

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «ИРКУТСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ  
И ТРАВМАТОЛОГИИ»**

На правах рукописи

**ЦЯО  
Гуанда**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННОЙ  
РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ  
ВОЗДЕЙСТВИИ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТОЧКИ  
(экспериментальное исследование)**

**14.03.03 – патологическая физиология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
*Пивоваров Юрий Иванович*

**Научный консультант:**  
доктор биологических наук  
*Лепехова Светлана Александровна*

Иркутск – 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕННОГО РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА, ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК</b> .....	12
<b>1.1</b> Механизмы формирования нарушенной репаративной регенерации. ....	12
<b>1.2</b> Способы моделирования патологической регенерации костной ткани. ....	18
<b>1.3</b> Способы профилактики и лечения патологической регенерации в условиях нарушенной репаративной регенерации .....	21
<b>1.4</b> Воздействие на репаративную регенерацию костной ткани с использованием стимуляции биологически активных точек ..	23
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	32
<b>2.1</b> Общая характеристика экспериментального материала .....	32
<b>2.2</b> Характеристика экспериментов по математическому моделированию .....	32
<b>2.3</b> Характеристика экспериментальных исследований <i>in vivo</i> .....	34
2.3.1 Разработка способа моделирования условий нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени и устройства для его осуществления (первая серия экспериментов <i>in vivo</i> ) .....	34
2.3.2 Характеристика оперативных вмешательств .....	36
2.3.3 Оценка эффективности профилактики развития патологической регенерации методом воздействия на биологически активные точки при переломе костей голени (вторая серия экспериментов <i>in vivo</i> ) .....	39
2.3.4 Техника выполнения методики воздействия на биологически активные точки .....	41
<b>2.4</b> Послеоперационное ведение экспериментальных животных ...	43
<b>2.5</b> Характеристика методов исследования .....	44

2.5.1	Рентгенологические методы исследования .....	44
2.5.2	Радиоизотопные методы исследования .....	45
2.5.3.	Лабораторные методы исследования .....	45
2.5.4	Биохимические методы исследования .....	46
2.5.5	Иммунологические методы исследования .....	46
2.5.6	Общеклиническое исследование крови .....	47
2.5.7	Методы определения тканевого кальция .....	47
2.5.8	Морфологические методы исследования .....	48
2.5.9	Методы статистической обработки результатов .....	48

<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛИ</b>		
<b>ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ</b>		
<b>В УСЛОВИЯХ ОТСРОЧЕННОГО СОПОСТАВЛЕНИЯ</b>		
<b>ОТЛОМКОВ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛОЖНОГО СУСТАВА</b>		
<b>И ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО АППАРАТА</b>		
<b>ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ, РАЗРАБОТАННОГО НА</b>		
<b>ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ .....</b>		<b>50</b>
<b>3.1</b>	Оценка работоспособности конструкции аппарата внешней фиксации костей голени с использованием математического моделирования .....	50
<b>3.2</b>	Характер развития нарушенной посттравматической регенерации костей голени с формированием ложного сустава по данным рентгенологического, денситометрического и морфологического исследований в условиях отсроченного сопоставления отломков .....	57
<b>3.3</b>	Особенности накопления радиофармпрепарата на основе сцинтиграфического исследования в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава .....	68
<b>3.4</b>	Влияние нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава на показатели неспецифической резистентности и динамику гормонов щитовидной железы .....	73

<b>ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТОЧКИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕННОЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПЕРЕЛОМЕ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ . . .</b>	<b>84</b>
<b>4.1</b> Оценка эффективности профилактики патологической регенерации на основании рентгенологического, денситометрического и морфологического исследований в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени под влиянием воздействия на биологически активные точки . . . . .	85
<b>4.2</b> Особенности накопления радиофармпрепарата на основе сцинтиграфического исследования в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки . . . . .	95
<b>4.3</b> Динамика показателей неспецифической резистентности и уровня гормонов щитовидной железы в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки . . . . .	99
<b>ГЛАВА 5. САНОГЕНЕЗ НАРУШЕННОЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТОЧКИ . . . . .</b>	<b>111</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .</b>	<b>138</b>
<b>ВЫВОДЫ . . . . .</b>	<b>158</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .</b>	<b>160</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .</b>	<b>162</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .</b>	<b>163</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Проблема управления посттравматической регенерацией костной ткани является ключевой в травматологии и ортопедии [42, 59, 49, 99, 51, 44, 110, 126, 125, 44, 75].

Нарушение формирования костно-фиброзно-хрящевых регенератов в зоне перелома является одним из основных морфологических критериев процесса репаративной регенерации [92]. При этом развивающиеся осложнения, вызывают удлинение сроков лечения, или каждый третий пациент входит в группу первичной инвалидности [36, 104, 126, 125, 75].

Учеными разных стран ведется активный поиск новых методов остеосинтеза и возможностей немедикаментозной регуляции репаративной регенерацией. Несмотря на это причины неудовлетворительного лечения переломов зачастую связаны с отсутствием патогенетически обоснованного подхода к решению проблемы репарации костной ткани [35].

Известно, что одной из основных причин развития нарушения репаративной регенерации костной ткани является несвоевременное оказание квалифицированной медицинской помощи. Экспериментальными исследованиями доказано, что при отсроченной иммобилизации отломков костей предплечья после перелома на третьи сутки выявляются признаки нарушения процесса костной регенерации, в результате чего сроки консолидации перелома увеличиваются в 1,5 раза [39]. Кроме того, при отсутствии стабильной фиксации отломков сроки консолидации увеличиваются не менее чем в 4 раза [97].

Посттравматическая регуляция остеогенеза осуществляется сложным комплексом факторов, включающих механические условия для формирования полноценного регенерата, сосудистые реакции, влияние нейроэндокринной системы, действие метаболитов и ростовых факторов, состояние иммунной системы. В настоящее время активно ведутся работы по выявлению роли MAPK, p38, PI3K и

других сигнальных молекул в реализации ростового потенциала мезенхимальных прогениторных элементов и стволовых клеток и возможности управления процессами клеточного деления и репарации [11, 19, 100, 143, 162, 133, 189, 129].

Нарушение этих условий регенерации приводит к одному из самых распространенных и тяжелых осложнений – несращению костных отломков. При чем факторы, располагающие к развитию патологической регенерации, могут быть как общие, так и местные [24, 34, 98, 32, 61, 106, 128, 57, 5].

Для поиска механизмов формирования патологии и новых способов коррекции патологической регенерации широко используется математическое моделирование. С помощью данного метода можно моделировать патологический процесс, применять различные способы его коррекции и оценивать их эффективность. В травматологии наиболее распространенным методом является математическое (компьютерное) моделирование механического поведения системы «аппарат внешней фиксации – костная структура организма» в результате нагружения [39, 67, 14].

Основные методы лечения патологической регенерации направлены на устранение причин, приводящих к созданию условий нарушенной репаративной регенерации (фиксация, иссечение склерозированных концов, продольная кортикотомия, трансплантация клеток и тканей, реканализация и др.) [46, 6, 5]. Кроме того, применяются способы улучшения периферического кровообращения, фармакологические препараты и методы электрофизических воздействий (ток ультравысокой частоты (УВЧ), крайне высокой частоты (КВЧ), постоянный импульсный ток, токи малой величины) [123, 111, 113, 71, 31, 148].

Благодаря улучшению результатов репаративной регенерации костной ткани при стимуляции нервной системы многие авторы обратились к древнекитайскому методу врачевания – чжэнь-цзю терапии [20, 22, 115, 117, 200, 130, 192, 143, 196, 201].

Воздействие на биологически активные точки оказывает стимулирующее влияние на нервные окончания. При этом происходит улучшение деятельности нервной системы и нервной регуляции трофики органов и тканей, а также изме-

нение выработки гормонов и биологически активных веществ. Кроме того, оказывается влияние на кровоснабжение, метаболизм, иммунный ответ и функциональную деятельность соответствующих органов [[20, 22, 115, 117, 200, 130, 192, 143, 196, 201].

Вместе с тем остаются невыясненными механизмы саногенеза репаративной регенерации костной ткани при использовании сочетания методов чрескостного остеосинтеза и традиционной китайской медицины. Воздействие на биологически активные точки теоретически могло бы предотвратить негативные последствия патологической регенерации, связанные с нарушенными условиями регенерации костной ткани.

Актуальность этой проблемы, нерешенные вопросы теоретического и прикладного свойства предопределили содержание настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Установить закономерности развития патологической посттравматической регенерации костной ткани и на этой основе дать саногенетическое обоснование принципов профилактики данного патологического процесса.

### **Задачи исследования:**

1. Усовершенствовать модель патологической регенерации при переломе костей голени с использованием оригинального аппарата внешней фиксации, разработанного на основе математического моделирования.

2. Выявить патогенетические механизмы формирования патологической регенерации при переломе костей голени в условиях отсроченного сопоставления отломков на основе результатов рентгенологического, денситометрического, сцинтиграфического, морфологического методов исследований.

3. Доказать возможность профилактики патологической регенерации путем воздействия на биологически активные точки в условиях отсроченного сопоставления отломков при переломе костей голени и оценить ее эффективность.

4. Оценить звенья саногенеза регенерации костной ткани при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации.

### **Научная новизна**

Разработано оригинальное устройство, которое обеспечивает сохранение расстояния в 1 см между отломками, биооси и жесткую фиксацию отломков; способствует образованию соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта к 14 суткам и отсутствию костного сращения до 50-х суток с формированием ложного сустава в 100 % случаев.

Установлено, что формированию патологической регенерации в условиях отсроченного сопоставления отломков способствуют хроническое воспаление с лейкоцитозом, угнетение показателей иммунитета I порядка, снижение гормонов общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), свободного тироксина (Т4<sub>св.</sub>) и тканевого кальция. Выявленные факторы на 50-е сутки приводят к формированию ложного сустава.

Показано, что увеличение индуцированной метаболической активности нейтрофилов (НСТ<sub>инд.</sub>) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 50-е сутки способствует уменьшению образования костной ткани, увеличению доли хрящевой ткани и формированию ложного сустава. В этих условиях выявлено наличие большого количества корреляционных связей (22) между показателями периферической крови и регенерации на 50-е сутки, что свидетельствует о нестабильности образовавшейся функциональной системы без детерминации с продолжением патологического процесса.

Установлена высокая профилактическая эффективность стимуляции биологически активных точек в режимах «опорожнение» и «восполнение» в условиях нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени, которая подтверждается их консолидацией к 50-м суткам исследования с однородно сформированной и минерализованной костной мозолью.



Доказано, что воздействие на биологически активные точки в условиях патологической регенерации приводит к ограничению воспалительной реакции, активации неспецифической естественной резистентности, восстановлению нормального обмена гормонов щитовидной железы и тканевого кальция. При этом выявлено наличие небольшого количества корреляционных связей (8) между показателями периферической крови и показателями регенерации на 50-е сутки, что указывает на формирование жестко детерминированной функциональной системы, которая, в свою очередь, свидетельствует о завершенности патологического процесса.

Разработана концепция саногенеза регенерации костной ткани в условиях отсроченного сопоставления отломков при воздействии на биологически активные точки.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Экспериментальное моделирование нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени с использованием оригинального аппарата внешней фиксации сопровождается развитием патологической регенерации, характеризующейся наличием полостей, стенки которых образованы гиалиновым хрящом, с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли и очагами коллагеновых волокон с участками полей губчатой структуры кости и формированием ложного сустава в зоне дефекта к 50-м суткам исследования.

2. Стимуляция биологически активных точек в выбранных режимах при переломе костей голени в условиях нарушенной репаративной регенерации является эффективным методом профилактики патологической регенерации.

3. Воздействие на биологически активные точки стимулирует ряд саногенетических звеньев репаративной регенерации поврежденной костной ткани: активацию метаболической активности фагоцитов, нормализацию уровня гормонов щитовидной железы и тканевого кальция, что способствует формированию жестко детерминированной, регулируемой функциональной системы.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработанное оригинальное устройство для фиксации костей голени кролика обеспечивает движение конечности в полном объеме, возможность проведения спиц в условиях анатомического изгиба костей голени кролика со стабильной фиксацией, сохраняя движение в скакательном суставе и опору на конечность. Стандартизация получаемой модели достигается использованием одинаковых по виду, породе, полу, возрасту и массе животных, а также за счет заданных параметров, обеспечиваемых оригинальным устройством (патент РФ № 2523622).

Дано экспериментальное обоснование и доказана эффективность стимуляции биологически активных точек в выбранных режимах «опорожнение» и «восполнение» в условиях нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени.

Предложен оригинальный способ предупреждения патологической регенерации с формированием ложного сустава при нарушении условий репаративной регенерации кости (патент РФ № 2547384).

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов и сертифицированного оборудования.

Результаты работы представлены на IV научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Иркутск, 2014), международной конференции «I Весенние научные чтения» (Киев, Украина, 2015), международной конференции «Достижения китайской медицины» (Калифорния, США, 2015).

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры госпитальной хирургии с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и в работе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, включенных ВАК Министерства образования и науки России в список изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов диссертационных работ.

### **Объем и структура и объем работы**

Диссертация изложена на 184 страницах: содержит 20 таблиц и 55 рисунков; состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, списка сокращений и списка литературы, включающего 128 источников на русском языке и 74 источника зарубежных авторов.

## **ГЛАВА 1**

# **ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕННОГО РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА, ЕГО ПРОФИЛАКТИКА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧЕК**

Проблема регенерации костной ткани является одной из приоритетных программ научных исследований [29, 36, 55, 56, 75, 112, 125, 126]. Выполненные теоретико-экспериментальные разработки подвели фундаментальную базу под клинически важнейшую проблему лечения переломов костей и их последствий.

### **1.1 Механизмы формирования нарушенной репаративной регенерации**

Репаративная регенерация – это восстановление клеток и тканей, взамен погибших при воздействии повреждающего фактора (травма, оперативное вмешательство). Репаративная (регенерация) может быть полной и неполной. Полная реституция, характеризуется возмещением дефекта тканью, идентичной погибшей; развивается преимущественно в тех тканях, в которых преобладает клеточная регенерация. Так, в костной ткани даже крупные дефекты органа путем деления клеток могут замещаться тканью, идентичной погибшей, но она не может полностью восстановить оригинальную архитектуру кости [59].

Проблема управления посттравматической регенерацией костной ткани является основной в травматологии и ортопедии [42, 49, 59, 75, 125, 126]. Можно отметить достижения ученых в разработке методов остеосинтеза, однако все чаще проблемы возможности и даже необходимости немедикаментозной регуляции репаративной регенерацией занимают ведущее место среди новых разработок. По мнению ряда исследователей одной из причин неудовлетворительного лечения переломов является отсутствие патогенетического подхода к решению проблемы остеорепаляции [35].

Одним из самых распространенных и тяжелых патологических состояний при нарушенной посттравматической репаративной регенерации костной ткани является формирование ложных суставов [59].

По мнению ряда авторов причинами, вызывающими развитие ложного сустава, могут являться общие и местные факторы [5, 23, 24, 32, 34, 57, 61, 98, 106, 128]. Причинами возникновения замедленной консолидации и, соответственно, несращения перелома и псевдоартроза являются: чрезмерная подвижность вследствие неадекватной иммобилизации; наличие щели между фрагментами кости вследствие интерпозиции мягких тканей, distraction фрагментов перелома, разведения фрагментов имплантатами остеосинтеза, неправильной адаптации фрагментов, наличия костного дефекта; нарушение кровоснабжения вследствие повреждения питающих сосудов, обширной отслойки надкостницы или повреждения ее вместе с мышцами; наличие свободных фрагментов или большого количества фрагментов; отторжение имплантатов остеосинтеза или плохой оперативной техники; инфекция вследствие некроза кости (секвестры), остеолитического (щель), расшатывания имплантатов (движение). Нужно также отметить пожилой возраст, питание, прием стероидных гормонов, антикоагулянтов, облучение, ожоги. Все эти факторы предрасполагают к возникновению псевдоартроза, однако сами не вызывают его [46].

Нарушение условий репаративной регенерации при переломе костей может приводить к замедленному сращению костной ткани. Несрастающиеся без дополнительного вмешательства. Переломы, которые не срастутся без дополнительного вмешательства переломы приводят к стойкой патологической подвижности на протяжении костного сегмента – формированию ложного сустава [23, 24].

По мнению ряда авторов ложный сустав (или псевдоартроз) – это окончательный исход несращения со щелевидным разобщением отломков или диастазом между ними до 1,5 см, при котором в области перелома остается безболезненная подвижность, несмотря на истечение срока, вдвое превышающего сроки консолидации, типичные для перелома той или иной локализации [23, 24, 120, 119]. Основной закономерностью, приводящей к формированию патологической регенерации, является нарушение смены фаз регенерации костной ткани с заполнением пространства между отломками вновь образованной фиброзной и/или хрящевой тканью [23, 24, 101, 119, 120].

Существует несколько классификаций ложного сустава: по этиологии (врожденный, патологический, травматический), характеру повреждения (неогнестрельного происхождения, огнестрельного происхождения) [119, 120]; наибольшее распространение получила классификация по клинико-рентгенологической картине.

Выделяют формирующийся ложный сустав, тугой ложный сустав, некротический ложный сустав, ложный сустав костного регенерата, истинный ложный сустав [119, 120].

Ряд авторов считают необходимым отдельно рассматривать среди несросшихся переломов и ложных суставов такие их виды, как гипертрофические и гипотрофические, называя их гиперваскулярными и гиповаскулярными. Кроме того, те же авторы отдельно выделяют «синовиальный» ложный сустав, если имеется свободная подвижность в зоне повреждения и промежутки между отломками с наличием капсулы, подобной суставной, с синовиоподобной жидкостью [28, 179, 190, 197].

Гипертрофические ложные суставы характеризуются интенсивным утолщением костной структуры с неровными краями, где кортикальный слой и костномозговой канал почти не дифференцируются. Концы отломков, как правило, утолщены. При этом ткани между отломками васкуляризованы и сохраняют остеогенную активность [23, 24, 101, 119, 120].

По мнению D. Paley и J.R. Herzenberg все ложные суставы делятся на тугие (движения менее  $5^\circ$ ), частично подвижные ( $5-20^\circ$ ) и подвижные (более  $20^\circ$ ) [179].

Отличительным рентгенологическим признаком ложного сустава является изоляция костномозговых каналов костным веществом – замыкательной пластиной, склерозом концов, наличием щели между ними. Кроме того, возможны костные разрастания в области несращения при гипертрофическом виде ложного сустава. При рентгенологическом исследовании часто выявляют искривление оси конечности, смещение отломков, остеопороз. Форма полосы и угол между отломками меняются при функциональном исследовании.

В ложном суставе большой давности формируются типичные суставные поверхности, покрытые хрящом; между отломками образуется пространство, заполненное жидкостью, вокруг концов отломков – фиброзно-измененные ткани капсулы, аналогичные капсуле сустава [103].

Для ложного сустава характерна стойкость полосы просветления, разделяющей смежные концы отломков и периостальные остеофиты. Анатомическим субстратом этой полосы просветления являются рентгенопрозрачная коллагеновая ткань или волокнистый хрящ [23, 73, 101, 103, 119, 120].

Костные отломки ложного сустава соединены разрастаниями волокнистой соединительной ткани. На ранних этапах развития ложного сустава соединительная ткань межотломковой области содержит хаотично расположенные пучки коллагеновых волокон и фибробласты различной степени дифференцировки. В этой соединительной ткани определяются также многочисленные капиллярные сети и кровеносные сосуды малого калибра [23].

С увеличением сроков развивающаяся в области ложного сустава рубцовая ткань становится более дифференцированной; содержит мощные пучки параллельно идущих коллагеновых волокон; количество фибробластов уменьшается, как и число кровеносных сосудов в рубцовой ткани.

В тканях, соединяющих костные отломки ложного сустава, встречаются костные перекладки, форма которых подвергается ремоделированию. Ткани межотломковой зоны ложных суставов различной давности отличаются широкими вариациями структурной организации и содержат в разных местах участки незрелой и зрелой рубцовой ткани, а также островки грубоволокнистой костной ткани [73].

Малодифференцированные камбиальные периваскулярные клетки, находящиеся вокруг сосудов межотломковой тканей, и остеобласты служат источниками регенерации костной ткани [23, 24, 73, 101, 103, 119, 120].

В настоящее время приоритетным направлением молекулярной медицины является поиск маркеров регенерации [26].

Известно, что инсулиноподобный фактор роста (ИФР) 1 играет центральную роль в регуляции клеточного деления; необходим для оптимальной пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток [45, 158, 170, 198], стимулирует синтез костного коллагена и аппозиционный рост костного матрикса, а также вызывает синтез ДНК и репликацию клеток в линиях остеобластов [45, 135]. Кроме того, ИФР-1 способен стимулировать рост костей посредством повышения канальцевой реабсорбции неорганического фосфата и образования 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> почками [45, 136]. Однако действие этого фактора на регенерацию костной ткани неоднозначно. Обнаружено, что ИФР-1 принимает участие в процессах костной резорбции – вызывает образование интерлейкина (ИЛ) 6, увеличивает количество остеокластов [178] и активизирует зрелые остеокласты [45, 127].

С учетом приведенных фактов ИФР-1 нельзя отнести к факторам, стимулирующим костеобразование. И в этом отношении на ИФР-1 похожи многие (если не все) полипептиды из группы факторов роста. Один и тот же цитокин может быть как стимулятором, так и ингибитором митотической и пролиферативной активности клеток в зависимости от концентрации, дифференцированного фенотипа клетки, времени инкубации и присутствия других регуляторов в среде [45, 127].

Фактор роста фибробластов является митогеном для нормальных остеобластов, но ингибирует пролиферацию клеток остеосаркомы крысы [45, 127]. Системные гормоны могут модулировать локальное костеобразование путем регуляции синтеза и высвобождения костных факторов роста. Было обнаружено, что в различных системах костных клеток высвобождение ИФР-2 стимулирует 1,25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> и 17β-эстрадиол [45, 127, 177].

Установлено, что важную роль в развитии нарушения условий репаративных процессов костной ткани осуществляют многие цитокины (ИЛ-11, ИЛ-17, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (TNF-α) и другие) [90, 171], реализация эффектов которых осуществляется через систему RANKL/OPG/RANK. По мнению M.B. Leonard (2007) RANKL является основным стимулятором диффе-



ренцировки и активации остеокластов, однако не является единственным путем, по которому осуществляется трансдукция цитокиновых сигналов.

Выявлено, что в процессе ремоделирования костной ткани интерлейкины TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  обеспечивают хемотаксис макрофагов и стимулируют резорбцию костной ткани [90, 202]. Это способствует созданию условий для прикрепления остеобластов к жизнеспособной костной ткани, формированию остеонов и, как следствие, полноценному формированию и росту костной ткани [45].

Продукция предшественниками остеобластов, а также секреция привлеченными макрофагами и лимфоцитами цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 выполняет сдерживающую регуляторную функцию, которая направлена на ингибирование воспалительных и остеорезорбирующих процессов [40, 90].

Биологический эффект конкретного цитокина реализуется только в тесной связи с множеством других медиаторов [91, 124]. Доказано, что одним из факторов, влияющих на исход при переломах, является иммунная система, нарушение в которой может привести к развитию различных осложнений [45, 70, 90, 91, 116].

Иммунные клетки секретируют многочисленные растворимые медиаторы (цитокины), играющие важнейшую роль в различных физиологических и патологических процессах при травме. Одним из таких клеточных медиаторов, обладающих широким спектром действия, является противовоспалительный цитокин – ИЛ-10 [45, 48, 90, 91, 116]. ИЛ-10 супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, поэтому представляет собой и существенный ингибитор клеточного иммунитета. Установлено, что ИЛ-10 может также вызывать изменение направленности иммунного ответа, выводя его из Т-хелпер 1 (Th1) в Th2-зависимый иммунный ответ. Клеточный иммунитет принимает активное участие в смене фаз воспаления при регенерации: нарушения звеньев в иммунном ответе приводят к нарушению регенерации [45, 48, 90, 91].

## **1.2 Способы моделирования патологической регенерации костной ткани**

Важным моментом при поиске новых способов лечения является использование математического моделирования патологических процессов, новых способов коррекции с изучением поведения моделей и прогнозированием эффективности.

Одним из важнейших этапов разработки и проектирования силовых конструкций является биомеханическое обоснование их работоспособности и надежности, т. е. способности материалов конструкций сопротивляться разрушению или необратимой деформации под действием функциональных нагрузок различного характера и величины [39]. В настоящее время наиболее распространенным методом решения этой задачи является математическое (компьютерное) моделирование механического поведения системы «аппарат внешней фиксации – костная структура организма» в процессе или в результате нагружения [14, 39, 67].

Механическая прочность аппарата внешней фиксации (АВФ) может быть оценена по степени подобия напряженно-деформированного состояния и механического поведения компонентов технической системы, состоянию и поведению элементов и узлов при нагрузках. Для математического расчета используются конечно-элементный анализ, обобщенный закон Гука, уравнения Ньютона – Эйлера, модуль Юнга, коэффициент Пуассона [14, 82].

В основе оценки и расчета модели лежит конечно-элементный анализ, который используется при решении задач механики деформируемого твердого предмета, для моделирования в цифровом виде поведения изделия (без изготовления самого изделия или его макета) [88].

Для выявления патогенеза и возможности управления репаративной регенерацией многие авторы воссоздавали течение процесса путем экспериментального моделирования на животных [54, 62, 64]. Так, известен способ моделирования несращения перелома с формированием ложного сустава путем длительной тракции сопряженных костей [62]. В данном способе в качестве экспериментальных животных используют собак, которым под общим обезболиванием проводят резекцию участка кости длиной 1 см с окутыванием концов фрагментов фасцией, затем

осуществляют длительную (до 1 месяца) тракцию сопряженных костей. К тридцатым суткам получают несращение перелома с формированием ложного сустава.

К недостаткам данного способа следует отнести невозможность использования его для экспериментальных исследований на кроликах, что обусловлено скакательным способом их передвижения. Опора на задние ноги при отсутствии фиксации приводит к различным осложнениям: миграции отломка, кровотечению, перфорации кожи, вторичному инфицированию, нарушению иннервации. Использование в качестве экспериментальных животных собак не обеспечивает стандартизацию и воспроизводимость модели, так как разные породы собак имеют разные массу, рост, иммунитет, сроки заживления и т.п.

В связи со сложностью воспроизведения и стандартизации Н.А. Кононович с соавт. предложили способ моделирования замедленного остеогенеза [84]. Сущность данного способа заключается в том, что в средней трети костей голени собаки открытым доступом при помощи пилки Джигли выполняют перелом, затем из костномозговых полостей проксимального и дистального отломков удаляют содержимое на глубину не менее 1 см, после чего отломки точно сопоставляют и фиксируют в аппарате внешней фиксации.

Устройством для моделирования замедленного остеогенеза при переломе костей голени является аппарат внешней фиксации, который содержит проксимальную и дистальную базы (подсистемы), каждая из которых состоит из двух опор с отверстиями, равномерно расположенными по всей длине. Опоры параллельны друг другу и соединены между собой резьбовыми фиксирующими стержнями, на концах которых размещены гайки и контргайки.

К недостаткам способа и устройства следует отнести то, что они не обеспечивают возможность получения модели патологической регенерации с формированием ложного сустава, поскольку предназначены только для моделирования замедленного остеогенеза. Ровный спил кости не соответствует клинической картине перелома и сопровождается размозжением, ожогом и реструктуризацией балочного строения кости в зоне повреждения. Удаление содержимого костномоз-

гового канала тоже является искусственным приемом, который нарушает однородность модели и не соответствует клинике.

Кроме того, недостатками данного способа являются отнеси большой объем оперативного вмешательства, обширная травматизация мягких тканей и открытый доступ, которые увеличивают риск инфицирования.

Как и в способе моделирования ложного сустава по Ю.М. Лопухину (1971), использование в качестве экспериментальных животных собак не обеспечивает стандартизацию и воспроизводимость модели.

Помимо этого, отсутствие фиксации места перелома приводит к дополнительному болевому шоку, риску кровотечения и возможности перехода в открытый перелом, что повышает риск инфицирования.

Результативность биомедицинского эксперимента в существенной степени зависит от стандартизации и четких критериев оценки течения модели патологического процесса.

Средние сроки сращения диафизарных переломов костей голени у кошек зависят от степени травматизации остеогенных и окружающих мягких тканей и составляли 43,0 дня. При этом сращение оскольчатых переломов наблюдали в среднем к 40-му дню фиксации (40,1 дня), косых переломов – к 33-му дню фиксации (33,5 дня) [53].

У собак в возрасте от 5 месяцев до 1 года полное костное сращение выявляли к 21–25-м суткам фиксации, при оскольчатых переломах – через 26–31 сутки после операции. У взрослых собак (старше 1 года) при косых и винтообразных переломах полное костное сращение происходит к 26–35-м суткам фиксации. С поперечными и оскольчатыми переломами со значительным смещением полное костное сращение определяли через 45–60 суток фиксации [52, 53, 79]. У крупного рогатого скота, овец, коз, кроликов, свиней сращение происходило на 25–30-й день, у собак и кошек – на 35–45-й день. Сращение длинных костей у кролика обычно происходит в течение 2–4 недель [9].

### **1.3 Способы профилактики и лечения патологической регенерации в условиях нарушенной репаративной регенерации**

Основные методы лечения ложного сустава направлены на устранение причин, приведших к созданию условий нарушенной репаративной регенерации (устранение подвижности, иссечение склерозированных концов, продольная кортикотомия, реканализация и др.) [6, 5, 46].

Оперативные методы лечения устраняют причины несращения путем: стабильного остеосинтеза (компрессионная пластина и стягивающие шурупы, интрамедуллярный гвоздь или наружный фиксатор); уменьшения подвижности фрагментов перелома; уменьшения щели перелома при стабилизированном переломе посредством межфрагментарной компрессии, трансплантации костного вещества или перемещения сегмента дистракционным остеогенезом по Илизарову; улучшения кровоснабжения посредством декортикации и трансплантации губчатого вещества кости (в этом случае возможно заживление аваскулярного несращения иногда даже при наличии инфекции) [18, 59, 101, 175].

В настоящее время для уменьшения сроков сращения и повышения эффективности лечения внешнему воздействию на репаративную регенерацию придается все большее значение. При этом наибольшее значение приобретают методы, основанные на знании закономерностей развития нарушенных условий регенерации.

Изучено влияние анаболических стероидов на процесс репаративной регенерации костной ткани [86, 118], обоснована гормональная регуляция процесса минерализации регенерата кости [87], продолжается изучение влияния факторов роста на процесс дистракционного остеогенеза [76, 77, 107, 134, 164, 168, 191].

Тесная связь между заживлением перелома и васкуляризацией регенерата стимулировала исследовательский интерес в отношении вазоактивных фармакологических препаратов. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что местное введение норадреналина оказывает ингибирующее действие на васкуляризацию костного регенерата, вследствие чего заживление перелома тормозится; инъекции ацетилхолина и гистамина, напротив, улучшают васкуляризацию регенерата, что усиливает процесс оссификации [25, 77, 81, 96, 157]. Улучшение

периферического кровообращения и, вследствие этого, принципиальная возможность стимуляции репаративного остеогенеза были получены при анестезии зоны перелома 1%-м раствором новокаина [123].

Кроме того, осуществлялись попытки стимуляции остеогенеза путем применения разнообразных физических агентов. Было установлено, что электрическое поле УВЧ мощностью 20 Вт оказывает благоприятное влияние на регионарное кровообращение, создавая оптимальные условия для репаративной регенерации костной ткани [31, 123]. Исследована репаративная регенерация костной ткани в условиях постоянного магнитного поля [31, 66, 113]. Изучено оптимизирующее действие низкоэнергетических электромагнитных факторов на репаративную регенерацию костной ткани при диафизарных переломах костей голени [105]. Получены экспериментальные данные, свидетельствующие о модулирующем влиянии рентгеновского излучения на дистракционный регенерационный остеогенез [38, 148].

В настоящее время активно ведутся работы по выявлению роли MAPK, p38, PI3K и других сигнальных молекул в реализации ростового потенциала мезенхимальных прогениторных элементов и стволовых клеток и возможности управления процессами клеточного деления и репарации [19, 100, 133, 154, 150, 162, 189].

#### **1.4 Воздействие на репаративную регенерацию костной ткани с использованием стимуляции биологически активных точек**

Помимо общепринятого хирургического лечения широко применяются методы воздействия на биологически активные точки, которые оказывают болеутоляющее, лечебное и общеукрепляющее действие. При любой травме выполняют седативное воздействие на биологически активные точки меридиан, проходящих через область травмы или возле травмы [22].

Перелом кости является травмой для организма, вызывает болевой синдром, что активизирует ответную стресс-реакцию, подавляет иммунный статус пациента. Восстановление мягких тканей в зоне перелома ускоряет процесс репаративной регенерации. Размер кровоизлияния в зоне перелома влияет на срок формирова-

ния новых сосудов. Выделение гормонов щитовидной железы регулируется тиреотропином, синтезируемым в аденогипофизе. Тиреотропин способствует гиперплазии щитовидной железы, синтезу и выделению гормонов [4, 80, 102]. В экспериментах на животных выявлен высокий уровень содержания тиреотропина на первой неделе консолидации перелома. На второй неделе наблюдается значительное его снижение с последующим постепенным нарастанием, т.е. функция щитовидной железы при травме подавляется [37]. Исследователями выявлено и доказано, что гормоны щитовидной железы влияют на обмен белков, углеводов, процессы созревания и развития головного мозга, реструктуризации костной ткани, развития длинных костей [1, 2, 41]. Регуляция репаративной регенерации при повреждении осуществляется сложным комплексом факторов, включающим механические условия для формирования полноценного регенерата, сосудистые реакции, влияние нейроэндокринной системы, действие метаболитов и ростовых факторов, состояние иммунной системы. Сменяющиеся стадии регенерации костной ткани (воспаление, пролиферация остеобластов, коллагеногенез и оссификация) сопровождаются изменениями иммунологического статуса [11].

Некоторые авторы полагают, что воздействие на процессы регенерации кости должны оказывать все манипуляции, влияющие на центральную нервную систему [10, 22, 143, 196, 200, 201]. Поэтому многие ученые мира обратились к древнекитайскому методу врачевания – чжэнь-цзю-терапии. Публикации ученых доказывают, что общая реакция организма при воздействии на биологически активные точки осуществляется нервно-вегетативными и нервно-гуморальными путями [16, 22, 115, 117].

Механизм терапевтического действия при воздействии на биологически активные точки является сложным, многокомпонентным, затрагивающим процессы, лежащие в основе патогенных и саногенных влияний на течение патологического процесса [22, 115, 117].

На основании многочисленных исследований, проведенных в различных лабораториях, было установлено, что реакция со стороны нервной системы при воздействии на биологически активные точки возникает первой по времени и яв-

ляется основной по значимости. Под ее влиянием обнаруживаются местные изменения в зоне воздействия, а также зональная реакция покровов тела, внутренних органов; далее наблюдается общая реакция, генерализирующаяся преимущественно через вегетативный отдел нервной системы и железы внутренней секреции. Все другие реакции организма являются производной функции нервной системы [12, 15, 22, 85, 93, 94, 115, 117].

Местная реакция развивается преимущественно по механизму аксон-рефлекса, углубляется гуморальными сдвигами в месте воздействия и затем отраженной (возвратной) волной общей реакции организма достигает периферии [20, 22, 115, 117].

Сегментарная реакция проявляется вследствие поступления из места воздействия центростремительных импульсов в определенные центры спинного мозга или клетки узлов симпатической цепочки, откуда возникает ответная реакция – импульсы распространяются по центробежным путям к внутренним органам, железам внутренней секреции, мышцам, сосудам и другим органам [12, 15, 17, 114].

Общая реакция воздействия на биологически активные точки включает в себя специфические и неспецифические изменения в организме, характерные для определенных активных точек.

Если условно разделить физиологические реакции при воздействии на отдельные компоненты, то можно представить, что введение иглы в ткани вначале вызывает местную реакцию. Это, прежде всего, механическое раздражение экстерорецепторов кожи. Чем глубже погружается игла, тем менее дифференцированные рецепторы включаются в этот комплекс раздражения. Раздражение вегетативных волокон периваскулярных нервных сплетений и других вегетативных образований обуславливает вегетативный компонент реакции. Раздражение вегетативных волокон приводит к образованию веществ гистаминового ряда. В зависимости от состояния тонуса капилляров изменяются их просвет и кровенаполнение, цвет кожи, ее температура, электрическое сопротивление. Между тканями и иглой возникает разница потенциалов; иглы способствуют удалению электроположительных ионов [20, 22, 68, 115, 117, 122, 129].



Введение иглы вызывает механическое повреждение большой массы клеток. Гибель клеток приводит к выделению некрогормонов, стимулирующих биологические процессы (биологические стимуляторы).

Следующий компонент реакций – взаимодействие покровов тела с внутренними органами через соответствующий сегментарный аппарат спинного мозга (сегментарные реакции). Эти реакции возникают преимущественно в органах и тканях той висцерально-сегментарной зоны, к которой относится раздражение.

Общая реакция (реакция целостного организма) осуществляется тремя основными путями: нейрогенным, гуморальным и гормональным [20, 22, 68, 115, 117, 122, 131, 149, 153, 174].

Таким образом, сущность нейрогуморальной реакции, которая проявляется при воздействии на активную точку, сводится к следующему. Возникшее в активной точке под влиянием раздражения вызывает аксон-рефлекс и, распространяясь по афферентным нервам, достигает спинного мозга. С одной стороны, от возбужденных сегментов спинного мозга по афферентным путям через вегетативные ганглии идут эффекторные импульсы к внутренним органам, кровеносным сосудам и мышцам; с другой стороны, возбуждение передается по афферентным путям спинного мозга в ретикулярную формацию ствола мозга и таламуса, а также в гипоталамус [22, 174, 187].

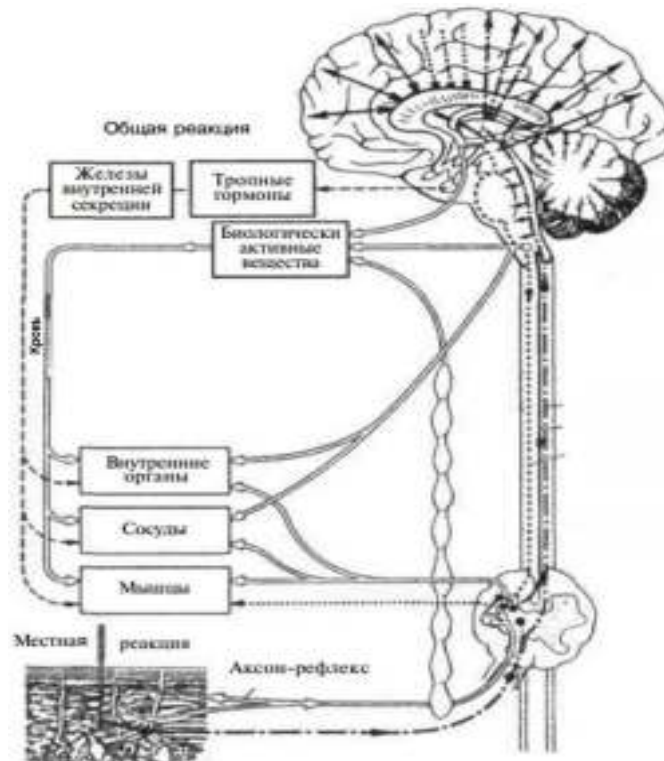
Возникший эффекторный ответ гипоталамуса через гипофиз – кору надпочечников вызывает изменения в содержании биоактивных веществ в крови (стероидов). Тем же самым отвечают вегетативные центры подкорки; кроме того, они через афферентные пути и соответствующие вегетативные ганглии воздействуют на внутренние органы и кровеносные сосуды, изменяя их функциональное состояние.

Одновременно гипоталамус стимулирует с помощью образующегося в нем под влиянием афферентных импульсов нейрогормона выработку гормонов гипофиза и благодаря им влияет на другие железы внутренней секреции, изменяющие функцию. Биологически активные вещества и гормоны желез внутренней секреции воздействуют на соответствующие части тела, и в том числе на внутренние

органы, сосуды и мышцы, дополняя или усиливая влияние на них со стороны спинного мозга и подкорковых центров. Известно, что при воздействии на биологически активные точки усиливается продукция гормона передней доли гипофиза – адренокортикотропного гормона (АКТГ), который стимулирует деятельность коркового слоя надпочечников и активизирует выделение стероидов, обладающих противовоспалительным и десенсибилизирующим действием. Вместе с тем кора головного мозга получает от гипоталамуса и других подкорковых областей афферентные импульсы, вследствие чего нормализуются процессы возбуждения и торможения. Почти одновременно с этим в кору головного мозга поступает из ретикулярной формации тонизирующая, генерализирующая афферентная импульсация [20, 22, 68, 74, 88, 115, 117, 121, 122, 147, 174, 187, 175].

