

ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ II. НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ОСОБЕННОСТИ

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

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

Рассматриваются возможные механизмы некоторых особенностей изменений костной ткани космонавтов после полетов длительностью 5–7 месяцев, выявленных на основе данных остеоденситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Избирательная остеопения в трабекулярных структурах костей нижней половины скелета связана с их большей весовой нагруженностью в условиях ускорения 1g. Увеличение содержания минералов в костях верхней половины скелета и гиперминерализация губчатой ткани тел поясничных позвонков, обнаруженная методом количественной компьютерной томографии, по всей вероятности, являются вторичным эффектом и отражают перераспределение жидкостных сред организма в краниальном направлении, в том числе в брюшную полость. Дополнительный отрицательный градиент костной массы в костях нижней половины скелета, наблюдаемый в ранние сроки реадaptации (до 1 мес.), объясняется активацией ремоделирования (резорбции и формирования кости) в ответ на возвращенную нагрузку. Индивидуальная вариабельность реакций связана с генетически детерминированной исходной величиной костной массы и фенотипом костного метаболизма. Обсуждаются возможности генетического прогнозирования остеопении в рассматриваемых обстоятельствах.



ВВЕДЕНИЕ

В предыдущей статье [14] были описаны основные феномены в костной ткани человека, сопровождающие его полет на орбитальной станции (ОС) “МИР” длительностью 5–7 месяцев. Одним из основных выводов было доказательство того факта, что потери костной массы в трабекулярных структурах костей нижней половины скелета за данный период времени в среднем по группе не создают ситуации, которую по принятому ВОЗ регламенту можно было бы квалифицировать как остеопороз. В целом совокупность изменений состояния костной ткани в космическом полете данной длительности рассматривается как проявление функциональной адаптации. Однако это не исключает необходимости более внимательного анализа некоторых выявленных в процессе исследований определенных закономерностей, или тенденций и особенностей описанных изменений, что и является задачей настоящей публикации.

Вектор гравитации и феномен перераспределения минералов в скелете

Показана зависимость направленности и выраженности изменений минеральной плотности различных сегментов скелета от их положения относительно вектора гравитации, с одной стороны, и от соотношения в них трабекулярной и кортикальной структур – с другой.

Наибольшие отрицательные изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) были обнаружены при использовании метода DEXA в костях таза, поясничных позвонках и проксимальном отделе бедра, что может быть связано как с их биомеханической функцией (большая весовая нагрузка при 1 g), так и с преимущественно трабекулярной структурой. Потери в длинных трубчатых костях ног были менее существенны, по всей вероятности, в связи с тем, что в этом случае в зоне сканирования находится относительно большая масса кортикальной кости.

В костях черепа и шейных позвонках, как правило, выявляется достоверное повышение содержания костных минералов (СКМ), а в костях плечевого пояса, рук и в ребрах – увеличение МПКТ, которое чаще всего не превышало двойной ошибки метода, иными словами, было недостоверным. Вопрос о направленности и выраженности изменений минерализации костей черепа и шейных позвонков, а также ребер и костей рук остается дискуссионным, и это объясняется метрологическими особенностями измерения МПКТ и СКМ в данных сегментах скелета. Основные трудности при проведении исследований связаны со сравнительно высокой минеральной плотностью костей черепа при небольшой массе окружающих мягких тканей и невозможностью строгого позиционирования головы и рук в процессе обследования. Предполагается, что с учетом

указанных обстоятельств вероятность ошибки меньше при измерении СКМ, нежели МПКТ.

Таким образом, наблюдается отчетливая тенденция, которая позволяет говорить о феномене перераспределения минералов в скелете (см. таблицу).

Можно видеть, что изменения костной массы во всем скелете у космонавтов-мужчин в полетах продолжительностью около 6 мес. (n=19) составляли $-1,36 \pm 0,33\%$. Выявленные суммарные потери позволяют оценить средний отрицательный баланс кальция за время полета, который составляет около 100 мг/сут. или ежемесячные потери кальция, эквивалентные 0,25–0,3% от его общего количества в организме человека. Результат получен косвенным методом (перерасчет данных остеоденситометрии). Тем не менее, можно видеть, что он незначительно отличается от данных биохимических исследований, выполненных на материалах биопроб космонавтов после 3 полетов на ОС “Скайлэб”. Было показано, что если после 1-й экспедиции (28 сут.) средний уровень потерь кальция составлял около 180 мг/сут, то в последующих экспедициях (59 и 84 сут.) он стабилизировался на уровне 140 мг/сут. (ежемесячные потери около 0,3–0,4% от общего количества кальция в организме) [Rambaut, Jonston, 1979].

