры губчатой кости, что соответствует принципам профилактической медицины.

2. Профилактика потери костной массы возможна также посредством создания медикаментозных препаратов, обеспечивающих 1) уменьшение минерализации

костной ткани с помощью регуляторов остеостроительного насоса для обеспечения вымывания Ca^{++} из костной ткани и 2) снижающих порог инициации электрических импульсов. Последнее обусловлено тем, что на начальном этапе механотрансдукции происходит инициация электрических сигналов, распространяющихся по остеоцитарным отросткам от клетки к клетке (аналогично распространению электрического импульса в нервной ткани), и эти сигналы обеспечивают передачу информации об изменении механических напряжений. Это позволит оптимизировать процессы ремоделирования на более низком уровне деформаций костной ткани при изменении механических нагрузок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Сулянов А. В., Емельянов В. Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. СПб.: Омега. 1998. — 67 с.
2. Аврунин А. С., Тихонов Р. М., Климов А. В. Старение костной ткани. Теоретическое обоснование новых путей оптимизации процесса механотрансдукции // Морфология. — 2005. — № 5. — С. 19-28.
3. Бельяев Н. М. Сопротивление материалов. М.: Наука. 1976. 610 с.
4. Денисов-Николаевский Ю. И., Жилкин Б. А., Докторов А. А., Матвейчук И. В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста // Морфология. — 2002. — № 5. — С. 79-83.
5. Доклад рабочей группы комитета II международной комиссии по радиологической защите. Человек — медикобиологические данные. — 1977. — 247 с.
6. Докторов А. А., Денисов-Николаевский Ю. И. Особенности рельефа минерализованной поверхности лагун и канальцев в пластинчатой кости // Биол. эксперим. мед. — 1993. — № 1. — С. 61-65.
7. Корнилов Н. В., Аврунин А. С. Адаптационные процессы в органах скелета. — СПб.: МОРСАР АВ, 2001. — 296 с.
8. Коралюк И. П. Клиническое значение и лучевая диагностика остеопороза // Старшее поколение. — 1997. — № 2. — С. 32 — 35.
9. Матвейчук И. В., Денисов-Николаевский Ю. И., Докторов А. А. Изучение особенностей морфогенеза в условиях изменений функциональной нагрузки и его прикладное значение. В кн.: Биомедицинские технологии. Труды Науч.-исслед. И учебно-метод. центра биомед. технологий ВИЛАР. М.: — 1999. В. 12. — С. 56-70.
10. Хэм А., Кармак Д. Костная ткань. Гистология. Т. 3, М.: Медицина, 1983. с. 19-131.
11. Akkus O., Adar F., Schaffer M. B. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone // Bone. — 2004. — V. 34. — P. 443-453.
12. Akkus O., Yeh Y. N., Wasserman N. Fracture mechanics of cortical bone tissue: a hierarchical perspective // Biomedical Engineering. — 2004. — V. 32. — № 586. — P. 379-425.
13. Biolo G., Heer M., Narici M., Strollo F. Microgravity as a model of ageing // G. Biolo, M. Heer, M. Narici, F. Strollo // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2003. — No 6. — P. 31-40.
14. Dawson-Hughes B. Профилактика. // В Dawson-Hughes // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 363-380.
15. Dempster D. W. Ремоделирование кости. // D. W. Dempster // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 85-108.
16. 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. — V. 82. — № 1. — Pt. 1. — P. 522-529.
17. Frost H. M. Obesity, and Bone Strength and "Mass": A Tutorial Based on Insights From a New Paradigm // Bone. — 1997. — Vol. 21, No. 3. — P. 211-214.
18. Fyhrie D. P., Kimura J. H. NACOB presentation keynote lecture. Cancellous bone biomechanics. North American Congress on Biomechanics // J. Biomech. — 1999. — V. 32. — № 11. — P. 1139-1148.
19. Hayes W. C., Myers E. R. Биомеханика переломов // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 109-134.
20. Johnston C. S., Melton III L. J. Костная денситометрия // Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. — СПб., 2000. — С. 297-320.
21. Jowsey J. Age changes in human bone. Clin. Orthop. — 1960. — № 17. — P. 210-217.
22. Knothe Tate M. L., Niederer P., Knothe U. In vivo tracer transport through the lacunocanalicular system of rat bone in an environment devoid of mechanical loading // Bone. — 1998. — V. 22. — № 2. — P. 107-117.
23. Okada S., Yoshida S., Ashraf S. H., Schraufnager D. E. The canalicular structure of compact bone in the rat at different ages // Microsc. Microanal. — 2002. — V. 8. — № 2. — P. 104-115.
24. Petrov N., Pollack S. R. Comparative analysis of diffusive and stress induced nutrient transport efficiency in the lacunar-canalicular system of osteons // Biorheology. — 2003. — V. 40. — № 1-3. — P. 347-353.
25. Robinson R. A., Elliott S. R. The water content of bone // J. Bone Jt. Surgery. — 1957. — V. 39-A. — № 1. — P. 167-188.
26. Smith J. W. Age changes in the organic fraction of bone // J. Bone Jt. Surgery. — 1963. — V. 45-B. — № 4. — P. 761-769.
27. Smith J. W. Observation on the water content of bone // J. Bone Jt. Surgery. — 1964. — V. 46-B. — № 3. — P. 553-562.
28. Stauber M. A Finite element beam-model for efficient simulation of large-scale porous structures // M. Stauber, M. Huber, G. H. Van Lenthe et al. // Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering. — 2004. — Vol. 7, No. 1. — P. 9-16.
29. Tarnai A. E., Schaffer M. B., Knothe Tate M. L. Probing the tissue to subcellular level structure underlying bone's molecular sieving function. Biorheology. — 2003. — V. 40. — № 6. — P. 577-590.
30. Tanaka T. [1979] цит. no Petrov N., Pollack S. R. [2003].
31. Tanaka T. [1984] цит. no Petrov N., Pollack S. R. [2003].
32. Tanaka-Kamioka K. et al. [1998] цит. no Petrov N., Pollack S. R. 2003.
33. Turner C. H., Takano Y., Owan I. Aging changes mechanical loading thresholds for bone formation in rats // J. Bone Mineral Research. — 1995. — Vol. 10, No. 10. — P. 1544-1549.
34. Turner C. H., Pavalko F. M. Mechanotransduction and functional response of the skeleton to physical stress: the mechanisms and mechanics of bone adaptation // J. Orthop. Sci. — 1998. — Vol. 3, No. 6. — P. 346-355.
35. 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. Biomechanics. — 2004. — Vol. 37. — P. 367-374.
36. Wang L., Ciani C., Doty S. B., Fritton S. P. Delineating bone's interstitial fluid pathway in vivo // Bone. — 2004. — V. 34. — № 3. P. 499-509.
37. Wang X., Li X., Shen X., Agrawal C. M. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone // Ann. Biomed. Engineering. — 2003. — V. 31. — № 1. — P. 1-7.
38. Wang X., Parms S. The toughness of cortical bone and its relationship with age // Ann. Biomed. Engineering. — 2004. — V. 32. — № 1. P. 123-135.

² Эти направления в настоящее время интенсивно разрабатываются в РосНИИ-ТО им. П. П. Вредена