

УДК 531/534: [57+61]

## ИНТЕГРАТИВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ КОСТИ: «ИНФОРМАЦИОННАЯ СЕТЬ» КОСТИ ПРИ ПЕРЕСТРОЙКЕ

А. Нутини<sup>1</sup>, Ф. Маццони<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Orthopaedic and Kinesiologic Studio "Dr. E.Paltrinieri", Via Puccini 311/b (palazzo Olympia), 55100 Lucca, Italy, e-mail: hoxgene68@yahoo.it

Клиника ортопедии и кинезиологии, Лукка, Италия

<sup>2</sup> CNR Pisa – Neuroscience Institute, Pisa, Italy, e-mail: francesca.mazzoni@in.cnr.it

Институт исследований нервной системы, Пиза, Италия

*Мы всегда в начале пути к пониманию вещей. Мы в том мимолётном настоящем, в котором находится вся сила жизни и заря развития мира.*

Франсуа Чен

**Аннотация.** Перестройка костной ткани имеет большое значение для исследователей. Дело в том, что остеокласты начинают внедряться внутрь компактной ткани, образуя туннель. Поступает немедленный сигнал остеобластам, которые начинают заполнять «свободные пространства» новой костной тканью. Родан (*Rodan*) и Мартин (*Martin*) (1981), определяя катаболическую и анаболическую фазы перестройки костной ткани, предложили гипотезу о том, что в конце процесса разрушения костной ткани остеобласты формируют новую ткань на поверхности кости до завершения перестройки. Рассматривая кость как бескластерную иерархическую систему в рамках теории сетей совместно с теорией интегративной информации кости, можно описать динамические процессы, протекающие в иерархических динамических мультивариантных сетях, к которым относится костная ткань.

**Ключевые слова:** перестройка костной ткани, остеокласты, остеобласты, костная сеть, комплексная система, кластер, мультивариантный анализ.

### ВВЕДЕНИЕ

Исследованию перестройки костной ткани, основанном на понятии «основная многоклеточная единица» (ОМЕ), было посвящено большое количество работ. Такие единицы образуются в результате сбалансированного функционального взаимодействия остеокластов (клеток, поглощающих костную ткань) и остеобластов (клеток, заполняющих пустые пространства новым костным материалом). Следовательно, новая ткань образована остеонами (компактная костная ткань) и полуостеонами (трабекулярная костная ткань). Остеоны располагаются в зависимости от направления приложения механической нагрузки (растяжение) (вдоль линий главных напряжений), которая, возможно, является основным фактором регуляции процессов в костной ткани.

На практике ОМЕ двигаются вдоль кости в течение всего процесса перестройки.

Этот процесс интересен для исследователей тем, что остеокласты начинают прокладывать туннель в компактной костной ткани, превращая её в трабекулярную. Остеобласты, заполняющие «свободные пространства» новой костной тканью, считаются антагонистами остеокластов.

Несмотря на то, что перестройка кости есть прекрасный, гармоничный и простой процесс, тем не менее вопрос взаимодействия двух разных (по происхождению и выполняемым функциям) видов клеток и производства такой ткани в ответ на растяжение всё ещё остаётся большой загадкой не только для биомехаников.

В 1981 году Родан и Мартин [8] выдвинули гипотезу поведения остеокластов и остеобластов, выделяя катаболическую и анаболическую фазы перестройки. Их идея основана на наблюдении гормональной регуляции деятельности остеокластов, которая связана с появлением «сигнальных» молекул от остеобластов. По другой, более поздней гипотезе, когда процесс эрозии подходит к концу, остеобласты начинают скапливаться (вероятность их появления называется своевременным фактором роста) на оставшейся поверхности костной ткани. Эти клетки заканчивают процесс перестройки. Парфит (*Parfitt*) (2000) [6] модифицировал последнюю гипотезу, утверждая, что предвестники остеокластов и остеобластов накапливаются в эндотелии и капиллярах ОМЕ. Эта идея остаётся одной из наиболее правдоподобных версий.

Однако эти версии (несмотря на то, что они успешно объясняют процесс взаимодействия двух видов клеток в ОМЕ) не способны описать трехмерную эволюцию обновления и перестройки кости, так как пока не установлена связь между процессами и главным фактором (механическое нагружение). Другими словами, не найден ответ на вопрос, где и когда происходит производство новой костной ткани?

