
Глава 11

Синдром энергетического дефицита как причина развития остеопении и остеопороза

В основе жизнедеятельности организма лежит постоянный обмен веществ с окружающей средой. Существеннейшим моментом непрерывно протекающих в живой клетке метаболических процессов является биологическое окисление. В результате тканевых окислительных реакций освобождается энергия, используемая во всех важнейших процессах жизнедеятельности – как для осуществления специфических функций клеток и тканей, так и в разнообразной синтезе. Еще в 1927 г. А.А. Богданов определил живой организм как «систему организованной энергии», понимая под этим меру его жизнеспособности благодаря эффективности внутрисистемных связей [А.А. Богданов, 1927].

Энергия, образуемая при биологическом окислении, лишь частично рассеивается в виде тепла. Значимость этой части энергии заключается в поддержании на определенном уровне температуры тела. Большая же часть энергии биологического окисления используется для выполнения различных видов физиологической работы – механической работы мышц, клеточного деления, всасывания, секреции, транспорта ионов, синтеза различных веществ и других эндогенных, т.е. протекающих с потреблением энергии, процессов. Как известно, выделяющееся тепло переходит непосредственно в другие виды энергии в различных технических устройствах. Однако достаточная эффективность этого процесса обеспечивается лишь за счет большого перепада температур. Такая разница температур несовместима с сохранением жизни клетки. Поэтому энергия, освободившаяся

ся при окислительных реакциях в виде теплоты, не может быть использована непосредственно для выполнения физиологической работы. Эта энергия аккумулируется в виде макроэргических соединений.

В основе биоэнергетики высших организмов лежит окислительное фосфорилирование, открытое В.А. Энгельгардтом в 1930 г. Основным энергетическим субстратом, т.е. поставщиком фосфатных групп в биосинтетических и энергетических реакциях является молекула аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Она образуется из молекулы аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) и неорганического фосфора (Pi) благодаря ферменту АТФ-синтазе, который расположен во внутренней мембране митохондрий и работает по принципу внутриклеточной молекулярной турбины, преобразующий один вид энергии в другой [А.Я. Литошенко, 2001]. АТФ-синтаза контролирует зависящее от энергетических потребностей клетки взаимопревращение двух форм энергии – энергии электрохимического трансмембранного потенциала и химической энергии макроэргических связей молекул АТФ. Энергия, освобождающаяся при аэробном окислении органических веществ, не сразу используется клетками и тканями организма, а резервируется в макроэргических связях АТФ. Макроэргическая связь при своем разрыве освобождает от 8000 до 12500 кал. О том, насколько велик энергетический потенциал любого живого организма говорят следующие факты. Например, подсчитано, что типичная клетка содержит около 1 миллиарда молекул АТФ ($1 \cdot 10^9$). Пул АТФ в клетке обновляется за 1–2 мин. Для присоединения каждого нуклеотида к ДНК или РНК гидролизуются 2 фосфатные связи [В. Alberts et al., 1986].

Если в условиях нормальной жизнедеятельности организма происходит столь значительное расходование и резервирование его энергетических ресурсов, то нет сомнений в том, что при возникновении различного рода травм и патологических состояний количество энерготрат резко возрастает. Поэтому возникает потребность в минеральных субстратах, в частности, в неорганических фосфатах, являющихся носителями Pi, который участвует в реакции фосфорилирования и отлагается в больших количествах в минеральной части костной ткани в виде трех форм фосфата кальция, главным образом $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Во взрослом организме человека содержится от 1 до 2 кг кальция и 1 кг фосфора, из которых в состав скелета входит, соответственно, 98% и 85% этих минеральных веществ. Следовательно, скелет является основным резервуаром, из которого их можно получить в случае увеличения потребности, в частности, на поддержание минерального состава крови, межклеточной и внутриклеточной жидкостей, метаболизма и физиологических функций, энергетических процессов. Таковы наиболее

общие биологические предпосылки к возникновению и прогрессированию остеопенического синдрома.

Известно, что в патогенезе большинства, если не всех, нестохастических эффектов ионизирующей радиации решающую роль играют гибель клеток (в митозе или интерфазе) или сохранение повреждения в дочерних клетках после аномального сублетального митоза. Следовательно, количественные и качественные характеристики нестохастического ответа ткани на облучение зависят от количества погибших клеток, клеток с фиксированным повреждением (в первую очередь ДНК) и задержкой прохождения клеточного цикла, особенно митоза. В общем случае это означает, что взаимосвязь радиобиологических эффектов с дозой и временем после облучения в большой мере обусловлена выживаемостью клеток в пораженной ткани, пострадиационной кинетикой критических клеток мишеней и их потомства (кариокинез, цитокинез), а также структурой тканей.

