

А В Р У Н И Н

Александр Семенович

**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ
АДАПТАЦИОННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА
НА НАРУШЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ КОСТЕЙ
И ПУТИ ПРЕВЕНТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

(экспериментально-клиническое исследование)

14.00.22 - Травматология и ортопедия

14.00.16 - Патологическая физиология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

С а м а р а

1998 г.

Актуальность исследования. Травмы и заболевания органов опоры и движения занимают второе место среди причин временной нетрудоспособности и третье среди причин инвалидности и смертности. В России ежегодно от несчастных случаев страдают 12 миллионов человек, а на патологию органов движения приходится 13,5% всей заболеваемости. У каждого четвертого пострадавшего травма сопровождается нарушением целостности кости [Корнилов Н. В., Шапиро К.И., 1993; Mooney, 1987].

Оперативное лечение ортопедо-травматологических больных - высокоэффективный и широко используемый метод восстановления нарушенных функций опорно-двигательной системы. Однако операция, не являясь физиологическим воздействием, создает экстремальные условия для организма и первоначально существенно ухудшает состояние здоровья пациента. Одним из негативных последствий хирургического вмешательства являются послеоперационные осложнения. Анализ литературы показал, что в ортопедо-травматологической практике за последнее десятилетие их удельный вес не имеет существенной тенденции к снижению [Аврунин А. С., Абелева Г. М., 1991]. Это свидетельствует об отсутствии качественно новых подходов к лечению, уменьшающих риск возникновения осложнений, путей их профилактики, а также надежных критериев прогнозирования исхода.

Для точного прогноза течения послеоперационного процесса необходимо такое всестороннее обследование пациентов, результаты которого позволили бы определить характер связей между физиологическими системами организма, причем ни одна из них не может быть оставлена без внимания, и все они должны быть полностью учтены [Пахомов Б. Я., Большаков В. И., 1983]. Однако на практике это условие выполнить невозможно. Еще более усложняется решение данной проблемы в связи с тем, что все процессы в организме протескают в колебательном режиме [Степанова С. И., 1986; Комаров Ф. И., 1989], а ритмические колебания активности различных подсистем организма синхронизированы друг с другом [Деряпа Н. Р. и соавт., 1985]. Поэтому характер адаптации биосистемы к внешнему воздействию, в том числе и хирургической агрессии зависит от организации ее пространственно-временной структуры на тот момент [Фурдуй Ф.И. и соавт., 1983; Агаджанян Н.А. и соавт., 1987].

Исходя из вышеизложенного, для снижения риска возникновения осложнений необходимо решить две проблемы:

- изучить хронологию патогенеза адаптационной перестройки организма после нарушения целостности костей и использовать полученные знания для индивидуальной коррекции лечебных мероприятий в послеоперационном и посттравматическом периоде.

- обеспечить повышение адаптационного потенциала пациентов до уровня, при котором корригирующее действие механизмов компенсации будет

адекватно характеру и тяжести оперативного вмешательства.

Для решения первой проблемы требуется провести комплексное хронобиологическое исследование, охватывающее по времени весь срок восстановления целостности поврежденных тканей. Это позволит с одной стороны определить хронобиологические характеристики адаптационного процесса, а с другой - ответить на вопрос возможно ли при однократном исследовании большого количества показателей дать точный индивидуальный прогноз. Для решения второй проблемы наиболее перспективно использовать слабые стрессогенные факторы. Исследования, связанные с их воздействием на организм при различных патологических состояниях, проводились как в клинике, так и в эксперименте. Доказан положительный эффект гипобарической и нормобарической гипоксии, а также пирогенала [Линденбратен В. Д., 1967; Тимошин С. С., 1983; Меерсон Ф. З., 1986, 1993; Караш Ю. М. и соавт. 1988]. Однако их не применяли для повышения адаптационных возможностей организма больных перед плановыми операциями.

Цель: основываясь на результатах экспериментального изучения механизмов адаптационной перестройки в ответ на нарушение целостности костей теоретически обосновать, разработать и апробировать в клинике метод использования слабых стрессогенных факторов для превентивной профилактики послеоперационных осложнений при плановых ортопедических вмешательствах.

Задачи:

1. Разработать информативные экспериментальные модели единичных и множественных остеотомий длинных трубчатых костей.

2. Исследовать в эксперименте обмен фосфатов минерального матрикса в интактных и поврежденных длинных трубчатых костях при изолированных и множественных остеотомиях.

3. Изучить в эксперименте хронобиологическую динамику абсолютной и относительной массы надпочечников, тимуса и селезенки при единичных и множественных остеотомиях длинных трубчатых костей как классических критериев стрессовой реакции.

4. Исследовать в эксперименте биоритмические характеристики принятых в клинической практике критериев энергетического обмена в виде локальной температурной реакции и массы тела у животных с единичными и множественными остеотомиями длинных трубчатых костей.

5. Получить в эксперименте хронобиологическую характеристику репаративной регенерации костной ткани при изолированных и множественных остеотомиях длинных трубчатых костей методом компьютерной рентгенопланиметрии.

6. Теоретически обосновать и апробировать в клинике методики воздействия слабыми стрессогенными факторами (пирогенал и нормобарическая

гипоксия) для подготовки ортопедических больных к плановым оперативным вмешательствам.

Научная новизна и значимость работы. Дана комплексная хронобиологическая характеристика адаптационного процесса при повреждении костей в эксперименте. Исследование динамики рентгенологической картины показало, что сроки восстановления целостности одноименных длинных трубчатых костей после одиночных и множественных остеотомий и разноименных после множественных одинаковы. Установлено, что обмен фосфатов в минеральном матриксе поврежденных и интактных костей, локальная температура кожных покровов, масса тела, относительная и абсолютная массы надпочечников, тимуса, селезенки, площадь костной тени на рентгенограмме колеблются с циркасепптанной периодичностью вокруг трендов, изменение направления которых происходит в сроки, близкие к окончанию или началу этапов репаративной регенерации костной ткани.

Показано, что количество поврежденных костей оказывает существенное влияние на величину и характер динамики параметров пространственно-временной организации ритмически протекающих функций в организме. Выявлено, что при одиночной остеотомии в близлежащей интактной кости в отличие от костей, расположенных дистантно, обмен фосфатов в минеральном матриксе аналогичен метаболизму в данной области. Обнаружена закономерность развития местной реакции, согласно которой вокруг зоны повреждения в интактных тканях биохимические маркеры изменяются аналогично сдвигам, наблюдаемым в патологическом очаге. Эта область названа травматическим полем. Предложено использовать маркеры патологического процесса для определения границ местной реакции.

Теоретически обоснован и апробирован в клинических условиях метод предоперационной подготовки больных слабыми стрессогенными воздействиями, уменьшающий частоту осложнений.

На уровне мировой новизны разработаны метод оценки минерального обмена по данным определения ионного состава биологических жидкостей (А. с. N1529108, СССР, МКИ G 01 N33/48) и метод диагностики нарушения репаративного остеогенеза при переломах костей голени в процессе их сращения (положительное решение по заявке N 5051908 (14) от 06.07.92 Комитета Российской Федерации по патентам и товарным знакам о выдаче патентов).

Практическая ценность. Получены информативные модели одиночных и множественных остеотомий длинных трубчатых костей у крыс с установленными хронобиологическими характеристиками динамики местной и общей реакций организма на операционную травму. Выявлены статистически значимые изменения величины параметров адаптационной перестройки организма в различные сроки после нее, которые можно использовать как базо-

вые при разработке новых методов лечения в эксперименте. Получена комплексная хронобиологическая характеристика патогенеза посттравматического процесса при изолированных и множественных травмах длинных костей.

Опираясь на современные представления системного подхода, разработана методология вероятностного прогноза состояний организма после операционной травмы.

Разработан и апробирован в клинике метод повышения адаптационного потенциала организма слабыми стрессогенными факторами (пирогенал и нормобарическая гипоксия) в процессе подготовки ортопедических больных к плановым хирургическим вмешательствам, что позволило снизить частоту послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования. Метод предоперационной подготовки слабыми стрессогенными воздействиями внедрен в клиниках РосНИИТО им. Р.Р. Вредена. Открыт кабинет адаптационных методов воздействия слабыми стрессогенными факторами, в котором проводится подготовка больных с высоким риском послеоперационных осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Адаптационная перестройка физиологических и патологических процессов в организме при единичных и множественных остеотомиях протекает с циркасептанной или кратной ей периодичностью, а изменение направления трендов варьирующих параметров хронологически близко окончанию или началу этапов репаративной регенерации костной ткани.

2. Адаптация организма к изолированным и множественным нарушениям целостности костей имеет не только этапную, но и внутриэтапную периодичность, длительность циклов которой соответствует параметрам циркасептанной волн.

3. Обмен фосфатов минерального матрикса является маркером репаративной регенерации и может служить критерием при определении границ распространения местной реакции в интактной костной ткани.

4. Одним из наиболее перспективных путей снижения частоты послеоперационных осложнений является предоперационная тренировка слабыми стрессогенными факторами, распространяющими свое воздействие на механизмы, обеспечивающие восстановление нарушенных функций.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на заседаниях Ленинградского научного общества травматологов-ортопедов (18.02.87; 28.12.88; 13.03.91; 06.12.95), заседании лаборатории эндокринологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (04.05.87), международном симпозиуме «Технологическая минералогия» (г. Ленинград, 12.10.87), заседании комиссии по биоминералогии Всесоюзного минералогического общества АН СССР. Федоровской сессии (г. Ленинград, 18-20.05.87), Актвом дне ЛНИИТО им. Р.Р.

