

DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2016.4.05
УДК 616.314-08



ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПЕРЕСТРОЙКИ КОСТИ: ОСНОВНЫЕ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ КОСТНЫХ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ БЛОКОВ

А. Нутини

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

Аннотация. Многие теоретические модели о перестройке кости используют анализ нескольких переменных, включая поверхностную плотность S_v и сосудистую пористость f_v . Ранее предложенная модель [8] рассматривала систему из трех уравнений, содержащих именно такие переменные (S_v and f_v) в математической модели Вольтерра [15] хищник–жертва. Предложенная модель перестройки, следовательно, связывает субпопуляции, включенные в процесс перестройки (остеобласты и остеокласты) в колебательное поведение, которое можно рассматривать с помощью изменения поверхностной плотности системы как полезный индикатор процесса перестройки. Данная статья далее определяет неявный механизм перестройки предложенной теоретической модели, а ней анализируются сигналы, которые руководят костными многоклеточными блоками и направляют их, а также учитывают два основных параметра, требуемых для создания информационной сети в качестве основы для перестройки кости. Две системы определяются функциональным равновесием костного многоклеточного блока в процессе перестройки ($\rho_{КМБ}$) и функциональной переменной динамического баланса субпопуляций остеобластов и остеокластов ($\theta_{КМБ}$): обе переменные включают форму сигнала, который действует на костный многоклеточный блок и создает соответствующую форму перестройки кости.

Ключевые слова: перестройка кости, костный многоклеточный блок, теоретическая модель, механизмы связи, поверхностная плотность, сосудистая пористость.

ВВЕДЕНИЕ

Костная ткань является динамическим комплексом, который состоит из нескольких взаимно зависимых систем, которые, в свою очередь, образуют многообразную и связанную информационную сеть.

Среди элементов, которые осуществляют передачу информации в этой сети, имеются костные многоклеточные сигнальные блоки, осуществляющие процессы перестройки кости и определяющие их временной ход (который совпадает с живучестью блоков). В течение длительного времени исследования были сфокусированы на развитии теоретической модели, которая может объяснить структурную динамику и позволит предсказать возможные изменения, накладываемые условиями нормального развития или дегенеративными болезнями и другими условиями нагружения.

Нормальная активность костной ткани достигается благодаря воздействию четырех активных клеточных элементов: костных прогениторов (предшественников),

остеобластов, остеокластов и остеоцитов. В предыдущей работе [8] автор заложил основы для дальнейшего возможного развития теоретической модели, которая учитывает взаимодействие между различными элементами, объясняя (хотя бы приближенно) активность перестройки, присущую ткани.

С использованием модели хищник–жертва, созданной Вольтерром [15] и с учетом различных параметров, связанных с морфологической геометрией кости (поверхностная пористость и морфология ткани) была предложена модель, образованная системой трех уравнений, вида

$$\frac{dX_{osb}}{dt} = a - b\sqrt{X_{osb}(t)}, \quad (1)$$

$$\frac{dX_{osc}}{dt} = c \frac{X_{osc}^2(t)}{K_{osc} + X_{osc}^2(t)} - d, \quad (2)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \gamma_{ob}\gamma_{oc} \sum_0^{+\infty} f_v^n, \quad (3)$$

где γ – постоянный параметр, основанный на функции, связанной с присутствием субпопуляций остеокластов (γ_{oc}) и остеобластов (γ_{ob}), которые не воздействуют прямо в процессе перестройки (предшественники линии клеток); X_{osb} – популяция остеобластов; X_{osc} – популяция остеокластов; a , b , c , d и K_{osc} – скалярные параметры; f_v – сосудистая пористость; S_v – поверхностная плотность.

Эта модель, однако, базируется на некоторых допущениях:

- Взаимодействие между двумя популяциями клеток (остеоциты и остеокласты) обеспечивается биохимическими регуляторными механизмами и трансдукцией, которые содержатся неявно в модели.

- Имеется общая математическая модель для процесса перестройки кости, которая дает функциональное соотношение между популяциями остеобластов и остеокластов.