Естественно, что защитно-приспособительные и компенсационные реакции облученного организма, направленные на восполнение тканевого ущерба (репарацию, регенерацию и репопуляцию), на ослабление радиобиологического оксидативного стресса и его агрессивных эффектов на молекулярно-клеточном уровне требуют постоянной мобилизации и расходования всех наличных ресурсов систем и процессов жизнеобеспечения. Еще С.М. Александровым в 1978 г. была высказана мысль, что одной из характерных особенностей организма, который выдержал лучевое поражение, является состояние компенсационного напряжения. Оно обеспечивает интенсификацию саногенетических процессов анаболической направленности, способствует восстановлению структуры и функции на всех уровнях биологической организации, а это в свою очередь сопряжено с большими затратами энергии.

В нашем случае для обеспечения жизнедеятельности организма при воздействии ионизирующего излучения возрастает напряжение компенсации различных физиологических систем и процессов. Оно, в свою очередь, требует дополнительных энергетических затрат. Дефицит энергии является одной из кардинальных причин (если не главной и единственной) разрушения макроэргических связей в кристаллах гидроксипатита, инициирующих развитие системного остеопенического синдрома и его выраженной формы – радиационного остеопороза.

В ряде исследований с использованием однофотонной и ультразвуковой остеоденситометрии, рентгеноморфометрии и других методов констатируется факт снижения минеральной плотности и прочностных характеристик костной ткани, ее ускоренное старение у лиц, подвергшихся воздействию

малых доз внешнего облучения, остеотропных (^{90}Sr) и миотропных ($^{134,137}\text{Cs}$) радионуклидов в связи с аварией на ЧАЭС [Л.Я. Рожинская и соавт., 1994; В.П. Харченко и соавт., 1994; И.И. Дедов и соавт, 1995; В.В. Поворознюк, И.Д. Коштура, 1995; В.В. Поворознюк и соавт., 1999; И.Д. Никифорова и соавт., 2000]. Однако в этих работах практически не анализируются возможные причины, механизмы инициации и развития остеопенического синдрома у пострадавших. Рассматривая лучевую модель экспериментального остеопороза В.В. Фролькис и соавт., [1999] обращают внимание на следующие эффекты инкорпорированных ^{90}Sr и $^{134,137}\text{Cs}$: преостеобластический «провал», деструкцию костного матрикса, диспластический фиброз, кумуляцию радионуклидов в кристаллах гидроксиапатита, нарушение энергетического метаболизма и, наконец, возможную малигнизацию. Наибольшему риску радиационного поражения подвергаются делящиеся клетки – преостеобласты, в которых тормозится процесс клеточного деления; на его восстановление, также как и на ликвидацию радиационной задержки (блока) митозов в других клеточных системах, требуются дополнительные источники энергии.

Сама по себе энергия ионизирующего излучения, измеряемая сотнями, тысячами и миллионами эВ, совершенно несоизмерима с энергией внутримолекулярных связей, равной 6–12 эВ. Отсюда неизбежность разрушения внутримолекулярных связей в клетке при действии ионизирующего излучения, которое в этом отношении, конечно, беспороговое. Процессы гибели молекул и клеток постоянно происходят в организме, протекая с разной скоростью на разных стадиях онтогенеза и резко ускоряются при радиационном воздействии. Как уже отмечалось, при разного рода неблагоприятных внешних и внутренних воздействиях на организм для восполнения тканевого ущерба и активизации саногенетических процессов в целом необходимы дополнительные субстраты – носители энергии, основные запасы которых сосредоточены в костной ткани в виде фосфатных соединений. Среди всех медицинских специальностей наиболее близко к проблеме остеопороза с позиций биоэнергетики подошли гематологи и не случайно. В клинической картине острой лейкемии одно из ведущих мест занимают костно-суставные симптомы, которые возникают на фоне глубоких нарушений структуры остеона и носят системный характер. Часто оссалгии предшествуют изменениям периферической крови и оказываются единственным проявлением этого заболевания, а клиническая картина острой фазы лейкемии у детей и взрослых сопровождается существенными структурными изменениями костной ткани в виде многокомпонентных поврежденный процесса минерализации кости на самых ранних, доклинических эта-