Кора головного мозга, в свою очередь, влияет на подкорку, которая посылает ответную реакцию на воздействие обратно по эфферентным путям к спинному мозгу. Этот обратный ответ вызывает на периферии соответствующие изменения, благоприятно влияющие на течение патологического процесса.

Схема местной, сегментарной и общей реакции организма при воздействии на биологически активные точки (по А. М. Вейну (1973) представлена на рисунке 1.1.



**Рисунок 1.1** – Схема местной, сегментарной и общей реакции организма при воздействии на биологически активные точки

Таким образом, в основе воздействия на биологически активные точки лежат основные закономерности сложнорефлекторных реакций, приводящие к уравниванию основных нервных процессов, нейровегетативных соотношений с улучшением адаптивных, защитных и компенсаторных реакций организма. Эта терапия, затрагивая звенья патогенеза многих хронических заболеваний, способствует уменьшению или ликвидации проявлений болезни, особенно в стадии функциональных нарушений с повышением устойчивости организма в целом. Еще полностью не раскрыта специфика воздействия на биологически активные точки поверхностных тканей организма, связанная в первичных механизмах с электрическими и электромагнитными явлениями отдельных органов и клеточных ассоциаций сложной системы человеческого организма. Специфичность методов связана с методикой и техникой их применения. В этом заключаются различные варианты терапевтических воздействий, требующие как непрерывно совершенствуемой врачебной эрудиции, так и определенного индивидуального опыта в освоении методов и техник.

В России при воздействии на биологически активные точки руководствуются принятыми стандартами по использованию методов рефлексотерапии в отдаленном периоде после операции для реабилитации с использованием общепринятых методических рекомендаций [17, 89, 95, 114].

Известно, что воздействие на биологически активные точки приводит к нормализации реактивности вегетативной нервной системы, устранению вегетативных, вегетативно-висцеральных и вегетативно-сосудистых нарушений, а также к нормализации функции гипофизарно-надпочечниковой и других нейроэндокринных систем [20, 22, 63, 68, 74, 115, 117, 121, 122].

При воздействии на биологически активные точки в организме человека происходят значительные физиологические сдвиги, которые являются ключевыми звеньями в саногенезе. Эти изменения в первую очередь относятся к иммунной системе организма, реакции высших центров автономной нервной системы. Известно много работ, посвященных экспериментальным и клиническим исследованиям стимуляции кровотока в капиллярах [22, 115, 146, 173, 184].

В клинических исследованиях установлено, что при воздействии на биологически активные точки улучшается кровоснабжение в травмированной конечности [132, 140, 145, 160, 165, 166, 182, 188, 199]. В экспериментах исследований на животных при повреждении мягких тканей при воздействии на биологически активные точки, был выявлен эффект ускорения восстановления мягких тканей и регрессии отека, т.е. стимулируется освобождение энкефалина, снижается болевой синдром. Таким образом, становится возможной ранняя активизация после операции, стимулируется циркуляция крови, восстанавливается нормальный обмен кальция в мышечной ткани, улучшаются свойства мышечных клеток, уменьшаются отечные изменения в клетках [151, 152, 155, 172, 173, 185, 186, 194, 195, 201].

Некоторые авторы в своих публикациях отмечают, что на первом этапе при воздействии на биологически активные точки в зоне перелома без нарушений условий репарации наблюдается повышение уровня остеокластов, хрящевых клеток большого размера и хрящевого матрикса, утолщение периоста; затем – начало кальцификации (в новообразованной костной ткани образуются малые костные балки). Таким образом воздействие на биологически активные точки стимулирует пролиферацию и размножение костных клеток и стимулирует репаративный остеогенез [139, 141, 143, 142, 144, 169, 180, 181, 183, 188, 193].

В исследованиях Ли Цзяньпина с соавт. (2000) о связи иммунного статуса при стрессе и воздействии на биологически активные точки обнаружено снижение содержания кортизола в крови, повышение Т- и В-лимфоцитов [174]. Авторами доказана стимуляция иммунитета при использовании воздействий на биологически активные точки. Исследования ряда авторов показали, что после воздействия на биологически активные точки активность натуральных киллеров (НК) и ИЛ-2 была выше, чем в группе сравнения. Пути повышения иммунного статуса осуществляются главным образом через влияние на тимус, что в дальнейшем повышает активность НК и ИЛ-2. В экспериментальных наблюдениях доказано воздействие на пролиферацию лимфоцитов и активность ИЛ-2, а также влияние кортикотропина при травме у крыс. При воздействии на биологически активные точ-

ки уменьшается стресс-индуцированное подавление иммунного статуса, снижается содержание кортикотропина в лимфоцитах селезенки, крови и таламусе. Таким образом, воздействие на биологически активные точки повышает иммунный статус, может восстановить пониженную способность к пролиферации лимфоцитов, активность ИЛ-2 и регулировать уровень кортикотропина [149, 153, 174].

Использование методов воздействия на биологически активные точки при переломе кости в определенный период времени регулирует систему гипофиз – щитовидная железа, стимулирует выделение тиреотропина гипофизом и выделение Т3 и Т4 щитовидной железой, что стимулирует репаративную регенерацию [163, 181].

Общая реакция при воздействии на биологически активные точки осуществляется нейровегетативными и нейрогуморальными путями, оказывая саногенное воздействие на кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональную деятельность соответствующих органов при различных патологических состояниях [22, 131, 130, 140, 149].

Таким образом, воздействие на биологически активные точки является физиологическим методом коррекции функциональных расстройств, при которых в организм пациента не вводятся лекарственные средства. Терапевтический эффект обусловлен включением сложных механизмов регуляции функций и проявляется при наличии полярных, прямо противоположных расстройств [22].

Одним из важнейших принципов метода воздействия на биологически активные точки является правило *бу-се*. Правило *бу-се* (бу – «восполнение», се – «опорожнение») является основополагающим при лечении методами раздражения биологически активных точек. Переводится термин «бу-се» либо как: «бу» – прибавить недостающую энергию, «се» – отнять избыток энергии, либо как: «бу» – восполнить, возбудить, тонизировать, «се» – рассеять, притормозить, седатировать [137, 138, 159, 167].

Если воздействовать на биологически активные точки по правилу *бу-се*, то можно вернуть организму равновесие. При ян-синдроме (избыточном скоплении

энергии) следует применять *се*, при инь-синдроме (недостаток энергии) – задействовать *бу* [22, 115].

Нормализация энергии в меридиане достигается в первую очередь путем воздействия на седативную или тонизирующую точку. При наличии ян-синдрома (поверхностного синдрома, синдрома полноты, синдрома жары) иглу в процессе лечения вводят в седативную точку меридиана в период, соответствующий максимуму энергии (или используют правило «полдень – полночь»), чтобы получить седативный эффект. При наличии инь-синдрома (внутреннего синдрома, синдрома пустоты, синдрома холода) иглу вводят в тонизирующую точку, когда время прилива энергии закончилось; в этом случае имеет место тонизирующий эффект. На остальные главные точки меридианов воздействуют в соответствии с их функциями [22, 115].

При пустоте энергии иглу вводят медленно, острие направляется по ходу течения энергии в меридиане, вращение иглы также должно совпадать с направлением энергии, иглу при этом быстро извлекают (тонизирующее воздействие). При полноте энергии иглу вводят быстро против ее потока, вращение производят также против потока энергии, извлекают иглу медленным движением (седатирующее воздействие). Направление хода меридиана дает схему для правила *бу-се*.

Вращение иглы также способствует тонизации либо седатированию: если иглу вращают по ходу потока энергии, это тонизирование; если вращение производится против потока энергии – седатирование. Если игла вводится на вдохе и извлекается на выдохе – седатирование; если вводится на выдохе и извлекается на вдохе – тонизирование [22, 115, 137, 138].

При травме локтевого сустава: сразу после травмы необходимо тонизировать точки гуань-чун, шао-цзэ, шао-шан.

При травме плечевого сустава: сразу после травмы необходимо тонизировать отдаленные точки на стороне травмы – шан-ян, хэ-гу, цюй-ги, бэнь-шэнь.

Для улучшения общего состояния необходимо тонизировать три точки: гань-шу, сань-цзяо-шу, шэнь-шу. Хороший обезболивающий эффект дает иглоукалывание аурикулярных точек: плечо, плечевой сустав, селезенка, надпочечник.

После травмы позвоночника часто возникают хронические посттравматические боли и посттравматический спазм мышц, при которых рекомендуется тонизировать отдаленные точки и седатировать локальные. Обезболивающий эффект дает иглоукалывание аурикулярных точек: крестцовый отдел позвоночника, поясничный отдел позвоночника, надпочечник.

Аурикулярная терапия: основные точки при переломах – шэнь-мэнь, почка, кора головного мозга, точка, соответствующая области травмы, вспомогательная точка – надпочечник.

Многообразие средств и способов стимуляции репаративной регенерации костной ткани свидетельствуют о том, что данная проблема не имеет на сегодняшний день единого общепринятого решения, приемлемого для различных клинических ситуаций. В связи с этим поиск новых и оптимизация известных способов репаративного процесса костной ткани сохраняют свою актуальность. Исходя из общетеоретических представлений о природе репаративной регенерации костной ткани можно ожидать, что наиболее перспективным направлением в разработке способов оптимизации и управления регенерацией костной ткани окажется сочетание методов традиционной китайской медицины и методов чрескостного остеосинтеза.

Значимость этой проблемы, нерешенные вопросы теоретического и прикладного свойства предопределили содержание настоящего исследования.

До настоящего времени остаются невыясненными звенья саногенеза патологической регенерации костной ткани при использовании методов чрескостного остеосинтеза и традиционной китайской медицины на звенья регенерации костной ткани. Воздействие на биологически активные точки теоретически могло бы предотвратить последствия патологической регенерации с формированием ложного сустава, связанные с условиями нарушенной репаративной регенерации.

В этой связи для оптимизации репаративной регенерации костной ткани перспективным направлением представляется использование некоторых методов традиционной китайской медицины.

## **ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика экспериментального материала**

Исследование выполнено на основании серии экспериментов *in vitro*, в которую вошли исследования по математическому моделированию устройства внешней фиксации костей голени экспериментального животного (кролик), и двух серий хронических экспериментов на 80 кроликах-самцах породы «Шиншилла» с массой тела 3 кг и длиной тела 40–50 см. Возраст животных был не менее 6 месяцев.

Работа является итогом научных исследований, выполненных автором в соответствии с планом научно-исследовательской работы (номер гос. регистрации 01201280991), проводимой сотрудниками ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии».

### **2.2 Характеристика экспериментов по математическому моделированию**

Эксперименты *in vitro* по математическому моделированию аппарата внешней фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии были выполнены на базе кафедры машиностроительных технологий и материалов Национального исследовательского Иркутского государственного технического университета (заведующий кафедрой – д-р тех. наук, профессор Зайдес Семен Азикович) совместно с канд. техн. наук доцентом кафедры машиностроительных технологий и материалов А. С. Бубновым.

Численное решение задачи для изотропного материала осуществлялось с помощью системы Ansys, основанной на методе конечных элементов и предназначенной для расчета напряжений и деформаций, задач статики и динамики в линейной и нелинейной постановке.



Программа ANSYS Academic Reseach (лицензия ИрГТУ № 338702 от 2013 г.), осуществляющая решение конечно-элементной задачи, состоит из трех блоков: препроцессорного, аналитического (процессорного) и постпроцессорного.

Для сравнения исследуемых характеристик использовали аппарат внешней фиксации Илизарова в классической компоновке, состоящий из двух колец, трех штанг, четырех спиц, восьми спицефиксаторов [109].

Для математического моделирования аппарата с заданными параметрами использовали следующие элементы:  $\frac{3}{4}$  кольца 45 мм (4 шт.), штанги 4 см (6 шт.), штанга 6 см (1 шт.), спицы (8 шт.), спицефиксаторы (16 шт.).

При моделировании физико-механические свойства материала моделей аппарата задавали для медицинской стали хирургических аппаратов [82]:

предел текучести материала (12X18Н10Т ГОСТ 5582–75)  $\sigma_B = 800$  МПа;

модуль упругости материала  $E = 11 \times 10^4$  МПа;

коэффициент Пуассона (коэффициент поперечной деформации)  $\mu = 0,3$ ;

плотность материала  $\rho = 4520$  кг/м<sup>3</sup>;

тип материала модели – изотропный (свойства одинаковы во всех направлениях);

физические характеристики аппарата: масса 0,082 кг, объем 22232 мм<sup>3</sup>.

Аппарат внешней фиксации моделировали по размерам в соответствии с анатомическими особенностями голени кролика.

Необходимые граничные условия устанавливали соответственно креплению аппарата и кости. Модель закрепляли за нижнюю часть костей голени кролика, полностью ограничивая её перемещения и повороты. Исследовали воздействие сил напряжения и деформации при осевых и изгибающих нагрузках на аппарат. Для решения задачи расчета аппарата и изучения его свойств использовали конечно-элементный анализ, обобщенный закон Гука, уравнения Ньютона – Эйлера, модуль Юнга, коэффициент Пуассона [14, 82]. Для оценки влияния осевой и изгибающей нагрузок на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата оценивали нагрузку, напряжение по Мизесу, тангенциальные напряжения, деформацию, минимальный коэффициент запаса прочности [82].

## **2.3 Характеристика экспериментальных исследований *in vivo***

Работа была выполнена на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (директор – д-р мед. наук, профессор В. А. Сороковиков). Животных содержали в условиях вивария на рационе питания, соответствующем нормативам стандарта «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ», со свободным доступом к воде и пище с соблюдением стандартных операционных процедур. Все документы, регламентирующие работу вивариев, имелись на протяжении всего времени исследования (виварий I категории, вет. удостоверение 238 № 000360 от 30.04.2013 г., служба ветеринарии Иркутской области) [60]. В эксперимент включали кроликов-самцов массой 3 кг в возрасте не менее 6 месяцев. Опыты на животных выполнялись согласно протоколу, одобренному комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказами МЗ СССР № 742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных», а также в соответствии с положениями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 1989 гг. Дизайн исследования – рандомизированное контролируемое исследование. Все оперативные вмешательства проводились в асептических условиях, под общим обезболиванием.

### ***2.3.1 Разработка способа моделирования условий нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени и устройства для его осуществления (первая серия экспериментов *in vivo*)***

Для разработки способа моделирования патологической регенерации с формированием ложного сустава при переломе костей голени была проведена первая серия

исследований ( $n = 26$ ). С помощью методов рандомизации животные были распределены на группы следующим образом: здоровые животные ( $n=6$ ); контрольная группа 1.1 ( $n = 2$ ) составили кролики, которым выполняли моделирование ложного сустава по Н. А. Кононовичу; контрольная группа 1.2 – кролики, которым выполняли моделирование патологической регенерации по разработанному способу ( $n = 18$ ).

Животных группы 1.2 выводили из эксперимента на 14-, 35- и 50-е сутки. Проводили забор крови для общего анализа крови (ОАК), иммунологических тестов 1-го порядка, выбранных биохимических показателей; проводили забор тканей конечностей для последующего патоморфологического исследования.

**Таблица 2.1** – Характеристика экспериментальных групп в 1-й серии исследований

Группа	Характер воздействия	$n$	Методы исследования
1.1	Модель ложного сустава открытым способом по Н. А. Кононовичу	2	Рентгенологическое. ОАК, иммунологические тесты. Морфологическое исследование ткани кости. Биохимические. Радиоизотопное.
1.2	Разработанная модель нарушенной репаративной регенерации, закрытым способом	18	
Здоровые животные (норма)		6	
<b>Всего</b>		<b>26</b>	

Рентгенологические исследования выполняли до, после операции и на 14-, 35- и 50-е сутки. Исследование проводили на протяжении 50 суток.

Животным контрольной группы моделирование патологической регенерации с формированием ложного сустава выполняли следующим образом: в средней трети костей голени открытым доступом при помощи пилки Джигли наносили повреждение с распиливанием кости, затем из костномозговых полостей проксимального и дистального отломков удаляли содержимое на глубину не менее 1 см, после чего отломки точно сопоставляли и фиксировали в аппарате внешней фиксации Илизарова в классической компоновке [84].

Способ моделирования патологической регенерации с формированием ложного сустава по оригинальной технологии у животных группы 1.2 выполняли следующие

щим образом: предварительно на голень кролика накладывали аппарат внешней фиксации, состоящий из 4  $\frac{3}{4}$  колец диаметром 45 мм, затем между средними опорами проводили остеоперфорацию спицей диаметром 1,5 мм и остеоклазию, отломки костей голени разводили одномоментно на расстояние 1 см и фиксировали в аппарате внешней фиксации в разведенном положении на 14 суток. После этого срока осуществляли одномоментную компрессию между средними опорами до полного сопротивления и фиксацию в аппарате внешней фиксации. (получен патент РФ на разработанную модель патологической регенерации с формированием ложного сустава при переломе костей голени РФ № 2523622 «Способ моделирования ложного сустава при переломе костей голени и устройство для его осуществления»).

### ***2.3.2 Характеристика оперативных вмешательств***

За 1 час до операции выполняли премедикацию с последующим наркозом. Затем в асептических условиях операционной и под комбинированной анестезией (внутримышечно – кетамин 50 мг/мл, дроперидол 2,5 мг/мл, атропин 1,0 мг/мл и внутривенно – 0,2%-й раствор тиопентала натрия) животное фиксировали на столике А. И. Сеченова в положении на спине, фиксировали к операционному столу передние конечности и правую заднюю конечность. С левой задней конечности остригали волосяной покров, кожный покров обрабатывали мыльным раствором, сушили и трехкратно обрабатывали раствором «Велтосепт», 70%-м спиртом. Кролика накрывали стерильной простыней с разрезом, в который пропускали левую заднюю конечность, на кисть предварительно накладывали глухую колосовидную повязку стерильным бинтом. Далее выполняли оперативное вмешательство в зависимости от групповой принадлежности кролика. Количество вводимых препаратов менялось в зависимости от массы и времени оперативного вмешательства.

*Оперативное вмешательство по Н. А. Кононовичу.* Выполняли разрез кожи длиной до 2 см с дальнейшим выделением костей голени кролика со всех сторон. С помощью пилки Джигли наносили повреждение с распиливанием кости. Далее последовательно выводили проксимальный и дистальные концы перелома из ра-

ны и с помощью костномозговой ложки малого размера удаляли содержимое костномозгового канала на глубину не менее 1 см, после чего отломки погружали в рану и накладывали швы на кожу.

При помощи устройства для деления сегмента на уровни определяли места проведения чрескостных элементов. Автором использован набор элементов для чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Вес устройства в собранном виде составил 110 г, т. е. 3,7 % от массы тела кролика.

Первую спицу проводили, отступив дистально от мыщелка на 2,0 см (II уровень), через большеберцовую кость в косом направлении изнутри кнаружи (2–8), вторую спицу – в косом направлении изнутри кнаружи (4–10) через большеберцовую кость также на II уровне. Обе спицы фиксировали в натянутом положении к кольцу Ø45. Далее первую спицу проводили на VII уровне через большеберцовую кость в косом направлении изнутри кнаружи (2–8), вторую спицу – в косом направлении изнутри кнаружи (4–10) через большеберцовую кость также на II уровне. Обе спицы фиксировали в натянутом положении к кольцу Ø45. Опоры (кольца) соединяли между собой тремя штангами. Отломки сопоставляли и фиксировали в аппарате внешней фиксации в разведенном на 1 см состоянии.

Все спицы имели диаметр 1 мм, натяжение проводили тарированным спиценатягивателем 40 Н.

Схема АВФ:

$$\frac{\text{II } 2-8, 4-10}{45} \text{ — } \frac{\text{VII } 2-8, 4-10}{45}.$$

*Оперативное вмешательство при моделировании оригинального способа.*

При помощи устройства для деления сегмента на уровни определяли места проведения чрескостных элементов. Нами использован набор элементов для чрескостного остеосинтеза. Вес устройства в собранном виде составил 140 г, т. е. 4,6 % от массы тела кролика. Оригинальное устройство выполнено с учетом анатомической особенности голени кролика на основании результатов математического моделирования; при этом внутренняя поверхность сегментов на уровне верхней трети голени животного отстоит от кожи на расстояние 1 см.



**Рисунок 2.1** – Этап выполнения модели – монтаж разработанного аппарата на голень кролика

Первую спицу проводили, отступив дистально от мыщелка на 2,0 см (II уровень) через большеберцовую кость в косом направлении изнутри кнаружи (2–8); вторую спицу (рисунок 2.1) – в косом направлении изнутри кнаружи (4–10) через большеберцовую кость тоже на II уровне. Обе спицы фиксировали в натянутом положении к  $\frac{3}{4}$  кольца Ø45 (см. рисунок 2.1). В отверстия этой внешней опоры поочередно вставляли 2 стержня, которые закреплялись гайками и контргайками с помощью гаечного ключа № 7. На дистальные концы стержней надевали следующие  $\frac{3}{4}$  кольца, установленные на IV уровне (средняя треть диафиза костей голени). Первую спицу проводили в косом направлении изнутри кнаружи (2–8), вторую спицу – тоже в косом направлении изнутри кнаружи (4–10), затем фиксировали обе спицы в натянутом положении к опоре. В отверстия этой внешней опоры поочередно вставляли 3 стержня, которые закреплялись гайками и контргайками с помощью гаечного ключа № 7. На дистальные концы стержней надевали следующие  $\frac{3}{4}$  кольца Ø45, которые устанавливали на V уровне. Проводили спицу в косом направлении снаружи кнутри (8–2), на этом же уровне проводили вторую спицу в косом направлении изнутри кнаружи (4–10). Обе спицы фиксиро-

вали в натянутом положении к опоре. В отверстия опоры поочередно вставляли 2 стержня, которые закреплялись гайками и контргайками с помощью гаечного ключа № 7. На дистальные концы стержней надевали следующие  $\frac{3}{4}$  кольца Ø45. Проводили спицу в косом направлении снаружи кнутри (8–2), на этом же уровне проводили вторую спицу в косом направлении изнутри кнаружи (4–10); обе спицы фиксировали в натянутом положении к опоре (см. рисунок 2.1).

Все спицы имели диаметр 1 мм, натяжение проводили тарированным спиценатягивателем 40 Н.

Схема АВФ:

$$\frac{\text{II } 2-8,4-10}{\frac{3}{4} / 45} \quad \frac{\text{IV } 2-8,4-10}{\frac{3}{4} / 45} \quad \frac{\text{V } 2-8,4-10}{\frac{3}{4} / 45} \quad \frac{\text{VII } 2-8,4-10}{\frac{3}{4} / 45} .$$

После дополнительной обработки операционного поля 70%-м спиртом между IV и V уровнями (на середине расстояния между средними опорами) выполняли остеоперфорацию спицей диаметром 1,5 мм. Сущность методики: проводили спицу (Ø = 1,5 мм) через два кортикальных слоя большеберцовой кости. Не выходя из первого кортикального слоя большеберцовой кости, меняли направление спицы и перфорировали только противоположный кортикальный слой этой кости.

Далее выполняли расслабление гайки и выполняли остеоклазию обеих костей голени кролика. Разъединяли между собой средние опоры. Клинически отмечали полную подвижность костных отломков во всех плоскостях. Подсистемы чрескостного аппарата соединяли, придавая аппарату исходное состояние с одномоментной дистракцией 1 см по аппарату (между средними опорами).

Накладывали асептические повязки вокруг выхода чрескостных элементов. Компрессию проводили на 14-е сутки до полного сопротивления.

### ***2.3.3 Оценка эффективности профилактики развития патологической регенерации методом воздействия на биологически активные точки при переломе костей голени (вторая серия экспериментов in vivo)***

Для решения поставленных задач по изучению эффективности профилактики патологической регенерации методом воздействия на биологически активные

точки была выполнена вторая серия экспериментов ( $n=54$ ). С помощью методов рандомизации животные были распределены на группы. Животным была выполнена оригинальная модель патологической регенерации с отсроченным сопоставлением отломков на 14-е сутки исследования. В зависимости от способа воздействия животных распределили на группы следующим образом: контрольная группа 2.1 ( $n = 24$ ) – ежедневно в течение 21 суток животных помещали в условия операционной на 20 мин; основная группа 2.2 ( $n = 24$ ) – ежедневно в течение 21 суток выполняли воздействие на биологически активные точки по оригинальному способу (таблица 2.2).

**Таблица 2.2** – Характеристика экспериментальных групп во 2-й серии исследований

Группа	Характер воздействия	Кол-во животных	Сутки забора		Методы исследования
			Кол-во животных на точку забора		
2.1	Разработанная модель нарушенной репаративной регенерации с воздействием на животных стрессовых условиях операционной в течение 20 минут	24	35	12	Рентгенологическое. ОАК, иммунологические тесты. Морфологическое исследование ткани кости. Биохимические. Радиоизотопное.
			50	12	
2.2	Разработанная модель нарушенной репаративной регенерации с воздействием на биологически активные точки в условиях операционной по 20 минут	24	35	12	
			50	12	
Здоровые животные (норма)		6	–	–	
<b>Всего</b>		<b>54</b>			

Животных каждой группы выводили из эксперимента на 35 и 50-е сутки. Проводили забор крови для проведения ОАК, иммунологических тестов 1-го порядка, выбранных биохимических показателей, забор тканей конечностей – для последующего патоморфологического исследования. Рентгенологические исследования выполняли до и после операции, на 15-, 35- и 50-е сутки. Выполняли денситомет-



рическое, радиоизотопное исследования, исследование зольного остатка с оценкой минерального состава костной ткани.

### ***2.3.4 Техника выполнения методики воздействия на биологически активные точки***

*Общая характеристика биологически активных точек.* Для определения местонахождения биологически активных точек у экспериментального животного (кролик) был использован прибор «ПОИСК» для нахождения точек акупунктуры путем измерения электропроводимости в области репрезентативных точек двенадцати парных меридианов (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2** – Внешний вид устройства «ПОИСК» для определения точек акупунктуры

С помощью прибора и анатомических ориентиров были выявлены выбранные биологически активные точки: BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3, CV12 (рисунок 2.3).

Для выполнения методики воздействия на биологически активные точки использовали точку BL17, расположенную на уровне промежутка между

остистыми отростками VII и VIII грудных позвонков в сторону на 1,5 цунь кнутри и на 0,5–0,8 цунь вглубь.

Точка BL18 расположена на уровне промежутка между остистыми отростками IX и X грудных позвонков в сторону на 1,5 цунь кнутри и на 0,5–0,8 цунь вглубь.

Точка BL19 расположена на уровне промежутка между остистыми отростками X и IX грудных позвонков в сторону на 1,5 цунь кнутри и на 0,5–0,8 цунь вглубь.

Точка BL20 расположена на уровне промежутка между остистыми отростками XI и XII грудных позвонков в сторону на 1,5 цунь кнутри и на 0,5–0,8 цунь вглубь.

Точка BL23 расположена на уровне промежутка между остистыми отростками II и III поясничных позвонков в сторону на 1,5 цунь вниз и на 0,5–0,8 цунь вглубь.

Точка GB34 расположена во впадине у передненижнего края головки малоберцовой кости, ниже нижнего края надколенника на 2 цунь, вглубь на 0,8–1,2 цунь.

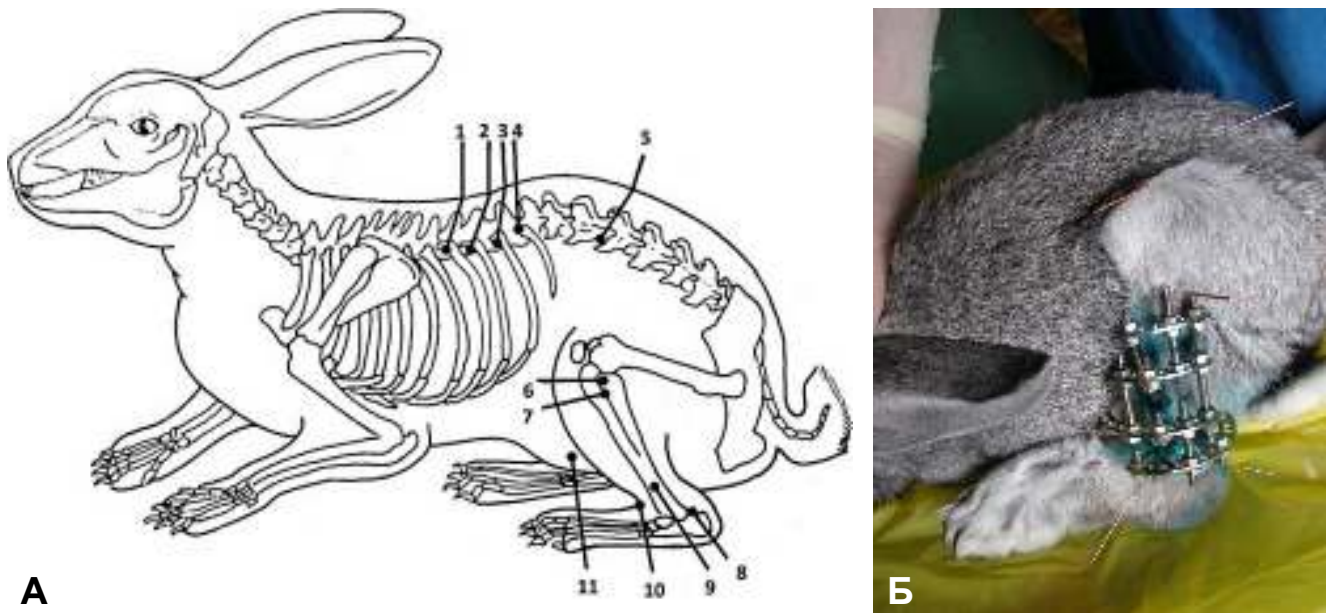
Точка ST36 расположена ниже верхнего края латерального мыщелка большеберцовой кости на 3 цунь, у переднего края большеберцовой мышцы, вглубь на 2–3 цунь.

Точка SP6 расположена кзади от большеберцовой кости, выше центра медиальной лодыжки на 3 цунь, вглубь на 1–1,5 цунь.

Точка K3 расположена во впадине выше пяточной кости, между медиальной лодыжкой и ахилловым сухожилием, вглубь на 0,5–0,8 цунь.

Точка ST41 расположена на тыльном сгибе стопы, кзади от точки E42 на 1,5 цунь, где пальпируется углубление, и на одной линии со II пальцем, вглубь на 0,5–1 цунь.

Точка CV12 расположена на средней линии живота выше пупочного кольца на 4 цунь, на середине расстояния между пупком и мечевидным отростком грудины, вглубь на 0,8–1,2 цунь.



**Рисунок 2.3** – Выбранные биологически активные точки у кролика: **А** – схема расположения биологически активных точек (**1** – BL17; **2** – BL18; **3** – BL19; **4** – BL20; **5** – BL23; **6** – GB34; **7** – ST36; **8** – ST41; **9** – SP6; **10** – КЗ; **11** – CV12); **Б** – кролик группы 2.2. с иглами, установленными в биологически активные точки

В условиях нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени воздействие на биологически активные точки в режиме «опорожнение» проводили в течение первых 7 дней после сопоставления и фиксации отломков, в течение 14 дней – в режиме «восполнение». Был получен патент РФ на оригинальный способ профилактики патологической регенерации (№ 2547384 «Способ предупреждения формирования ложного сустава при нарушении условий репаративной регенерации кости»).

#### 2.4 Послеоперационное ведение экспериментальных животных

В послеоперационном периоде всем животным выполняли стандартное лечение, которое включало в себя: введение обезболивающих препаратов 2 раза в день (утром и вечером) в течение первых 7 дней после операции; обработку мест выхода и самих чрескостных элементов аппарата внешней фиксации; перевязку с помощью стерильной марлевой повязки с 70%-м раствором этилового

спирта восьмиобразно вокруг чрескостных элементов и марлевый чехол на аппарат внешней фиксации ежедневно в течение 35 дней после операции и далее один раз в 2 дня до срока 50 дней после операции. Для обезболивания использовали 50%-й раствор анальгина (1,0 мл) и 1%-й димедрол (0,5 мл).

## **2.5 Характеристика методов исследования**

### ***2.5.1 Рентгенологические методы исследования***

Рентгенологические исследования выполняли на базе отделения лучевой диагностики ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» рентгенодиагностическим аппаратом типа «Optimus CP» («Philips», Голландия) в двух проекциях на пленке РЕНЕКС 3У–В2 (Россия) при напряжении 45 кВ и фокусном расстоянии до изучаемого объекта 80 см; экспозиция – 12 mAs.

Для объективизации рентгенологических данных использовали визуальную описательную картину теневого изображения формирующейся костной ткани во всех группах.

Для изучения плотности тканей в зоне дефекта использовали метод непрямой компьютерной денситометрии изображений рентгенограмм (оцифровано сканером Epson Expression 10000XL) и выполняли трехмерную реконструкцию рентгенограммы голени кролика по плотности костной ткани. Для оценки результатов использовали программу ImageJ версии 1.48 (National Institutes of Health, США) [156].

На оцифрованных изображениях рентгенограмм выделяли тени на высоту 1,5 см проксимально и дистально относительно зоны дефекта и производили анализ изображения. После бинарной сегментации изображения измеряли заданные параметры: площадь, среднее, минимальное, максимальное и модальное значения интенсивности (яркости) выделенных участков. Также в выделенных участках измеряли интенсивность каждого пикселя. Дополнительно определяли среднюю интенсивность теней мягких тканей и фона изображения рентгенограммы на уровне зоны стыка, проксимального и дистального отломков. Клинический диапазон – от 0 до 255 [58].

### ***2.5.2 Радиоизотопные методы исследования***

Радиоизотопные исследования выполняли на базе Центра ядерной диагностики (заведующая центром – Т.М. Андаева) ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (главный врач – канд. мед. наук П.Е. Дудин) совместно с врачом радиологом, д-ром. мед. наук П.В. Селиверстовым. К сцинтиграфическому исследованию приступали после внутривенного введения препарата технефор, меченного технецием  $^{99m}$  в дозе 7,5 кмКи. Сразу после введения препарата экспериментальное животное помещали в матрицу размерами  $64 \times 64$  в передней прямой проекции, уложив животное таким образом, чтобы пояс нижних конечностей попадал в поле зрения детектора. Для регистрации данных использовали однодетекторную гамма-камеру «DIACAM» («Siemens», Германия) с компьютерной системой обработки данных «ICON» версии 6.0.

Исследование производили в двух зонах одновременно (участок с переломом на левой конечности и аналогичный участок на здоровой правой конечности) в трех фазах:

первая фаза – динамическая: в течение 30–60 с измерялась перфузия радиофармпрепарата;

вторая фаза – динамическая: в течение 1–2 мин оценивался кровоток;

третья фаза – статическая: исследование производили через 1 час после проведения первых двух фаз, длительность – до 10 мин. Уточнялась степень накопления радиофармпрепарата в костях зоны дефекта и близлежащих тканей. За норму приняты показатели, полученные у животных до оперативного вмешательства.

### ***2.5.3 Лабораторные методы исследования***

Кровь для исследований забирали при помощи катетера HELMFLONG24  $0,7 \times 19$  мм из ушной вены подопытных кроликов. После антисептической обработки уха по наружной поверхности сосуда протирали тампоном, смоченным толуолом (чистый для анализов), затем вводили катетер в вену и производили забор

крови необходимого объема в стерильных пробирках для дальнейших исследований.

#### **2.5.4 Биохимические методы исследования**

Определение биохимических показателей сыворотки крови подопытных кроликов проводили в лаборатории биохимии (заведующая лабораторией – С. Д. Ежикеева) ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» на анализаторе «Синхрон-5» (Beckman, США). Кровь центрифугировали в течение 20 мин в лабораторной центрифуге ОПН-3 с угловой скоростью 3000 об./мин. Полученную сыворотку собирали микропипеткой и замораживали при температуре  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Исследование всех заготовленных образцов проводили в одной серии с использованием стандартного набора реактивов. Для определения нормальных показателей использовалась сыворотка крови 6 здоровых кроликов. Показатели Т3 (нмоль/л), свободного трийодтиронина ( $\text{T3}_{\text{св.}}$ ; пмоль/л), Т4 (нмоль/л),  $\text{T4}_{\text{св.}}$  (пмоль/л) определяли в сыворотке крови кроликов методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Монобинд).

#### **2.5.5 Иммунологические методы исследования**

Иммунологические исследования проводили в лабораторном отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (ректор – д-р мед. наук, профессор В. В. Шпрах) под руководством старшего научного сотрудника лаборатории канд. биол. наук Л. В. Зарицкой. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов крови оценивали по следующим параметрам: фагоцитарный индекс (ФИ) – процент нейтрофилов, способных к активному захвату частиц; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощенных одним активным нейтрофилом. В качестве фагоцитируемых частиц использовали суспензию дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*, инактивированных при температуре  $80\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$  [43, 72]. Для оценки кислородзависимой

биоцидности нейтрофилов применяли тест спонтанного восстановления нитросинего тетразолия – НСТ-тест (НСТ<sub>сп</sub>). Методика основана на реакции восстановления нитросинего тетразолия до нерастворимой формы (диформозана) и отложении его гранул внутри и на поверхности фагоцитов. Результат выражали в количестве диформозан-положительных нейтрофилов (в процентах от общего количества подсчитанных клеток). Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали тест индуцированного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ<sub>инд</sub>), который проводили с добавлением в среду инкубации активатора фагоцитарной реакции. Уровень циркулирующих иммунных комплексов оценивали спектрофотометрически с использованием метода полиэтиленгликоль-преципитации (ПЭГ) (концентрация полиэтиленгликоля составляла 3,9 %), результат выражали в условных единицах [43].

### ***2.5.6 Общеклиническое исследование крови***

Общий анализ крови выполняли в лабораторном отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России под руководством старшего научного сотрудника лаборатории, канд. биол. наук Л. В. Зарицкой. Подсчитывали количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу крови по общепринятым методикам [72].

### ***2.5.7 Методы определения тканевого кальция***

Содержание кальция в костной ткани оценивали в лаборатории прикладной химии на базе Иркутского института органической химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (директор – академик Б. А. Трофимов) под руководством научного сотрудника лаборатории канд. мед. наук Я. А. Костыро.

Определение содержания кальция в костной ткани проводили методом зольного остатка: полученную после сжигания 1 г костной ткани точную навеску зольного остатка растворяли в 50 мл воды, прибавляли 10 мл буферного раствора

с рН=9,5-10,0; добавляли 7 капель раствора индикатора хромового темно-синего и титровали раствором трилона Б (0,05 моль/л) до сине-фиолетового окрашивания.

Содержание кальция ( $C_{Ca}$ ) (г %) вычисляли по формуле

$$C_{Ca} = \frac{V \times k \times 40,08 \times 100}{a},$$

где  $V$  – объём титранта, израсходованного на титрование навески зольного остатка костной ткани, мл;  $k$  – поправочный коэффициент титранта; 40,08 – эквивалент кальция;  $a$  – навеска зольного остатка костной ткани, г [30].

### ***2.5.8 Морфологические методы исследования***

Обзорная световая микроскопия и морфометрия были выполнены на базе лаборатории патофизиологии тканей и функциональной морфологии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (заведующий – д-р мед. наук, проф. РАН И. А. Шурыгина) под руководством ведущего научного сотрудника лаборатории канд. мед. наук О. А. Гольдберга.

Для обзорной световой микроскопии материал фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина. Для декальцинации применяли концентрированную муравьиную кислоту, разбавленную равным количеством 70%-го спирта. После полной декальцинации материал промывали в 10%-м растворе формалина.

На светооптическом уровне исследовали депарафинированные срезы, окрашенные гематоксилином и эозином [69].

Препараты для морфометрического исследования фотографировали при помощи фотомикроскопа «Olympus» ВХ41 (Япония). Для определения клеточного состава ткани кости проводили количественную оценку методом счетного квадрата по Автандилову с использованием окуляр-микрометра. Оценивали соотношение площади костной и соединительно-хрящевой тканей в зоне дефекта с использованием тест-системы (%). Измерения выполняли не менее чем в 40 полях зрения [3].

### ***2.5.9. Методы статистической обработки***

Данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля) [8].



Определение значимости различий, полученных данных ( $p$ ) в сравниваемых выборках проведено по критериям Манна – Уитни (U) и Вилкоксона (W) [27].

Корреляционный анализ данных в выборках с ненормальным распределением проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ) [78].

Для выявления связей между показателями были проведены дискриминантный, канонический и кластерный анализы [27].

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия № AXAR402G263414FA-V) [13].

#### ***2.5.10. Вклад научного руководителя и научного консультанта в выполнение диссертационного исследования***

Научный руководитель – Пивоваров Ю.И., доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией патофизиологии и функциональных систем научно-лабораторного отдела ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Шифр специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Осуществлял прямое руководство соискателем, непосредственно участвовал в качестве наставника в постановке цели, задач диссертации, получении результатов, их обработке, оформлении диссертации.