Вредена (16.12.88; 18.12.92), 1-ой республиканской конференции (Выездная сессия Всесоюзного минералогического общества АН СССР и Украинского минералогического общества АН УССР) по биоминералогии, посвященной 125-летию акад. В.И.Вернадского (05-10. 06.88), Ученом Совете ЛНИИТО им. Р.Р. Вредена (22.12.89), 1-ой межгосударственной конференции «Био-минералогия-92» (12-14.05.92 г. Луцк), советско-американской конференции травматологов-ортопедов в РосНИИТО им. Р.Р. Вредена (15.09.94), Всероссийской научно-практической конференции (г. Йошкар-Ола, 7-8.09.94), выездной сессии Ученого совета (г. Тихвин, 20.01.95), Республиканской научно-практической конференции по актуальным проблемам травматологии и ортопедии (г. Москва, 23-26.05.95), Юбилейной научной сессии СарНИИТО (г. Саратов, 13.12.95), VI съезде травматологов и ортопедов России (г. Нижний Новгород, 9-12.09.97).

Публикации и внедрение. По материалам исследований опубликовано 46 работ, оформлено 2 отчета по законченным НИР, изданы методические рекомендации, получены авторское свидетельство и положительное решение о выдаче патента, метод использования слабых стрессогенных факторов при подготовке к плановым операциям внедрен в клинике РосНИИТО им. Р.Р. Вредена.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 269 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения и выводов. Список литературы включает 295 источников (160 отечественных и 135 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Экспериментальное исследование. Работа выполнена на 1135 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, из которых 88 - интактные животные, 488 - с поперечной остеотомией правого бедра в средней трети и 559 - с поперечной остеотомией обеих бедренных и большеберцовых костей в средней трети диафиза. Отломки фиксированы интрамедуллярно металлическим стержнем.

Для получения хронобиологических характеристик процесса все исследования проводили ежедневно в течение двух месяцев после операционной травмы. Локальную температурную реакцию кожных покровов измеряли электротермометром (ТМЭМ-60) в области правого, левого бедер и спины у 4-х крыс с одиночными и 3-х с множественными остеотомиями. Массу тела определяли перед нанесением операционной травмы и выведением из опыта у 250 и 191 крысы соответственно. Относительную и абсолютную массу тимуса, надпочечников и селезенки оценивали у 323 животных с изолирован-

ной и 284 - с множественными травмами. У 174 и 169 крыс соответственно выявляли содержание и скорость обмена фосфатов в минеральном матриксе бедренных, большеберцовых и плечевых костей. Уровень фосфатов определяли по методу Фиске и Себерроу [Предтеченский В.Е., 1964], а скорость обмена фосфатов - по величине относительной удельной радиоактивности с использованием двухзамещенного фосфата, меченного ^{32}P [Красовская Г.П., 1955].

По результатам 3300 рентгенологических исследований осуществляли контроль за динамикой восстановления целостности костей. Количественную характеристику консолидации (732 рентгенограммы) проводили методом компьютерной рентгенопланиметрии на системе обработки изображений IBAS-2000 (ФРГ). Степень асимметрии процесса восстановления целостности костей после множественных остеотомий оценивали по изменению соотношения их площадей на рентгенограмме.

Клиническое применение метода предоперационной подготовки слабыми стрессогенными воздействиями*. Апробацию метода проводили в отделении экспериментальной хирургии РосНИИТО им. Р.Р. Вредена (рук. - д.м.н. К. А. Новоселов). Проанализированы истории болезни 188 больных с плановыми ортопедическими операциями на нижних конечностях. Из них у 117 (контрольная группа) предоперационная подготовка проводилась обычными методами, а у 71 (основная группа) - с использованием пирогенала (51 пациент), нормобарической гипоксии (11 больных) или обоих типов воздействия (9 больных). Группы однородны по полу и возрасту. Распределение в них пациентов по характеру патологического процесса и способам хирургического лечения представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Распределение больных по характеру патологического процесса.

Патологический процесс	Количество больных в группах				
	I	II	IIIa	IIIб	IIIв
Деформирующий артроз	98(83,8%)	61(85,9%)	42(82,3%)	10(91,0%)	9(100%)
Ревматоидный артрит	6(5,1%)	2(2,8%)	2(3,9%)	-	-
Переломы длинных трубчатых костей	3(2,6%)	2(2,8%)	1(2,0%)	1(9,0%)	-
Ложный сустав бедра	10(8,5%)	6(8,5%)	6(11,8%)	-	-
Итого	117(100%)	71(100%)	51(100%)	11(100%)	9(100%)

Примечание: I - контрольная группа, II - группа пациентов, которым применяли в процессе предоперационной подготовки слабые стрессогенные воздействия, в том числе IIIa - пирогенал, IIIб - нормобарическую гипоксию, IIIв - оба фактора.

* - по вопросам хронобиологии консультировал д.м.н. проф. Г.С. Катинас.

Начальная разовая доза пирогенала составляла 2,5 мкг, с увеличением в последующие дни на 5 мкг под контролем температуры тела, измеряемой через 1 и 5 ч. после инъекции, до достижения разницы температуры в 1°C. В найденной дозе инъекции продолжались до 10 сут при контроле за температурой тела. В случае ее снижения дозу увеличивали на 2,5 мкг до достижения величины градиента в 1°C. Максимальная разовая доза составляла 100 мкг, а полный курс инъекций не превышал 30 [Машковский М. Д., 1993].

Таблица 2

Распределение больных по методам хирургического лечения.

Метод оперативного лечения	Количество больных в группах			
	I	IIa	IIб	IIв
Артропластика коленного сустава с корригирующей остеотомией	54(46,2%)	24(47,1%)	5(45,6%)	3(33,3%)
Эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов	34(29,1%)	5(9,8%)	3(27,3%)	-
Артролиз, тенолиз, миолиз коленного сустава и корригирующая остеотомия с остеосинтезом	24(20,5%)	21(41,1%)	-	6(66,7%)
Резекция ложного сустава и остеосинтез	5(4,2%)	1(2,0%)	3(27,3%)	-
Итого	117(100%)	51(100%)	11(100%)	9(100%)

Для проведения курса нормобарической гипоксии использовали смесь ГТС-10, состоящую из 10% кислорода и 90% азота [Караш Ю.М., 1988], которую готовили непосредственно перед началом сеанса из газообразного азота (ГОСТ 9293-74) и атмосферного воздуха с помощью наркозного аппарата прерывистого потока. Однократный цикл включал вдыхание смеси в течение 5 мин, затем атмосферного воздуха - 5 мин. Максимальное число циклов во время первого сеанса составляло 5, затем добавляли по одному циклу в два дня, доведя их число до 10. Продолжительность курса - 15 сут.

При одновременном применении пирогенала и нормобарической гипоксии подготовка больных начиналась с введения пирогенала по описанной выше схеме. Сеансы нормобарической гипоксии обычно присоединяли с 5-х сут, однако при более раннем повышении температуры тела пациентов вдыхание смеси ГТС-10 проводили со следующего дня. Интервал между инъекцией пирогенала и сеансом нормобарической гипоксии составлял 1-2 ч, они осуществлялись по описанным выше схемам.

Математическая обработка временных рядов. В качестве математической модели процесса выбран сглаживающий полиномиальный сплайн четвертого порядка:

$$S_k(t) = A_k + B_k \cdot (t - k) + C_k \cdot (t - k)^2 + D_k \cdot (t - k)^3,$$

где: k - номер "порции" сплайна,

A_k, B_k, C_k, D_k - коэффициенты этой порции,

t - локальное время ($k \leq t \leq k+1$).

К сплайну предъявляются два противоречивых требования: он не может очень сильно отклоняться от наблюдаемых значений параметра и в то же время не должен быть «слишком кривым». Поведение сглаживающего сплайна регулировалось в поисках такой его формы, которая допускала разумную содержательную интерпретацию. С помощью сплайнов решалась и задача определения достоверности различий между полученными кривыми: представляют они разные процессы или (с точностью до несущественных подробностей) один и тот же процесс. Для этого, в частности, использовалось «расстояние», учитывающее не только разности ординат, но и скоростей и ускорений их изменений. Эта формула получена по аналогии с применяющейся в математике (так называемые пространства Соболева) [Соболев С.Л., 1950].

Статистическая обработка клинических данных. Определение показателей, их достоверности и существенности различий проводили по формулам, представленным Л.С. Каминским [1964], Weinberg с соавторами [1977].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Адаптационные процессы в костной ткани. Для определения сроков восстановления целостности поврежденных костей сопоставлены данные рентгенологического исследования области остеотомии правой бедренной кости животных с изолированной и множественной хирургической травмой (рис. 1). Линия остеотомии при одиночном повреждении перестает визуализироваться через 31 ± 7 сут, а при множественных - через 32 ± 7 сут. Признаки остеопороза появляются также практически одновременно (на 13 ± 4 и 11 ± 5 сут соответственно). В дальнейшем (с 33 ± 7 сут при изолированной и с 35 ± 8 сут при множественной травме) вероятность выявления данного признака уменьшается, а затем вновь увеличивается с 54-х и 43-х сут соответственно, иначе говоря, активация процессов деминерализации костей, связанная с началом ремоделирования костной мозоли при множественных повреждениях, происходит несколько раньше. Признаки обызвествления фиброзно-хрящевой мозоли при изолированной остеотомии правого бедра определяются с 8 ± 3 сут, а при множественных - с 7 ± 3 сут, образование первичной костной мозоли - с 24 ± 4 и 23 ± 4 сут соответственно. Рентгенологические показатели ее перестройки в функционально зрелую костную ткань при множественных

повреждениях визуализируются несколько раньше (44-е сут) по сравнению с изолированными (52-е сут). Таким образом, сроки манифестации большинства рентгенологических критериев репаративного процесса в сопоставляемых группах практически идентичны. Дальнейший анализ показал, что при множественных повреждениях сроки консолидации отломков не только одноименных, но и разноименных длинных трубчатых костей не имеют существенных различий (рис. 1). Полученные данные позволяют утверждать, что разница в силе воздействия (в данном случае количество поврежденных костей) не приводит к изменению срока восстановления их целостности.