пах формирования лейкоза. Впервые в обобщенном, систематизированном виде результаты изучения взаимосвязанных структурных и функциональных изменений костной и кроветворной тканей, которые имеют определенное филогенетическое родство, при развитии острой лейкемии были представлены в диссертационной работе В.Г. Бебешко [1981]. В частности, при изучении ультраструктуры неорганической составляющей костной ткани с помощью рентгеноструктурного анализа автором показано, что развитие онкогематологических заболеваний характеризуется разупорядочиванием атомов в кристаллической решетке гидроксиапатита и уменьшением размеров кристаллов, что особенно четко проявляется в период развернутых проявлений болезни. В последующем, после внедрения в клиническую практику метода инфракрасной (ИК) спектроскопии, показано, что процесс развития лейкемии сопровождается увеличением содержания в костях кислых форм ортофосфата кальция – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, который обладает наибольшей растворимостью среди других фосфатов – CaHPO_4 и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Этот переход среднего ортофосфата в кислые формы обуславливает повышенную элиминацию фосфатных анионов из кристаллической компоненты костей, что, в свою очередь, приводит к нарушению минерализации костной ткани. Вынос кальциевых и фосфатных соединений из костей способствует прогрессивному развитию остеопороза и изменению минерального состава мочи. Практически весь фосфор в моче находится в виде ортофосфата [В.Г. Бебешко и соавт., 1999]. Этими же авторами обнаружено определенное сходство биофизических характеристик лейкозогенного и радиационно обусловленного остеопоротического процесса [В.Г. Бебешко и соавт., 1999, 2001, 2002, 2003; Л.В. Завербна, 2001]. При изучении методом ИК-спектроскопии состава фосфатных, карбонатных и амидных соединений в образцах зубов и костной ткани альвеолярного отростка УЛПА на ЧАЭС с поглощенными дозами 0,5–2,0 Гр выявлены существенно морфо-функциональные изменения этих твердых тканей, которые происходят в неорганическом и органическом компонентах, в основе которых также лежат сложные физико-химические процессы в кристаллах гидроксиапатита. В частности, наблюдаются нарушения соотношения между фосфатными, карбонатными и амидными анионами, неорганической и органической составляющими исследованных твердых тканей, а именно - уменьшается концентрация основного нерастворимого ортофосфата $(\text{PO}_4)^{3-}$ и накапливаются растворимые ортофосфаты (HPO_4^{2-} , H_2PO_4^-), линейные фосфаты – $(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)^{2-}$. Эти изменения способствуют возникновению остеопороза, а нарушение соотношения между фосфатными и карбонатными анионами в пользу последних на фоне относительного увеличения амидных групп

уменьшает прочность кристаллической решетки твердых тканей зубов и костей. В свою очередь органическая матрица, вследствие разрыва С–О связей, деформируется и теряет способность накапливать и удерживать ионы Ca^{2+} , что также усиливает процесс деминерализации в твердых тканях. Ускорение элиминации фосфатных анионов из кости вызывает повышение уровня пирофосфатов в моче, что является дополнительным подтверждением наличия генерализованного (системного) остеопороза.

Если не прямым, то косвенным подтверждением выхода фосфатных соединений из костной ткани является повышение в крови УЛПА концентрации циклических нуклеотидов [А.Н. Коваленко, 1997], что может быть связано с разрушением макроэргических связей в кристаллах гидроксиапатита, стимулирующих процессы остеопороза. Один из них (цАМФ) является медиатором действия и паратгормона, и кальцитонина в одних и тех же клетках-мишенях (остеобластах, остеоцитах и остеокластах).

Итак, при действии ионизирующего излучения в связи с множественностью деструктивных изменений на молекулярно-клеточном уровне возникает дефицит энергии, который становится причиной разрывов макроэргических связей в кристаллах гидроксиапатита костного скелета для получения дополнительных источников энергии в виде АТФ.