- В случае отсутствия клеточной линии (например, редукция остеобластов) мы имеем экспоненциальное увеличение другой линии (например, остеокластов), и наоборот (экспоненциальное уменьшение).

- Морфологические и функциональные механические изменения пропорциональны изменению популяции клеток, которые влияют на возникновение процесса перестройки.

- Окружение костного многоклеточного блока постоянно таким образом, что взаимодействия имеющихся двух популяций клеток изменяются в ограниченном диапазоне. Сосуществование этих популяций можно рассматривать как процесс, имеющий осцилляционный характер (популяции остеокластов и остеобластов осциллируют неопределенно от одной фазы к другой) с балансом, в котором две клеточные разновидности не осциллируют, но это сосуществование имеет неустойчивый характер, так что малые вариации в популяции индуцируют потерю того же баланса и восстановление осцилляционного поведения (поэтому такие малые изменения популяции в присутствии рассмотренного постоянного окружения костного многоклеточного блока индуцируют флуктуации).

Последний пункт является предметом дальнейшего рассмотрения, так как костный многоклеточный блок – объект действия переменной величины, полученной из поверхностной плотности и связанной с предложенной теоретической моделью. Предположим, что эти основные многоклеточные блоки двигаются в соответствии с принципом, выраженным динамикой Вольтерра (жертва–хищник), тогда их цикличность отвечает на внешние переменные воздействия. Учет подобного

постоянства окружения костного многоклеточного блока в дальнейшем объясняет предложенную модель.

На основании предположений, которые обосновывают модель, можно заключить, что морфология костной перестройки поддерживает ее реализацию при изменении популяции клеток, включенных в процесс, и делает это пропорционально.

Эта пропорциональность также связана с динамикой костного многоклеточного блока и информацией о перестройке, в соответствии с которой перестройка должна удовлетворять действиям блока, которые очень часто нелинейны как приближение функционального изменения к каждой минимальной биохимической и/или механической вариации. Поэтому при принятом постоянном окружении имеются неявная вариабельность и нелинейность элементов, которые при действии на низком уровне воздействий определяют правильные силы перестройки.

Следовательно, указанное постоянство окружения костного многоклеточного блока означает идентификацию окружения, что обуславливает постоянство функциональных сигналов для таких блоков, определяя физиологическое поведение и в условиях нормального развития, и в патологических ситуациях.

Очень трудно связать физиологию костного многоклеточного блока и чисто механические элементы, так как совокупность сложных взаимодействий биохимического и механического характера одинаково важны для этих блоков.

Поэтому необходимо установить модель, которая учитывает различные морфологические и функциональные характеристики, чтобы костные многоклеточные блоки, которые возникают при их взаимодействии, эффективно учитывали сигналы в этих блоках как сеть информации.

КОСТНЫЙ МНОГОКЛЕТОЧНЫЙ БЛОК И ЕГО ДЕЙСТВИЕ

Обратимся к рассмотрению структуры костного многоклеточного блока и его роли в моделировании и перестройке кости.

Костные многоклеточные блоки – функциональные блоки перестройки, которые образуют разновидности временной анатомической структуры, состоящей из остеобластов и остеокластов. Период полураспада таких клеток, не включенных в структуру костных многоклеточных блоков, очевидно таков, что мы можем регистрировать, когда одинаковые клетки помещаются в такой комплекс (структуру костного многоклеточного блока), где идеально возможен непрерывный поток клеточных элементов.

Уже на основании этого первого приближения можно заметить, что восстановление структуры имеет сильную неявную динамику. Вследствие этого необходимо учесть окружение костного многоклеточного блока как вид динамического стационарного состояния.

Структурная целостность костной ткани при управлении костного многоклеточного блока и перестройке управляет этими элементами, имеет асинхронный характер во всем скелете. Если учесть это, то в среднем около 5–10 % костной ткани всего скелета перестраивается в течение года, а весь скелет полностью замещается примерно за 10 лет. Ясно, что процесс перестройки играет существенную роль в физиологии ткани, участвует в гомеостазе кальция; перестройка и процессы моделирования – результат адаптации физических напряжений и механического удаления старой и поврежденной ткани.

