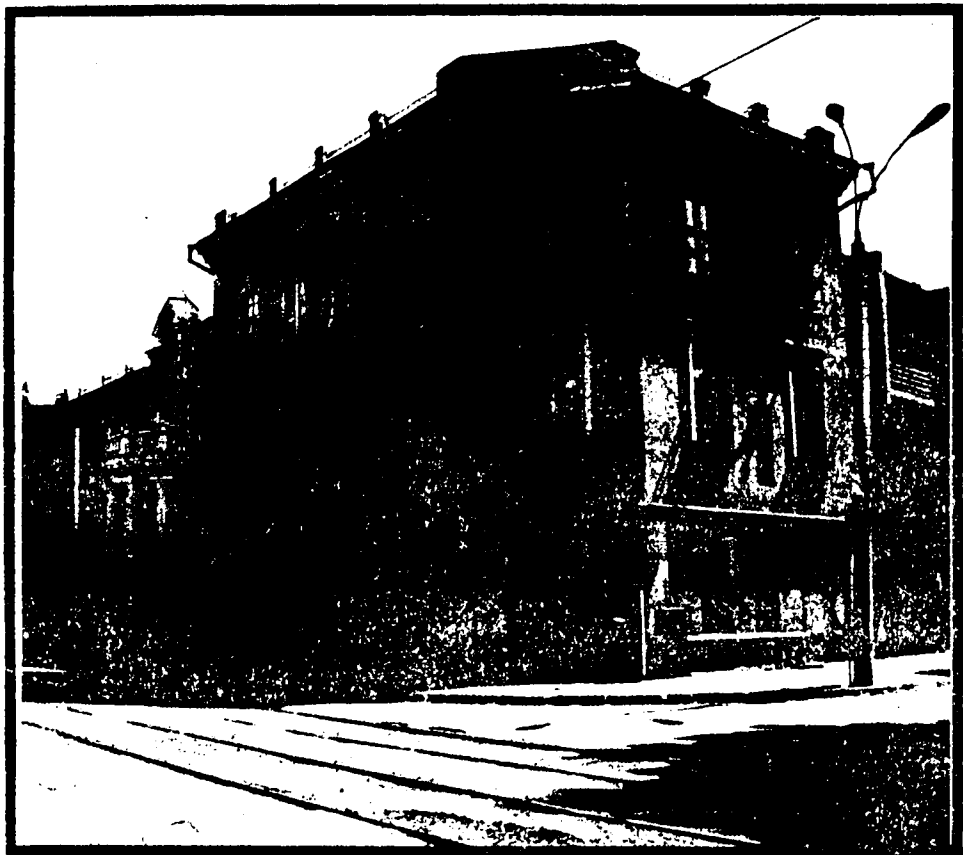


# ТРОВАМОТОМОГЛЯ НОРТОПЕДЛЯРОССИИ



4'95



*«Иркутск... если  
можно  
пронизать  
нашими взорами  
в будущее, он  
по положению  
своему  
определен быть  
главою сильных  
и обширных  
областей»...*

# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



## ЭТАПЫ И СТАДИИ ПРОЦЕССА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДИНАМИЧЕСКОГО РАВНОВЕСИЯ В ОРГАНИЗМЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ЦЕЛОСТНОСТИ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ (экспериментально-теоретическое исследование)

А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. В. Суханов

Российский НИИТО им. Р. Р. Вредена, директор — профессор, засл. деятель науки РФ Н. В. Корнилов

Анализ литературы последних 20 лет показал, что значительное число работ посвящено влиянию на репарацию костной ткани различных экзогенных факторов, в том числе хирургических, физических, химических, фармакологических и др. [15, 16, 36, 37, 39, 41, 43]. Большое внимание уделяется также изучению тканеобразования в области травмы [38, 44, 49] и роли эндогенных регуляторов [46]. По-видимому, это связано с попытками найти методы управления репаративной регенерацией кости, существенно сокращающие длительность процесса [40, 42, 47]. Однако данная проблема далека от решения. В нашей работе причины этого анализируются с позиции теории систем, рассматривающей динамическое взаимодействие внутри них со многими переменными. В определенных условиях открытая система достигает состояния подвижного равновесия, при котором ее структура остается постоянной, но в отличие от обычного равновесия это постоянство сохраняется в процессе непрерывного обмена с колебанием величины каждого из параметров вокруг одного уровня [8].

