

УДК 51-76
ББК 22.311

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В СИСТЕМЕ «ИМПЛАНТАТ – КОСТЬ»

Широкий А. А.¹

(Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Волгоградский государственный университет, Волгоград)

Зекий А. О.²

(Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва)

В статье с позиций системной биологии и биологической кибернетики рассматриваются процессы остеоинтеграции титанового имплантата в тканеинженерной системе «имплантат – кость». Предлагаемая модель объясняет участие отдельных сигнальных молекул в процессах интеграции кости и имплантата, формализуя граничные условия и целевые функции.

Ключевые слова: моделирование биологических систем, импульсное управление, тканеинженерные системы, дентальная имплантация, остеоинтеграция.

¹ Александр Александрович Широкий, кандидат физико-математических наук (mhwide@hotmail.com).

² Ангелина Олеговна Зекий, кандидат медицинских наук, доцент (angelinaolegovna@gmail.com).

1. Введение

Дентальная имплантация является одной из наиболее динамично развивающихся в настоящий момент областей стоматологии. Потребности клинической практики определяют необходимость в максимизации уровня приживаемости зубных имплантатов. В настоящее время становится ясно, что механо-биологические взаимодействия между клетками и имплантируемыми конструкциями должны строиться на принципах функциональной тканевой инженерии, которая расширяет принцип биомиметичности до необходимости формирования и функционирования гибридной биомеханической системы на основе расчетных моделей тканевого роста и ремоделирования [2, 20]. С этой целью осуществляется интенсивный поиск новых материалов для их изготовления, модифицируется структура поверхности [19], подключаются к качеству стимуляторов определенные факторы роста, другие молекулы и физические воздействия [6, 15].

В процессе решения таких задач неминуемо возникает потребность в адекватных моделях управления, позволяющих эффективно прогнозировать успешность имплантации. Авторы посчитали перспективным подойти к решению такой задачи с позиций биокibernетики, которая в максимально общем виде рассматривает проблемы организации и управления в сложных открытых системах [3]. Целью данной работы является формирование базы знаний о процессе остеоинтеграции дентальных имплантатов, построение на её основе имитационной модели процесса в виде **управляемой функциональной системы (controlled functional system)**.

2. Динамическая характеристика основных элементов и связей в системе остеоинтеграции

Для успешного построения модели рассматриваемой системы необходимо определить в ней объекты управления (управляемые подсистемы), цель управления, ресурсы управления (множество управляющих воздействий), а также критерии качества

(эффективности управления). Рассмотрим вначале блок-схему системы управления остеointеграцией (рис. 1).

Начальным возмущающим воздействием будет установка титанового имплантата. В результате эволюции рассматриваемой системы взаимосвязанные процессы в ней, в зависимости от соотношения их амплитуды, длительности и направленности, могут в итоге привести либо к прочной интеграции имплантата с костью (успех), либо к формированию прослойки соединительной ткани между ними с последующим развитием инфекции и потерей имплантата (неудача).

