

УДК 576.3:611.71/.72

АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОСТЕОГЕННЫХ КЛЕТКАХ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Н. В. Родионова, О. Н. Нестеренко, А. Н. Онищенко, И. М. Шевель

Институт зоологии им. И. И. Шмальгаузена НАН Украины, Киев, Украина, arian@i.com.ua

ADAPTATION CHANGES OF THE OSTEOGENIC CELLS AT THE SPACE FLIGHT CONDITIONS

N. V. Rodionova, O. N. Nesterenko, A. N. Onischenko, I. M. Shevel

Institute of Zoology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine, arian@i.com.ua

В процессе эволюции силы гравитации определили морфогенез и строение живых существ, которые населяют Землю, а также характер метаболических процессов, обеспечивающих их выживание. Наиболее четко роль гравитации прослеживается в эволюции костного скелета и опорно-двигательных функций у наземных позвоночных. Статодинамические нагрузки на костный скелет, которые постоянно изменялись, стимулировали развитие в филогенезе систем моделирования и ремоделирования, которые лежат в основе морфогенеза и структурно-функциональных адаптаций в костном скелете (Шмальгаузен, 1964; Коржуев, 1976; Burr, Martin, 1996).

Согласно современным представлениям (Morey-Holton, Globus, 1998; Vico, 1998) первичная реакция на изменение механического напряжения опосредована локальными (тканевыми) факторами и прямым участием в этих процессах клеток костной ткани. Однако, клеточные механизмы, которые обеспечивают структурные и функциональные адаптации костного скелета в онто- и филогенезе во многом остаются неясными. В частности, особенности реакции остеогенных клеток, восприятия и трансдукции механических стимулов в костной ткани, специфика этих процессов у животных с разным типом механических и локомоторных функций. Практическую значимость проблема приобретает в связи с пребыванием человека и животных в условиях космических полетов (микрогравитация), дефицитом опорно-двигательной нагрузки у человека (гипокинезия), длительной иммобилизации и т. п. Микрогравитация – является оптимальной моделью для исследования механизмов адаптации к уменьшению гравитационного фактора.

Нами электронно-микроскопически исследованы биообразцы из метафизов бедренной кости крыс, которые находились две недели на борту американской космической лаборатории "SLS-2". Биообразцы предоставлены ГНЦ ИМБП РАН (д. м. н. В. С. Огановым) в рамках международного сотрудничества.

Зоны остеогенеза и адаптивного ремоделирования в губчатой кости, как в опыте, так и в контроле хорошо васкуляризованы. Кровеносное русло здесь представлено синусоидными капиллярами, которые сопровождаются малодифференцированными стромальными клетками. Последние включают в свой состав остеогенные клетки-предшественники. У опытных животных в популяции периваскулярных выявлены клетки с признаками деструкции. Не все периваскулярные клетки дают реакцию на щелочную фосфатазу (маркер остеогенной дифференцировки), как это имеет место в синхронном контроле, то есть в популяции происходит количественное уменьшение клеток остеогенной дифференцировки. Степень дифференцировки и функциональное состояние оценивали по степени развития органелл специфических биосинтезов – гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС), комплекса Гольджи (КГ), а также по состоянию митохондрий и клеточного ядра.

Условия микрогравитации влияют на состояние остеобластов. По сравнению с контролем популяция остеобластов, становится более однородной, уменьшается количество функционально активных остеобластов и увеличивается количество неактивных остеобластов IV типа, которые трансформируются в клетки, выстилающие костные поверхности. В ядрах остеобластов усиливается гетерохроматизация, в клетках снижается удельный объем ГЭС. Специфическим для микрогравитации является состояние ГЭС: узкие короткие каналы без расширений распределяются по всей цитоплазме и не имеют типичной для остеобластов в контроле пространственной организации. Можно полагать, что нарушение типичной архитектоники органелл является следствием дезорганизации (деструкции или "разборки") аппарата микротрубочек, а также деструктивных процессов в мембранах. КГ выражен слабо, митохондрии уменьшаются в размерах и их матрикс становится оптически темным.

Регистрируются остеобласты с признаками апоптоза. В таких зонах наблюдается возрастание количества моноцитов и остеокластов. Обнаруженные изменения в состоянии популяции остеогенных клеток и их ультраструктуры свидетельствуют о снижении в условиях микрогравитации интенсивности остеогенетических процессов и функциональной активности остеобластов. В условиях дефицита механической нагрузки (микрогравитации, гипокинезии) в таких выстилающих клетках (поверхностные остециты) усиливаются остеолитические процессы, направленные на деструкцию минерализованной костной ткани (Rodionova et al., 2000; Rodionova, Oganov, 2002; Родионова, 2006).