Повреждение костей нарушает динамическое равновесие. В области травмы динамика его восстановления характеризуется последовательным, многостадийным процессом тканеобразования, в результате которого вновь обретается структурная и анатомическая целостность кости [34, 48]. Причем, пока в зоне повреждения продолжается развитие процессов репарации, в организме не может наступить динамическое равновесие (выздоровление). Это положение основывается на правиле «вето» [35], согласно которому равновесное состояние в системе устанавливается при его восстановлении в каждой из подсистем.

Существующие классификации разделяют процесс репарации кости на стадии на основе динамики местных изменений (табл.). Общая реакция организма авторами этих работ не учитывается.

Основываясь на современных представлениях системного анализа, можно утверждать, что при разработке подобной классификации необходимо в равной степени принимать во внимание не только местные, но и общие изменения, происходящие в организме. В подтверждение этого мнения при-

Стадии репаративной регенерации кости (по данным литературы)

Авторы	Принцип деления на стадии	Методы исследования	Кол-во стадий
Зайченко И. А. [12]	Местные изменения	Гистологические, рентгенологические	6
Ахо А. Я. [6]	Местные изменения	Гистологические	6
Слуцкий А. И. [30]	Местные изменения	Биохимические	3
Корж А. А. и соавт. [17]	Местные изменения	Гистологические	4
Виноградова Т. П., Лаврицева Г. И. [9]	Местные изменения	Биохимические	4
White et al. [50]	Местные изменения	Биомеханические	4
Торбенко В. П., Касавина Б. С. [33]	Местные изменения	Биохимические	4
McKibbin [45]	Местные изменения	Гистологические	4
Ролевич И. Б. [28]	Местные изменения	Биохимические	5
Brandeisky et al. [37]	Местные изменения	Рентгенологические, биохимические, гистологические	6

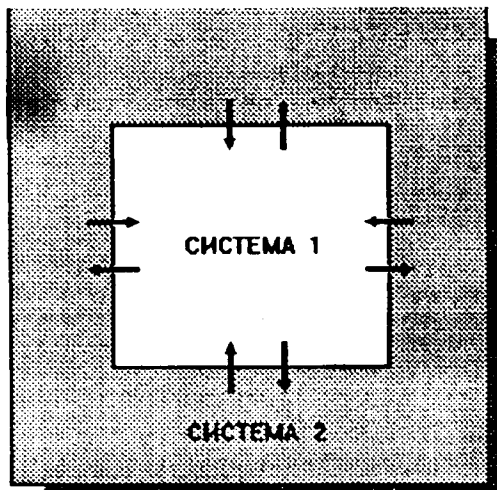


Рис. 1.

Взаимодействия «общего» и «местного» в организме. Обозначения;  $\leftrightarrow$  — информационные потоки;  $\square$  — локальный члг повреждения (система 1);  $\blacksquare$  — организм в целом (система 2 — окружающая среда для системы 1).

ведем опубликованные нами ранее данные о том, что часть возможных послеоперационных осложнений не связана с областью операционной раны [1], а вызвана относительной или абсолютной недостаточностью механизмов общей компенсации.

При анализе причинно-следственных связей «общего» и «местного» для упрощения мы рассматриваем элемент биосистемы, подвергшийся патологическому воздействию, как некое относительно автономное образование — система 1, а все остальные элементы объединяем как внешнюю по отношению к нему среду — система 2 (рис. 1). На время переходного периода (от момента травмы до полного структурно-морфологического восстановления целостности кости) будем представлять их как две информационно-связанные системы.

Первичная информация, поступившая из системы 1 в момент экстремального воздействия, вызывает адапционную перестройку в системе 2. В результате появляются сигналы, которые, влияя на генетический аппарат элементов системы 1, приводят к раскрытию локусов, детерминирующих процесс репаративной регенерации в области пов-

### Первый этап

Первый этап характеризуется нарушением генетически обусловленного межорганный баланса взаимоотношений. По нашему мнению, это связано с тем, что фактическое количество органов увеличивается соответственно числу образовавшихся жизнеспособных костных отломков. С определенной степенью приближения каждый из них можно рассматривать как образование, которому свойственны некоторые характеристики органов. При формировании ложного сустава он и костные отломки становятся органами с высокой степенью функциональной недостаточности. Подобное заключение делается на основании того,

реждения. Это влечет за собой изменение информации, идущей из системы 1 в систему 2, что определяет дальнейшую адапционную перестройку последней. В ходе нее новые сигналы отправляются уже в обратном направлении, сказываясь на течении местных процессов. Образуется замкнутый круг взаимоотношений «местного» и «общего» по принципу обратной связи. Ее характер (положительный или отрицательный) в каждый конкретный момент времени определяется соотношением между активирующими и ингибирующими механизмами как внутри каждой из систем, так и между ними.

