



## ОТ ИНТЕГРАТИВНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СВЯЗИ В КОСТИ К МИКРОСТРУКТУРЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

**А. Нутини**

Центр по изучению науки о движении, Италия, 55100, Лукка, 94 via di Tiglio, loc. Arancio, e-mail: hoxgene68@gmail.com

**Аннотация.** В работе рассмотрено функционирование интегративной информационной связи в кости, что позволило предположить о существовании энтропийной информационной сети как механизма, описывающего развитие структурных взаимодействий, необходимых для перестройки костной ткани. Рассмотрен возможный набор правил сохранения данных, что позволило проанализировать изменения в микроструктуре ткани. Установлена тесная связь между перестройкой кости и действием предложенной энтропийной сети. Это позволяет объяснить, до некоторой степени, проявление костной адаптации при моделировании действия нагрузки. Благодаря исследованию интегративной информационной связи в кости можно объяснить действие нагрузки на процесс перестройки не только теоретическим способом, но и экспериментальным, кроме того, эта информация дает надежный прогноз. Введение в научный обиход понятия «интегративная информационная связь в кости» позволяет объединить исследования микроструктурной морфологии, определяемой изменениями в окружающей среде, с точкой зрения, согласно которой понятие информации рассматривается как сущность каждого механического процесса морфологического приспособления. Структура нагруженной кости и сигнал остеócита о равновесной перестройке костной ткани становятся двумя событиями одного и того же процесса. Они образуют сложную информационную сеть, непосредственно направляющую перестройку кости. Для лучшего анализа (и демонстрации) этого особого представления мы рассматриваем алгоритм перестройки, который был взят из работы *P. Christen, K. Ito et al.* Представлен пример структурного анализа на множественных уровнях, который показывает действие информационной сети, присущей костной ткани.

**Ключевые слова:** перестройка костной ткани, алгоритм перестройки, изменяемость кости, соотношение памяти костной ткани, костный сигнал, энтропийная костная сеть.

*Легче расщепить атом, чем отказаться от предубеждения.*

Альберт Эйнштейн

### ВВЕДЕНИЕ

В предыдущей работе автора [2] исследовано функционирование интегративной информационной связи в кости, что позволило предположить о существовании энтропийной информационной сети [1] как механизма, описывающего развитие структурных взаимодействий, необходимых для перестройки костной ткани. Рассмотрен возможный набор правил (мнемоники) сохранения данных, при этом не

была исследована микроструктура. Полагаем, что ее изучение может сделать гипотезу о понятии интегративной информационной связи в кости экспериментально подтвержденной.

Известно, что костная ткань является очень пластичной (изменяемой) и способной к макро- и микроструктурной адаптации в зависимости от изменений в окружающей среде. Такие изменения воздействуют на систему, и она откликается на них как на регулятор благодаря биомеханическому комплексу перестройки. Это можно видеть в действии с помощью некоторых физиологических блоков, названных костными морфогенетическими блоками, являющимися главными движущими силами процесса структурного восстановления.

Поэтому необходимо рассмотреть физиологию структурного изменения в связи с разумными преобразованиями, которые можно обнаружить при анализе особенной формы существования и распространения информации, обеспечивающей перестройку кости и возможную локализацию памяти о перестройке в ткани.

Некоторые исследователи подчеркивают особенное значение разработки теорий, которые эффективно объясняют распределение и воздействие адаптационной нагрузки, наблюдаемой во время процесса адаптации кости на микроструктурном уровне. Согласно этим теориям преобразования тесно связаны с механосенсорным регулированием, которое достаточно часто реализуется в различных процессах.

Поскольку мы хотим выявить такую связь в данном исследовании, то нужно создать своего рода переход непосредственно от теоретической разработки к структурному анализу.

Чтобы сделать это, удобно рассмотреть исследование *P. Christen, K. Ito et al.* [5], в котором изучено моделирование напряжений при перестройке костной ткани. Благодаря этому мы можем проанализировать и предсказать, как может подействовать возможное костное заболевание на микроструктуру костной ткани.

Практическая ценность исследования очевидна, однако главный интерес (и цель, определяемая данной работой) – разработка алгоритма, аналогичного алгоритму [5], и объяснение возможной связи между формированием структуры и теорией ее образования с помощью интегративной информационной связи в кости.

### ПРИМЕР АЛГОРИТМА ПЕРЕСТРОЙКИ

Как замечено ранее, в последнем исследовании *P. Christen, K. Ito et al.* [5] разработан алгоритм для функциональной оценки микроструктуры кости при ее адаптации, происходящей при физиологических и нефизиологических нагрузках.