Научный консультант – Лепехова С.А., доктор биологических наук заведующий научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» Шифр специальности 14.03.03 – патологическая физиология. Соавтор основных публикаций соискателя консультировал постановку цели и задач исследования, выбор методов исследования, обработку результатов, формулировку выводов, практических рекомендаций диссертации, выносимых на защиту положений.

### **ГЛАВА 3**

## **РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ОТСРОЧЕННОГО СОПОСТАВЛЕНИЯ ОТЛОМКОВ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛОЖНОГО СУСТАВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО АППАРАТА ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ, РАЗРАБОТАННОГО НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ**

Для решения поставленных задач на первом этапе нами была разработана модель патологической регенерации при переломе костей голени, выполнено математическое моделирование оригинального аппарата внешней фиксации костей голени для экспериментального животного (кролик) с исследованием сил напряжения и деформации при осевых и изгибающих нагрузках.

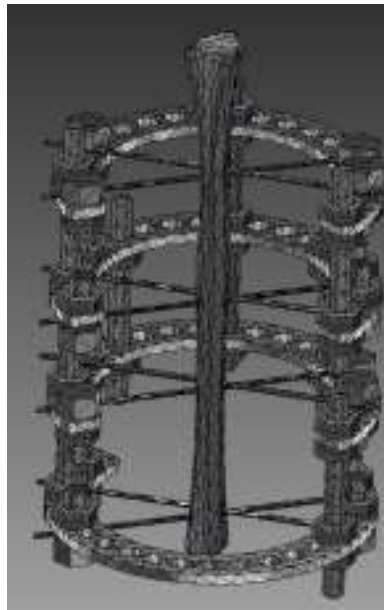
### **3.1 Оценка работоспособности конструкции аппарата внешней фиксации костей голени с использованием математического моделирования**

Одним из важнейших этапов разработки и проектирования конструкций аппаратов внешней фиксации является биомеханическое обоснование их работоспособности и надежности, т. е. способности материалов аппарата сопротивляться разрушению или необратимой деформации под действием функциональных нагрузок различного характера и величины. Таким образом, исследование было направлено на усовершенствование модели патологической регенерации при переломе костей голени с разработкой аппарата внешней фиксации костей голени в разведенном на 1 см положении с учетом анатомических особенностей костей голени кролика со стабильной фиксацией при помощи математического моделирования.

Для математического моделирования применяли методы конечных элементов; для визуализации численных результатов использовали специальные постпроцессоры. При расчете деформаций тела под нагрузкой постпроцессор вычисляет величину деформации в каждой точке тела и сопоставляет ей определенный цвет по заданной шкале (зеленый – деформации незначительные; желтый – деформации значительные; красный – критические деформации).

Аппарат внешней фиксации моделировали по размерам в соответствии с размерами и формой костей голени кролика.

Разбиение модели аппарата на конечные элементы проводили с помощью программного пакета через диалоговые окна с автоматически определенными размерами и параметрами сетки из тетра- и гексаэдральных конечных элементов. Конечно-элементная модель аппарата содержит 14 575 элементов и 19 101 узлов, (рисунок 3.1). Топология сетки (количество узлов и их связи) в ходе решения задачи сохранялась неизменной.

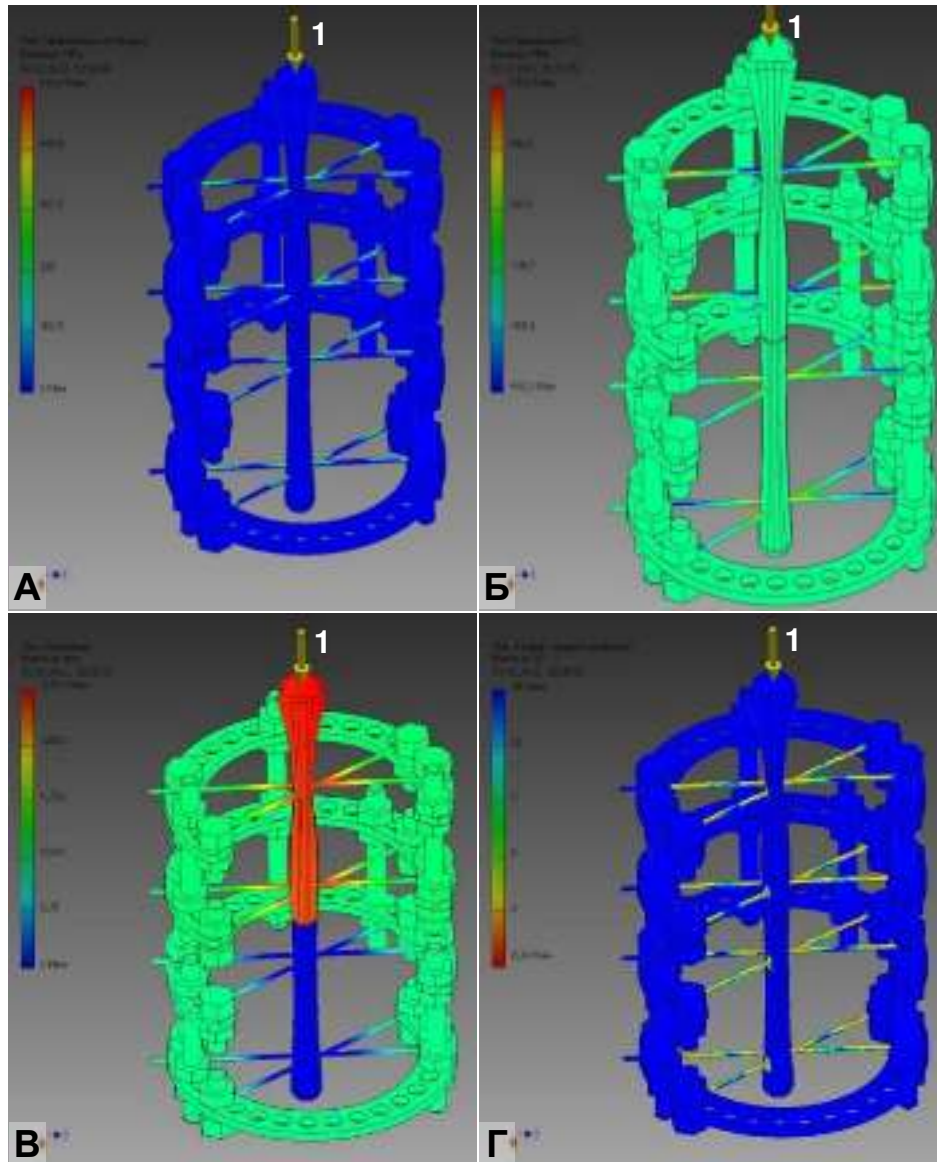


**Рисунок 3.1** – Конечно-элементная модель оригинального аппарата внешней фиксации, сформированная при помощи математического моделирования

После формирования конечно-элементной модели выполняли расчет напряжений и деформаций, возникающих в аппарате оригинальной компоновки с фиксированными костями голени кролика в разведенном на 1 см состоянии в средней трети.

Оценку работоспособности конструкции разработанного аппарата производили по анализу напряженно-деформированного состояния и определению предельно допустимой величины нагрузки, действующей на конструкцию.

Результаты осевой нагрузки растяжения-сжатия на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата в условиях фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии представлены на рисунке 3.2.

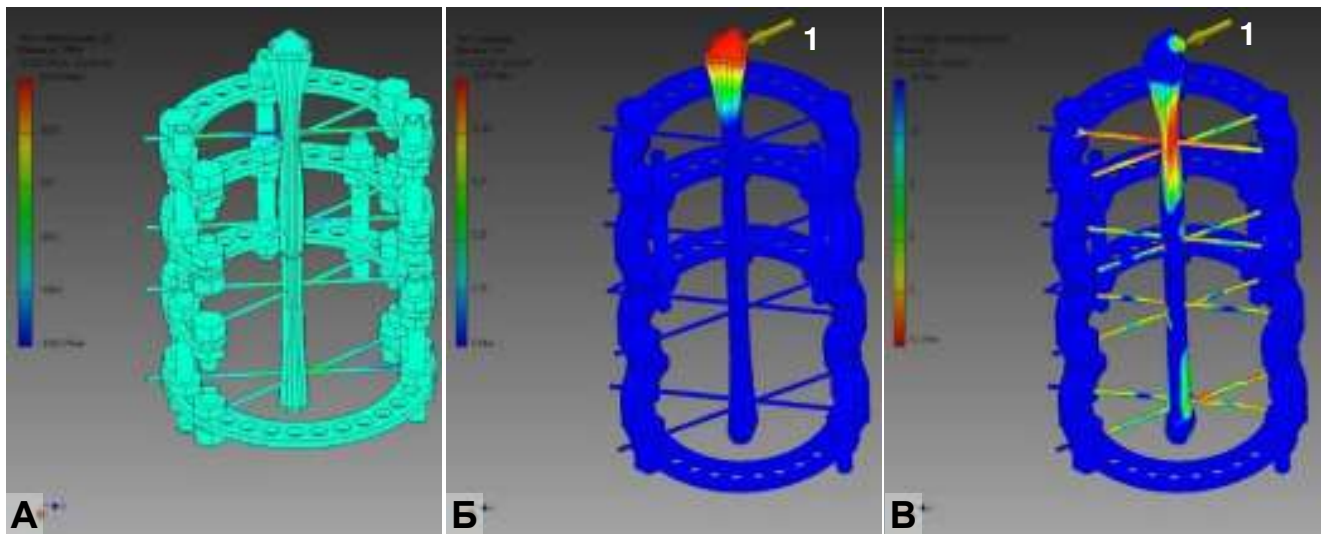


**Рисунок 3.2** – Оценка изолиний согласно шкале напряженно-деформированного состояния аппарата при осевой нагрузке 50 Н: **А** – распределение интенсивности напряжений по Мизесу во всей модели; **Б** – тангенциальное напряжение; **В** – деформированная модель после воздействия осевой нагрузки; **Г** – коэффициент запаса прочности (**1** – точка приложения осевой нагрузки)

При визуальной оценке изолиний, согласно шкале, выявлено, что наибольшая интенсивность напряжений возникает в местах контакта с тонкими стержневыми элементами (спицами), поэтому они детально показаны на рисунке 3.2.

На модели аппарата в изолиниях представлены результаты расчета на сжатие с нагрузкой 50 Н (см. рисунок 3.2) (напряженное состояние при нагрузках в мегапаскалях, а деформация в миллиметрах), так как при математическом расчете результатов осевой нагрузки растяжения-сжатия на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата в условиях фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии выявлена оптимальная величина осевой нагрузки на разработанный аппарат – 50 Н.

На рисунке 3.3 отражены результаты влияния изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата в условиях фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии.

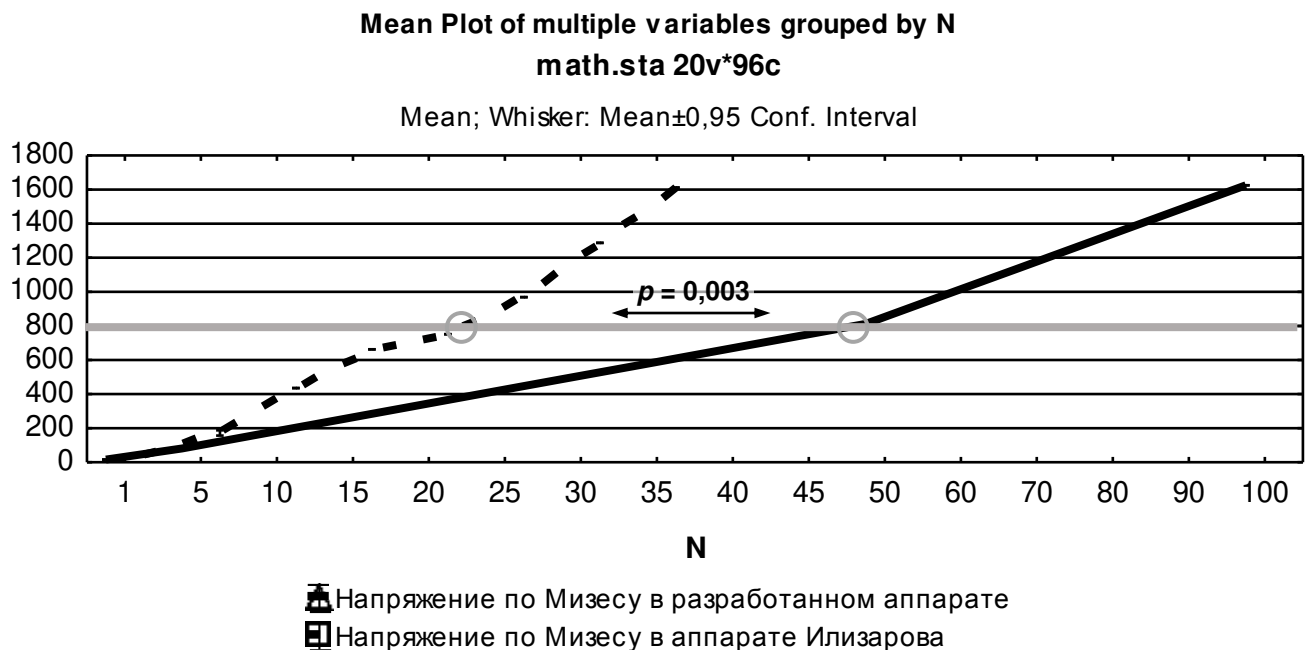


**Рисунок 3.3** – Напряженно-деформированное состояние аппарата при изгибающей нагрузке 25 Н в условиях фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии: **А** – тангенциальное напряжение; **Б** – деформированная модель; **В** – коэффициент запаса прочности (**1** – точка приложения осевой нагрузки)

При визуальной оценке изолиний, согласно шкале, выявлено, что наибольшая интенсивность напряжений возникает в местах контакта с тонкими стержневыми элементами (спицами).

Для модели аппарата в изолиниях представлены результаты расчета на изгиб с нагрузкой 25 Н (см. рисунок 3.3) (напряженное состояние при нагрузках в мегапаскалях, а деформация в миллиметрах), так как при математическом расчете результатов изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата в условиях фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии выявлена оптимальная величина изгибающей нагрузки – 25 Н.

Для изучения возможности использования аппаратов внешней фиксации в условиях фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии было проведено сравнительное исследование влияния осевой и изгибающей нагрузок на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата и аппарата Илизарова в классической компоновке.



**Рисунок 3.4** – Результаты сравнительного исследования влияния осевой нагрузки растяжения-сжатия на напряженно-деформированное состояние разработанного аппарата и аппарата Илизарова (напряжение по Мизесу)

При сравнении величины осевой нагрузки на аппараты установлено, что разработанный аппарат выдерживает осевую нагрузку в 2 раза больше (50 Н), чем аппарат Илизарова (25 Н). При сравнительном исследовании напряжения по Ми-

зесу в аппаратах установлено, что при нагрузке 25 Н показатель напряжения по Мизесу в аппарате Илизарова превышает предел текучести материала аппарата, в разработанном аппарате был существенно ниже ( $p_U = 0,003$ ) (рисунок 3.4).

На основании сравнительного исследования влияния осевой нагрузки с оценкой нагрузки и напряжения по Мизесу двух аппаратов доказано существенное возрастание показателя напряжения по Мизесу в аппарате Илизарова при осевой нагрузке 25 Н – до 968,61 МПа ( $p_W \leq 0,05$ ), тогда как в разработанном аппарате напряжение по Мизесу было существенно ниже и составило 406,20 МПа ( $p_U = 0,003$ ). Тангенсальное напряжение в аппаратах при осевой нагрузке в 25 Н существенно возрастало в аппарате Илизарова – до 203,29 МПа ( $p_W = 0,02$ ), тогда как в разработанном аппарате исследуемый показатель был ниже в 2 раза и составил 87,75 МПа ( $p_U = 0,003$ ). Деформация в аппаратах при осевой нагрузке в 25 Н существенно возрастала в аппарате Илизарова – до 1,58 мм ( $p_W = 0,02$ ), тогда как в разработанном аппарате исследуемый показатель был ниже в 2,5 раза и составил 0,62 мм ( $p_U = 0,003$ ). Коэффициент запаса прочности существенно снижался в аппарате Илизарова – до 0,28 ( $p_W = 0,02$ ), тогда как в разработанном аппарате исследуемый показатель был выше в 2,5 раза и составил 0,72 ( $p_U = 0,003$ ).

Далее нами было проведено сравнительное исследование влияния изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние аппаратов. Было доказано, что изгибающая нагрузка на аппарат Илизарова в условиях фиксированных костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии составляет 5 Н, что в 5 раз меньше, чем таковая для разработанного аппарата (25 Н). То есть доказано существенное возрастание показателя напряжения по Мизесу в аппарате Илизарова при изгибающей нагрузке 5 Н до 1 822,8 МПа ( $p_W \leq 0,05$ ), тогда как в разработанном аппарате напряжение по Мизесу было существенно ниже и составило 177,35 МПа ( $p_U = 0,003$ ).

Таким образом, сравнительное исследование влияния изгибающей нагрузки на напряженно-деформированное состояние аппаратов выявило существенное преимущество разработанного аппарата, что отражено существенным возрастанием показателя напряжения по Мизесу в аппарате Илизарова при изгибающей нагрузке

5Н до 1822,8 МПа ( $p_w \leq 0,05$ ), тогда как в разработанном аппарате напряжение по Мизесу было существенно ниже и составило 177,35 МПа ( $p_U = 0,003$ ). Тангенсальное напряжение в аппаратах при изгибающей нагрузке 5 Н существенно возрастало в аппарате Илизарова – до 426,00 МПа ( $p_w = 0,02$ ), тогда как в разработанном аппарате исследуемый показатель был ниже в 10 раз и составил 40,85 МПа ( $p_U = 0,002$ ). Деформация в аппаратах при изгибающей нагрузке 5 Н существенно возрастала в аппарате Илизарова – до 7,94 мм ( $p_w = 0,02$ ), тогда как в разработанном аппарате исследуемый показатель был ниже в 11,6 раза и составил 0,68 мм ( $p_U = 0,002$ ). Коэффициент запаса прочности в аппаратах существенно снижался в аппарате Илизарову – до 0,14 ( $p_w = 0,02$ ), тогда как в разработанном аппарате исследуемый показатель был выше в 14 раз и составил 1,96 ( $p_U = 0,0002$ ).

Следующим этапом нашей работы стало изучение возможности использования разработанного аппарата для фиксации отломков костей голени кролика в разведенном положении на 1 см для создания модели патологической регенерации, приближенной по своим характеристикам к клиническому процессу, при нарушении условий репаративной регенерации костей голени в условиях отсроченной репозиции.

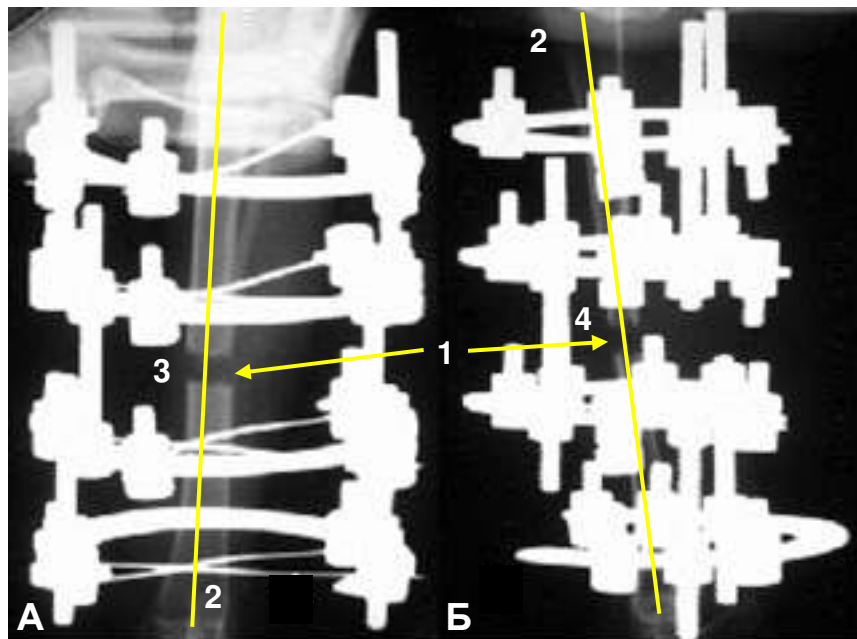
Для разработки способа моделирования патологической регенерации при переломе костей голени в *первой серии исследований* животные были распределены на группы следующим образом: в контрольной группе 1.1 – выполняли моделирование ложного сустава по Н. А. Кононовичу, в контрольной группе 1.2 – моделирование патологической регенерации с формированием ложного сустава с созданием нарушений условий репаративной регенерации по оригинальному способу.



### 3.2 Характер развития нарушенной посттравматической регенерации костей голени с формированием ложного сустава по данным рентгенологического, денситометрического и морфологического исследований в условиях отсроченного сопоставления отломков

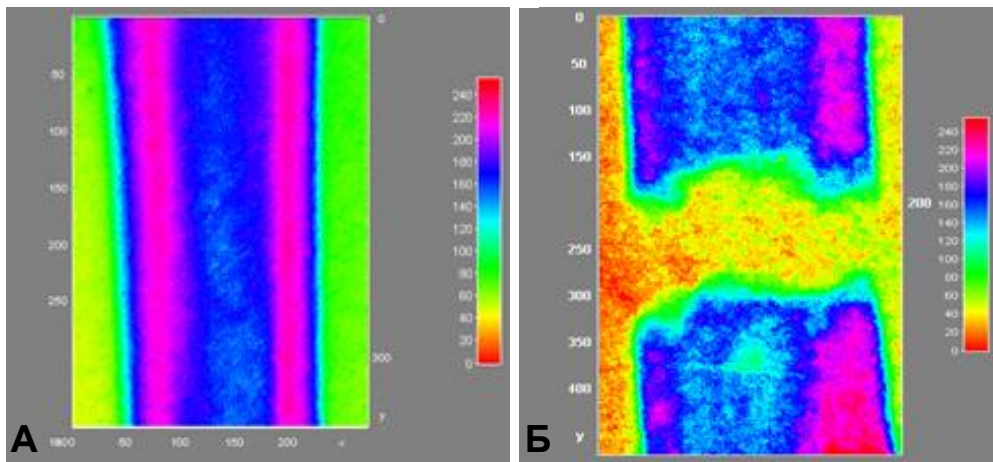
Для оценки механизмов формирования ложного сустава в условиях нарушенной посттравматической регенерации костей голени на первом этапе были оценены результаты рентгенологического, денситометрического и морфологического исследований, количественное содержание кальция в костной ткани зоны перелома в динамике исследования.

Установлено, что у животных группы 1.2 на 1-е сутки проведения эксперимента аппарат внешней фиксации был стабильным; сами животные активны, аппетит сохранен. При рентгенологическом исследовании выявляли поперечный дефект между отломками костей голени до 1 см. Ось конечности сохранена, края отломков имеют ровный контур по прямой и боковой проекциям (рисунок 3.5).

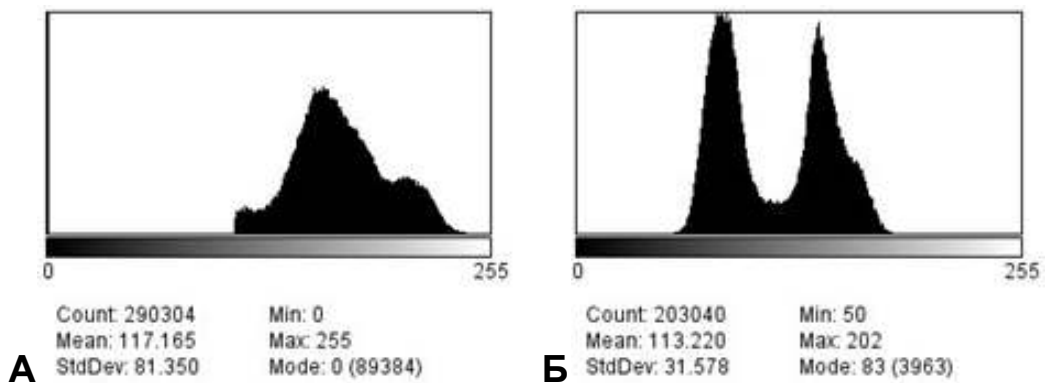


**Рисунок 3.5** – Кролик, рентгенограмма голени на 1-е сутки эксперимента: **А** – прямая проекция; **Б** – боковая проекция; **1** – поперечный дефект между отломками костей голени 1 см; **2** – ось конечности правильная; **3** – края отломков с ровным контуром по прямой проекции; **4** – края отломков с ровным контуром по боковой проекции

На основании результатов анализа трехмерной реконструкции рентгенограммы голени кролика по плотности костной ткани у животных группы 1.2 выявлен дефект до 1 см (рисунок 3.6, Б). Плотность кости не имеет отличий от таковой у здоровых животных (рисунок 3.6, А). По результатам исследования денситометрии плотность костной ткани животных группы 1.2 сравнивали с плотностью костной ткани здоровых животных, значимых различий не выявлено ( $p_U > 0,05$ ) (рисунок 3.7).



**Рисунок 3.6** – Трехмерная реконструкция рентгенограммы голени кролика по плотности костной ткани: **А** – здоровые животные; **Б** – 1-е сутки после моделирования нарушений условий репаративной регенерации костей голени



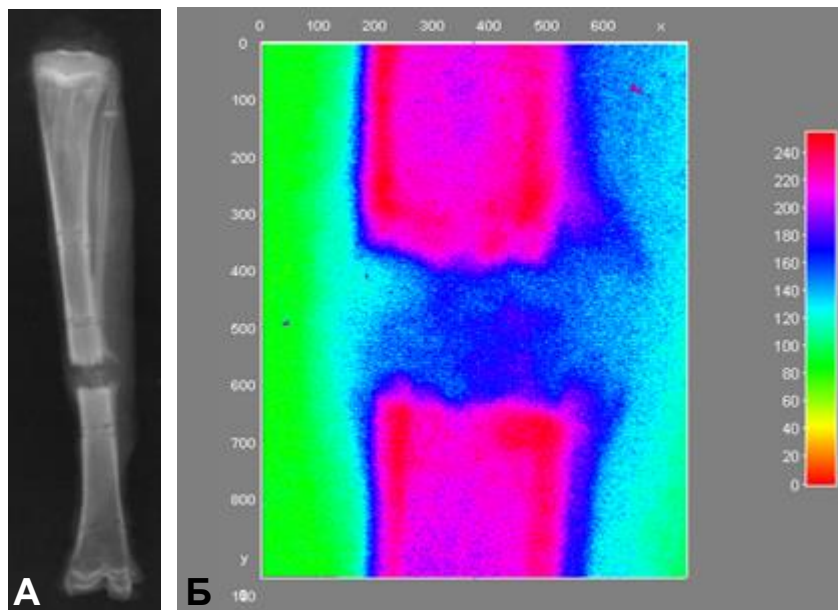
**Рисунок 3.7** – Результаты денситометрического исследования зоны дефекта костей голени кролика: **А** – здоровые животные; **Б** – 1-е сутки после моделирования нарушений условий репаративной регенерации костей голени

У животных группы 1.1 на 1-е сутки проведения эксперимента аппарат внешней фиксации нестабилен, оперированная конечность в аппарате находится в

вынужденном положении, аппетит отсутствует, животные с признаками обезвоживания. При рентгенологическом исследовании выявляли поперечный дефект между отломками костей голени до 1 см. Ось конечности неправильная, со смещением по ширине, края отломков с ровным контуром.

В связи с недопустимой подвижностью в аппарате принято решение о невозможности продолжения исследования с использованием этих животных. Животные были выведены из эксперимента, и в дальнейших исследованиях данная группа не участвовала.

Животным группы 1.2 было выполнено рентгенологическое исследование на 14-е сутки после операции. Выявлен диастаз между отломками костей голени до 1 см, концы отломков неровные с признаками остеолизиса, тени регенерата в зоне дефекта в виде линии тянущихся от концов отломков и периостально вокруг зоны дефекта, визуальные признаки остеопороза зоны дефекта (рисунок 3.8, А).

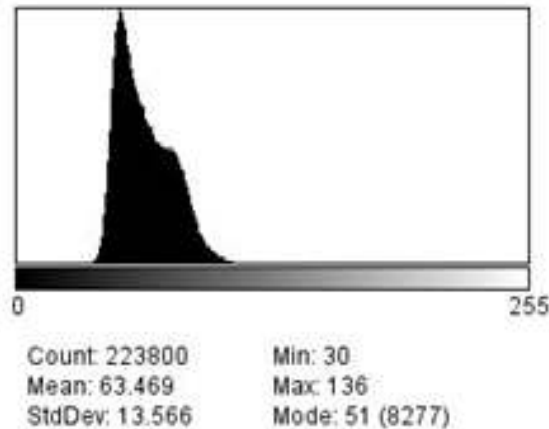


**Рисунок 3.8** – Кролик, 14-е сутки эксперимента, до компрессии: **А** – рентгенограмма; **Б** – трехмерная реконструкция рентгенограммы голени кролика по плотности костной ткани

При анализе трехмерной реконструкции рентгенограммы голени кролика по плотности костной ткани (рисунок 3.8, Б) было выявлено понижение плотности в зоне дефекта по сравнению с костной тканью в 2 раза и повышение плотности, по

сравнению с показателем мягкотканых участков дистально и проксимально относительно этой зоны на 1-е сутки исследования, что является косвенным признаком заполнения дефекта соединительной тканью.

По результатам денситометрии на 14-е сутки после операции у животных группы 1.2 выявлено снижение плотности костной ткани, по сравнению со здоровыми животными, на 46 % (см. рисунки 3.7, А и 3.9).



**Рисунок 3.9** – Результаты денситометрического исследования зоны дефекта костей голени кролика на 14-е сутки эксперимента (до компрессии в зоне дефекта)

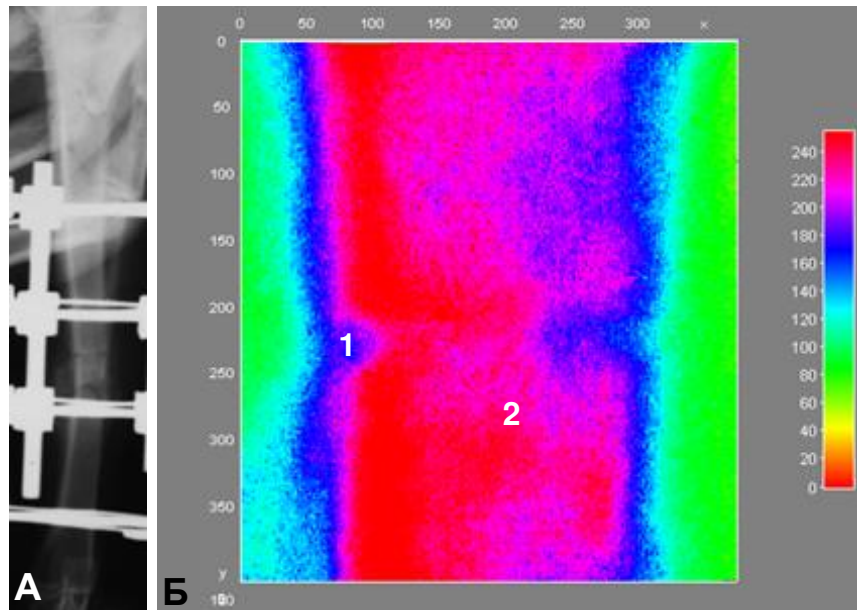
Согласно технике моделирования патологической регенерации с формированием ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации на 14-е сутки выполнена компрессия зоны дефекта до полного сопротивления с сопоставлением отломков.

При рентгенологическом исследовании (рисунок 3.10, А) ось конечности сохранена, отломки сопоставлены, прослеживается четкая линия перелома, периостально вокруг зоны дефекта тени повышенной плотности, что позволяет предположить наличие костного регенерата.

По данным трехмерной реконструкции зоны дефекта по плотности тканей (рисунок 3.10, Б) выявлено наличие линии перелома; между отломками ткань менее плотная, чем костная ткань, и закрывает костномозговой канал, а также выявлены также признаки периостальной регенерации костной ткани вокруг зоны дефекта.

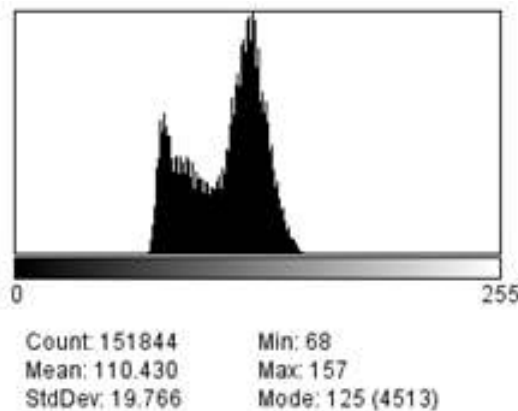
В результате выполнения методики компрессионного сдавливания зоны дефекта на 14-е сутки исследования соединительная ткань, сформировавшаяся в

зоне дефекта, закрывает отломки с плотным примыканием к концам отломков и входом в костномозговые каналы. Однотипные изменения были выявлены у всех животных (см. рисунок 3.10, Б).



**Рисунок 3.10** – Кролик, рентгенограмма костей голени на 14-е сутки эксперимента после компрессии (А) и трехмерная реконструкция рентгенограммы голени кролика по плотности костной ткани (Б): **1** – линия дефекта; **2** – плотно лежащая на концах отломков с входом в костномозговой канал сдавленная ткань регенерата

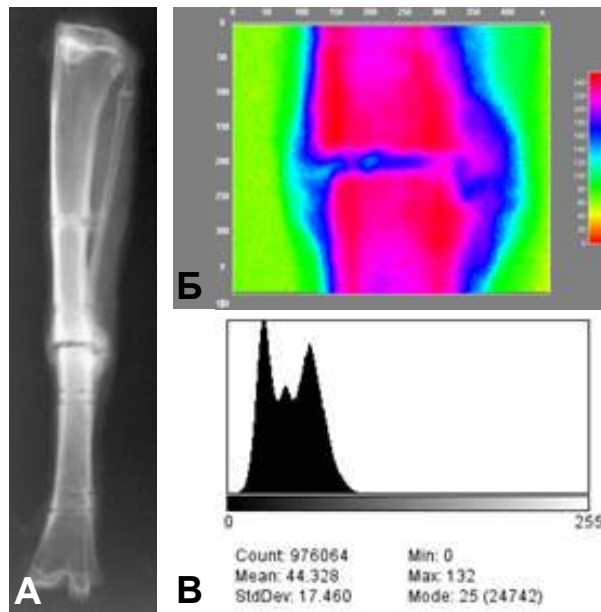
При анализе результатов денситометрического исследования экспериментальных животных после компрессии сохранялась выявленная ранее тенденция (рисунок 3.11).



**Рисунок 3.11** – Результаты денситометрического исследования зоны дефекта костей голени кролика на 14-е сутки эксперимента (после компрессии зоны дефекта)

На 35-е сутки эксперимента аппарат внешней фиксации стабилен в режиме фиксации; животные активны, аппетит не нарушен; при скакательных движениях животные опираются на оперированную конечность.

При рентгенологическом исследовании на 35-е сутки эксперимента (рисунок 3.12, А) был выявлен поперечный дефект между отломками костей голени до 0,1 см. Ось конечности сохранена. Отмечены уплотнения костной ткани в краевой зоне отломков и периостально вокруг зоны дефекта.



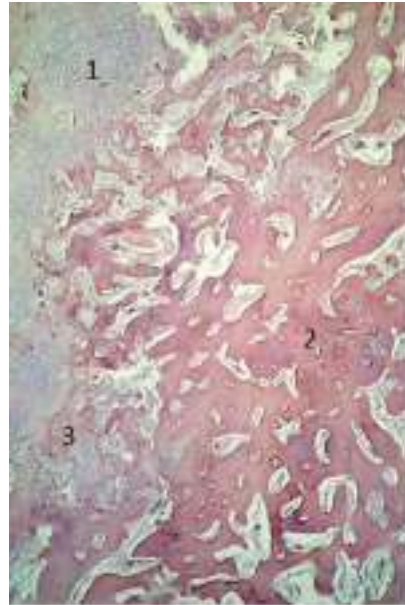
**Рисунок 3.12** – Кролик, рентгенограмма, 35-е сутки эксперимента (А), трехмерная реконструкция рентгенограммы по плотности костной ткани (Б) и гистограмма денситометрии зоны дефекта (В)

По данным трехмерной реконструкции рентгенограммы по плотности костей голени (рисунок 3.12, Б) выявляли поперечный дефект между отломками с плотностью, равной плотности периостального регенерата вокруг зоны дефекта, до 0,1 см. Также выявлено повышение плотности концов отломков до плотности кортикальной пластины с закрытием костномозгового канала. Плотность костной ткани при этом по результатам денситометрического исследования снижается на 40 % по сравнению с аналогичным показателем на 14-е сутки (рисунок 3.12, В).

При гистологическом исследовании на 35-е сутки (рисунок 3.13) в зоне дефекта отмечали наличие гиалинового хряща с большим количеством хондробла-

стов **1**, очаги коллагеновых волокон, расположенные в зоне энхондрального окостенения **3**, и формирующиеся островки губчатой структуры кости **2**.

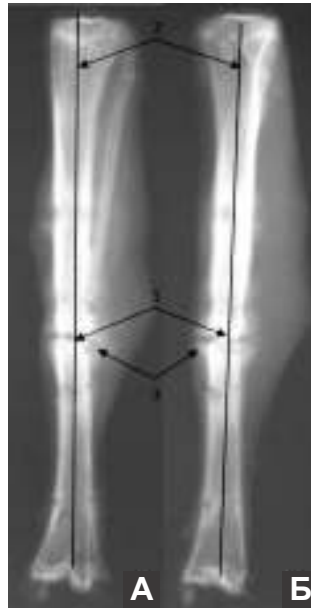
Площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта составила 35,22 % (27,48–37,95 %), костной ткани – 64,78 % (62,05–72,52 %); в том числе площадь балочной структуры – 40,85 % (37,41–43,02 %) и площадь костномозгового пространства – 26,82 % (23,61–32,13 %).



**Рисунок 3.13** – Результаты гистологического исследования на 35-е сутки эксперимента: **1** – хондробласты; **2** – формирующиеся островки губчатой структуры кости; **3** – очаги коллагеновых волокон, расположенные в зоне энхондрального окостенения. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 80

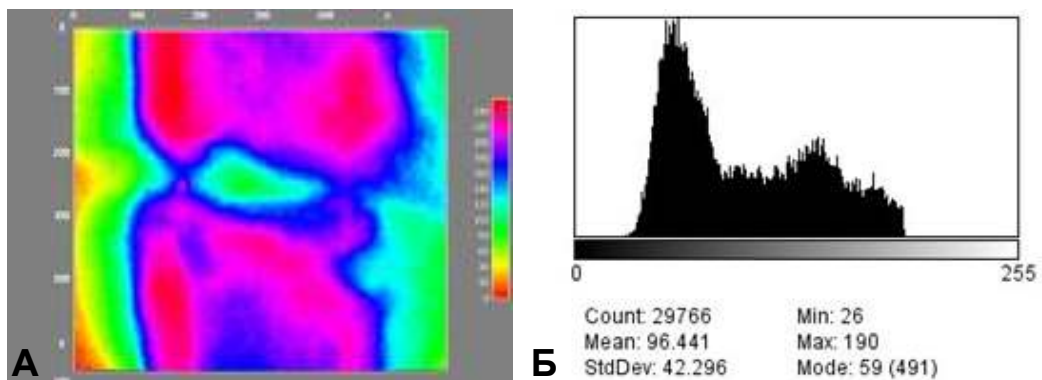
На 50-е сутки проведения эксперимента внешняя фиксация стабильна в режиме фиксации; животные активны; аппетит не нарушен; при скакательных движениях полная опора на оперированную конечность.

На 50-е сутки всем животным выполняли рентгенографию (рисунок 3.14): выявлен поперечный дефект между отломками костей голени до 0,1 см, отмечены уплотнения на концах отломков с закрытием костномозгового канала вокруг отломков. Формирование ткани разной плотности: более плотная ткань формируется вокруг кортикальной пластины, менее плотная ткань – между отломками в зоне дефекта. Рентгенологическое заключение: несросшийся перелом костей голени.