Таким образом, общие потери минералов относительно невелики. В значительной мере это может быть связано с выполнением (в том или ином объеме) физических упражнений в полете, являющихся главной составной частью системы профилактических мероприятий. Обнаруженные в полете потери костной массы не представляли бы опасности, если бы распределение изменений по сегментам скелета было более равномерным. Наибольшую опасность представляет наличие критических, “быстро теряющих костную массу” областей: костей таза, поясничных позвонков и шейки бедра. Именно из этих зон минеральный компонент “перемещается” в костные структуры верхних сегментов скелета.

Отрицательный минеральный баланс (кальция) составляет около 60% от потерь минералов. Другая часть распределена между черепом, руками и ребрами. Это перераспределение может стать фактором дополнительной метаболической нагрузки на регуляторные системы. Следует отметить, что, даже если отчасти этот феномен отражает несовершенство компьютерного алгоритма, тенденция тем не менее достоверна: такие же явления были описаны в экспериментах с АНОГ* (–6°) длительностью 30 сут. (Arnaud, Morey-Holton, 1990), с постельным режимом длительностью 120 сут. [LeBlanc et al., 1990] и 20 сут. [Fukuoka et al., 1997; Nishimura et al., 1994], а также в условиях 120-суточной АНОГ [Оганов и др., 1997а,б]. Что это может означать?

*АНОГ – положение лежа с опущенным головным концом кровати на 6°.

Изменения минеральной плотности костной ткани (МПКТ, %) и содержания минералов (СКМ, г) после космических полетов продолжительностью 5–7 месяцев

Регион, показатели	Все тело (СКМ)	Голова и шейные позвонки (СКМ)	Поясничные позвонки L ₁ –L ₄ – суммарно (МПКТ)	Проксимальная бедренная кость – суммарно (МПКТ)	Кости таза (СКМ)
M±m, %	–1,36±0,33	+4,76±0,84	–5,89±0,71	–8,00±0,99	–13,07±1,24
ДИК, %	от +2,70 до –6,25	от +12,4 до –3,0	от +1,57 до –15,93	от –0,10 до –22,68	от +6,43 до –22,78
СКМ, г M ± m	–38,59±9,11	+22,31±3,44	–4,50±0,66	–4,22±0,68	–33,14±3,28
n	31	32	28	31	30

Примечание. ДИК – диапазон индивидуальных колебаний.

Увеличение содержания минералов (СКМ) в костях верхних сегментов скелета, по всей вероятности, можно считать одним из проявлений феномена перераспределения жидкостных сред организма в краниальном направлении, который возникает из-за неадекватного для условий невесомости функционирования антигравитационных механизмов гемодинамики, сформированных в эволюции для условий 1g. Роль этого фактора может быть реализована несколькими путями.

Показано, что у человека в вертикальном положении на Земле существует гравитационный градиент капиллярного давления: от 25 мм рт. ст. на уровне головы до 90 мм рт. ст. на уровне стоп [Levick, Michel, 1976]. Было выявлено, что в микрогравитации этот градиент может снизиться до 30 мм рт. ст., и прямые измерения у добровольцев показали, что в течение 8-часового пребывания в антиортостатическом положении (–6°) капиллярное давление в сосудах головы возросло с 27,7 до 33,9 мм рт. ст. [Hargens et al., 1992].

В другом исследовании, проведенном сравнительно недавно [Sudon et al., 1999], в условиях АНОГ (–6°) в течение 7 сут изучали непосредственно изменения жидкостных объемов с помощью импедансометрии одновременно в грудной клетке, брюшной полости, бедрах и дистальной части ног. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о перераспределении жидкостных объемов из тканей ног и частично из брюшной полости в грудную клетку. Аппаратура не позволила провести измерения в тканях черепа, но авторы полагают, что в совокупности с отмечаемой при этом одутловатостью лица феномен воспроизводит ситуацию, наблюдаемую в условиях невесомости.

Прямые измерения в экспериментах с обезьянами на биоспутниках показали, что внутричерепное давление у животных в космическом полете увеличивается примерно на 25% [Trambovetsky, Krotov, 1994]. Наконец, на основании косвенных данных, а именно результатов неврологических обследований космонавтов, была выдвинута концепция, согласно которой в условиях невесомости вследствие перераспределения крови в черепе развивается состояние венозного переполнения и гипертензии [Замалетдинов, Мясликов, 1994].