Различные теории анализируют распределения механических напряжений или деформаций в адаптивной реакции перестройки кости, при этом особо значимо определение такого постоянного значения нагрузки в кости, при котором лучше всего прослеживается реакция на изменения величины и направления внешних сил, вызывающих рассматриваемую перестройку [10].

Компьютерные модели перестройки кости с данными для определенного пациента используют периферийную количественную компьютерную томографию с высокой разрешающей способностью (*HR-pQCT*), которая позволяет оценить микроструктуру костной ткани *in vivo*.

Цель текущего исследования состоит в том, чтобы получить прогноз адаптивной способности кости, которая подвергается различным способам лечения и медицинской реабилитации.

Чтобы достичь этой цели, а именно предсказать величину нагрузок, при которых происходит перестройка кости для каждого пациента, необходимо знать внешние силы, действующие на костную структуру. Проблема заключается в том, что определить их количественно *in vivo* достаточно трудно.

В исследовании *P. Christen* предпринята попытка установить метод оценки физиологических напряжений, прикладываемых во времени, используя микроструктурную морфологию кости. Предполагалось, что распределение напряжений в структуре нагружения было однородным во время всего процесса адаптации материала. При использовании алгоритма этого типа, однако, было замечено, что могли быть рассмотрены только осевые силы (как источник перестройки), в то время как внутренние силы при другом более сложном нагружении не могли быть вычислены [6].

Подобное неоднородное распределение сил было определено с помощью расчетов, и оно заняло приблизительно 69% области нагруженной структуры рассматриваемой костной ткани. Это показало, что образец (мышинный позвонок) лишь частично испытывает механическую приложенную нагрузку. Костная ткань поэтому продолжала адаптацию, т.е. микроструктурное состояние определялось уже другими факторами, а не приложенной нагрузкой.

Кроме того, чтобы усложнить положение, *P. Christen* реализовал (неописанным способом) в начальном алгоритме частичное регулирование, что лишило процесс декодирования достоверности.

К примеру, есть биологический объект. Несмотря на то что прикладываемая к нему нагрузка может быть одинаковой, процесс его адаптации отличается у разных людей. Это свидетельствует о том, что перестройка имеет стохастическую природу (случайные переменные). В данном исследовании этот факт продемонстрирован на примере формирования и резорбции кости, сохраняющей гомеостаз кальция.

Эффекты всех этих изменений, однако, не были ясны, и необходим алгоритм, который мог бы определить приложенные нагрузки в более контролируемой окружающей среде и при более сложном нагружении, чем осевое. Кроме того, точность измерений должна быть оптимальной как для частично, так и для полностью нагруженной костной микроструктуры. Такие различия в нагружении должны быть проанализированы (эти различия существуют, даже если у образцов одна и та же история нагружения).

*P. Christen, K. Ito et al.* [5] успешно реализовали этот метод, используя микроархитектуру, полученную при моделировании перестройки кости, а не при реальных измерениях, основанных на алгоритме, который оценивает приложенную нагрузку как есть; при этом история нагружения и условия прошедшей адаптации известны.

Целью была, однако, возможность предсказать распределение нагрузки в структуре для определенной перестройки и также проверить, проявляются ли микроструктурные различия, относящиеся к случайным изменениям (вариациям генетических особенностей), в резорбции и формировании кости.

Чтобы выполнить поставленную задачу, были рассмотрены несколько вариантов имитационного моделирования перестройки, и в этой статье по очевидным причинам мы сообщаем только об используемом алгоритме перестройки и приводим краткое резюме этого исследования. Результаты сравнения с теорией интегративной информационной связи в кости будут проанализированы позже.

Чтобы создать перестраивающуюся структуру, использовался алгоритм, который базируется на условии, что остециты, встроенные в костную ткань, имеют плотность  $\rho$ . Остециты чувствуют изменение в механической нагрузке и могут передать сигнал обратной связи к остеобластам на поверхности для формирования кости.

Этот сигнал, обозначенный  $P(x,t)$ , пропорционален приложенной локальной нагрузке и представляет собой отношение между плотностью энергии деформирования и деформацией, вычисленной с использованием метода конечных элементов [11].

Этот сигнал получен остеобластом, расположенным в  $x$ . Время  $t$  получения сигнала определено расстоянием от остеоцитов, обозначенным  $d_{inf}$ . Сигнал ослабляется с увеличением расстояния на основе показательной функции

$$e^{-\frac{d_{inf}}{D}},$$

где  $D$  – расстояние-константа затухания сигнала.

