

УДК 531/534: [57+61]

## **ИНТЕГРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ В КОСТИ В ПРОЦЕССЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТИ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА**

**А. Нутини\*, Ф. Маццони\*\***

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

\*\*CNR Pisa, Italy, Neuroscienze Institute, e-mail: bvnimo@tin.it

\*Ортопедический и кинезиологический центр, Лукка, Италия

\*\*Институт нервных болезней, Пиза, Италия

**Аннотация.** Процесс перестройки кости является скорее операционным процессом, нежели механизмом, и ранее было показано, что присутствие нейромедиаторов (дофамина и серотонина) связано с морфофизиологическими факторами, с процессом самой перестройки. С этой целью в данной работе анализируется процесс перестройки, который имеет место в рамках событий «компенсация и регенерация» костной ткани при нарушении ее целостности. В 1979 году Перрен (*Perren*) предложил оригинальную теорию межфрагментарной деформации. Хотя эта теория демонстрирует механическую природу преобразований в кости, однако она не объясняет изменений, которые имеют место во внешней костной мозоли. Вышеупомянутая теория их не учитывает. Поэтому все изменения, которые имеют место в ткани с трещиной, приписываются условиям нагружения. Несомненно, Перрен привел нас к пониманию необходимости дальнейших поисков регуляторов механизма восстановления кости при переломе. Биофизикам очевидна роль механических воздействий в процессах стимуляции цитоплазмы или мембраны, и уровень потенциала потока нагрузки, на который реагируют механорецепторы остеócита, был установлен. Поскольку в рамках цепочки событий, связанных с процессом компенсации перелома кости, это отсутствует, объективно должен существовать механизм дальнейшей регуляции, который определяет приоритетность перестройки, а затем и посредничество рецепторов остеócитов, возможное направление (или несколько направлений), в котором перестройка его направляет. Мы рассматриваем интегративную информацию в кости как центральное событие феномена, который управляет этими процессами.

**Ключевые слова:** перестройка кости, перелом кости, регенерация, информация.

*И глупый человек обретает дух, когда обнаруживает  
возможность критиковать других, и мудрый человек теряет  
ясность, когда подвергается критике других.  
Древняя китайская пословица*

### **Перестройка кости: биофизическая стимуляция и восстановление кости**

В продолжение рассуждений авторов о гипотезе существования «интегративной информации в кости» [1, 2] подчеркнем тот факт, что в ряду переменных величин, обеспечивающих ее существование, есть величины, которые необходимо должны поддерживаться постоянными. Очевидно, например, что нарушение целостности кости

приводит к ее исправлению, и она перестраивается в соответствии с нагрузкой, к ней приложенной.

Ранее уже обсуждалась теория Коуина и Хегедуса (*Cowin & Hegedus* [3]) (см. предыдущую статью авторов: «Интегративная информация в кости: перестройка кости, дофамин и серотонин» [2]), в которой был установлен ряд ключевых пунктов, в том числе новая концепция «адаптивной энергии», являющейся следствием микроповреждений ткани и тесно связанной с уровнем напряжений, из-за которых повреждение имело место. Процесс перестройки кости является скорее операционным процессом, нежели механическим, и можно отметить, что присутствие нейромедиаторов (дофамина и серотонина) связано с морфофизиологическими факторами, с процессом самой перестройки.

Следующий и неизбежный шаг для гипотезы авторов состоит в том, чтобы более точно описать последовательность операций и возможности такого подхода. С этой целью мы анализируем процесс перестройки, который имеет место в рамках событий «компенсация и регенерация» костной ткани после нарушения ее целостности.

В каждом случае фиксации перелома сегменты кости, подвергнутые нагрузению, допустят некоторое относительное движение. В 1979 году Перрен (*Perren*) предложил оригинальную теорию «межфрагментарной деформации» [4].