Существуют наблюдения, доказывающие, что местное повышение периферического венозного давления сопровождается активацией костного ремоделирования [Kelly, Bronk, 1990] и способствует ускорению заживления переломов [Kruse, Kelly, 1974]. Механизм этого явления остается неясным, однако в нашем случае вряд ли имеет место формирование новой кости. Скорее можно думать, что местное повышение гидростатического давления способствует перемещению ионов и белков в костный интерстиций [McCarthy, Lang, 1992], сохраняя, в частности, ионы кальция в аморфной фазе. В пользу такого предположения косвенно свидетельствуют данные наших исследований в модельных условиях (7-дневная иммерсия), когда тенденция к увеличению минерализации цефало-цервикальной зоны скелета в этих условиях нивелировалась уже через 3 недели после окончания эксперимента [Котов и соавт., 2003].

Гипотеза подтверждается и данными наших более ранних исследований в условиях 120-суточной АНОГ у мужчин

[Оганов и др., 1997а] и у женщин [Оганов и др., 1997б]. Было показано, что амплитуда и частота случаев гиперминерализации, во-первых, более выражены у женщин (что мы не можем пока объяснить) и, во-вторых, они увеличиваются при уменьшении объема профилактических мероприятий при АНОГ либо при отсутствии таковых в условиях горизонтальной гипокинезии [LeBlanc et al., 1990].

В упомянутом нашем исследовании с участием женщин изучали церебральную гемодинамику, в частности, в группе Б (нетренирующихся), с помощью ультразвуковой доплерографии (УДГ) и реоэнцефалографии (РЭГ). При этом выявлены признаки недостаточности кровообращения головного мозга. В вертебробазилярном бассейне и в целом в системе магистральных артерий головы отмечено снижение линейной скорости кровотока и пульсового кровенаполнения. При неврологическом осмотре эти изменения проявляются заинтересованностью стволовых структур мозга. Физическая тренировка (группа А) способствует более медленному развитию церебральных гемодинамических нарушений у женщин [Чумак, Ключева, 1999].

В этом же контексте можно рассматривать и результаты УЗ-диагностики, свидетельствующие о снижении проводимости ультразвука в компактных структурах большеберцовой кости у женщин-добровольцев группы Б [Оганов и др., 1997б]. Известно, что эта характеристика отражает не только перестройку микроархитектоники костной ткани и соотношений органической и минеральной составляющей кости, но и уменьшение кровенаполнения, в частности, в ногах [Янсон, 1975].

По-видимому, не последнюю роль в увеличении минерализации костей верхней половины скелета может играть совокупность изменений водно-электролитного баланса, его регуляции и других метаболических сдвигов, возникающих вследствие упомянутого перераспределения жидкостных сред [Григорьев и др., 1994].

Феномен гиперминерализации поясничных позвонков

Несколько неожиданным оказался феномен избирательного увеличения минеральной плотности центральной губчатой костной ткани тел поясничных позвонков (ПП), впервые обнаруженный методом количественной компьютерной томографии (ККТ) после космических полетов [Oganov et al., 1991] и в условиях гипокинезии методом двухфотонной гамма-абсорбциометрии – ДФА [Оганов и др., 1988; Arnaud, Morey-Holton, 1990]. Он ассоциируется с ранее выявленными методом ККТ аналогичными изменениями в ПП у больных, длительное время находившихся на постельном режиме по поводу лечения сколиоза [Hansson et al., 1990] или спинно-мозговой травмы [Woodard et al., 1988]. С учетом вероятности гиперминерализации в клинике ее возможные причины требуют более детального анализа. В связи с этим рассматривается несколько версий.

Во-первых, необходимо убедиться, что гиперминерализация – не артефакт, поскольку с метрологической точки зрения на величину минеральной плотности, измеряемой с помощью ККТ, может влиять относительное содержание жировой ткани в зоне сканирования, и это связывают преимущественно с методами, использующими компьютерную

томографию [Mazess, 1995]. Заметим, однако, что положительный знак изменений плотности ПП обнаруживается нами как при использовании ККТ, так и с помощью методов трансмиссионной абсорбциометрии [15].

Во-вторых, рассматриваемый феномен может быть связан с фазовыми изменениями (колебаниями) внутридискового давления. Предполагается [Stupakov, 1988], что избыточное для невесомости внутридисковое давление и гипергидратация межпозвоночных дисков, что вполне возможно, могут создавать дополнительную нагрузку на трабекулярную ткань позвонков, передаваясь через их концевые пластинки и поддерживая тем самым уровень их минерализации. Однако результаты исследований в условиях 120-суточной горизонтальной гипокинезии, полученные на основе использования магнитно-резонансной томографии, действительно свидетельствуют об увеличении размеров межпозвоночных дисков (степени их гидратации), но при этом отсутствуют выраженные изменения минеральной плотности либо отмечается небольшое ее снижение в ПП [LeBlanc et al., 1994]. К этому следует добавить, что при прямом измерении давления в поясничных межпозвоночных дисках у крыс после 2-недельного космического полета ("Космос-1887") не было обнаружено отличий от контроля [Hargens et al., 1990].

