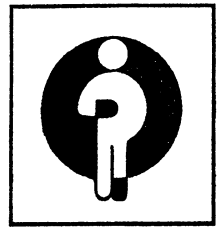


# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



## ОБЪЕКТИВНОЕ ДЕЛЕНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО АДАПТАЦИОННОГО КАСКАДА НА ОСНОВЕ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК АСИММЕТРИИ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ

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

ГУ Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена МЗ РФ, директор — з.д.н. РФ, член-кор. РАМН, д.м.н. профессор Н. В. Корнилов

Субъективные представления, т. е. субъективность в интерпретации данных, будучи важным и необходимым инструментом при формулировке гипотез, опасны при тестировании последних. Согласно результатам компьютерного моделирования, статистическая оценка данных, содержащих даже незначительное количество такой субъективности, существенно снижает достоверность полученных результатов [23].

К числу современных объективных методологий относятся изучение динамики асимметрии процессов в организме и хронобиологический подход. Внимание ученых к использованию симметрии — асимметрии позволило достигнуть немалых успехов в познании биологических систем и привело к тому, что в 1968 г. по предложению и при активном участии Нобелевского комитета был проведен первый Всемирный конгресс по этой проблеме [29]. На нем были определены пути решения научных задач на основе такого

подхода, а достигнутое впоследствии обсуждено на коллквиуме, организованном Академией наук США в 1996 г. [26].

Хронобиологический метод дает возможность судить об изменении состояния организма посредством анализа биоритмов. По нашему мнению, объединение этих методологий обеспечит качественно новые результаты при исследовании биосистем.

В настоящее время асимметрия рассматривается как динамическая характеристика [26], причем нами впервые показана циркасаптанная (около-недельная) периодичность колебаний ее величины [1, 6, 12]. Это позволило предположить, что на основе комплексной хронобиологической оценки асимметрии структуры пространственно-временной организации функций можно разработать критерии выделения критических сроков посттравматического адаптационного каскада.

### Материал и методы

Проверка правильности высказанного выше предположения проведена по результатам исследования 348 белых беспородных крыс-самцов массой 180—220 г, из них 179 выполнена остеотомия правой бедренной кости в средней трети и 169 — обеих бедренных и большеберцовых костей. Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическим стержнем. Рентгенографию осуществляли сразу после операции и перед выведением животных из опыта [1].

Контролировали динамику степени асимметрии локальной температуры кожных покровов, содержания фосфатов и скорости их обмена в

минеральном матриксе, а также размеров и минеральной плотности различных участков поврежденных и интактных костей. Методики определения этих показателей описаны нами ранее [1]. Эксперименты планировали таким образом, чтобы получить динамический ряд ежедневных наблюдений на протяжении 60 сут [1, 4].

Степень асимметрии одноименных показателей обозначали в процентах при следующих вариантах симметрии:

— зеркальная (правая/левая) — ось симметрии лежит в сагиттальной плоскости под прямым углом к фронтальной и соответствует центральной сагиттальной оси тела;

— **зеркальная (краниальная/каудальная или дистальная/проксимальная)** — ось симметрии находится в горизонтальной плоскости, т. е. под прямым углом как к сагиттальной, так и к фронтальной плоскости и делит тело или костный орган на верхние и нижние отделы;

— **радиальная** — центр симметрии расположен в точке пересечения сагиттальной оси тела и перпендикулярной к ней оси, проходящей посередине между сопоставляемыми зонами.

В результате проведенных исследований построили временные ряды, характеризующие ди-

намику степени асимметрии одноименных показателей при разных видах симметрии.

**Математическая обработка временных рядов.** В качестве математической модели процесса выбран сглаживающий полиномиальный сплайн четвертого порядка. Каждый динамический ряд сглаживали дважды для построения математических моделей трендов и колебательных кривых. Всего получено 432 математических модели изменения степени асимметрии исследованных показателей.