Эта теория описывает биомеханический ответ тканей на воздействие окружающей среды. Межфрагментарная деформация определяется как отношение смещения краев перелома к величине первоначального зазора между ними. Хотя автор демонстрирует механическую природу преобразований в кости, его теория, однако, не объясняет изменений, которые имеют место во внешней костной мозоли. Вышеупомянутая теория их не учитывает. Поэтому все изменения, которые имеют место в ткани с трещиной, приписываются условиям нагружения (рис. 1).

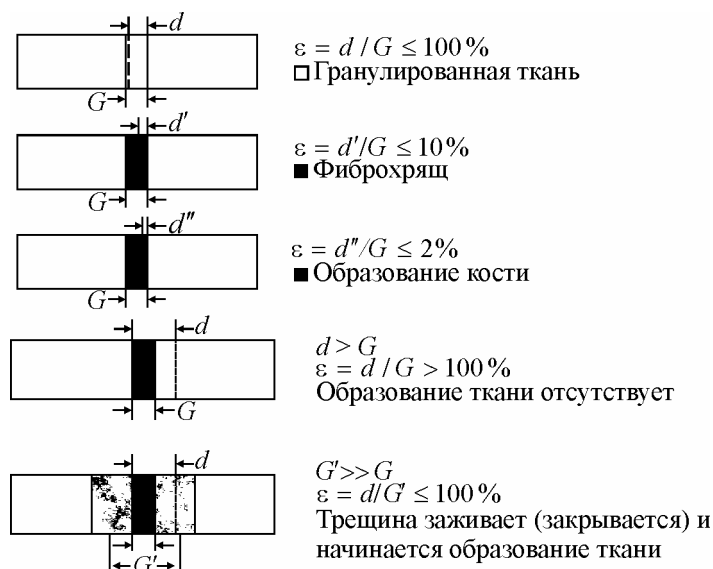


Рис. 1. Одномерная теория межфрагментарной деформации Перрена (1979).  $G$  – размер зазора;  $d$ ,  $d'$ ,  $d''$  – смещение краев зазора;  $\varepsilon$  – межфрагментарная деформация. Вверху: преобразование типа ткани, основанное на нормальной деформации в зазоре трещины, когда смещение краев трещины меньше размера зазора. Внизу: преобразования типа ткани в зазоре, когда смещение краев трещины больше размера зазора. В этом случае кость около зазора будет подвергаться резорбции, в результате чего размер зазора делается таким, что межфрагментарная деформация уменьшается до величины  $< 100\%$ . К сожалению, когда зазор становится слишком большим, несрастание или задержанное срастание может иметь место даже при адекватном методе фиксации и иммобилизации

Следует напомнить, что теория Перрена рассматривает продольные осевые смещения и становится неприменимой в случае трехмерного анализа сложного перелома, когда тканевый «зазор» препарирован сложным образом и когда имеют место деформации по многим направлениям. Несомненно, Перрен заставил исследователей осознать необходимость дальнейших поисков регуляторов механизма восстановления кости при переломе.

Повторное нагружение с высокой частотой (повышенный режим нагружения кости) стимулирует гипертрофию кости и смещенная кость переводится в направлении, связанном с направлением и интенсивностью нагрузки, которая затем будет влиять на внутреннюю деформацию ткани в процессе регенерации.

Биофизикам очевидна роль механических воздействий в процессах стимуляции цитоплазмы или мембраны остеócита, как это было отмечено в первой статье авторов («Первый шаг в направлении интегративной информации в кости» [1]), и уровень потенциала потока нагрузки, на который реагируют механорецепторы остеócита, был установлен. Затем при лечении перелома нужно принять во внимание различные аспекты (биологические, физиологические и механические), которые могут отрицательно или положительно влиять на курс лечения заболевания [5].

Но по многим данным механическая нагрузка является существенным элементом процесса восстановления и связанного с ним процесса перестройки. Процесс восстановления перелома может быть схематизирован, как показано на рис. 2.

Из этого рисунка видно, как механизмы, которые действуют со стороны медиаторов при восстановлении перелома (восстановлении, которое может быть ускоренным, замедленным или нормальным), реагируют на различные условия, которыми могут быть: вероятные инфекции, состояние сосудов, физико-химические условия и т.д.