Количественную оценку формирования тканевых структур проводили методом компьютерной рентгенопланиметрии. У животных с множественной травмой определяли площадь рентгенологической тени поврежденных костей. Установлено, что она колеблется преимущественно с циркасаптанной периодичностью. При этом максимальные колебания (до 40% от исходной величины) площади тени правой бедренной кости наблюдаются с 25-х по 39-е сут, левой - с 25-х по 33-е, правой большеберцовой - с 43-х по 54-е и левой - с 19-х по 28-е. Следовательно, изменение активности репаративной регенерации между отдельными костями асимметрично во времени. Аналогичным образом нарастающие по амплитуде колебания площади рентгенологической тени правой бедренной кости отмечены с момента травмы до 18-х сут, а затухающие - с 25-х по 50-е, а для правой большеберцовой, наоборот, от момента травмы до 20-х сут - затухающие, а с 30-х до 54-х - нарастающие. Подобная же картина выявлена и слева. Различия в изменении активности процессов тканеобразования в дистально и проксимально расположенных сегментах вероятно связаны с разной степенью трофических нарушений на бедре и голени при их одновременном повреждении. В процессе репаративной регенерации перестройка такого большого тканевого массива требует значительных затрат энергии и пластического материала. Их рациональное перераспределение в организме обеспечивается тем, что функциональная активность составляющих его элементов асимметрична (реципрокна) друг другу, то есть для одних максимальна, для других - минимальна. По-видимому, резервы регенеративных процессов ограничены, и существуют специфические механизмы регуляции, предотвращающие одновременную активацию механизмов адаптации.

В связи с тем, что приведенные выше данные свидетельствуют об асимметрии процессов тканеобразования между различными поврежденными костями, были изучены хронобиологические характеристики изменения ее степени. Рассмотрены следующие варианты симметрии.

Зеркальная: а) (правая-левая половины тела) - ось симметрии соответствует центральной сагиттальной оси тела (правая/левая бедренные кости, правая/левая большеберцовые кости); б) (обе конечности проксимально-дистально)

проксимально) - ось симметрии перпендикулярна продольной оси задней конечности и проходит через середину коленного сустава (правые большеберцовая/бедренная кости, левые большеберцовая/бедренная кости).

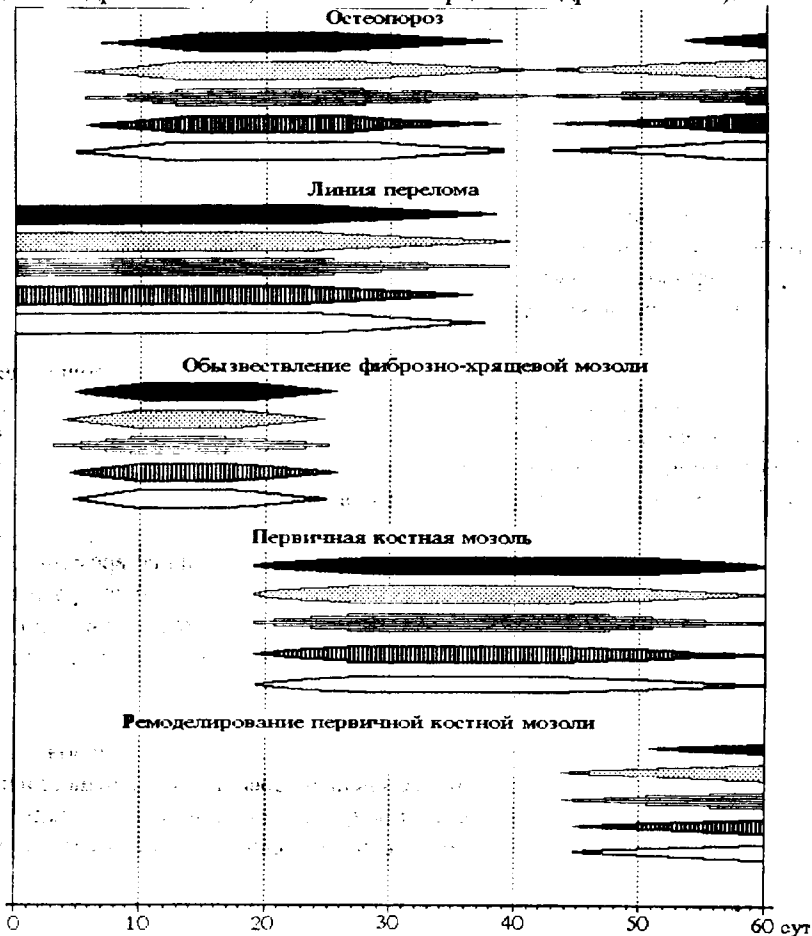


Рис. 1. Сроки появления и исчезновения рентгенологических признаков процесса восстановления целостности длинных трубчатых костей.

Обозначения: одиночная остеотомия: ■ - правая бедренная кость; многорезные остеотомии: ▨ - правая бедренная кость, ▩ - левая бедренная кость, ▪ - правая большеберцовая кость, ▫ - левая большеберцовая кость, ◈ - признак определяется на всех рентгенограммах.

Перекрестная: центр лежит на пересечении центральной сагиттальной оси тела и перпендикулярной к ней оси, проходящей через середину коленных суставов (правая бедренная/левая большеберцовая кости, левая бедренная/правая большеберцовая кости).

Хронобиологический анализ показал, что независимо от вида симметрии ее степень непостоянна и колеблется с циркасаптанной периодичностью. Половину циркасаптанного периода преобладают процессы тканеобразования в одном из сопоставляемых участков, а вторую половину - в другом. При сопоставлении степени асимметрии площади рентгенологической тени бедренной и большеберцовой костей на одной конечности установлено, что в течение первых 3-4 недель после травмы наблюдается постепенное ее снижение (затухание по величине амплитуды). Следовательно, различия в активности тканеобразования между большеберцовой и бедренной костями на одной конечности постепенно нивелируются. Это является еще одним подтверждением высказанного выше мнения о влиянии трофических нарушений на процессы репаративной регенерации, так как именно на начальном этапе после травмы они наиболее выражены. Циркасаптаные колебания при всех видах соотношений насаиваются на тренд, величина которого также непостоянна. Таким образом, не только в развитии процессов имеющих недельную периодичность, но и долгосрочных степень асимметрии непостоянна.

В связи с изложенным возникают два вопроса. Почему, несмотря на асимметрию процессов репаративной регенерации, восстановление целостности костей у животных с множественной травмой происходит практически одновременно? Почему возникает попеременное доминирование активности репаративных процессов в сопоставляемых участках? Проанализируем полученные данные с позиций системного анализа.

Определим зону повреждения как систему 1, а весь остальной организм (окружающая среда для системы 1) - как систему 2. При множественной травме (переломы 4-х костей) система 1 состоит из 4-х подсистем (каждая поврежденная кость является отдельной подсистемой). Система 2 взаимодействует с системой 1 по принципу положительной обратной связи. Из последней поступают требования в виде сигналов, материальными носителями которых являются различные метаболиты, нервные импульсы и другие факторы. Система 2 реагирует «компромиссным вариантом», обеспечивая оптимальные условия для репаративных процессов в системе 1 в целом. При этом для одних подсистем они лучше, для других - хуже, то есть они функционируют в неравных условиях, что, соответственно, определяет и разную активность процессов тканеобразования в каждой из них.

Те подсистемы, которые находятся в лучших условиях, начинают развиваться более активно, опережая остальные. Однако это приводит к тому, что

в тот или иной момент времени им требуются какие-то новые факторы. В результате в этих подсистемах тканеобразование замедляется, а в отстающих относительно ускоряется, они «догоняют» опережающие. Согласно полученным нами данным сначала преобладают процессы в проксимально расположенных участках, где влияние травмы меньше по сравнению с дистальными. Затем улучшаются условия в дистальных и одновременно с этим в связи с опережающим развитием репарации ухудшаются в проксимальных. В результате происходит относительное ускорение репарации в дистальных костях.

Структура кости в значительной мере представлена биоминералом и процесс восстановления ее целостности сопряжен с формированием не только органического, но и минерального матриксов. Фосфаты - один из основных химических компонентов этой структуры, и их уровень отражает степень минерализации. Установлена циркасаптанная периодичность изменения как содержания, так и скорости обмена фосфатов. При этом максимальные колебания первого показателя при изолированной остеотомии правого бедра продемонстрированы в поврежденной кости с 24-х по 32-е сут, то есть в сроки, близкие к моменту соединения отломков в единый орган костной мозолю (исчезновение линии перелома). При множественных остеотомиях максимальные колебания этого параметра разделены во времени на одной конечности и отмечены в правой бедренной кости с 26-х по 35-е сут, правой большеберцовой - с 16-х по 27-е, в левой бедренной - с 13-х по 22-е, а в левой большеберцовой - с 26-х по 34-е сут.

Максимальные колебания скорости обмена фосфатов в правой бедренной кости при ее изолированном повреждении наблюдаются с 31-х по 37-е сут, а при множественных - с 39-х по 45-е в этой кости, с 29-х по 34-е в левой бедренной, с 31-х по 43-и в правой большеберцовой и с 30-х по 37-е сут в левой большеберцовой. Таким образом, наибольшие изменения этого показателя выявлены сразу после объединения отломков в единый орган костной тканью (время исчезновения линии перелома). По-видимому, это связано с интенсификацией процессов перестройки минеральных структур под действием внутриорганных регуляторов, активность которых возрастает после восстановления единства кости.

При анализе динамики трендов содержания фосфатов и скорости их обмена в интактных костях при изолированном повреждении бедра установлено, что с момента травмы до 12-х сут характер их изменения в каждой из костей индивидуален (рис. 2). В правой плечевой падение уровня фосфатов происходит без изменения активности их обмена, в левой концентрация фосфатов остается постоянной при усилении его интенсивности, в левой бедренной повышение уровня фосфатов сопровождается замедлением обмена, в правой большеберцовой содержание фосфатов уменьшается, а скорость об-

мена увеличивается, и в левой снижается как концентрация фосфатов, так и активность обмена. С 12-х по 17-е сут замечена перестройка минерального метаболизма, обеспечивающая межорганный синхронизацию процессов: уровень фосфатов возрастает на фоне повышения интенсивности их обмена (до 30-х сут). С 31-х по 39-е сут - новая перестройка обмена, в результате которой в интактных костях с 40-х сут и до конца срока наблюдения преобладают процессы, приводящие к снижению концентрации фосфатов и скорости их метаболизма.