В-третьих, в объяснении рассматриваемого феномена большая роль отводится мышечному каркасу позвоночника и нагрузкам торзионного характера. Теоретический анализ явления [Corvo et al., 1991] приводит к заключению, что, например, в условиях постельного режима преобладание растягивающих и крутящих напряжений над нагрузками сжатия может привести к изменению метаболизма (повышению энзиматической активности) остеоцитов и как следствие этого – к увеличению остеоцитарных лакун. Они благодаря сохраняющейся коллагенсинтетической активности остеоцитов могут вновь заполняться коллагенизированным веществом, формируя перилакунарную костную ткань, которая способна к высокой степени минерализации [Corvo et al., 1991; Ревелл, 1993].

В-четвертых, повышение минеральной плотности губчатой ткани тел позвонков может отражать накопление старой высокоминерализованной фазы минерального компонента костной ткани вследствие замедления процесса ремоделирования костей в условиях дефицита механической нагрузки [Воложин, 1984]. Напомним, что в морфологических исследованиях с животными после 3-недельных полетов обнаружено относительное увеличение (или накопление) высокоминерализованных структур в позвонках [Eurell, Kazarian, 1983] и трубчатых костях конечностей крыс [Ступаков, Воложин, 1989; Эслинг, 1979]. Наряду с этим результаты наших биомеханических исследований на эпифизах трубчатых костей конечностей крыс, а именно данные о снижении максимальной относительной деформации параллельно с переходящим повышением модуля упругости [Бакулин и др., 1991], также могут свидетельствовать об изменении качества костного материала в сторону относительного увеличения количества высокоминерализованных структур.

Наконец, большая частота наблюдений случаев гиперминерализации при антигравитационной гипокинезии по сравнению с горизонтальной гипокинезией заставляет думать об определенной и, по-видимому, ведущей роли в генезе данного феномена перераспределения крови в сосудистом русле в краниальном направлении, в том числе в брюшную полость.

Из данных литературы известны представления о так называемой гидростатически индифферентной точке (ГИТ) сосудистого русла, выше и ниже которой в условиях невесомости пропадает (или существенно снижается) обычный (для 1g) градиент эластического напряжения венозных стенок [Пестов, 1997]. ГИТ локализуется в области сосудов брюшной полости. В условиях гипокинезии и после космических полетов регулярно наблюдают так называемый синдром застойных паренхиматозных органов, который проявляется увеличением объемов органов брюшной полости (печени, селезенки, поджелудочной железы), а также почек и легких. Они имеют устойчивый характер и преимущественно однотипный генез гемодинамической природы. Известны клинические аналоги этого феномена, такие, как "застойная печень", "застойная почка" и др. [Бедненко, 1997].

В этом же смысле интересны наблюдения Onodera et al. (2001), которые методом эхокардиографии изучали изменения поперечного сечения магистральных сосудов у человека, погружаемого в воду в вертикальной позе. При различных уровнях погружения (до большого вертела бедра, мечевидного отростка, подмышечной впадины) поперечное сечение брюшной части аорты практически не изменялось по сравнению с вертикальной позой на воздухе. В то же время поперечное сечение нижней полой вены по мере погружения прогрессивно увеличивалось и при третьем уровне более чем в 2 раза превышало этот показатель на воздухе.

Специфика динамики восстановления костной массы после космических полетов и гипокинезии

Как уже упоминалось [14], через 3–5 нед. после космических полетов у отдельных космонавтов, доступных обследованию в этот период, наблюдалось дополнительное и часто достоверное (больше двойной ошибки метода) снижение костной массы в поясничных позвонках (МПКТ) и костях таза (СКМ) независимо от наличия или отсутствия потерь в процессе полета [Григорьев и др., 1998]. Аналогичные явления были зарегистрированы в такие же сроки у добровольцев после 20-суточной гипокинезии у мужчин [Fukuoka et al., 1997], 120-суточной гипокинезии у женщин [Оганов и др., 1997б] и у мужчин [Оганов и др., 1997а]. Было естественным предположить, что феномен отражает соответствующие изменения процесса адаптивного ремоделирования костной ткани в ответ на увеличение ("возвращение") механической нагрузки на скелет в поле земного тяготения.