Однажды начавшись, попытки «улучшения» приводят к частичной перестройке, определяемой вышерассмотренными соответствующими причинами.

Поскольку в рамках вышерассмотренной цепочки это отсутствует, объективно должен существовать механизм дальнейшей регуляции, который определяет приоритетность перестройки, а затем и посредничество рецепторов остеócитов, возможное направление (или несколько направлений), в котором перестройка его направляет. В этих эффектах только механической причины недостаточно, чтобы указать правильное расположение ткани при регенерации и при моделировании структур, вовлеченных «зазором» при нарушении целостности.

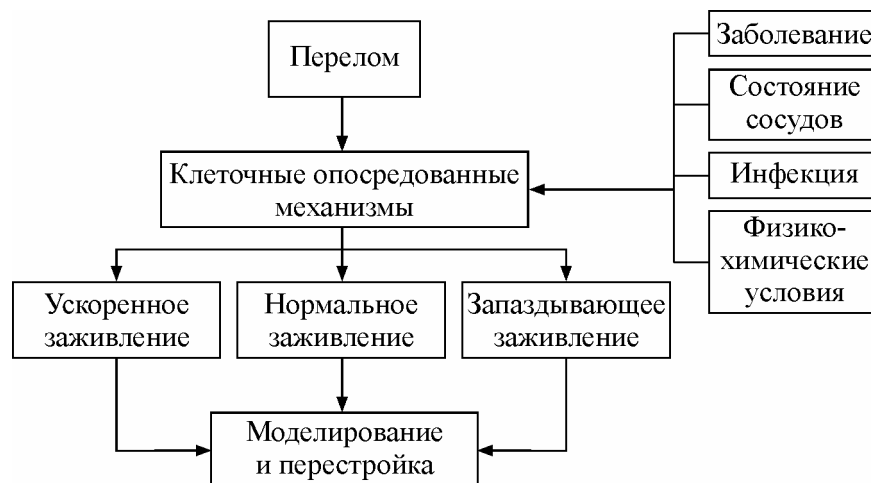


Рис. 2. Схема процесса заживления при переломе кости

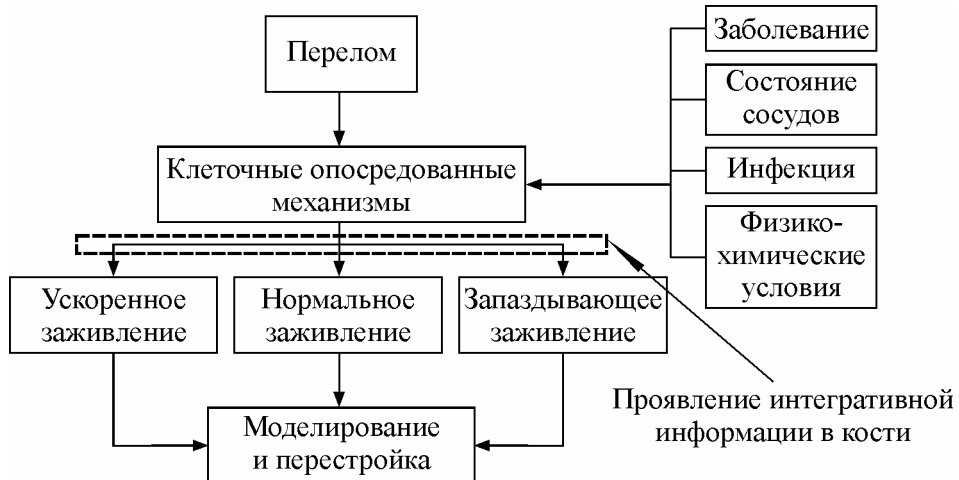


Рис. 3. Схема процесса заживления при переломе кости при действии и локализации гипотезы об интегративной информации в кости

Именно здесь входит в игру предлагаемая в работе гипотеза. Интегративная информация в кости вставляется в цепочку, показанную на рис. 3.