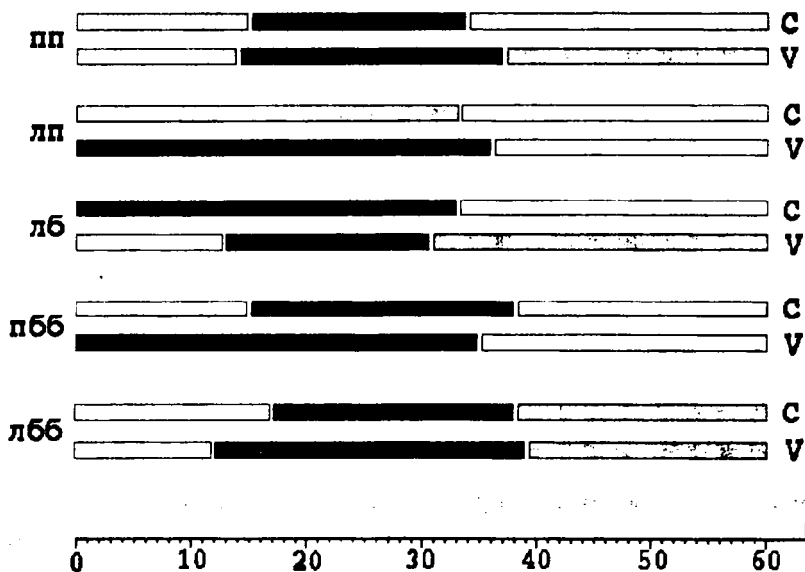


Рис. 2. Характер изменения трендов обмена фосфатов минерального матрикса интактных длинных трубчатых костей при единичной остеотомии правого бедра.

Обозначения: - снижение; - без изменений; - увеличение; С - содержание фосфатов; V - скорость обмена фосфатов; пп - правая плечевая кость; лп - левая плечевая кость; лб - левая бедренная кость; пбб - правая большеберцовая кость; лбб - левая большеберцовая кость.

Таким образом, при единичной остеотомии сопряженность изменений долгосрочных (тренд) характеристик обмена фосфатов в минеральном матриксе между костями зависит от времени, прошедшего с момента травмы. Весь срок наблюдения можно разделить на 5 временных интервалов (первый - с момента травмы по 12-е сут, второй - с 13-х по 17-е, третий - с 18-х по 32-е, четвертый - с 33-х по 39-е и пятый - с 40-х до конца срока наблюдения).

По-видимому, максимальное рассогласование межорганного метаболизма на начальном этапе связано с тем, что преимущественно сказывается влияние коротко- и среднестантных регуляторов, а затем (через 12 сут) начинает преобладать действие общих регуляторов, например, гормонов.

Если предположение о роли местных регуляторов верно, то их влияние должно зависеть от расстояния до области травмы. Поскольку при нарушении целостности костей наибольшее количество регуляторов выделяется именно отсюда, следует ожидать существенных различий в характере минерального обмена между близлежащими и отдаленными интактными костями. Действительно, при исследовании содержания фосфатов в минеральном матриксе плечевых, большеберцовых и бедренных костей у крыс с остеотомией правого бедра установлено, что в костной ткани, расположенной рядом, и в дистантных сегментах динамика этого показателя неодинакова. А именно в большеберцовой кости травмированной конечности изменение содержания фосфатов описывается математической моделью полиномиального вида третьей степени:

$$Y = a + bX + cX^2 + dX^3,$$

а в обеих плечевых, а также левых бедренной и большеберцовой костях для описания достаточен полином первой степени:

$$Y = a + bX$$

Здесь: X - текущее время;

a, b, c, d - полученные при математической обработке коэффициенты;

Y - расчетное значение содержания фосфатов.

Согласно полученным математическим моделям в близлежащей к перелому кости (правой большеберцовой) уровень фосфатов падает с момента травмы до 21-х сут, после чего отмечается его повышение с 14-х на 45-е сут и последующим снижением до конца срока наблюдения. В отдаленных костях (обеих плечевых, левых бедренной и большеберцовой) подобные изменения не прослеживаются. При сопоставлении этих данных с гистоморфологическими характеристиками репаративного процесса установлено, что первое снижение уровня минеральных фосфатов в большеберцовой кости совпадает по времени с рассасыванием минерального матрикса в области остеотомии, когда превалируют процессы резорбции костной ткани и образования первичной мозоли. Повышение концентрации фосфатов хронологически сопряжено с формированием костной мозоли, где ведущую роль играет отложение минералов. На стадии ее ремоделирования в области перелома преобладают процессы рассасывания минеральных структур, и аналогичная картина наблюдается в близлежащей большеберцовой кости. Таким образом, в неповрежденной костной ткани соседнего сегмента конечности воспроизводятся биохимические изменения минерального обмена, характерные для поврежденного участка. По-видимому, это обеспечивается действием различного рода

коротко- и среднедистантных регуляторов, а также продуктов распада, метаболитов, сигналов, поступающих из зоны повреждения в близлежащую зону. В связи с тем, что в отдаленных от области остеотомии костях (плечевых, левых бедренной и большеберцовой) подобные изменения отсутствуют, можно утверждать, что это явление носит местный, а не генерализованный характер.

Согласно данным литературы, аналогичный тип реакции выявлен и при других патологических процессах. Так, вокруг гепатомы на значительном расстоянии от ее видимых границ прослеживаются биохимические сдвиги, свойственные данному образованию: подавлен синтез каталазы, аргиназы, глюкокиназы, глюкозо-6-фосфатазы, увеличены содержание и активность изоэнзима 3-гексокиназы [Шапот В.С., 1974]. Эта область названа «опухольевым полем». Здесь отсутствуют морфологические признаки злокачественной перестройки, а отмеченные изменения обусловлены влиянием на клетки регуляторных факторов, продуцируемых опухолью и поступающих в кровоток [Ивашкин В.Т. и соавт., 1987]. По аналогии с этим зону, в которой происходят описанные изменения минерального обмена, мы определили как «травматическое поле».

«Травматическое поле» - это близлежащая к поврежденному участку область, где при отсутствии макроморфологических изменений, выявляются специфические для репаративного процесса биохимические реакции, т.е. такие же, как и в области повреждения.

Н. Н. Василевский и В. В. Трубочев [1977] отмечают, что в любой биосистеме имеется множество разнообразных взаимодействующих друг с другом специфических и неспецифических механизмов. В силу комбинационного эффекта в относительно большой системе взаимодействий становится возможным существование огромного спектра состояний, что придает ей динамичность, гибкость и индивидуальность. Элементарно детерминированный процесс управляется посредством информации, заключенной в специфических (специализированных) факторах, таких как рецепторы, нервные сигналы, гормоны, метаболиты и так далее. Как пишет Ф. И. Фурдуй [1986], при слабом взаимодействии контуров регуляции процессы в них выступают как равноправные, что выражается во взаимной и автономной синхронизации, а при сильном - более мощный навязывает свой ритм другому, или, другими словами, происходит углубление доминантной соподчиненности органов.

Вполне понятно, что процессы репаративной регенерации и канцерогенеза относятся в организме к наиболее мощным. Под воздействием поступающей из этих локусов информации модифицируются и функции клеток в близлежащих интактных тканях. Подобные изменения носят адаптивный характер, так как гомеостаз по своей природе динамичен и является результатом компенсаторных регулировок, активно программирующихся в организме в

ответ на всю совокупность информации, которую он получает.

Следует ожидать, что после затухания патологического очага в зоне повышенного информационного давления биохимические процессы возвращаются к исходным, восстанавливается гомеостатическое равновесное состояние, если не происходит качественных изменений в системе. Таким образом, вокруг очага локальной патологии формируется специфическое поле в морфологически интактных тканях с биохимическими сдвигами, сходными с теми, которые имеют место в патологическом очаге. Эти изменения - частный случай следующего закона: локальный патологический очаг является источником информации, передаваемой посредством биологически активных веществ и формирующей поле повышенного информационно-го давления, благодаря чему в окружающей интактной ткани (особенно однотипной) наблюдаются биохимические сдвиги, аналогичные таковым в патологическом очаге.

Рассмотрим структуру развития местной реакции на примере перелома. Как известно, в области травмы возникает зона морфологических нарушений тканевой архитектоники, активируются репаративные процессы и в конечном итоге восстанавливается структурная и анатомическая целостность кости. Исходя из сформулированного выше закона, область местной реакции можно разделить на три зоны (рис. 3). Первая характеризуется необратимыми, а вторая (окружающая первую) - обратимыми реактивными сдвигами. Обе они легко выявляются общепринятыми гистологическими методами. Третья зона расположена вокруг второй. В ней наблюдаются обратимые тонкие биохимические сдвиги, аналогичные таковым в основном очаге, но значительно менее выраженные. Очевидно, границы местного ответа можно определить на основании данных о протяженности изменения реакции маркеров патологического процесса в интактных тканях. На этом строится принцип разграничения местного и общего в биосистеме.

Адаптационная перестройка «классических стрессогенных органов» при травме. Адаптация к внешним воздействиям обеспечивается за счет вовлечения в ответную реакцию множества органов и систем организма. В основе этого процесса лежит изменение активности метаболизма каждого отдельного элемента с соответственной перестройкой их микро-, а иногда и макроструктуры. Это ведет к увеличению или уменьшению абсолютной массы отдельных органов, причем в большинстве случаев первое сопровождается усилением выделения ими метаболитов, а второе - снижением. Классическим примером этого может служить увеличение продуцирования глюкокортикоидных гормонов при возрастании массы надпочечников [Селье Г., 1972]. Как известно, каждый метаболит является материальным носителем информации. Следовательно, метаболическую перестройку в организме, вызванную внешним экстремальным воздействием, можно рассматривать как

процесс восстановления нарушенного информационного равновесия между его отдельными элементами. С определенной степенью приближения в качестве обобщенного критерия объема общего информационного пространства биосистемы можно использовать массу тела. Исходя из вышеизложенного, представляется правомерным считать, что динамика абсолютной массы органа коррелирует с уровнем его функциональной активности, а относительной (отношение массы органа к массе тела) - с изменением силы информационного влияния этой структуры в организме.