Важно помнить, что перестройка ткани имеет место только и исключительно там, где это необходимо. Таким образом, структура кости функционально сохраняется в равновесии и остается механически стабильной (*Sims* и *Martin* [11]).

В работе (*Frost* [2]) рассматриваются различные части кортикальной кости человека и идентифицируются зубчатые контуры лакун Гаушипа (*Howship lacunae*),

созданные при действии резорбции остеокластов, при этом анализируется структура костного многоклеточного блока в двух местах: в трабекулярной структуре и в кортикальной кости. Костные многоклеточные блоки в этих двух местах совершенно различны и работают при резорбции и репозиции новой ткани различным образом.

В трабекулярной системе костные многоклеточные блоки локализованы на поверхности и покрыты мезенхимальными клетками и остеокластами, которые резорбируют костную ткань; абсорбированная часть ткани последовательно очищается благодаря действию клеток макрофагов. Предвестники остеобластов тогда дифференцируются и заполняют поры, созданные в процессе резорбции.

В кортикальной ткани костные многоклеточные блоки образуют конус (называемый режущий конус), состоящий из клеток первой линии (остеокластов), затем следуют (в процессе дифференциации) остеобласты, кровеносные сосуды, нервы и соединительная ткань (рисунок).

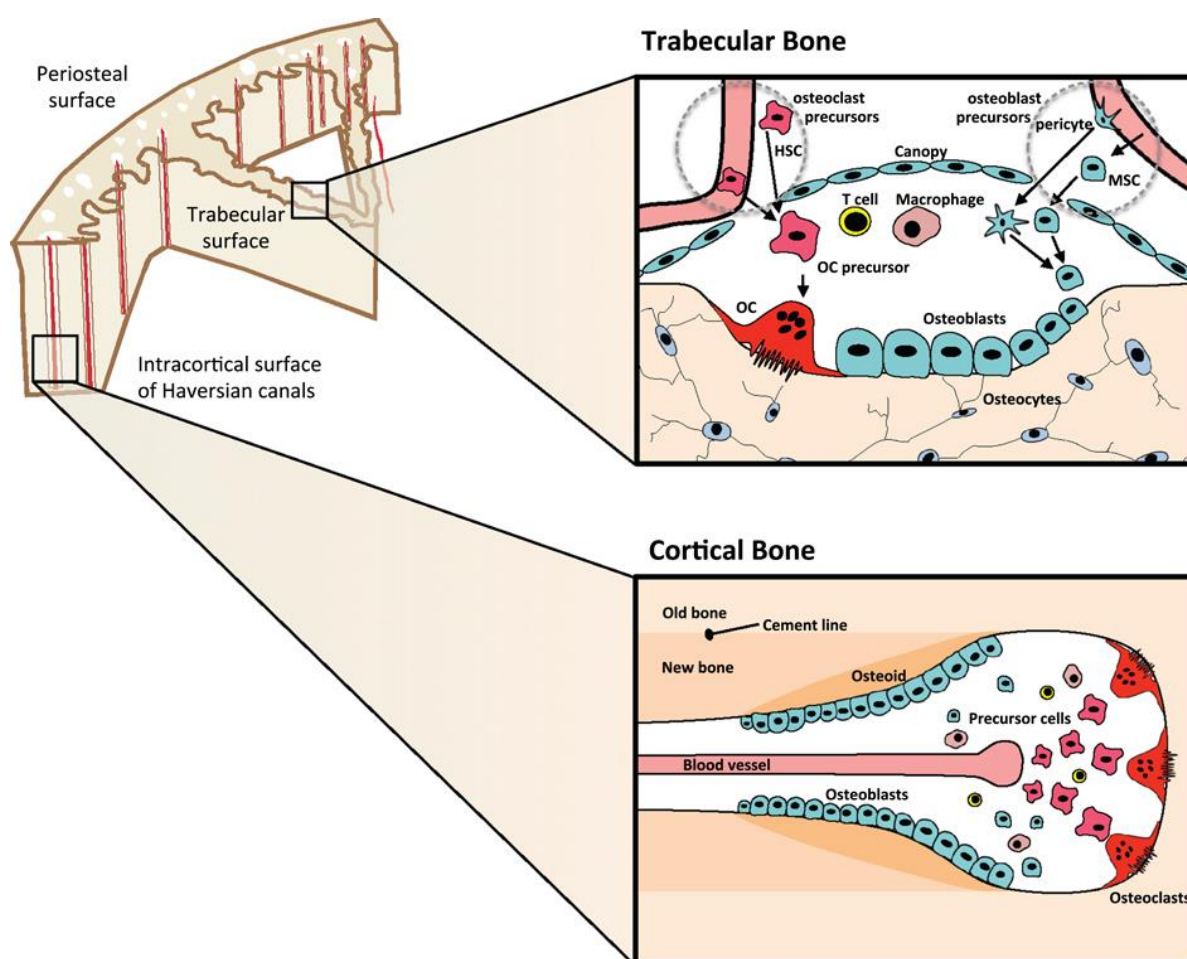


Рис. Начало перестройки. Структура отделения перестройки кости и начало перестройки под колпаком предшественников (верхние квадратные клетки) или в кортикальной зоне, т.е. в гаверсовых каналах (нижний квадрат). Остеокласты (OC) – гематопозитического происхождения (линия клеток моноцитов) и их предшественники произошли из потока крови (предшественник остеокластов). Т-лимфоциты и макрофаги проникают в структуру костного многоклеточного блока благодаря потоку крови [11]: HSC – гемопоэтическая стволовая клетка, MSC – мезенхимальная стволовая клетка

Несмотря на эти две разные системы Frost обнаружил, что в результате перестройки мы можем локализовать линии цементации, которые следуют за зубчатым контуром лакун Гаушипа: линии цементации, следовательно, свидетельствуют о том, что структура костного многоклеточного блока располагается на еще неабсорбированной поверхности и это есть процесс перестройки кости.