### ГЕОМЕТРИЯ ПЕРЕСТРОЙКИ

В ходе перестройки остеокласты управляют реабсорбцией кости. Они не только определяют ориентацию будущих остеонов, но и их диаметр. Деятельность остеобластов, напротив, связана с заполнением свободных пространств. Эта фундаментальная функция определяет массу кости.

Тем не менее ориентация зависит от активности остеокластов, которые разъедают костную ткань и двигаются вдоль кости под влиянием механической нагрузки (растяжение).

Следуя сделанным предположениям, можно сказать, что деятельность остеокластов может постоянно регулироваться поступающей механической информацией (однако неясно, что определяет «однородное» заполнение костной массы). Вероятно, это главный фактор, определяющий формирование костного матрикса, даже если зона контакта между клетками и матриксом (такой контакт возникает на нерегулярных границах области перестройки) узкая.

Возникает особый вопрос: как механическое воздействие (растяжение) определяет движение костных клеток?

В 1974 году Мартин и др. [1] предложили гипотезу, которая даёт ответ на данный вопрос.

Суть идеи заключается в том, что остеокласты активируются в ответ на сжимающее напряжение. Сжатая костная ткань «чувствует» увеличение растяжения верхушки режущего конуса, в то время как в его основании наблюдается недостаток давления. Увеличение растягивающего напряжения способно «продвигать» остеокласты в направлении нагрузки.

Настало время ответить на вопрос, что такое режущий конус, и объяснить его значение.

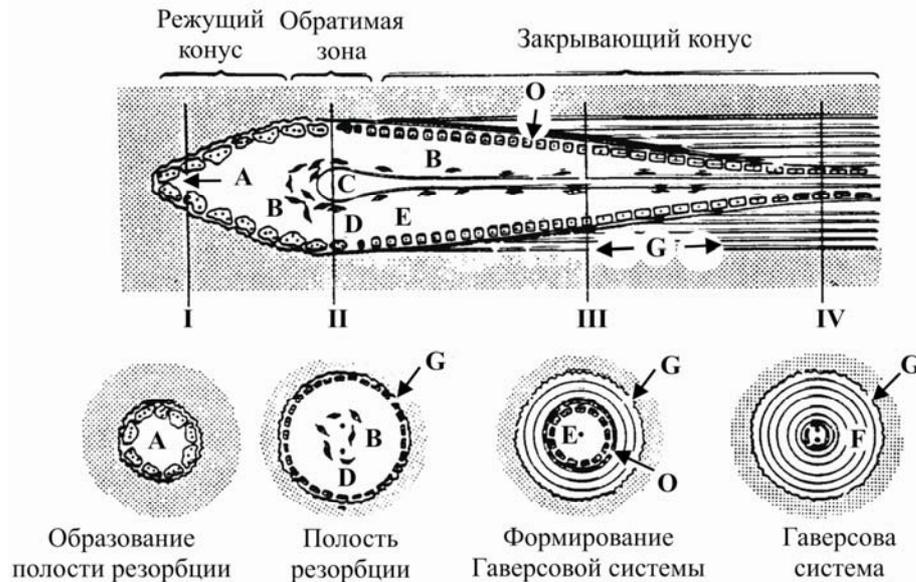


Рис. 1. Схематичное изображение перестройки ОМЕ: «режущий конус» и «закрывающийся конус»

Как было сказано ранее, перестройка кости (в отличие от других феноменов) основана на различии в деятельности остеобластов и остеокластов. Очевидно, перестройка происходит на уже существующей поверхности, даже если в этом месте нет существенных изменений.

Этот процесс можно разделить на пять фаз:

- 1) равновесие;
- 2) активация;
- 3) реабсорбция;
- 4) инверсия;
- 5) формирование кости.

*Фаза равновесия* — это стадия покоя поверхности кости (она следует за фазой номер пять). В течение *фазы активации* остеокласты собираются вместе после сигнала остеобластов на костной поверхности. Кость замещается остеокластами в ходе *фазы реабсорбции*. *Инверсия* — это фаза, когда остеокласты прекращают свою деятельность и остеобласты начинают заполнять кость. Наконец, в *фазе формирования* остеобласты вносят вклад в накопление нового костного материала.

В компактной костной ткани данный процесс происходит в рамках особого комплекса с ярко выраженной морфологией, которая называется «*режущий конус*» (рис. 1).

Также может быть выделена другая зона — «*закрывающийся конус*». Она находится в хвосте ОМЕ, и именно здесь начинает формироваться Гаверсова система.