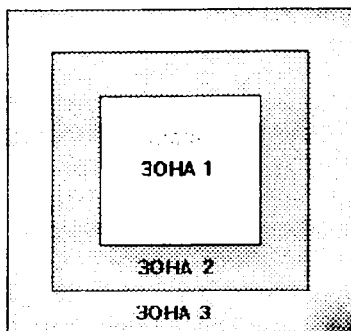


Рис. 3. Зоны развития местной реакции.

Обозначения:

- зона 1** - необратимые изменения тканей;
- зона 2** - реактивные обратимые изменения тканей;
- зона 3** - реактивные изменения на уровне биохимических маркеров.

Согласно полученным данным после изолированных и множественных повреждений костей абсолютная и относительная массы надпочечников и тимуса изменяются в колебательном режиме преимущественно с циркасепптанной периодичностью. При этом фазы колебаний относительной и абсолютной масс каждого из них не совпадают между собой. Продемонстрированы различия и в трендах относительной и абсолютной масс изученных органов. Так, при политравме изменение направления тренда абсолютной массы надпочечников отмечено на 8-е, 49-е сут, а относительной на 9-е, при моно-травме на 15-е, 38-е и 8-е, 40-е соответственно. Изменение направления тренда абсолютной массы тимуса выявлено при одиночных остеотомиях на 27-е сут, относительная масса снижалась постоянно. При множественных остеотомиях изменение направления тренда абсолютной массы зарегистрировано на 34-е сут, а относительной - на 25-е.

Изменение различных параметров происходит не одновременно, а разнесено во времени и зависит не только от особенностей течения местных про-

цессов, но и от тяжести травмы. Так, максимальное увеличение абсолютной массы надпочечников отмечено при множественной операционной травме на 3-и (на 57%), а при одиночной - на 17-е сут (на 48%). Относительная масса надпочечников максимально повышается в последнем случае к 17-м сут (так же, как и абсолютная), а в первом - к 45-м. Следовательно, функциональная активность и их роль при изолированной травме нарастает в одни и те же сроки, а при множественных - в разные, первая максимальна в начале фазы резорбции, а вторая возрастает в конце этапа образования костной мозоли и начале этапа ремоделирования.

При изолированном повреждении кости максимальные значения абсолютной массы тимуса зарегистрированы на 31-е сут, а относительной - на 30-е и 46-е, при множественном - соответственно на 32-е и 23-е. На основании этого можно предположить, что тимус функционирует с наибольшей нагрузкой в момент объединения отломков в единый орган костной мозолью. Его информационная активность при изолированных повреждениях возрастает при объединении отломков в единый орган и окончании формирования костной мозоли, а при множественных - в начале этого этапа.

Пик увеличения абсолютной массы селезенки наблюдается при монотравме на 21-е сут, относительной - на 50-е, при множественной операционной травме - на 15-е и 42-е соответственно. Следовательно, максимальная функциональная активность в первом случае регистрируется к окончанию формирования фиброзно-хрящевой мозоли, а информационная роль наиболее существенна в начале этапа ремоделирования костной мозоли, а во втором - в конце фазы резорбции и окончания формирования костной мозоли.

Исходя из всего вышеизложенного, можно утверждать, что имеется определенная сопряженность между изменениями параметров циркадиптаных (или кратных им) колебаний состояния классических стрессогенных органов и этапами местной реакции. На сопряженность этих изменений влияет тяжесть травмы. Аналогичным образом изменяются и долгосрочные характеристики (тренд).

Энергетический обмен. Любое экстремальное воздействие, в том числе операционная травма, влечет за собой повышение энергозатрат, связанное с адаптационной перестройкой процессов метаболизма. Одним из проявлений этой реакции является резкая потеря веса, вызванная тем, что компенсация энергозатрат происходит не только за счет веществ, поступающих с пищей, но также и за счет окисления белков, жиров и углеводов, являющихся составной частью структур организма [Уайт А. и соавт., 1981, Long et al., 1990]. Другим проявлением изменения энергетического обмена является повышение теплоотдачи. Эти два параметра (масса тела и температура кожных покровов) в практическом здравоохранении являются основными критериями контроля за энергетическим обменом.

Масса тела колеблется волнообразно с циркасептанной периодичностью вокруг тренда как при изолированных, так и при множественных повреждениях костей. Анализ колебательной составляющей, полученной после вычитания тренда, показал, что колебания при монотравме выявляются с 1-х сут, а при поли- только с 15-х, причем их амплитуда выше. Отсутствие колебаний до 15-х сут при множественных повреждениях, по-видимому, связано с крайне высокой нагрузкой на системы энергообеспечения, когда организм функционирует на грани своих энергетических возможностей без накопления энергонасыщенных химических соединений и с немедленной утилизацией всех поступающих.

Циркасептантные изменения массы тела характеризуют собой попеременное преобладание процессов накопления энергии и ее расходования. В связи с тем, что циркасептанная периодичность выявлена также в изменении параметров стрессовой реакции, площади рентгенологической тени поврежденной кости, обмена фосфатов минерального матрикса костей, можно предположить наличие определенной сопряженности всех этих явлений. По-видимому, циркасептанная периодичность изменения массы тела свидетельствует об особенностях энергообеспечения развивающихся процессов. Во время подъема волны происходит накопление энергии в виде химических соединений, а затем увеличение ее расхода во время спада. Последнее связано с перестройкой метаболизма, позволяющей реализовать дальнейшее развитие программы восстановления поврежденных структур. Поскольку репарация сломанной кости протекает в несколько этапов и каждый из них существенно превышает длительность циркасептанного периода, есть основания считать, что циркасептанная периодичность накопления энергии и ее разрядки связана с энергетическим обеспечением формирования промежуточных (внутриэтапных) вариантов организации тканевых структур в области перелома.

При одиночных и множественных остеотомиях выявлены также различия в характере изменения тренда коэффициента вариации массы тела. Если при первых его величина постепенно нарастает на протяжении всего периода наблюдения (после 30-х сут эта тенденция более выражена), то при вторых увеличивается только до 30-х сут (срок, когда перестает определяться линия перелома и, следовательно, происходит объединение отломков в единый орган костной мозолю), а затем снижается. По-видимому, при политравме в течение первого месяца адаптационный потенциал процессов энергообеспечения возрастает настолько, что в последующем его возможности значительно превышают потребности, и экстремальность нагрузки на энергосистему снижается. У животных с монотравмами этого не происходит. При сопоставлении динамики изменений данного параметра при изолированных и множественных повреждениях различия ($P < 0,05$) установлены на 8-12-е, 24-е, 26-36-е и 41-56-е сут. Таким образом, между сравниваемыми группами

наблюдаются не только отличия в характере изменения направления тренда коэффициента вариации, но и его динамики.

При изолированной травме тренд локальной теплоотдачи (температура) над областью остеотомии нарастает до объединения кости в единый орган (до 30-х сут), а затем снижается до окончания этапа формирования костной мозоли. Над симметричной неповрежденной костью тренд уменьшается с 24-х до 50-х сут (с начала формирования костной мозоли до начала ее ремоделирования). В области спины тренд снижается до 40-х сут (окончание формирования костной мозоли). При сопоставлении динамики тренда над областью повреждения и интактными зонами установлено, что между симметричными точками на конечностях различия выявляются только до 11-х сут, между областью повреждения и спиной - до 16-х сут, а между интактными участками - все время наблюдения. Таким образом, изменения направления тренда локальной теплоотдачи происходят в начале или в конце этапов восстановления целостности кости, и сроки этих изменений не совпадают между сопоставляемыми участками.

На тренд накладываются колебания, которые имеют преимущественно циркасептаный характер. В зоне остеотомии они усиливаются по амплитуде в течение всего срока наблюдения, в симметричной неповрежденной области - только на этапе образования фиброзно-хрящевой мозоли, а в области спины - с 7-х сут до окончания формирования костной мозоли. Следовательно, активность локальной теплоотдачи, имеющая циркасептанную периодичность, постепенно нарастает на протяжении всего эксперимента только в области повреждения. Сравнение колебательных составляющих показало, что различия между симметричными точками на задних конечностях ($P < 0,05$) определяются на 20-е, 21-е, 23-е, 25-е, 27-е, 31-33-е и 45-49-е сут, т.е. первое их проявление совпадает с началом формирования костной мозоли, затем они прослеживаются каждые 1-2 сут до момента соединения отломков костной мозолью и вновь обнаруживаются при окончании этапа ее формирования. Между зоной травмы и спиной различия наблюдаются на 3-8-е и 25-27-е сут, то есть в фазе резорбции и перед объединением отломков в единый орган костной мозолью и, наконец, между интактными областями (бедро и спина) - на 1-8-е, 33-35-е, 51-53-е сут, то есть в течение первой недели после травмы (фаза резорбции), сразу после объединения кости в единый орган и в начале этапа ремоделирования костной мозоли.

При множественных остеотомиях локальная теплоотдача также колеблется с циркасептанной периодичностью как над местом травмы, так и над интактной областью. Колебания наслаиваются на тренд. В зонах повреждения его величина нарастает в течение одной-двух недель (во время фазы резорбции), затем снижается: справа - до окончания формирования фиброзно-хрящевой мозоли, слева - до объединения отломков в единый орган костной мозолью.

После этого в обеих точках тренд вновь нарастает. Таким образом, в области остеотомии последовательность изменения локальной теплоотдачи одинакова, но сроки различны. Это, по-видимому, свидетельствует об особенностях пространственно-временного перераспределения потоков энергии и вещества в развитии долгосрочных процессов. При сопоставлении динамики тренда выявлены различия между симметричными точками на бедрах ($P < 0,05$) только на 11-е и 29-е сут, что близко ко времени окончания фазы резорбции и объединения отломков в единый орган костной мозолю, между бедрами и спиной - с 1-х по 6-е и на 8-е сут, то есть только на первой половине фазы резорбции.