Формирование кости происходит, когда сигнал превышает пороговое значение  $k$ , и объем произведенного костного матрикса составляет  $V_{obl}$  (в момент времени  $t$  и со скоростью производства  $\tau$ ). Тогда

$$\frac{dV_{obl}}{dt} = \tau [P(x, t) - k] \text{ при } P(x, t) > k.$$

Из сказанного выше следует, что остеокласты удаляют костную ткань случайно со скоростью, определяемой частотой активации остеокластов, обозначенной как  $f_{oc}$ . В каждом рассматриваемом местоположении удаленный объем определяется как объем каждой образовавшейся полости при резорбции кости, обозначенный через  $V_{res}$ . Объем  $V_{oc}$ , вновь созданный остеокластами в момент  $t$ :

$$\frac{dV_{oc}}{dt} = f_{oc} V_{res}.$$

Значения скорости  $\tau$  формирования костной ткани и пороговое значение  $k$  были определены опытным путем на основе предыдущих исследований при моделировании [9]. В процессе моделирования методом конечных элементов кость считалась линейным упругим материалом с коэффициентом Пуассона 0,3 и модулем Юнга, который зависит от плотности вокселя  $\tau$ . Воксель (объемный пиксель, объемный изображающий элемент) – трехмерный элемент объема, несущий в себе содержательную информацию о сигнале. Аналогично этому пиксель реализует изображение как двумерный элемент. Значения этой плотности находятся в пределах от 0,1 до 1,0 для костной ткани позвонка.

В настоящее время разработанный алгоритм дает оценку распределения нагрузки исходя из условия, что внутренняя микроструктура костной ткани должна приспособиться к механическим изменениям внешней среды. Добавление костной ткани имеет место там, где нагрузка выше. Исчезновение материала кости происходит там, где нагрузка меньше, при этом подразумевается начальное однородное распределение внутренних усилий в ткани при исследовании. В этом случае сигнал  $P(x, y)$  остеоцитов пропорционален локальному механическому напряжению и инициирует формирование костной ткани.

Таким образом, на основе этого равномерного распределения нагрузки и в равной степени однородного распределения сигнала остеоцитов мы можем оценить воздействие той же самой нагрузки, используя набор  $n$  воздействий единичной нагрузкой  $i$ . В результате сигналы остеоцитов складываются. Для каждого нагруженного элемента сигнал равен  $P_{i_{unit}}(x)$  и определяет однородное распределение на поверхности кости.

Эта ситуация может быть проиллюстрирована с помощью масштабного коэффициента  $s_i$ , что сводит к минимуму функцию остаточной суммы квадратов  $r(s_i)$ , т.е.

$$\min_{s_i} r(s_i) = \int (\sum_{i=1}^n (s_i P_{i_{unit}}(x)) - c)^2 dV,$$

где  $c$  является эталонным значением для сигнала остеоцитов на поверхности кости (считается однородным) в процессе ремоделирования (т.е. при равновесном состоянии, к которому стремится процесс).

Полости в кости образуются постоянно благодаря эрозивному действию остеокластов, и в процессе ремоделирования средний сигнал остеоцитов на поверхности имеет более высокое значение, чем пороговое значение  $k$ , принятое для симуляции процесса перестройки (пороговое значение обеспечивает выполнение процесса перестройки костной ткани).

С помощью нескольких тестов, выполненных в результате различных расчетов, было установлено, что этот сигнал остеоцитов должен быть приблизительно на 15 % более высок по сравнению с величиной  $k$ , тем самым величина  $c$ , служащая для оценки распределения внутренних сил, определяется как

$$c = 1,15k.$$

Скалярные величины вычислены с помощью линейной оптимизации методом наименьших квадратов [8]. Ключевой момент полного вычислительного эксперимента – рассмотрение одновременности прикладываемых нагрузок и идентичного времени их приложения для каждого цикла; величина нагрузки  $\alpha$  в этом случае становится равной [6]

$$\alpha = \sqrt{s_i}.$$

Сигнал с поверхности остеоцитов для каждой единичной нагрузки  $P_{i_{unit}}(x)$  был вычислен при использовании алгоритма перестройки кости, что позволило найти масштабное разрешение для определяющих переменных, используя ту же самую технику наименьших квадратов.