Можно заметить, что интегративная информация в кости не является процессом посредничества остеоцитов и не является процессом перестройки кости, но она вставлена между этими двумя процессами. Это заставляет ввести в рассмотрение память, наследственность в кости, которые ведут и управляют, даже если это не исключает наличия обратной связи, всем из того, о чем речь ниже.

Когда имеет место регенерация костной ткани, то наблюдаются четыре варианта развития событий:

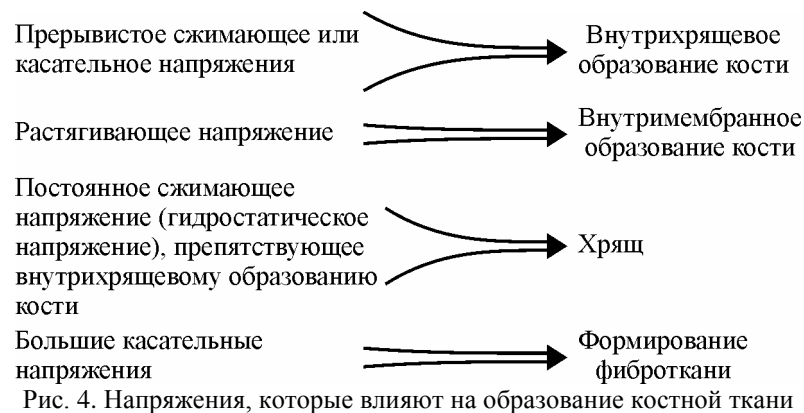
1. костнохрящевое (osteochondral) формирование кости;
2. внутримембранное (intramembranous) формирование кости;
3. новое формирование ткани кости;
4. миграция остеонов.

Регенерация костной ткани от костной мозоли продолжается как комбинация этих событий.

Тогда становится очевидным, что регенерация кости связана со следующими событиями: каков тип перелома, каков характер нагрузок, какова окружающая биофизическая среда, и т.д. Но мы не убеждены, что только правильная механическая ситуация является единственно ответственной за восстановление правильной костной структуры после формирования и созревания костной мозоли. Даже при том, что экспериментально было доказано, что частота нагрузки позволяет регулировать реконструкцию кости, существуют предпосылки, для которых допущение в качестве единственно возможного решения к процессу перестройки кости только механики не кажется вполне убедительным [6].

Путь, который приводит к биомеханическому событию – перестройке кости, происходит от биохимических ответов остеоцитов на сигналы механического характера. Как было отмечено в предшествующих работах авторов, сигналы в материи имеют электрическую природу. В экспериментах на морских свинках было видно, что живые электромагнитные поля пульсирующего характера порождают остеогенезис путем регулирования белков BMP-2 и BMP-4 в остеобластах (Bodamyali et al., 1998 [7]).

Эти и другие свидетельства способствовали применению биофизических стимуляторов в клинической практике (например, экспериментальное применение пульсирующих ультразвуков низкой интенсивности LIPU (Low Intensity Pulse Ultrasound)). Такое направление исследований привело к появлению неинвазивных



методов инженерии ткани. Эти факты выразились также в гипотезе формирования костной ткани под действием физических напряжений различного типа (рис. 4).

Понятно, что по причинам экономии места, а не с целью избежать предложенной темы, авторы не могут останавливаться на экспериментальных методиках, применяемых в различных исследовательских институтах. Мы представили некоторые фундаментальные понятия для осознания того факта, что понимание теории интегративной информации в кости необходимо также в целях усовершенствования терапии, применяемой при переломе кости.

Мы приближаемся все более и более к пониманию того, какие внутренние механизмы лежат в основе интегративной информации в кости и какое сложное биохимическое функциональное взаимодействие всей системы имеет при этом место.

В соответствии со статьей «Интегративная информация в кости: роль глутамата при формировании костной ткани» [8] авторы сделали акцент на глутамате и на роли конвейера, проявляющегося как в костной, так в нервной ткани. На сегодняшний день существует исследование, выполненное Деборой Дж. Мэйсон (*Deborah J. Mason*) и озаглавленное «Передача сигналов с помощью глутамата и ее потенциальное применение к формированию костной ткани зубов» [9], в которой она идентифицировала сигнал – молекулу как ответственную за остеогенезис, порождаемый нагрузкой. По данным испытаний глутамат проявляет себя в качестве трансдукционной молекулы, которая является указателем пути, которым надо следовать, чтобы в результате «терапевтического воздействия» достичь правильной регенерации ткани.