Перестройка ткани в реальности – поверхностное явление, которое наблюдается преимущественно на поверхности ранее реабсорбированных трабекулярных тканей.

Области перестройки имеют также разновидность колпака вокруг комплекса костного многоклеточного блока, который называется «отделение перестройки кости», он состоит из набора клеток остеобластов/предшественников и капилляров (обозначенных как «купол» на рисунке). Эта особенность обнаружена только у людей (сомнительно, что она имеет место у других видов позвоночных).

Для начала действия процесса перестройки нужно выбрать начальное место. При этом неважно, будет ли это событие ответом на механическую повреждаемость, такую как адаптация к физической нагрузке, или физиологическим удалением старой костной ткани.

АКТИВАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ КОСТНЫМИ МНОГОКЛЕТОЧНЫМИ БЛОКАМИ: ПОЛЕЗНЫЕ СИГНАЛЫ

Сигналы, которые управляют основными многоклеточными блоками, по характеру могут быть и биохимическими, и механическими, их функции и корреляция – все еще объект детальных исследований.

Нелегко комбинировать каждый индивидуальный сигнал (некоторые из этих сигналов все еще изучаются), но мы располагаем данными, согласно которым возможно согласовать процесс перестройки костного многоклеточного блока и его результаты.

Несомненно, что механические и биохимические сигналы способны интегрировать друг друга [10, 12] и каждый сигнал требует другой (кооперативный метод) для образования правильной функциональной системы. Известно, что имеются внешние входы в рассматриваемую систему, которые действуют как точки проверки регуляции при резорбции костной многоклеточной системы и реализуют этот вид контроля с помощью действия аналогичных клеточных линий, таких как Т-лимфоциты, которые действуют почти неожиданным образом [7].

Рассмотрим более подробно на сигнальную систему, которая включена в процесс перестройки, кроме того, проанализируем какие фундаментальные механизмы костной многоклеточной системы действуют.

Очевидно, что костные многоклеточные блоки выполняют основную функцию перестройки кости и так как масса костной ткани хорошо сбалансирована, новая образованная кость в каждой структуре костного многоклеточного блока должна быть сбалансирована аналогичным количеством материала, удаленного из-за резорбции из этого блока.