Тестовые расчеты, проведенные по такому алгоритму, дали обнадеживающие результаты. Три испытанные искусственные структуры (латексоподобные структуры) были использованы для демонстрации метода исследования. В настоящей статье мы рассматриваем только первый тест, где при моделировании анализировалась костная ткань в фазе перестройки и развития в условиях исследования частичной и полной адаптации у пациентов между 2,4 и 30 годами.

Фактически структура, которая наблюдается у испытуемых к возрасту 2,4 года, демонстрирует неоднородность распределения внутренних усилий, это напоминает экспериментально полученные структуры морских свинок [6] (рис.).

Как мы можем видеть из рисунка, есть две различных ситуации распределения внутренних усилий: при этом одна более сложная, чем другая. В первом варианте ( $LC_1$ ) приложена нагрузка по нормальям к граням, в то время как во втором варианте ( $LC_2$ ) напряжения приложены с отклонением в  $20^\circ$  от оси  $z$  в плоскости  $yz$ . Напряжение составляло 1,0 МПа из физиологического диапазона, который был обнаружен *in vivo* при измерении деформаций (т.е. напряжение 100 МПа считают губительным для структуры губчатой костной ткани) [2].

Оценки, полученные с помощью алгоритма перестройки, для которых был сделан прогноз в полностью перестроенной костной ткани (для лиц 30 лет), свидетельствуют о том, что результаты не зависят от истории приложения нагрузки во время моделирования перестройки. Эти напряжения изменяются от 0,05 до 0,09 МПа и более малы, чем приложенные (0,34–1,5 МПа).

Если структуры в вычислительном эксперименте перестроены полностью, они, как правило, всегда сформированы в ткани с неоднородностью в изменении около 43% от плотности энергии деформации ( $CV_{sed}$ ) и около 10 % для сигнала остеоцитов с поверхности костной ткани ( $CV_{ocy}$ ).

Для частично адаптированной костной ткани (для лиц 2,4 года) предсказанные нагрузки отличаются от тех, которые были приложены во время перестройки, примерно на 7 %.

Кроме того, рассматривались нагрузки, которые не приведены здесь (от 0,15 до 0,24 МПа). В этом случае неоднородность данных составляла 69 % для  $CV_{sed}$  и 55 % для  $CV_{ocy}$  (табл. 1, 2).

Подводя итог исследования, проведенного *P. Christen, K. Ito et al.* и кратко описанного здесь, мы попытались проверить алгоритм, который обеспечивает оценку напряжений, приложенных к костной ткани в контролируемой среде, используя частично или полностью перестроенную костную ткань (и, следовательно, адаптированную согласно истории приложения нагрузок). Процедура показывает формирование микроструктуры и ее архитектуры, которые отражают результат приложения одной и той же нагрузки.

Полученные данные, как уже упоминалось ранее, являются весьма обнадеживающими, поскольку для полностью перестроенных структур прогнозирование напряжений осуществлялось с точностью 4,4 %, хотя некоторые компоненты для одной и той же нагрузки не принадлежат к тому типу, что был экспериментально установлен. Эти отклонения имеют очень малое значение.

Этот опыт также подтвердил, что даже в полностью адаптированной костной ткани есть значительная неоднородность напряжений, и в проведенном моделировании это происходит из-за перестройки, влияющей только на структуры, которые уже были сами перестроены.

Модель показывает случайное рассасывание тканей, что предполагает аномалию в распределении нагрузки. Оценки последней, однако, весьма точны.