По-видимому, информационное воздействие сигналов на элементы системы 2 приводит к активации в них той части генетической программы, которая реализует влияние каждого элемента (соответственно его функциональным особенностям) на репаративную регенерацию, и в результате происходит синхронизация сопряженности их функционирования. По определению Ф. З. Мерсона [24] образуется «структурный след адаптации» и появляется новая подсистема, названная П. К. Анохиным [5] «функциональной системой». Мы считаем, что в области травмы формируется новый осциллятор, который целесообразно назвать «водителем ритма реализации генетической программы переходного периода».

Клиническими вариантами исхода репаративной регенерации кости являются восстановление ее целостности, замедленная консолидация и несращение отломков, ложный сустав [7]. При несращении отломков и замедленной консолидации (оба эти понятия клинические и определяются сроками, прошедшими от момента травмы) процесс репарации протекает крайне медленно. Можно считать, что динамическое равновесие восстановилось, но оно нестабильное и поэтому заканчивается или консолидацией или формированием ложного сустава. В зависимости от особенностей течения репаративного процесса условия для его достижения возникают дважды, отсюда процесс репаративной регенерации можно разделить на два этапа. Первый начинается с момента травмы и завершается или формированием костной мозоли, которая объединяет отломки в единый орган, или несращением перелома (замедленной консолидацией), или образованием ложного сустава. Следующий за этим второй этап заканчивается восстановлением структурно-функциональной целостности кости. Рассмотрим более детально, какие же процессы протекают на каждом этапе.

Эти структуры обладают функциональной и морфологической специфичностью и являются дискретным звеном организма [22]. Согласно закону перемежающейся активности [20, 21], выраженность метаболических процессов между различными участками любого органа смещена во времени и пространстве. Это обусловлено особенностями внутриорганный регуляции функций. После повреждения кости имеющаяся согласованность нарушается. Происходит новая синхронизация обменных процессов внутри каждого жизнеспособного отломка. Развитие репаративных процессов на этом этапе

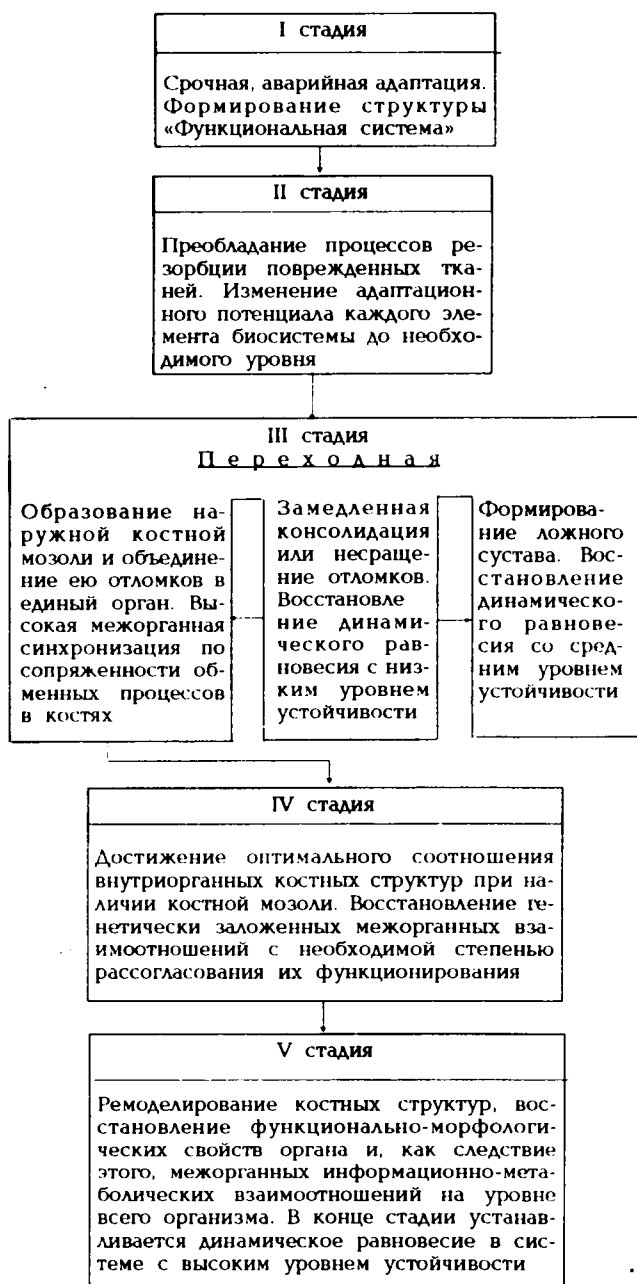


Рис. 2.