Как видим, это чрезвычайно динамичная и эффективная система, которая формирует себя вследствие сильного взаимодействия между двумя видами костных клеток, характеризующих ОМЕ.

Необходимо снова обратиться к работе Мартина и др. (1974) [1]. Несостоятельность этой теории была показана. Распределение напряжений меняет знак в области, подверженной растяжению, в частности при изгибе. Другими словами, при наблюдении костной ткани «сжимающий фактор» появлялся на верхушке «режущего конуса».

Очевидно, что «сжимающие» и «растягивающие» напряжения не могут применяться для эффективного описания поведения остеокластов и остеобластов.

Бургер (*Burger*) и Смит (*Smit*) (2000) [9] предложили ввести другой фактор («локальная деформация»), чтобы описать взаимодействие двух видов костных клеток в ОМЕ. Используя эту меру, они проанализировали поведение «режущего конуса» при различных нагрузках (растяжение и сжатие).

При перестройке кости действительно было обнаружено значительное уменьшение растяжения впереди «режущего конуса», в то время как на «закрывающем конусе» наблюдалось увеличение напряжения растяжения в результате деятельности остеобластов.

Всё это позволяет утверждать, что активность остеобластов и остеокластов может регулироваться различными степенями интенсивности локальной деформации вокруг части кости при перестройке в ОМЕ.

Возникает важный вопрос, на который также необходимо ответить: как остеокласты и остеобласты различают напряжённое состояние в зонах вокруг «режущего» и «закрывающего» конусов?

Недавние работы подтвердили, что остециты (дифференцированные остеобласты, заключённые внутри минерализованного матрикса) своими основными функциями схожи с механорецепторами костной ткани. Это дало основание считать течение жидкости в канальцах, где расположены остециты, «физическим медиатором» растягивающей нагрузки, приложенной к кости, что позволяет оценить эффективность «механической чувствительности» этих клеток.

«Сеть остецитов» стала центром механической чувствительности к приложенной нагрузке вследствие пористости лакун и канальцев.

Эта механическая передача происходит в первую очередь, так как именно течение жидкости в канальцах служит сигналом для активации остеобластов и остеокластов. Если локальные разности величин вокруг ОМЕ могут регулировать деятельность остеокластов и остеобластов, то полные разности механического растяжения, выраженные через динамические параметры жидкости (например, «давление»), омывающей остециты в канальцах, могут по-разному регулировать накопление этих двух видов клеток.

Бургер (*Burger*) и Смит (*Smit*) полагали, что «объёмное растяжение» (или изменение объёма) вокруг ОМЕ (к «режущему конусу») также имеет место и связано с течением жидкости в канальцах таким образом, что способно изменять поведение остеокластов.

Говоря о перестройке кости, необходимо также учитывать гетерогенные микроструктурные элементы, образующие кость (в основном коллаген и минеральные вещества, которые обеспечивают способность выдерживать нагрузки), которая подобно живому материалу способна менять свой состав в ответ на сигналы изнутри, что проявляется внешне. Такой микроструктурный процесс называется *внутренней перестройкой кости*.

Это явление может быть использовано для анализа и прогнозирования поведения имплантата, которое может привести к увеличению степени остеопороза, асептической нестабильности и т.д.

#### **КАК ГИПОТЕЗА ИНФОРМАЦИОННОЙ СЕТИ СВЯЗАНА С ИНТЕГРАТИВНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ В КОСТИ**

В предыдущих работах авторов [4, 5] была выделена взаимосвязь между сигналами-молекулами нервной системы и глубокими структурными эффектами, возникающими в костной ткани. Межклеточное взаимодействие играет главную роль в перестройке кости, и в этом явлении задействовано множество стимулов:

механическое растяжение, сигналы гормональной системы, факторы роста, активность цитокинов и т.д.

Кроме того, нейротрансмиттеры регулируют реабсорбцию кости, которая приводит к последовательной деятельности остеокластов и остеобластов; таким образом, они участвуют в передаче межклеточных сигналов, которые задействуют молекулы различных веществ: глутамат, ГАМК, пурин и перимедин, серотонин, допамин, адреналин, норадреналин и другие.

Эти экспериментальные свидетельства позволили высказать гипотезу об интерактивной сети в кости, которая действует на микроуровне и регулирует соседние структуры с помощью аутокрина и паракрина.

В свою очередь, эта идея позволила нам попытаться найти «функциональный параллелизм» между костной и нервной тканями. Другими словами, существовал вопрос: «если существует система межклеточного взаимодействия (центральная нервная система), то существует ли аналог внутри другой ткани (например, в костной)?» [4].

