

УДК 531/534:57+612.7

## ИНТЕГРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ В КОСТИ: ПЕРЕСТРОЙКА КОСТИ, ДОФАМИН И СЕРТОНИН

А. Нутини, Ф. Маццони

Orthopaedic Studio dr. E. Paltrinieri, Via Puccini 311/b (palazzo Olimpia) 55100, Lucca, Italy, e-mail: alessanuto@yahoo.it, bvnimo@tin.it  
Ортопедический центр, Лукка, Италия

**Аннотация.** В данной статье изучается роль в костной ткани двух важных нейромедиаторов: серотонина (5-гидрокситриптамина) и дофамина (3-гидрокситирамина). В предлагаемом исследовании перестройка кости не рассматривается с механической точки зрения. Предполагается, что она связана с определенной «энергией адаптации», зависящей от двух «биогенетических аминов», имеющих в костной ткани. Что касается серотонина, то показано, что остеобластические клетки выражают механизм, который обуславливает и регулирует поглощение серотонина: функциональное выражение серотонинергической системы в костной ткани. Относительно дофамина замечено, что уменьшение активности специального передатчика ДАТ (*dopamine transporter* – передатчик дофамина) включает убыль костей скелета структурно и количественно. В результате можно утверждать, что такие вещества могут действовать как «сигнал» и иметь прямое влияние на костную ткань. Это делает более обоснованной гипотезу о существовании системы передачи информации в кости.

**Ключевые слова:** костная ткань, информация, нейромедиаторы, серотонин, дофамин, остеобласты.

*Человеку трудно делать  
открытия, но труднее всего  
делать открытия в самом себе.*  
(Ф. Ницше)

### Некоторые сведения о перестройке костной ткани

Данная работа является продолжением предыдущей работы авторов об интегративной информации в кости [1]. Во многих работах, примыкающих по тематике, рассматриваются вопросы наличия нейромедиаторов в костной ткани и их функционирования.

Многие исследования, проведенные *in vivo* и *in vitro*, показали, что структура таких систем влияет на метаболическое регулирование в кости. Перестройка костной ткани является результатом и морфологии ткани и ее поведения под нагрузкой. Ранее было показано, что это стимулировало исследования в биохимии и в биомеханике и представляет собой проблему, связанную с моделированием костной ткани. Читатель может ознакомиться со статьей авторов «Первый шаг в направлении интегративной

информации в кости» [1] и с математической моделью, которую предложили *Cowin and Van Buskirk* (1978) [2]:

$$U(x) = B_{ij}(x)[\sigma_{ij}(x) - \sigma_{ij}^0(x)]. \quad (1)$$

Здесь  $U(x)$  есть скорость точки на поверхности кости, коэффициенты  $B_{ij}(x)$  зависят от состояния поверхности кости в точке с координатами  $x$  в процессе перестройки,  $\sigma_{ij}(x)$  означает напряжения в точке  $x$  в момент измерения,  $\sigma_{ij}^0(x)$  – напряжения в этой точке в равновесии перестройки.

Математическая формулировка адаптации костной ткани к изменяющимся условиям была впервые предложена Вольфом в 1892 году, а именно: всякое изменение внешних и внутренних воздействий на костную ткань обязательно сопровождается адаптивными изменениями во внутренней архитектуре и форме кости.

Важно отметить, что различные механизмы были предложены для передачи механического сигнала и его превращения для целей перестройки кости: пьезоэлектрический потенциал, механические напряжения, микроповреждения, давление на остециты внутриклеточной жидкости и др.

Для каждого из этих подходов существуют соответствующие научные теории, описывающие рост костной ткани, перестройку и перерождение тканей, что приводит к явлениям, связывающим биохимию и механические явления.

Анализируя работы [3, 4] о перестройке кости вследствие микротравм, *Ramtami and Zidi* [5] разработали теоретическую модель, которая объединяет известные гипотезы. Для этого были сделаны следующие предположения:

1. Пористость костной матрицы зависит от воздействия на костную ткань механических напряжений. Предположительно это связано с увеличением и удалением массы, что было замечено благодаря наличию микротрещин в костном матриксе.
2. Перенос костной массы при перестройке является биохимическим явлением, где существенным посредником являются костные клетки (энергия и энтропия переносятся благодаря таким химическим реакциям).
3. Эктоцитная (клеточная) жидкость находится в контакте с вытекающей плазмой крови, которая дает необходимые для перестройки вещества.
4. Биохимические реакции, связанные с перестройкой костной ткани, оказываются более заметными в сравнении с течением крови в кости, при этом избыток тепла от реакций может быть абсорбирован кровеносной системой («время» воздействия химических реакций в кости кажется большим в сравнении со временем воздействия крови).