Поэтому ход перестройки кости, который должен образовать эти блоки, действует по гомеостатической схеме, которая в динамике процесса перестройки гарантирует восстановление функциональности. Активность остеобластов (причина восстановления ткани), которая происходит параллельно резорбции ткани в костном многоклеточном блоке, определяется как связь.

По сигналу системы должны двигаться два разных элемента (osteoblastы и osteoclastы), которые, как мы помним, происходят из различных линий клеток в идеальной пропорции, соединяя вместе их противоположные, но со многих точек зрения аналогичные действия.

С этой точки зрения интересно посмотреть, какие виды сигналов присутствуют в ткани, и обозначить цели, которые одинаковые сигналы могут достигнуть, способствуя процессу связи. Полезные сигналы, которые можно вычислить:

1. Сигналы, присутствующие в костной матрице в ответ на перестройку ткани.
2. Сигналы, возбуждаемые остеокластами.

В некоторых исследованиях уже обсуждался этот вопрос [7, 11], но однако обратимся к нему еще раз.

Что касается сигналов, присутствующих в костной матрице, то присутствие факторов роста связано со структурной резорбцией и веществами, включенными в процесс, которые идентифицируются в факторе трансформации роста- β (TGF- β) и факторе роста, подобном инсулину (IGF). Хотя механизмы еще не ясны, присутствия таких молекул достаточно, чтобы оценить величину кости, заменяемой костным многоклеточным блоком [4]. Оба фактора роста также продуцируются линией клеток остеобластов (обозначенных как γ_{ob} – предшественник субпопуляции) и активируются плазмином.

Механизм связи, однако, полагаемо получен из экспрессии соответствующих сигналов, произведенных линией клеток остеокластов (обозначаются как γ_{oc} – предвестник субпопуляции), с помощью экспрессии генов BMP-6 и Wnt10b [1, 3]. Остеокласты также производят соответствующие уровни сфингозина-1-фосфата (S1P), который тормозит и активизирует остеобласты в зависимости от состояния их дифференциации; S1P также может уменьшить увеличение реабсорбции хемотаксиса и регулировать миграцию предшественников остеокластов (вероятно, редуцируя их). Даже резкое уменьшение катепсина K, создаваемого S1P, по-видимому, может уменьшить реабсорбцию, сохраняя неизменным число остеокластов и все еще сохраняя образование кости [5, 6].

Итак, мы имеем систему, которая, очевидно, нелинейна, движется и координирует действия костного многоклеточного блока через две специфические функции, балансирующие активность линии γ_{ob} и линии γ_{oc} . Набор активизируемых факторов, создаваемых TGF- β и IGF, регулирует резорбцию ткани через их присутствие в матрице кости (экспрессия остеобластов), а другой набор факторов регулирует активность связи (резорбция/новая ткань), действует на популяцию γ_{oc} и вводит дополнительное регулирование системы (S1P), которая управляет **наличием элементов** этой линии клеток (γ_{oc}).

Вводя обозначение S_m для сигнала костной матрицы, $S_{coupling}$ – для сигнала регуляции связи, C_{ob} – для концентраций сигналов в элементах костной матрицы, C_{oc} – для концентраций элементов сигнала связи и C_{reg} – для концентраций элементов системы регуляции (S1P и катепсин K), мы можем написать

$$\frac{dS_m}{dt} = \frac{dC_{ob}}{dt}, \quad (4)$$

$$\frac{dS_{coupling}}{dt} = \frac{dC_{oc}}{dt} - \frac{dC_{reg}}{dt}. \quad (5)$$

Величина этих сигналов зависит от трансдукции от химического до механического сигнала, что соответствует функциональности системы. Более того, качество переменных C_{oc} , C_{ob} и C_{reg} тесно связано с вариациями концентраций факторов роста и сигналов, участвующих в регулировании связи. Эти модификации, предполагается, имеют осцилляционный и синхронный характер, даже хотя мы не имеем экспериментального доказательства до сих пор.

Тогда, кажется, даже тип семафорина (SEMA3B), произведенного остеобластами, имеет влияние на образование остеокластов, увеличивая его (такой как TGF- β фактор), в то время как другой тип (SEMA3A), по-видимому, тормозит

образование той же линии клеток, действуя в гематопозитическом смысле. В недавних исследованиях с использованием 1,25-дигидроксивитамина D₃, остеокластическому семафору SEMA3B отводят главную роль при гомеостазе кости и, следовательно, в регуляции такой массы ткани [14].