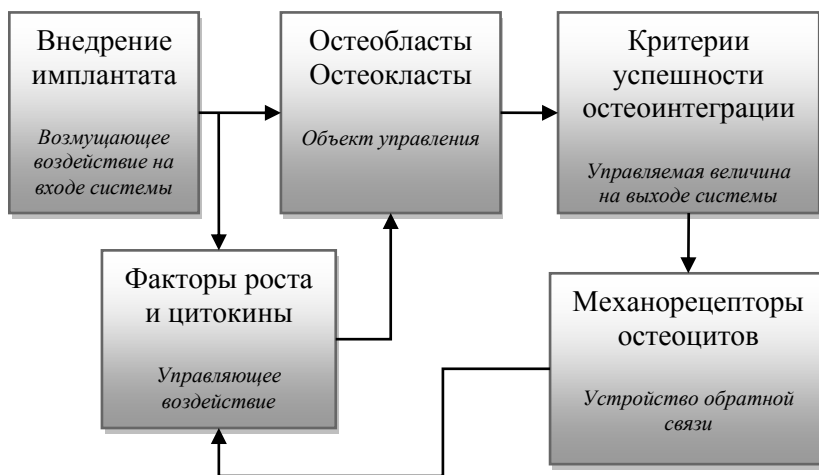


Рис. 1. Блок-схема открытой системы управления остеointеграцией

Объектом (точнее, объектами) управления в данной системе являются два клеточных пула – остеогенный (включает остеобласты и зрелые остециты), осуществляющий синтез компонентов костной ткани, и остеолитический (остеокласты), участвующий в их распаде. В костной ткани присутствует также третий пул клеток – фибробласты. Авторы, однако, исключили его из модели, поскольку в здоровой костной ткани фибробластов практически нет, а их поведение в системе остеointеграции не выглядит самостоятельным. Рост количества фибробластов в

случае неудачной остеоинтеграции в реальности практически полностью детерминирован деятельностью двух ранее упомянутых пулов клеток.

Ввиду физического ограничения объёма кости в месте имплантации, успешная остеоинтеграция возможна только в виде перестройки ткани, то есть процессы синтеза и распада должны протекать одновременно. Их баланс, по существу, и определяет итоговый результат. Далее рассмотрим процесс ремоделирования костной ткани с точки зрения управляющих воздействий, ответных реакций объектов управления и критериев успешности управления.

2.1. ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ

Процесс остеогенеза в первом приближении может быть разделён на четыре подпроцесса, относительно независимых с точки зрения управляющих воздействий: пролиферация и дифференцировка остеобластов (I), пролиферация и дифференцировка остеокластов (II), синтез и минерализация экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) кости (III), и распад ЭЦМ (IV).

В рамках этих процессов в качестве **управляемых подсистем** представляется целесообразным рассматривать пулы остеобластов и остеокластов в качестве непосредственных участников процесса остеоинтеграции, деятельность которых регулируется определёнными сигнальными молекулами.

Влияние на процесс ремоделирования костной ткани доказано примерно для полутора десятков сигнальных молекул, по биологическим свойствам относящихся к факторам роста и цитокинам. Клетки костной ткани воспринимают сигнальные молекулы через рецепторный аппарат и реагируют на них изменением скорости синтеза других биомолекул, образующих множество ответов на соответствующие управляющие воздействия [1, 5].

Оба рассматриваемых множества, а также маркеры состояния, позволяющие судить об успешности управления и необходимых для моделирования механизмов обратной связи, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные процессы, биологические эквиваленты управляющих воздействий, реакций объектов управления и маркеры состояний системы «имплантат – кость»

Сигнальные молекулы	Ответные реакции клеток костной ткани	Маркеры состояния системы
Пролиферация и дифференцировка остеобластов		Численная плотность остеобластов и остеоцитов Численная плотность остеокластов
Трансформирующий фактор роста (TGF-β) Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) Тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) Фактор роста эндотелия (VEGF) Факторы роста фибробластов (FGF-1, FGF-2, FGF-23) Костный морфогенетический белок (BMP-2, BMP-7)	Экспрессия маркеров дифференцировки RUNX2, SOX9, COL5A1, COL11A1	
Пролиферация и дифференцировка остеокластов		
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Экспрессия маркеров дифференцировки S_RANKL, TRAIL, OPG	
Синтез и минерализация ЭЦМ		Средняя толщина зоны остеointеграции Средняя толщина костной балки
Костный морфогенетический белок (BMP-2, BMP-7) Инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) Витамин D3	Синтез коллагена (COL1A1, COL1A2) Синтез остеоонектина (BM-40) Синтез остеокальцина (BGLAP) Выделение щелочной фосфатазы (AP) Образование гидроксипатита	
Резорбция ЭЦМ		
Фактор некроза опухоли (TNF-α) Парат-гормон (PTH) Интерлейкин-1 (IL-1α, IL-1β)	Синтез металлопротеиназ (MMP-8, MMP-9) Кислая фосфатаза (ACP-5)	

Рассматриваемые биологические процессы образуют три блока. Первая колонка таблицы 1 содержит основные управляющие воздействия в виде, преимущественно, факторов роста и цитокинов. Авторы намеренно сократили их количество и отобрали только те из них, для которых доказана прямая рецепция и выраженная ответная реакция со стороны субъектов управления – клеток костной ткани. Во второй колонке собраны синтезируемые клетками молекулы, как ответные реакции на управляющие воздействия.