Переходя к физико-математическому рассмотрению, заметим, что *Cowin and Hegedus* [4] предложили теорию, опирающуюся на следующее определяющее соотношение (для изотермических и квазистатических процессов):

$$\frac{\partial \sigma_{ki}}{\partial y_i} + \gamma \Phi f_k = 0, \quad (2)$$

где  $\sigma_{ki}$  – механические напряжения,  $y_i$  – координаты движущейся частицы в декартовой системе,  $\gamma$  – плотность материала, содержащего костный матрикс,  $\Phi$  – объемная доля костного матрикса,  $f_i$  – объемная сила, зависящая от прочности рассматриваемого тела.

В теории рассматриваются следующие положения:

1. Система управления процессом перестройки кости не является только механической системой.
2. Перестройка не имеет места, если возникают механические напряжения или возникают микроповреждения ткани, скорее это происходит при взаимодействии двух факторов: микроразрушения и механических напряжений, что и вызывает процесс накопления/удаления массы ткани.
3. Вводится новое понятие «адаптивной энергии» как результат микроповреждения ткани, тесно связанное с уровнем напряжений, при котором происходит повреждаемость.

*Ramtami and Zidi* [5] пошли дальше и сделали попытку количественно оценить процесс функциональной адаптации с помощью математических операций, которые являются комбинацией теории с экспериментом и некоторыми анализами.

Применимость такого подхода особенно важна в ортопедической хирургии и при последующей реабилитации.

Проведенный анализ подчеркивает, что процесс адаптации кости является многофакторным процессом, и что до сих пор в основном исследования были направлены на изучение механики процесса.

Концепция интегративной информации кости [1] дает новый импульс исследованиям в этой области.

Эта концепция может быть мостом между пониманием явлений моделирования и перестройки костной ткани (которые являются существенно биохимическими и биомеханическими) и открытием нового явления, имеющего место в нервной ткани: способности «запоминания», аналогичного долговременному потенциалу в нейронах.

Авторы данной работы использовали работу [6] (*Rubin and Lanyon*), в которой рассмотрено образование «следа памяти» при клеточной активности человека и животных. В предлагаемой ниже работе также обсуждается вид аналогичного ответа в костной ткани, предполагается участие нейромедиаторов при реализации этого явления и, вероятно, «записи».

Первый пример такого взаимодействия был проанализирован в предыдущей работе авторов [1], посвященной интегративной передаче информации в кости: показывается роль глюкомата в костном матриксе, где рассматривается увеличение активности рецепторов *GLAST1* для такого вещества на поверхности кости при действии нагрузки и, следовательно, стимуляция перестройки.

Для поддержки этой гипотезы можно упомянуть следующий анатомический факт: кости и периост иннервированы периферической нервной системой и чувственными волокнами. Коммуникационная промежуточная сеть соединяет эту систему с функционирующей костью. Недавние исследования [7] показывают, что морфогенетические протеины кости *BMP2* и *BMP6* индуцируют *in vitro* синтез информационной (матричной) рибонуклеиновой кислоты (РНК) нейропептидов. По изложенным причинам исследования, проведенные на нейромедиаторах в костной ткани, дают возможность предположить, что они управляют метаболизмом кости, причем эта функциональная способность близка к долговременным потенциалам нервной ткани.

### **Дофамин и серотонин костной ткани**

Важным шагом в целях проводимого исследования является анализ взаимодействия двух фундаментальных нейромедиаторов при правильном

функционировании нервной системы и костной ткани, двух фундаментальных аминоккомплексов: дофамина и серотонина.

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (*5HT*), получается путем синтеза молекулы триптофана (важной аминокислоты), в результате структура молекулы серотонина имеет вид, показанный на рис. 1.

Эта молекула относится к семейству соединений ароматической природы, она содержит группу из пяти атомов, содержащих азот. Фермент, который контролирует производство *5HT*, есть триптофангидроксилаза, это первый фермент этого метаболического ряда.

Многие серотонинергические (относящиеся к действию серотонина) нейроны находятся в стволе головного мозга, в группе ядер шва головного мозга. Эти нейроны включены в комплекс различных когнитивных (познавательных) функций, среди которых есть управление вниманием. Проекции (проводящие пути) таких клеток распределены в направлении к церебральным образованиям и к костному мозгу.