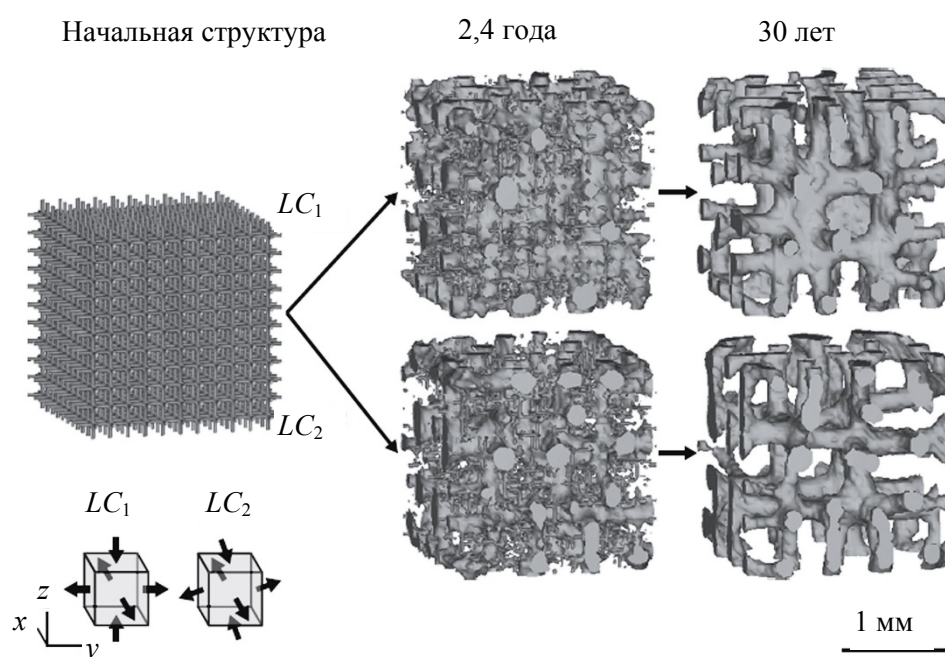


Рис. Изображение результатов первого вычислительного эксперимента для частично перестроенной структуры у испытуемых в возрасте 2,4 года и полностью перестроенной к 30 годам.  $LC_1$  и  $LC_2$  – приложенные напряжения (случай  $LC_2$  более сложный, чем  $LC_1$ ). В случае  $LC_2$  приложено напряжение 1,0 МПа вдоль оси  $x$ , а направление напряжения 1,0 МПа отклонено от оси  $z$  на  $20^\circ$  в плоскости  $yz$  [2]

Таблица 1

**Оценка приложенных напряжений для полностью адаптированной структуры  
(данные первого теста)**

Параметр	Нагружение в случае 1 ( $LC_1$ )			Нагружение в случае 2 ( $LC_2$ )		
	Приложенная нагрузка	Оценка	Ошибка, %	Приложенная нагрузка	Оценка	Ошибка, %
$\sigma_x$ , МПа	1,100	1,104	0,355	1,000	0,989	-1,105
$\sigma_y$ , МПа	0,700	0,717	2,410	0,940	0,942	0,235
$\sigma_z$ , МПа	1,500	1,484	-1,060	0,940	0,940	-0,015
$\sigma_{yz}$ , МПа	0,000	0,000	-	0,342	0,357	4,409
$\sigma_{xz}$ , МПа	0,000	0,048		0,000	0,089	-
$\sigma_{xy}$ , МПа	0,000	0,056		0,000	0,063	
$CV_{sed}$ , %	-	42,650		-	43,910	
$CV_{ocv}$ , %	-	11,310	-	9,800		

Таблица 2

**Оценка приложенных напряжений для частично адаптированной структуры  
(данные первого теста)**

Параметр	Нагружение в случае 1 ( $LC_1$ )			Нагружение в случае 2 ( $LC_2$ )		
	Приложенная нагрузка	Оценка	Ошибка, %	Приложенная нагрузка	Оценка	Ошибка, %
$\sigma_x$ , МПа	1,100	1,112	1,091	1,000	1,027	2,660
$\sigma_y$ , МПа	0,700	0,722	3,151	0,940	0,965	2,658
$\sigma_z$ , МПа	1,500	1,472	-1,873	0,940	0,974	3,606
$\sigma_{yz}$ , МПа	0,000	0,152	-	0,342	0,318	-7,005
$\sigma_{xz}$ , МПа	0,000	0,236		0,000	0,153	-
$\sigma_{xy}$ , МПа	0,000	0,146		0,000	0,196	
$CV_{sed}$ , %	-	69,13		-	69,61	
$CV_{ocv}$ , %	-	56,63	-	54,39		

Результаты по сравнению с измерениями *in vivo*, т.е. вычисленными по разности между распределением плотности костной ткани в эксперименте и с помощью алгоритма перестройки, свидетельствуют об эффективности этого экспериментального подхода, делая очевидным единственное ограничение, введенное в условиях исследований: синтетические структуры, которые используются для вычислительной модели перестройки, должны допускать применение однородной нагрузки там, где переформируются напряжения при адаптации.

В настоящее время этот алгоритм является одним из лучших для выполнения имитационного моделирования перестройки костной ткани конкретного пациента.

**ПЕРЕСТРОЙКА КАК СИГНАЛ ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИНТЕГРИРОВАННЫХ СЕТЕЙ  
В ИНТЕГРАТИВНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СВЯЗИ В КОСТИ**

В предыдущей работе [1] автор продемонстрировал феномен самоинформирования во время перестройки костной ткани. С помощью анализа гибких информационных цепей, появление которых связано с приспособляемостью и деформируемостью кости, была построена модель трехмерной сети, состоящей из таких случайно расположенных цепей.