## Результаты и их обсуждение

Теоретической основой разрабатываемой концепции является закон перемежающейся активности Крыжановского [13, 14], согласно которому функционирование организма характеризуется постоянным включением и выключением работающих структур под влиянием механизмов ауторегуляции по достижении определенного критического уровня выполненной работы. Этим обеспечивается динамическое равновесие гомеостаза клеток и органа в целом. Особое значение этот механизм приобретает в условиях усиленной функциональной нагрузки. Если бы структуры не подчинялись описанному закону, они не могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал при интенсивной длительной нагрузке. В результате произошло бы истощение резервных возможностей, что привело бы к возникновению энергетического и пластического дефицита, а в конечном итоге — к дистрофии и прогрессирующему снижению уровня функциональной активности ткани, органа и т. п. [13, 14]. Следовательно, каждый экстремум на колебательной кривой соответствует моменту, когда низкая активность метаболизма в одном из сопоставляемых участков сменяется высокой и наоборот. Аналогичные изменения установлены и при анализе динамики трендов.

В соответствии с предлагаемой нами гипотезой все регуляторные механизмы (известные и еще не открытые) делятся на два комплекса. Преобладание одного обеспечивает синхронизацию обменных процессов в организме и снижает частоту одновременных переключений, а преобладание другого наоборот увеличивает ее. Взаимоотношения этих комплексов конкурентны, в условиях развивающегося адаптационного каскада существует три их варианта:

— равновесие по силе влияния (отношение числа переключений к общему количеству анализируемых математических моделей трендов и колебательных кривых — величина мало меняющаяся);

— преобладание рассинхронизирующего регуляторного комплекса (резкое увеличение частоты переключений на обратное);

— преобладание синхронизирующего комплекса (резкое снижение частоты переключений на обратное).

По нашему мнению, уменьшение числа переключений вызвано необходимостью синхронизации процессов функционирования отдельных

структур на фоне глубокой регуляторной перестройки, направленной на качественное изменение соотношения метаболических процессов после получения одного промежуточного результата и перед началом достижения следующего. Обратный вариант — увеличение частоты переключений — связан с необходимостью более рационального перераспределения потоков вещества и энергии между отдельными структурами в ходе реализации промежуточного результата и формирования при этом необходимых тканевых структур.

Каскадный характер адаптации к травме [17, 18, 22, 25, 28] проявляется последовательным изменением обмена во всех структурах организма [3, 15]. Эти метаболические сдвиги связаны с восстановлением нарушенного динамического равновесия [3, 9], что происходит ступенчато — через получение промежуточных результатов [8]. Одним из примеров подобной реакции является восстановление целостности кости после перелома или остеотомии. Первоначально формируется фиброзно-хрящевая мозоль, затем костная, после чего начинается ремоделирование последней [21]. Другими словами, концепция ступенчатости подразумевает доминирование одного из огромного многообразия процессов, протекающих на каждом отрезке времени.

Развитие каскада метаболических изменений обеспечивается, как отмечает Ф. З. Меерсон [17, 18], последовательной перестройкой регуляторных механизмов, характер которой, на наш взгляд, в каждый момент времени зависит от следующих факторов:

— глубины происходящих регуляторных сдвигов;

— адаптационного потенциала организма;

— внешних воздействий (в том числе лечебных).

Их совокупность и определяет риск возникновения относительной или абсолютной недостаточности отдельных механизмов, в результате чего наступает изменение структуры каскада и через определенный лаг — период клинически выявляются отклонения от оптимального течения, например, в виде ранних послеоперационных и посттравматических осложнений [2] или отдаленных в форме остеопороза [5, 24, 27].

Каскад является многоуровневым процессом, и иерархия адапционных уровней в структуре пространственно-временной организации функций, по нашим наблюдениям, по сути своей соответствует иерархии биоритмов. Сроки же,

в которые на каждом уровне осуществляется регуляторная перестройка, необходимо рассматривать как критические, причем степень критичности диктуется объемом формирующегося сдвига, так как она может происходить не только на одном уровне, но и сразу на нескольких. Последнее зависит от того, какой промежуточный результат достигнут (на одном или одновременно на нескольких уровнях). Именно многоуровневость адаптации, о которой пишет В. Н. Мельников [19], определяет многоуровневость промежуточных результатов, и чем значительнее последний, тем глубже регуляторный сдвиг, необходимый для достижения следующего итога.

С целью проверки правильности изложенной гипотезы была оценена динамика ежедневной частоты экстремумов трендов и колебательных кривых (рис 1, 2). На 432 математических моделях выявлено 163 экстремума трендов и 1151 экстремум колебательных кривых. В среднем (срок наблюдения 60 сут) ежедневно определяется 2,7 ( $\sigma = 2,5$ ) экстремума на трендах и 19,2 ( $\sigma = 6,4$ ) экстремума на колебательных кривых (рис 3).

