

УДК 531/534: [57+61]

ОПУХОЛЬ КОСТИ, ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ И ИНТЕГРАТИВНАЯ ПЕРЕДАЧА ИНФОРМАЦИИ В КОСТИ: НОВАЯ ТОЧКА ЗРЕНИЯ

А. Нутини*, Ф. Маццони**

* Orthopaedic and Kinesiologic Studio "dr. E.Paltrinieri", via Puccini 311/b (palazzo Olympia), 55100 Lucca, Italy, e-mail: alessandro@yahoo.it

Ортопедическая и кинезиологическая студия, Лукка, Италия

** CNR Pisa – Neuroscience Institute, Italy, e-mail: antonio.modestino@fastwebnet.it

Неврологический институт, Пиза, Италия

Аннотация. Предыдущие статьи авторов об интегративной передаче информации в кости были посвящены этому физиологическому процессу и также важны для понимания перестройки кости и для разработки одного из способов сохранения структуры в случае нарушения целостности кости. Рак – болезнь, связанная с генетической нестабильностью, это – патология клеточной передачи информации. Остеосаркома является одной из наиболее тяжелых форм рака. Существуют исследования (*K. Kourneya, et al.*) о возможности применять физические упражнения в случаях заболеваний пациентов с онкогенетической патологией. Целью настоящей статьи является попытка исследовать, как гипотеза об интегративной передаче информации в кости может помочь в понимании этой проблемы.

Ключевые слова: медицинская кинезиология, остеосаркома, физические упражнения, интегративная передача информации в кости.

Введение

Предыдущие статьи авторов [1, 2], посвященные интегративной передаче информации в кости, показали, что такой процесс является существенным для целей перестройки кости и для способа сохранения структуры в случае нарушения целостности кости. Авторы обсудили проблемы наличия нейротрансмиттеров в костной ткани и схем перестройки в процессе восстановления кости. Разработка гипотезы авторов в направлении возможной формы интегративной передачи информации в кости привели, в то же время, к актуальной драматической теме лечения опухолей в кости и, в частности, лечения *остеосаркомы*. Цель данной статьи заключается не в критике методик, применяемых в настоящее время для лечения опухолей (и поддерживаемых, кроме того, непрерывным поиском), и не в создании новой терапии лечения, а в том, чтобы приоткрыть «окошко» на общую панораму явления, применив при этом несколько иную точку зрения. Для того чтобы приоткрыть эти «окошки надежды», необходимо рассмотреть, хотя бы в общих чертах, что такое остеосаркома и что представляет собой в реальности процесс образования метастазов.

Дискуссия

Рак – болезнь, связанная с генетической нестабильностью, это – патология клеточной передачи информации. Остеосаркома является одной из наиболее тяжелых форм рака. Такая форма опухоли часто зарождается у детей в течение периода быстрого роста скелета. Клетки остеосаркомы часто используются для понимания нормального биологического развития костной ткани. Как известно, остеосаркома возникает при изменении некоторых генов. Один из первых тестов, который подтвердил изменение наследственного сигнала, связанное с данной патологией, сделали *Kitchin* и *Ellsworth*. Было отмечено сильное падение сигнала у пациентов с двусторонней ретинобластомой и аналогичной остеосаркомой. Был обнаружен плейотропический эффект (влияние одного гена на несколько фенотипических признаков) у генов, нарушение которых привело к ретинобластоме, что далее вызвало вторичное образование изучаемой костной опухоли. Наиболее важным для изучения оказался ген *RB1*.

Второй важный ген есть известный ген *p53*, мутации которого приводят к образованию опухолей. В синдроме Ли–Фраумента (*Li–Fraument*) эта часть наследственного материала важна, и опухоли, которые связаны с таким патологическим проявлением (остеосаркома, рабдомиосаркома (злокачественная опухоль, исходящая из поперечно-полосатой мышцы), рак молочной железы и др.), получаются из мутации гена *p53*, общей для них. Авторы кратко напоминают, что ген *p53* участвует в управлении клеточным циклом и регулирует процессы восстановления в ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоте). По-видимому, имеется разновидность контрольно-пропускного пункта в клеточном цикле, который регулирует повреждения в ДНК. Ген *p53* также играет важную роль в процессе *апоптоза* (запрограммированной гибели клеток), который мы не описываем по очевидной причине экономии места.