Совпадение сроков изменения направления тренда теплоотдачи и начала этапов репаративного процесса свидетельствуют о глубоких метаболических сдвигах, обеспечивающих развитие долгосрочных процессов адаптационной перестройки. В связи с тем, что у животных с изолированной и множественной операционной травмой различия изменения трендов теплоотдачи наблюдаются в одноименных зонах над поврежденной костью (правое бедро) и отсутствуют в одноименных интактных областях (спина), можно заключить, что при развитии долгосрочных процессов характер энергообмена в области репаративной регенерации в сопоставляемых группах различается.

Разница выявлена и в изменении колебательного процесса. Так, на правом бедре при единичной остеотомии колебания локальной температуры нарастают по величине амплитуды весь срок исследования, а при множественных сначала затухают, а затем усиливаются. В области спины колебания более однотипные: при изолированной травме увеличиваются по амплитуде с середины фазы резорбции до окончания этапа формирования первичной костной мозоли, а при множественных - после окончания фазы резорбции и также до окончания этапа формирования первичной костной мозоли. Таким образом, локальная теплоотдача при моно- и политравмах максимально различается в зоне повреждения и минимально в интактной области, что говорит о том, что при развитии процессов, имеющих циркасаптанную периодичность, характер энергообмена в области репаративной регенерации при единичных и множественных остеотомиях не идентичны.

В заключение раздела, посвященного экспериментальным исследованиям, необходимо отметить, что их результаты убедительно доказывают невозможность адекватной оценки при вертикальном времени среза показателей (одноразовой регистрации) полученных данных. Это связано с тем, что на их величину оказывает влияние целый ряд факторов, роль каждого из которых невозможно определить. Например, нельзя сказать, какая фаза колебания показателя имеет место во время исследования, каковы особенности структуры пространственно-временной организации в момент экстремаль-

ного воздействия и т.д. Следовательно, по результатам лабораторного обследования больных перед операцией невозможно адекватно оценить состояние организма. Отсюда вытекает весьма большая вероятность ошибки. Именно поэтому при плановых оперативных вмешательствах осложнения неизбежны, и их частота возрастает по мере увеличения тяжести операции.

Адаптация организма к экстремальному воздействию. Теория систем рассматривает динамическое взаимодействие внутри систем со многими переменными. При 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 веществ с колебанием величины каждого из параметров вокруг одного уровня. Следовательно, адаптацию организма к хирургической агрессии нужно рассматривать как процесс восстановления динамического равновесия.

Подвижное равновесие биосистем характеризуется принципом эквивалентности [Бергаланфи Л., 1969], то есть достижение некоего состояния определяется исключительно параметрами системы и не зависит от времени и исходных условий. По-видимому, для каждого типа биосистемы существует свой внутренний масштаб времени, который определяется структурой ее пространственно-временной организации. По мнению Ю. А. Романова [1980], величина единицы масштаба биологического времени детерминируется тем ритмом, который в наибольшей степени отражает общее интегральное поведение данной конкретной биосистемы и является биологически важным для ее существования.

Как было показано выше, сроки появления и исчезновения рентгенологических признаков репаративного процесса на рентгенограммах одноименных поврежденных костей (правой бедренной) при изолированных и множественных травмах совпадают. Следовательно, наши данные подтверждают принцип эквивалентности. Вероятно, это связано с тем, что в результате комбинационного эффекта в организме существует множество путей для реализации основной цели - восстановления нарушенного равновесия, с тем, чтобы выполнить программу адаптационной перестройки в необходимый временной интервал, определяемый уровнем организации данной биосистемы, то есть ее параметрами.

Репарация в области нарушения целостности костей характеризуется последовательной заменой одних морфологических структур другими. Наблюдаемые изменения - суть проявления процессов, происходящих на молекулярном уровне, и отражают смену преобладания активности одних биохимических реакций над другими. В результате изменяются потоки материальных носителей информации из зоны повреждения (продукты распада тканей, метаболиты, нервные импульсы и др.). По-видимому, для каждого типа

сигналов имеется промежуток времени, когда они выделяются в том количестве, которое необходимо для воздействия на определенные элементы организма, в результате чего происходит адаптационная перестройка последних. Таким образом, информация, поступающая из очага повреждения, является синхронизатором, регулирующим сопряженность функционирования отдельных структур биосистемы, образуя из них новую подсистему, названную П. К. Анохиным [1970] «функциональной системой».

Для последовательного перехода местного процесса восстановления целостности кости с одного этапа на другой необходимо сопряженное поэтапное изменение внешних (по отношению к области перелома или операционного вмешательства) условий. Оно обеспечивается перестройкой функционирования различных подсистем организма (эндокринной, иммунной, кровяной, энергетической и так далее) под влиянием потоков информации, исходящих из зоны травмы (см. рис. 4). По нашему мнению, в очаге повреждения формируется новый осциллятор, который целесообразно называть «водителем ритма реализации генетической программы переходного периода».

Таким образом, контроль за поэтапным выполнением местной программы осуществляется по принципу обратной связи. При этом согласно правилу «вето» [Эшби У. Р., 1962] в биосистеме в целом может восстановиться динамическое равновесие только при условии обретения его каждой подсистемой. Поэтому равновесие, пока продолжается развитие местных процессов, в организме не достижимо. Если по каким-либо причинам процесс репаративной регенерации прерывается и стабилизируется, то, соответственно, перестает изменяться поток информации из этой области. В результате в организме возникают условия для наступления динамического равновесия между отдельными элементами, но на неблагоприятном уровне (замедленная консолидация, ложный сустав).

Какие же причины способствуют установлению подвижного равновесия в биосистеме на более низком уровне? В основе этого лежит абсолютная или относительная недостаточность отдельных механизмов адаптации (иммунологической, гормональной систем и др.), возникающая в результате повышения требований к ним в период адаптационной перестройки. Поэтому перед плановыми операциями желательно оптимизировать адаптационные возможности тех механизмов, которые будут испытывать основную нагрузку. При этом в связи с невозможностью точно определить, в каких из них возникнет недостаточность, необходимо создать условия, при которых организм сам повысит их потенциал.

С этой целью во время предоперационной подготовки больных использовали нормобарическую гипоксию и пирогенал. Первая воздействует на механизмы, ведающие окислительно-восстановительными процессами, а второй

- на пути обеспечения перехода химической энергии в тепловую. Тем самым достигается повышение потенциала структур энергообеспечения. По данным Ф. З. Меерсона и соавторов [1982, 1993] в результате развития адаптационной реакции на слабые стрессогенные факторы адаптационная устойчивость организма становится существенно выше и этот эффект сохраняется до 10 сут.

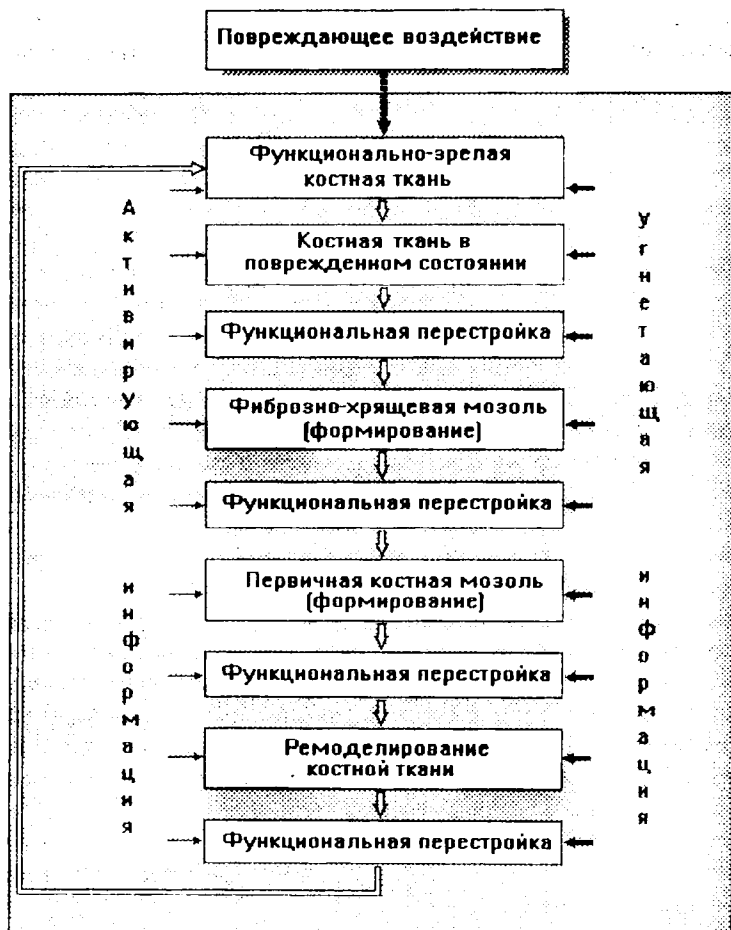




Рис.4. Схема регуляции местных и общих реакций организма при переходном процессе, вызванном травмой костной ткани.

Обозначения:  - система 1 (общая реакция).
 - система 2 (местная реакция).

Клиническое применение нормобарической гипоксии и пирогенала в процессе подготовки больных к плановым ортопедическим операциям. Оценку влияния слабых стрессогенных факторов на уровень адаптации в 4 группах больных (см. табл. 1-3) проводили на основании частоты и характера отклонений от обычного течения послеоперационного процесса в раннем периоде. Местно учитывалось длительность отека послеоперационной раны, более выраженная чем обычно воспалительная реакция, выход лигатур, возникновение поверхностного нагноения, наличие гематомы и ее удаление и так далее. Учитывались любые самые минимальные и быстро проходящие отклонения функционирования или состояния других органов и систем. Со стороны сердца учитывались транзиторные нарушения ритма, со стороны кожных покровов возникновение (вне операционной раны) дерматитов, фурункулов, аллергических реакция и так далее. Именно детальный анализ динамики клинической картины послеоперационного течения в отличие от общепринятых критериев и привели к тому, что существенно возросло, по сравнению с данными приводимыми в литературе количество послеоперационных отклонений. Однако приводимые в настоящей работе данные более точно отражают адаптационные возможности отдельных физиологических систем и всего организма в целом.