**Выделение временных интервалов на основе изменения частоты экстремумов колебательных кривых.** Неделя — временная единица, в течение которой происходит перестройка структур на тканевом уровне [11]. Полученные в настоящем исследовании после вычитания тренда колебательные кривые отражают динамику именно циркасептанной (околонедельной) периодичности. Поэтому выделенные временные интервалы

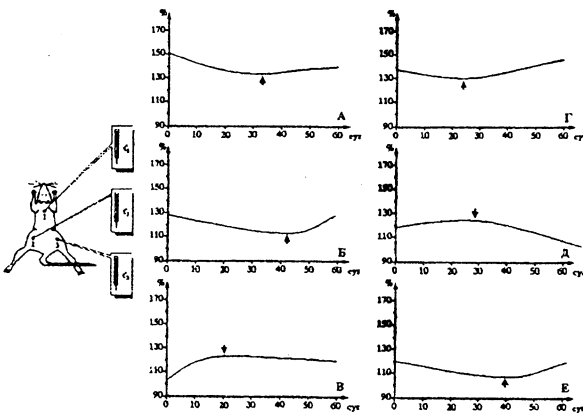


Рис. 1.

Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии локальной температуры кожных покровов после единичных и множественных остеотомий.

По горизонтальной оси — время с момента травмы (сут); по вертикальной оси — степень асимметрии (%);

На графиках соотношение локальной температуры:

А — левого и правого бедер (монотравма); Б — левого бедра и спины (монотравма); В — правого бедра и спины (монотравма); Г — левого и правого бедер (политравма); Д — левого бедра и спины (политравма); Е — правого бедра и спины (политравма).

Обозначения:

- ▲ — момент экстремума тренда;
- — тренд (параметры модели,  $p = 0,0001$ );
- — сглаживание сплайнами (параметры модели,  $p = 0,7$ );
- — полуширина доверительной полосы (1,96 $\sigma$ ).

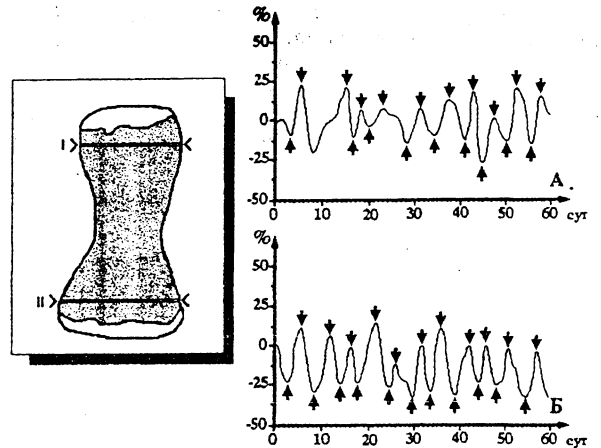


Рис. 2.

Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии поперечных размеров XI и XII хвостовых позвонков (колебательная составляющая).

По горизонтальной оси — время с момента травмы (сут); по вертикальной оси — степень асимметрии (%).

На графиках соотношение поперечных размеров: А — участков I и II (XI позвонка); Б — участков I и II (XII позвонка). Обозначения: ▲ — момент экстремума колебательной составляющей.

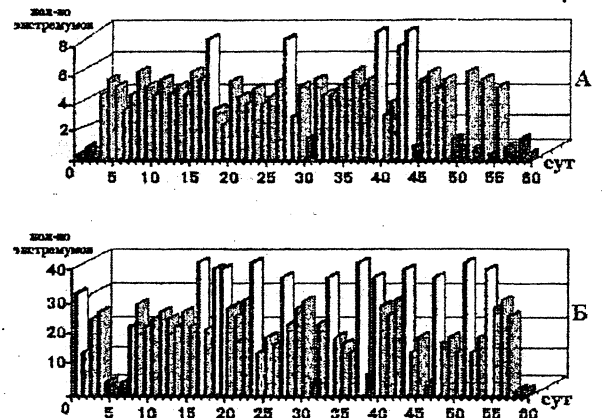


Рис. 3.

Динамика экстремумов математических моделей.

По горизонтальной оси — время с момента травмы (сут); по вертикальной оси — количество экстремумов.