Костная ткань даёт нам шанс положительного ответа, так как перестройка – возможный «видимый эффект» такого параллелизма, существование которого является результатом анализа сигналов, появляющихся в кости в течение жизни: денервированные кости эффективно отвечают на приложенную механическую нагрузку без какого-либо «центрального управления». Между главными элементами существует коммуникация, которая показывает интеграцию с информацией в процессе моторного программирования.

Информационная сеть остеоцитов (главный регулировщик перестройки кости) отражает новую форму коммуникации ткани и вносит новые идеи в описание динамики процессов, происходящих внутри. Также она может быть сопоставлена с сетью нервной системы с учётом определённых ограничений и различных физиологических аспектов.

Идея «информационной сети» как возможный ответ на вопросы, которые ставит наука, не является новой. Многочисленные сложные системы были описаны и их реальное поведение проанализировано во многом благодаря этой гипотезе. В нашем случае может быть описана интегративная информация кости, так как перестройка костной ткани – это сложный и хорошо организованный процесс.

Исследования в этой области подтвердили существование «иерархии» таких сетей: «верхушки» поделены на группы, группы на подгруппы, и так до определения разновидностей «многих масштабов». Поэтому все части могут действовать одновременно, однако иерархическое распределение по сути является простой «кластеризацией». «Кластеризация» – это селекция и объединение однородных групп в определённый «набор». «Кластеризация» зависит от расстояния между двумя элементами. Следовательно, чтобы соединить элементы, необходимо знать, как далеко они расположены от кластера; «кластеризация» использует методы мультивариантного анализа данных. Заметим, что концепция сходства сетей не так жестко связана с иерархической структурой, однако она становится гибкой при учёте всех масштабных мер и возможных функциональных поведений.

Обычно иерархическая сеть может быть представлена в виде «древа» (*дендрограммы*), где узлы – это парные элементы с общим «предком». Эти элементы происходят от общего предшествующего звена, расположенного ниже по отношению к более удалённым узлам от указанных.

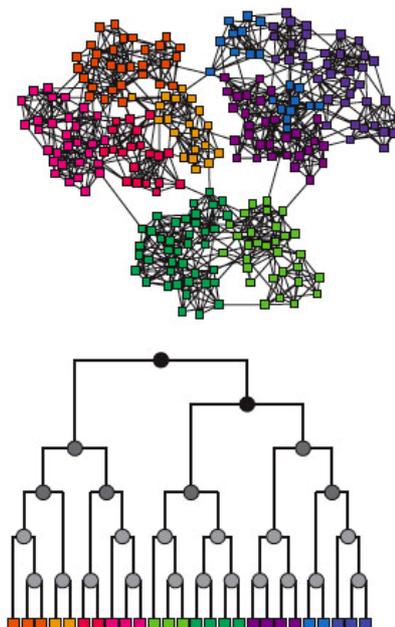


Рис. 2. Каждый узел “ $n$ ” связан с вероятностью связи двух узлов “ $p_n$ ” (узлы представлены в градации серого цвета)

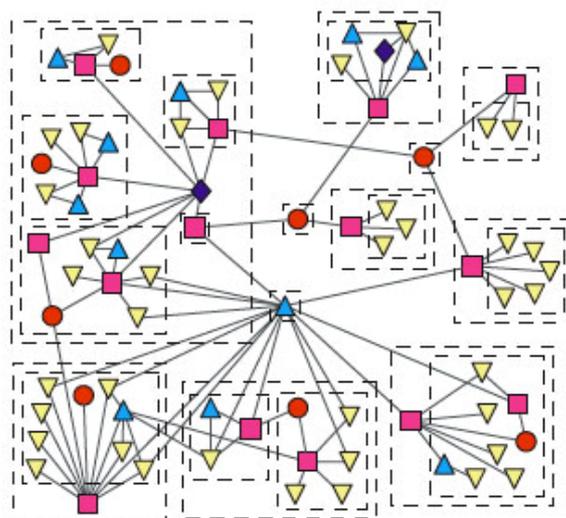


Рис. 3. Сеть, в которой высшие уровни показаны в «ящиках», которые называются «согласованными» (например, одинаковые разновидности, геометрические единицы, виды клеток и т.д.); в некоторых случаях наборы «ящиков» объединены диссоциативным способом (по алгоритму) не потому, что «ящик» взаимодействует то с одним, то с другим, а, наоборот, потому, что «ящик» воздействует на один и тот же «набор»

Введём математическую вероятность соединения двух узлов ( $p_n$ ), которая зависит от расстояния между ними на дендограмме. Установим связь между узлом «древа» (“ $n$ ”) с вероятностью ( $p_n$ ); следовательно, мы связываем каждый узел, который представляет «нижележащего» общего «предка» с вероятностью, указанной выше (рис. 2).