Поэтому переменная C_{reg} далее усложняется, так как SEMA3B есть эффект регуляции скелетного гомеостаза, вызванный механизмом витамина D: объект действия витамина 1,25-дигидроксивитамина D₃ есть индукция гена SEMA3B в остеобластах [6, 13].

Действие семафоринов и их индукция путем метаболизма витамина D в настоящее время тщательно изучается [13, 16]. Их гомеостатическое действие может быть включено в переменную C_{reg} . Ожидаемые новые экспериментальные факты могут лучше проиллюстрировать активности таких элементов. В итоге, как можно представить, переменная C_{reg} не только связана с подгонкой элементов, но также связана с гомеостазом скелета.

В настоящее время мы предполагаем синхронное действие этой переменной с переменной C_{oc} .

МОДЕЛЬ ДЕЙСТВИЯ КОСТНОГО МНОГОКЛЕТОЧНОГО БЛОКА

Согласно концепции сигналы S_m и $S_{coupling}$ стабильны и непрерывны при действии костных многоклеточных блоков, поэтому модель относится к функциональному балансу между линиями клеток (субпопуляция предшественников) остеобластов (γ_{ob}) и остеокластов (γ_{oc}), что при данных популяциях, учитывая остеобласты (X_{ob}) и остеокласты (X_{oc}), приводит к системе уравнений:

$$\frac{d\gamma_{ob}}{dt} = X_{ob} \frac{dS_m}{dt}, \quad (6)$$

$$\frac{d\gamma_{oc}}{dt} = X_{oc} \frac{dS_{coupling}}{dt}, \quad (7)$$

которые могут быть также записаны в виде

$$\frac{d\gamma_{ob}}{dt} = X_{ob} \frac{dC_{ob}}{dt}, \quad (8)$$

$$\frac{d\gamma_{oc}}{dt} = X_{oc} \frac{dC_{oc}}{dt} - \frac{dC_{reg}}{dt} = X_{oc} \frac{d}{dt} (C_{oc} - C_{reg}). \quad (9)$$

Параметр $(C_{oc} - C_{reg})$, вошедший в (9), есть, в действительности, сигнал приспособления скелетного гомеостаза, который устанавливает функциональное равновесие костного многоклеточного блока в процессе перестройки, его мы можем связать с $\rho_{КМБ}$ в виде

$$\frac{d\gamma_{oc}}{dt} = X_{oc} \frac{d\rho_{КМБ}}{dt}. \quad (10)$$

В модели, первоначально представленной в [8], записана система трех уравнений (как сообщено во введении этой статьи), в которой уравнение (3) определяет моделирование поверхностной плотности (S_v) через действие перестройки, описываемое параметрами $\gamma_{ob}\gamma_{oc}$, и с помощью структурного параметра, у которого сосудистая пористость f_v вычислена как соотношение между объемом сосудистых пор V_v и общим объемом ткани V_t [8, 9]. В итоге имеем

$$\frac{dS_v}{dt} = \gamma_{ob}\gamma_{oc} \sum_0^{+\infty} f_v^n.$$

Выражение $\gamma_{ob}\gamma_{oc}$ в (3) можно рассмотреть как функциональный динамический баланс популяций остеобластов и остеокластов. Оно характеризует действие костных многоклеточных блоков и может быть идентифицировано через $\theta_{КМБ}$, а именно:

$$\theta_{КМБ} = \gamma_{ob}\gamma_{oc}. \quad (11)$$

Изменение $\theta_{КМБ}$ в результате динамики структурной механики имеет вид

$$\frac{d\theta_{КМБ}}{dt} = \frac{d\gamma_{ob}}{dt} \frac{d\gamma_{oc}}{dt}. \quad (12)$$

Заменяя величины из уравнений (8) и (10), мы имеем

$$\frac{d\theta_{КМБ}}{dt} = X_{osb} \frac{dC_{ob}}{dt} X_{osc} \frac{d\rho_{КМБ}}{dt}. \quad (13)$$