Дофамин (рис. 2) является основным нейромедиатором, так как мышечная активность может быстро и гармонично вызвать его появление. Он образуется в нейронах черного вещества. Его появление стимулирует и приводит в действие все нервные структуры, связанные с головным мозгом: стимулирует ганглии (нервные узлы) мозга.

Дофамин связан с болезнью Паркинсона, когда некоторая структура мозга – черное вещество начинает вырождаться, что ведет к прогрессивной потере нервных клеток, образующих мозг. Эти клетки производят такой же дофамин, который появляется, чтобы восполнить серьезную нехватку его. Химическая структура дофамина изображена ниже.

Можно заметить, что по химической структуре дофамин принадлежит к семейству катехоламинов. Все соединения этого семейства имеют «ядро», образованное радикалами бензильного дигидроксида.

Все катехоламины (дофамин-норепинефрин, эпинефрин) синтезируются обычно из пяти ферментов (тирозин-гидроксилаза, декарбоксилаза ароматических аминокислот, дофамин-β-гидроксилаза и др.).

Цепь реакций, которая приводит к образованию дофамина, показывает, как первый фермент становится окислованным: тиразин-гидроксилаза превращает тиразин в *L*-дигидрокси-фенилаланин (*L-DOPA*). Последний фермент ограничивает скорость синтеза дофамина и норепинефрина.

Фермент *L-DOPA* затем превращается в декарбоксилазу, затем образуется дофамин-β-гидроксилаза и т.д. до образования дофамина.

Последнее замечание, которое здесь уместно сделать, касается того, что не все клетки, производящие катехоламины, используют пять упомянутых ферментов (и отсюда дифференциацию соответствующих генов). Клетки, которые производят допамин, не используют ни допамин-β-гидроксилазу, ни трансферазы. Интересный факт заключается в том, что *L-DOPA*-декарбоксилаза (по метаболизму она относится к катехоламинам) и *5HT*-декарбоксилаза (по метаболизму она относится к серотонину) кажутся идентичными.

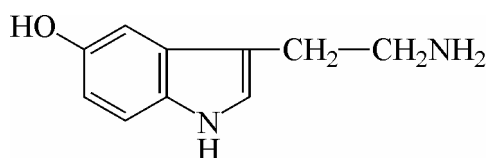


Рис. 1. Молекула серотонина

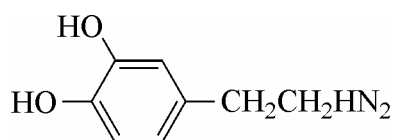


Рис. 2. Молекула дофамина

Теперь можно рассмотреть действие нейромедиаторов в костях, реализуемых благодаря изучению передатчиков молекул.

Недавние исследования, проведенные в лабораторных условиях на морских свинках, показали, что когда активность дофамина в передатчике *ДАТ* (*dofamine transporter* – передатчик дофамина) была заторможена, было выявлено, что характерным является возможное взаимодействие между дофамином и метаболизмом фосфора и прочностью костной ткани.

В первом анализе объектом исследования был скелет морских свинок при торможении передатчика *ДАТ*. Было выявлено, что скелет становится значительно меньше по размерам и более хрупким: уменьшение прочности в бедре достигает 32% по сравнению с нормой. Также в позвонках наблюдается уменьшение массы и увеличение трабекулярного пространства. Другими словами, торможение генного механизма *ДАТ* приводит к более слабому скелету в сравнении с нормальными свинками. Передатчик *ДАТ*, однако, относится к семейству передатчиков из биогенетических аминов, к которым относится также серотонин.

В нервной ткани эти передатчики действуют для межклеточного «восстановления» веществ из эктоцитных областей (известный процесс репоглощения). Пресинаптические передатчики уменьшают концентрацию нейромедиаторов в синаптическом пространстве, останавливая процесс передачи. Эти нейропередатчики, однако, имеются и в других тканях типа мышц. Спина и кишечник, по-видимому, также участвуют в межклеточной коммуникации, в обмене веществ и поэтому в нормальном функционировании организма.

Другим важным передатчиком в морфогенезе кости является *5HT*-передатчик (*5HTT*), что подтверждается процессом образования черепно-лицевой области. Эксперименты на эмбриональных культурах показывают, что неправильные деформации в этой области могут быть результатом подавления действия передатчика *5HT* (серотонина).