На графиках: А — экстремумы математических моделей трендов; Б — экстремумы математических моделей колебательных кривых.

Обозначения:

- ▣ — количество экстремумов достоверно выше ( $P < 0,05$ );
- ▤ — количество экстремумов в пределах нормы;
- ▥ — количество экстремумов достоверно ниже ( $P < 0,05$ ).

названы нами циркасептанними адаптационными доменами. Домен — динамическое пространственно-временное образование, где внутренние структурные связи в несколько раз больше по сравнению с внешними связями одного домена с другим [10]. По нашему мнению, после

достижения промежуточного результата в течение одного циркасептанного адаптационного домена и последующих регуляторных сдвигов характер связей между элементами организма качественно меняется. Поэтому каждый последующий домен отделяется от предыдущего именно глубокой перестройкой характера связей.

**Первый циркасептанный адаптационный домен.** Увеличение частоты экстремумов наблюдается сразу после травмы на 1-е сут, а снижение — на 3-и, т. е. для циркасептантных процессов первый временной интервал длится в течение первых двух суток. По времени это соответствует максимальному напряжению адаптационных структур, а увеличение переключения процессов, имеющих циркасептанную периодичность, позволяет более рационально использовать пластические вещества и энергию.

**Второй циркасептанный адаптационный домен** соответствует периоду с 3-х по 7-е сут, так как на 8—9-е сут отмечено резкое снижение числа экстремумов. За это время происходит активное развитие грануляционной ткани с максимумом к 7-м сут.

**Третий циркасептанный адаптационный домен** длится с 8-х до 31-х сут (на 32-е наступает очередное снижение частоты экстремумов). На этом временном отрезке возрастание числа экстремумов зарегистрировано на 9-е, 22-е, 26-е и 30-е сут. Эти данные позволяют предположить, что с 8-х по 18-е сут наблюдается равномерно активное формирование структур, связанных с циркасептанной периодичностью, без существенного увеличения нагрузок и необходимости интенсивного изменения местной регуляции для активации процессов перераспределения потоков пластического вещества и энергии между участками. С 19-х сут осуществляется активная перестройка тканевых структур, связанная с резким повышением их использования с превалированием регуляторного комплекса, обеспечивающего этот процесс каждые 3—4 дня. А это соответственно требует увеличения роли второго регуляторного комплекса и интенсификации последовательно перераспределения потоков вещества и энергии.

В этой связи можно сослаться на результаты исследования [1], согласно которым максимальные изменения площади регенерата на рентгенограмме (до 40%) происходят преимущественно с 19-х по 33-е сут, т. е. именно в эти сроки резко активизируется формирование тканевых структур в области травмы.

**Четвертый циркасептанный адаптационный домен** начинается с 32-х сут и продолжается до 38-х (на 39-е количество экстремумов существенно снижается). В течение этого отрезка времени число экстремумов возрастает на 33-е и 36-е сут. Этот интервал соответствует по времени созреванию первичной костной мозоли.

**Пятый циркасептанный адаптационный домен** длится с 39-х сут до окончания срока наблюдения. Увеличение количества экстремумов происходит на 42-е, 46-е и 54-е сут. По-видимому, это связано с процессом ремоделирования периостальной мозоли.

### Выделение временных интервалов на основе частоты распределения экстремумов трендов.

Тренды отражают динамику развития медленных процессов, и поэтому выделенные временные интервалы целесообразно рассматривать как стадии адаптационного ответа. Анализ частоты распределения экстремумов выявил их отсутствие в течение первых трех суток после травмы (рис. 3). Как следует из предлагаемой гипотезы, данный эффект объясняется преобладанием действия синхронизирующего регуляторного комплекса. Это соответствует концепции стресса, выдвинутой Г. Селье [20] и развитой в исследованиях Ф. З. Меерсона [16]. Согласно ей, в течение первых трех суток организм работает на пределе своих физиологических возможностей. Этот период данные авторы назвали *стадией тревоги* или *аварийной адаптации*, которая характеризуется мобилизацией функционального резерва (расход АТФ превосходит ее синтез), значительным увеличением гипофизарно-надпочечниковой регуляторной активности и т. д. Однако мы рассматриваем его не как стадию, а как временной интервал, соответствующий глубокой регуляторной перестройке.