При анализе историй болезни выявлено, что из 71 больного трех основных групп воспалительные и инфекционные осложнения в области операционной раны встретились у 9 (12,7%), из них у 8 использовался пирогенал и у 1 - нормобарическая гипоксия, что составило 15,6% и 9,1% от общего числа пациентов в группах соответственно. В контрольной группе они наблюдались у 35 пациентов или в 33,4% случаев ($P < 0,05$). Таким образом, предоперационная подготовка по описанным выше методикам существенно снижает риск возникновения различного рода осложнений со стороны послеоперационной раны.

Кроме того у пациентов контрольной группы отмечены нарушения функции мочевыделительной системы (4,2% случаев), расстройства сердечной деятельности (1,7% случаев), инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (4,2% случаев), воспалительные, аллергические и инфекционные поражения кожных покровов (5,3% случаев), воспалительные заболевания вен (3,4% случаев), функциональные расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта (0,9% случаев), гипохромная анемия (7,7% случаев), изменения со стороны периферической нервной системы (0,9% случаев). У лиц, прошедших неспецифическую предоперационную подготовку, были выявлены лишь следующие осложнения: воспалительные изменения со стороны органов дыхания (5,6% случаев), гипохромная анемия (2,8% случаев), что достоверно реже ($P < 0,05$).

Таким образом, анализ клинического материала показал, что использова-

ние слабых стрессогенных факторов в период предоперационной подготовки не только существенно снижает риск возникновения отклонений от нормального течения послеоперационного процесса ($P < 0,05$), но и меняет их структуру, исключая из них функциональные и воспалительные поражения мочевыделительной системы, нарушения сердечно-сосудистой деятельности, воспалительные, аллергические и инфекционные поражения кожных покровов, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. По нашему мнению, преимущество данного метода в том, что он (в отличие, например, от профилактического использования антибиотиков или иммуномодуляторов) повышает потенциальные возможности не одного какого-либо адаптационного механизма, а симметрично и взаимосвязанно всего комплекса защитных структур организма.

ВЫВОДЫ.

1. При изолированных и множественных нарушениях целостности костей биоритмические изменения параметров, ответственных за адаптацию и восстановительные процессы (содержание и скорость обмена фосфатов в минеральном матриксе поврежденных и интактных костей, масса тела, локальная температура кожных покровов в области остеотомии и вне ее, относительная и абсолютная массы надпочечников, тимуса, селезенки, площадь тени поврежденной кости на рентгенограмме), происходят с циркасептанной или кратной ей периодичностью.

2. Общая динамика и тренды параметров пространственно-временной организации не совпадают между собой, а их изменение отмечено в сроки близкие к началу или окончанию этапов восстановления целостности кости.

3. Циркасептанная периодичность параметров соответствует срокам формирования промежуточных внутриэтапных тканевых структур. За это время (7 сут) происходит резорбция части регенерата и формируется до 40% перистальной мозоли.

4. Количество поврежденных длинных трубчатых костей не оказывает влияния на сроки восстановления их целостности. И при единичных, и при множественных остеотомиях в эксперименте сроки появления и исчезновения одноименных рентгенологических критериев репаративного процесса не различаются.

5. Момент восстановления целостности кости и превращения ее снова в единый орган является экстремальным фактором и сопровождается существенными изменениями пространственно-временной организации функций организма. Эти сдвиги зависят от количества остеотомий. При одиночных изменяется направление трендов локальной температуры над областью травмы, скорости обмена фосфатов в костной ткани, при множественных - коэф-

фициента вариации массы тела, площади рентгенологической тени поврежденных костей, скорости обмена фосфатов в минеральном матриксе.

6. Окончание фазы резорбции сопровождается перестройкой пространственно-временной организации отдельных механизмов. При изолированных травмах изменяется направление тренда локальной температуры над интактным бедром, обмена фосфатов в плечевой кости, содержания фосфатов в поврежденной бедренной кости, нарастают по амплитуде колебания уровня фосфатов и скорости их метаболизма в контрлатеральной бедренной кости. При множественных изменяется направление тренда локальной температуры над одним из поврежденных бедер, степень асимметрии в зеркально-симметричных костях меняется в виде нарастающих по амплитуде колебаний.

7. Ход колебательного процесса локальной теплоотдачи в аналогичных областях при моно- и политравмах тесно связан с количеством поврежденных костей. При монотравме над областью остеотомии амплитуда колебаний нарастает весь срок исследования, а при множественной - сначала затухает, а затем нарастает. В интактной зоне (область спины) колебания более однотипные: при единичной остеотомии нарастают по амплитуде с середины фазы резорбции до окончания этапа формирования первичной костной мозоли, а при множественных - после окончания фазы резорбции и также до окончания этапа формирования первичной костной мозоли.

8. При монотравме выявляются существенные различия между исследуемыми интактными костями в динамике обмена фосфатов минерального матрикса. В интактном близлежащем к области остеотомии сегменте тренд содержания фосфатов изменяется аналогично наблюдаемым сдвигам в зоне травмы: сначала происходит резорбция фосфатов, затем увеличение их содержания и снова снижение. По срокам и характеру эти изменения совпадают со сроками и характером аналогичных процессов на этапах формирования фиброзно-хрящевой мозоли, костной мозоли и ее последующего ремоделирования соответственно. В дистантно расположенных интактных длинных трубчатых костях подобные изменения отсутствуют.

9. На основании динамики трендов обмена фосфатов минерального матрикса в интактных костях после изолированной травмы весь срок наблюдения делится на 5 временных интервалов. Первый - с момента травмы до 12-х сут (характер изменения содержания фосфатов и скорости их обмена в каждой из костей индивидуален); второй - с 13-х по 17-е сут (перестройка межжорганной сопряженности минерального метаболизма); третий - с 18-х по 30-е (увеличение содержания фосфатов сопровождается повышением интенсивности их обмена); четвертый - с 31-х по 39-е сут (новая перестройка обмена); пятый - с 40-х до конца срока наблюдения (снижение уровня фосфатов и скорости их обмена).

10. При множественных травмах максимальное увеличение абсолютной массы надпочечников отмечено на 3-е сут (на 57%), а при изолированных - на 17-е (на 48%). Сроки начала и окончания нарастающих и затухающих по величине амплитуды колебаний относительной и абсолютной масс надпочечников в сопоставляемых экспериментальных группах не совпадают. При множественной травме колебания абсолютной массы надпочечников характеризуются меньшей длиной периода и большей амплитудой, чем при изолированной. Таким образом, при тяжелой травме гиперплазия надпочечников максимальна на начальном этапе адаптационного ответа, а при более легкой наблюдается значительно позже, когда местные процессы имеют качественно иной характер.

11. В первые трое суток при изолированной травме происходит снижение абсолютной массы тимуса на 28%, а при множественной - на 40%. В то же время различия в динамике колебательной составляющей при моно- и политравмах выявляются только с 32-х по 39-е сут. При единичных и множественных остеотомиях до 25-х сут, то есть до этапа формирования костной мозоли, изменение тренда относительной массы тимуса разнонаправлено. В первом случае он снижается, а во втором - увеличивается (на 29% и 40% соответственно).

12. Неспецифическая патогенетическая подготовка больных к плановым ортопедическим операциям слабыми стрессогенными факторами (пирогенал и нормобарическая гипоксия) снижает вдвое риск возникновения послеоперационных осложнений. Уменьшается частота отклонений от обычного течения послеоперационного процесса не только в области раны, но и функционирования других систем и органов.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ, опубликованных по теме диссертации

1. Аврунин А.С. Колебательные изменения массы надпочечников и тимуса после моно- и политравмы длинных трубчатых костей//Вест. хирур. им. И.И. Грекова. - 1987. - N 9. - С. 153-154.

2. Аврунин А.С. Особенности развития общего адаптационного синдрома после переломов длинных трубчатых костей у крыс//Бюлл. exper. биол. и мед. - 1988. - N 2. - С. 253.

3. Аврунин А.С., Андреев-Б.В., Макарова Е.П. Обмен ГАМК, болевая чувствительность и функциональное состояние животных в различные сроки после травмы//Вестн. хирург. им. И.И. Грекова. - 1988. - N 7. - С. 153.

4. Аврунин А.С., Будько И.А., Корнилов Н.В. Динамика минерального обмена при травме костной ткани//Тез. 1-ой республ. конфер. (Выездная сессия Всес. минералог. общ-ва. АН СССР и Украин. минералог. общес. АН

УССР) по биоминералогии, посвященной 125-летию акад. В.И. Вернадского.- Луцк.- 1988. - С. 85-86.

5. А.с. N1529108. СССР. МКИ G 01 N 33/48. Способ определения ионного состава биологической жидкости. Аврунин А.С. и др. Заявка N 4147876. Заявлено 08.09.86. Оpubл. 15.12.89//Бюлл. изобрет.- 1989. - N 46.- С. 166.

6. Макарова Е.П., Аврунин А.С., Андреев Б.В. Болеутоляющий и стресс-протективный эффекты ГАМК-позитивных препаратов при длительном nocтивном воздействии//Актуальные проблемы лекарственного обезболивания.- Л., 1989.- С. 95-103.

7. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В., Макарова Е.П., Аврунин А.С. Влияние болевого воздействия, вызванного политравмой, на обмен γ -аминомасляной кислоты и функциональное состояние животных//Патол. физиол. и экcпер. терапев. - 1989.- N 1.- С. 11-14.

8. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Структура местной реакции организма - информационно зависимый процесс//Ортопед., травматол. - 1991. - N 6. - С. 59-62.