Короче говоря, с учетом всех приведенных соображений, авторы понимают как мутацию этого гена фатальное изменение сопротивления клеток к повреждению ДНК. Оба гена *RB1* и *p53* можно рассматривать как гены, подавляющие образование опухоли, и полная потеря их функций есть необходимое условие для генезиса опухоли. Кроме того, эти гены участвуют в регулировании клеточного цикла. При остеосаркоме ген *MDM2*, находящийся на хромосоме 12q13, кодирует протеин, который привязывается к гену *p53* и препятствует его деятельности.

Другие гены так сильно связаны с опухолью, что потеря материала в хромосомах 3 и 18 вызывает потерю двух других генных супрессоров опухоли.

Протеины *BMP* (морфогенетические протеины кости) важны в индуцировании образования кости и хряща, они также вовлечены в остеосаркому. Экспрессия рецепторов типа II для *BMP* была найдена в опухолях такого типа и это коррелирует с процессом образования метастазов. Также синдром Ротмунда–Томсона (*syndrome of Rothmund–Tompson*) связан с остеосаркомой. Он состоит в мутации гена *RECQ14*, который гомологичен гену, имеющемуся в кишечной палочке (*Escherichia coli*) и который производит протеин *elicasi*. Он также управляет геном *RecQ*, который исправляет нарушения в двойной спирали ДНК и исключает аномальные рекомбинации, которые могут произойти.

Также синдром Паже (*Paget*) связан с остеосаркомой. Здесь, как кажется, имеется патологическая связь с хромосомой 18, и генетическая связь между синдромом и опухолью кажется неизбежной. Важно здесь заметить, что в рассматриваемой области хромосом имеется ген протеина *RANK* (рецептор – активатор для *NF- κ B*) [3], который является одним из факторов, наиболее ярко выраженных в процессе перестройки кости [3, 4].

Следовательно, мы можем полагать, что имеется разновидность «изменения сигнала», что может произойти благодаря мутации такого гена.

Клетки остеобластической линии кажутся главной мишенью для факторов, выделяемых опухолью. Фактор, наиболее ответственный за поведение клеток костной ткани, есть протеин семейства *TGF-b*, называемый «фактор трансформации роста, выделяемый костью» (“*Bone-derived*” *Transforming Growth Factor – b*).

Процесс развития метастазов

Как метастаз опухолевого происхождения (который относится к *соотносительному феномену рака*), будем понимать *колонизацию зон тела, иногда за очень большой промежуток времени, произошедшую от зоны, где первое образование опухоли имело место* [5].

В случае остеосаркомы можно выделить остеолитические метастазы (разрушение костной ткани), остеобластические метастазы (рост опухоли, остеобластома) и метастазы смешанного остеолитически-osteobластического характера [3].

Остеолитический метастаз характеризуется *деструктивными поражениями костной ткани* и обычно коррелирует с раком молочной железы. Основной фактор в этом патогенном процессе есть протеин, который принадлежит к семейству паратироидных (вырабатываемых паращитовидной железой) гормонов *PTHrP* (*Parathyroid hormone-related-Protein*). *PTHrP* секретируется при различных типах рака, и когда выделяется в достаточном количестве, он ответственен за гиперкальциевую злокачественность, связанную с опухолью кости. Если в эксперименте использовать антитела анти-*PTHrP*, то поражение кости и действие опухоли можно уменьшить, что увеличивает выживаемость лабораторных морских свинок.