Все эти исследования подтверждают нашу ранее выдвинутую гипотезу, и мы вправе утверждать: эволюционно сложившаяся система межклеточной коммуникации присутствует в нервной ткани; подобная система, но с параметрами функционально и биохимически отличными, присутствует также и в костной ткани – динамической основе человеческого существования.

### Список литературы

1. Нутини, А. Первый шаг в направлении интегративной информации в кости / А. Нутини, Ф. Маццони // Российский журнал биомеханики. – 2003. – Т. 7. – № 3. – С. 69-79.
2. Нутини, А. Итегративная информация в кости: перестройка в кости, дофамин и серотонин / А. Нутини, Ф. Маццони // Российский журнал биомеханики. – 2004. – Т. 8. – № 1. – С. 84-91.
3. Cowin, S.C. Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity / S.C. Cowin, D.M. Hegedus // Journal of Elasticity. – 1976. – Vol. 6. – P. 313-325.

4. *Chao, E.* Biophysical Stimulation on bone repair & remodelling/ E. Chao // European Cells and Materials. – 2003. – Vol. 5. – № 2. – P. 24.
5. *Noble, B.* Bone microdamage and cell apoptosis / B. Noble // European Cells and Materials. – 2003. – Vol. 6. – P. 46-56.
6. *Karlsson, M.K.* Physical activity, skeletal health and fractures in a long term perspective / M.K. Karlsson // Journal of Musculoskeletal and Neuron Interaction. – 2004. – Vol. 4. – № 1. – P. 12-21.
7. *Bodamyali, T.* PEMF simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of BMP-2 and BMP-4 in rat osteoblasts in vitro / T. Bodamyali, B. Bhatt, F.J. Hughes, V.R. Winrow et al // Biochem. Biophys. Res Commun. – 1998. – Vol. 250. – P. 458-461.
8. *Nutini, A.* "Comunicazione Integrativa Ossea: il ruolo del glutammato nel tessuto osseo" / A. Nutini, F. Mazzoni // n.p.
9. *Mason, D.J.* Glutamate signalling and its potential application to tissue engineering of bone / D.J. Mason // European Cells and Materials. – 2004. – Vol. 7. – P. 12-26.

## THE BONE INTEGRATIVE COMMUNICATION IN THE PROCESS OF REPARATION OF THE BONE FRACTURE

**A. Nutini and F. Mazzoni (Lucca, Pisa; Italy)**

The bone remodeling is rather operational process than mechanical one and we saw that the presence of neurotransmitters (dopamine and serotonin) is connected with morpho – physiological factors and with the process of the very remodeling. With this purpose we analyze the process of remodeling which occurs within the events "reparation and regeneration" of the bone tissue after the disturbance of its continuity. In 1979 Perren proposed an original «*interfragmentary strain theory*». Although this theory shows the mechanical nature of the bone transformation, it, however, does not explain the changes in the external bone callus. The theory does not consider them. Therefore, all the changes that occur in fractured tissue are submitted to conditions of the load. Undoubtedly Perren made us realize the necessity of further seeking of mechanism regulators that intervene in the case of recovery of a bone fracture. The role of mechanical stimulation on the cytoplasmic or osteocytic membrane is evident to biophysicists and the due potential of the flow of the load on which the osteocytic mechanoreceptors respond was identified. Since within the necessary chain of events, connected with the reparation of a bone fracture it misses, objectively, a mechanism of further regulation must exist that defines the priority of the remodeling and subsequently the osteocytic receptorial mediation, a possible direction (or some directions) in which the very remodeling control it. We consider the bone integrative communication as the central event of the test that controls these processes.

**Key words:** bone remodeling, bone fracture, regeneration, communication.

*Получено 26 августа 2004*