**Рисунок 3.14** – Кролик, рентгенограмма костей голени, 50-е сутки эксперимента: **А** – прямая проекция; **Б** – боковая проекция; **1** – несросшийся перелом костей голени; **2** – ось конечности; **3** – костная мозоль

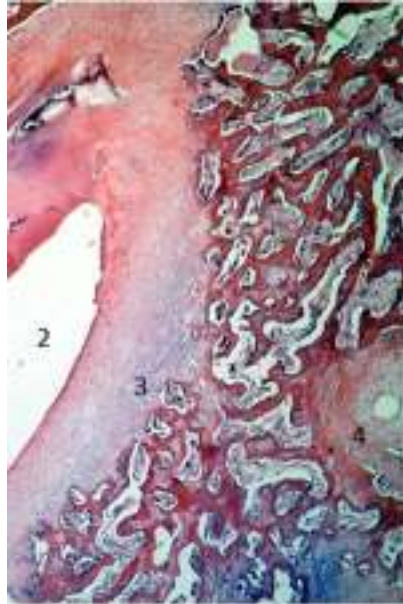
При анализе трехмерной реконструкции рентгенограммы по плотности костей голени (рисунок 3.15, А) выявляли поперечный дефект между отломками до 0,1 см. Плотность концов отломков соответствует плотности кортикальной пластины с закрытием костномозгового канала; вокруг дефекта – регенерат костной плотности; по результатам денситометрического исследования (рисунок 3.15, Б) эта область по плотности тканей приближается к нормальной, повышаясь на 33 %, по сравнению с предыдущим сроком (35-е сутки исследования).



**Рисунок 3.15** – Трехмерная реконструкция рентгенограммы по плотности костной ткани кролика, 50-е сутки эксперимента (**А**) и денситометрическое исследование этой зоны (**Б**)



При гистологическом исследовании на 50-е сутки (рисунок 3.16) в зоне дефекта выявлены полости **2**, стенки которых образованы гиалиновым хрящом **3** с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости, костной мозоли, очаги коллагеновых волокон **4**, поля губчатой структуры кости **1**.



**Рисунок 3.16** – Кролик, гистологическое исследование на 50-е сутки эксперимента: **1** – поля губчатой структуры кости; **2** – полость; **3** – гиалиновый хрящ с энхондральным окостенением; **4** – очаги коллагеновых волокон. Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 80$

Площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта составила 49,64 % (43,52–56,62 %), что существенно выше предыдущего значения на 35-е сутки ( $p_w = 0,04$ ); из них площадь полостей составила 7,03 % (5,74–8,32 %); в зоне дефекта отмечается отсутствие полостей на 35-е сутки. Площадь костной ткани составила 49,77 % (43,37–56,48 %), что существенно ниже предыдущего значения на 35-е сутки ( $p_w = 0,03$ ); из них балочная структура составила 28,58 % (23,20–32,27 %), что также существенно ниже предыдущего значения ( $p_w = 0,04$ ). Площадь костномозгового пространства составила 20,99 % (18,84–23,73 %), что существенно ниже предыдущего значения ( $p_w = 0,04$ ).

Для оценки накопления кальция в зоне регенерации в группе 1.2 в условиях нарушенной репаративной регенерации на 35-е сутки было установлено существенное снижение его содержания, по сравнению со здоровыми животными, ко-

торое составило 48,10 (46,80–49,00) г% при норме 55,68 (53,90–56,10) г% ( $p_U = 0,004$ ). Результаты обследования представлены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Содержание кальция в тканях зоны перелома костей голени (медиана, квартили)

Группа	Сутки экспериментального исследования	
	35-е	50-е
1.2	48,10 (46,80–49,00) г%*	47,40 (37,8–50,30) г%*
Норма	55,68 (53,90–56,10) г%	

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей нормы и группы 1.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

На 50-е сутки в тканях зоны дефекта в группе 1.2 (таблица 3.1) в условиях нарушенной репаративной регенерации содержание кальция остается существенно пониженным, по сравнению с нормой и составляет 47,40 (37,80–50,30) г% ( $p_U = 0,004$ ); существенных различий при сравнении показателей в динамике исследования не выявлено ( $p_W = 0,4$ ).

При исследовании количества тканевого кальция в зоне дефекта в динамике эксперимента выявляли его снижение на протяжении всего исследования по сравнению с нормой. Следует отметить, что максимальное снижение (на 18 %) зарегистрировано на 35-е сутки; дальнейшее снижение было несущественным – на 2 % от предыдущего показателя.

Таким образом, при рентгенологическом исследовании на 1-е сутки выявляли дефект 1 см между отломками, при этом ось конечности была правильной, аппарат стабилен в режиме фиксации, животные активны, аппетит сохранен. К 14-м суткам исследования между отломками в зоне дефекта при рентгенологическом исследовании выявляли тени регенерата в виде линий, тянущихся от концов отломков и периостально вокруг зоны дефекта, остеолитический процесс концов отломков, остеопороз костей голени. После сопоставления отломков и компрессии на 14-е сутки при анализе с использованием рентгенологических методов выявляли соединительную ткань, сформированную в зоне дефекта, которая после компрессии закрыла отломки с

плотным примыканием к концу отломков и частичным входом в костномозговые каналы. Кроме того, устанавливали снижение плотности костной ткани по сравнению с плотностью костной ткани здоровых животных на 46 %.

К 35-м суткам исследования на основе денситометрических исследований выявляли пониженную плотность костной ткани по сравнению с плотностью здоровой кости и показателями предыдущего срока. При морфологическом исследовании выявляли очаги коллагеновых волокон, расположенные в зоне энхондрального окостенения, являющиеся маркерами нарушения нормального процесса костеобразования; при этом площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта составила треть площади всех видов тканей зоны дефекта, площадь костной ткани – 2/3. Установлено существенное снижение содержания кальция, по сравнению со здоровыми животными ( $p_U = 0,004$ ).

На 50-е сутки эксперимента на основе рентгенологических исследований установлен несросшийся перелом, который характеризовался наличием поперечного дефекта между отломками до 0,1 см, уплотнением тканей на концах отломков с закрытием костномозгового канала. Более плотная ткань формировалась вокруг кортикального слоя кости, ее плотность повышалась на 33 % по сравнению с предыдущим сроком и приближалась к плотности нормальной костной ткани. Менее плотная ткань формировалась между отломками в зоне дефекта. При морфологическом исследовании были выявлены полости, выстланные гиалиновым хрящом с энхондральным окостенением и сохранением очагов коллагеновых волокон; при этом площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта была существенно выше предыдущего значения на 35-е сутки ( $p_W = 0,04$ ). Кроме того, стоит отметить отсутствие полостей в зоне дефекта на 35-е сутки и их появление на 50-е сутки. Площадь костной ткани была существенно ниже предыдущего значения на 35-е сутки ( $p_W = 0,03$ ). При исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта установлены его пониженные значения по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ).

Таким образом, по результатам исследования было установлено, что при отсроченной репозиции отломков нарушается репаративная регенерация костной

ткани, которая приводит к формированию ложного сустава в зоне дефекта к 50-м суткам исследования. Отмечается наличие полостей, стенки которых образованы гиалиновым хрящом, с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли и очагами коллагеновых волокон с участками полей губчатой структуры кости, пониженной плотностью тканей и снижением содержания тканевого кальция в зоне патологической регенерации.

### 3.3 Особенности накопления радиофармпрепарата на основе сцинтиграфического исследования в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава

Для оценки активности накопления радиофармпрепарата в мягких и костных тканях с целью исследования накопления его в зоне регенерации было проведено сцинтиграфическое исследование в условиях нарушенной репаративной регенерации. Результаты представлены в таблице 3.2 и на рисунках 3.17–3.20.

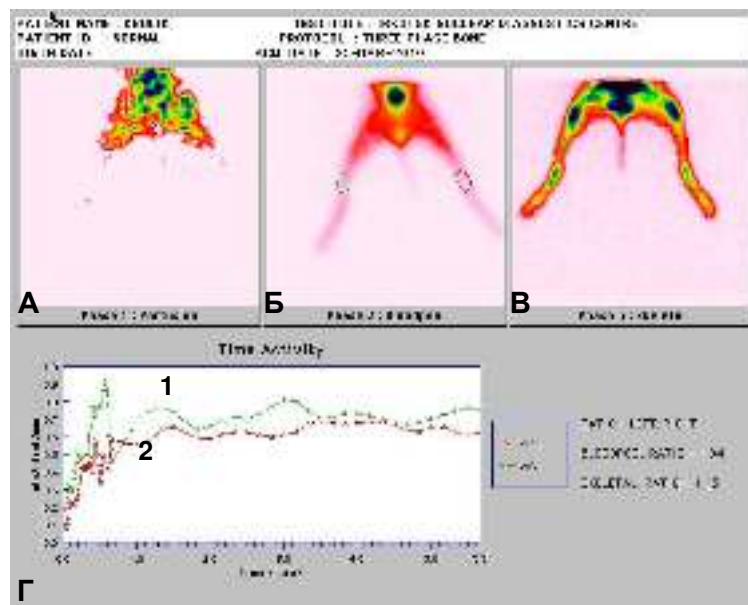
**Таблица 3.2** – Результаты сцинтиграфического исследования накопления радиофармпрепарата в тканях в фазах 2, 3 в (медиана, квартили)

Фаза	Группа	Сутки экспериментального исследования		
		15-е	35-е	50-е
Фаза 2	1.2	2,32 (1,94–2,43)*; •	3,66 (3,42–3,87)*; #; •	2,23 (2,06–2,73)#; •
	Норма	1,03 (1–1,05)		
Фаза 3	1.2	4,59 (4,25–5,4)•	5,02 (4,88–5,15)*; •	3,78 (3,73–4,63)#; •
	Норма	1,02 (0,98–1,05)		

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 1.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

Для сравнительного исследования накопления радиофармпрепарата в тканях у здоровых кроликов была проведена сцинтиграфия. Фаза 1 («perfusion», суммационная сцинтиграмма после введения радионуклида технеция-99m за 30 с

динамического исследования) представлена на рисунке 3.17. В фазе 2 («bloodpool», суммационная сцинтиграмма после введения радионуклида технеция-99m за 5 мин динамического исследования очагов накопления в мягких тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности) соотношение активности накопления во времени (зона перелома на левой конечности / аналогичная зона на контралатеральной (правой) конечности) составляет 1,03 (1,00–1,05). В фазе 3 («skeletal», суммационная сцинтиграмма после введения радионуклида технеция-99m за 60 мин динамического исследования очагов накопления в костях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности) соотношение активности накопления во времени (зона перелома на левой конечности / аналогичная зона на контралатеральной (правой) конечности) составляет 1,02 (0,98–1,05).



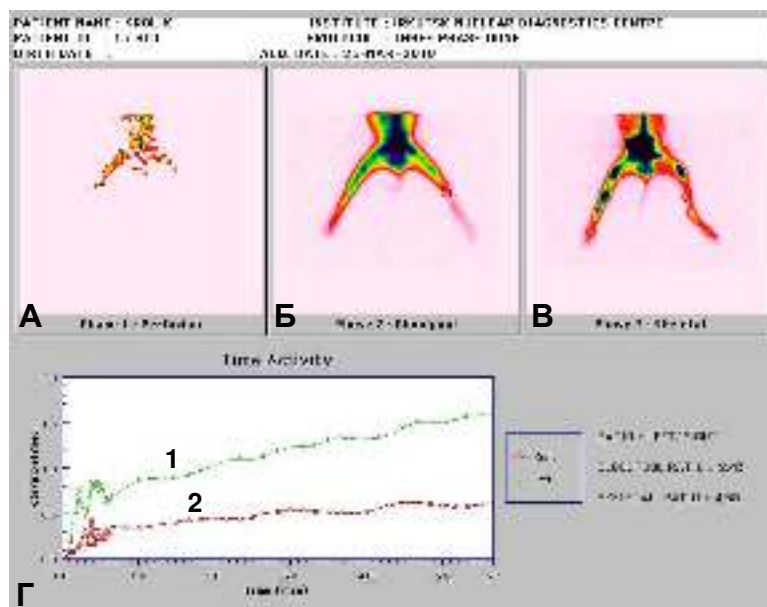
**Рисунок 3.17** – Кролик, сцинтиграфическое исследование до операции: **А** – первая фаза; **Б** – вторая фаза; **В** – третья фаза; **Г** – график «активность – время»; **1** – накопление радиофармпрепарата в зоне дефекта на левой конечности; **2** – накопление радиофармпрепарата в аналогичной зоне интереса на правой конечности

Результаты исследования накопления радиофармпрепарата у кроликов группы 1.2 на 15-е сутки исследования представлены на рисунке 3.18. При сравнении

показателей с нормой в фазе 1 существенных различий не выявлено (см рисунок 3.17, А и 3.18, А) ( $p_U > 0,05$ ).

В фазе 2 у животных группы 1.2 при оценке суммационной сцинтиграммы исследования очагов накопления в мягких тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления составило 2,32 (1,94–2,43) (см. рисунок 3.18, Б), что существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ).

В фазе 3 у животных группы 1.2 при оценке суммационной сцинтиграммы исследования очагов накопления в костных тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления составило 4,59 (4,25–5,40) (см. рисунок 3.18, В), что существенно выше нормы ( $p_U = 0,0005$ ).

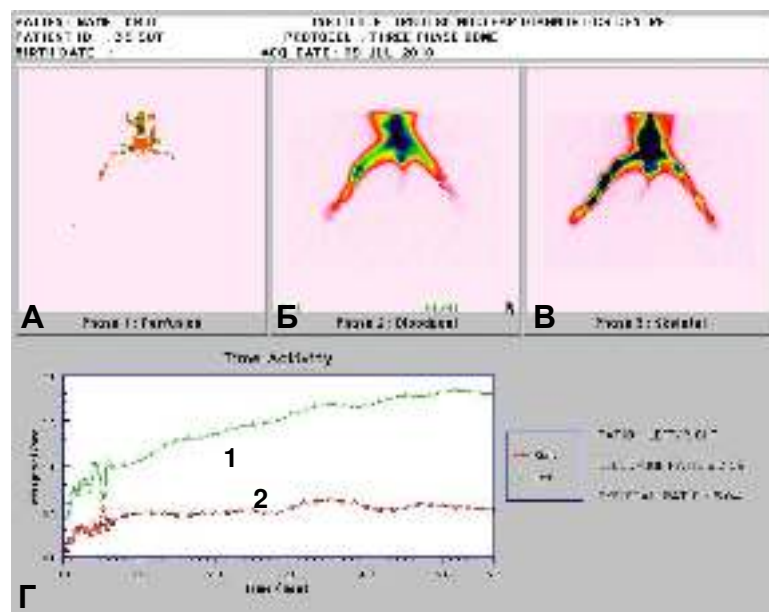


**Рисунок 3.18** – Кролик, сцинтиграфическое исследование группы 1.2 на 15-е сутки: **А** – первая фаза; **Б** – вторая фаза; **В** – третья фаза; **Г** – график «активность – время»; **1** – накопление радиофармпрепарата в зоне дефекта на левой конечности; **2** – накопление радиофармпрепарата в аналогичной зоне интереса на правой конечности

Результаты исследования накопления радиофармпрепарата у кроликов группы 1.2 на 35-е сутки исследования представлены на рисунке 3.19. При сравнении показателей в фазе 1 с нормой (см. рисунок 3.17, А и 3.19, А) существенных различий не выявлено ( $p_U > 0,05$ ).

В фазе 2 у животных группы 1.2 при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в мягких тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления составило 3,66 (3,42–3,87) (см. рисунок 3.19, Б), что существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ) и предыдущего показателя на 15-е сутки ( $p_W = 0,002$ ).

В фазе 3 у животных группы 1.2 при оценке суммационной сцинтиграммы исследования очагов накопления в костных тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления составило 5,02 (4,88–5,15) (см. рисунок 3.19, В), что существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ).



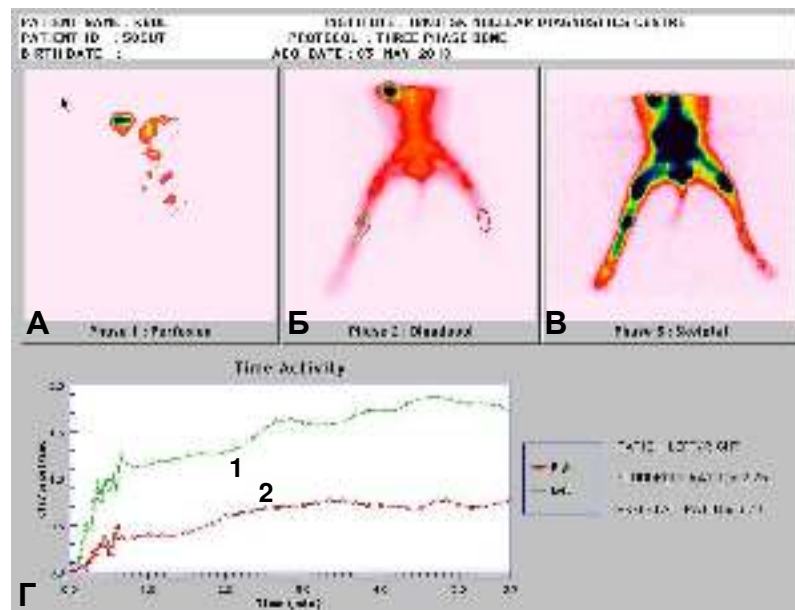
**Рисунок 3.19** – Кролик, сцинтиграфическое исследование группы 1.2 на 35-е сутки: **А** – первая фаза; **Б** – вторая фаза; **В** – третья фаза; **Г** – график «активность – время»; **1** – накопление радиофармпрепарата в зоне дефекта на левой конечности; **2** – накопление радиофармпрепарата в аналогичной зоне интереса на правой конечности

Результаты исследования сцинтиграфии у кроликов группы 1.2 на 50-е сутки исследования представлены на рисунке 3.20. При сравнении показателей накопления радиофармпрепарата с нормой в фазе 1 (см рисунок 3.17, А и 3.20, А) существенных различий не выявлено ( $p_U > 0,05$ ).

В фазе 2 у животных группы 1.2 при оценке суммационной сцинтиграммы исследования очагов накопления в мягких тканях зоны дефекта и аналогичной зо-

ны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления составило 2,23 (2,06–2,73) (см. рисунок 3.20, Б), что существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ) и ниже предыдущего показателя ( $p_W = 0,002$ ).

В фазе 3 у животных группы 1.2 при оценке суммационной сцинтиграммы исследования очагов накопления в костных тканях зоны дефекта и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления составило 3,78 (3,73–4,63) (см. рисунок 3.20, В), что существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ) и существенно ниже показателя на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ).



**Рисунок 3.20** – Кролик, сцинтиграфическое исследование группы 1.2 на 50-е сутки: **А** – первая фаза; **Б** – вторая фаза; **В** – третья фаза; **Г** – график «активность – время»; **1** – накопление радиофармпрепарата в зоне дефекта на левой конечности; **2** – накопление радиофармпрепарата в аналогичной зоне интереса на правой конечности.

При оценке показателей накопления радиофармпрепарата в фазе 2 в динамике эксперимента было выявлено повышение накопления к 15-м суткам, максимальный уровень на 35-е сутки, а затем – плавное снижение показателя на 50-е сутки, однако следует отметить, что показатель накопления оставался в 2 раза выше нормального значения.

При сравнении показателей накопления радиофармпрепарата в фазе 3 в динамике эксперимента было выявлено повышение накопления к 15-м суткам ис-



следования, максимальный уровень на 35-е сутки и далее – плавное снижение показателя на 50-е сутки ( $p_U \leq 0,05$ ), однако показатель накопления оставался в 4 раза выше нормального значения. Существенных различий между показателями на 15-, 35- и 50-е сутки не выявлено ( $p_W > 0,05$ ); отмечается существенное снижение показателя к 50-м суткам по сравнению с 35-ми сутками ( $p_W = 0,02$ ).

Таким образом, на основании результатов скинтиграфического исследования установлено, что динамика накопления радиофармпрепарата в тканях в условиях моделированной патологической регенерации и в здоровых тканях в первой фазе не имеет различий между собой за все время исследования.

В результате исследования было установлено повышение накопления радиофармпрепарата во второй фазе у животных группы 1.2. Данный показатель достигает максимальных значений на 35-е сутки эксперимента, увеличиваясь в 3,6 раза, затем снижается к 50-м суткам, сохраняясь повышенным в 2,2 раза, и имеет существенно более высокий уровень по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ). В третьей фазе показатель накопления существенно повышался к 15-м суткам исследования ( $p_U = 0,005$ ), был максимальным на 35-е сутки; затем отмечалось его снижение на 50-е сутки, однако показатель сохранялся в 4 раза выше нормального значения. Повышенный показатель накопления радиофармпрепарата в фазах 2 и 3 в динамике всего исследования свидетельствует об активности процессов регенерации и воспаления в зоне дефекта до 50-х суток.

### **3.4 Влияние условий нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава на показатели неспецифической резистентности и динамику гормонов щитовидной железы**

Для оценки воспалительной реакции организма на течение патологической регенерации костей голени при формировании ложного сустава был проведен анализ количества лейкоцитов и форменных элементов в венозной крови (таблица 3.3).

Патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождалась лейкоцитозом на 14-е сутки исследования. Уровень лейко-

цитов был значимо выше нормального значения ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам количество лейкоцитов существенно уменьшалось по сравнению с таковым на 14-е сутки ( $p_W = 0,0002$ ), и показатель был ниже нормальных значений ( $p_U = 0,004$ ). Увеличение количества лейкоцитов отмечалось на 50-е сутки, по сравнению с нормой и в динамике исследования ( $p_U, W \leq 0,05$ ).

**Таблица 3.3** – Результаты оценки количества лейкоцитов и изменений в лейкоцитарной формуле при патологической регенерации костей голени с формированием ложного сустава (медиана, квартили)

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования		
		14-е	35-е	50-е
Лейкоциты, $\times 10^9$	1.2	7,25 (7,10–9,75)*;•	3,77 (3,30–3,90)*;#;•	7,00 (6,90–8,10)#;•
	Норма	5,15 (4,50–5,30)		
С, %	1.2	50,50 (49,00–57,00)*;•	31,00 (30,00–33,00)*;#;•	39,50 (38,00–41,00)#;•
	Норма	26,50 (26,00–28,00)		
Э, %	1.2	5,50 (5,00–7,00)	4,40 (4,00–5,00)	4,50 (3,00–6,00)
	Норма	3,50 (3,00–5,00)		
М, %	1.2	4,00 (3,00–5,00)•	3,50 (3,00–4,00)*;•	14,00 (12,00–15,00)#;•
	Норма	8,50 (7,00–10,00)		
Л, %	1.2	40,00 (33,00–41,00)*;•	61,00 (59,00–63,00)*;#	41,00 (35,00–45,00)#;•
	Норма	61,50 (59,00–64,00)		

**Примечание:** С – сегментоядерные нейтрофилы; Э – эозинофилы; М – моноциты; Л – лимфоциты; \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей нормы и группы 1.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

Относительная концентрация сегментоядерных нейтрофилов в группе 1.2 существенно возрастала на 14-е сутки после операции по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам показатель снижался ( $p_W = 0,02$ ), оставаясь существенно повышенным по сравнению с нормальным значением ( $p_U = 0,004$ ). На 50-е сутки показатель сегментоядерных нейтрофилов оставался существенно повышенным, по сравнению с нормой и предыдущим показателем на 35-е сутки ( $p_U = 0,004$ ;  $p_W = 0,02$ ).

При анализе динамики процентного содержания эозинофилов в группе 1.2 по сравнению с нормальным значением выявлено их существенное повышение ( $p_w = 0,02$ ) на 14-е сутки. При дальнейшем исследовании существенных отличий от нормальных значений выявлено не было ( $p_U \geq 0,3$ ;  $p_{U, w} \geq 0,04$ ).

Патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождалась существенным снижением процентного содержания лимфоцитов на 14-е сутки исследования по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам исследования показатель повысился до нормальных значений ( $p_U = 0,7$ ), на 50-е сутки процентное содержание лимфоцитов снизилось по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ); при этом показатель не имел значимых различий с таковым на 14-е сутки ( $p_w = 0,4$ ).

Таким образом, установлено, что патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождается лейкоцитозом, который сохраняется до 50-х суток, с повышением количества сегментоядерных нейтрофилов и снижением количества лимфоцитов, что свидетельствует о поддерживаемом воспалительном процессе в зоне дефекта, который нарушает нормальное течение регенерации костной ткани.

Результаты сравнительного анализа показателей фагоцитоза представлены в таблице 3.4.

Как видно из таблицы 3.4, количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (ФИ), у животных группы 1.2 на 14-е сутки значимо снижалось, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). Выявленная тенденция сохранялась на 35-е сутки исследования, показатель ФИ был существенно ниже нормы ( $p_U = 0,004$ ), однако к 50-м суткам исследования он существенно возрастал по сравнению с 14-ми и 35-ми сутками ( $p_w = 0,02$  и  $p_w = 0,02$  соответственно), приближаясь к норме ( $p_U = 0,04$ ).

Поглотительная способность фагоцитов (ФЧ) у животных с моделированной патологической регенерацией костей голени с формированием ложного сустава на 14-е сутки была в 2 раза ниже нормальных показателей ( $p_U = 0,004$ ). Выявленная тенденция сохранялась на 35-е сутки исследования, показатель ФЧ был существенно ниже нормы ( $p_U = 0,004$ ), однако к 50-м суткам исследования он возрастал по

сравнению с 14-ми и 35-ми сутками ( $p_W = 0,04$  и  $p_W = 0,02$  соответственно) и не имел существенных отличий от нормальных значений ( $p_U = 1$ ).

**Таблица 3.4** – Показатели фагоцитоза при формировании ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования		
		14-е	35-е	50-е
ФИ, %	1.2	53,00 (52,00–55,00)*; •	57,50 (56,00–61,00)*; #; •	68,50 (66,00–69,00)#; •
	Норма	74,00 (74,00–77,00)		
ФЧ	1.2	1,00 (1,00–1,10)*; •	1,30 (1,20–1,40)*; #; •	1,90 (1,90–1,90)#
	Норма	1,95 (1,80–2,00)		
НСТ <sub>сп</sub> , %	1.2	3,00 (1,00–4,00)	1,00 (1,00–1,00)*; •	6,50 (5,00–8,00)#; •
	Норма	2,00 (1,00–2,00)		
НСТ <sub>инд</sub> , %	1.2	4,00 (2,00–5,00)•	1,00 (1,00–1,00)*; #; •	10,50 (9,00–14,00)#; •
	Норма	4,50 (4,00–6,00)		
ЦИК	1.2	18,50 (17,00–19,00)*; •	23,00 (22,00–24,00)#; •	24,50 (19,00–32,00)•
	Норма	7,50 (5,00–9,00)		

**Примечания:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей нормы и группы 1.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

При оценке спонтанного НСТ-теста было выявлено, что в группе 1.2 на 14-е сутки этот показатель повышался, но оставался в пределах нормы. К 35-м суткам отмечено существенное понижение показателя, который был ниже нормального значения ( $p_U = 0,02$ ), на 50-е сутки показатель повышался, был существенно выше нормального значения ( $p_U = 0,01$ ) и существенно возрастал по сравнению с 14-ми и 35-ми сутками ( $p_W = 0,02$  и  $p_W = 0,04$  соответственно).

При изучении индуцированного НСТ-теста установлено, что динамика этого показателя совпадает с закономерностью изменения НСТ<sub>сп</sub>. Показатель был в пределах нормальных значений, но к 35-м суткам существенно снижался, и его значение было ниже нормы ( $p_U = 0,04$ ). На 50-е сутки показатель повышался и был существенно выше нормального значения ( $p_U = 0,008$ ) и предыдущих показателей на 35-е ( $p_W = 0,02$ ) и 14-е сутки ( $p_W = 0,02$ ).

При оценке динамики элиминации ЦИК при патологической регенерации костей голени с формированием ложного сустава на 14-е сутки исследования выявлено

повышение содержания ЦИК в 2,5 раза по сравнению с нормальным показателем ( $p_U = 0,004$ ). Такая закономерность сохранялась на 35-е ( $p_U = 0,004$ ) и 50-е сутки ( $p_U = 0,004$ ) без существенных различий, по сравнению с 35-ми сутками ( $p_W = 0,9$ ).

Таким образом, было установлено, что патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождается угнетением фагоцитоза, который сохраняется до 50-х суток и снижением НСТ<sub>сп.</sub> и НСТ<sub>инд.</sub> на 35-е сутки с повышением к 50-м суткам. Выявлено нарушение элиминации ЦИК с повышением показателя в периферической крови, по срокам совпадающее с угнетением фагоцитоза.

Следующим этапом исследования стала оценка динамики изменения гормонов щитовидной железы в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава (таблица 3.5).

**Таблица 3.5** – Динамика гормонов щитовидной железы при формировании ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования			
		1-е	15-е	35-е	50-е
Т3, нМ/л	1.2	1,58 (1,43–1,73)	1,49 (1,34–1,64)*; •	0,83 (0,68–0,98)*; #; •	1,43 (1,30–1,46)#; •
	Норма	1,79 (1,72–1,88)			
Т3 <sub>св.</sub> , пМ/л	1.2	2,12 (2,04–2,23)*; •	2,96 (2,93–2,98)*; #	4,46 (4,38–4,65)*; #; •	3,14 (3,05–3,18)#; •
	Норма	2,86 (2,82–2,91)			
Т4, нМ/л	1.2	36,86 (36,54–37,10)*; •	35,29 (35,04–35,42)*; #; •	32,93 (32,67–33,22)#; •	32,56 (32,48–33,01)•
	Норма	40,31 (39,73–40,92)			
Т4 <sub>св.</sub> , пМ/л	1.2	9,24 (8,91–9,51)•	9,58 (8,98–10,48)*; •	15,32 (15,06–15,58)*; #; •	15,79 (15,68–16,01)#; •
	Норма	19,23 (17,81–20,73)			
Т4 / Т3	1.2	23,29 (21,29–25,80)	23,76 (21,21–26,87)*	40,09 (33,54–48,01)*; #; •	22,93 (22,25–25,05)#
	Норма	22,36 (21,35–23,55)			
Т4 <sub>св.</sub> / Т3 <sub>св.</sub>	1.2	4,31 (4,26–4,37)*; •	3,23#; • (3,06–3,51)	3,41*; • (3,25–3,57)	5,11#; • (4,97–5,19)
	Норма	6,74 (6,21–7,12)			

**Примечания:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей нормы и группы 1.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

При оценке общего Т3 у животных в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования с максимумом на 35-е сутки ( $p_w = 0,02$ ), что существенно ниже нормального значения ( $p_U = 0,005$ ). На 50-е сутки отмечался существенный рост показателя по сравнению с 35-ми сутками ( $p_w = 0,02$ ), однако показатель сохранялся существенно пониженным по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ).

При оценке Т3<sub>св.</sub> у животных в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования ( $p_U = 0,005$ ) с подъемом до нормальных значений на 15-е сутки по сравнению с 1-ми сутками ( $p_w = 0,02$ ). Выявленная закономерность сохранялась на 35-е сутки, показатель был существенно выше по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ) и с 15-ми сутками ( $p_w = 0,02$ ). На 50-е сутки выявляли снижение показателя по сравнению с 35-ми сутками ( $p_w = 0,02$ ), однако показатель сохранялся существенно повышенным по сравнению с нормой ( $p_U = 0,01$ ).

При оценке общего Т4 у животных в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ). На 15-е и 35-е сутки выявленная закономерность сохранялась и до 50-х суток показатель оставался существенно пониженным по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ).

При анализе Т4<sub>св.</sub> у животных в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени с формированием ложного сустава в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых суток исследования по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ) с существенным повышением показателя на 35-е сутки по сравнению с 15-ми сутками ( $p_w = 0,002$ ). На 50-е сутки исследования выявленная закономерность сохранялась, однако показатель оставался существенно пониженным, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,04$ ).

При оценке коэффициента  $T4 / T3$  на 1-е и 15-е сутки было выявлено несущественное повышение показателя по сравнению с нормой. На 35-е сутки отмечали существенное повышение коэффициента по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ); далее показатель снижался, приближаясь к нормальному ( $p_U = 0,37$ ).

Выявлено, что индекс периферической конверсии в динамике снижался к 15-м суткам исследования и держался на таком уровне до 35-х суток с дальнейшим повышением к 50-м суткам.

Таким образом, установлено, что патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождается угнетением выработки общего  $T3$  на протяжении всего исследования с максимальным понижением на 35-е сутки исследования. Отмечается разнонаправленное поведение выработки  $T3$  и  $T3_{св.}$  на 35-е сутки: максимальное понижение общего  $T3$  в 2 раза, а  $T3_{св.}$  – в 1,5 раза относительно нормы. При оценке выработки общего  $T4$  и  $T4_{св.}$  выявляли угнетение их выработки с первых до 50-х суток исследования. Отмечается плавное повышение  $T4_{св.}$  на 50-е сутки. Установлено, что при формировании патологической регенерации костей голени с формированием ложного сустава страдает функция щитовидной железы, отмечается стойкое снижение  $T3$  общего и снижение периферической конверсии тиреоидных гормонов до 50-х суток исследования.

На данном этапе исследования нами была разработана оригинальная модель патологической регенерации с формированием ложного сустава, а на основании математического моделирования – устройство внешней фиксации для ее выполнения. Был разработан оригинальный аппарат внешней фиксации костей голени в разведенном на 1 см состоянии для экспериментального животного (кролик). Конечно-элементная модель аппарата содержит 14 575 элементов и 19 101 узлов.

Были исследованы силы напряжения и деформации при осевых и изгибающих нагрузках в аппарате оригинальной модификации и в аппарате внешней фиксации по Илизарову в классической компоновке. Оценка влияния сил напряжения и деформации выявила, что разработанный аппарат выдерживает осевую нагрузку в 2 раза больше, изгибающую нагрузку в 5 раз больше, чем аппарат Илизарова,

что свидетельствует о преимуществе разработанного нами аппарата для фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии.

Были изучены механизмы развития патологической регенерации в условиях отсроченного сопоставления отломков с формированием ложного сустава при переломе костей голени и разработан способ моделирования. Создано оригинальное устройство для фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии с отведением элементов аппарата внешней фиксации на 1 см от поверхности конечности, что обеспечивает движение конечности в полном объеме. Устройство, кроме того, обеспечивает возможность проведения спиц в условиях анатомического изгиба костей голени кролика со стабильной фиксацией и сохранением движения в скакательном суставе и опоры на конечность. Нарушение процессов консолидации костей голени сопровождается компрессией между отломками в зоне дефекта на 14-е сутки. При рентгенологическом исследовании обнаружены тени регенерата в виде линий, тянущихся от концов отломков и периостально вокруг зоны дефекта, остеолитический процесс концов отломков, остеопороз костей голени. После сопоставления отломков и компрессии на 14-е сутки формировалась соединительно-хрящевая ткань в зоне дефекта, которая после компрессии закрыла отломки с плотным примыканием к концу отломков и частичным входом в костномозговые каналы. Нами установлено снижение плотности костной ткани по сравнению с плотностью костной ткани здоровых животных на 46 %. К 35-м суткам исследования была выявлена пониженная плотность костной ткани. При морфологическом исследовании обнаружены очаги коллагеновых волокон, расположенные в зоне энхондрального окостенения, являющиеся маркерами нарушения нормального процесса костеобразования. При этом площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта составила треть от площади всех видов тканей зоны дефекта, площадь костной ткани – 2/3. Установлено снижение содержания кальция в тканях регенерата.

На 50-е сутки эксперимента установлен несросшийся перелом, характеризующийся наличием поперечного дефекта между отломками до 0,1 см, уплотнением тканей на концах отломков с закрытием костномозгового канала. Более плотная ткань формировалась вокруг кортикального слоя кости; ее плотность по-



вышалась на 33 % по сравнению с предыдущим сроком и приближалась к плотности нормальной костной ткани. Менее плотная ткань формировалась между отломками в зоне дефекта. При морфологическом исследовании были выявлены полости, выстланные гиалиновым хрящом с энхондральным окостенением и сохранением очагов коллагеновых волокон. При этом площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта была выше предыдущего значения на 35-е сутки. Кроме того, было отмечено отсутствие полостей в зоне дефекта на 35-е сутки и появление их на 50-е сутки. Площадь костной ткани была ниже предыдущего значения на 35-е сутки. При исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта установлены его пониженные значения.

Во второй фазе исследования показатель накопления радиофармпрепарата повышается, достигая максимальных значений на 35-е сутки эксперимента и увеличиваясь в 3,6 раза относительно нормы; к 50-м суткам показатель снижался, сохраняясь повышенным в 2,2 раза по сравнению с нормой. В третьей фазе показатель накопления повышался к 15-м суткам исследования и достигал максимального значения на 35-е сутки, затем снижался на 50-е сутки, однако оставался в 4 раза выше нормального значения. Повышенный показатель накопления радиофармпрепарата в фазах 2 и 3 в динамике всего исследования свидетельствует об активности процессов воспаления и регенерации в зоне дефекта до 50-х суток.

Нами установлено, что патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождается лейкоцитозом, который сохраняется до 50-х суток. В лейкоцитарной формуле выявлено повышение количества сегментоядерных нейтрофилов и снижение количества лимфоцитов, что свидетельствует о хронизации воспалительного процесса в зоне дефекта, которые затрудняют нормальное течение регенерации костной ткани и сопровождаются угнетением фагоцитоза, который сохраняется пониженным до 50-х суток. Отмечается снижение  $\text{HCT}_{\text{сп.}}$  и  $\text{HCT}_{\text{инд.}}$  на 35-е сутки с плавным повышением к 50-м суткам. Выявлено нарушение элиминации ЦИК с повышением показателя в периферической крови, по срокам совпадающее с угнетением фагоцитоза.

Было также установлено угнетение выработки общего Т3 на протяжении всего исследования с максимальным понижением на 35-е сутки исследования. Отмечается разнонаправленное поведение выработки Т3 и Т3<sub>св.</sub> на 35-е сутки: максимальное понижение общего Т3 в 2 раза по сравнению с нормой, в то время как уровень Т3<sub>св.</sub> повышался в 1,5 раза относительно нормы. При оценке выработки общего Т4 и Т4<sub>св.</sub> выявляли угнетение их выработки с первых до 50-х суток исследования. Отмечается плавное повышение Т4<sub>св.</sub> на 50-е сутки. Наиболее выраженными проявлениями реакции щитовидной железы на патологическую регенерацию костей голени с формированием ложного сустава было выраженное снижение Т3 общего и снижение периферической конверсии тиреоидных гормонов до 50-х суток исследования.

Таким образом, по результатам исследования было установлено, что при отсроченной репозиции отломков через 14 суток нарушается репаративная регенерация костной ткани, которая приводит к формированию ложного сустава в зоне дефекта к 50-м суткам исследования, характеризующаяся наличием полостей, стенки которых образованы гиалиновым хрящом, с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли и очагами коллагеновых волокон с участками полей губчатой структуры кости, снижением плотности костной ткани и пониженным содержанием тканевого кальция в зоне регенерации. Полученные результаты позволили построить концептуальную схему развития патологической регенерации, представленную на рисунке 3.21.

В концептуальной схеме отражены патогенетические механизмы формирования ложного сустава. В результате отсроченного сопоставления костных отломков через 14 суток нарушается смена фаз регенерации с увеличением показателей воспаления, угнетением иммунного ответа и фагоцитоза, ухудшением кровоснабжения в зоне регенерации, нарушением функции щитовидной железы, что приводит к патологической регенерации с формированием ложного сустава.



**Рисунок 3.21** – Концептуальная схема развития патологической регенерации с формированием ложного сустава при нарушенных условиях репаративной регенерации костей голени

## ГЛАВА 4

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТОЧКИ В УСЛОВИЯХ НАРУШЕННОЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПЕРЕЛОМЕ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Следующим этапом нашей работы стала оценка эффективности профилактики патологической регенерации с формированием ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при отсроченной репозиции отломков при воздействии на биологически активные точки.

Была проведена *вторая серия исследований*, в которой всем животным выполняли моделирование условий нарушенной репаративной регенерации по оригинальному способу с сопоставлением отломков на 14-е сутки. Распределение на группы выполняли на 14-е сутки сразу после компрессии в зависимости от способа воздействия следующим образом: в контрольной группе 2.1 выполняли плацебо-воздействие с 15-х суток; в группе 2.2 воздействие на биологически активные точки (БАТ) по оригинальному способу.

Выявленные механизмы развития патологической регенерации с формированием ложного сустава при нарушении условий репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков (см. главу 3) позволили выбрать оригинальную комбинацию биологически активных точек и технику воздействия на них, объединив метод древнекитайского врачевания и современный медицинский прием остеосинтеза с жестким сопоставлением отломков в аппарате внешней фиксации.

На основании известных данных об эффектах воздействия на отдельные биологически активные точки нами выбраны следующие комбинации точек, используемые нами впервые: BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3 – воздействие стимулирует регенерацию; BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3 – воздействие оказывает обезболивающий эффект; BL18, BL19, ST36, CV12 – воздействие стимулирует иммунитет и жизнедеятельность организма. Использование техник «опорожнение» и «восполнение» позволяет перераспределить энергию и устранить её дисбаланс в организме [83].