В выражении (13) мы можем использовать произведение $X_{osb} \cdot X_{osc}$ как параметр, который выражает рост общей популяции костного многоклеточного блока в динамике. Мы выражаем это через $X_{КМБ}$ и можем заменить (13):

$$\frac{d\theta_{КМБ}}{dt} = X_{КМБ} \frac{dC_{ob}}{dt} X_{osc} \frac{d\rho_{КМБ}}{dt}. \quad (14)$$

Выражение (3) в итоге принимает вид

$$\frac{dS_v}{dt} = \frac{d\theta_{КМБ}}{dt} \frac{df_v^n}{dt}. \quad (15)$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работе предложена гипотеза уточнения модели начальной перестройки кости, которая учитывает действие костных многоклеточных блоков через работу химических сигналов, требующих еще тщательного изучения.

Исследовано действие каждого индивидуального многоклеточного блока в отношении перестройки ткани. При этом мы не рассматривали более широкий структурный план, учитывающий сеть перестройки кости, которая простирается в костной ткани при развитии или в ситуации регенерации.

По мнению автора, очень важно учесть активность внутри костного многоклеточного блока, так как модель, которая описывает более обширную сеть перестройки кости, основанная на этом и на полезных параметрах, таких как функциональный динамический баланс популяций $\theta_{КМБ}$ и функциональное равновесие костного многоклеточного блока (подобно функциональному и динамическому комплексу). В процессе перестройки $\rho_{КМБ}$ с помощью этих параметров сеть перестройки доказывает свое существование.

Следовательно, имеются два параметра $\theta_{КМБ}$ и $\rho_{КМБ}$, которые синхронно взаимодействуют при работе перестройки кости, которые интегрируются в гомеостатический принцип динамики кости. Это показывается активностями связи и комплексной переменной C_{reg} .

Как в предыдущей работе [8], мы применили принцип Гаусса или последовательное исключение от части рассмотренных популяций клеток (т.е. элементов, которые не участвуют в конкуренции для данного субстрата). Нелинейная форма действия костного многоклеточного блока должна рассматриваться как последствие динамического взаимодействия между различными клетками и сигналами.

Здесь также понятно динамическое равновесие между популяциями остеобластов и остеокластов. Рассматривая баланс популяций уже предположенный в уравнении (3) и учитывая важность принципа скелетного гомеостаза, который постулирует механическую устойчивость ткани, мы можем предположить, что любое

изменение в сигналах перестройки ведет к разновидности в механических параметрах структуры кости, в этом смысле мы можем связать возможную химически-механическую трансдукцию.