Наконец, в третьей колонке собраны ключевые измеряемые в шкале отношений показатели текущего состояния кости, позволяющие осуществлять мониторинг остеointеграции и оценить её успешность.

Теоретически любые воздействия, стимулирующие прирост численности и/или активности остеобластов, должны сопровождаться приростом объема ЭЦМ кости. Тем не менее, непосредственное участие в этом процессе доказано для костных морфогенетических белков BMP-2 и BMP-7 [1, 4, 5], а также инсулиноподобного фактора роста IGF-1 [10].

Аналогичным образом, воздействия, стимулирующие прирост численности и/или активности остеокластов, приводят к уменьшению объема ЭЦМ кости. Ключевой молекулой среди этих воздействий является фактор некроза опухоли (TNF- α).

Предлагаемая авторами модель описывает взаимодействия на молекулярно-клеточном уровне, поэтому обычные тесты механической прочности соединения, практически ставшие стандартными в клинике, на деле не позволят эффективно определять текущее и конечное состояния системы. Поэтому в третьей колонке таблицы 1 представлены показатели, значения которых напрямую зависят от деятельности клеток костной ткани: численная плотность клеток (osteобластов и остеокластов), размеры зоны остеointеграции и плотность ЭЦМ в ней [6, 9, 11]. По мнению авторов, именно эти индикаторы позволяют в совокупности судить об успешности остеointеграции в смысле механической прочности соединения.

2.2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ В СИСТЕМЕ

Для построения модели необходимо установить соответствия между сигнальными молекулами и молекулами, синтезируемыми клетками костной ткани. В реальности речь идет об анализе и формализации связей между сигнальными молекулами и исполнительными молекулами, вырабатываемыми нашими клеточными пулами в ответ на стимуляцию. Соответствующая диаграмма представлена на рис. 2.

Блоки, изображающие исполнительные молекулы, имеют два входа – «+» и «-», соответствующие повышению концентрации соответствующих молекул (синтезу), или её снижению (подавлению активности или распаду).

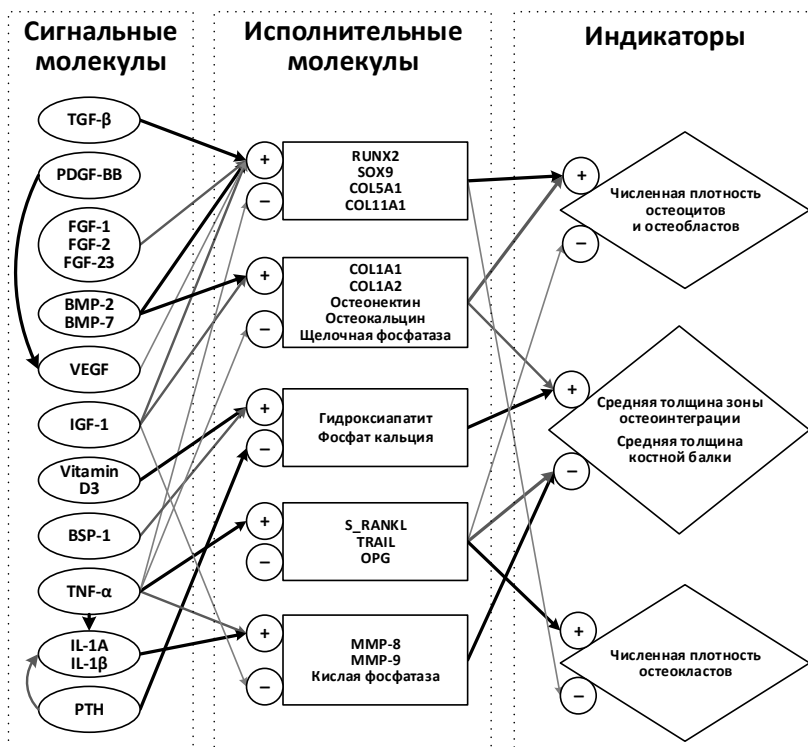


Рис. 2. Диаграмма соответствия управляющих воздействий, результатов деятельности

В общем случае увеличение числа молекул ускоряет соответствующий процесс, и наоборот – супрессия замедляет последний. Отслеживать результат, тем самым оценивая успешность управления, рассматриваемыми процессами можно с помощью индикаторных показателей в правой части схемы.