9. Аврунин А.С., Абелева Г.М. Осложнения при плановых операциях (хирургической агрессии) (обзор литературы)//Вестн. хирург. им. И.И. Грекова. - 1991. - N 6. - С. 108-111.

10. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Обмен фосфатов минерального матрикса интактных костей после единичных и множественных переломов // Бюлл. exper. биол. и мед. - 1992. - N 3. - С. 322-324.

11. Аврунин А.С., Макулов В.Б. Пространственно-временные характеристики формирования биоминеральных структур по данным компьютерной планиметрии рентгенограмм после множественных переломов у крыс//Тез. 1-ой межгосуд. конфер. «Биоминералогия-92». Выездная сессия Украинского минералог. общ-ва. АН Украины 12-14 мая 1992. - Луцк. 1992.- С. 37-38.

12. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Принцип разграничения местных и общих процессов//Медицина и экология.- 1992.- N 1.- С. 22-24.

13. Катинас Г.С., Аврунин А.С., Коржевский Д.Э., Ляшко О.Г., Петряева М.А., Смирнова Т.С. Неделя - единица масштаба времени тканевых реакций//III съезд анатомов, гистологов и эмбриологов (Смоленск 16-18 сентября 1992). - Полтава. 1992. - С. 102.

14. Смирнов А.М., Аврунин А.С. Особенности местной реакции организма на переломы//Матер. VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. - Ярославль. 1993. - С. 99-100.

15. Кротенко М.В., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Предоперационная подготовка пирогеналом при плановом лечении больных с патологией опорно-двигательной системы//Матер. VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. - Ярославль. 1993. - С. 397.

16. Смирнов А.М., Аврунин А.С. Динамика роста различных участков

интактных костей после изолированного перелома в эксперименте//Циклические процессы в природе и обществе (материалы I-ой международной конф. 18-21 октября 1993). Ставрополь, 1993. - С. 84.

17. Корнилов Н.В., Гапонов В.А., Смирнов А.М., Аврунин А.С. Асимметрия формирования периостальной мозоли при изолированном переломе бедра//Тез. докл. Всероссийской научно-практ. конфер. I часть. - Санкт-Петербург - Йошкар-Ола, 1994. -С. 65-66.

18. Аврунин А.С., Смирнов А.М., Кротенко М.В., Корнилов Н.В., Новоселов К.А., Макулов В.Б. Адаптационная перестройка организма при повреждении биоминеральных структур кости//Мінералогічний збірник. - Луцк, 1994. - С. 81-87.

19. Корнилов Н.В., Карпцов В.И., Новоселов К.А., Каземирский В.А., Аврунин А.С. Неспецифическая профилактика осложнений у ортопедо-травматологических больных при плановом оперативном лечении//Тез. докл. Всероссийской научно-практ. конфер. I часть. - Санкт-Петербург - Йошкар-Ола, 1994. - С. 67-68.

20. Мамаева Е.Г., Кротенко М.В., Кулик В.И., Аврунин А.С. Влияние характера травмы на изменение уровней кортизола, тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ)//Тез. докл. Всероссийской научно-практ. конфер. I часть. - Санкт-Петербург - Йошкар-Ола, 1994. - С. 76-78.

21. Корнилов Н.В., Карпцов В.И., Новоселов К.А., Каземирский В.А., Аврунин А.С. Предоперационная неспецифическая профилактика осложнений у больных с патологией опорно-двигательной системы при плановом оперативном лечении//Тез. докл. Всероссийской научно-практ. конфер. II часть. - Санкт-Петербург - Йошкар-Ола, 1994. - С. 54-55.

22. Кротенко М.В., Назаров П.Г., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Влияние предоперационной подготовки пирогеналом при плановых оперативных вмешательствах на содержание в крови кортизола и антител к фосфолипидам//Тез. докл. Всероссийской научно-практ. конфер. II часть. - Санкт-Петербург - Йошкар-Ола, 1994. - С. 58-59.

23. Аврунин А.С., Абелева Г.М. О возможностях неспецифической подготовки больных к плановым оперативным вмешательствам (некоторые соображения, основывающиеся на анализе литературы)//Травматология и ортопедия России. - 1994. - N 1. - С. 134-146.

24. Аврунин А.С., Кулик В.И. Влияние остеосинтеза на развитие общего адаптационного синдрома при изолированных переломах длинных костей//Ортопед. травматол. - 1994. - N 1. - С. 49-51.

25. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Смирнов А.М., Гапонов В.А., Медведев А.П. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование)//

Травматология и ортопедия России. - 1994. - N 2. - С. 111-121.

26. Положительное решение по заявке N 5051908 (14) от 06.07.92. Способ диагностики нарушения в репаративном костеобразовании при переломах голени в процессе их сращения. автор: Аврунин А.С. и др.

27. Мамаева Е.Г., Кротенко М.В., Кулик В.И., Аврунин А.С. Пространственно-временная организация некоторых параметров эндокринной системы при переломах//Циклические процессы в природе и обществе. - 1994. - Вып. 3. - С. 74.

28. Смирнов А.М., Аврунин А.С. Пространственно-временная организация минерального обмена в бедренной кости при переломе//Циклические процессы в природе и обществе. - 1994. - Вып. 3. - С. 74-75.

29. Корнилов Н.В., Гапонов В.А., Аврунин А.С. Асимметрия температурной реакции при изолированных и множественных переломах//Циклические процессы в природе и обществе. - 1994. - Вып. 3. - С. 73.

30. Кротенко М.В., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Пространственно-временная организация параметров эндокринной регуляции адаптационных процессов после хирургической травмы//Циклические процессы в природе и обществе. - 1994. - Вып. 3. - С. 76.

31. Аврунин А.С., Мамаева Е.Г., Кротенко М.В., Кулик В.И. Влияние характера повреждения на регионарные изменения некоторых параметров эндокринной системы//Бюлл. экспер. биол. и мед. - 1995. - N3. - С. 334-336.

32. Корнилов Н.В., Карпцов В.И., Новоселов К.А., Каземирский А.В., Аврунин А.С. Подготовка пациентов к плановым ортопедическим операциям//Актуальные проблемы травматологии и ортопедии. Материалы Республиканской научно-практической конференции. М., 1995. - С. 134-135.

33. Корнилов Н.В., Карпцов В.И., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Адаптация организма к травме//Юбилейная научная сессия Саратовского НИИ травматологии и ортопедии. Сборник научных трудов. Саратов, 1995. - С. 99-106.

34. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Этапы и стадии восстановления динамического равновесия в организме при нарушении целостности длинных трубчатых костей (экспериментально-теоретическое исследование)//Травматология и ортопедия России. - 1995. - N4. - С. 46-52.

35. Кузькина С.А., Аврунин А.С. Возможные механизмы действия инсулинрецепторных комплексов и их влияние на развитие адаптационной перестройки организма при экстремальных воздействиях (аналитический обзор литературы)//Травматология и ортопедия России. - 1995. - N1. - С. 51-56.

36. Мамаева Е.Г., Кротенко М.В., Кулик В.И., Аврунин А.С. Влияние характера травм на изменение уровней кортизола, тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ)//Травматология и ортопедия России. - 1995. - N5. - С. 72.

37. Лухвич А.М., Божкова С.А., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Гипофизарная регуляция формирования биоминеральных структур поврежденной кости//«Біомінералогія і медична екологія» та наукових досліджень лабораторії біомінералогії, медикоекологічного та шкільного картографування. Збірник матеріалів конференції. Луцк- 1995. -С.103-104.

38. Божкова С.А., Корнилов Н.В., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Влияние уровня адаптационного потенциала биосистемы на динамику параметров эндокринной регуляции восстановления биоминеральных структур при повреждении кости //«Біомінералогія і медична екологія» та наукових досліджень лабораторії біомінералогії, медикоекологічного та шкільного картографування. Збірник матеріалів конференції. Луцк- 1995. -С.105-107.

39. Коновалова М.В., Корнилов Н.В., Новоселов К.А., Аврунин А.С. Математическое моделирование динамики уровней аминокислот при повреждении кости//«Біомінералогія і медична екологія» та наукових досліджень лабораторії біомінералогії, медикоекологічного та шкільного картографування. Збірник матеріалів конференції. Луцк- 1995. -С.108-109.

40. Суханов А.В., Корнилов Н.В., Назаров И.А., Аврунин А.С. Математическое моделирование процесса перестройки биоминеральных структур кортикального слоя бедренной кости при нарушении ее целостности// «Біомінералогія і медична екологія» та наукових досліджень лабораторії біомінералогії, медикоекологічного та шкільного картографування. Збірник матеріалів конференції. Луцк- 1995. -С.110-111.

41. Avrunin A., Kornilov N., Sukhanov A., Parshin V. The coordination of mineral matrix remodelling in different skeletal sites after an isolated femoral fracture//SICOT -96. - 1996.- P.676.

42. Kornilov N., Avrunin A., Sukhanov A., Parshin V. Mineral matrix remodelling in intact bones during fracture healing// World Congress on Osteoporosis 1996, Amsterdam (Abstracts-on-disk).

43. Sukhanova A., Avrunin A., Novosiolov K. The influence of a surgical trauma over the biorythmical characteristics of the endocrine profile in orthopaedics patients//SICOT -96. - 1996.- P.681.

44. Bozchkova S., Avrunin A., Novosiolov K. The postsurgical endocrine status of orthopaedic patients pretreated with mild stress influences//SICOT -96. - 1996.- P.676.

45. Avrunin A., Kornilov N. Phosphate metabolism in mineral matrix of intact bones during fracture healing//World Congress on Osteoporosis 1996, Amsterdam (Abstracts-on-disk).

46. Аврунин А.С., Ялфимов А.Н., Синюкова И.Е., Каземирский В.Е., Русская Л.А. Ранняя диагностика коксартрозов у подростков с помощью радиоизотопных методов исследований//VI съезд травматологов ортопедов. Тезисы докладов. Нижний Новгород. -1997.- С. 629.