Пытаясь связать изменения в динамике МПКТ в восстановительный период (ВП) после 120-суточной АНОГ с индивидуальной скоростью ремоделирования у мужчин-добровольцев, мы параллельно остеоденситометрии изучали некоторые биохимические маркеры костного метаболизма совместно с лабораторией биохимии (И.П. Ермакова) НИИ Т и ИО МЗ РФ и гистоморфометрические показатели интенсивности ремоделирования костной ткани – совместно с лабораторией морфологии нашего Института (А.С. Капланский) на 14-е, 30-е сутки ВП и через год после окончания эксперимента [Оганов и др., 1997а].

Суммарные результаты проведенного гистоморфометрического и биохимического исследований с участием человека в условиях АНОГ позволяют констатировать, что в ранний период реадaptации мы наблюдаем признаки адекватной активации процесса ремоделирования костной ткани (резорбции и формирования) как реакции на "возвращение" весовой нагрузки в векторе гравитации. Однако в связи с более высокой скоростью резорбции (2–4 нед.) по сравнению с формированием (3–4 мес.), вполне вероятна ситуация временного уменьшения костной массы в этот период, что и регистрируется денситометрически как транзитная остеопения.

Высказанные положения убедительно подтверждаются результатами опытов с животными (белые крысы) в разные сроки реадaptации после реальной и моделированной невесомости. Обнаружены: активация остеоцитарной резорбции через 2 суток после полета биоспутника "Бион-1" [Ягодский, Горохова, 1979] и через 55 часов после эксперимента на "Бион-8" [Foldes et al., 1990]; продолжение снижения прочности костей на 7-й день после окончания эксперимента в модели "вывешивания" [Ступаков, Воложин, 1989; Бакулин и соавт., 1991]; ускорение дифференцировки клеток-предшественников остеобластов в том же исследовании на "Бион-8" [Garetto et al., 1990]; ускорение роста клеточной популяции первичной спонгиозы в ростовой пластинке большеберцовой кости через 12 часов после 7-суточного опыта в модели "вывешивания" [Montufar-Solis et al., 2001].

Приведенный анализ дает основание считать вполне реальной возможность повышения риска перелома костей в ранний период реадaptации после космических полетов, особенно у индивидов с изначально низкой МПКТ.

Индивидуальные особенности изменений: возможность генетического прогнозирования

В предыдущей статье были продемонстрированы значительные межиндивидуальные различия изменений МПКТ и содержания костных минералов после космических полетов

и их обратного развития. Есть основания думать о возможной наследственной (генетической) природе этих различий, то есть связать их с генетически детерминированными величинами пика костной массы (максимальные индивидуальные значения в возрасте 20–25 лет) и скоростью (уровнем) процессов адаптивного ремоделирования костной ткани или костного метаболизма, что, кстати, объясняет и широту диапазона “нормы”. Литература последнего времени [Беневоленская, Финогонова, 1999а; Баранов и др., 2000] содержит большое число данных, свидетельствующих о том, что по меньшей мере один из основных предикторов остеопороза – костная масса (МПКТ) – детерминирован генетически в достаточно высокой степени. Начало таким исследованиям положила публикация Моррисона [Morrison et al., 1994] о взаимосвязи между величиной МПКТ, определенными аллелями генов, кодирующих рецептор витамина D₃ (РВД), и риском переломов при остеопорозе (ОП).

Позднее появилось большое число исследований, которые свидетельствуют о том, что существует по меньшей мере несколько типов полиморфизма РВД в зависимости от белковой природы рестриктаз, используемых для анализа аллельных вариантов гена, и от уровня их действия на нуклеотидную последовательность гена [Баранов и др., 2000]. Более того, к настоящему времени идентифицирован ряд генов, ответственных за синтез других белков, формирующих и регулирующих состав костного матрикса, – генов, различные аллели которых ассоциируются с низкой по сравнению с возрастной нормой МПКТ, с более высокой скоростью потери костной массы, нежели физиологическая возрастная атрофия кости, и с высоким риском перелома на почве остеопороза. Речь идет, в частности, о генах, кодирующих синтез коллагена типа I, фактора роста фибробластов, кальцитонинового рецептора, коллагеназы, интерлейкина-6 и, возможно, рецепторов эстрогенов.

В группе больных остеопорозом различной этиологии получены результаты, доказывающие наличие существенной корреляции остеопороза с присутствием функционально неполноценного аллеля t гена, кодирующего РВД [Баранов и др., 2000]. Обоснованность прогноза увеличивается, если генетическое тестирование рецептора витамина D₃ дополняется анализом полиморфизма других кандидатных генов. Другими словами, предрасположенность к остеопорозу имеет полигенную детерминацию, что расходится с представлениями о наличии “гена остеопороза”.