**Первая стадия.** С момента травмы до 18-х сут частота экстремумов трендов колеблется незначительно, а на 18-е происходит их резкое увеличение, после чего на 19-е сут инверсии трендов отсутствуют. По-видимому, за указанный срок достигается промежуточный результат, которым, согласно рентгенологическим данным, является формирование фиброзно-хрящевой мозоли.

**Вторая стадия.** После 19-х сут наблюдаются небольшие колебания частоты инверсии трендов с резким их нарастанием на 28-е сут и прекращением на 31-е. В этот временной интервал (с 19-х по 30-е сут) достигается следующий промежуточный результат или формирование первичной костной мозоли, обеспечивающей объединение отломков в единый костный орган однотипной тканью (на 31-е сут исчезает линия перелома на рентгенограмме). Таким образом, в конце этого срока реализуются два промежуточных результата: замещение фиброзно-хрящевой мозоли первичной костной и объединение отломков в единый костный орган однотипной тканью. Последний является важным моментом адаптационного каскада, так как позволяет восстановить целостность органного компартмента.

**Третья стадия.** После 31-х сут отмечены колебания частоты экстремумов с резким возрастанием их количества на 40-е и 44-е сут. На 46-е сут они не определяются. Следовательно, интервал, необходимый для получения третьего промежуточного результата, тянется с 31-х по 45-е сут. Хронобиологические характеристики рентгенологической картины и данные гистологического исследования позволяют считать, что в это время происходит созревание первичной костной мозоли.

**Четвертая стадия.** С 46-х сут и до конца эксперимента наблюдается многократно повторяющееся отсутствие инверсии трендов. В начале этого временного интервала появляются рентгенологические признаки ремоделирования первичной костной мозоли, т. е. начинают фор-

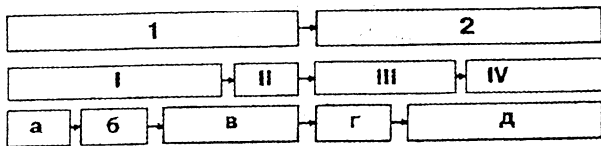


Рис. 4.

Этапы, стадии и домены адаптивного процесса:

1, 2 — этапы;

I, II, III, IV — стадии;

а, б, в, г, д — домены;

→ — перестройка регуляторных механизмов

мироваться морфологические структуры, обеспечивающие полную функциональную реституцию поврежденного органа. Можно предположить, что в это время осуществляется синхронизация метаболизма на органном уровне. По сути своей процессы, имеющие циркасептанные и трендовые признаки, соответствуют разным адапционным уровням. Совпадение изменений на обоих уровнях можно рассматривать как качественную характеристику, свидетельствующую о наличии следующего более высокого (третьего) уровня адаптации. Интервалы, в течение которых формируется про-

#### Заключение

На основании проведенного исследования предложена классификация динамики адаптационного каскада, основанная на объективных критериях, выделены критические сроки, в которые наиболее вероятны отклонения от оптимального варианта развития адаптационного процесса. В эти периоды происходит значительная перестройка функционирования регуляторных механизмов, и соответственно увеличивается риск возникновения их относительной или абсолютной недостаточности. Это в свою очередь приводит к изменению динамики метаболизма, ко-

#### Литература:

1. Аврунин А. С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. — СПб., 1996. — 33 с.
2. Аврунин А. С., Абелева Г. М. Осложнения при плановых операциях (хирургической агрессии) (обзор литературы) // Вестн. хирург. — 1991. — № 6. — С. 108—111.
3. 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) // Травматол. и ортопед. России. — 1995. — № 4. — С. 46—52.
4. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В. Хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости (Сообщение 1) // Анн. травматол. и ортопед. — 1997. — № 3—4. — С. 31—35.
5. Аврунин А. С., Корнилов Н. В., Суханов А. В., Емельянов В. Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. — СПб.: ТОО «Ольга», 1998. — 67 с.
6. Аврунин А. С., Макулов В. Б. Пространственно-временные характеристики формирования биоминеральных

жучочный результат, по нашему мнению, целесообразно называть этапами.  
**Этапы адаптационного каскада.** Анализ материала показывает, что первые трое суток отличаются снижением частоты экстремумов трендов и увеличением, а затем уменьшением их частоты на колебательных кривых. На 31—32-е сут как количество экстремумов трендов, так и число экстремумов колебательных кривых резко сокращается. Следовательно, не только сразу после травмы, но и при объединении отломков в единый орган костной ткани (исчезновение линии перелома на рентгенограмме) происходит глубокая перестройка регуляторных механизмов на обоих исследованных уровнях адаптации (циркасептанном и трендовом). Это послужило основой для выделения двух этапов развития адаптационного каскада:  
 — от воздействия травмы до объединения отломков в единый костный орган;  
 — с этого момента до восстановления его структурно-функциональной целостности. Началом первого этапа является первый адаптационный сайт, а второго — регуляторная перестройка, происходящая на 31—32-е сут (рис. 4).