Уравнение (15) включает модель перестройки кости, в то время как изменения поверхностной плотности S_v отражают более широкую структуру, а именно структуру распределенной сети подвижных узлов, которая развивается в (очевидно) стохастическом смысле, планируя структурную устойчивость согласно хорошо определенным механическим линиям, и которая будет, без сомнения, объектом дальнейшего изучения. Уравнение (3) развивает теоретическую модель перестройки кости [8], включая действие костного многоклеточного блока в динамическом комплексе, что имеет тенденцию к развитию к большей (или комплексной) информационной сети.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baron R., Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, № 6. – P. 2635–2643. DOI: 10.1210/en.2007-0270
2. Frost H.M. Dynamics of bone remodelling / Ed. H.M. Frost. Bone biodynamics. – Boston: Little Brown, 1964. – P. 315–333.
3. Henriksen K., Andreassen K.V., Thudium C.S., Gudmann K.N., Moscatelli I., Crüger-Hansen C.E., Schulz A.S., Dziegiel M.H., Richter J., Karsdal M.A., Neutzsky-Wulff A.V. A specific subtype of osteoclasts secretes factors inducing nodule formation by osteoblasts // *Bone*. – 2012. – Vol. 51, # 3. – P. 353–361. DOI: 10.1016/j.bone.2012.06.007
4. Howard G.A., Bottemiller B.L., Turner R.T., Rader J.I., Baylink D.J. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1981. – Vol. 78. – P. 3204–3208.
5. Ishii M., Egen J.G., Klauschen F., Meier-Schellersheim M., Saeki Y., Vacher J., Proia R.L., Germain R.N. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis // *Nature*. – 2009. – Vol. 458, № 7237. – P. 524–528. DOI: 10.1038/nature07713
6. Lotinun S., Kiviranta R., Matsubara T., Alzate J.A., Neff L., Lüth A., Koskivirta I., Kleuser B., Vacher J., Vuorio E., Horne W.C., Baron R. Osteoclast-specific cathepsin K deletion stimulates S1P-dependent bone formation // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123, № 2. – P. 666–681. DOI: 10.1172/JCI64840
7. Martin T.J., Sims N.A. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption // *Trends Mol. Medicine*. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 76–81. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.12.004
8. Nutini A. Theoretical model for bone remodelling // *Russian Journal of Biomechanics*. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 332–343. DOI: 10.15593/RJBiomech/2015.4.05
9. Pivonka P., Buenzli P.R., Scheiner S., Hellmich C., Dunstan C.R. The influence of bone surface availability in bone remodelling – a mathematical model including coupled geometrical and biomechanical regulations of bone cells // *Engineering Structures*. – 2012. – Vol. 47. – P. 134–147. DOI: 10.1016/j.engstruct.2012.09.006
10. Sims N.A., Gooi J.H. Bone remodeling: multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2008. – Vol. 19, № 5. – P. 444–451. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.07.016
11. Sims N.A., Martin T.J. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit // *BoneKey Reports*. – 2014. – Vol. 3. – Article number 481. – P. 1–10. DOI: 10.1038/bonekey.2013.215
12. Sims N.A., Martin T.J. Coupling signals between the osteoclast and osteoblast: how are messages transmitted between these temporary visitors to the bone surface? // *Front. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 6. – Article 41. – P. 1–5. DOI: 10.3389/fendo.2015.00041
13. Sutton A.L., MacDonald P.N. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone // *Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 777–791. DOI: 10.1210/me.2002-0363
14. Sutton A.L., Zhang X., Dowd D.R., Kharode Y.P., Komm B.S., Macdonald P.N. Semaphorin 3B is a 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced gene in osteoblasts that promotes osteoclastogenesis and induces osteopenia in mice // *Mol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 22, No. 6. – P. 1370–1381. DOI: 10.1210/me.2007-0363
15. Volterra V. Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically // *Nature*. – 1926. – Vol. 118. – P. 558–560. DOI:10.1038/118558a0

16. Worzfeld T., Offermanns S. Semaphorins andplexins as therapeutic targets // Nature Reviews Drug Discovery. – 2014. – Vol. 13, № 8. – P. 603–621. DOI:10.1038/nrd4337

THEORETICAL MODEL FOR THE BONE REMODELLING: BASICAL COMPUTATIONAL ELEMENTS OF BONE MULTICELLULAR UNITS

A. Nutini (Lucca, Italy)

Many theoretical models about the bone remodelling employ the analysis of several variables including the surface density S_v and vascular porosity f_v . The model previously assumed (Nutini, 2015) constructed a system of three equations considering just such variables (S_v and f_v) into the analysis of Vito Volterra (Volterra, 1926) in his mathematical model ‘predator/prey’. The proposed remodelling model, therefore, connects the subpopulations involved in the remodelling process (osteoblasts and osteoclasts), into an oscillatory behavior that may be considered by the variation of surface density of the system as a useful indicator of the remodelling process. This paper shall further define the implicit remodelling mechanism in the proposed theoretical model, analyzing the signals that guide and control the bone multicellular units and considering two basic parameters required for the creation of the information network at the base of the bone remodelling itself. The two systems are identified by the functional equilibrium of the bone multicellular unit’s variable in the process of remodelling (ρ_{BMU}) and from the functional variable dynamic balance of the osteoblastic/ osteoclastic subpopulations (θ_{BMU}): both include the signal form that acts on the bone multicellular unit and enable an appropriate form of bone remodelling.

Key words: bone remodelling, bone multicellular unit, theoretical model, coupling mechanisms, surface density, vascular porosity.

Получено 16 октября 2016