Стрелки на рис. 2 отличаются толщиной и насыщенностью цвета. Толстые чёрные стрелки отражают однозначно доказанное, выраженное прямое влияние. Тёмно-серые стрелки средней толщины свидетельствуют о явной связи, но, возможно, не прямой. Наконец, тонкие светло-серые стрелки применяются для обозначения не прямых и довольно слабых связей, однако существенных для данной модели.

Напомним, что процесс прироста и уплотнения ЭЦМ кости связан с деятельностью клеток-остеобластов, тогда как распад кости осуществляется остеокластами. Таким образом, можно говорить о том, что состояние рассматриваемой системы определяется соотношением численности и активности остеобластов и остеокластов. В то же время количественные показатели, характеризующие прочность и структуру кости в зоне остеointеграции (на схеме справа по центру) также необходимы – хотя бы для задания начальных значений.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и BMP способствуют формированию ЭЦМ кости [12, 13]. Первый, в основном, увеличивает численность остеобластов, а BMP участвует в их созревании и стимулирует синтетическую активность [5, 7]. Помимо этого, ускорять остеогенез, в том числе в зоне остеointеграции, способны инсулиноподобный фактор роста –1 (IGF-1) [8], фактор роста эндотелия (VEGF) [14, 17] и FGF-2 [10].

2.3. СТРУКТУРНАЯ СХЕМА СИСТЕМЫ «ИМПЛАНТАТ-КОСТЬ»

Представим теперь описанные выше компоненты рассматриваемой тканеинженерной системы в виде функциональной схемы (рис. 3).

В центре схемы расположены объекты управления – пулы клеток костной ткани. Управляющие воздействия (сигнальные молекулы) размещены слева, результирующие молекулы –

справа. Подписи над стрелками идентифицируют соответствующий связанным молекулам биологический процесс.

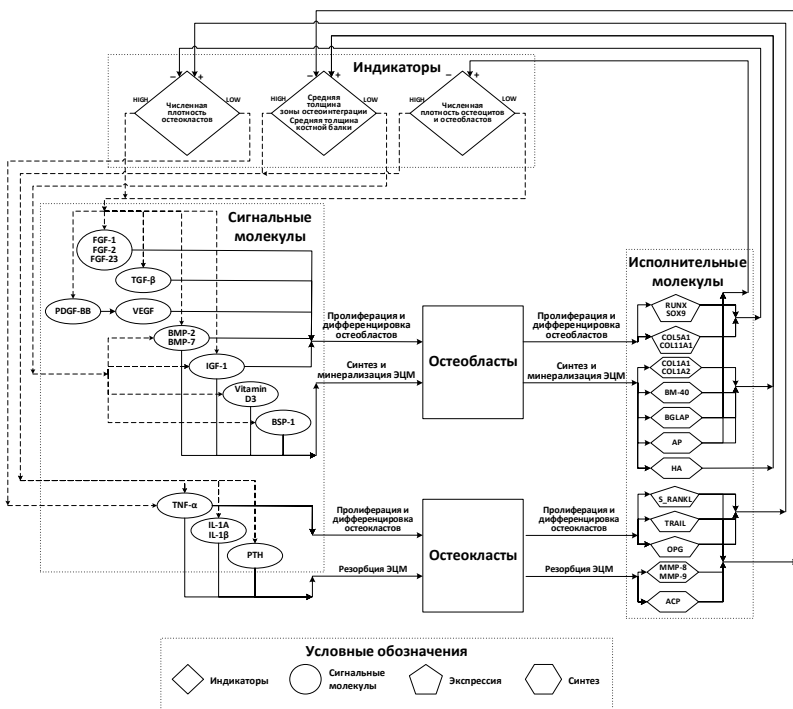


Рис. 3. Функциональная схема молекулярных взаимодействий в системе «Имплант – кость».