Анализ присутствия такого гормона в нервных опухолях может иметь прогностическое значение для костных метастазов. *PTHrP* является многофункциональным и комплексным белком, который, по-видимому, играет независимую роль в клетках первичной опухоли и метастазов. Часто это проявление есть результат возбуждения (и последующей активации) его гена через факторы, относящиеся к семейству белков *TGF-b* (см. выше).

Рассматриваемый фактор *PTHrP* не является единственным ответственным за производство костных метастазов, имеются другие протеины, которые могут дать вклад в это действие или играть независимую роль, как вышеуказанный *PTHrP*. Кандидатами для таких действия являются: интерлейкин-11 (*Interleukina (IL)-11*), фактор колонии макрофагов (*Macrophagic Colony Factor (M-CSF)*), фактор роста сосудистого эндотелия (*Factor of Growth of the Vascular Endothelium (VEGF)*). Фактор, который действует независимо, подобно *PTHrP*, есть интерлейкин (*Interleukina*), называемый *IL-8*, который может непосредственно стимулировать остеокласты.

Необходимо помнить, что многие остеолитические факторы действуют через остеобласты и стимулируют косвенным образом остеокластическую резорбцию кости скорее, чем действуют непосредственно на остеокласты или на клетки такой линии.

Процесс образования остеобластических метастазов есть процесс, при котором образуется сорт структуры неорганизованной кости, который характерен, например, для рака простаты.

Поражения, индуцированные опухолью, характеризуются образованием новой кости, имеющей, однако, аномальную конфигурацию и некоторую разновидность внутренней дезорганизации. Имеет место параллельно также и резорбция той же кости.



Рис. 1. Стимулирование опухоли остеобластами, увеличивающими образование новой кости, а также относительную резорбцию

Имеются различные кандидаты, выделяемые опухолевыми клетками, которые могут стимулировать остеобласты; один из них – это известный *ET-1* (*эндотелина-1*, *Endothelina-1*), аминокислота, активная в сосудах, которая, по-видимому, действует как мощный стимулятор образования новой кости.

Выделяемый клетками опухоли, он может индуцировать образование остеобластических метастазов в экспериментах на морских свинках (мышях). Они были освобождены от селективно действующего ингибитора для рецептора «А» в эндотелине.

Цикл такого рода детерминирует возникновение гипотезы о том, что остеобласты, остеокласты и клетки опухоли кооперируются в образовании опухолевой патологии. Другие факторы, ответственные за метастазы такого рода, ещё должны быть найдены, но они обязательно должны удовлетворять двум необходимым условиям:

- стимулировать с помощью остеобластов образование новой кости;
- выделяться канцерогенным клетками.

Также протеины *BMP* (морфогенетические протеины кости) являются довольно очевидными кандидатами, но одна из их ролей в образовании метастазов в кости не была доказана до сих пор.

Другой идентифицируемый фактор, который стимулирует остеобласты, есть *CTGF*: нормальный продукт хондроцитов, но также часть одного из продуктов генного комплекса *CNN* (*CNN1*, *CNN2* и *CNN3*), который селективно образуется в клетках некоторых типов опухолей. Ещё один фактор, который может играть заметную роль в развитии остеобластических метастазов, есть *stannicalcina polipeptides*, секретируемый канцерогенными клетками, и он может стимулировать образование новой костной ткани.

Метастазы смешанного остеолитически-osteобластического характера часто характеризуются «смешанными» параметрами, типичными для опухоли и молочной железы и простаты. Эффекты, заключающиеся в комбинированном действии обоих факторов: остеолитического и остеобластического (выраженных относительно), не изучены до сих пор. Ответ костной структуры, следовательно, ещё не охарактеризован.

Процессы стимуляции опухолью роста новой кости и резорбции проиллюстрированы на рис. 1.

Можно провести эксперимент по стимулированию активности белков *PTHrP* и *IL-1* (osteолитические метастазы) путем введения остеобластического фактора

метастазов *ET-1* (который был использован в лабораторных экспериментах, канцерогенные клетки были взяты из опухоли молочной железы). Было замечено, что вместо превращения остеолитического метастазического ответа в остеобластический ответ действие аминокислоты *ET-1* привело к увеличению деструктивных эффектов.