Схема стадий репаративной регенерации.

способствует объединению костных фрагментов в единый комплекс. Однако тканевые структуры, за счет которых это происходит (фиброзные, хрящевые и костные) в связи с иной микроструктурой, а также особенностями метаболизма, и имеющиеся между отломками некротизированные участки костной ткани не позволяют восстановиться внутренним общеорганизмным регуляторным механизмам, которые синхронизируют метаболические процессы и поэтому превращают отломки снова в единый орган. По нашему мнению, первый этап на основании динамики изменений, наблюдаемых как в области травмы, так и во всем

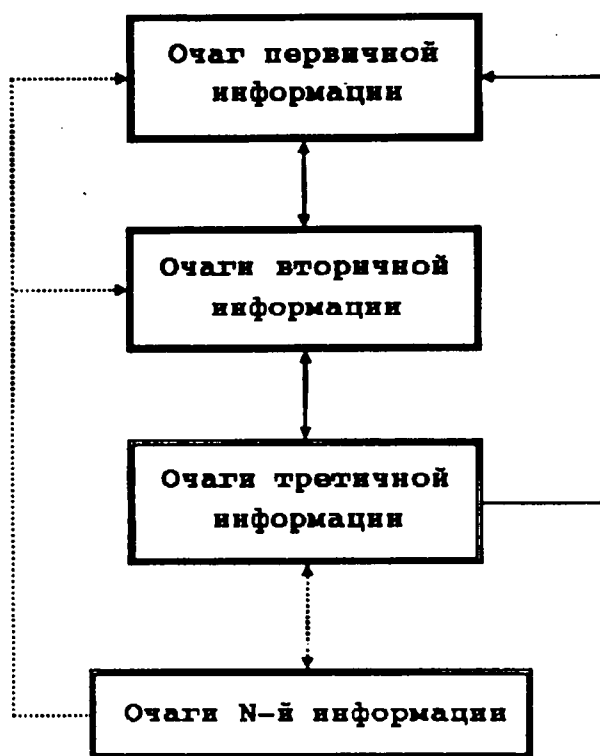


Рис. 3.

Процесс формирования функциональной системы.

организме, можно разделить на три стадии (рис. 2).

*Первая стадия* (срочная — аварийная адаптация, формирование структуры «функциональной системы»). Травма приводит к локальному разрушению тканей. Происходит резкое увеличение выделения из очага повреждения материальных носителей информации (метаболитов, нервных импульсов, продуктов распада тканей и т. д.). Вследствие этого в биосистеме нарушается информационное равновесие. Рассмотрим процесс формирования «функциональной системы». Определим зону повреждения как очаг первичной информации (рис. 3). Поступающие отсюда материальные носители информации накапливаются там, где расположены рецепторы, способные избирательно выделять различные типы сигналов из общего потока (биологическая фильтрация). Классическим примером может служить рецепция антигенов иммунокомпетентными клетками. Для ряда подсистем объем поступившей из первичного очага информации оказывается достаточным для того, чтобы вызвать изменение активности их функционирования, и следовательно, формируемого этими подсистемами информационного потока (определим их как очаги вторичной информации). Другие подсистемы при этом продолжают функционировать с прежней активностью в связи с тем, что у них отсутствуют рецепторы для приема сигналов из первичного очага. Сигналы от очагов вторичной информации, с одной стороны, уравнивают (по принципу обратной связи) те, что выделяются из первичного

очага, а с другой, способствуют появлению третичных очагов (область, способная воспринять сигналы, поступающие только из вторичного очага). Они, в свою очередь, поставляют сигналы, с одной стороны, уравнивающие информацию, идущую из первичного и вторичных очагов, а с другой, приводят к образованию очагов следующего уровня. Формируется цепная реакция внутри биосистемы. Можно предположить, что уровни адаптации, о которых пишет В. Н. Мельников [25], характеризуют длину этой цепочки. Другими словами, чем слабее воздействие, тем раньше наступит равновесие информационных потоков, и, следовательно, меньшее количество элементов биосистемы изменит активность своего функционирования.