Индикаторные показатели расположены в верхней части схемы. На основании их значений может приниматься решение об использовании тех или иных управляющих воздействий, каковые отражены на схеме с помощью пунктирных стрелок.

Обращают на себя внимание многочисленные обратные связи между индикаторными показателями (в реальной системе структурно представленные механорецепторами остеокластов) и концентрациями сигнальных молекул в этой системе.

Данный факт является дополнительным подтверждением, что в процессе остеоинтеграции между неорганическим им-

плантатом и костью формируются не только прочная механическая связь, а образуется открытая гибридная тканеинженерная система.

3. Подходы к постановке задачи управления

Существует достаточно большое количество исследований, посвящённых моделированию процессов в биологических системах. Несмотря на это, общепринятого подхода к описанию управления такими системами пока не существует. Авторам представляется целесообразным применить в отношении рассматриваемой тканеинженерной системы методы импульсного управления в технических системах. В пользу такого выбора можно привести следующие аргументы:

1. Объект управления (клеточные пулы) реагируют только на внешние воздействия (концентрации молекул) и эти реакции в известной степени детерминированы.
2. Мы можем вносить возмущения только запрограммированно – на этапе введения имплантата. Можно задать стартовую (максимальную) концентрацию молекул и время активации, но корректировать эти параметры в ходе процесса ремоделирования костной ткани практически невозможно.
3. Рассматриваемая система без управления вырождается (процесс остеоинтеграции не запускается в отсутствие сигнальных молекул).

Критерии оптимальности:

1. Минимизация времени, необходимого для завершения остеоинтеграции.
2. Минимизация количества вносимых в зону имплантации факторов роста.

Будем описывать состояние рассматриваемой тканеинженерной системы фазовым вектором $x = (\beta, \kappa, \delta)$, где β, κ – значения средней плотности в зоне остеоинтеграции остеобластов (остеоцитов) и остеокластов соответственно, а $\delta \in [0, 1]$ – параметр, характеризующий успешность остеоинтеграции (в первом приближении оценен как произведение квадратов разностей между средними толщинами костных балок вне и в зоне остеоинтегра-

ции и между средними толщинами зоны остеointеграции целевой и фактической). Отметим, что каждая координата отражает свой биологический процесс: β – интенсивность пролиферации и дифференцировки остеобластов и остеоцитов, κ – остеокластов, а δ является результатом процессов синтеза и резорбции ЭЦМ.

Зададим следующие ограничения на фазовые переменные:

$$\begin{cases} \beta_0 \leq \beta \leq \beta_{\max}; \\ \kappa_0 \leq \kappa \leq \kappa_{\max}; \\ 0 \leq \delta \leq 1. \end{cases}$$

Начальное состояние системы соответствует точке $x_0 = (\beta_0, \kappa_0, 0)$ – клеток в зоне остеointеграции минимум, толщина зоны остеointеграции равна нулю.

Элементами вектора управления $u = (u_1, u_2, \dots, u_n)$ будут являться концентрации соответствующих управляющих молекул. При этом каждой из них сопоставлено время активации t_i^0 , причём при $t < t_i^0$ $u_i(t) = 0$, $u_i(t_i^0) = \max_t u_i(t)$, а при $t > t_i^0$ $u_i(t)$ убывает по логарифмическому закону.

Зависимость скорости протекания химических реакций от концентрации какого-либо вещества описывается логистической кривой. В случае с биологическими системами ситуация усложняется тем, что необходимо учитывать концентрации большого количества молекул с различным весом.

$$\begin{cases} \dot{\beta}(t) = \sum_i k_i u_i(t); \\ \dot{\kappa}(t) = \sum_j k_j u_j(t); \\ \dot{\delta}(t) = \sum_l k_l u_l(t). \end{cases} \quad (1)$$

Опишем зависимости между коэффициентами уравнений. Будем рассматривать систему с шестью управлениями, соответствующими концентрациям управляющих молекул TGF- β , BMP-2, VitD3, TNF- α , IL-1 α , PTH. В таблице 2 описано влияние

сигнальных молекул на протекание биологических процессов в исследуемой системе.