Эта модель называется *Random Hierarchical Graph* (случайный иерархический граф). Она похожа на ту, что используется в поисковых сетях [10], несмотря на разницу в их воплощении; при наблюдении этот вид сети учитывает разобщенные структуры и задействованные узлы.

Модель с «набором» вероятностей ( $p_n$ ) отражает сложную структуру, что соответствует нашему случаю. Сетевая модель позволяет нам получать «искусственные сети» с особой иерархической структурой для того, чтобы исследовать различные случаи. Тем не менее существует проблема адаптации теории на практике.

В различных областях науки (в частности, в биомеханике), очень удобно применять статистические методы (например, метод Монте-Карло [3]). Комбинируя диапазон необходимых данных, мы можем создавать и анализировать чрезвычайно гибкие сети с разной степенью приближения.

Посредством «способности подбора» можно получить дендограмму, с соединенными в плотную «сеть» узлами.

Используя случайный иерархический граф можно идентифицировать два вида вероятностей: 1) вероятность " $p_n$ ", которая уменьшает время прохождения сигнала вверх по диаграмме («ассоциативный путь»); 2) вероятность " $p_n$ ", которая увеличивает время прохождения сигнала вверх по диаграмме («диссоциативный путь»). Так, вероятность может произвольно варьироваться, модель может идентифицировать два пути (ассоциативный и диссоциативный) как отдельно, так и вместе в различных структурах.

Эта технология нашла широкое применение во многих отраслях, начиная с социального анализа и биологии и заканчивая телекоммуникациями. Тем не менее модальность иерархических структур и различных информационных сетей, показанная в форме статистика/граф, представляет для нас большой интерес.

Следовательно, необходимо выделить некоторый вид «иерархической декомпозиции», который позволит рассмотреть и предугадать пропущенные или отсутствующие взаимодействия в определенной сети и это первая проблема: для каждой репрезентативной потенциальной «информационной сети» необходимо большое количество экспериментальных данных, в противном случае она не будет полностью законченной. Если это невыполнимо, что мы должны делать? Мы должны попытаться предугадать, какие элементы будут связаны на основе наблюдений. Таким образом, мы можем сократить «усилия на проведение эксперимента» с целью получения полезной информации. Это также сокращает время и энергию на создание информационной сети, которая необходима для описания динамических процессов, происходящих в реальности (например, перестройка костной ткани). Метод «иерархической декомпозиции» был успешно воплощен с целью получения серий Случайного иерархического графа с вероятностью " $p_n$ " на основе рассмотренной сети (она, очевидно, была «неполной») и анализа узлов с высокой вероятностью связи. Однако в рассмотренной сети узлы не соединены с «внешней» структурой (рис. 3). Чтобы завершить анализ, необходимо ввести некоторые ограничения. Другими словами, мы не можем использовать метод с необходимой точностью для сетей с различной структурной топологией, так как это может привести к неправдоподобным результатам (или можно показать несуществующие взаимосвязи между различными элементами). Необходимо учесть, чтобы каждая рассмотренная связь происходила в действительности, в противном случае мы получим «ложную связь».

Если в сети есть «ложные связи», мы должны действовать по следующему алгоритму: выявить те узлы сети, которые задействованы с низкой вероятностью взаимодействия в случайном иерархическом графе.

Описанный метод можно применять в различных информационных сетях: морфология видов, привычки питания, филогенетические особенности людей, биохимические характеристики живых существ.

## Выводы

Вот что написали Илья Пригожин и Изабель Стренджерс (*Isabelle Stengers*) в своей выдающейся книге «A new alliance, metamorphosis of the science» (Новый союз, метаморфозы науки) [7]: «Мы двигаемся вперёд к новому синтезу, новому натурализму, который сочетает в себе традиции Запада (подход с акцентом на эксперимент и количественные формулировки) и Востока (с концепцией спонтанно организованного мира)».