В опубликованной работе автор сообщил об исследовании энтропии и свободной энергии, предполагая, что существует структура, соответствующая этапу

перестройки, улучшающая существующую сеть согласно распределению напряжений (тем самым зависящая от переданной информации).

Сложность гипотезы об интегративной информационной связи в кости связана с внутренней зависимостью между двумя слоями, составляющими эту сеть: между мультивариативной иерархической и динамической сетью [2], которая осуществляет общий контроль над действиями системы, и энтропийной сетью [1], которая транслирует изменяющуюся информацию, хранит память о переданной информации и обрабатывает ее благодаря механизмам обратной и прямой связи.

Сеть и информация в данном случае неразрывны и образуют единую систему, которая регулирует саму себя согласно действиям адаптационных элементов, присутствующих в ткани и действующих в областях, где это жизненно необходимо (области перестройки). Существует также вид селекции информации, осуществляющейся с помощью запасенных способов и правил (мнемонических правил), которые формируют условия структурного приспособления: наилучшая запись та, что имеет меньший шум, т.е. наиболее полезно соединение с меньшим информационным шумом. Отсюда возникает идея о существовании некоторой разновидности материальной памяти.

Развитие энтропийной сети, связанной с информацией о перестройке костной ткани, обеспечивает формирование общей структуры ткани, которая реагирует на очень специфические связи, полученные из переданного сигнала, определяемого приложенной нагрузкой (например, как в законе Вольфа). Закон Вольфа (1884) об адаптации костной ткани устанавливает срок жизни и морфологические изменения, определяя ее структуру (рост, зависящий от приложенной нагрузки).

Применение алгоритма, разработанного *P. Christen, K. Ito et al.*, рассмотрено ранее. Он представляет информацию в виде закодированного сигнала остецитов ( $P(x,y)$ ), который представляет собой прогнозные данные о приложенных внутренних усилиях.

При моделировании, выполненном для проверки предлагаемого алгоритма, значение  $P(x,y)$  считается пропорциональным приложенной нагрузке и материальному элементу механизма обратной связи, который возвращает информацию в остеобласты на поверхности.

Имеется препятствие для обнаружения связи между двумя сетями (мультивариативной и энтропийной, причем первая – поверхностная, вторая – более глубокая) и направлением развития живой ткани при моделировании передачи информации для адаптации, подходящей для данных условий.

Проанализируем величину  $P(x,y)$ , которая отражает материальное воздействие на костную ткань в данном месте и реализуется только тогда, когда преодолено пороговое значение  $k$ . Если это произошло, то, очевидно, можно оценить объем костного матрикса  $V_{obl}$ , произведенного в момент времени  $t$ . За величиной  $k$  скрыта работа взаимосвязи двух сетей, формирующих интегративную информационную связь в кости.

Эта величина свидетельствует об управляющей роли информационной энтропии в более глубокой сети, что стимулирует обратную связь с остеобластами, в свою очередь, генерируя (объединяясь с сетью, передающей сигнал) мультивариативную иерархическую сеть. Пороговое значение становится, тем самым, параметром активации энтропийной сети, которая позволяет реализовать механизм обратной связи, обеспечивающим перестройку.

В свою очередь, величина энтропии генерирует сигнал для структурной перестройки.



Здесь появляется первая проблема, так как согласно теории информации мы должны рассмотреть энтропию (1) источника сигналов (количественно определяется как информационное содержание источникового сигнала, т.е. набор сигналов, не зависящих друг от друга, а также как вероятностное распределение) по формуле

$$H(x) = K_b \sum_{i=1}^M p_i I(x_i) = K_b \sum_{i=1}^M p_i \log \left( \frac{1}{p_i} \right). \quad (1)$$

В том случае, когда происходит перестройка, биологические различия, вызванные адаптацией к нагрузке (добавление/резорбция костной ткани), требуют на глубоком уровне взаимосвязи сигналов. Итак, происходит своего рода селекция сигналов, которая зависит не столько от вероятности, сколько от правильно сделанного выбора, какие сигналы посылать для передачи необходимой информации.

Если верно то, что информация определяется как величина, связанная с данным сигналом, тогда

$$I_{[x_i]} = \log \left( \frac{1}{p_i} \right), i = 1 \dots M.$$

В нашем случае случайное действие прекращается передачей и запоминанием сигнала специальной формы, что представляет собой селекцию таких сигналов, раскладывающихся на сумму статистически независимых величин

$$P(x_i, x_j) = P(x_i)P(x_j) \Leftrightarrow I(x_i, x_j) = I(x_i) + I(x_j). \quad (2)$$

Таким образом, сигнал остеоцитов имеет чисто информационный характер, проявляющийся в результате создания энтропийной сети, его эффективно можно измерить с помощью источника энтропии при условии, что мы будем рассматривать сигналы, передаваемые сетью и циркулирующие в ней самой.