На данной стадии требования к отдельным элементам организма резко возрастают, хотя их адаптационный потенциал не соответствует увеличивающейся нагрузке. В это время высок риск самых тяжелых осложнений (шок, смерть). По данным Ф. З. Меерсона [24], перестройка метаболизма происходит на фоне мобилизации функционального резерва и протекает на пределе физиологических возможностей. Расход АТФ превосходит ее синтез. Автор определяет эту стадию как аварийную.

*Вторая стадия* — преобладают процессы резорбции поврежденных тканей, происходит изменение до необходимого уровня адаптационного потенциала каждого элемента биосистемы. Если на первой стадии путем активации генетической программы в каждом из элементов организма формируется «функциональная система», обуславливающая специфику их деятельности, то на второй — обеспечивается необходимый уровень их активности. Таким образом, достигается соответствие между требованиями, предъявляемыми к элементам организма, и их адаптационным потенциалом.

В основе изменений, происходящих на этой стадии, лежит не только увеличение выделения материальных носителей информации из очага повреждения в связи с резорбцией поврежденных тканей, но и то, что эта информация существенно модифицирована за счет действия различных ферментных систем. Происходит восстановление информационного равновесия между отдельными структурами организма с необходимым уровнем рассогласования, который, как пишет С. И. Степанова [31], нужен для сохранения высокого адаптационного потенциала, т. е. для развития биосистемы в соответствующем направлении, определяемом ее параметрами.

Информационное равновесие устанавливается не только путем изменения активности функционирования различных структур организма, но и (параллельно) за счет снижения интенсивности воздействия материальных носителей информации на воспринимающие их структуры. Подобный эффект, по-видимому, достигается тремя основными путями. Первый — ограничение очага повреждения вследствие спазма сосудов, образования инфилтративного вала, отека тканей и т. д. [12, 17, 32]. Второй — усиленное удаление из организма продуктов распада тканей. На увеличение выведения их с мочой указывают А. М. Герасимов и Л. Н. Фурцева [10]. Авторы отметили, что в

это время происходит усиление выделения гексоз гликопептидов, оксипролина, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов, 3-метилгистидина, креатинина и т. д. Одновременно ферментные системы лейкоцитов, макрофагов и других клеток изменяют структуру органического вещества, выделяющегося из области травмы, что, по мнению М. И. Сетрова [29], приводит к изменению как характера сигнала, так и его силы. Третий путь — снижение чувствительности к действию сигналов за счет активации тормозных систем, например ГАМКэргической, опиатной и т. д. [4, 13, 27]. Активацию ГАМКэргической системы в этот период у крыс с полitraumой мы установили в проведенных ранее исследованиях [2, 14].

*Третья стадия* — переходная (формирование костной мозоли, которая объединяет отломки в единый орган; высокая межорганный синхронизация обменных процессов в костях; при определенных условиях течение процесса может быть направлено в сторону формирования ложного сустава; возможен промежуточный вариант — замедленная консолидация или несращение отломков). На этой стадии наблюдается постепенное восстановление целостности кости (органа) костной (однотипной) тканью. По мере нарастания массы костной ткани, соединяющей отломки, внутриорганный метаболизм постепенно синхронизируется. Это происходит на фоне высокой сопряженности изменений на межорганный уровень в костном аппарате. По-видимому, межорганный синхронизация ритмических процессов и ее степень при стрессе, о которой пишет С. И. Степанова [31], различны на разных стадиях процесса восстановления динамического равновесия. Наши экспериментальные исследования подтверждают этот факт.

У 174 белых беспородных крыс-самцов (масса 180—220 г) до и после остеотомии правого бедра и у 88 интактных животных оценивали обмен фосфатов в минеральном матриксе бедренных, большеберцовых и плечевых костей по их содержанию и относительной удельной радиоактивности с использованием двухзамещенного фосфата, меченного  $^{32}\text{P}$ . Содержание фосфатов определяли по методу Фиске и Себерроу [26], скорость их обмена — по величине относительной удельной радиоактивности [18]. Животных выводили из опыта ежедневно по скользящему графику в течение двух месяцев после травмы. Временные ряды первичных данных сглаживали кубическими сплайнами по методу наименьших квадратов [11]. В результате получены статистические математические модели динамики этих параметров.

Установлено, что в минеральном матриксе интактных длинных трубчатых костей у крыс с момента травмы до 12-х суток наблюдается наибольшая рассогласованность обменных процессов (рис. 4). С 12-х по 17-е сутки происходит перестройка минерального метаболизма, приводящая к наибольшей синхронизации изменений (до 30-х суток). Таким образом, максимальная рассогласованность параметров обмена фосфатов выявлена на первой и второй стадиях, минимальная — на третьей.