И еще один аспект проблемы. Как известно, митохондриальная ДНК (мДНК) обеспечивает автономный биосинтез белков, в том числе ферментов, снабжающих организм энергией за счет окислительного фосфорилирования – синтеза АТФ. Митохондриальный геном отличается выраженной нестабильностью – скорость эволюции мДНК превышает таковую для ядерной ДНК (ядНК) в 10–20 раз. Высокий уровень мутагенеза мДНК (в том числе радиоиндуцированного) объясняется отсутствием эффективных систем репарации, измененным генетическим кодом и протекающими в митохондриях окислительно-восстановительными процессами [S. Anderson et al., 1981]. мДНК подвергается атаке свободными радикалами, поскольку митохондрии являются основным источником таких соединений в организме, а их ДНК особенно чувствительна к окислению. Скорость окисления ДНК в митохондриях значительно выше, чем в ядре. Особенная уязвимость мДНК обусловлена тем, что она не содержит гистоновых белков, которые связаны с ядерной ДНК и защищают ее. Кроме того, митохондриальные гены только в минимальной степени обслуживаются ферментами, «вырезающими» и заменяющими окисленные участки ДНК в клеточном ядре. Поэтому митохондриальный геном в первую очередь является возможной мишенью при облучении. Состояние мДНК, которая обладает высокой радиочувствительностью ввиду практического отсутствия в мито-

хондриях системы репарации, может рассматриваться как прямой показатель степени воздействия, так и прогноза отдаленных последствий облучения [Н.Н. Береговская и соавт., 1994]. Ионизирующее излучение вызывает делеции мДНК, а дозы облучения, которые необходимы для их появления, отражают радиочувствительность клеток [С. Zhang et al., 1995]. Воздействие ионизирующего излучения, приводя к повреждению мДНК, снижает на 30–90% активность ключевых ферментов митохондриального энергетического метаболизма [Н.С. Chung et al., 2001]. Следовательно, мДНК значительно более радиочувствительна, чем яДНК, и «доступна» повреждению вне зависимости от пролиферационной способности клетки, в отличие от яДНК, которая в клетках с низкой митотической активностью расположена компактнее.

Таким образом, в организме, перенесшем облучение, складывается крайне сложная, своеобразная и, по всей видимости, неблагоприятная ситуация с точки зрения биоэнергетики. Во-первых, возникают дозозависимые разрывы химических (внутримолекулярных) связей и гибель клеток, задержка митозов, следовательно, потребность в восполнении тканевого ущерба, компенсаторное напряжение физиологических систем и процессов, необходимость сохранения гомеостаза; во-вторых, для этого требуется мобилизация дополнительных энергетических ресурсов в виде фосфатных соединений, являющихся носителями неорганического фосфора, который участвует в образовании молекулы АТФ; в-третьих, в костном скелете, являющемся основным их источником, происходят процессы деминерализации в кристаллах гидроксиапатита на фоне угнетения резорбции кости, обусловленного депрессией остеокластов, и нарушение соотношения между фосфатными, карбонатными и амидными анионами, неорганической и органической составляющими твердых тканей, что уменьшает прочность кристаллической решетки; в-четвертых, изменяются концентрации специфических гормонов, регулирующих гомеостаз Ca и P_i (паратгормона и кальцитонина), и неспецифических (половых гормонов, кортизола, инсулина, соматотропина и др.), увеличивается плазменный пул циклических нуклеотидов; в-пятых, в митохондриях, где собственно и образуется молекула АТФ – основной источник энергии, наблюдаются серьезные повреждения мДНК с образованием в первую очередь делеций, существенно снижается активность основных ферментов энергетического метаболизма. Поэтому, естественно, возникают вопросы, сколь экономичным с позиций биоэнергетики является течение всех жизненных процессов, направленных на репарацию, регенерацию и восполнение клеточных популяций в таких тяжелых условиях, какой ценой достигается ликвидация пострadiационного струк-

турно-функционального дефекта, которая, безусловно, никогда не бывает полной? Ответ на эти вопросы, по-видимому, можно найти, анализируя выраженность остеопенического синдрома, качественно-количественно биофизические и биохимические изменения минеральной и органической составляющих костной ткани. Чем они существеннее и длительнее, тем тяжелее организм перенес или переносит радиобиологический стресс, тем значительнее понесенный им урон и старше его интегральный биологический возраст, а также парциальный биологический возраст костной ткани. В последние годы формируется мнение о том, что состояние костной ткани является более вероятным предиктором продолжительности жизни, нежели уровень артериального давления или холестерина. Если остеопению и остеопороз рассматривать как явление общебиологическое, то все изменения биоэнергетических процессов, которые прослеживаются при системном радиационном остеопорозе, можно с известными «этиопатогенетическими оговорками» перенести на другие клинические формы остеопороза, так как конечный результат один и тот же – «низкая масса и микроструктурная перестройка костной ткани, приводящая к повышенной ломкости и как следствие этого к увеличению риска перелома»¹.

¹ из определения остеопороза, принятого на международной конференции в Копенгагене в 1990 г.