Можно допустить, что в отмеченных нами единичных случаях значимой локальной остеопении после космических полетов могла иметь место специфическая предрасположенность и ее носители могут принадлежать к определенному адаптивному фенотипу [Делоне, Солониченко, 1999]. Сегодня мы не располагаем материалом для описания всех признаков данного фенотипа. Тем не менее, учитывая то, что в настоящее время пока не существует возможности мониторинга костной массы непосредственно в полете, было бы заманчиво предположить, что генетический подход мог бы оказаться продуктивным в разработке проблемы прогноза риска остеопороза, в том числе у космонавтов.

Понятно, что такой путь сопряжен со значительными сложностями, иногда принципиального характера. При полигенной детерминации не только заболевания (остеопороза), но и одного из его основных признаков – низкой МПКТ – трудно ожидать вычленения влияния какого-либо одного гена, поскольку не представляется возможным определить разнонаправленные эффекты других генов, которые могут маскировать конкретную роль каждого из них, даже играющего ключевую роль, каковая пока отводится гену, кодирующему РВД. Следовательно, предполагаемые прогностические критерии должны будут опираться на анализ полиморфизмов как можно большего, но рано или поздно конечного числа генов.

Необходимо также учитывать, что наличие неполноценных аллелей одного из кандидатных генов или появление таковых с возрастом могут изменить в процессе онтогенеза работу всей согласованной системы множества генов, кодирующих синтез костных белков [Беневоленская, Финогонова, 1999б].

В таком случае можно предположить, что стромальные остеогенные клетки-предшественники костного мозга, про-

должающие у взрослого человека участвовать в процессе самообновления костной ткани, интегрируют и генотипические характеристики индивида, и фенотипические особенности генов, кодирующих костные белки, то есть, то, что в совокупности с другими признаками формирует интересующий нас адаптивный фенотип.

Поэтому была рассмотрена возможность другого подхода, а именно культивирования и изучения остеогенетического потенциала стромальных клеток костного мозга (остеогенного дифферона) в культуре [Астахова, 2000]. Изучали эффективность колониеобразующих клеток (ЭКОК) в культуре стромальных клеток костного мозга, полученных из биоптата (подвздошная кость) у 5 добровольцев – участников 120-суточной АНОГ. В материале, полученном по окончании эксперимента ЭКОК добровольцев не отличалась от таковой у здоровых людей и была существенно выше, чем у больных системным остеопорозом. Однако через 1 год после окончания эксперимента тот же тест показал снижение ЭКОК у 2-х добровольцев. Предполагается, что АНОГ могла послужить провоцирующим моментом и этих людей можно отнести к группе риска относительно развития остеопороза [Ильина, Приорова, 2000].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения состояния костной ткани человека в условиях невесомости имеют различные направленность и выраженность в разных сегментах скелета в зависимости от их положения в векторе гравитации. При теоретически ожидаемом снижении МПКТ трабекулярных структур костей нижней половины скелета показано отчетливое увеличение СКМ в костях верхней половины скелета. Феномен имеет вторичный характер и отражает перераспределение жидкостных сред организма в краниальном направлении, которое закономерно отмечается исследователями и субъективно космонавтами в условиях невесомости.

Анализ возможных механизмов гиперминерализации губчатой ткани тел поясничных позвонков приводит к заключению, что главной его причиной также является перераспределение жидкостных сред организма, сопровождающееся застойными явлениями в сосудах брюшной полости.

Физиологическая природа наблюдаемых в космическом полете изменений костной ткани подтверждается восстановлением МПКТ при реадaptации космонавтов к условиям земного тяготения (функциональная адаптация). Наблюдаемая в начальный период реадaptации (3–5 нед.) дополнительная транзиторная остеопения, причем независимо от наличия и выраженности изменений МПКТ непосредственно после полета, объясняется “возвращением” механической нагрузки и активацией адаптивного ремоделирования, по-видимому, преимущественно в зонах потери костной массы.

Высокая индивидуальная вариабельность изменений может отражать различия в генетической детерминированности индивидуальных величин костной массы и метаболизма костной ткани. Рассматриваются возможности генетического прогнозирования вероятности развития остеопороза.

SUMMARY

There are considered possible mechanisms of some peculiarities of cosmonauts bone tissue changes after space flights 5-7 month duration, that were diagnosed using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Local osteopenia in spongy bone of the body lower part may be connected with big weight bearing load in 1g conditions. Increasing of mineral content in upper part of the skeleton and hypermineralization of vertebrae body spongy bone, that were showed by computer tomography possible are the secondary effects and are connected with fluid redistribution to cranial direction, including abdomen.