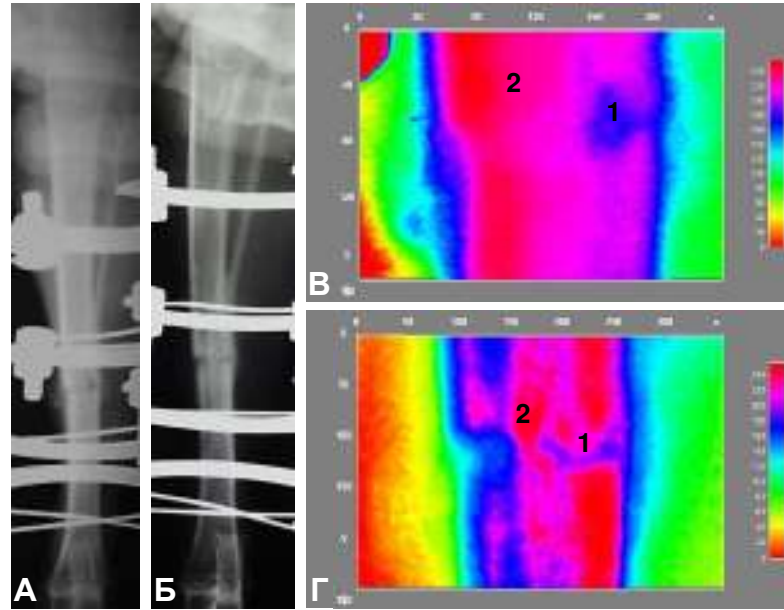
Воздействие на биологически активные точки осуществляли в последовательности: BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3, CV12. В первые 7 дней воздействие на каждую точку выполняли в технике «опорожнение», в следующие 14 суток – в технике «восполнение» с использованием правила *бу-се*.

#### **4.1 Оценка эффективности профилактики патологической регенерации на основании рентгенологического, денситометрического и морфологического исследований в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени под влиянием воздействия на биологически активные точки**

Для оценки эффективности профилактики формирования патологической регенерации с формированием ложного сустава при воздействии на биологически активные точки на первом этапе был проведен сравнительный анализ результатов рентгенологического, денситометрического и морфологического исследований, а также исследование количественного содержания кальция в костной ткани зоны дефекта в динамике исследования в обеих группах.

Согласно разработанному способу предупреждения формирования ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации после выполнения компрессии и фиксации отломков в аппарате внешней фиксации на 14-е сутки с 15-х суток осуществлялось воздействие на биологически активные точки по вышеописанной технике.

При рентгенологическом исследовании на 14-е сутки (рисунок 4.1, А, Б) у животных групп 2.2 и 2.1 выявляли однотипное течение процесса, которое характеризовалось следующими признаками: ось конечности правильная, отломки сопоставлены, прослеживается линия перелома с признаками остеолизиса периостально вокруг зоны дефекта тени повышенной плотности, что позволяет предположить наличие костного регенерата. По данным трехмерной реконструкции зоны дефекта по плотности тканей (рисунок 4.1, В, Г) выявлено наличие линии перелома; между отломками ткань менее плотная, чем костная ткань, и закрывает костномозговой канал; выявлены также признаки периостальной регенерации костной ткани вокруг зоны дефекта.



**Рисунок 4.1** – Кролик, рентгенограмма костей голени после компрессии, 14-е сутки эксперимента: **А** – группа 2.2; **Б** – группа 2.1; **В** – трехмерная реконструкция рентгенограммы по плотности костной ткани кролика группы 2.2; **Г** – трехмерная реконструкция рентгенограммы по плотности костной ткани кролика группы 2.1; **1** – линия дефекта; **2** – плотно лежащая на концах отломков с входом в костномозговой канал сдавленная ткань регенерата

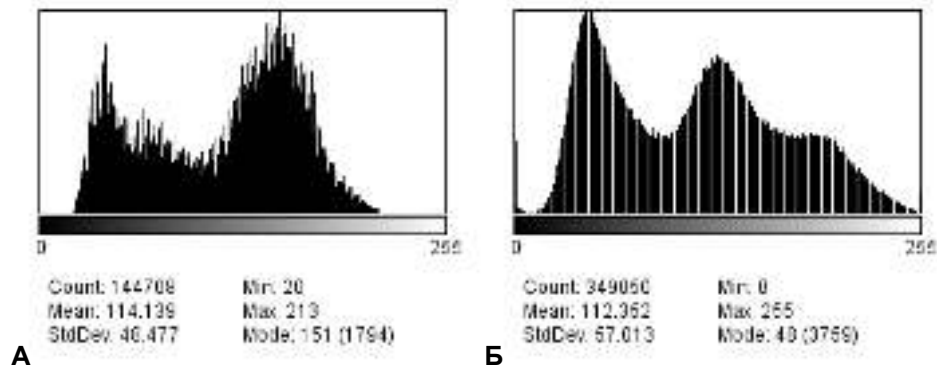
При анализе результатов денситометрического исследования после компрессии значимых различий между показателями двух групп не выявлено ( $p_U = 0,9$ ) (таблица 4.1, рисунок 4.2).

**Таблица 4.1** – Результаты денситометрического исследования костной ткани зоны дефекта в группах животных второй серии экспериментов (медиана, квартили)

Группа	Сутки экспериментального исследования		
	После компрессии	35-е	50-е
2.1	113,87 (110,43–124,36)*; •	46,81 (44,32–53,12)*; #; •; ◦	91,18 (77,79–96,44)#; •; ◦
2.2	117,61 (108,27–122,53)*; #; ■	97,10 (92,67–101,29)*; #; ■; ◦	136,60 (112,35–138,25)#; ◦
Норма	126,68 (123,53–135,78)		

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ); ■ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ); ◦ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.1 и 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

На 14-е сутки при сравнительном анализе результатов рентгенологических исследований экспериментальных животных групп 2.2 и 2.1 с начала эксперимента, до и после компрессии значимых различий не выявлено.

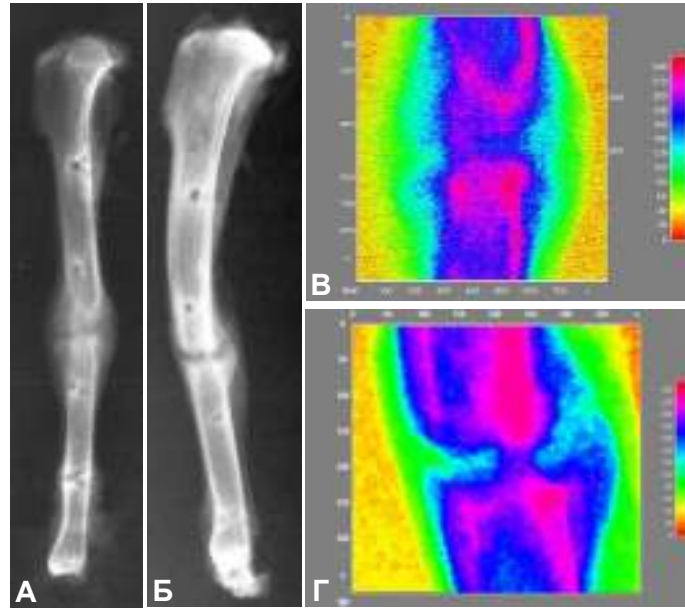


**Рисунок 4.2** – Результаты денситометрического исследования зоны дефекта после компрессии костей голени кроликов второй серии экспериментов, 14-е сутки: **А** – группа 2.2; **Б** – группа 2.1

На 35-е сутки эксперимента в группах 2.2 и 2.1 аппарат внешней фиксации стабилен в режиме фиксации, аппетит не нарушен, животные активны, при скакательных движениях опираются на оперированную конечность.

При рентгенологическом исследовании на 35-е сутки эксперимента (рисунке 4.3, А, Б) в обеих группах выявлен поперечный дефект между отломками костей голени до 0,1 см. Ось конечности сохранена; отмечено уплотнение костной ткани в краевой зоне отломков и зоне уплотнения периостально вокруг зоны дефекта.

По данным трехмерной реконструкции рентгенограммы по плотности (рисунк 4.3, В, Г) был выявлен поперечный дефект между отломками в обеих группах, однако в группе 2.2 с патологической регенерацией костей голени в условиях отсроченной репозиции при воздействии на биологически активные точки в зоне дефекта выявляли зоны плотности, приближенной к плотности костной ткани. Также выявлено повышение плотности на концах отломков до плотности кортикальной пластины с закрытием костномозгового канала в обеих группах.



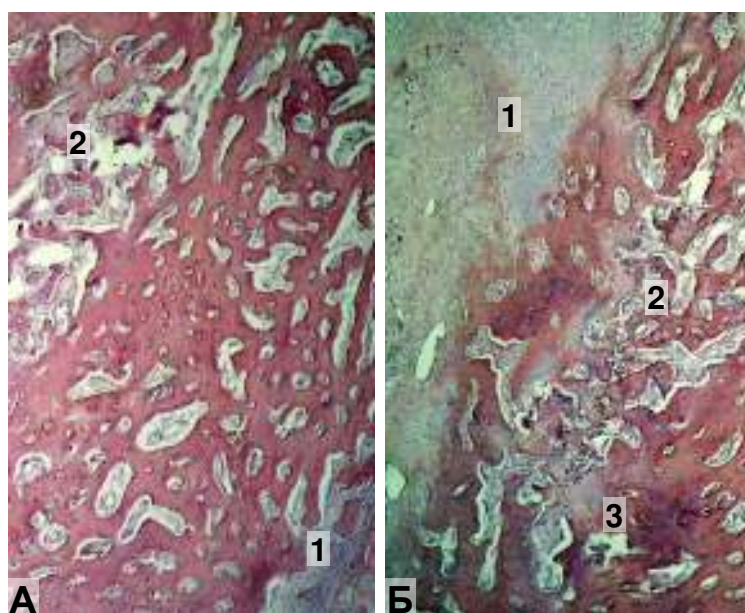
**Рисунок 4.3** – Кролик, рентгенограмма костей голени, 35-е сутки эксперимента, группы 2.2 (А) и группы 2.1 (Б) и – трехмерная реконструкция рентгенограммы по плотности костной ткани кролика группы 2.2 (В) и группы 2.1 (Г)

При денситометрическом исследовании зоны дефекта у животных с воздействием на биологически активные точки выявляли существенно повышенную плотность костной ткани (см. таблица 4.1) по сравнению с показателями у животных группы 2.1 ( $p_U = 0,002$ ), но более низкую по сравнению с нормальным показателем ( $p_U = 0,005$ ).

При гистологическом исследовании на 35-е сутки (рисунок 4.4) в группе 2.1 в зоне дефекта отмечали изменения в тканях, однотипные с группой 1.2 в первой серии экспериментов (см. главу 3). У животных группы 2.2 с патологической регенерацией костей голени с формированием ложного сустава при воздействии на биологически активные точки при гистологическом исследовании в зоне дефекта отмечали наличие очагов гиалинового хряща с хондробластами **1**, формирующиеся островки губчатой структуры кости **2**.

Для оценки соотношения тканей в зоне дефекта было проведено морфометрическое исследование, результаты которого представлены в таблице 4.2.





**Рисунок 4.4** – Кролик, гистологическое исследование, 35-е сутки эксперимента группа 2.2 (А) и 2.1 (Б): **1** – хондробласты; **2** – формирующиеся островки губчатой структуры кости; **3** – очаги коллагеновых волокон в зоне энхондрального окостенения. Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 80$

**Таблица 4.2** – Результаты морфометрического исследования тканей зоны дефекта в группах животных второй серии экспериментов (медиана, квартили)

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования	
		35-е	50-е
Костная ткань, %	2.1	33,76 (32,05–37,19) <sup>•</sup>	25,03 (21,19–35,07) <sup>•</sup>
	2.2	60,08 (58,64–61,26) <sup>•</sup>	54,69 (53,47–59,96) <sup>•</sup>
Костномозговое пространство, %	2.1	26,15 (23,40–29,12)	20,67 (18,74–22,51) <sup>•</sup>
	2.2	28,51 (27,11–29,30) <sup>*</sup>	43,75 (39,97–46,49) <sup>#; •</sup>
Хрящевая ткань, %	2.1	34,12 (31,88–35,64) <sup>•</sup>	44,34 (32,10–50,02) <sup>•</sup>
	2.2	9,64 (8,45–11,62) <sup>•</sup>	0,56 (0,05–1,04) <sup>•</sup>
Полость, %	2.1	0,00 (0,00–0,00) <sup>*; •</sup>	6,97 (5,35–7,66) <sup>#; •</sup>
	2.2	0,00 (0,00–0,00) <sup>•</sup>	0,00 (0,00–0,00) <sup>•</sup>
Волокнистая соединительная ткань, %	2.1	5,76 (4,97–6,69) <sup>*; •</sup>	3,97 (3,44–4,34) <sup>#; •</sup>
	2.2	1,89 (1,13–2,15) <sup>*; •</sup>	0,00 (0,00–0,00) <sup>#; •</sup>

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.2 и 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ).

При морфометрической оценке соотношения тканей в зоне дефекта в группе 2.2 во второй серии экспериментов на 35-е сутки выявляли преобладание костной ткани, и данный показатель был существенно выше, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). В то же время хрящевая ткань у животных группы 2.2 составляла до 10 % от всех тканей, тогда как в группе 2.1 этот показатель был существенно выше ( $p_U = 0,005$ ), и ее доля составляла более 1/3 от всех тканей.

На 50-е сутки исследования внешняя фиксация у животных обеих групп стабильна, аппарат находится в режиме фиксации. Животные активны, аппетит не нарушен, при скакательных движениях опора на оперированную конечность.

При рентгенологическом исследовании на 50-е сутки (рисунок 4.5) у всех животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки выявляли однородно сформированную и минерализованную костную мозоль. При этом у всех животных в группе 2.1 выявляли изменения, однотипные с группой 1.2 в первой серии экспериментов (см. главу 3), характерные для ложного сустава.

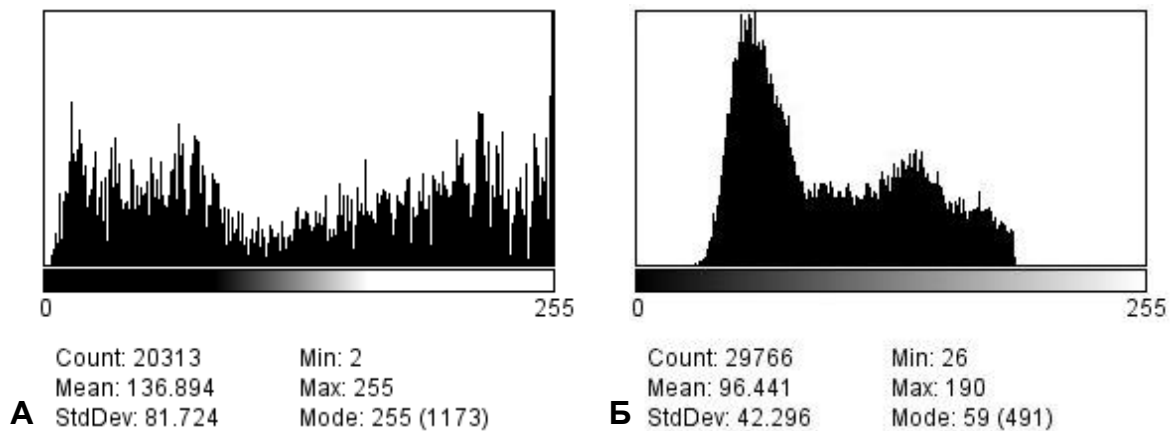


**Рисунок 4.5** – Кролик, рентгенограмма костей голени, 50-е сутки эксперимента – группа 2.2 (А), группа 2.1 (Б) и трехмерная реконструкция рентгенограммы зоны дефекта по плотности костей голени группа 2.2 (В) и группа 2.1 (Г)

При визуальном анализе трехмерной реконструкции рентгенограммы по плотности на 50-е сутки (рисунок 4.5, В) в группе 2.2 с воздействием на биологи-

чески активные точки выявляли отсутствие дефекта. Плотность костной мозоли соответствует плотности кортикальной пластины; имеются участки пониженной плотности – места формирования костномозгового канала. В зоне, где на 35-е сутки выявляли регенерацию, сформировалась однородная и плотная костная мозоль с плотностью кортикальной пластины. В группе 2.1 был выявлен поперечный дефект между отломками до 0,1 см, плотность концов отломков соответствует плотности кортикальной пластины с закрытием костномозгового канала. Вокруг дефекта выявлен регенерат костной плотности, что соответствует признакам сформированного ложного сустава.

При оценке результатов денситометрического исследования на 50-е сутки (рисунок 4.6, см. таблица 4.1) выявляли существенное повышение показателя в группе 2.2 по сравнению с таковым в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). Отмечали несущественное повышение показателя относительно нормального значения, однако значимых различий не выявлено ( $p_U = 0,3$ ).

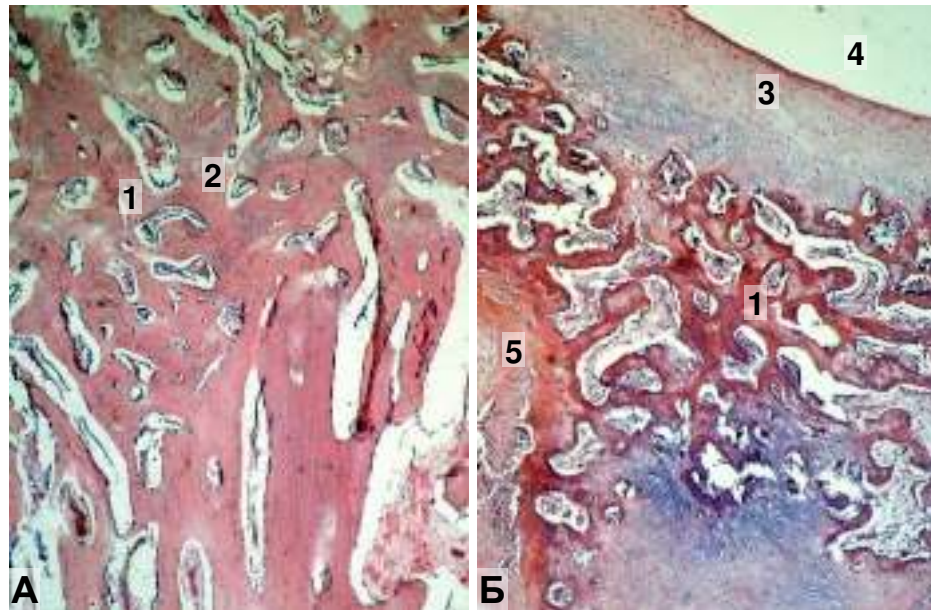


**Рисунок 4.6** – Результаты денситометрического исследования зоны дефекта костей голени кролика второй серии исследований на 50-е сутки эксперимента: **А** – группа 2.2; **Б** – группа 2.1

При гистологическом исследовании на 50-е сутки (рисунок 4.7) в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки в зоне дефекта выявляли губчатую структуру костной ткани **1** и небольшие островки хондроцитов **2**. Новообразованные костные балки регенерата в диафизарной части перелома утолщены,

структура приближается к компактной костной ткани, срастается с кортикальной пластинкой диафиза, отмечается консолидация перелома костей голени.

В группе 2.1 в зоне дефекта выявлены полости **4**, стенки которых образованы гиалиновым хрящом **3**, с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли, очаги коллагеновых волокон **5**, поля губчатой структуры кости **1**.



**Рисунок 4.7** – Кролик, гистологическое исследование, 50-е сутки эксперимента группа 2.2 (А) и 2.1 (Б); **1** – губчатая структура кости; **2** – хондроциты; **3** – гиалиновый хрящ; **4** – полость; **5** – коллагеновые волокна. Окраска гематоксилином и эозином, ув.  $\times 80$

При морфометрической оценке состава тканей во второй серии экспериментов в группе 2.2 на 50-е сутки (таблица 4.2) было выявлено преобладание костной ткани. Данный показатель не имел существенных отличий от предыдущего показателя на 35-е сутки ( $p_w = 0,8$ ), а в сравнении с группой 2.1 показатель костной ткани был существенно выше ( $p_U = 0,005$ ). Однако необходимо отметить, что в группе 2.1 на 50-е сутки исследования выявляли наличие хрящевой ткани, значительно превышающее аналогичный показатель в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ), и полостей, тогда как в группе 2.2 полости выявлены не были.

При оценке накопления кальция в зоне регенерации в группе 2.2 в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически актив-

ные точки на 35-е сутки было выявлено существенное снижение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ). Значимых различий с аналогичными показателями группы 2.1 выявлено не было (таблица 4.3).

**Таблица 4.3** – Содержание кальция в тканях зоны перелома костей голени у животных второй серии экспериментов (медиана, квартили)

Группа	Сутки экспериментального исследования	
	35-е	50-е
2.1	47,48 (46,83–48,88) г% <sup>*</sup>	46,14 (38,74–49,58) г% <sup>*, °</sup>
2.2	49,70 (45,80–50,40) г% <sup>*, ■</sup>	59,30 (58,40–62,00) г% <sup>#, ■, °</sup>
Норма	55,68 (53,90–56,10) г%	

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ); ■ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ); ° – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.1 и 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

На 50-е сутки при исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта в группе 2.2 выявлено существенное повышение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ), с предыдущим показателем на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ) и с показателем группы 2.1 ( $p_U = 0,005$ ).

При исследовании количества тканевого кальция в зоне дефекта в динамике эксперимента выявлено существенное снижение показателя на 35-е сутки в обеих группах, однако затем в группе с воздействием на биологически активные точки к 50-м суткам выявляли подъем показателя до значений выше нормы, а в группе 2.1 – его снижение на протяжении всего исследования.

Таким образом, при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени к 35-м суткам исследования выявлена повышенная по сравнению с аналогичными показателями у животных группы 2.1 и с показателями предыдущего срока плотность костной ткани, но более низкая в сравнении с нормальным показателем. При морфологиче-

ском исследовании в зоне дефекта обнаружены очаги гиалинового хряща с хондробластами, формирующиеся островки губчатой структуры кости. При морфометрической оценке соотношения тканей в зоне дефекта на 35-е сутки выявлено преобладание костной ткани, показатель был выше, чем в группе 2.1, хрящевая ткань составляла до 10 % от всех тканей, что меньше, чем в группе 2.1, в 3 раза.

На 50-е сутки эксперимента на основе рентгенологических исследований установлен сросшийся перелом, характеризующийся однородно сформированной и минерализованной костной мозолью, плотность которой соответствует плотности кортикальной пластины, с участками пониженной плотности в местах формирования костномозгового канала. При оценке результатов денситометрического исследования на 50-е сутки выявляли повышение плотности кости по сравнению с группой 2.1, данный показатель был несущественно выше нормы. При морфологическом исследовании были выявлены новообразованные костные балки регенерата, утолщенные в диафизарной части перелома. Структура их приближается к структуре компактной костной ткани, срастается с кортикальной пластинкой диафиза, наблюдается консолидация перелома костей голени. Выявлено повышение площади костной ткани, уменьшение хрящевой ткани и отсутствие полостей, отмеченных в группе 2.1. При исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта на 50-е сутки в группе 2.2 выявлено существенное повышение данного показателя по сравнению с нормой, предыдущим показателем на 35-е сутки и с показателем группы 2.1.

Таким образом, по результатам исследования нами установлено, что разработанный способ профилактики патологической регенерации костной ткани при воздействии на биологически активные точки обладает высокой эффективностью и позволяет срастаться перелому к 50-м суткам исследования в 100 % случаев, а зона дефекта характеризуется однородно сформированной и минерализованной костной мозолью, тогда как в контроле к 50-м суткам отмечали прогрессирующие расстройства с формированием ложного сустава.

#### 4.2 Особенности накопления радиофармпрепарата на основе сцинтиграфического исследования в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки

Для оценки активности накопления радиофармпрепарата в мягких и костных тканях зоны дефекта в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки было проведено сцинтиграфическое исследование, результаты которого представлены в таблице 4.4 и на рисунках 4.8 и 4.9.

**Таблица 4.4** – Результаты сцинтиграфического исследования накопления радиофармпрепарата в тканях в фазах 2, 3 при воздействии на биологически активные точки (медиана, квантили)

Фаза	Группа	Сутки экспериментального исследования		
		15-е	35-е	50-е
Фаза 2	2.1	2,37 (1,94–2,48)*; •	3,61 (3,51–3,91)*; #; •; °	2,16 (2,11–2,74)#; •; °
	2.2	2,32 (1,94–2,43)■	2,35 (2,16–2,63)*; ■; °	1,41 (1,33–1,52)#; ■; °
	Норма	1,03 (1,00–1,05)		
Фаза 3	2.1	4,58 (4,21–5,51)•	5,03 (4,81–5,16)*; •; °	3,86 (3,79–4,59)#; •; °
	2.2	4,59 (4,25–5,40)■	3,8 (3,53–4,4)*; ■; °	2,76 (2,47–3,08)#; ■; °
	Норма	1,02 (0,98–1,05)		

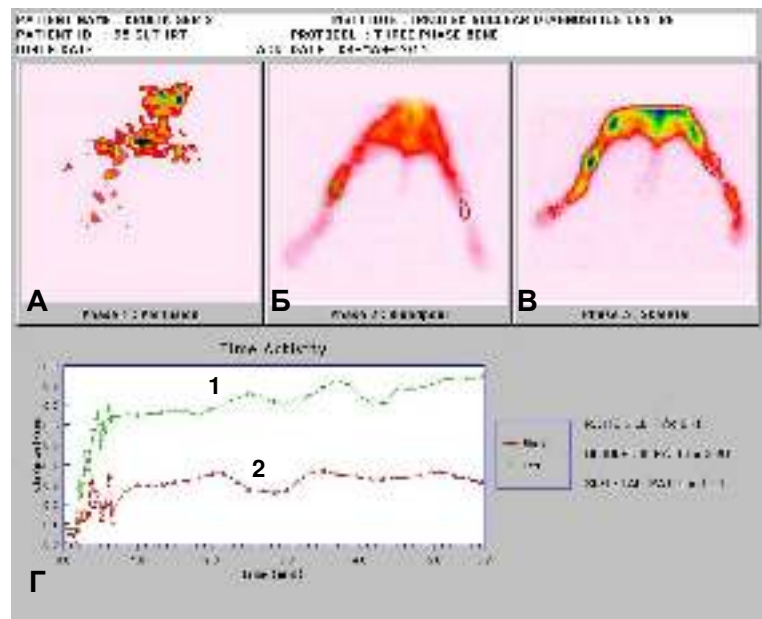
**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ); ■ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ); ° – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.1 и 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

Результаты исследования накопления радиофармпрепарата у кроликов в группах 2.2 и 2.1 на 15-е сутки исследования представлены в таблице 4.4. При сравнении показателей между собой и с нормой в фазе 1 существенных различий не выявлено ( $p_U > 0,05$ ).

В фазе 2 у животных в группе 2.2 на 15-е сутки при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в мягких тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ). Отмечается отсутствие существенных различий между показателями групп 2.2 и 2.1 ( $p_U = 0,7$ ).

В фазе 3 у животных группы 2.2 на 15-е сутки при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в костных тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления существенно выше нормы ( $p_U = 0,0005$ ), между показателями групп 2.2 и 2.1 существенные различия не выявлены ( $p_U = 0,9$ ).

При оценке результатов исследования накопления радиофармпрепарата на 35-е сутки у кроликов в группе 2.2 в фазе 1 не выявлено существенных различий по сравнению с нормой и группой 2.1 ( $p_U > 0,05$ ).



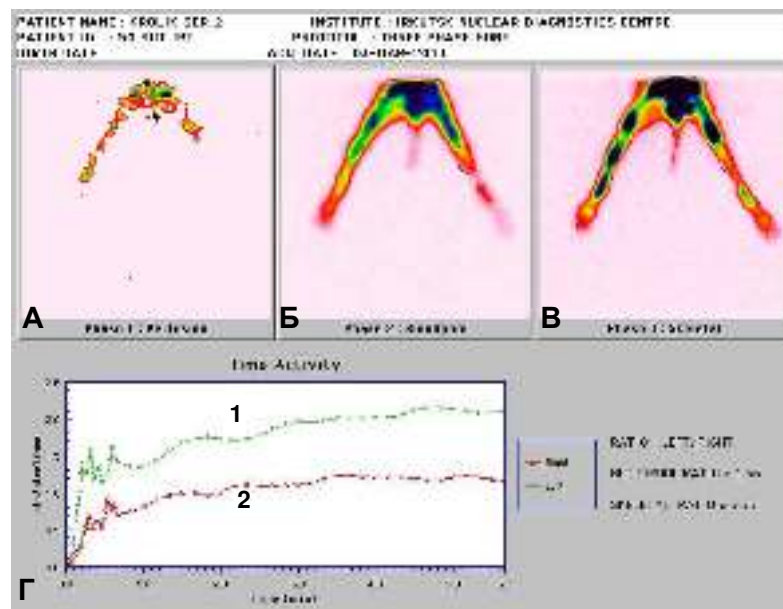
**Рисунок 4.8** – Кролик, сцинтиграфическое исследование накопления радиофармпрепарата у животных с нарушенными условиями репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки, 35-е сутки: **А** – первая фаза; **Б** – вторая фаза; **В** – третья фаза; **Г** – график «активность – время»; **1** – накопление радиофармпрепарата в зоне дефекта на левой конечности; **2** – накопление радиофармпрепарата в аналогичной зоне интереса на правой конечности



В фазе 2 у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки на 35-е сутки при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в мягких тканях зоны дефекта и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ), не имеет отличий от предыдущего показателя на 15-е сутки ( $p_W = 0,6$ ) и при этом значительно ниже, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ).

В фазе 3 у животных группы 2.2 на 35-е сутки при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в костных тканях зоны перелома и аналогичной зоны на контралатеральной конечности выявлено, что данный показатель существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ), однако значительно ниже, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ) и чем предыдущий показатель на 15-е сутки ( $p_W = 0,04$ ).

При оценке результатов исследования сцинтиграфии у кроликов группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки на 50-е сутки показатели накопления радиофармпрепарата по сравнению с нормой и группой 2.1, в фазе 1 существенных различий не имели ( $p_U > 0,05$ ).



**Рисунок 4.9** – Кролик, сцинтиграфическое исследование накопления радиофармпрепарата у животных с нарушенными условиями репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки, 50-е сутки: **А** – первая фаза; **Б** – вторая фаза; **В** – третья фаза; **Г** – график «активность – время»; **1** – накопление радиофармпрепарата в зоне дефекта на левой конечности; **2** – накопление радиофармпрепарата в аналогичной зоне интереса на правой конечности

В фазе 2 у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки на 50-е сутки при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в мягких тканях зоны дефекта и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления было существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ), при этом существенно ниже предыдущего показателя на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ) и существенно ниже такого показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ).

В фазе 3 у животных группы 2.2 на 50-е сутки при оценке суммационной сцинтиграммы очагов накопления в костных тканях зоны дефекта и аналогичной зоны на контралатеральной конечности соотношение активности накопления существенно выше нормы ( $p_U = 0,005$ ), но существенно ниже показателя на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ) и существенно ниже показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ).

Таким образом, на основании результатов сцинтиграфического исследования накопления радиофармпрепарата в тканях в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки нами установлено повышение накопления радиофармпрепарата во второй фазе исследования к 15-м суткам. Выявленная закономерность сохранялась на 35-е сутки исследования, на 50-е сутки наблюдалось снижение показателя в 1,6 раза, однако следует отметить, что показатель накопления сохранялся выше нормального значения, но был существенно ниже аналогичного показателя в группе 2.1. В третьей фазе показатель накопления существенно повышался к 15-м суткам исследования и был максимальным. На 35-е и 50-е сутки выявляли снижение показателя, однако показатель накопления оставался в 2,6 раза выше нормального значения, но был существенно ниже, аналогичного показателя в группе 2.1. Выявленная закономерность свидетельствует о высокой эффективности разработанного способа профилактики патологической регенерации методом воздействия на биологически активные точки, что позволяет стимулировать репаративную регенерацию в зоне дефекта с заживлением к 50-м суткам. Это подтверждается снижением показателя накопления радиофармпрепарата в зоне регенерации.

### **4.3 Динамика показателей неспецифической резистентности и уровня гормонов щитовидной железы в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки**

Для оценки воспалительной реакции организма при воздействии на биологически активные точки был проведен анализ количества лейкоцитов и форменных элементов в венозной крови (таблица 4.5). У животных группы 2.2 выявлен лейкоцитоз на 14-е сутки исследования, уровень лейкоцитов был существенно выше нормального значения ( $p_U = 0,004$ ), к 35-м суткам количество лейкоцитов существенно уменьшалось по сравнению с показателем на 14-е сутки ( $p_W = 0,02$ ). Отмечается, что показатель был выше нормальных значений ( $p_U = 0,005$ ) и выше показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). На 50-е сутки выявляли существенное снижение количества лейкоцитов в группе 2.2 до нормальных значений ( $p_U = 0,1$ ), при сравнении с показателем группы 2.1 он был существенно ниже ( $p_U = 0,005$ ).

Относительная концентрация сегментоядерных нейтрофилов в группе 2.2 возрастала на 14-е сутки после операции по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам показатель существенно снижался ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно ниже нормы ( $p_U = 0,004$ ). На 50-е сутки показатель сегментоядерных нейтрофилов повышался и не имел существенных различий с нормой ( $p_U = 0,5$ ), при этом он был выше предыдущего показателя, существенно ниже показателя в группе 2.1 ( $p_W = 0,02$  и  $p_U = 0,04$  соответственно) и не отличался от нормальных значений.

При исследовании содержания эозинофилов в группе 2.2 по сравнению с нормальным значением в динамике исследования и по сравнению с группой 2.1 отличий не выявлено ( $p_{U, W} \geq 0,08$ ). В группе 2.1 отмечалось существенное повышение этого показателя ( $p_W = 0,02$ ) на 14-е сутки.

**Таблица 4.5** – Результаты оценки количества лейкоцитов и изменений в лейкоцитарной формуле в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки (медиана, квартили)

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования		
		14-е	35-е	50-е
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup>	2.1	7,18 (7,11–9,65)*; •	3,81 (3,31–3,89)*; #; •; °	7,12 (6,80–8,12)#; •; °
	2.2	7,25 (7,10–9,75)*; ■	6,45 (6,20–6,60)*; #; ■; °	4,50 (4,25–4,75)#; °
	Норма	5,15 (4,50–5,30)		
С, %	2.1	50,50 (48,00–57,00)*; •	30,50 (29,00–33,00)*; #; •; °	39,50 (39,00–41,00)#; •; °
	2.2	50,50 (49,00–57,00)*; ■	18,00 (17,00–20,00)*; #; ■; °	26,00 (23,00–27,00)#; °
	Норма	26,50 (26,00–28,00)		
Э, %	2.1	6,00 (5,00–7,00)*	4,50 (4,00–5,00)#	4,50 (3,00–6,00)
	2.2	5,50 (5,00–7,00)	5,50 (4,00–7,00)	5,50 (5,00–8,00)■
	Норма	3,50 (3,00–4,00)		
М, %	2.1	3,00 (3,00–4,00)•	3,50 (3,00–4,00)*; •; °	13,50 (13,00–15,00)#; •; °
	2.2	4,00 (3,00–5,00)*; ■	11,50 (11,00–14,00)*; #; ■; °	7,00 (6,00–9,00)#; °
	Норма	8,50 (7,00–10,00)		
Л, %	2.1	40,50 (34,00–41,00)*; •	62,00 (58,00–63,00)*; #	40,50 (36,00–45,00)#; •; °
	2.2	40,00 (33,00–41,00)*; ■	63,00 (61,00–64,00)#	60,50 (60,00–62,00)°
	Норма	61,00 (59,00–64,00)		

**Примечание:** С – сегментоядерные нейтрофилы; Э – эозинофилы; М – моноциты; Л – лимфоциты; \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ); ■ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ); ° – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.1 и 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

При оценке процентного содержания моноцитов в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки у животных группы 2.2 на 14-е сутки исследования было выявлено существенное

снижение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам исследования выявляли существенное повышение показателя по сравнению с предыдущим ( $p_W = 0,02$ ) и нормальным значением ( $p_U = 0,006$ ). На 50-е сутки исследования показатель моноцитов в группе 2.2 понижался ( $p_W = 0,02$ ) и не имел существенных различий с нормой ( $p_U = 0,5$ ). Отмечается, что в группе 2.1 показатель до 35-х суток был существенно пониженным по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ), между показателями на 14-е и 35-е сутки не имелось существенных различий ( $p_W \geq 0,05$ ), а к 50-м суткам показатель существенно повышался ( $p_W = 0,02$ ) и был выше нормальных значений ( $p_U = 0,004$ ).

При оценке содержания лимфоцитов у животных группы 2.2 в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки на 14-е сутки исследования было выявлено существенное снижение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). При сравнении с показателем в группе 2.1 различий не выявлено. К 35-м суткам исследования показатель повысился до нормальных значений ( $p_U = 0,2$ ) и не имел существенных различий с показателем группы 2.1. На 50-е сутки процентное содержание лимфоцитов в группе 2.2 снижалось, при сравнении с нормальным и предыдущим показателем существенных различий не выявлено ( $p_U = 0,8$  и  $p_W = 0,4$  соответственно), однако выявлено существенное превышение аналогичного показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ); показатель в группе 2.1 был существенно ниже, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ).

Таким образом, нами установлено, что при нарушении условий репаративной регенерации воздействие на биологически активные точки сопровождается ограничением воспалительной реакции, что проявляется нормализацией к 50-м суткам показателей количества лейкоцитов с нормализацией количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Кроме того, отмечается повышение количества моноцитов на 35-е сутки, показатель которых к 50-м суткам нормализуется. Выявленная закономерность ограничения воспаления подтверждает высокую эффективность разработанного способа профилактики патологической регенера-

ции в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки.

Далее нами было проведено исследование показателей фагоцитоза при нарушенных условиях репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки (таблица 4.6).

**Таблица 4.6** – Результаты исследования показателей фагоцитоза при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования		
		14-е	35-е	50-е
ФИ, %	2.1	52,50 (51,00–55,00)*; •	59,50 (58,00–60,00)*; #; •; °	72,00 (67,00–74,00)#; °
	2.2	53,00 (52,00–55,00)■	74,00 (73,00–78,00)°	75,50 (74,00–77,00)°
	Норма	74,00 (74,00–77,00)		
ФЧ	2.1	1,00 (0,90–1,10)*; •	1,30 (1,20–1,40)*; #; •; °	1,90 (1,90–2,00)#
	2.2	1,00 (1,00–1,10)■	1,65 (1,40–1,90)°	2,00 (1,90–2,2)
	Норма	1,95 (1,80–2,00)		
НСТ <sub>сп.</sub> , %	2.1	3,00 (2,00–3,00)	1,00 (1,00–1,00)*; °	7,00 (5,00–8,00)#; •
	2.2	2,00 (1,00–5,00)	5,00 (4,00–8,00)■; °	5,50 (4,00–6,00)■
	Норма	2,00(1,00–2,00)		
НСТ <sub>инд.</sub> , %	2.1	3,50 (3,00–4,00)*	1,00 (1,00–1,00)*; #; •; °	11,00 (9,00–14,00)#; •
	2.2	3,00 (2,00–5,00)	10,00 (7,00–12,00)■; °	7,50 (7,00–9,00)■
	Норма	4,50 (4,00–6,00)		
ЦИК	2.1	18,00 (17,00–19,00)*; •	23,50 (22,00–24,00)#; •; °	24,50 (19,00–32,00)*; °
	2.2	18,50 (17,00–19,00)■	15,50 (9,00–20,00)°	8,50 (5,00–9,00)°
	Норма	7,50 (5,00–9,00)		

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ); ■ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ); ° – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.1 и 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

Как видно из таблицы 4.6, количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (ФИ), у животных группы 2.2 на 14-е сутки значимо снижалось, по сравнению с нормальными показателями ( $p_U = 0,004$ ). На 35-е сутки исследования показатель ФИ повышался и был существенно выше предыдущего показателя ( $p_W = 0,02$ ), но не имел различий с нормальными показателями ( $p_U = 0,9$ ). Выявленная тенденция сохранялась на 50-е сутки исследования: показатель не имел существенных различий с предыдущим показателем на 35-е сутки и с нормой ( $p_W = 0,4$  и  $p_U = 0,5$  соответственно). В группе 2.1 показатель ФИ был существенно ниже на 14-е сутки по сравнению с нормой, аналогичная тенденция сохранялась до 35-х суток исследования ( $p_U = 0,004$ ;  $p_U = 0,04$ ). К 50-м суткам показатель существенно возрастал по сравнению с показателями 14-х и 35-х суток ( $p_W = 0,02$  и  $p_W = 0,02$  соответственно), приближаясь к нормальным значениям ( $p_U = 0,04$ ).