Последние исследования позволяют предположить, что факторы, связанные с остеобластическими метастазами, могут стимулировать производство остеобластов, увеличивая популяцию этого вида клеток. Затем такой остеобластический «пул» действует как остеолитические факторы, увеличивая эффективность их действия.

Интегративная передача информации в кости и ее связи с изучением кинезиологии в случае осложнений, вызванных опухолью кости и связанных с химиотерапевтическим лечением

Некоторые исследования, проведенные на людях, страдающих от раковых заболеваний, показали явное улучшение в качестве жизни пациентов, получавших химиотерапевтическое лечение вместе с физическими упражнениями во время лечения. Исследователь Клер Стивенсон (*Clare Stevenson*) из Университета г. Бристоль (Великобритания) пишет: «Противоопухолевое лечение, такое как хирургия, химиотерапия и радиотерапия, имеет многочисленные побочные (отрицательные) эффекты, среди которых потеря физических функций, истощение, тошнота, депрессия и тревога. Однако широко показано, что физические упражнения могут улучшить физическую форму и упругость мышц, равно как и физическую структуру, восприятие самого себя и опухоли: все это не может не улучшить качество общей жизни пациентов».

Исследование, проведенное Керри Корнейа (*Kerry Kourneya, et al.*) из Университета провинции Альберта, Канада [6], посвящено анализу эффективности физических упражнений у субъектов, получающих химиотерапию в связи с раком молочной железы.

Исследование индекса *Q.O.F. (Quality Of Life, качество жизни)* показало, что такая активность имеет положительное влияние на увеличение сердечно-дыхательных возможностей и на потребление кислорода.

Результаты потребления кислорода показали увеличение на 17,4% в группе изучения, в то время как в группе сравнения было замечено уменьшение на 3,4%.

Исследование проводилось в соответствии с параметрами, суммированными ниже (рис. 2).

Физиологические изменения включают изменения в уровне скелетной мускулатуры в связи с увеличением активности окисляющих ферментов, плотности капилляров, комплексами миоглобина, мышечных гликогенов и мышечных волокон типа I [7]. В исследовании [6] не обращается внимания на детали физиологического состояния субъектов, подтверждающих новые некоторые параметры, в которых имеется эффективность физических упражнений. Это, однако, не является целью данной статьи, и эта тема оставляется для дальнейшего изучения.

Излишне говорить, что основное первоначальное и последующее потребление кислорода лежит в основе всех метаболических реакций и что положительный эффект этого явления носит общий характер. Однако, это касается более тесно интересующего авторов вопроса, который позволяет всем здоровым процессам получить развитие.

При эндохондральной оссификации в процессе синтеза кости мезенхимальные клетки соединяются, образуя единый «скелет», который формирует компактную массу, пригодную для создания формы будущей кости. В этой массе возникают хондробласты,