Для подтверждения полученных электронно-микроскопических данных проведены опыты на белых крысах с моделированием микрогравитации ("вывешивание" за хвост, угол 35°) и использованием радионуклидов. Исследования с ³H-тимидином показали, что разгрузка задних конечностей приводит к уменьшению количества пролиферирующих и дифференцирующихся остеогенных клеток в зонах перестройки губчатой кости. В экспери-

ментах с ^3H -глицином установлено более низкое по сравнению с контролем включение изотопа в остеогенные клетки (Родионова, Золотова-Гайдамака, Ніцевич, 2004). Механизмы адаптивного ремоделирования костных структур в ответ на изменение механической нагрузки и особенности механотрансдукции остаются во многом не ясными и являются предметом исследований и научных дискуссий. Полученные нами данные вносят новое в понимание клеточных механизмов утраты костной ткани в условиях действия факторов космического полета.

Наши результаты с учетом данных литературы (Klein-Nulend, Bacabac, Veldhuyzen, 2003 и др.) позволяют полагать, что в основе потери костной массы при снижении (снятии) опорной нагрузки лежит следующая последовательность клеточных взаимодействий в зонах адаптивного ремоделирования костных структур. В локусах разгрузки остециты первыми реагируют на изменения "механического поля". Следующим этапом является остеоцитарное ремоделирование – интенсификация процессов остеолизиса, что приводит к увеличению объема остеоцитарных лакун и удаление «лишней» кости. В то же время через систему каналов и отростков происходит передача моделирующих сигналов от остеоцитов к функционально-активным остеобlastам и поверхностным остецитам, а также клеткам костномозговой стромы. Как реакция на действие механического стимула, в системе «остеогенные клетки-предшественники – остеобlastы» происходит замедление пролиферации, дифференцировки и снижение специфического функционирования клеток. Это подтверждается исследованиями динамики дифференцировки остеогенных клеток и интенсивности биосинтеза коллагеновых белков в остеобlastах в зонах ремоделирования с применением ^3H -тимидина и ^3H -глицина.

Если локальная механическая нагрузка не адекватна и превышает физиологические возможности остеоцитов, они подвергаются апоптозу. Апоптоз остеоцитов провоцирует деструктивные изменения и апоптоз в контактирующих с ними остеобlastах. Остеоцитарный апоптоз выступает и как "сигнальный механизм" для таргетирования в эти зоны остеокластов (Mosley, 2000; Velborgt, Gibson, Shaffer, 2000), которые резорбируют минерализованный костный матрикс. В условиях микрогравитации отмечено усиление остеокластической активности (Родионова, Полковенко, 2004). В образовании лакун резорбции вслед за остеобlastами внедряются макрофаги, которые утилизируют органический матрикс и клеточный детрит в локусах ремоделирования. Продукты резорбции являются хемоаттрактантами для "привлечения" и дифференцировки здесь стромальных клеток костного мозга в остеогенные, что представляет собой восстановительную фазу. Однако, при микрогравитации, согласно нашим исследованиям, в том числе с применением ^3H -глицина, физиологически адекватного возобновления остеогенеза не происходит (или масштабы его снижаются). Кроме того, в локусах ремоделирования могут развиваться фиброзная ткань и появиться адипоциты (Родионова, 2006).

Так как пустые лакуны, возникшие в результате апоптоза остеоцитов, и ниши остеокластической резорбции в костных структурах не заполняются или заполняются в малом количестве остеогенными клетками, образуются внутрикостные полости и щели. Мы предполагаем, что это один из главных путей потери костной массы при снижении опорной нагрузки.

Механизмы системной и локальной регуляции ремоделирования костных структур остаются также недостаточно изученными. Большинство авторов считают, что взаимодействие системных и локальных факторов в регуляции метаболизма костной ткани происходит по принципу иерархической упорядоченности. Перераспределение жидкостных сред и электролитов организма в краниальном направлении, имеющее место у человека в условиях микрогравитации, корректирует механизмы волномо- и ионорегуляции в организме, связанные с эндокринным контролем гомеостаза кальция, влияет на метаболическую функцию костной ткани. Вероятно, в условиях невесомости и продолжительной гипокинезии имеют место сложные взаимосвязи пула минералотропных гормонов с другими гормональными системами (физиологического и эмоционального стресса, регуляции водно-электролитного обмена и др.) (Григорьев, Воложин, Ступаков, 1994; Hunton, Grigoriev, Natochin, 1998 и др.).