Гипотеза интегративной информации кости лишь скромная попытка исследования лишь части (а именно, костной ткани) сложного человеческого организма. Однако неразумно отделять «часть» от «целого», в то же время необходимо учитывать фундаментальную комплексность, являющуюся эволюционной характеристикой Природы, где мы не доминируем, а присутствуем в качестве «гостей». Костная ткань как динамическая структура живых существ, способная выдерживать нагрузки, полностью соответствует этим характеристикам. Она составлена из различных элементов (мы можем учитывать два вида клеток: остеобласты и остеокласты), которые обуславливают сложную систему, меняющую свою структуру, состав и т.д.

С точки зрения «нового синтеза» (как писали Пригожин и Стренджерс) необходимо чётко и глубоко понимать понятие «система», перед тем как начать изучение элементов, входящих в её состав, так как в этом случае мы не сможем выявить отдельные взаимосвязи, которые характеризуют эту систему. С этой целью и предложена интегративная информация кости, которая основана на теории информационной структуры, которая может быть лучше изучена, так как мы должны говорить о перестройке костной ткани в терминах, описанных выше (см. Введение) и принять во внимание взаимодействие остеокластов и остеобластов.

Как было сказано ранее, мы можем принять, что сбалансированная деятельность костных клеток согласно теории интегративной информации кости не принадлежит к Иерархическим кластерным системам (в терминах теории сетей), для описания динамичного поведения костной ткани необходимо использовать динамическую и мультивариантную иерархическую сеть. Гипотеза о представлении кости как информативной сети позволяет описать физиологические процессы, происходящие в ткани. Однако рассмотрение только костной ткани недостаточно, так как, возможно, существует «функциональный параллелизм» между нервной и костной тканями [5]. Метод позволяет классифицировать и хранить данные о процессах воспроизводства и перестройки ткани.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Martin, R.B.* An electro-mechanical basis for osteonal mechanics / R.B. Martin, N. Sharkey, D. Burr // ASME. Advances in Bioengineering. – 1974. – No. 14.
2. *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.
3. *Newmann, M.J.* Monte-Carlo methods / M.J. Neumann, G.T. Barkema. – Statistical Physics, 1999.
4. *Nutini, A.* A first footstep toward a Bone Integrative Communication / A. Nutini, F. Mazzoni // Russian Journal of Biomechanics. – 2003. – Vol. 7, No. 3. – P. 64–72.
5. *Nutini, A.* Bone Integrative Communication: Bone Remodelling, Dopamine and Serotonine / A. Nutini, F. Mazzoni // Russian Journal of Biomechanics. – 2004. – Vol. 8, No. 1. – P. 76–82.
6. *Parfitt, A.M.* The mechanism of coupling: a role for the vasculature / A.M. Parfitt // Bone. – 2000. – No. 26. – P. 319–323.
7. *Prigogine, I.* A new alliance, metamorphosis of the science / I. Prigogine, I. Stengers. – 1992.
8. *Rodan, G.A.* Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption—an hypothesis / G.A. Rodan, T.J. Martin / Calcified Tissue International. – 1981. – No. 33. – P. 349–351.

9. Smit, T.H. Is BMU-coupling a strain regulated phenomenon? A finite element analysis / T.H. Smit, E.H. Burger / Journal of Bone and Mineral Research. – 2000. – No. 15. – P. 301–307.
10. Watts, D.J. Identity and search in social network / D.J. Watts, P.S. Doods, M.J. Newmann // Science. – 2002. – No. 296. – P. 1302–1305.

## THE BONE INTEGRATIVE COMMUNICATION: “BONE INFORMATIVE NETWORK” DURING THE BONE REMODELLING

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

The bone remodelling has a significant meaning for the investigators. The point is that osteoclasts start to dig a tunnel in the compact bone tissue; an immediate response of the osteoblasts follows: they start to fill the “void spaces” with a new bone tissue. Rodan and Martin (1981) determining both catabolic and anabolic phases of bone remodelling introduced a hypothesis that osteoclasts come to osteoblasts in order to reabsorb the bone matrix. The other idea possessed that in the end of the osteoclasts’ erosion process, the osteoblasts form new tissue on the bone surface until the end of remodelling. In the terms of the network analysis, considering a bone as *no-clustering Hierarchic System*, The Bone Integrative Communication allows us to describe dynamical processes in *hierarchic, dynamic multivaried networks* as bone tissue is.

**Key words:** bone remodelling, osteoclasts, osteoblasts, bone network, complex system, cluster, data multivariate analysis.

Получено 12 мая 2008