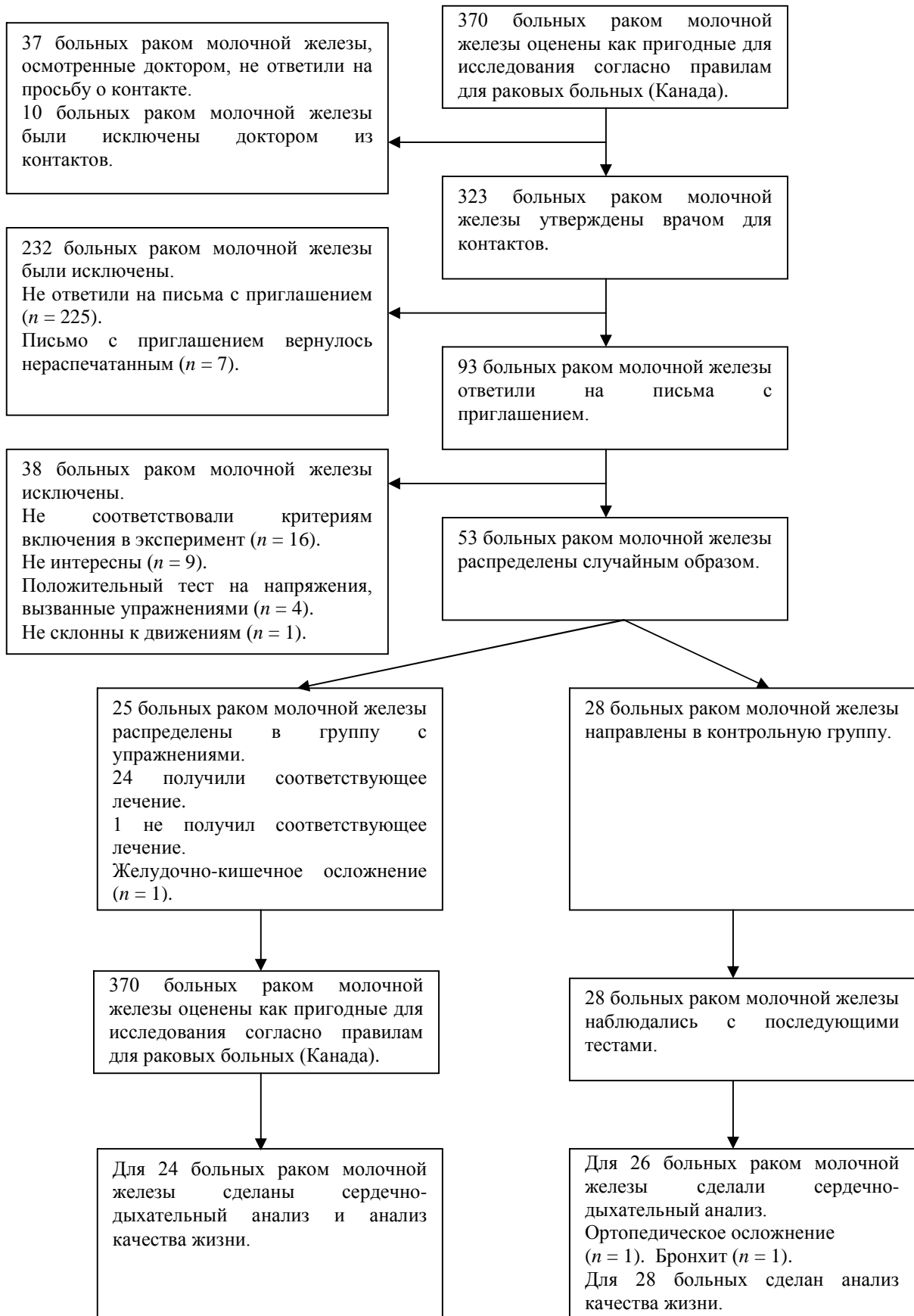


Рис. 2. Схема эксперимента [6]

которые образуют хрящ и структуру, которая в дальнейшем составляет модель будущей костной ткани: каждая из этих структур растет в соответствии с понятиями

«репозиция» или «интерстициальная активность» [5, 8].

В центре образующегося хряща хондробласты проявляют гипертрофическую активность: они аккумулируют гликогены и цитоплазма становится богатой пузырьками, называемыми *вакуолями*. Затем хондроциты абсорбируют окружающий хрящ, зазоры для которого увеличиваются, и хрящ между ними становится все более тонким. Хрящ, остающийся вокруг гипертрофических хондроцитов, кальцифицируется, и распухшие клетки, лежащие в его середине, погибают. Лизосомные ферменты, освобожденные «умершими» хондроцитами, расширяют зазор, превращая их в первичные альвеолы, и растворяют любой фрагмент протоплазмы.