Additional negative gradient of bone mass in bones of lower part of skeleton, that is observed in early period of readaptation (till 1 month) may be explained as result of acceleration of bone remodeling (resorption and formation of bone), as reaction to recover of loading. Individual variability of above mentioned reactions is connected with genetically determined initial bone mass and phenotype of bone metabolism. There are considered possibilities of genetic prediction of osteopenia in discussed conditions.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова В.С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека. Киев: Феникс, 2000. 176 с.
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 г. М., 1991. С. 14–15.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены "предрасположенности": Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. 272 с.
4. Бедненко В.С. "Синдром застойных паренхиматозных органов" в условиях гипокинезии (концепция, физиологические аспекты, возможные клинические последствия) // Гипокинезия: Медицинские и психологические проблемы. М.: Медицина, 1997. С. 28–29.
5. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания: Обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. 1999а. № 2. С. 23–26.
6. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. Генетика остеопороза: изучение роли некоторых генов в возникновении и развитии остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1999б. № 4. С. 26–30.
7. Воложин А.И. Механизмы остеодистрофии при невесомости // Патол. физиол. и Экспер. терапия. 1984. Вып.1. С. 19–27.
8. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П. Минеральный обмен человека в условиях невесомости: Проблемы космической биологии. Т. 74. М.: Наука, 1994. 214 с.
9. Григорьев А.И., Оганов В.С., Бакулин А.В. и др. Клинико-физиологическая оценка изменений костной ткани у космонавтов после длительных космических полетов // Авиакосм. и эколог. медицина. 1998. Т. 32. С. 21–25.
10. Делоне Н.Л., Солонищенко В.Г. Адаптивные фенотипы человека в физиологии и медицине // Успехи физиол. наук. 1999. Т. 30, № 2. С. 50–62.
11. Замалетдинов И.С., Мясников В.И. Патогенез неврологических расстройств у космонавтов после длительных полетов // Тез. докл. Симп. по косм. биол. и авиакосм. мед. Москва, 7–10 июня 1994 г. М.: ИМБП. С. 73–74.
12. Ильина В.К., Прохорова Е.В. Клеточно-генетические особенности стромальных клеток костного мозга при различных формах остеопороза // Тез. докл. на 3-м Симпозиуме по остеопорозу. СПб. Сентябрь 2000 г. С. 65.
13. Котов С.А., Оганов В.С., Скрипникова И.А. Изменения костной массы человека в условиях кратковременного дефицита механической нагрузки // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: Тезисы II конф. с междунар. участием. ЦИТО, февраль 2003 г. Москва, 2003. С.30–32.
14. Оганов В.С., Бакулин А.В., Новиков В.Е., Мурашко Л.М., Кабицкая О.Е., Моргунов В.В., Воронин Л.И., Шнайдер В., Шейклфорд Л., ЛеБланк А. Изменения костной ткани человека в космическом полете I. Феноменология // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 3. С. 24–26.
15. Оганов В.С., Рахманов А.С., Моруков Б.В. и др. Исследования состояния костной ткани неинвазивными методами в условиях длительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1988б. Т. 33, № 1. С. 30–33.
16. Оганов В.С., Рахманов А.С., Терновой С.К. и др. Минеральная плотность костей скелета у человека при моделировании сниженной гравитационной нагрузки // Косм. биол. и авиакосм. мед. 1989. Т. 23, № 5. С. 4–46.
17. 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 АНОГ и в раннем периоде реадaptации // Гипокинезия: Медицинские и психологические проблемы: Сб. докл. на конф. 1997а. С. 63–65.
18. Оганов В.С., Бакулин А.В., Новиков В.Е. и др. Изменение состояния костной ткани у женщин в условиях 120-суточной антигравитационной гипокинезии // Авиакосм. и эколог. медицина. 1997б. Т. 31, № 5. С. 59–63.
19. Пестов И.Д. Основы гравитационной биологии // Косм. биол. и мед.: Человек в космическом полете. Т. 3. Кн. 1. М.: Наука, 1997. С. 9–57.
20. Ревелл П.А. Патология костной ткани. М.: Медицина, 1993. 386 с.
21. Ступаков Г.П., Воложин А.И. Костная система и невесомость // Проблемы косм. биол. Т. 63. 1989. 185 с.
22. Чумак О.Б., Ключева В.П. Особенности состояния нервной системы и мозгового кровообращения у женщин в условиях длительной антигравитационной гипокинезии // Авиакосм. и эколог. мед. 1999. Т. 33, № 2. С. 9–12.