Таблица 2. Взаимное влияние управлений на скорость протекания связанных биологических процессов

Связанная фазовая переменная и направление влияния	$\beta +$	$\beta + \delta +$	$\delta +$	$\delta - \kappa +$	$\delta -$	$\delta -$
Управление	$u_1(t)$	$u_2(t)$	$u_3(t)$	$u_4(t)$	$u_5(t)$	$u_6(t)$
Сигнальная молекула	TGF- β	BMP-2	VitD3	TNF- α	IL-1 α	PTH
	зависит от					
TGF- β	влияет на	+				
BMP-2						
VitD3		+				--
TNF- α		++	--		+++	
IL-1 α				+++		++
PTH			-			

Присутствие в зоне остеointеграции сигнальной молекулы X может оказывать влияние на интенсивность протекания процесса, запускаемого сигнальной молекулой Y. При этом коэффициент влияния X на Y, характеризующий рост или снижение количества результирующих молекул соответствующего процесса в зависимости от концентрации X обычно лежит в диапазонах [1,5; 3,0] (для + / -), [3,0; 10] (для ++ / --), [10; 30] (для +++ / ---).

С учётом таблицы 2 система (1) принимает следующий вид:

$$\begin{cases} \dot{\beta}(t) = k_1(u_4)u_1(t) + k_2(u_1, u_3, u_4)u_2(t); \\ \dot{\kappa}(t) = k_4(u_5)u_4(t); \\ \dot{\delta}(t) = k_3(u_6)u_3(t) + k_5(u_4)u_5(t) + k_6(u_3, u_5)u_6(t) \end{cases} \quad (2)$$

Следующим этапом исследования должно стать построение имитационной модели на основе данных реальных исследований процессов остеointеграции и ремоделирования костной ткани. В случае успешного решения прямой задачи появится

возможность сформулировать и решить задачу управления. Решение такой обратной задачи даст ответ на вопрос о том, какое количество факторов роста нужно внести в зону имплантации, когда и в какой последовательности их активировать для минимизации времени завершения этого сложного процесса.

4. Заключение

В настоящей работе предпринята попытка найти подход к преодолению существующего разрыва в понимании биологического процесса приживления чужеродного материала (имплантата) к живой ткани (кости) с целью их последующего долговременного функционирования в организме. совместного выполнения упомянутого разрыва. Этот процесс хорошо изучен на молекулярном уровне и как целостный результат. Авторами предложена модель биологической системы «имплантат-кость», для построения которой применён подход, характерный для моделирования сложных открытых систем в биокибернетике. В итоге модель может частично объяснить участие основных сигнальных молекул в рассматриваемом процессе, что открывает путь к разработке нового поколения имплантатов, комбинирующих управляющие воздействия с различными, заранее заданными и контролируемыми свойствами.

Литература

1. ЗАЙЦЕВ В. В., КАРЯГИНА А. С., ЛУНИН В. Г. *Костные морфогенетические белки (ВМР): общая характеристика, перспективы клинического применения в травматологии и ортопедии* // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2009. – № 4. – С. 79–84.
2. КАЛИТА В. И., МАЛАНИН Д. А., МАМАЕВА В. А. И ДР. *Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии* // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 4. – С. 17–22.