Затем, по причине субперихондрального отложения, *образуется первая кость диафиза*. Мезенхимальные клетки, содержащиеся в перихондрии предполагаемой кости, дифференцируются в первичные костные клетки. Некоторые из них делятся, превращаясь в остеобласты, которые образуют цилиндр кости: *ободок, или периостальную муфту*. То, что ранее называлось перихондрием, теперь называется периостом, и дальнейшее накопление кости есть теперь субпериостальное.

Возникая из кровеносных сосудов, второй тип первичных костных клеток – преостеокласты – вторгаются в периост. Эти клетки превращаются в остеокласты, которые разъедают незрелую кость.

Большое значение при этом имеет процесс оссификации, который обычно происходит. В наибольшей степени наше внимание привлеч факт васкуляризации центра оссификации. Это включает увеличение пополнения запаса кислорода, от которого может зависеть тот факт, что остеобласты дифференцируются вместо хондробластов.

Такое накопление кислорода, следовательно, также существенно влияет на перестройку кости, где окись азота (*NO*) является существенным параметром в оценке активности костных клеток [4].

Из предыдущих работ авторов уже было видно, как нагрузка, приложенная к кости, может преобразовать интерстициальную жидкость в сеть *костных канальцев*, и это имеет фундаментальное значение для адаптивной реакции костной ткани [1].

Конечно, биологический ответ на увеличение нагрузки является довольно сложным, включая огромный ряд клеточных ответов.

Окись азота является «посредником» в образовании кости *in vivo* в ответ на механические стимулы (*Turner, et al.; 1996, [9]*).

Произведенная и костными клетками и клетками эндотелиальной ткани сосудов, окись азота действует в ответ на давление, которое жидкость создает на стенки клеток. Динамика выделения для этих двух типов клеток различна: в эндотелиальных клетках происходит определенное увеличение окиси азота, в то время как в костных клетках ответ происходит дозированным образом в зависимости от изменения нагрузки, производимой жидкостью. Такая разница в динамической функциональности может зависеть и от конкретных различий в клетках, и от различий в достаточности стимула и его кинетики, связанной с передачей сигнала через стимул от жидкости костных канальцев или от крови в сосудах. Напряжение, создаваемое внутрикостной жидкостью, действует как разновидность «проводника» полезных напряжений для активности костных клеток при создании кости и ее перестройке. Вариации интенсивности стимула и изменение скорости жидкости модулируют производство молекулярного сигнала для костных клеток. Следовательно, окись азота возникает в ответ на механический сигнал, но не на химический транспорт.

Данный механизм соответствует формально введенной гипотезе об интегративной передаче информации в кости, для которой адаптивный ответ (в случае перестройки кости) или конструктивный ответ (в случае образования кости) [2] в

основном является следствием приложенной нагрузки и ее передачи от внутренней жидкости к сети *лакун–каналцев* в кости.

Тогда другой подходящий путь реализуется из-за присутствия веществ, обычных во многих процессах передачи нервных импульсов (глутамин, дофамин, серотонин и др.). Это означает наличие второй «улицы», столь же важной, как и первой, описанной выше. Этот путь может служить для образования, как описано в предыдущих статьях, разновидности информационного «хранилища». Такая «база данных» также может оказаться востребованной в применении к «*превентивному и адаптивному движению*» (следуя терминологии, принятой в современной реформе университетов в Италии). Это позволит, по крайней мере, улучшить жизнь тех, кто стал жертвой опухоли.

Заключение

Существует много проблем относительно молекулярных и физиологических явлений, имеющих место в зловещих случаях остеосаркомы, которые необходимо решать.

Все, что в настоящее время утверждается, может легко претерпеть изменения из-за непредвиденных явлений или из-за явлений, которые пытались обойти при предыдущем рассмотрении.

Некоторые факты, однако, доказаны экспериментально.

В исследовании *Kourneya, et al.* [6] о факте качества жизни показано, что оно значительно улучшается в группе пациентов, имеющих медицинскую кинезиологию, и даже это касается пациентов с раком молочной железы. Это указывает путь, который далеко уводит от иммобильности, которая часто планируется субъектам при химиотерапии.