Рентгенологически с 17-х—21-х суток наблюдается обывествление эндостальной и периостальной мо-

золи, на 22-е появляются начальные признаки формирования первичной костной ткани, а с 23-х по 30-е происходит перестройка обызвествленной фиброзно-хрящевой мозоли в костную. На 31-е сутки линия перелома не просматривается, старый кортикальный слой истончен, костномозговой канал расширен, особенно в области дистального отломка. Гистологическая картина к 30-м суткам характеризуется исчезновением зоны некротизированной кости. На основании полученных экспериментальных данных об особенностях развития местных и общих реакций организма при нарушении целостности кости можно заключить, что третья стадия заканчивается в момент исчезновения линии перелома на рентгенограмме [3]. При несращении перелома или формировании ложного сустава развитие программы репаративной регенерации прекращается. В результате

### Второй этап

На этом этапе в поврежденной кости происходит постепенное формирование оптимального соотношения внутриорганных костных структур при наличии объединяющей отломки костной мозоли, а затем ремоделирование костной ткани и восстановление органа с требуемыми функционально-морфологическими характеристиками. В результате перестройки костной ткани восстанавливаются информационно-метаболические взаимоотношения различных компонентов кости соответственно ее структуре и функции и происходит возврат к генетически заложенному варианту межорганных отношений. Второй этап на основании изменений, наблюдаемых как в области травмы, так и во всем организме, по нашему мнению, можно разделить на две стадии, завершающие три предыдущие.

*Четвертая стадия* — синхронизация функционирования компонентов кости и межорганный синхронизация обмена при наличии костной мозоли с новой степенью рассогласования. Как уже отмечалось выше, отломки поначалу существуют самостоятельно и поэтому нарастание массы костной мозоли определяется особенностями обменных процессов в каждом из них. После их объединения костную ткань в единое целое внутри органа возникают новые регуляторно-метаболические взаимоотношения составляющих его элементов. В результате костная мозоль перестраивается. Как видно из рис. 4, на этой стадии (с 31-х по 39-е сутки) также увеличивается межорганный рассогласованность минерального обмена. Происходит, с одной стороны, восстановление внутриорганных механизмов регуляции метаболических процессов в кости как в едином органе, включающем костную мозоль, с другой — изменение степени рассогласованности межорганных обменных процессов в костях. Наблюдаемые изменения определяются пространственно-временной организацией биосистемы и подчиняются закону перемежающейся активности [20, 21].

*Пятая стадия* — ремоделирование и восстановление функционально-морфологических свойств кости с обычными межорганными взаимоотношениями и как следствие этого стабилизация силы и спектра потока информации из органа; восстановление в организме динамического равновесия

объем и спектр поступающих из области повреждения метаболитов и различных регуляторов стабилизируются, соответственно стабилизируется и влияние материальных носителей информации на рецепторные структуры элементов биосистемы. В организме восстанавливается динамическое равновесие. При этом, по-видимому, возникают иные межорганные взаимоотношения, так как формируются дополнительные органы (кости, суставы с выраженной функциональной недостаточностью и особенностями метаболических процессов в каждом из них). Устойчивость подобной биосистемы, несомненно, существенно ниже, так как нарушаются генетически заложенные межорганные взаимоотношения. Этой проблеме практически не уделяется должного внимания ни в нашей стране, ни за рубежом.

с высокой степенью устойчивости. Продолжающаяся перестройка направлена на воссоздание единства структуры и функции поврежденной кости. Устанавливаются обычные межорганные взаимоотношения в организме в целом. Таким образом, на основании данных литературы и собственных экспериментальных исследований нами предложена новая классификация динамики восстановления целостности поврежденных костей. При этом, исходя из теории систем, необходимо подчеркнуть, что длительность каждого этапа согласно принципу эквивиальности, сформулированному А. Берталанфи [8], определяется исключительно параметрами биосистемы и не зависит от времени, прошедшего с момента травмы, и исходных условий. Лечебные мероприятия (в первую очередь операция) являются новым внешним воздействием и приводят к сдвигу динамического равновесия. С этого момента начинается новый отсчет времени выхода биосистемы на

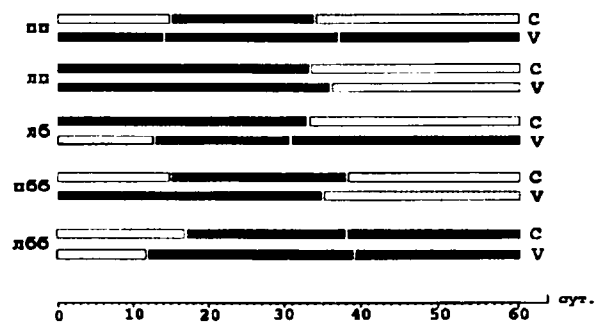


Рис. 4.