3. НОВИКОВ Д. А. *Кибернетика: Навигатор. История кибернетики, современное состояние, перспективы развития.* – М.: ЛЕНАНД, 2015. – 160 с.
4. BARBOZA E. P., CAULA A. L., SOUZA R. O., ET AL. *Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in an absorbable collagen sponge with space-providing biomaterials on the augmentation of chronic alveolar ridge defects* // J. Periodontol. – 2004. – Vol. 75. – P. 702–708.
5. BESSA P. C., CASAL M., REIS R. L. *Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from the laboratory to the clinic, part I (basic concepts)* // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2008. – № 2. – P. 1–13.
6. CHANG P.-C., LANG N. P., GIANNOBILE W. V. *Evaluation of functional dynamics during osseointegration and regeneration associated with oral implants: a review* // Clin. Oral Implants Res. – 2010. – Vol. 21, № 1. – P. 1–12.
7. DUNN C. A., JIN Q., TABA M., ET AL. *BMP gene delivery for alveolar bone engineering at dental implant defects* // Molecular Therapy. – 2005. – Vol. 11. – P. 294–299.
8. ELANGO VAN S., D'MELLO S. R., HONG L., ET AL. *The enhancement of bone regeneration by gene activated matrix encoding for platelet derived growth factor* // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 737–747.
9. FELLER L., CHANDRAN R., KHAMMISSA R. A., ET. AL. *Osseointegration: biological events in relation to characteristics of the implant surface* // SADJ. – 2014. – Vol. 69, № 3. – P. 112–117.
10. GIUSTINA A., MAZZIOTTI G., CANALIS E. *Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton* // Endocr. Rev. – 2008. – Vol. 29. – P. 535–559.
11. HAÏAT G. WANG H. L., BRUNSKI J. *Effects of biomechanical properties of the bone-implant interface on dental implant stability: from in silico approaches to the patient's mouth* // Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2014. – № 16. – P. 187–213.
12. HAK D. J., MAKINO T., NIIKURA T. *Recombinant human BMP-7 effectively prevents non-union in both young and old rats* // Journal of Orthopaedic Research. – 2006. – Vol. 24. – P. 11–20.

13. HOLLINGER J. O., HART C. E., HIRSCH S. N., ET AL. *Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications* // J. Bone Joint Surg. Amer. – 2008. – Vol. 90, Suppl. 1. – P. 48–54.
14. HUANG Y. C., KAIGLER D., RICE K. G., ET AL. *Combined angiogenic and osteogenic factor delivery enhances bone marrow stromal cell-driven bone regeneration* // Journal of Bone and Mineral Research. – 2005. – Vol. 20. – P. 848–857.
15. LAURENCIN C. T., ASHE K. M., HENRY N., ET AL. *Delivery of small molecules for bone regenerative engineering: pre-clinical studies and potential clinical applications* // Drug Discov Today. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 794–800.
16. NISHIMURA I. *Genetic networks in osseointegration* // J Dent Res. – 2013. – Vol. 92, Suppl. 12. – P. 109–118.
17. PATEL Z. S., YOUNG S., TABATA Y., ET AL. *Dual delivery of an angiogenic and an osteogenic growth factor for bone regeneration in a critical size defect model* // Bone. – 2008. – Vol. 43. – P. 931–940.
18. RAMSEIER C. A., ABRAMSON Z. R., JIN Q., ET AL. *Gene therapeutics for periodontal regenerative medicine* // Dent. Clin. North Amer. – 2006. – Vol. 50. – P. 245–263.
19. STANFORD C. M. *Surface modification of biomedical and dental implants and the processes of inflammation, wound healing and bone formation* // Int. J. Mol. Sci. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 354–369.
20. TONETTI M., PALMER R., ET AL. *Clinical research in implant dentistry: study design, reporting and outcome measurements. Consensus report of Working Group 2 of the VIII European Workshop on Periodontology* // J. Clin. Periodontol. – 2012. – Vol. 39, Suppl. 12. – P. 73–80.

INTERACTIONS STRUCTURE STUDY IN THE “BONE – IMPLANT” SYSTEM

Alexander Shiroky, Volgograd State University, Volgograd, PhD, assistant professor (mhwide@hotmail.com).

Angelina Zekii, First Moscow State Medical University, MD, assistant professor (angelinaolegovna@gmail.com).

Abstract: The article describes titan implant osseointegration in tissue engineering system “bone - implant” within approaches of systems biology and biocybernetics. The proposed model connects specific signal molecules involved in the osseointegration. It formalizes boundary conditions and objective functions

Keywords: biological system modeling, impulse control, tissue engineering systems, dental implantation, osseointegration

Статья представлена к публикации
членом редакционной коллегии ...заполняется редактором...

Поступила в редакцию ...заполняется редактором...
Опубликована ...заполняется редактором...