По нашему мнению, важно изучать кинезиологию применительно к людям, которые в сильной степени получают инвазивное лечение или трудное лечение типа химиотерапии, анализируя при этом каждый отдельный случай. Необходимо также работать со специально подготовленной группой людей, дозируя подход к ним в каждом отдельном случае.

Пока мы ещё далеки, к сожалению, от экспериментально достоверного утверждения о том, как остеосаркома может развиваться в человеке, и где селективно может ударить (к тому же, это часто есть патология – «дочь» предшествующей канцерогенной патологии). Но важно смотреть в лицо этой проблеме также с точки зрения кинезиологии, так как качество жизни часто может улучшаться даже в случае множества проблем.

Если идея об интегративной передаче информации в кости будет иметь успех только в открытии малого узкого подхода в направлении действий, которые помогают и взаимодействуют с различными терапиями (часто химической или лучевой), то это будет уже заметной помощью пациентам.

Список литературы

1. *Nutini, A.* A first footstep toward a Bone Integrative Communication / A. Nutini, F. Mazzoni // Russian Journal of Biomechanics. – 2003. – Vol. 7, No. 3.
2. *Nutini, A.* The Bone Integrative Communication in the process of reparation of the bone fracture / A. Nutini, F. Mazzoni // Russian Journal of Biomechanics. – 2004. – Vol. 8, No. 3.

3. *Hansen, M.F.* Genetic and molecular aspect of osteosarcoma / M.F. Hansen // Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interaction. – 2002. – Vol. 2, No. 6. – P. 554–560.
4. *Baker, A.D.* The production of nitric oxide and prostaglandin E₂ by primary bone cells is shear stress dependent / A.D. Baker, K. Soejima, J. Klein-Nulend, H. Burger // Journal of Biomechanics. – 2001. – Vol. 34. – P. 671–677.
5. *Bagi, C.M.* Cancer cell metastasis / C.M. Bagi // Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interaction. – 2002. – Vol. 2, No. 6. – P. 565–566.
6. *Kourneya, K.* Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: Cardiopulmonary and Quality Of Life outcomes / K. Kourneya, J.R. Mackey, G.G. Bell, L.W. Jones, C.J. Field, A.S. Farey // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, No. 9. – P. 1660–1668.
7. *Windsor, P.M.* A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment related fatigue in men receiving radial external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma / P.M. Windsor, *et al.* // Cancer. – 2004. – No. 101. – P. 550–557. (An important article has also published in: Nature. – Benefits of Exercise in Radiotherapy / Highlights.– 2004. – Vol. 1, No. 1).
8. *Tshirhart, C.E.* Effects of tumor location, shape and surface serration on burst fracture risk in the metastatic spine / C.E. Tshirhart, A. Nagpurkar, C.M. Whyne // Journal of Biomechanics. – 2004. – Vol. 37. – P. 653–660.
9. *Turner, C.H.* Effects of nitric oxide synthase inhibitors on bone formation in rats / C.H. Turner, I. Owan, D.S. Jacob, R. McClintock, M. Peacock // Bone. – 1996. – Vol. 21. – P. 487–490.

BONE TUMOR, PHYSICAL EXERCISES AND BONE INTEGRATIVE COMMUNICATION: A NEW POINT OF VIEW

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

Our preceding articles on the bone integrative communication were devoted to this physiological process and also are essential to the goals of the bone remodelling and to a kind of maintenance of a structure in the case of deterioration of continuity. Cancer is an illness related to genetic instability, it is a pathology of the cellular communication and osteosarcoma is one of its more serious forms. There exist studies (Kerry Kourneya, *et al.*) on the possibility to also apply the physical exercises in the cases of subjects' affections with oncogenous pathology, and in the present article, we try to investigate, how much the hypothesis of the bone integrative communication can help in that sense.

Key words: medical kinesiology, osteosarcoma, physical exercises, bone integrative communication.

Получено 12 мая 2006