Характер изменения трендов обмена фосфатов минерального матрикса длинных трубчатых костей при изолированном переломе правой бедренной кости. Обозначения: [ ] — снижение; [ ] — не изменяется; [ ] — увеличение; С — содержание фосфатов; V — скорость обмена фосфатов; пп — правая плечевая кость; лп — левая плечевая кость; лб — правая бедренная кость; лб — левая бедренная кость; пбб — правая большеберцовая кость; лбб — левая большеберцовая кость.

состояние динамического равновесия. Длительность процесса будет определяться параметрами системы. Следовательно, нельзя «изменить ско-

рость» восстановления целостности костей, хотя, по мнению ряда исследователей [19, 23, 40], этот вопрос может быть решен положительно.

## Литература

1. Аврунин А. С., Абелева Г. М. Осложнения при плановых операциях (хирургической агрессии) // Вестн. хирург. — 1991. — № 6. — С. 108—111.
2. Аврунин А. С., Андреев Б. В., Макарова Е. П. Обмен ГАМК, болевая чувствительность и функциональное состояние животных в различные сроки после травмы // Вестн. хирург. — 1988. — № 7. — С. 153.
3. Аврунин А. С. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. М. Смирнов и др. // Травматол. ортопед. России. — 1994. — № 2, — С. 111—121.
4. Андреев Б. В. ГАМК-эргические механизмы в деятельности антиноцицептивных систем мозга // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. — Л., 1984. — С. 89—97.
5. Анохин П. К. Теория функциональных систем // Успехи физиол. наук. — 1970. — № 1. — С. 19—54.
6. Ахо А. Я. Электронномикроскопическое и гистологическое изучение заживления переломов у молодых и старых крыс // Механизмы регенерации костной ткани. — М., 1972. — С. 52—85.
7. Белоусов В. Д., Чобану А. А., Чобану Ф. И. Консервативное лечение локтевых суставов длинных трубчатых костей. — Кишинев, 1990. — 228 с.
8. Бергаланфи Л. Общая теория систем — критический обзор // Исследования по общей теории систем. — М., 1969. — С. 4—49.
9. Виноградова Т. П., Лаврищева Г. И. Регенерация и пересадка костей. — М., 1974. — 247 с.
10. Герасимов А. М., Фурцева Л. Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. — М., 1986. — 234 с.
11. Де Бор. Практическое руководство по сплайнам. — М., 1985. — 303 с.
12. Зайченко И. Л. Элементы к построению управлением регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей. — Львов, 1958. — 250 с.
13. Игнатов Ю. Д. Гетерогенность опиатных рецепторов мозга и свойства их лигандов // Нейрофармакологическая регуляция болевой чувствительности. — Л., 1984. — С. 9—34.
14. Игнатов Ю. Д., Андреев Б. В., Макарова Е. П., Аврунин А. С. Влияние болевого воздействия, вызванного политармовой, на обмен  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и функциональное состояние животных // Патол. физиол. и эксп. терап. — 1989. — № 1. — С. 11—14.
15. Ковешников В. Г., Пикалюк В. С. Проллиферативные процессы в скелете белых крыс при экспериментальном введении дипала и антиоксидантной терапии токоферолом // Морфология. — 1993. — № 3. — С. 34—38.
16. Ковешников В. Г., Федонюк Я. И., Романюк А. Н. Сравнительный морфометрический анализ реакции костей крыс на дегидратацию и ожоговую травму // Арх. анат., гистол., морфол. — 1989. — № 7. — С. 47—50.
17. Корж А. А., Белоус А. М., Панков Е. Я. Репаративная регенерация кости. — М., 1972. — 232 с.
18. Красовская Г. П. Динамика отложения минеральных фосфатных солей в костную ткань в процессе приживления костного трансплантата // Булл. эксп. биол. и мед. — 1955. — № 11. — С. 37—40.
19. Крутько Н. Ф. Нейро-эндокринная регуляция репаративной регенерации костной ткани: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. 1969. — 49 с.
20. Крыжановский Г. Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. — М., 1973. — С. 20—34.
21. Крыжановский Г. Н. Расстройство нервной регуляции // Патология нервной регуляции функций. — М., 1987. — С. 5—42.