Поглотительная способность фагоцитов (ФЧ) у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени на 14-е сутки была существенно ниже нормальных показателей ( $p_U = 0,004$ ) и не имела существенных отличий от ФЧ животных группы 2.1. Показатель существенно повышался к 35-м суткам по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W = 0,02$ ), и был несущественно ниже нормы ( $p_U = 0,1$ ). К 50-м суткам показатель повышался и не имел существенных отличий от нормы ( $p_U = 0,9$ ) и от показателя группы 2.1.

При оценке НСТ<sub>сп.</sub> в группе 2.2 с воздействием на биологически активные точки отмечено, что на 14-е сутки показатель повышался, но оставался в пределах нормы и не отличался от такового в группе 2.1. К 35-м суткам выявляли существенное повышение показателя в группе 2.2 по сравнению с нормой и с предыдущим показателем ( $p_U = 0,004$  и  $p_W = 0,02$  соответственно). Выявленная тенденция сохранялась до 50-х суток исследования: было выявлено, что показатель превышал нормальное значение, но не имел существенных различий по сравнению с показателем на 35-е сутки ( $p_U = 0,1$  и  $p_W = 0,6$  соответственно).

При изучении НСТ<sub>инд.</sub> установлено, что на 14-е сутки показатель в обеих группах не имел отличий от нормальных значений. К 35-м суткам выявляли

существенное повышение показателя в группе 2.2 по сравнению с нормой, предыдущим значением и показателем в группе 2.1 ( $p_U = 0,006$ ,  $p_W = 0,02$  и  $p_U = 0,003$  соответственно). На 50-е сутки показатель снижался, но оставался существенно выше нормального значения ( $p_U = 0,006$ ), не имел отличий от предыдущего показателя на 35-е сутки ( $p_W = 0,3$ ) и был несущественно ниже показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,05$ ).

При оценке динамики элиминации ЦИК при патологической регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки на 14-е сутки исследования выявлено повышение содержания ЦИК в 2,5 раза по сравнению с нормальным показателем ( $p_U = 0,004$ ). Между показателями в группах существенных различий не выявлено. На 35-е сутки показатель несущественно понижался по сравнению с предыдущим; имел тенденцию к различию с нормой ( $p_U = 0,05$ ), а в сравнении с показателем в группе 2.1 был существенно ниже ( $p_U = 0,02$ ). На 50-е сутки уровень ЦИК в группе 2.2 существенно снижался до нормальных значений ( $p_U = 0,6$ ) и был ниже, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ).

Таким образом, нами установлено, что при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени выявляется повышение показателей фагоцитоза на 35-е сутки, тогда как в группе 2.1 в этот срок отмечалось угнетение фагоцитоза, повышение показателей  $HCT_{сп.}$  и  $HCT_{инд.}$  на 35-е сутки с их плавным снижением к 50-м суткам.

При воздействии на биологически активные точки происходит увеличение процента нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, увеличение их поглотительной способности, по сравнению с некорригированным течением патологической регенерации. Воздействие на биологически активные точки способствует сохранению кислородзависимого механизма биоцидности фагоцитов и стимулирует выведение циркулирующих иммунных комплексов фагоцитами, что свидетельствует о высокой эффективности разработанного способа профилактики патологической регенерации, тогда как у животных группы 2.1 выявляли прогрессирующие расстройства с угнетением показателей иммунитета на 35-е сутки исследования.



Следующим этапом исследования стала оценка показателей гормонов щитовидной железы в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки. В качестве маркеров были выбраны гормоны щитовидной железы Т3, Т3<sub>св.</sub>, Т4, Т4<sub>св.</sub> (таблица 4.7).

При оценке общего Т3 у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования с максимальным снижением на 14-е сутки ( $p_W = 0,02$ ), это существенно ниже нормального значения ( $p_U = 0,01$ ). С 35-х суток отмечали несущественный рост показателя по сравнению с 14-ми сутками ( $p_W = 0,7$ ), тогда как в группе 2.1 этот показатель существенно снижался, по сравнению с показателем группы 2.2 ( $p_U = 0,004$ ) и нормальным значением ( $p_U = 0,004$ ). К 50-м суткам показатель общего Т3 в группе 2.2 повысился и достигал нормального значения ( $p_W = 0,02$ ;  $p_U = 0,7$ ). При этом показатель в группе 2.1 существенно повышался по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W = 0,02$ ), но оставался существенно ниже, чем таковой в группе 2.2 ( $p_U = 0,004$ ) и в норме ( $p_U = 0,004$ ).

При оценке Т3<sub>св.</sub> у животных в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования ( $p_U = 0,004$ ) с подъемом до нормальных значений на 14-е сутки по сравнению с 1-ми сутками ( $p_W = 0,02$ ). Выявленная закономерность сохранялась на всем протяжении исследования ( $p_U \geq 0,05$ ), тогда как в группе 2.1 с 35-х суток исследования показатель существенно возрастал ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно выше нормы ( $p_U = 0,004$ ). На 50-е сутки было выявлено снижение показателя в группе 2.2 по сравнению с 35-ми сутками ( $p_W = 0,02$ ), однако значение его сохранялось существенно повышенным по сравнению с нормой ( $p_U = 0,01$ ).

**Таблица 4.7** – Динамика гормонов щитовидной железы в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки (медиана и квартили)

Показатель	Группа	Сутки экспериментального исследования			
		1-е	14-е	35-е	50-е
Т3, нМ/л	2.1	1,58 (1,45–1,75)	1,53 (1,24–1,67)*; •	0,78 (0,78–0,97)#; •	1,44 (1,28–1,49)#; ◦
	2.2	1,58 (1,44–1,72)	1,50 (1,35–1,60)■	1,52 (1,48–1,56)#; ■	1,80 (1,78–1,85)#; ◦
	Норма	1,79 (1,72–1,88)			
Т3 <sub>св.</sub> , пМ/л	2.1	2,16 (2,10–2,25)*; •	2,94 (2,89–2,95)*; #	4,50 (4,43–4,55)*; #; ◦	3,11 (3,09–3,15)#; •; ◦
	2.2	2,13 (2,12–2,15)*; ■	2,95 (2,91–2,98)#	2,88 (2,79–2,91)*; ◦	2,95 (2,93–2,98)#; ◦
	Норма	2,86 (2,82–2,91)			
Т4, нМ/л	2.1	36,84 (36,65–36,98)*; •	35,38 (35,12–35,54)*; #; •	32,85 (32,74–33,24)#; •; ◦	32,53 (32,45–32,97)*; ◦
	2.2	36,86 (36,57–37,02)*; ■	35,22 (35,14–35,32)■	35,41 (35,16–35,58)*; #; ◦	41,38 (40,91–41,68)#; •; ◦
	Норма	40,31 (39,73–40,92)			
Т4 <sub>св.</sub> , пМ/л	2.1	9,19 (8,95–9,49)•	9,61 (8,84–10,65)*; •	15,10 (14,97–15,60)#; •; ◦	15,79 (15,71–16,03)*; ◦
	2.2	9,48 (8,91–9,68)■	9,84 (9,51–10,13)*; ■	18,64 (19,33–19,09)*; #; ■; ◦	19,79 (19,16–20,75)#; ◦
	Норма	19,23 (17,81–20,73)			
Т4 / Т3	2.1	23,17 (21,13–25,36)	22,98 (21,28–26,78)*	39,46 (33,91–41,78)*; #; ◦	22,74 (21,77–25,17)#; ◦
	2.2	23,28 (21,47–25,54)	23,43 (21,80–26,74)*	19,77 (19,23–19,82)*; #; ■; ◦	27,32 (26,36–28,16)#; ■; ◦
	Норма	22,36 (21,35–23,55)			
Т4 <sub>св.</sub> / Т3 <sub>св.</sub>	2.1	4,27 (4,22–4,29)*; •	3,29 (2,99–3,57)#; •	3,31 (3,29–3,50)*; •; ◦	5,10 (5,01–5,15)#; •; ◦
	2.2	4,49 (4,16–4,64)*; ■	3,36 (3,24–3,43)*; #; ■	6,41 (6,27–6,94)#; ◦	6,60 (6,54–6,96)◦
	Норма	6,74 (6,21–7,12)			

**Примечание:** \* – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с последующим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); # – значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с предыдущим показателем ( $p_w \leq 0,05$ ); • – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.1 ( $p_U \leq 0,05$ ); ■ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей в норме и в группе 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ); ◦ – значимые различия по критерию Манна – Уитни при сравнении показателей групп 2.1 и 2.2 ( $p_U \leq 0,05$ ).

При оценке общего T4 у животных в группе 2.2 во второй серии экспериментов при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ). На 15-е и 35-е сутки эта закономерность сохранялась ( $p_U = 0,005$ ), при этом показатель на 35-е сутки в группе 2.2 был существенно выше, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ), на 50-е сутки показатель существенно повышался по сравнению с предыдущими показателями ( $p_W < 0,02$ ), с нормой ( $p_U = 0,02$ ) и с показателем в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ). В группе 2.1 он сохранялся существенно пониженным по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ) на всем протяжении исследования.

При анализе T4<sub>св.</sub> в группе 2.2 в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых суток исследования по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ) с существенным повышением показателя на 35-е сутки, по сравнению с 15-ми ( $p_W = 0,02$ ). Кроме того, данный показатель был существенно выше такового в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ) и при этом находился в пределах нормы ( $p_U = 0,2$ ). На 50-е сутки исследования показатель T4<sub>св.</sub> повышался, по сравнению с предыдущим показателем на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно выше нормы ( $p_U = 0,02$ ). При этом он был существенно выше такового в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ).

При оценке коэффициента T4 / T3 у животных в группе 2.2 было выявлено несущественное повышение показателя по сравнению с нормой на 1-е и 15-е сутки. На 35-е сутки выявляли существенное понижение коэффициента по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ), тогда как в группе 2.1 показатель существенно повышался и был значимо выше нормы ( $p_U = 0,005$ ) и показателя в группе 2.2 ( $p_U = 0,008$ ). На 50-е сутки в группе 2.2 показатель существенно повышался по сравнению с предыдущим ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно выше нормы ( $p_U = 0,01$ ), тогда как в группе 2.1 этот показатель был существенно ниже по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W = 0,02$ ) и показателем в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ).

Индекс периферической конверсии у животных группы 2.2 в динамике отмечался снижением к 15-м суткам исследования. К 35-м суткам показатель существенно повышался по сравнению с предыдущим ( $p_w = 0,02$ ) и находился в пределах нормы ( $p_U = 0,8$ ). При этом в группе 2.2 показатель был существенно выше, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). На 50-е сутки исследования показатель оставался в пределах нормы ( $p_U = 0,8$ ) и на уровне предыдущего показателя на 35-е сутки ( $p_w = 0,1$ ). В группе 2.1 при этом показатель существенно повышался по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ), но был существенно ниже, чем в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ).

Таким образом, было установлено, что при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени отмечается нормализация показателей общего ТЗ, ТЗ<sub>св.</sub>, общего Т4 и Т4<sub>св.</sub> в группе 2.2 на 50-е сутки по сравнению с прогрессирующими расстройствами, выявленными в группе 2.1.

В результате данной части исследования установлена высокая эффективность профилактики развития патологической регенерации с формированием ложного сустава при нарушении условий репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков при воздействии на биологически активные точки по разработанному способу и с оригинальной комбинацией точек.

Нами доказано, что отсроченное сопоставление отломков через 14 суток после компрессии и жесткой фиксации приводит к патологической регенерации с формированием ложного сустава в 100 % случаев (группа 2.1). При воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени эффективность профилактики составила 100 % (группа 2.2).

Использование техники воздействия на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени позволяет корректировать течение патологического процесса. К 35-м суткам исследования выявляли повышенную плотность костной ткани по сравнению с показателями у животных группы 2.1. В зоне дефекта были отмечены очаги гиалинового хряща с хондробластами и формирующиеся островки губчатой структуры кости. При морфометрической оценке соотношения тканей в зоне дефекта на 35-е сутки выявлено

преобладание костной ткани, данный показатель был выше, чем в группе 2.1. Доля хрящевой ткани составляла до 10 % от всех тканей, что меньше, чем в группе 2.1, в 3 раза. На 50-е сутки эксперимента на основе рентгенологических исследований установлен сросшийся перелом, который характеризовался однородно сформированной и минерализованной костной мозолью, плотность соответствует плотности кортикальной пластины, с участками пониженной плотности в местах формирования костномозгового канала. При морфологическом исследовании были выявлены новообразованные костные балки регенерата, утолщенные в диафизарной части перелома. Структура их приближается к структуре компактной костной ткани, срастается с кортикальной пластинкой диафиза, отмечается консолидация перелома костей голени. Выявлено повышение площади костной ткани, уменьшение хрящевой ткани и отсутствие полостей, обнаруженных у животных группы 2.1. При исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта выявлено повышение показателя с максимальным увеличением на 50-е сутки.

Использование разработанного способа воздействия на биологически активные точки позволяет активизировать процессы репаративной регенерации костной ткани, в результате чего к 50-м суткам отмечается сращение дефекта с формированием однородной и минерализованной костной мозоли.

Было установлено повышение накопления радиофармпрепарата во второй фазе исследования к 15-м суткам. Эта закономерность сохранялась на 35-е сутки исследования, на 50-е сутки отмечалось снижение показателя в 1,6 раза. Следует отметить, что показатель накопления сохранялся выше нормального значения, но был ниже аналогичного показателя в группе 2.1. В третьей фазе показатель накопления существенно повышался и был максимальным на 15-е сутки исследования, на 35-е, 50-е сутки показатель снижался, однако был выше нормального в 2,6 раза, но ниже, чем в группе 2.1. Выявленная закономерность свидетельствует о завершенности процессов репаративной регенерации и подтверждается снижением показателя накопления радиофармпрепарата к 50-м суткам исследования.

Нами установлен положительный эффект воздействия на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени

на процессы воспаления с нормализацией количества лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов к 50-м суткам исследования.

Кроме того, установлено, что при воздействии на биологически активные точки происходит стимуляция фагоцитоза с увеличением процента нейтрофилов, участвующих в нем, и повышение их поглотительной способности по сравнению с некорригированным течением патологической регенерации. Воздействие на биологически активные точки способствует сохранению кислородзависимого механизма биоцидности фагоцитов и стимулирует выведение ими циркулирующих иммунных комплексов. Положительное воздействие стимуляции биологически активных точек на фагоцитоз отмечено на всем протяжении исследования с максимальными показателями на 35-е сутки при прогрессирующих расстройствах в группе 2.1 с некорригированным течением патологической регенерации.

Было также установлено, что воздействие на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени сопровождается нормализацией показателей общего Т3, Т3<sub>св.</sub>, общего Т4 и Т4<sub>св.</sub> на 50-е сутки при прогрессирующих расстройствах в группе 2.1.

Эффективность проявляется в сращении перелома к 50-м суткам, ограничении показателей воспаления, стимуляции иммунитета. Кроме того, восстанавливается нормальный обмен гормонов щитовидной железы, что проявляется нормализацией показателей общего Т3, Т3<sub>св.</sub>, общего Т4 и Т4<sub>св.</sub>. Таким образом, нами выявлена высокая эффективность профилактики развития патологической регенерации при нарушении условий с отсроченным сопоставлением отломков при стимуляции биологически активных точек при воздействии режимов «опорожнение» и «восполнение».

## ГЛАВА 5

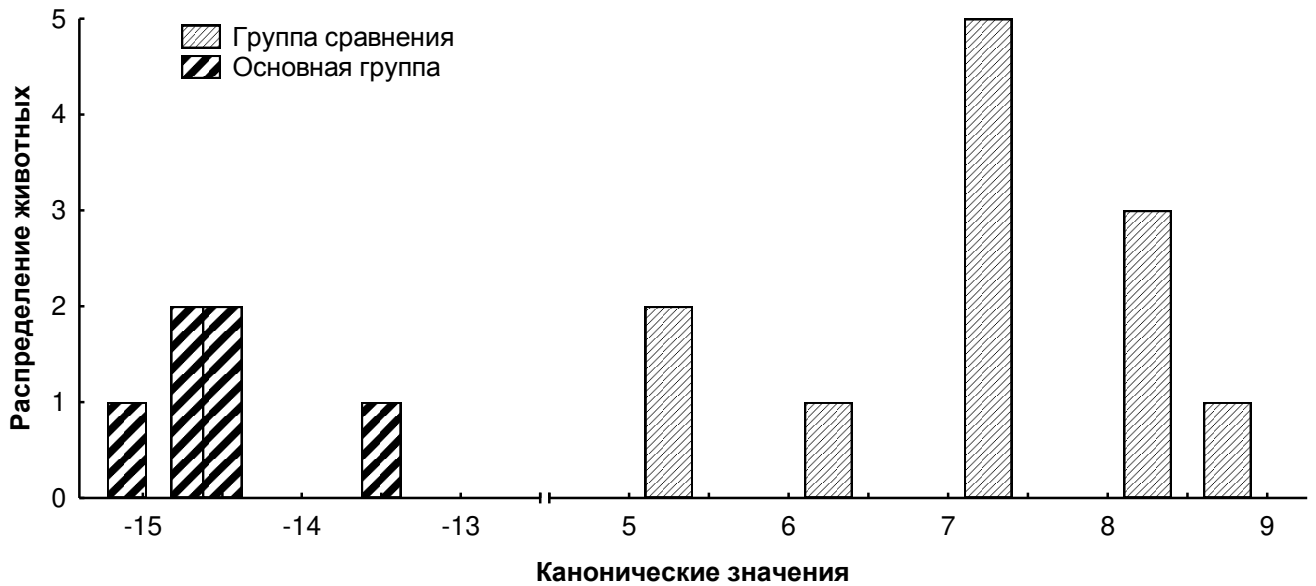
### САНОГЕНЕЗ НАРУШЕННОЙ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТОЧКИ

Следующим этапом нашей работы было выполнение многоуровневого исследования с установлением закономерностей и звеньев саногенеза патологической регенерации костной ткани в условиях нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков при воздействии на биологически активные точки.

Для выявления общей закономерности изменения множеств показателей двух групп в процессе патологической регенерации, факторов, дискриминирующих группы и течение процесса патологической регенерации, нами был выполнен дискриминантный анализ.

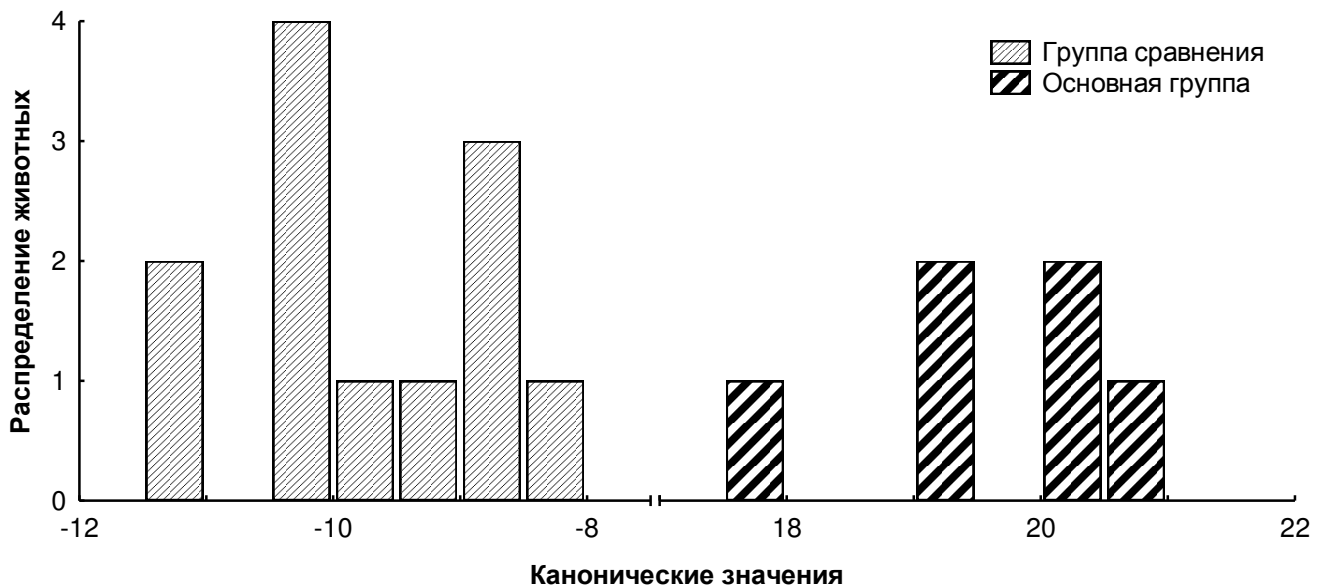
Дискриминантный анализ, предназначенный для изучения отличий между группами с использованием данных о разнообразии факторов, отличающихся друг от друга в процессе патологической регенерации костной ткани, дает возможность определить факторы, которые лучше всего дискриминируют течение процесса, относящегося к разным группам. Этот способ анализа позволяет проводить классификацию образцов, подтверждая принадлежность к той или иной группе. В группу сравнения вошли группы 1.1 и 2.1, поскольку статистически не отличались между собой ( $p > 0,2$ ).

При дискриминантном анализе канонических значений у животных на 35-е сутки исследования выявленной закономерностью является 100%-е разделение групп по всем показателям на 18 единиц (рисунок 5.1), при этом выявлены наиболее информативные факторы, дискриминирующие группы: количество лейкоцитов, уровень Т4, количество соединительно-хрящевой ткани, показатель накопления радиофармпрепарата в третьей фазе сцинтиграфического исследования.



**Рисунок 5.1** – Дискриминантный анализ канонических значений у экспериментальных животных групп 2.1 и 2.2 на 35-е сутки исследования

Канонический анализ дискриминантной функции показал, что чем больше показатель количества лейкоцитов и уровня Т4 и чем меньше показатель накопления радиофармпрепарата в третьей фазе сцинтиграфического исследования, тем выше вероятность того, что животное относится к группе 2.2, а вероятность того, что животное относится к группе 2.1, отсутствует.

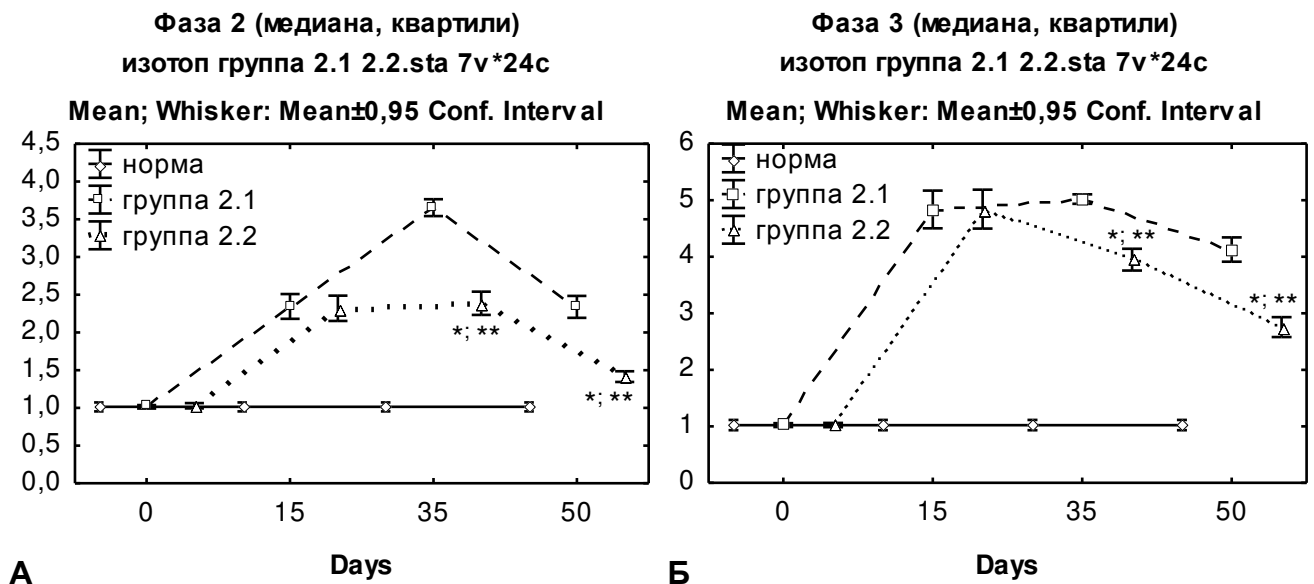


**Рисунок 5.2** – Дискриминантный анализ канонических значений у экспериментальных животных групп 2.1 и 2.2 на 50-е сутки исследования



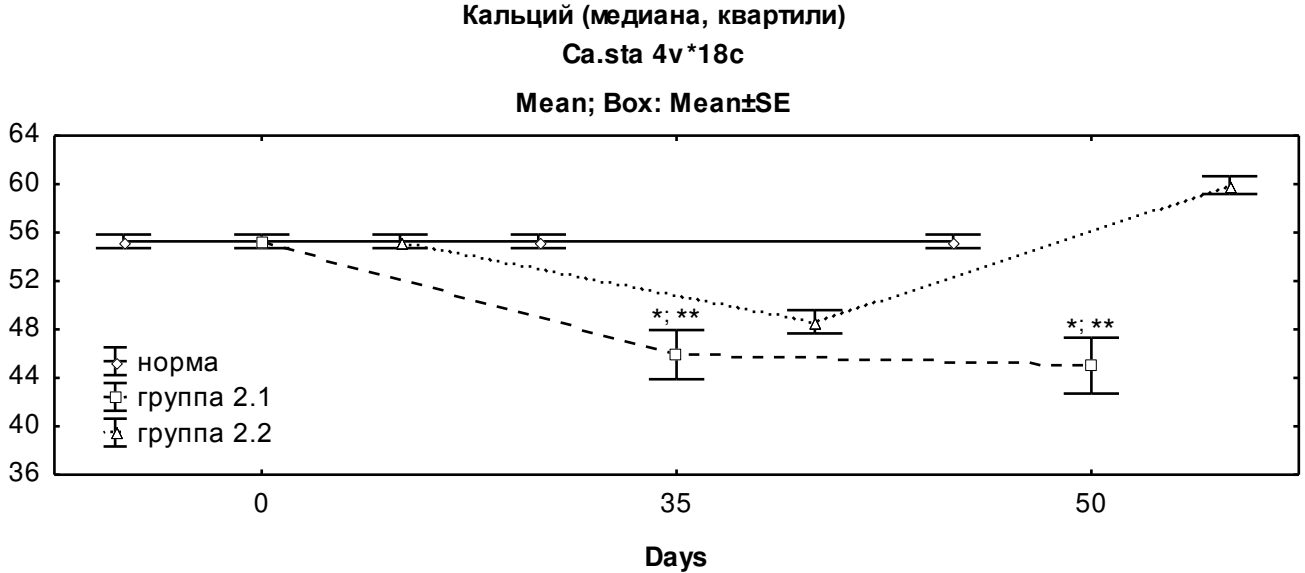
При дискриминантном анализе канонических значений у животных на 50-е сутки исследования выявленной закономерностью является 100%-е разделение групп по всем показателям на 26 единиц (рисунок 5.2). При этом наиболее информативные факторы, дискриминирующие группы: уровень Т4, количество ЦИК и уровень накопления радиофармпрепарата во второй фазе сцинтиграфического исследования. Канонический анализ дискриминантной функции показал, что чем больше показатель Т4 и чем меньше уровень ЦИК, тем выше вероятность того, что животное относится к группе 2.2, а вероятность того, что животное относится к группе 2.1, отсутствует.

В динамическом исследовании показателей накопления радиофармпрепарата в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки во второй фазе выявлено повышение накопления с 15-х суток исследования. Выявленная динамика сохраняется до 35-х суток, на 50-е сутки отмечалось снижение показателя с тенденцией к нормализации, тогда как в группе 2.1 показатели оставались повышенными ( $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.3, А). В третьей фазе выявлено повышение показателя на 15-е сутки и снижение – с 35-х суток. На 50-е сутки показатель стремился к норме, тогда как в группе 2.1 сохранялись прогрессирующие расстройства ( $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.3, Б).

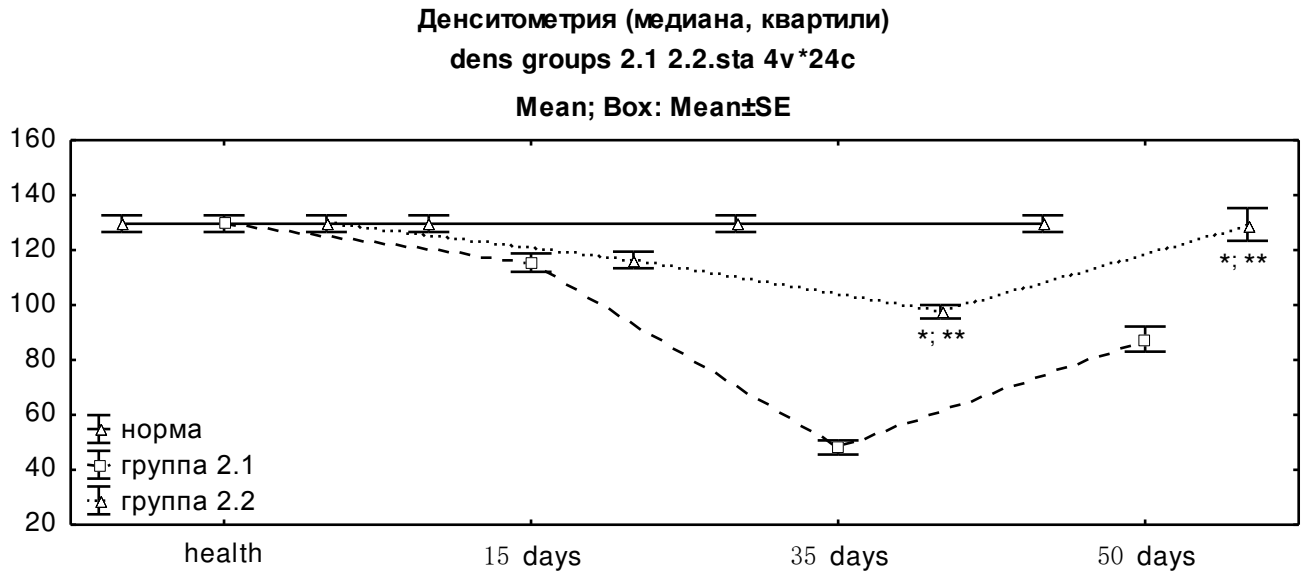


**Рисунок 5.3** – Динамика накопления радиофармпрепарата у животных во второй серии экспериментов во второй фазе (А) и в третьей фазе (Б) (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.2;  $p_U \leq 0,05$ )

В динамическом исследовании показателей тканевого кальция в группе 2.2 выявлено понижение показателя на 35-е сутки исследования и повышение на 50-е сутки относительно нормальных значений, тогда как в группе 2.1 выявлены прогрессирующие расстройства со снижением показателя ( $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.4).



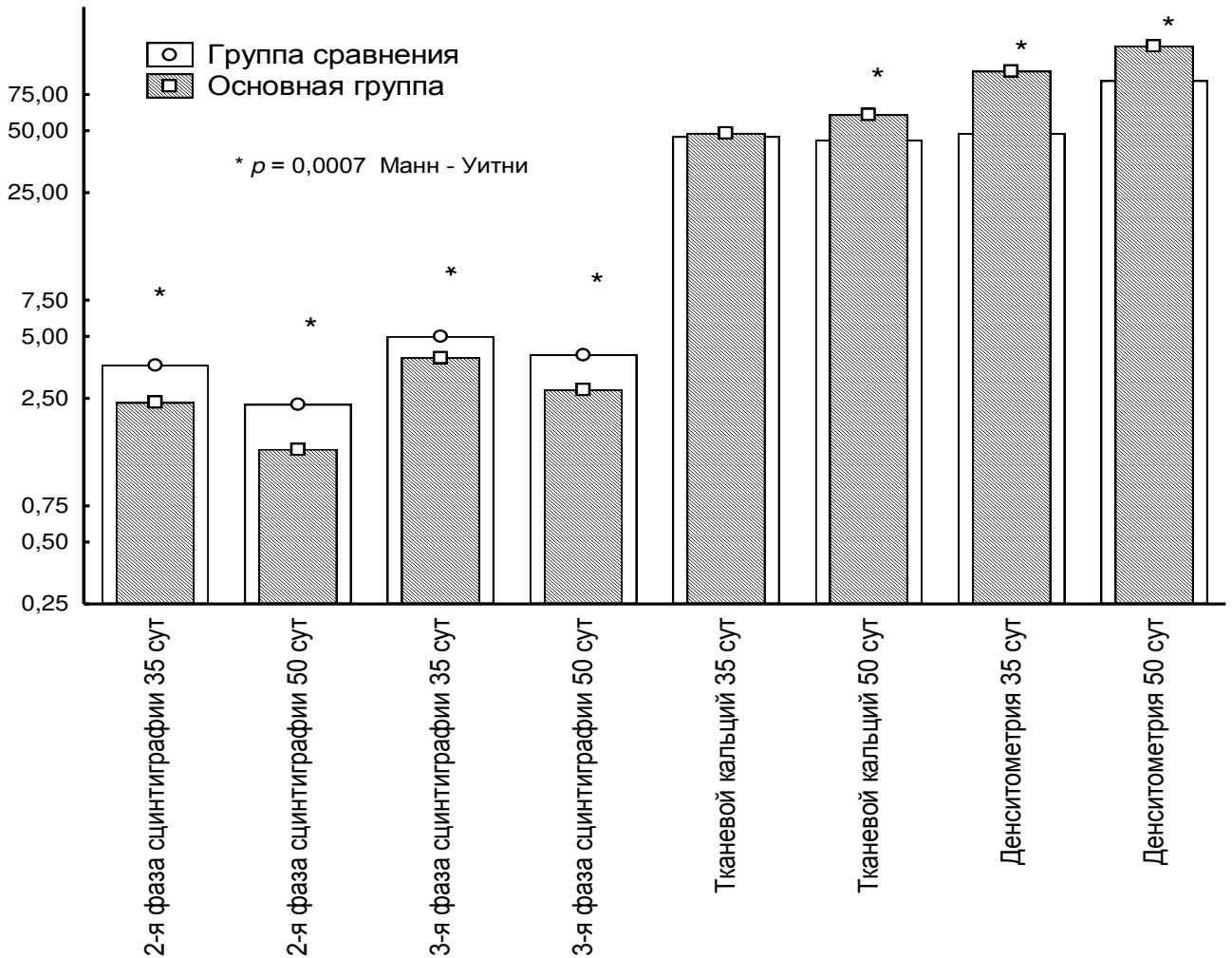
**Рисунок 5.4** – Содержание кальция в тканях зоны дефекта в динамике у животных групп 2.1 и 2.2 второй серии экспериментов (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.2;  $p_U \leq 0,05$ )



**Рисунок 5.5** – Результаты денситометрического исследования в динамике эксперимента у животных во второй серии исследований (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.1;  $p_U \leq 0,05$ )

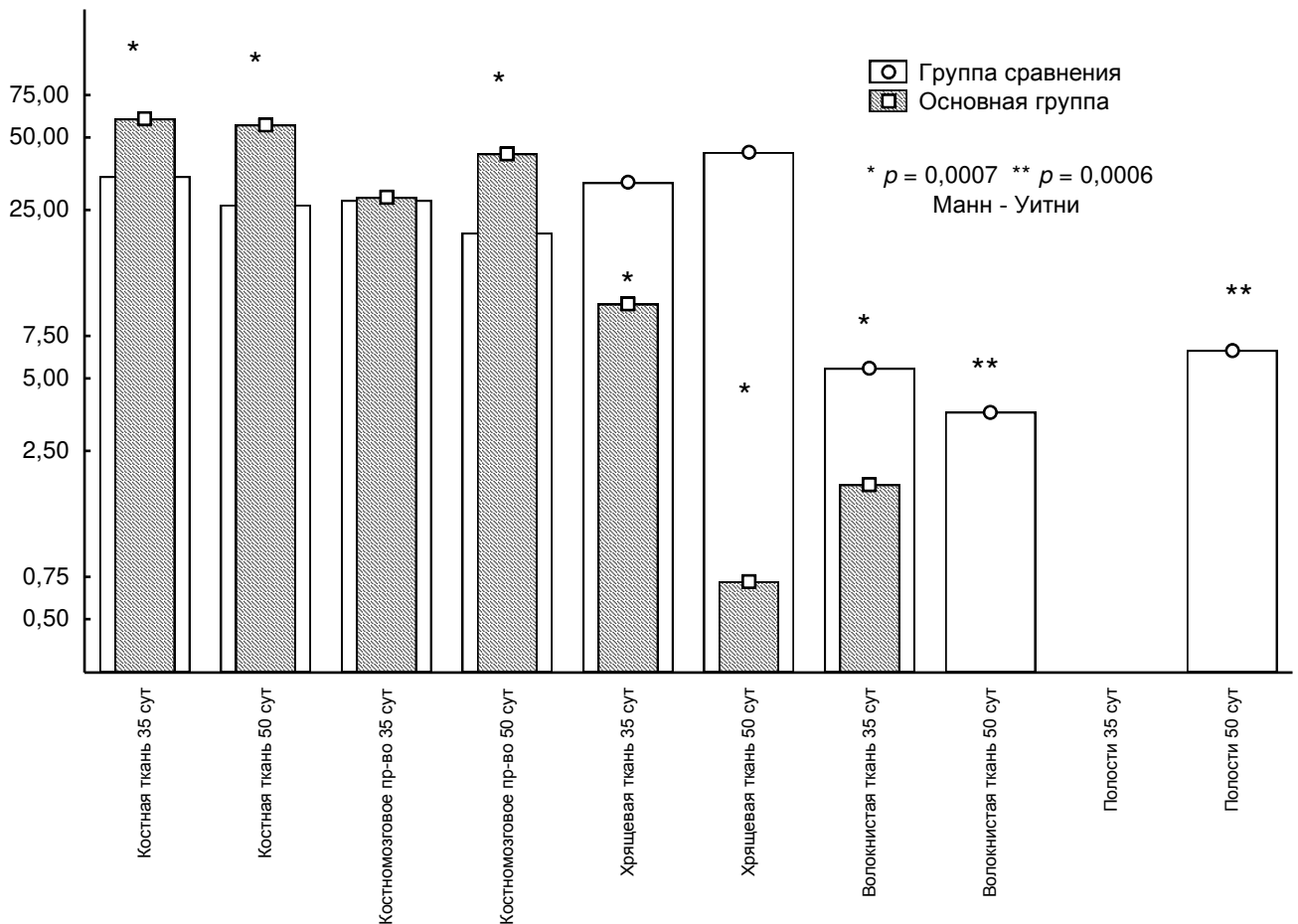
В динамическом исследовании показателей денситометрического исследования в группе 2.2 выявлено снижение плотности костной ткани с 15-х до 35-х суток исследования, а на 50-е сутки – повышение до нормальных показателей ( $p_U = 1$ ), тогда как в группе 2.1 выявлены низкие значения показателя в динамике всего исследования, по сравнению с группой 2.2 ( $p_U = 0,005$ ;  $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.5).

Выявленной закономерностью при формировании патологической регенерации в условиях нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков является снижение показателей плотности костной ткани, тканевого кальция, повышение накопления радиофармпрепарата во второй и третьей фазах сцинтиграфического исследования на протяжении 50 суток (рисунок 5.6).



**Рисунок 5.6** – Результаты сравнения показателей второй и третьей фаз сцинтиграфии, содержание тканевого кальция и денситометрии в группах на 35-е и 50-е сутки исследования

При воздействии на биологически активные точки выявленными звеньями саногенеза нарушенной репаративной регенерации костей голени являются: снижение на 35-е сутки исследования показателей накопления радиофармпрепарата на 53,6 % во второй фазе и на 32,4 % – в третьей; повышение количества тканевого кальция на 4,7 %; повышение плотности костной ткани в 2 раза; на 50-е сутки исследования – снижение показателей накопления радиофармпрепарата на 53,2 % во второй фазе и на 40 % – в третьей, повышение количества тканевого кальция на 28,5 %, повышение плотности костной ткани в 1,5 раза. Все это свидетельствует о восстановлении целостности костной ткани и минерализации регенерата к 50-м суткам.