23. Эслинг С.У. Гистологические исследования большеберцовой кости // Влияние динамич. факторов косм. полета на организм животных. М.: Наука, 1979. С. 157–162.
24. Ягодковский В.С., Горохова Г.П. Изменения костей скелета // Там же. С. 165–174.
25. Янсон Х.А. Биомеханика нижней конечности. Рига: Зинатне, 1975. 324 с.
26. Arnaud S.B., Morey-Holton E. Gravity, Calcium, and bone: up date 1989 // The Physiologist. 1990. V. 33. № 1 (Suppl.). P. 65–68.
27. Corvo R.H., Fermin E., Hernandez R. Morfologia funcional deportiva. Densidad mineral osea. Cambios adaptativos funcionales en la columna verberal // Cuba: Indercimeo, 1991. 56 p.
28. Eurell J.A., Kazarian L.E. Quantitative histochemistry of rat lumbar vertebrae following space flight // Am. J. Physiol. 1983. V. 244. P. 315–318.
29. Foldes U., Rapcsak M., Szilagy T., Oganov V.S. Effects of space flight on bone formation and resorption // Acta physiol. hung. 1990. V. 75, № 4. P. 271–275.
30. Fukuoka H., Nishimura Y., Haruna M. et al. Effect of bed rest immobilization on metabolic turnover of bone and bone mineral density // Journal of Gravitational physiology. 1997. V. 4, № 1. P. S75–S81.
31. 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.
32. Hansson T.H., Roos B.O., Nachemson A. Development of osteopenia in the fourth lumbarvertebra during prolonged bed rest after-operation for scoliosis // Acta orthoped. scand. 1990. V. 46. P. 621–630.
33. Hargens A.R., Gott S.A., Rydevick B., Durnova G.N. Intervertebral disc swelling pressure associated with microgravity on Cosmos 1887 // FASEB J. 1990. V. 4, № 1. P. 10–15.
34. Hargens A.R., Watenpaugh D.E., Breit G.A. Control of circulatory function in altered gravitational fields // Physiologist. 1992. V. 35, № 1 (Suppl.). P. S80–S83.
35. Kelly P.J., Bronk J.T. Venous pressure and bone formation // Microvasc. Res. 1990. V. 39. P. 364–375.
36. Kruse P.L., Kelly P.J. Acceleration of fracture healing distal to a venous tourniquet // J. Bone Joint Surg. 1974. V. 66A. P. 730–739.
37. Le Blanc A.D., Evans Y.J., Schneider V.S. et al. Changes in intervertebral disc cross-sectional area with bed rest and space flight // Spine. 1994. V. 19. P. 812–817.
38. Le Blanc A.D., Schneider V.S., Evans H.J. et al. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest // J. of Bone and Mineral Res. 1990. V. 5, № 8. P. 843–850.
39. Levick J.R., Michel C.C. The effect of position and skin temperatur on the capillary pressures in the fingers and toes // J. Physiol. 1976. V. 274. P. 97–109.
40. Mazess R.B. Dual-energy x-ray absorptiometry for the management of bone disease // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 1995. V. 6. P. 507–537.
41. McCarthy I.D., Lang Y.A. A distributed model for transport process in the osteon // J.Biochem. 1992. V. 25. P. 441–450.
42. 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. 8, № 2. P. 67–76.
43. Morrison N.F., Qi J.C., Tokita A., Kelly P.J. Prediction bone density from vitamin D receptor alleles // Nature. 1994. V. 367. P. 284–287.
44. Nishimura Y., Fukuoka H., Kiriya M. et al. Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females // Acta physiol. Scand. 1994. V. 150. (Suppl. 616). P. 27–36.
45. Oganov V.S., Rackhmanov A.S., Novikov V.E. et al. The state of human bone tissue during space flight // Acta Astronautica. 1991. V. 23. P. 129–133.
46. Onodera S., Miyachi M., Nishimura M. et al. Effect of water depth on abdominal aorta and inferior vena cava during standing in water // J. of Gravit. physiol. 2001. V. 8, № 1. P. 59–60.
47. Rambaut P.C., Johnston R.S. Prolonged weightlessness and calcium loss in man // Acta astronautica. 1979. V. 6. P. 1113–1122.
48. Stupakov G.P. Biomechanical characteristics of bone structure changes following real and simulated weightlessness // Physiologist. 1988. V. 31, № 1 (Suppl.). P. S4–S7.
49. Sudon M., Sekiguchi C., Kurihara S. Change in body fluid distribution during 7days 60 head-down bed rest // J. of Gravit. physiol. 1999. V. 6, № 1. P. 155–156.
50. Trambovetsky E.V., Krotov V.P. Intracranial pressure dynamics in the monkey during space flight // 30th COSPAR Scientific Assembly Hamburg, Germany, 11–21 July, 1994. P. 291.
51. Woodard D., Silberstein B., Myers K. J. Bone density changes in prolonged disuse in man // Aviat. Space Environ. Med. 1988. V. 59, № 5, P. 467–469.