Следовательно, можно предположить, что более вероятный сигнал способствует формированию энтропийной сети, и этот акт трансдукции каким-то образом биологически хранится (материальная память).

Отбор сигнала/информации, который должен быть послан остеобласту для формирования таких структурных величин, как объем костного матрикса, созданного при данном уровне сигнала  $V_{obl}$ , является результатом непрерывного формирования самих сигналов. При этом история приложения нагрузки в ткани забывается по истечении длительного времени, а также возможно только действие локальной энтропийной информационной сети там, где действует внутреннее усилие.

Возможно ли, что сигнал в дальнейшем будет переработан (изменен)?

Если адаптация означает информационную приспособляемость, то можно говорить о понятии мультивариативной иерархической сети. Превращение энтропийной сети в интегративную информационную связь в кости [2] требует дальнейшего ее развития, может быть, локального улучшения системы обратной связи.

В литературе имеются некоторые модели, предсказывающие результаты, в которых наблюдают за процессом перестройки [4, 7], а также теоретические имитационные модели, подтверждающие возможность оценки усилий в динамике [4] с использованием тензора деформации:

$$d_{(1)}I = \frac{d\varepsilon_{(1)}(I)}{dt} \approx \frac{\Delta\varepsilon_{(1)}(I)}{\Delta t} \approx \frac{\varepsilon_{(1)}(I)}{\Delta t}, \quad (3)$$

Здесь  $\varepsilon_{(1)}(I)$  – сумма главных деформаций элемента ( $I$ ). Тензор деформации используется при последовательных шагах во времени, причем частота изменения приложенной нагрузки пропорциональна скорости деформации.

Такой тензор, как и единица информации, хорошо определяется с помощью законов механики. Но эти понятия нужно использовать при термодинамических ограничениях, таких как положение о величине энтропии, необходимой для идентификации материала как живой костной ткани (второе начало термодинамики).

Механический параметр и величина информации в этом случае идентичны, и сформированная сложная сеть позволяет осуществлять информационную связь клетки с клеткой (например, многоядерный комплекс остеокластов). Такая связь активируется только при определенной концентрации и активности остеобластов, остеоцитов и остеокластов [7].

Биологические переменные в костной ткани (химические, физические, физиологические и т.д.), особенно *in vivo*, настолько многочисленны, что практически невозможно предсказать точно механическое поведение перестраивающейся ткани. Но потенциально можно с достаточной точностью моделировать общую микроструктуру, формирование которой пропорционально связано с приложенной нагрузкой, используя только переменные и элементы немеханической природы. Такие переменные, ни больше ни меньше, отражают наличие сложных сетей, источниками которых являются все межклеточные связи (феномен перекрестных сигнальных структур был бы подходящим примером).

Этот сложный информационный анализ позволяет накапливать подходящие значения для основных функций (материальная память), использовать определенные операции (и никакие другие) в подходящее время благодаря заданному способу вывода информации (при превышении уровня сигнала порогового значения). Информация передается энтропийной сетью, развиваемой при помощи сигнала обратной связи при перестройке костной ткани.

## Выводы

Алгоритм *P. Christen, K. Ito et al.* демонстрирует механизм действия интегративной информационной связи в кости согласно принятой гипотезе, также и механизм внутреннего взаимодействия с помощью имитационного моделирования напряжений при перестройке.

Некоторые моменты остаются неясными. Например, если сигнал остеоцита изменен на пути к остеобластам (или, наоборот, к остеокластам), тогда как вычислить некоторое изменение во внутренних усилиях? Непонятно также, как система связей адаптируется к различным видам нагрузки (циклическим, непрерывно меняющимся и т.д.).

Несмотря на это, гипотеза интересна, поскольку дает возможность прогнозировать напряжения не только теоретически, но и экспериментально, позволяет проводить исследования морфологии микроструктуры, подвергаемой изменениям условий окружающей среды, с хорошей точностью и в соответствии с точкой зрения, согласно которой полагают, что информация присуща каждому механическому процессу структурной адаптации.