**Рисунок 5.7** – Результаты сравнения показателей морфометрии тканей регенерата в двух группах на 35-е и 50-е сутки исследования

При динамическом исследовании показателей в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки в процессе дифференциации тканей в зоне реге-

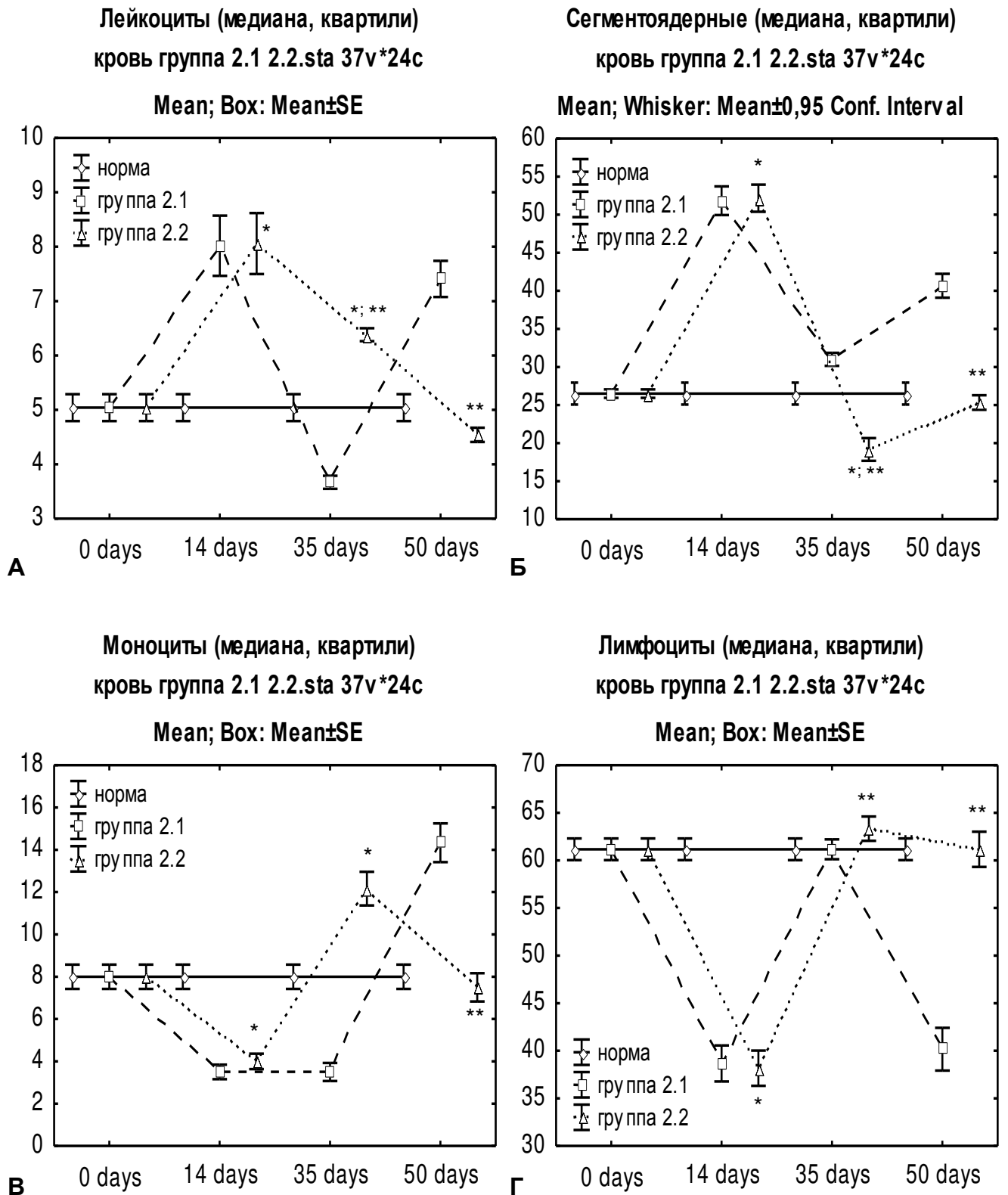
нерации на 35-е сутки выявлено увеличение доли костной ткани и уменьшение доли хрящевой ткани по сравнению с группой 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). На 50-е сутки исследования в группе 2.2 сохранялась выявленная ранее тенденция (рисунок 5.7).

Выявленной закономерностью в условиях нарушенной репаративной регенерации с формированием патологической регенерации на 35-е сутки исследования является уменьшение доли костной ткани и костномозгового вещества в регенерате, увеличение доли соединительно-хрящевой ткани. На 50-е сутки исследования тенденция сохранялась и отмечалось формирование полостей в зоне патологической регенерации.

При воздействии на биологически активные точки выявленными звеньями саногенеза нарушенной репаративной регенерации костей голени на 35-е сутки исследования являются преобладание костной ткани в 1,8 раза и уменьшение хрящевой ткани в 3,5 раза; на 50-е сутки – преобладание костной ткани в 2,2 раза, костномозгового вещества – в 2 раза; уменьшение хрящевой ткани в 80 раз и отсутствие полостей и волокнистой соединительной ткани, что свидетельствует о сращении перелома с формированием костной мозоли, в которой преобладает дифференцированная костная ткань с элементами структуризации и образованием костномозгового пространства.

В динамическом исследовании показателей воспаления в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки выявлено повышение количества лейкоцитов на 14-е сутки исследования и снижение данного показателя на 35-е сутки с нормализацией на 50-е, тогда как в группе 2.1 на 35-е сутки было выявлено снижение относительно нормальных значений ( $p_U = 0,005$ ), а на 50-е сутки – повышение показателя относительно нормы ( $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.8).

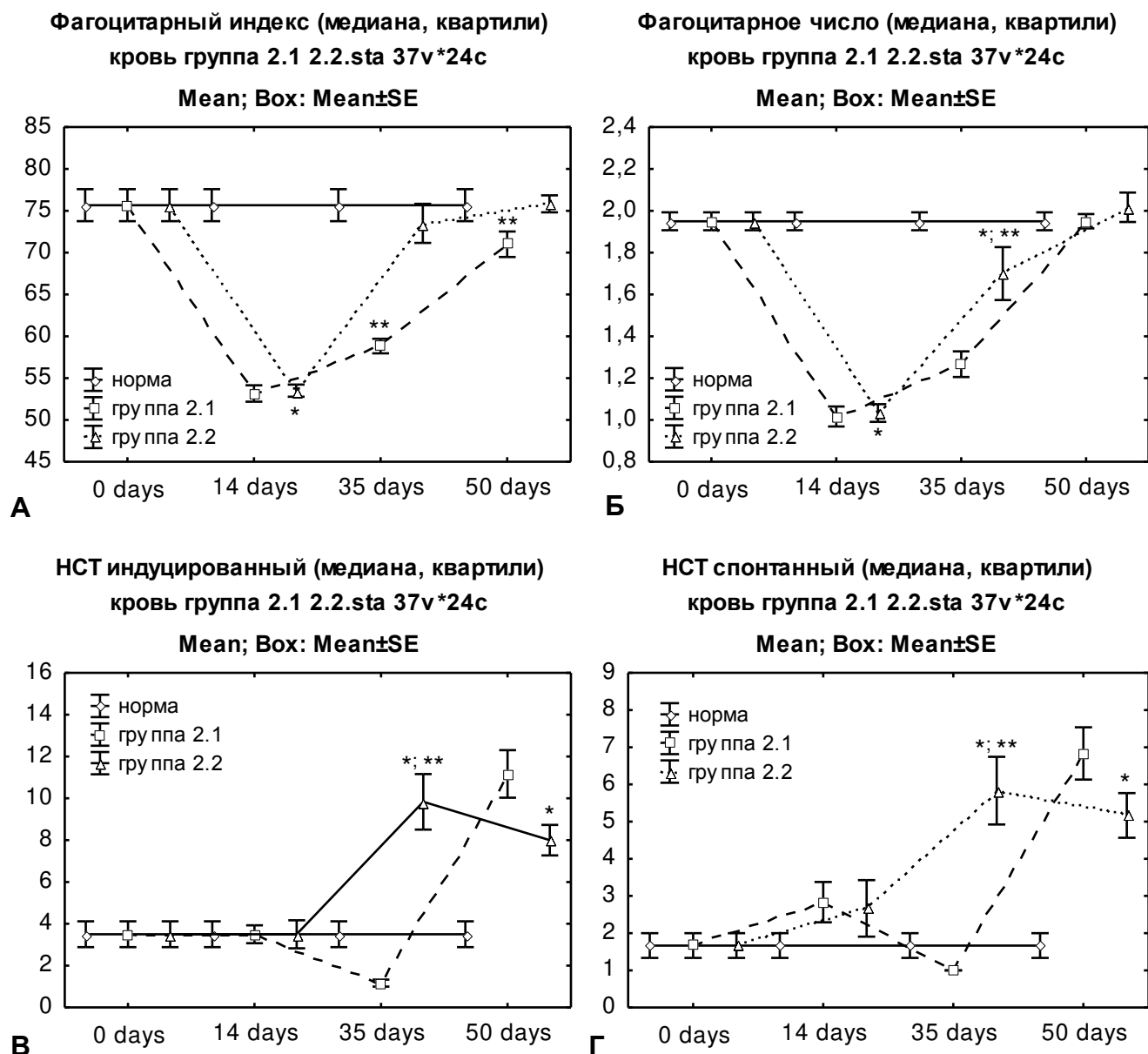
Выявленной закономерностью при формировании патологической регенерации в условиях нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков является увеличение лейкоцитов, рост сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и уменьшение эозинофилов и лимфоцитов на 50-е сутки исследования.



**Рисунок 5.8** – Лейкоцитарная формула в динамике исследования при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени: **А** – динамика количества лейкоцитов; **Б** – динамика количества сегментоядерных нейтрофилов; **В** – динамика количества моноцитов; **Г** – динамика количества лимфоцитов (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.1;  $p_U \leq 0,05$ )

При воздействии на биологически активные точки выявленными звеньями саногенеза нарушенной репаративной регенерации костей голени являются: на 35-е сутки – увеличение количества лейкоцитов в 1,7 раза с одновременным снижением количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,7 раза, увеличение количества эозинофилов на 22 %, моноцитов – 3,3 раза, лимфоцитов – на 1,6 %; на 50-е сутки – нормализация количества лейкоцитов (при этом данный показатель ниже аналогичного в группе 2.1 в 1,6 раза), снижение количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,5 раза, моноцитов – в 1,9 раза, повышение количества эозинофилов на 22 % и лимфоцитов – на 49 %, по сравнению с группой 2.1, где отмечались прогрессирующие расстройства. Нами выявлены разнонаправленные сдвиги в лейкоцитарной формуле. Воздействие на биологически активные точки способствует повышению показателей воспаления на 35-е сутки и их нормализации к 50-м суткам, что свидетельствует об ограничении воспалительной реакции к 50-м суткам, тогда как в группе 2.1 на 50-е сутки отмечали повышение показателей воспаления.

При динамическом исследовании показателей неспецифической резистентности в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки выявлено снижение показателя фагоцитарного индекса на 14-е сутки исследования с динамикой увеличения до нормальных значений к 35-м суткам исследования, тогда как в группе 2.1 данный показатель только на 50-е сутки поднимался до нормальных значений (рисунок 5.9, А). Подобную тенденцию отмечали в группе 2.2 в динамике показателя фагоцитарного числа (рисунок 5.9, Б). Показатель НСТ<sub>сп.</sub> в группе 2.2 был повышенным на 14-е сутки, снижался к 35-м суткам ( $p_U = 0,004$ ) с тенденцией к нормализации к 50-м суткам исследования, тогда как в группе 2.1 на 35-е сутки показатель был ниже нормы, возрастая на 50-е сутки ( $p_U = 0,004$ ) (рисунок 5.9, В). Подобную тенденцию выявляли и в динамике НСТ<sub>инд.</sub> (рисунок 5.9, Г).

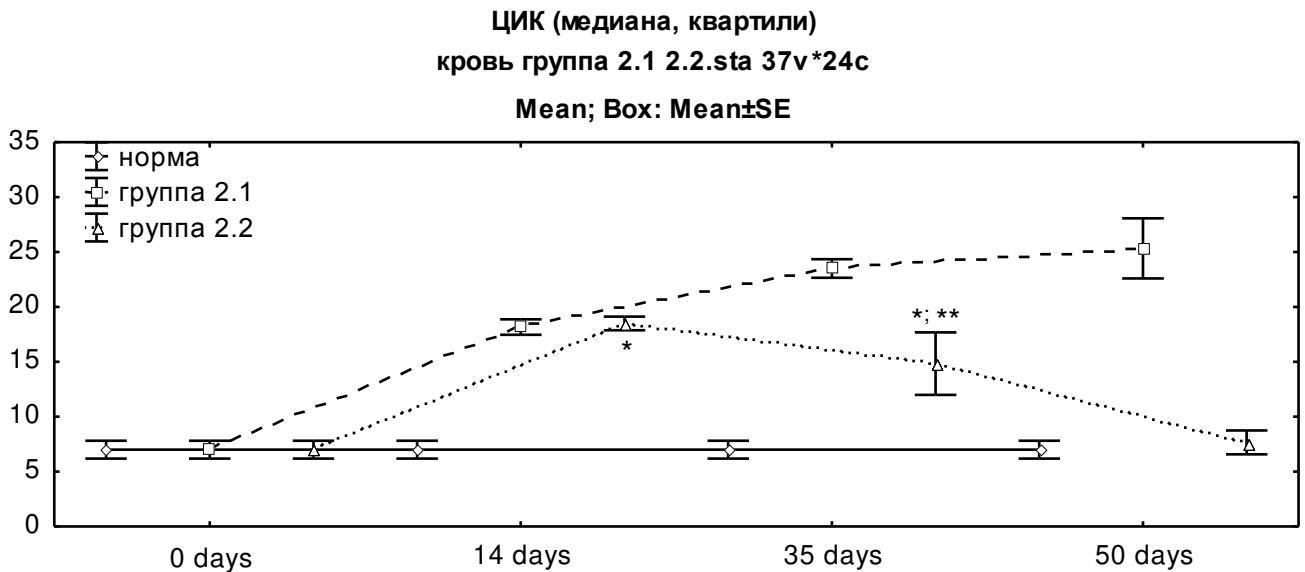


**Рисунок 5.9** – Динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени: **А** – фагоцитарный индекс; **Б** – фагоцитарное число, **В** – НСТ<sub>сп.</sub>; **Г** – НСТ<sub>инд.</sub> (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.1;  $p_U \leq 0,05$ ).

Показатель содержания ЦИК в группе 2.2 увеличивался на 14-е сутки исследования, с 35-х суток наблюдали уменьшение показателя с тенденцией нормализации к 50-м суткам, тогда как в группе 2.1 показатель был существенно выше



нормальных значений ( $p_U = 0,004$ ) и сохранялся повышенным на всем протяжении исследования (рисунок 5.10).

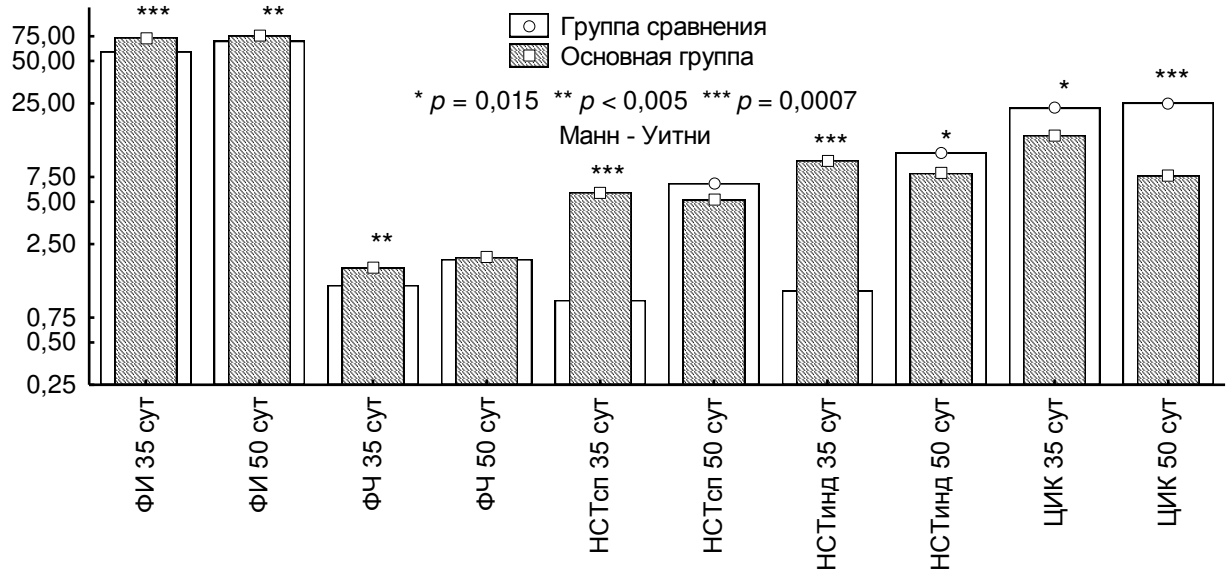


**Рисунок 5.10** – Динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов (ЦИК) при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.1;  $p_U \leq 0,05$ ).

Выявленной закономерностью при формировании патологической регенерации в условиях нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков на 35-е сутки исследования является снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, спонтанного и индуцированного тестов с НСТ, повышение количества ЦИК; на 50-е сутки исследования сохраняется сниженным фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и повышенными спонтанный и индуцированный тест с НСТ, количество ЦИК.

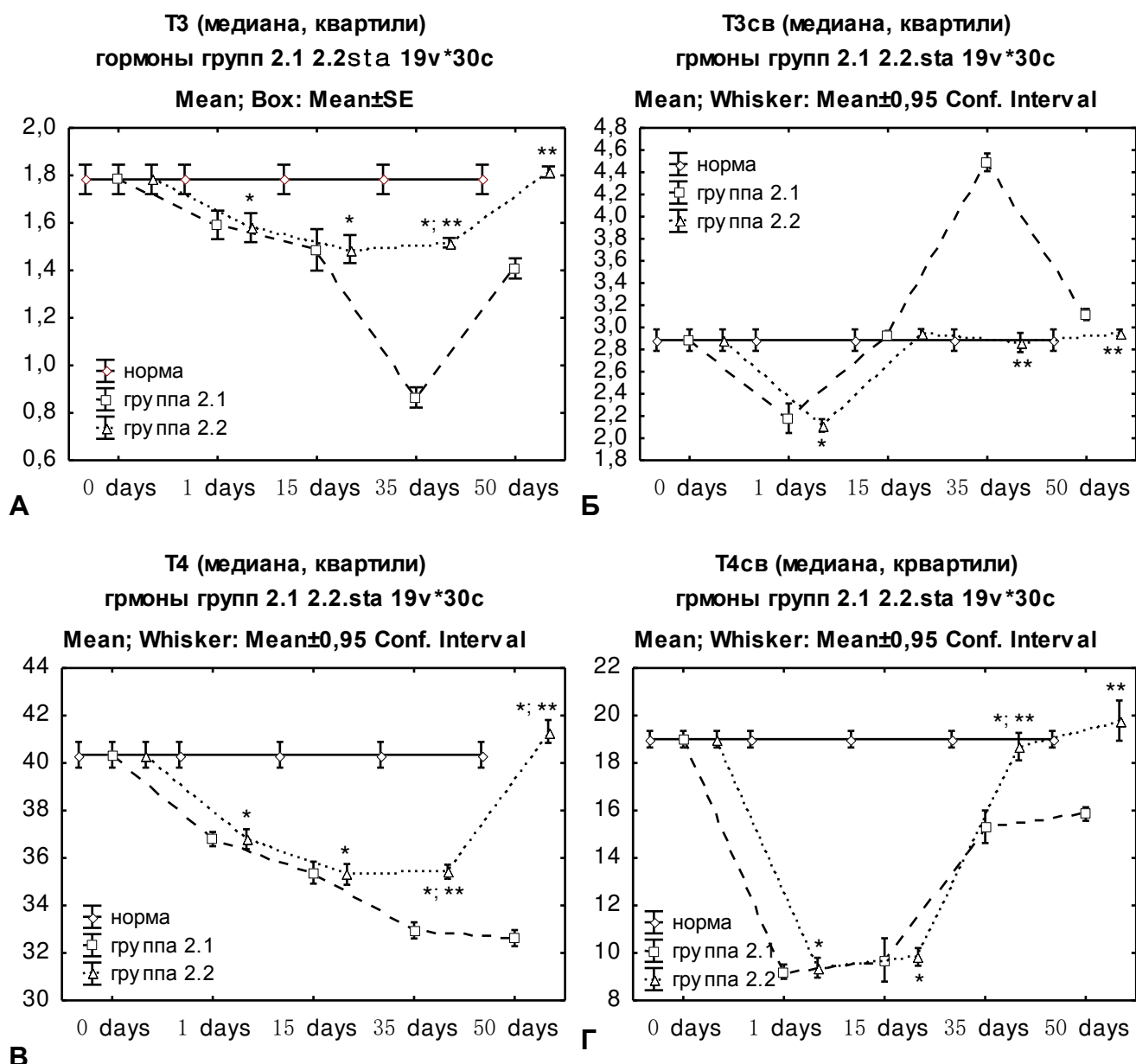
При воздействии на биологически активные точки выявленными звеньями саногенеза нарушенной репаративной регенерации костей голени являются: на 35-е сутки исследования – повышение фагоцитарного индекса на 24 %, фагоцитарного числа – на 27 %, НСТ<sub>сп.</sub> – в 5 раз, НСТ<sub>инд.</sub> – в 10 раз, снижение количества ЦИК в 1,5 раза; на 50-е сутки исследования сохранялись повышенными фагоцитарный индекс (на 4,8 %), фагоцитарное число (на 5 %), отмечалось понижение НСТ<sub>сп.</sub> на 27 %, понижение НСТ<sub>инд.</sub> на 46 %, количества ЦИК в 2,8 раза по сравне-

нию с показателями группы 2.1. Установлено, что к 50-м суткам показатели в группе 2.2 находились в пределах нормы либо стремились к нормальному значению. Воздействие на биологически активные точки способствует сохранению кислородзависимого механизма биоцидности фагоцитов и стимулирует выведение циркулирующих иммунных комплексов фагоцитами (рисунок 5.11).



**Рисунок 5.11** – Результаты сравнения показателей фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов в двух группах на 35-е и 50-е сутки исследования.

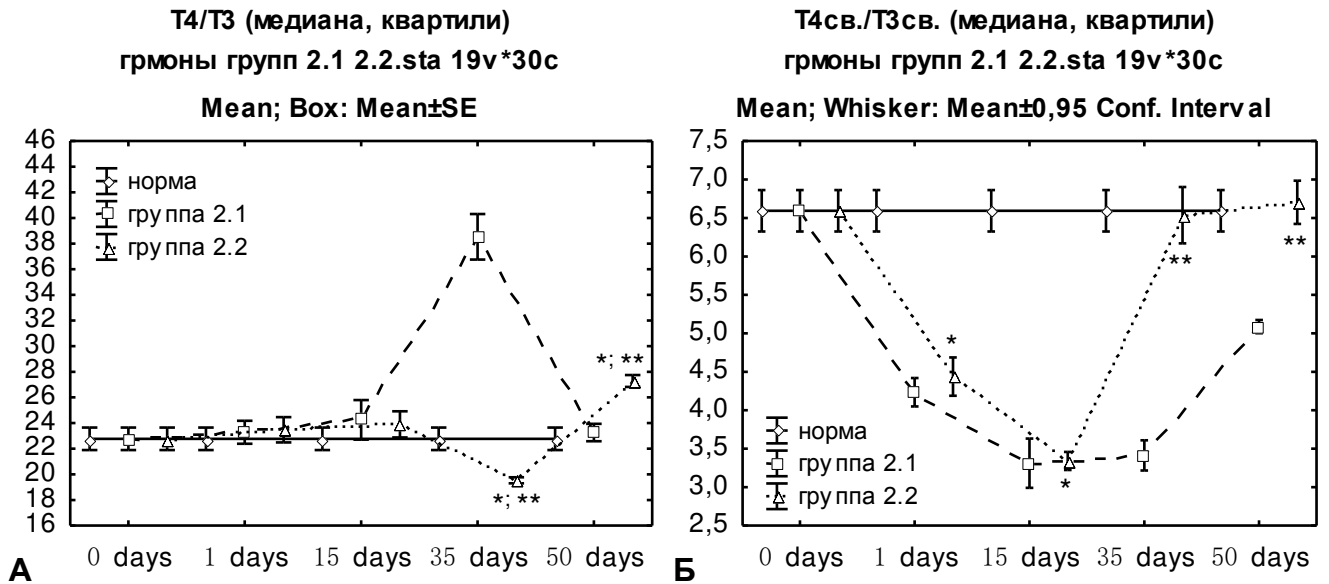
В динамическом исследовании показателей в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки выявлено снижение общего ТЗ и Т4 с первых суток исследования. Выявленная тенденция сохранялась до 35-х суток исследования; на 50-е сутки отмечали нормализацию показателя, тогда как в группе 2.1 показатель был существенно ниже ( $p_U = 0,004$ ) на всем протяжении исследования (рисунок 5.12, А, В). Показатель ТЗ<sub>св.</sub> снижался на первые сутки исследования с нормализацией значения с 14-х суток исследования и сохранялся нормальным до 50-х суток, тогда как в группе 2.1 он повышался на 35-е сутки ( $p_U = 0,004$ ) и сохранялся повышенным до 50-х суток ( $p_U = 0,01$ ) (рисунок 5.12, Б). В группе 2.2 зарегистрировано снижение показателя Т4<sub>св.</sub> с первых и до 35-х суток исследования с повышением и нормализацией на 50-е сутки, тогда как в группе 2.1 данный показатель был существенно ниже ( $p_U = 0,004$ ) (рисунок 5.12, Г).



**Рисунок 5.12** – Динамика содержания общего (А) и свободного ТЗ (В), общего (Б) и свободного Т4 (Г) в венозной крови кроликов во второй серии экспериментов при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.1;  $p_U \leq 0,05$ )

У животных в группе 2.2 выявлено снижение коэффициента Т4 / ТЗ на 35-е сутки с нормализацией показателя к 50-м суткам, тогда как в группе 2.1 показатель увеличивался на 35-е сутки и снижался до нормальных значений на 50-е сутки ( $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.13, А).

В группе 2.2 выявлено снижение показателя индекса периферической конверсии с первых суток исследования с нормализацией к 35-м суткам, тогда как в группе 2.1 показатель был пониженным в динамике исследования ( $p_U = 0,005$ ) (рисунок 5.13, Б).

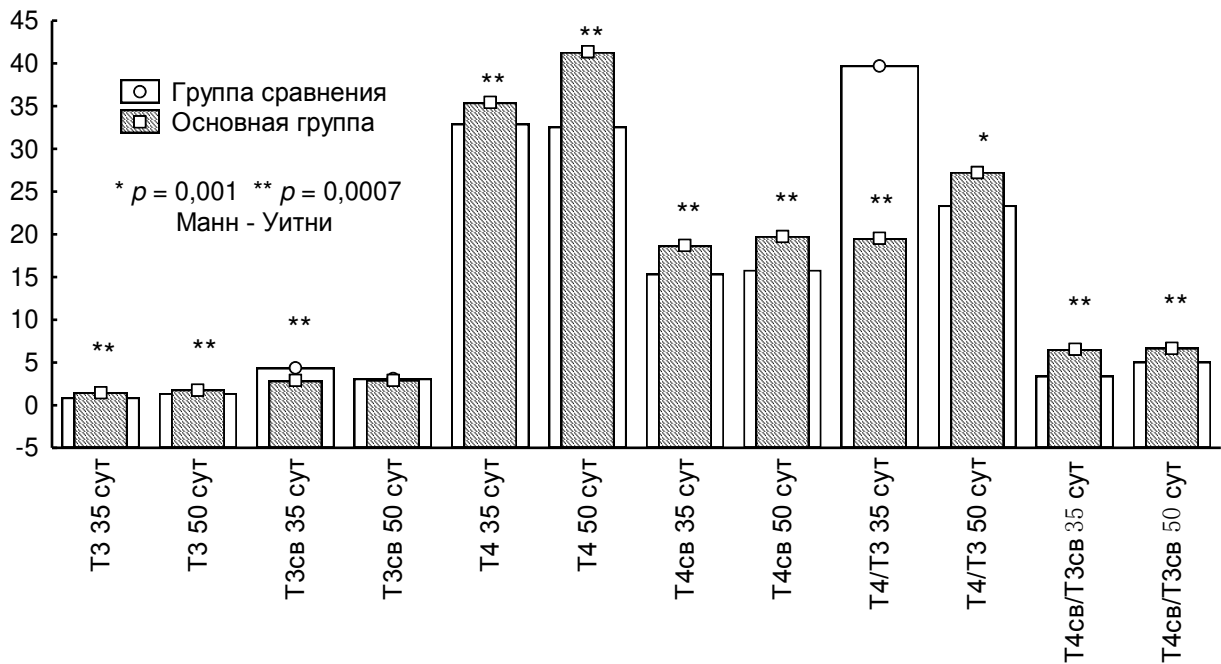


**Рисунок 5.13** – Изменения коэффициента Т4 / Т3 (А) и индекса периферической конверсии (Т4<sub>св.</sub> / ТЗ<sub>св.</sub>) (Б) у кроликов во второй серии экспериментов при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени (\* – по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ); \*\* – по сравнению с группой 2.1;  $p_U \leq 0,05$ )

Выявленной закономерностью при формировании патологической регенерации в условиях нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков является: на 35-е сутки исследования – уменьшение общего ТЗ, общего Т4, Т4<sub>св.</sub>, индекса периферической конверсии и увеличение ТЗ<sub>св.</sub> и соотношения Т4 / ТЗ; на 50-е сутки исследования – уменьшение общего ТЗ, общего Т4, Т4<sub>св.</sub>, соотношения Т4 / ТЗ, индекса периферической конверсии и увеличение ТЗ<sub>св.</sub>.

При воздействии на биологически активные точки выявленными звеньями саногенеза нарушенной репаративной регенерации костей голени являются: на 35-е сутки исследования – увеличение общего ТЗ в 1,9 раза, общего Т4 – на 7,8 %, увеличение Т4<sub>св.</sub> – на 23 %, увеличение индекса периферической конверсии в 1,9 раза, уменьшение ТЗ<sub>св.</sub> на 56 % и уменьшение соотношения Т4 / ТЗ в 2 раза; на

50-е сутки исследования – нормализация показателей общего Т3, Т3<sub>св.</sub>, общего Т4 и Т4<sub>св.</sub>, то есть увеличение общего Т3 в 1,25 раза, общего Т4 – на 27 %, Т4<sub>св.</sub> – на 25 %, увеличение соотношения Т4 / Т3 в 1,2 раза, увеличение индекса периферической конверсии в 1,3 раза и уменьшение Т3<sub>св.</sub> в 5,4 раза по сравнению с группой 2.1. Воздействие на биологически активные точки способствует восстановлению нормального обмена гормонов щитовидной железы, что обеспечивает нормальный обмен кальция и угнетает пролиферацию фибробластов, препятствует развитию волокнистой соединительной ткани в зоне регенерации (рисунок 5.14).



**Рисунок 5.14** – Результаты сравнения показателей гормонов щитовидной железы в двух группах на 35-е и 50-е сутки исследования

Исследованы взаимосвязи между показателями периферической крови (показатели клеток крови, уровень гормонов щитовидной железы и неспецифической естественной резистентности) и показателями репаративной регенерации (показатели накопления радиофармпрепарата, кальция и дифференциации костной ткани – морфометрия). Методом множественной корреляции было выявлено, как эти две группы факторов коррелируют между собой и что имеет ведущую роль среди показателей.

Для определения характера системы в группе 2.1 был проведен ранговый корреляционный тест на выявление связей внутри системы. На 35-е сутки иссле-

дования в группе 2.1 выявлены 7 связей между показателями периферической крови (неспецифическая естественная резистентность, гормоны щитовидной железы, форменные элементы крови) и показателями репаративной регенерации (2-я, 3-я фазы суммационной сцинтиграфии, денситометрия, тканевой кальций и показатели морфометрии) (таблица 5.1).

**Таблица 5.1** – Результат теста ранговой корреляции Спирмена группы 2.1 на 35-е сутки исследования ( $p < 0,05$ )

Показатель	Вторая фаза сцинтиграфии	Третья фаза сцинтиграфии	Тканевой кальций	Костномозговое пространство
Лейкоциты	–	–0,79	–	–
Эритроциты	–0,83	–	–	–
Сегментоядерные	–0,73	–	–	–
Эозинофилы	–	–	–	–0,70
Фагоцитарный индекс	–	–	0,59	–
НСТ <sub>инд.</sub>	0,65	–	–	–
ЦИК	–	0,69	–	–

При исследовании в группе 2.1 на 50-е сутки выявлены 22 связи между показателями периферической крови и показателями репаративной регенерации (таблица 5.2).

**Таблица 5.2** – Результат теста ранговой корреляции Спирмена группы 2.1 на 50-е сутки исследования ( $p < 0,05$ )

Показатель	Вторая фаза сцинтиграфии	Третья фаза сцинтиграфии	Тканевой кальций	Пустоты
Эритроциты	–0,66	–	–	–
Сегментоядерные	–	–0,74	–0,61	–
Моноциты	–0,70	–0,93	–0,74	–
Лимфоциты	–	0,72	–	–
Фагоцитарный индекс	0,71	0,71	0,68	–
Фагоцитарное число	–	–	–	–0,62
НСТ <sub>сп.</sub>	–	–0,72	–0,59	–
НСТ <sub>инд.</sub>	–0,79	–0,90	–0,92	–
ЦИК	–0,77	–0,87	–0,79	–
T <sub>св.</sub>	–0,69	–0,59	–0,61	–

Для определения характера взаимосвязи изучаемых показателей в группе 2.2 был проведен ранговый корреляционный тест на выявление связи внутри системы. На 35-е сутки исследования в группе 2.2 выявлены 6 связей между показателями периферической крови и показателями репаративной регенерации (таблица 5.3).

**Таблица 5.3** – Результат теста ранговой корреляции Спирмена группы 2.2 на 35-е сутки исследования ( $p < 0,05$ )

Показатель	Вторая фаза сцинтиграфии	Тканевой кальций	Денситометрия	Хрящевая ткань	Волокнистая соединительная ткань
ЦИК	–	–	–0,89	–	–
T3	–	–	–	–	–
T3 <sub>св.</sub>	–	–	–	–	–0,89
T4	0,83	–	0,89	–0,89	–
T4 <sub>св.</sub>	–	0,94	–	–	–

На 50-е сутки исследования в группе 2.2 выявлены 8 связей между показателями периферической крови и показателями репаративной регенерации (таблица 5.4).

**Таблица 5.4** – Результат теста ранговой корреляции Спирмена группы 2.2 на 50-е сутки исследования ( $p < 0,05$ )

Показатель	Третья фаза сцинтиграфии	Тканевой кальций	Денситометрия	Костная ткань	Костномозговое пространство
Эритроциты	–	–	–	–0,83	0,83
Лимфоциты	–	–	–	–0,81	0,81
Фагоцитарное число	–0,88	0,88	–	–	–
ЦИК	–	–	0,81	–	–
T4 св.	–	–	0,94	–	–

Исходя из количества связей внутри системы, выявленных ранговым корреляционным тестом, можно утверждать об однотипности системы и течения процесса в обеих группах на 35-е сутки исследования, тогда как на 50-е сутки в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки, по сравнению с системой патологической регенерации с формированием ложного сустава, выявлена жесткая детерминированная система с малым количеством связей, что свидетельствует о завершенности патологического процесса.

Для выявления тесноты связей рассматриваемого набора показателей с исследуемым процессом и совместного влияния показателей на результат – дифференциацию костной ткани при патологической регенерации и при воздействии на биологически активные точки – нами использован метод множественной корреляции.

Чтобы понять, как одно множество согласуется с другим множеством (принцип множественной корреляции), какой наиболее существенный вклад вносится в этот корреляционный процесс двух множеств, нами проведен канонический анализ.

Для определения канонической корреляции между суммой взвешенных переменных двух множеств использовали следующее уравнение:

$$X_i = a_1 \cdot x_1 + a_2 \cdot x_2 + \dots + a_n \cdot x_n \text{ и } Y_i = b_1 \cdot y_1 + b_2 \cdot y_2 + \dots + b_n \cdot y_n,$$

где  $x$  – переменные левого множества;  $y$  – переменные правого множества,  $a$  и  $b$  – весовые коэффициенты;  $n$  – число переменных;  $i = 1 \dots q$ ,  $q$  – число животных.

Для получения наибольшей и значимой канонической корреляции переменные двух множеств подбирались в каждом случае отдельно. Значимости канонических корней выявлены функцией  $\chi^2$  для канонических корней.

Наиболее значимые весовые коэффициенты между показателями гормонов щитовидной железы и показателями регенерации в группе 2.1 представлены в таблице 5.5 (выделены жирным). При этом выявлено, что на 35-50-е сутки исследования в группе 2.1 в 91% случаев показатели ТЗ и ТЗсв. коррелируют со второй фазой скинтиграфического исследования (костного накопления), с долями костной ткани, костномозгового пространства и хрящевой ткани.

**Таблица 5.5** – Характер многомерной канонической корреляции между двумя множествами переменных (показателями гормонами щитовидной железы и регенерации) в группе 2.1 на 35–50-е сутки исследования

Левое множество	Взвешенная сумма X	Правое множество	Взвешенная сумма Y	Rcan (X, Y)
ТЗ	-0,18	Вторая фаза скинтиграфии	0,50	R=0,91 p=0,0000
ТЗсв.	<b>0,84</b>	Доля костной ткани	2,05	
		Доля костномозгового пространства	1,12	
		Доля хрящевой ткани	<b>2,30</b>	



Уравнение канонической корреляции между суммой взвешенных переменных выражается следующим образом:

$$X = -0,18 \cdot x_1 + 0,84 \cdot x_2;$$

$$Y = 0,55 \cdot y_1 + 2,05 \cdot y_2 + 1,12 \cdot y_3 + 2,30 \cdot y_4 .$$

При этом выявлено, что на 35-50-е сутки исследования в группе 2.1 в 91% случаев уровень ТЗ (-0,18) и ТЗ<sub>св.</sub> (0,84) связан со второй фазой скинтиграфического исследования (0,50), образованием костной ткани (2,05), костномозгового пространства (1,12) и доли хрящевой ткани (2,30). Установлено, что наибольший вклад в корреляционную связь этих двух множеств вносят ТЗ<sub>св.</sub> и доля хрящевой ткани.

Наиболее значимые весовые коэффициенты между показателями периферической крови, показатели неспецифической естественной резистентности и показателями регенерации в группе 2.1 представлены в таблице 5.6 (выделены жирным).

**Таблица 5.6** – Характер многомерной канонической корреляции между двумя множествами переменных (показателями периферической крови, неспецифической естественной резистентности и регенерации) в группе 2.1 на 35-50-е сутки исследования

Левое множество	Взвешенная сумма X	Правое множество	Взвешенная сумма Y	R <sub>can</sub> (X, Y)
НСТинд	<b>-1,20</b>	Доля костной ткани	2,50	R=0,94 p=0,0000
ЦИК	0,49	Доля костномозгового пространства	1,80	
		Доля хрящевой ткани	<b>2,90</b>	

Уравнение канонической корреляции между суммой взвешенных переменных выразится следующим образом:

$$X = -1,20 \cdot x_1 + 0,49 \cdot x_2$$

$$Y = 2,50 \cdot y_1 + 1,80 \cdot y_2 + 2,90 \cdot y_3 .$$

При этом выявлено, что на 35–50-е сутки исследования в группе 2.1 в 94% случаев уровень НСТин (1,20) и ЦИК (0,49) связан с долей костной ткани (2,50), костномозгового пространства (1,80) и хрящевой ткани (2,90). Установлено, что

наибольший вклад в корреляционную связь этих двух множеств вносят НСТ<sub>ин</sub> и доли хрящевой ткани.

Затем был выполнен канонический анализ для группы 2.2.

Наиболее значимые весовые коэффициенты между показателями гормонов щитовидной железы и показателями регенерации в группе 2.2 представлены в таблице 5.7 (выделены жирным).

**Таблица 5.7** – Характер многомерной канонической корреляции между двумя множествами переменных (показателями щитовидной железы и регенерации) в группе 2.2 на 35–50-е сутки исследования

Левое множество	Взвешенная сумма X	Правое множество	Взвешенная сумма Y	R <sub>can</sub> (X, Y)
T4	<b>-0,96</b>	Доля костной ткани	-0,39	R=0,99 p=0,0000
T4 <sub>св.</sub>	-0,05	Доля костномозгового пространства	<b>-0,93</b>	
		Содержание тканевой кальция	-0,32	

Уравнение канонической корреляции между суммой взвешенных переменных выразится следующим образом:

$$X = -0,96 \cdot x_1 - 0,05 \cdot x_2;$$

$$Y = -0,39 \cdot y_1 - 0,93 \cdot y_2 - 0,32 \cdot y_3.$$

При этом выявлено, что на 35–50-е сутки исследования в группе 2.2 в 99 % случаев уровень T4 (-0,96) и T4<sub>св.</sub> (-0,05) связаны с показателями регенерации (доли костной ткани (-0,39), доли костномозгового пространства (-0,93), уровень тканевого кальция (-0,32)).

Установлено, что наибольший вклад в корреляционную связь этих двух множеств вносят T4 и доли костномозгового пространства.

Затем были выявлены наиболее значимые весовые коэффициенты между показателями периферической крови, неспецифической естественной резистентности и показателями регенерации на 35–50-е сутки исследования в группе 2.2 и представлены в таблице 5.7 (выделены жирным).