торое клинически может проявиться не сразу, а по прошествии многих лет после травмы. Критическими сроками в нашем исследовании являются: первые три дня после травмы и два дня в момент восстановления отломков в единый костный орган; временные интервалы после окончания преобладания процессов формирования фиброзно-хрящевой мозоли и начала образования первичной костной; между завершением формирования последней и началом ремоделирования; моменты завершения одного циркасептанного адаптационного домена и на-

7. Аврунин А. С. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование) / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. М. Смирнов и др. // Травматол. и ортопед. России — 1994. — №2. — С. III—121.
8. Анохин П. К. Теория функциональных систем // Усп. физиол. наук. — 1970. — №1. — С. 19—54.
9. Берталанфи Л. Общая теория систем — краткий обзор // Исследования по общей теории систем. — М.: Прогресс, 1969. — 234 с.
10. Иваницкий Г. Р. Ритмы развивающихся сложных систем. — М.: Знание, 1988. — 47 с.
11. Катинас Г. С. и др. Неделя — единица масштаба времени тканевых реакций / Г. С. Катинас, А. С. Аврунин, Д. Э. Коржевский и др. // II съезд анатомов, гистологов и эмбриологов. — Полтава, 1992. — С. 102.
12. Корнилов Н. В. и др. Асимметрия формирования периостальной мозоли при изолированном переломе правого бедра / Н. В. Корнилов, В. А. Гапонов, А. М. Смирнов и

## Теоретические и экспериментальные исследования

др. // Амбулаторная травматолого-ортопедическая помощь. Новое в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы. Ч. 1. — СПб. — Йошкар-Ола, 1994. — С. 65—66.

13. Крыжановский Г. Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. — М., 1973. — С. 20—34.

14. Крыжановский Г. Н. Расстройство нервной регуляции // Патология нервной регуляции функций. — М., 1987. — С. 5—42.

15. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс, профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.

16. Меерсон Ф. З. Физиология обменных процессов. — М.: Наука, 1986. — 638 с.

17. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: концепции долговременной адаптации. — М.: Дело, 1993. — 301 с.

18. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М.: Нурохиа medical ltd., 1993. — 331 с.

19. Мельников В. Н. Адаптация как многоуровневый процесс // Адаптация и адаптогены. Т. 3. — Владивосток, 1977. — С. 19—131.

20. Селье Г. Стресс без дистресса. — М.: Прогресс, 1982. — 127 с.

21. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань // Гистология. Т. 3. — М., 1983. — С. 19—131.

22. Einhorn T. Enhancement of fracture-healing // J. Bone Jt. Surgery. — 1995. — V. 77-A, N 6. — P. 940—956.

23. Enright J. — The parallax view, statistical testing, and circular reasoning // J. Biol. Rhythms. — 1989. — V. 4, N 2. — P. 295—304.

24. Eyres K., Kanis J. Bone loss after tibial fracture // J. Bone Jt. Surgery. — 1995. — V. 77-B, N 3. — P. 473—478.

25. Frayn K. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis // Clin. Endocr. — 1986. — V. 24, N 5. — P. 577—599.

26. Henley E. Introduction to colloquium // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — V. 93, N 25. — P. 14215.

27. Kannus P. et al. Reduced bone mineral density in men with a previous femur fracture/ P. Kannus, M. Jarvinen, H. Sievanen et al. // J. Bone Miner. Res. — 1994. — V. 9, N 11. — P. 1628—1635.

28. Luyten F. Cartilage-derived morphogenetic proteins // Acta Orthop Scand. — 1995. — V. 66, Suppl. 266. — P. 51—54.

29. Symmetry and function of biological systems at the macromolecular level / Proc. of 11-th Nobel simposium. — Stockholm: Almgrist and Wiksell, 1969 — 436 p.