В самом деле, учет информации устраняет необходимость обширных исследований, связанных с организацией исследуемого организма (состояние сухожильно-мышечного комплекса, присутствие патологических элементов и т.д.), и позволяет проверять состояние системы с учетом теоретической базы.

Итак, сначала оценивается возможность выбора системой подходящей информации и ее сохранение для формирования материальной памяти живой ткани. Затем можно понять, каким образом элемент информации является ключевым для структурной перестройки и реабилитации после патологических изменений, как он действует с помощью изменений приложенных внутренних усилий в каждом случае восстановления для сохранения механической функциональности.

Интегративная информационная связь в кости представляет собой новый способ оценки функционального поведения костной ткани, а также позволяет проверить динамическую взаимосвязь между напряжениями, перестройкой костной ткани, набором правил поведения костной ткани в рамках реконструктивной модальности.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нутини А., Маццони Ф. Интегративная информация кости: «информационная сеть» кости при перестройке // Российский журнал биомеханики. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 71–79.
2. Нутини А. Ядро костной интегративной коммуникации: информационная и энтропийная сети // Российский журнал биомеханики. – 2011. – Т. 15, № 3. – С. 49–59.
3. Al Nazer R., Lanovaz J., Kawalilak C., Johnson J.D., Kontulainen S. Direct *in vivo* strain measurements in human bone – a systematic literature review // Journal of Biomechanics. – 2012. – Т. 45. – С. 27–40.
4. Bougherara H., Klika V., Marsik F., Marik I.A., Yahia L. New predictive model for monitoring bone remodeling // Journal of Biomedical Materials Research. – 2010. – Т. 95, № 1. – С. 9–24.
5. Christen P., Ito K., Andrade dos Santos A., Müller M., Van Rietbergen B. Validation of a bone loading estimation algorithm for patient – specific bone remodelling simulations // Journal of Biomechanics. – 2013. – Т. 46. – С. 941–958.
6. Christen P., Van Rietbergen B., Lambers F.M., Müller R., Ito K. Bone morphology allows estimation of loading history in a murine model of bone adaptation // Biomechanics and Modelling in Mechanobiology. – 2012. – Т. 11. – С. 483–492.
7. Klika V., Maršik F. A thermodynamic model of bone remodelling: the influence of dynamic loading together with biochemical control // Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interaction. – 2010. – Т. 10, № 3. – С. 220–230.
8. Lawson C.L., Hanson R.J. Solving Least Square Problems. – Englewood Cliffs: Prentice Hall, 1974.
9. Ruimerman R., Hilbers P., Van Rietbergen B., Huijskes R. A theoretical framework for strain related trabecular bone maintenance and adaptation // Journal of Biomechanics. – 2005. – Т. 38, № 3. – С. 931–941.
10. Tsubota K., Adachi T., Tomita Y. Functional adaptation of cancellous bone in human proximal femur predicted by trabecular surface remodelling simulation toward uniform stress state // Journal of Biomechanics. – 2002. – Т. 35. – С. 1541–1551.
11. Van Rietbergen B., Weinans H., Huijskes R., Polman B.J. Computational strategies for iterative solutions of large FEM applications employing voxel data // International Journal of Numerical Methods in Engineering. – 1996. – Т. 39. – С. 2743–2767.

### FROM BONE INTEGRATIVE COMMUNICATION TO THE BONE TISSUE MICROSTRUCTURE

A. Nutini (Lucca, Italy)

The analysis of an attempt to understand the functioning of the bone integrative communication which has led to the examination of a possible entropic information network as a mechanism for the development of structural interactions necessary for bone remodelling is carried out. It is considered the possible retaining data mnemonics, guided to the analysis of the change in the tissue microstructure that can reveal the profound connection between bone remodelling and action of the hypothesized entropic network and explain, to some extent, the activity of bone adaptation subjected to a load modelling. The bone integrative communication connects the remodelling process with a predictive capability of the load not only in a theoretical way, but experimental too. The study of microstructural morphologies linked with environmental variations according to a point of view that considers information like the essence of every mechanical process of structural adaptation. The loaded bone structure and osteocyte signal on remodelling equilibrium become the two events of the same process and they are connected into a complex information network that guides the bone

remodelling action. For a better analysis (and demonstration) of this particular view, we consider the algorithm of bone remodelling, which was obtained by P. Christen, K. Ito et al. The example of structural analysis that reveals the action of a communication networks inherent in bone tissue that operates at multiple levels is considered.

**Key words:** bone remodelling, remodelling algorithm, bone plasticity, bone memory constitutive relation, bone signal, bone entropy network.

*Получено 29 июня 2014*