Исследование, описанное в работах [8, 9] (*Biliziotes et al.*, 2002), показывает, что остеобласты относятся к функциональному механизму серотонина, который обуславливает и регулирует поглощение серотонина. Рецепторы *5HTT* связаны с остеобластами. Кроме того, было замечено, что серотонин связан каким-либо другим способом с другими нейромедиаторами, которые имеют рецепторы или специальные передатчики в костной ткани.

Сильное действие этой молекулы ясно идентифицируется благодаря тому факту, что нервные окончания допускают сильное воздействие нейромедиаторов, уменьшающееся внутри костной ткани по глубине. Это означает, что такие вещества, даже если они локально выделены, могут действовать как «сигнал» и иметь прямое влияние на кость (рецепторы у серотонина присоединены к различным линиям для превращения сигнала, приводящего к активации протеинов *G*, активации фосфолипазы *C*, освобождению энергии ионов  $Ca^{2+}$  и т.д.).

Эти исследования подтверждают важный факт: остеобластические клетки выражают механизм, который обуславливает и регулирует поглощение серотонина, т.е. создает функциональное выражение системы серотонина в костной ткани.

Механизмы, с помощью которых «усредняются» эффекты нейромедиаторов на остеобласты, в настоящее время не известны. Связывая явления с соответствующими воздействиями нейромедиаторов, можно утверждать, что серотонин влияет на явления, которые приводят к дифференциации остеобластов. Вследствие этого культуры остеобластов, полученные из эмбриональных клеток швов головного мозга, показывают проявление активности соответствующей информационной РНК (рибонуклеиновой кислоты) для серотонина, даже если функциональная активность

передатчиков *5HTT* не замечена, при условии, что прошло не более 25 дней, или в момент, когда клетки выделяют остеокальцин и начинают минерализоваться.

Другой весьма сложный и важный вопрос возникает из-за того, что активность передатчика *5HTT* может регулироваться при лечении, использующем активатор (*PMA*) протеин-киназы *C*. Модуляция такого передатчика из-за активности второго межклеточного посредника может создать кратковременную функциональную регуляцию пластичности в серотонинергической системе остеобластов.

Как было показано в статье авторов [1], механическое напряжение от нагрузки в кости вызывает движение эктоцитной жидкости внутри канальцев кости. Жидкость действует на остеоциты, и это создает «трансляцию» напряжений в присутствии молекулярно-сигнального типа простагландинов и окиси азота *NO*.

Имеется исследование [10] (*Westbroek, Van der Plas, de Rooij, Klein-Nulends, Nijweide, 2002*), в котором подчеркивается, что серотонин тормозит производство *NO*, индуцированного механическими напряжениями в остеобластах кролика. Это указывает на то, что фактически серотонин является одним из главных агентов в нейрорегуляции костной ткани и что он выделяется локально из нервных окончаний.

Существует другой важный механизм взаимодействия, в котором наличие нейромедиаторов может подтвердить сделанную в данной работе гипотезу об интегративной информации в кости: регулирование пролиферации клеток различного происхождения благодаря рецепторам *5HT2A* и *5HT2B*.

В исследовании *Westbroek et al.* [8] показано, что костные клетки не только выражают информацию РНК (рибонуклеиновой кислоты) для серотонинергического рецептора, но также представляют активные рецепторы, показывающие, что серотонин (точнее рецепторы *5HT2*) могут стимулировать пролиферацию периферийных фибробластов в периосте.

Чтобы доказать это, были сделаны эксперименты со стимуляторами пролиферации периферических фибробластов. Использованы рецепторы-антагонисты: *5HT2B/2*, вызывающие пролиферацию, и *5HT2B*, тормозящие пролиферацию. Было показано, что последние рецепторы также участвуют в стимуляции.

Возникает вопрос: почему периферийные фибробласты были выбраны ?

Серотонин выделяется коагулированными клетками мягкой мозговой оболочки и одной из главных функций этого явления является стимуляция пролиферации остеобластического предшественника в процессах восстановления после переломов. Это происходит в сочетании с другими локальными факторами, которые непосредственно выделяются в месте перелома.

Но эта функция серотонина не является единственной.

Можно утверждать, что серотонин *5HT* оказывается вовлеченным в динамику процесса реабсорбции и образования новой костной ткани в течение процесса структурной перестройки.

В течение процесса реабсорбции костной ткани серотонин, связанный с такой тканью, будет высвобождаться и будет всегда способен стимулировать другие остеобластические клетки в окрестности. Они будут по необходимости отличаться от существующих остеобластов, чтобы заполнить полости, образованные процессом реабсорбции новой костной ткани.