22. Куприянов В. В. БМЭ. — Т. 17.—М., 1978. — С. 1118—1119.
23. Малова Н. Г. Влияние гипотермии в различных температурных режимах на морфогенез регенерата кости: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук, 1988. — 35 с.
24. Меерсон Ф. З. Физиология адаптационных процессов / Руководство по физиологии. — М., 1986. — 638 с.
25. Мельников В. Н. Адаптация как многоуровневый процесс // Адаптация и адаптогены. — Владивосток, 1977. — С. 21—27.
26. Предтеченский В. Е. Руководство по клиническим лабораторным исследованиям — М.: Медицина, 1964. — 580 с.
27. Пшеничникова М. Г. Роль опиоидных пептидов в реакции организма на стресс // Патол. физиол. и эксп. терап. — 1987. — Вып. 3. — С. 85—90.
28. Ролевич И. Б. Влияние перелома кости на биохимические процессы в костной ткани // Ортопед. травматол. — 1979. — № 9. — С. 47—52.
29. Сетров М. И. Информационные процессы в биологических системах. — Л., 1975. — 155 с.
30. Слущкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной костной ткани. — Л., 1969. — 375 с.
31. Степанова С. И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. — М., 1986. — 239 с.
32. Струков А. И., Серов В. В., Саркисов Д. С. Общая патология человека. — М., 1982. — 656 с.
33. Торбенко В. П., Касавина Б. С. Функциональная биохимия костной ткани. — М., 1977. — 272 с.
34. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань // Гистология. — Т. 3. — М., 1983. — С. 19—131.
35. Эшби У. Р. Конструкция мозга. — М., 1962. — 398 с.
36. Beljan R., Hellewell B. The effect of chronic heparin administration on the mineralization of an experimental osseous defect // Clin. Orthop. — 1977. — N 125. — P. 205—207.
37. Brandeisky J., Sheraan M., Lenet M. Compression: is it necessary for bone healing? // J. Foot Surg. — 1989. — V. 28, N 5. — P. 425—428.
38. Brighton C., Hant R. Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus // J. Bone Jt Surgery. — 1991. — V. 73-A, N 6. — P. 832—847.
39. Connolly F., Hahn H., Davy D. Fracture healing in weight-bearing and nonweight-bearing bones // J. Trauma. — 1978. — V. 18, N 11. — P. 766—770.
40. Coutts R. et al. The effect of defayed internal fixation on healing of the osteotomized dog radius / R. Coutts, S. Woo, J. Boyr et al. // Clin. Orthop. — 1982. — N 163. — P. 254—259.
41. Frymoyer J. Fracture healing in rats treated with difenylhydantoin (dilanin) // J. Trauma — 1976. — V. 16, N 5. — P. 368—371.
42. Goodman S. The effects of micromotion and particulate materials on tissue differentiation // Acta Orthop. Scand. — 1994. — V. 65, Suppl. 258. — 65 p.
43. Heitemeyer U., Claes L., Hierholzer G. Significance of postoperative stability for bony reparation of comminuted fractures // Arch. Orthop. Trauma Surgery. — 1990. — V. 109, N 3. — P. 144—149.
44. Krzysztow H., Wlodarski M. Properties and origin of osteoblasts // Clin. Orthop. — 1990. — N 252. — P. 276—293.
45. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones // J. Bone Jt Surgery. — 1978. — V. 60-B, N 2. — P. 150—162.
46. Monah S., Baylink D. Bone growth factors // Clin. Orthop. — 1991. — N 263. — P. 30—48.
47. Northmore-Ball R., Wood M., Meggit B. A biochemical study of the effect of growth hormone in experimental fracture healing // J. Bone Jt Surgery. — 1982. — V. 62-B, N 3. — P. 391—392.
48. Perren S. Physical and biological aspects of fracture healing

## Теоретические и экспериментальные исследования

with special reference to internal fixation // Clin. Orthop. — 1979. — N 138. — P. 175—196.

49. **Vaes G.** Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption // Clin. Orthop. — 1988. — N 231. — P. 239—271.

50. **White A., Pajabi M., Southwick W.** The four biomechanical stages of fracture repair // J. Bone Jt Surgery — 1977. — V. 59-A, N 2. — P. 188—192.

*Поступила в редакцию 4.07.95 г.*