## Выводы

1. Серотонин модулирует ответную реакцию остеобластов (предшественников остеоцитов).

2. Рецепторы *5HT<sub>2B</sub>* и другие серотонинергические рецепторы оказывают влияние на функцию механического воздействия на остециты.
3. Серотонин участвует в процессах перестройки кости (необходимой для восстановления после переломов) благодаря его способности стимулировать рост клеток остецитов (то же имеет место в отношении фибробластов в периосте).

Очевидно, что много открытых вопросов существует до сих пор в отношении функции молекул дофамина и серотонина. Неизвестно, могут ли эти молекулы иметь реальный совместный эффект в процессах моделирования костной ткани и каков точный способ совместного управления активности кости.

Гипотеза, выдвинутая в данной статье, облегчает решение поставленных вопросов, включая их в функцию «запоминания» имеющихся состояний с помощью механики костной ткани. Имеется доказанные экспериментом факты о глубоком взаимодействии между нервной системой и костной тканью, между моделированием и образованием новых компонент ткани и нейромедиаторов, между указанными фактами и функцией образования остецитов. Все это заставляет нас считать, что интегративная информация в кости есть реально одно из фундаментальных явлений в деятельности скелета живого организма.

### Список литературы

1. *Нутини А., Маццони Ф.* Первый шаг в направлении интегративной информации в кости // Российский журнал биомеханики. 2003. Т. 7. № 3. С. 69-79.
2. *Cowin S.C., Van Buskirk .* Surface bone remodeling induced by a medullary pin // Journal of Biomechanics. 1978. V. 12. P. 269-276.
3. *Cowin S.C., Sadegh A.M., Luo G.M.* An evolutionary Wolff's law for trabecular architecture // Journal of Biomechanical Engineering. 1992. V. 114. P. 129-136.
4. *Cowin S.C., Hegedus D.M.* Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity // Journal of Elasticity. 1976. V. 6. P. 313-325.
5. *Ramtani and Zidi.* A theoretical model of continuum damage on a bone adaptation model // Journal of Biomechanics. 2001. V. 34. P. 471-479.
6. *Rubin C.T. and Lanyon L.E.* Functional strain as determinant for bone remodeling // Calcif. Tissie Int. 1984. V. 53. P. 856-861.
7. *Fann M., Patterson P.* Depolarization differentially regulates the effect of bone morphogenetic proteins (BMP)-2, (BMP)-6 and activin A on sympathetic neuronal phenotype // Journal Neurochem. 1997. V. 63. P. 2074-2079.
8. *Biliziotes M.M., Gunness, Eshleman A.J. and Wiren K.M.* The role of dopamine and serotonin in regulating bone mass and strength studies on dopamine and serotonin transporter null mice // Journal of Musculoskeletal and Neuron Interaction. 2002. V. 2. P. 291-295.
9. *Biliziotes M.M., Eshleman A.J., Zhang X.-W., Wiren K.M.* Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin activation and reuptake // Bone. 2001. V. 29. P. 477-486.
10. *Westbroek, Van der Plas E., de Rooij, Klein-Nulends J., Nijweide.* Expression of serotonin receptors in bone // Journal of Biological Chemistry. 2001. V. 31. P. 28961-28968.

## BONE INTEGRATIVE COMMUNICATION: BONE REMODELING, DOPAMINE AND SEROTONIN

**A. Nutini, F. Mazzoni (Lucca, Italy)**

In the present paper we underline the function of two important neurotransmitters: serotonin (5HT – 5-hydroxytryptamine) and dopamine (3-hydroxytyramine) in the bone fabric. Departing from consideration of mechanical character of the bone remodeling, we

suppose that there is defined "adaptative energy" of this phenomenon depending on two "biogenes amines" that there exist in the bone fabric. In regards to the serotonin it is shown that the osteoblastic cells express a mechanism that answers and regulates the absorption of the serotonin: the functional expression of the serotonergic system in the bone fabric. With respect to the dopamine it is noticed that an inactivation of the special conveyer DAT (dopamine transporter) involves a debit of sceleton both quantitatively and structurally. This means that such substances can act as "signal" and to have effect on the bone making once more reasonable the hypothesis of the existence of a bone integrative communication.

**Key words:** bone tissue, information, neurotransmitters, serotonin, dopamine, osteoblasts.

*Получено 18 февраля 2004*