**Таблица 5.8** – Характер многомерной канонической корреляции между двумя множествами переменных (показателями периферической крови и регенерации) в группе 2.2 на 35–50-е сутки исследования

Левое множество	Взвешенная сумма (X)	Правое множество	Взвешенная сумма (Y)	R <sub>can</sub> (X, Y)
Эозинофилы	-0,44	Доля костной ткани	-1,02	R=0,89 p=0,013
Моноциты	<b>0,99</b>	Доля костномозгового пространства	<b>-2,20</b>	
		Доля хрящевой ткани	-0,70	

Уравнение канонической корреляции между суммой взвешенных переменных выразится следующим образом:

$$X = -0,44 \cdot x_1 + 0,99 \cdot x_2;$$

$$Y = -1,02 \cdot y_1 - 2,20 \cdot y_2 - 0,70 \cdot y_3.$$

При этом выявлено, что на 35–50-е сутки исследования в группе 2.2 в 89 % случаев уровень эозинофилов (0,44) и моноцитов (0,99) связан с образованием костной ткани (1,02), костномозгового вещества (2,20) и в значительно меньшей степени доли хрящевой ткани (0,70).

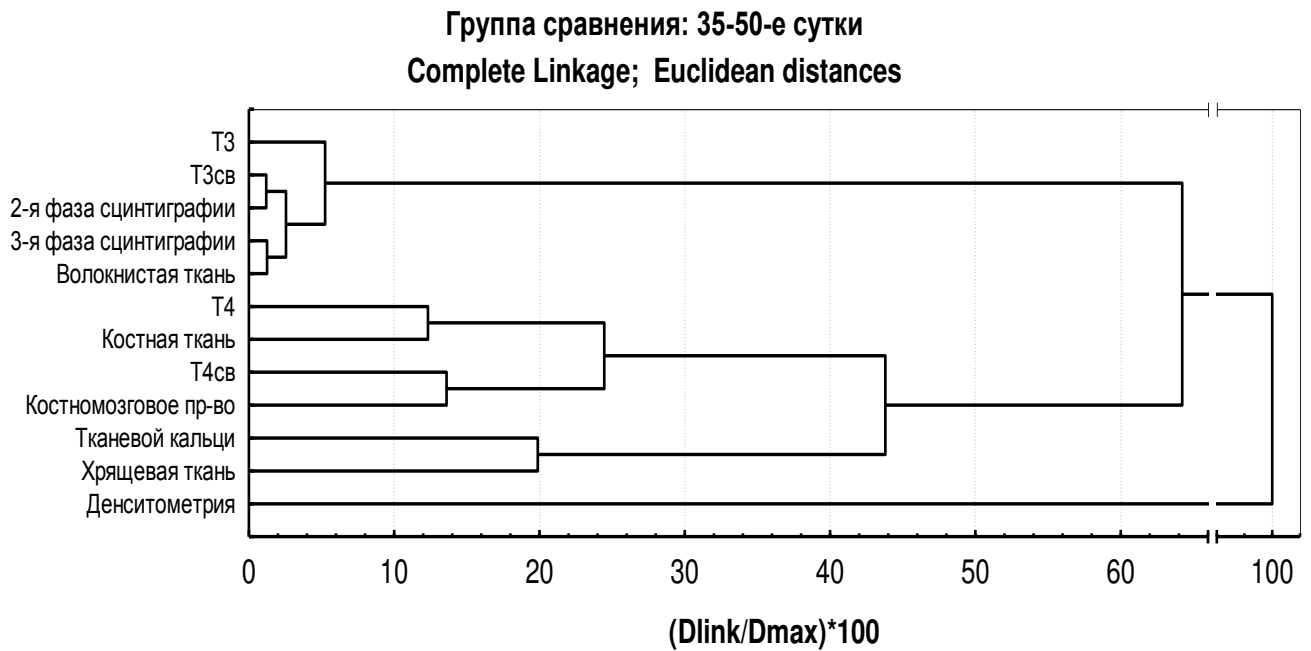
Установлено, что при этом наибольший вклад в корреляционную связь этих двух множеств вносят количество моноцитов и доли костномозгового пространства.

Следующим этапом для выделения компактных, удаленных друг от друга групп факторов и «естественного» разбиения их совокупности на области скопления факторов, геометрически удаленных групп, внутри которых объекты близки, был использован кластерный анализ.

Выбор расстояния между объектами является узловым моментом исследования, и от него во многом зависит окончательный вариант разбиения объектов на классы при данном алгоритме разбиения. Диаграмма начинается с каждого фактора в классе (в левой части диаграммы) с понижением порога, относящегося к решению об объединении двух или более факторов в один кластер. В результате связывается вместе всё большее и большее число факторов, и агрегирует все

большее количество кластеров, состоящих из все сильнее различающихся элементов. Окончательно на последнем шаге все объекты объединяются вместе.

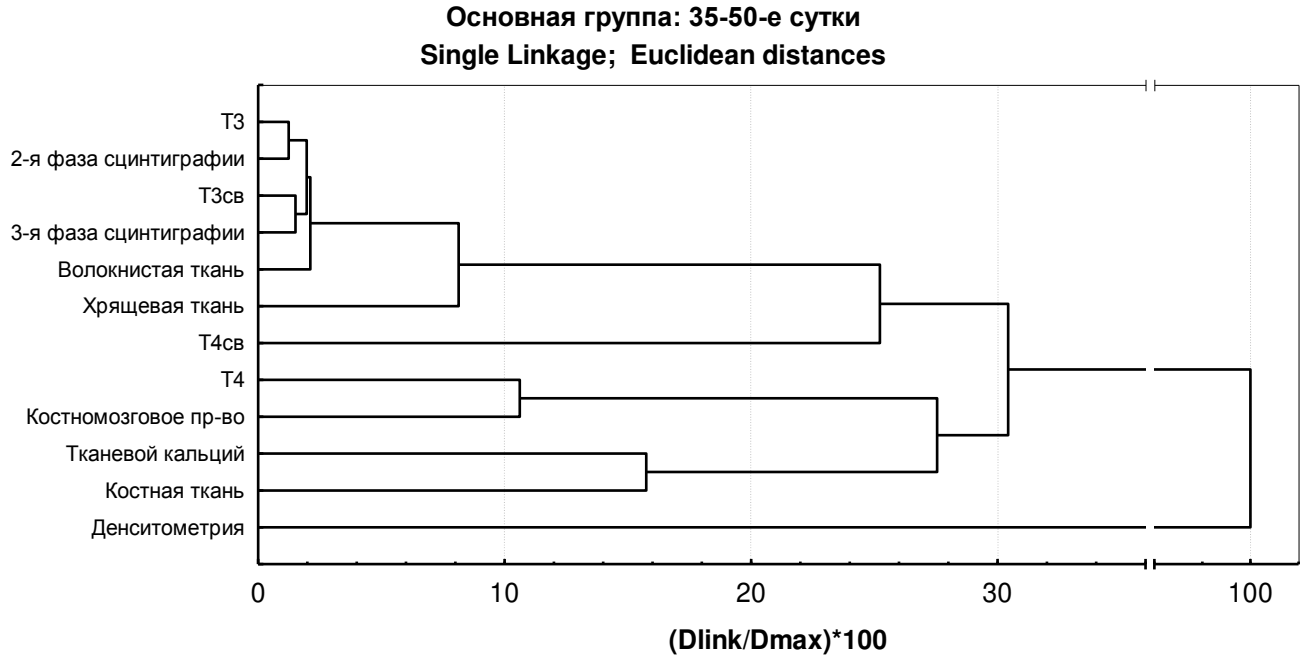
На диаграммах горизонтальные оси представляют собой расстояние объединения (в вертикальных древовидных диаграммах вертикальные оси представляют расстояние объединения). Так, для каждого узла в графе (там, где формируется новый кластер) обозначена величина расстояния, для которого соответствующие элементы связываются в новый единственный кластер. Когда данные имеют ясную «структуру» в терминах кластеров объектов, сходных между собой, тогда эта структура, скорее всего, должна быть отражена в иерархическом дереве различными ветвями. В результате анализа методом объединения появляется возможность обнаружить кластеры (ветви) и интерпретировать их.



**Рисунок 5.15** – Дендрограмма иерархического агломеративного алгоритма группы 2.1 в динамике 35–50-х суток

Проведенный анализ дендрограммы иерархического агломеративного алгоритма группы 2.1 в динамике 35–50-х суток показал, что расстояние объединения (по горизонтальной оси) доли хрящевой ткани с остальными показателями связывается в единый кластер на удалении 64 единиц, объединение факторов приводит к детерминированию хряща (рисунок 5.15).

Проведенный анализ дендрограммы иерархического агломеративного алгоритма группы 2.2 в динамике 35–50-х суток показал, что расстояние объединения (по горизонтальной оси) доли костной ткани с остальными показателями связывается в единый кластер на удалении 30 единиц, объединение факторов приводит к детерминированию костной ткани (рисунок 5.16).



**Рисунок 5.16** – Дендрограмма иерархического агломеративного алгоритма группы 2.2 в динамике 35–50-х суток

Как видно из рисунка 5.15, в группе 2.1 пять кластеров первого уровня, и связаны следующие показатели: T3<sub>св.</sub> и вторая фаза сцинтиграфии; третья фаза сцинтиграфии и количество волокнистой соединительной ткани; T4 и количество костной ткани; T4<sub>св.</sub> и количество костномозгового вещества; количество тканевого кальция и количество хрящевой ткани. В то же время в группе 2.2, как показывает рисунок 5.16, четыре кластера первого уровня, и входят в них следующие показатели: T3 и вторая фаза сцинтиграфии; T3<sub>св.</sub> и третья фаза сцинтиграфии; T4 и количество костномозгового вещества; количество тканевого кальция и количество костной ткани.

Расчеты показали, что в двухмерном пространстве евклидовы расстояния между показателями в группе 2.1 существенно отличались от расстояний, которые опре-

делялись в группе 2.2. Расстояния между аналогичными показателями в группе 2.2 значительно меньше, чем таковые в группе 2.1. Особенно ярко это проявлялось в отношении T3, T4, T4<sub>св.</sub>, количества волокнистой соединительной ткани, хрящевой ткани, костной ткани, костномозгового вещества, тканевого кальция, в меньшей степени – в отношении показателей второй и третьей фазы сцинтиграфии, T3<sub>св.</sub>. В то же время показатели денситометрии располагались относительно других показателей более отдалённо.

На рисунке 5.17 представлена концептуальная схема, в основу которой легли выявленные звенья саногенеза патологической регенерации костей голени в условиях отсроченного сопоставления отломков при воздействии на биологически активные точки.



**Рисунок 5.17** – Концептуальная схема саногенеза регенерации костной ткани в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки

В результате данной части исследования были выявлены факторы, дискриминирующие группы на 35-е сутки исследования: количество лейкоцитов, уровень T4, количество волокнистой соединительной ткани, показатель накопления

радиофармпрепарата в третьей фазе сцинтиграфии. При этом канонический анализ значений показал, что чем больше показатель лейкоцитов, T4 и чем меньше накопление радиофармпрепарата в третьей фазе сцинтиграфии, тем выше вероятность того, что животное относится к группе 2.2, а вероятность того, что животное относится к группе 2.1, отсутствует.

При дискриминантном анализе канонических значений у животных на 50-е сутки исследования выявленной закономерностью является 100%-е разделение групп по всем показателям на 26 единиц (см. рисунок 5.2). При этом выявлены факторы, дискриминирующие группы: уровень T4, количество ЦИК и уровень сосудистого накопления радиофармпрепарата во второй фазе сцинтиграфии. При этом канонический анализ значений показал, что чем больше показатель T4 и чем меньше уровень ЦИК, тем выше вероятность того, что животное относится к группе 2.2, а вероятность того, что животное относится к группе 2.1, отсутствует.

При воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени выявленными звеньями саногенеза патологической регенерации являются: на 35-е сутки исследования – снижение показателей накопления радиофармпрепарата во второй фазе на 53,6 % и в третьей фазе на 32,4 %, повышение количества тканевого кальция на 4,7 %, плотности костной ткани – в 2 раза, преобладание костной ткани в 1,8 раза, уменьшение хрящевой ткани в 3,5 раза, увеличение количества лейкоцитов в 1,7 раза при снижении количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,7 раза, увеличении количества эозинофилов на 22 %, количества моноцитов – в 3,3 раза, количества лимфоцитов – на 1,6 %, повышении фагоцитарного индекса на 24 %, фагоцитарного числа – на 27 %,  $HCT_{\text{сп.}}$  – в 5 раз,  $HCT_{\text{инд.}}$  – в 10 раз; снижении количества ЦИК в 1,5 раза, увеличении общего T3 в 1,9 раза, общего T4 – на 7,8 %,  $T4_{\text{св.}}$  – на 23 %, индекса периферической конверсии – в 1,9 раза, уменьшении  $T3_{\text{св.}}$  на 56 % и увеличении соотношения T4 / T3 в 2 раза. На 50-е сутки исследования такими механизмами являются: снижение показателей накопления радиофармпрепарата во второй фазе на 53,2 % и в третьей фазе на 40 %, повышение количества тканевого кальция на 28,5 %, плотности костной ткани – в 1,5 раза, преобладание костной ткани в 2,2 раза, повыше-

ние костномозгового вещества в 2 раза, уменьшение хрящевой ткани в 80 раз, нормализация количества лейкоцитов (по сравнению с группой 2.1, показатель ниже в 1,6 раза), уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,5 раза и моноцитов в 1,9 раза, повышение эозинофилов на 22 % и лимфоцитов – на 49 %, нормализация показателей неспецифической резистентности, гормонов щитовидной железы, что свидетельствует о восстановлении целостности костной ткани и минерализации регенерата, в котором преобладает дифференцированная костная ткань с элементами структуризации и образованием костномозгового пространства с ограничением воспалительной реакции, сохранением кислородзависимого механизма биоцидности фагоцитов и стимуляцией выведения циркулирующих иммунных комплексов фагоцитами к 50-м суткам.

Установлено, что в качестве одного из механизмов патогенеза при создании условий нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков, приводящих к формированию ложного сустава, при ранговом корреляционном тесте внутри системы выявлено наличие большого количества связей (22) между показателями периферической крови и показателями регенерации на 50-е сутки, что свидетельствует о нестабильности образовавшейся системы без детерминации с продолжением патологического процесса.

Выявлено, что воздействие на биологически активные точки при создании условий нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков предотвращает формирование ложного сустава с консолидацией перелома. При ранговом корреляционном тесте внутри системы выявлено наличие небольшого количества связей (8) между показателями периферической крови и показателями репаративной регенерации на 50-е сутки, что свидетельствует о формировании жесткой детерминированной системы и завершенности патологического процесса.

Детерминированными патологическими факторами при нарушенных условиях репаративной регенерации, приводящими к формированию ложного сустава, являются показатели ТЗсв (0,84) и НСТ<sub>инд.</sub> (1,20), коррелируют с нарушением со-



отношения тканей в зоне регенерации, а именно с долями хрящевой ткани (2,30 и 2,90).

Воздействие на биологически активные точки при патологической регенерации обуславливает формирование детерминированных факторов – звеньев саногенеза, приводящих к выздоровлению: уровни T4 (-0,96), T4<sub>св.</sub> (-0,05) коррелируют с образованием костной ткани (-0,39), костномозгового вещества (-0,93) и в значительно меньшей степени – хрящевой ткани (-0,32), а также уровень эозинофилов (0,44) и моноцитов (0,99), коррелируют с образованием костной ткани (1,02), костномозгового вещества (2,20) и в значительно меньшей степени – хрящевой ткани (0,70).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из главных причин, вызывающих развитие патологической регенерации, является несвоевременность оказания квалифицированной медицинской помощи. Экспериментально доказано, что при отсроченной иммобилизации отломков при переломе костей предплечья на 3-и сутки уже выявляли признаки нарушения процесса костной репарации с увеличением срока консолидации в 1,5 раза [39], при отсутствии стабильной фиксации отломков сроки увеличивались в 4 раза и более [97].

Для изучения механизмов патогенеза патологической регенерации активно ведутся разработки экспериментальных моделей (см. главу 3)<sup>1, 2</sup> [62, 84]. Нами разработано оригинальное устройство для фиксации костей голени кролика в разведенном на 1 см состоянии с отведением элементов аппарата внешней фиксации на 1 см от поверхности конечности, что обеспечивает движение конечности в полном объеме. Кроме того, устройство обеспечивает возможность проведения спиц в условиях анатомического изгиба костей голени кролика со стабильной фиксацией, сохраняя движение в скакательном суставе и опору на конечность.

Для оценки нарушения течения репаративной регенерации, помимо рентгенологического исследования, используют морфологические исследования иссеченной зоны ложного сустава [50]. Известно, что одним из морфологических критериев, характеризующих патологическую регенерацию в зоне перелома, является формирование костно-фиброзно-хрящевых регенератов на несрастающихся отломках [92].

Перечисленные критерии оценки течения репаративной регенерации применимы и для оценки эффективности коррекции.

---

<sup>1</sup> Способ моделирования ложного сустава при переломе костей голени и устройство для его осуществления : Пат. 2523622 Рос. Федерации : МКИ А61В17/56 / Цяо Г., Тишков Н. В., Гольдберг О. А., Лепехова С. А., Гуманенко В. В., Тихонов Е. В.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН. – № 2013113249/14 ; заявл. 25.03.2013 ; опубл. 20.07.2014, Бюл. № 20.

<sup>2</sup> Способ моделирования нарушенной посттравматической регенерации костей голени / Гуанда Цяо, Н. В. Тишков, С. А. Лепехова, О. А. Гольдберг [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 7. – С. 131–134.

Между отломками по нашим наблюдениям<sup>3</sup> в зоне дефекта при рентгенологическом исследовании выявляются тени регенерата в виде линий, тянущихся от концов отломков и периостально вокруг зоны дефекта, остеолитический резорбционный фронт концов отломков и остеопороз костей голени. После сопоставления отломков и компрессии на 14-е сутки выявляли волокнистую соединительную ткань, сформированную в зоне дефекта, которая после компрессии закрывала отломки с плотным примыканием к концу отломков и частичным входом в костномозговые каналы. Было установлено снижение плотности костной ткани по сравнению с плотностью костной ткани здоровых животных на 46 %. К 35-м суткам исследования снижалась плотность костной ткани. При морфологическом исследовании выявляли очаги коллагеновых волокон, расположенные в зоне энхондрального окостенения, являющиеся маркерами нарушения нормального процесса костеобразования. При этом площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта составила треть площади от всех видов тканей зоны дефекта, а площадь костной ткани – 2/3. Установлено снижение содержания кальция в тканях регенерата. На 50-е сутки эксперимента установлен несросшийся перелом, который характеризовался наличием поперечного дефекта между отломками до 0,1 см, уплотнением тканей на концах отломков с закрытием костномозгового канала. Более плотная ткань формировалась вокруг кортикального слоя кости. Ее плотность повышалась на 33 % по сравнению с предыдущим сроком и приближалась к плотности нормальной костной ткани. Менее плотная ткань формировалась между отломками в зоне дефекта. При морфологическом исследовании были выявлены полости, выстланные гиалиновым хрящом, с энхондральным окостенением и сохранением очагов коллагеновых волокон; при этом площадь соединительно-хрящевой ткани в зоне дефекта была выше предыдущего значения на 35-е сутки. Отмечалось отсутствие полостей в зоне дефекта на 35-е сутки и появление их на 50-е сутки. Площадь костной ткани была ниже предыдущего значения на 35-е сутки. При исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта установлены его пониженные значения.

---

<sup>3</sup> Характеристика изменений костной ткани в зоне дефекта в условиях нарушенной репаративной регенерации / Гуанда Цяо, О. А. Гольдберг, С. А. Лепехова, Н. В. Тишков и др. // Гений ортопедии. – 2014. – № 3. – С. 77–81.

Выявленные нами признаки ложного сустава соответствуют литературным данным [50, 55, 97].

Метод сцинтиграфического исследования широко используется для повышения эффективности диагностики различных заболеваний опорно-двигательного аппарата, оценки перфузионно–метаболических процессов и определения тактики лечения и определении прогноза [25]. Нами установлено повышение накопления радиофармпрепарата во второй фазе исследования, которое достигало максимальных значений на 35–е сутки эксперимента, увеличиваясь в 3,6 раза, а затем снижалось к 50–м суткам, сохраняясь повышенным в 2,2 раза. В третьей фазе показатель накопления повышался к 15–м суткам исследования, максимальным был на 35–е сутки исследования, далее отмечалось его снижение на 50–е сутки, но при этом показатель накопления сохранялся в 4 раза выше нормального значения. Повышенный показатель накопления радиофармпрепарата в фазе 2 и 3 в динамике всего исследования свидетельствовал об активности процессов воспаления и регенерации в зоне дефекта до 50–х суток.

Патогенетические механизмы, реализующие проявления патологической регенерации по нашим наблюдениям (см. глава 4) и данным других авторов, заключаются в снижении активности фагоцитов крови и тканевых макрофагов, что обуславливало уменьшение количества фагоцитирующих нейтрофилов, их поглощательной способности и повышение ЦИК в периферической крови, в связи с нарушением их элиминации тканевыми макрофагами [102]. Нами установлено, что патологическая регенерация костей голени с формированием ложного сустава сопровождается лейкоцитозом, который сохраняется до 50–х суток, с повышением количества сегментоядерных нейтрофилов и снижением лимфоцитов, что свидетельствует о поддерживаемом воспалительном процессе в зоне дефекта, который затрудняет нормальное течение регенерации костной ткани. На это указывает угнетение фагоцитоза, который сохраняется до 50–х суток. Необходимо отметить снижение  $HCT_{сп}$  и  $HCT_{инд}$  на 35–е сутки с плавным повышением к 50–м суткам. Выявленное нарушение элиминации ЦИК по срокам совпадало с угнетением фагоцитоза.

Установленные нами и отмеченные другими авторами [37] изменения выработки гормонов щитовидной железы могут приводить к угнетению тканевого дыхания.

Нами установлено угнетение выработки общего Т3 на протяжении всего исследования с максимальным понижением на 35-е сутки – в 2 раза по сравнению с нормой – и повышением уровня Т3<sub>св.</sub> в 1,5 раза относительно нормы. При оценке выработки общего Т4 и Т4<sub>св.</sub> было установлено угнетение их выработки с 1-х до 50-х суток исследования. Выявлено плавное повышение Т4<sub>св.</sub> на 50-е сутки. При патологической регенерации костей голени с формированием ложного сустава нами было выявлено значительное снижение Т3 общего и снижение периферической конверсии тиреоидных гормонов на 50-е сутки исследования.

Таким образом, по результатам исследования было установлено, что при отсроченной репозиции отломков развивается патологическая регенерация костной ткани, которая приводит к формированию ложного сустава в зоне дефекта к 50-м суткам исследования и характеризуется наличием полостей, стенки которых образованы гиалиновым хрящом, с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли и очагами коллагеновых волокон с участками полей губчатой структуры кости, снижением плотности тканей регенерата и содержания тканевого кальция.

Выявленные закономерности патогенеза формирования ложного сустава (см. главу 3) позволили нам выбрать необходимые биологически активные точки и технику воздействия на биологически активные точки.

Рядом авторов показано улучшение результатов репаративной регенерации костной ткани при стимуляции нервной системы [143, 154, 172, 192]. Из литературных данных известно, что воздействие на биологически активные точки вызывает умеренное раздражение чувствительных нервных клеток кожи, мышц, сосудов, способствует деятельности нервной системы, рефлекторно изменяет продукцию гормонов и биологически активных веществ, кровоснабжение, трофику, метаболизм, иммунный статус и функциональную деятельность органов [22, 115, 143, 154, 172, 192].

С учетом известных сведений о влиянии стимуляции биологически активных точек на регенерацию костной ткани был разработан способ предупреждения формирования ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации<sup>4</sup>, который включает в себя: стимуляцию репаративной регенерации, достигаемую воздействием на биологически активные точки в условиях стабильной фиксации отломков костей в биодинамическом положении; воздействие на биологически активные точки в определенной последовательности – BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3, CV12; в первые 7 дней воздействие на каждую биологически активную точку в режиме «опорожнение», а в следующие 14 суток – в режиме «восполнение»<sup>5</sup>.

Всем экспериментальным животным группы 2.2 было выполнено воздействие на биологически активные точки: в первые 7 дней воздействие на каждую биологически активную точку выполняли в режиме «опорожнение», а в следующие 14 суток – в режиме «восполнение» с использованием правила *бу-се*.

Таким образом, на основании выявленных патогенетических механизмов формирования патологической регенерации выбраны следующие биологически активные точки: BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3 – воздействие на которые, стимулирует регенерацию; BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3 – воздействие на которые оказывает обезболивающий эффект; BL18, BL19, ST36, CV12 – стимулирует иммунитет и жизнедеятельность организма. Использование режимов «опорожнение» и «восполнение» позволяет перераспределить энергию и, тем самым, устранить её дисбаланс в организме.

Для оценки звеньев саногенеза патологической регенерации костей голени с формированием ложного сустава при воздействии на биологически активные точки на первом этапе были проанализированы результаты рентгенологического, денсито-

<sup>4</sup> Способ предупреждения формирования ложного сустава при нарушении условий репаративной регенерации кости : пат. 2547384 Рос. Федерация МКИ А61Н39/08 / Цяо Г., Лепехова С. А., Гольдберг О. А., Верховина Т. К., Селиверстов П. В., Тишков Н. В., Цяо Л., Бубнов А. С. ; заявитель и патентообладатель. ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН. – № 2014109316/14; заявл. 11.03.2014 ; опубл. 10.04.2015, Бюл. № 10.

<sup>5</sup> Обоснование использования чжэнь-цзю терапии в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени для профилактики формирования ложных суставов / Г. Цяо, Г. В. Сидорова, Т. К. Верховина, Н. В. Тишков и др. // Гений ортопедии. – 2015, №4.- С.68-72.

метрического и морфологического исследований, оценено количественное содержание кальция в костной ткани зоны дефекта в динамике исследования.

Согласно разработанному способу предупреждения формирования ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации после выполнения компрессии и фиксации отломков в аппарате внешней фиксации на 14-е сутки нами с 15-х суток выполнялось воздействие на биологически активные точки по вышеописанной технике.

При анализе результатов рентгенологического и денситометрического исследований после компрессии значимых различий между показателями двух групп не выявлено ( $p_U = 0,9$ ).

При рентгенологическом исследовании на 35-е сутки эксперимента в обеих группах выявляли поперечный дефект между отломками костей голени до 0,1 см. Ось конечности сохранена. Отмечали уплотнения костной ткани в краевой зоне отломков и зоны уплотнения периостально вокруг зоны дефекта.

По данным трехмерной реконструкции рентгенограммы по плотности был выявлен поперечный дефект между отломками в обеих группах, однако в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки в зоне дефекта были обнаружены зоны плотности, приближенной к костной. Кроме того, выявлено повышение плотности на концах отломков до плотности кортикальной пластины с закрытием костномозгового канала в обеих группах.

При денситометрическом исследовании зоны дефекта у животных с воздействием на биологически активные точки выявляли существенно повышенную плотность костной ткани по сравнению с аналогичными показателями у животных группы 2.1, но более низкую по сравнению с нормальным показателем ( $p_U = 0,002$  и  $p_U = 0,005$  соответственно).

При гистологическом исследовании на 35-е сутки в группе 2.1 в зоне дефекта отмечали изменения в тканях, однотипные с группой 1.2 в первой серии экспериментов (см. главу 4). У животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки при гистологическом исследовании в зоне дефекта отмечали оча-

ги гиалинового хряща с хондробластами, формирующиеся островки губчатой структуры кости.

При морфометрической оценке соотношения тканей в зоне дефекта в группе 2.2 во второй серии экспериментов на 35-е сутки выявляли преобладание костной ткани. Данный показатель был существенно выше, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ), при этом доля хрящевой ткани составляла до 10 % от всех тканей, тогда как в группе 2.1 этот показатель был существенно выше, чем в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ), и доля хрящевой ткани составляла более  $\frac{1}{3}$  всех тканей. На 50-е сутки исследования внешняя фиксация у животных обеих групп стабильна, аппарат находится в режиме фиксации. Животные активны, аппетит не нарушен, при скакательных движениях опираются на оперированную конечность. При рентгенологическом исследовании на 50-е сутки у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки выявляли однородно сформированную и минерализованную костную мозоль. При этом в группе 2.1 выявляли изменения, однотипные с изменениями в группе 1.2 в первой серии экспериментов (см. главу 4), характерные для ложного сустава.

При визуальном анализе трехмерной реконструкции рентгенограммы по плотности костной ткани на 50-е сутки в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки выявляли отсутствие дефекта. Плотность костной мозоли соответствует плотности кортикальной пластине, присутствуют участки пониженной плотности в местах формирования костномозгового канала. В зоне, где на 35-е сутки выявляли регенерацию, сформировалась однородная и плотная костная мозоль с плотностью кортикальной пластины. В группе 2.1 выявляли поперечный дефект между отломками до 0,1 см. Плотности концов отломков соответствуют плотности кортикальной пластины с закрытием костномозгового канала. Вокруг дефекта выявлен регенерат костной плотности, что соответствует признакам сформированного ложного сустава.

При оценке результатов денситометрического исследования на 50-е сутки выявляли существенное повышение показателя в группе 2.2 по сравнению с результатами группы 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). Отмечается несущественное повышение показателя выше нормы, однако различий с нормой не выявлено ( $p_U = 0,3$ ).



При гистологическом исследовании на 50-е сутки в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки в зоне дефекта выявляли губчатую структуру костной ткани и небольшие островки хондроцитов. В группе с воздействием на биологически активные точки к 50-м суткам отмечена консолидация. Новообразованные костные балки регенерата в диафизарной части перелома утолщены, структура приближается к компактной костной ткани, срастается с кортикальной пластинкой диафиза с консолидацией перелома костей голени.

В группе 2.1 в зоне дефекта выявляли полости, стенки которых образованы гиалиновым хрящом с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли, очаги коллагеновых волокон поля губчатой структуры кости.

При морфометрической оценке состава тканей во второй серии экспериментов в группе 2.2 на 50-е сутки выявляли преобладание костной ткани. Данный показатель не имел существенных отличий от предыдущего на 35-е сутки; при сравнении с группой 2.1 показатель костной ткани был существенно выше ( $p_U = 0,005$ ), однако в группе 2.1 на 50-е сутки исследования выявляли наличие хрящевой ткани, значительно превышающее аналогичный показатель в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ), и появление полостей, тогда как в группе 2.2 полости выявлены не были.

При оценке количества кальция в тканях зоны регенерации в группе 2.2 в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки на 35-е сутки было выявлено существенное снижение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ). Существенных различий с группой 2.1 выявлено не было.

На 50-е сутки при исследовании содержания кальция в тканях зоны дефекта в группе 2.2 на 50-е сутки выявляли существенное повышение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ), предыдущим показателем на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ) и по сравнению с показателями группы 2.1 ( $p_U = 0,005$ ).

При исследовании количества тканевого кальция в зоне дефекта в динамике эксперимента было выявлено существенное снижение показателя на 35-е сутки в обеих группах, однако затем обнаружены разнонаправленные процессы: в группе

при воздействии на биологически активные точки к 50-м суткам – подъем показателя до значений выше нормы, тогда как в группе 2.1 – его снижение на протяжении всего исследования.

Таким образом, по результатам исследования было установлено, что при нарушении условий репаративной регенерации костной ткани с отсроченным сопоставлением отломков при воздействии на биологически активные точки установлен сросшийся перелом к 50-м суткам исследования, характеризующийся однородно сформированной и минерализованной костной мозолью.

На основании результатов сцинтиграфического исследования накопления радиофармпрепарата в тканях в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки было установлено повышение накопления радиофармпрепарата во второй фазе исследования к 15-м суткам. Такая закономерность сохранялась на 35-е сутки, на 50-е сутки выявляли снижение показателя в 1,6 раза, однако следует отметить, что показатель накопления сохранялся выше нормального значения ( $p_U = 0,005$ ), но был ниже аналогичного показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). В третьей фазе показатель накопления существенно повышался к 15-м суткам исследования ( $p_U = 0,0005$ ), максимальным был на 15-е сутки исследования, на 35-е и 50-е сутки, показатель снижался, однако оставался в 2,6 раза выше нормального значения, но был существенно ниже, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ). Выявленная закономерность свидетельствует о завершенности процессов репаративной регенерации и подтверждается снижением показателя накопления радиофармпрепарата.

Некоторые авторы отмечают, что при воздействии на биологически активные точки можно снизить активность воспалительного процесса [22, 132, 139, 144, 185].

Для оценки воспалительной реакции организма при воздействии на биологически активные точки проведен анализ количества лейкоцитов и форменных элементов венозной крови. При воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени у животных группы 2.2 выявляли лейкоцитоз на 14-е сутки исследования (уровень лейкоцитов был существенно выше нормального значения;  $p_U = 0,004$ ); к 35-м суткам значе-

ние показателя снижалось, при этом количество лейкоцитов существенно уменьшалось по сравнению с таковым на 14-е сутки ( $p_w = 0,02$ ), однако показатель был выше нормальных значений ( $p_U = 0,005$ ) и аналогичного показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). На 50-е сутки отмечалось существенное снижение количества лейкоцитов до нормальных показателей ( $p_U = 0,1$ ), но при сравнении с группой 2.1 показатель в группе 2.2 был существенно ниже ( $p_U = 0,005$ ).

Относительная концентрация сегментоядерных лейкоцитов в группе 2.2 существенно возрастала на 14-е сутки после операции по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам их концентрация существенно снизилась ( $p_w = 0,02$ ) и была существенно ниже нормы ( $p_U = 0,004$ ). На 50-е сутки показатель сегментоядерных лейкоцитов повышался и не имел существенных отличий от нормы ( $p_U = 0,5$ ), при этом он был существенно выше, чем на 35-е сутки, но значимо ниже показателя в группе 2.1 ( $p_w = 0,02$  и  $p_U = 0,04$  соответственно).

Содержание эозинофилов в группе 2.2, по сравнению с нормальным значением и в динамике исследования, а также по сравнению с группой 2.1 отличий не выявлено ( $p_{U, w} \geq 0,08$ ). Однако в группе 2.1 отмечали существенное повышение показателя ( $p_w = 0,02$ ) на 14-е сутки, при дальнейшем исследовании существенных отличий от нормальных значений выявлено не было ( $p_U \geq 0,3$ ;  $p_{U, w} \geq 0,04$ ).

При оценке процентного содержания моноцитов в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки у животных группы 2.2 на 14-е сутки исследования выявляли существенное снижение показателя, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 35-м суткам исследования выявляли существенное повышение показателя по сравнению с предыдущим показателем ( $p_w = 0,02$ ) и существенное превышение нормы ( $p_U = 0,006$ ). На 50-е сутки исследования показатель моноцитов в группе 2.2 существенно понижался ( $p_w = 0,02$ ) и не имел существенных различий с нормальными значениями ( $p_U = 0,5$ ). Необходимо отметить, что в группе 2.1 показатель был существенно пониженным до 35-х суток по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ), при этом не имел существенных различий между 14-ми и 35-ми сутками ( $p_w \geq 0,05$ ). К 50-м суткам

показатель существенно повышался ( $p_w = 0,02$ ) и был выше нормальных значений ( $p_U = 0,004$ ).

При оценке содержания лимфоцитов у животных группы 2.2 в условиях нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки на 14-е сутки исследования было выявлено существенное снижение показателя по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ), при сравнении с группой 2.1 существенных различий не выявлено. К 35-м суткам исследования показатель повысился до нормальных значений ( $p_U = 0,2$ ) и не имел существенных различий с показателем группы 2.1. На 50-е сутки процентное содержание лимфоцитов в группе 2.2 снижалось, при сравнении с нормальным и предыдущим показателями существенных различий не выявлено ( $p_U = 0,8$  и  $p_w = 0,4$  соответственно), а при сравнении с аналогичным показателем в группе 2.1 он был существенно выше ( $p_U = 0,004$ ). Отметим, что показатель в группе 2.1 был существенно ниже по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ).

Таким образом, нами установлено, что нарушенная репаративная регенерация костей голени при воздействии на биологически активные точки сопровождается ограничением воспалительной реакции, что проявляется нормализацией к 50-м суткам показателей количества лейкоцитов с нормализацией сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов. Отмечается повышение количества моноцитов на 35-е сутки с нормализацией к 50-м суткам.

Далее нами были оценены некоторые показатели неспецифической резистентности организма при нарушенной репаративной регенерации при воздействии на биологически активные точки. Количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (фагоцитарный индекс), у животных группы 2.2 на 14-е сутки значительно снижалось по сравнению с нормой ( $p_U = 0,004$ ). На 35-е сутки исследования ФИ повышался и был существенно выше предыдущего показателя ( $p_w = 0,02$ ), но не имел различий с нормой ( $p_U = 0,9$ ). Выявленная тенденция сохранялась на 50-е сутки исследования, показатель не имел существенных различий с предыдущим показателем на 35-е сутки и с нормой ( $p_w = 0,4$  и  $p_U = 0,5$  соответственно). В группе 2.1 показатель ФИ был существенно ниже на 14-е сутки по сравнению с нор-

мой, и тенденция сохранялась до 35-х суток исследования ( $p_U = 0,04$  и  $p_U = 0,04$  соответственно). К 50-м суткам исследования показатель существенно возрастал по сравнению с 14-ми и 35-ми сутками ( $p_W = 0,02$  и  $p_W = 0,02$ ), приближаясь к нормальному значению ( $p_U = 0,04$ ).

Поглотительная способность фагоцитов (фагоцитарное число) у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени на 14-е сутки была существенно ниже нормальных показателей ( $p_U = 0,004$ ) и не имела существенных отличий от таковой в группе 2.1. Этот показатель существенно повышался к 35-м суткам по сравнению с предыдущим периодом ( $p_W = 0,02$ ) и не отличался от контрольной группы ( $p_U = 0,1$ ). К 50-м суткам фагоцитарное число также не отличалось от нормы ( $p_U = 0,9$ ). Существенных различий с аналогичным показателем в группе 2.1 не выявлено.

При оценке  $HCT_{сп.}$  в группе 2.2 с воздействием на биологически активные точки на 14-е сутки показатель повышался, но оставался в пределах нормы и не отличался от показателя в группе 2.1. К 35-м суткам выявляли существенное повышение показателя в группе 2.2 по сравнению с нормой и предыдущим показателем ( $p_U = 0,004$  и  $p_W = 0,02$  соответственно). Выявленная тенденция сохранялась до 50-х суток исследования, в этот срок исследования было выявлено, что показатель был существенно выше нормального значения и не имел существенных различий по сравнению с 35-ми сутками ( $p_U = 0,1$ ;  $p_W = 0,6$ ).

При изучении  $HCT_{инд.}$  было установлено, что на 14-е сутки показатель в обеих группах не имел отличий от нормального, к 35-м суткам выявляли существенное повышение показателя в группе 2.2 по сравнению с нормой, предыдущим значением и показателем в группе 2.1 ( $p_U = 0,006$ ,  $p_W = 0,02$  и  $p_U = 0,003$  соответственно). Далее на 50-е сутки показатель понижался, но продолжал оставаться существенно выше нормального значения ( $p_U = 0,006$ ), не имел отличий от предыдущего показателя на 35-е сутки ( $p_W = 0,3$ ) и был несущественно ниже показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,05$ ).

При оценке динамики элиминации ЦИК при патологической регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки на 14-е сутки исследования выявляли повышение содержания ЦИК в 2,5 раза по сравнению с нормальным показателем ( $p_U = 0,004$ ). Существенных различий в группах не выявлено. На 35-е сутки показатель несущественно понижался по сравнению с предыдущим показателем, имел тенденцию к различию с нормой ( $p_U = 0,05$ ) по сравнению с аналогичным показателем в группе 2.1, был существенно ниже ( $p_U = 0,02$ ). На 50-е сутки уровень ЦИК в группе 2.2 существенно снижался до нормальных значений ( $p_U = 0,6$ ) и был существенно ниже, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ).

Таким образом, нами установлено, что влияние на процессы фагоцитоза является одним из звеньев саногенеза при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени. Это проявляется повышением показателей фагоцитоза на 35-е сутки, тогда как в группе 2.1 в этот срок выявляли угнетение фагоцитоза. Отметим также повышение НСТ<sub>сп.</sub> и НСТ<sub>инд.</sub> на 35-е сутки с плавным снижением их к 50-м суткам.

При воздействии на биологически активные точки происходит увеличение процента нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, увеличение их поглотительной способности по сравнению с некорригированным течением репаративной регенерации. Воздействие на биологически активные точки способствует сохранению кислородзависимого механизма биоцидности фагоцитов и стимулирует элиминацию циркулирующих иммунных комплексов фагоцитами.

Некоторые авторы отмечают связь между изменениями метаболических процессов репаративной регенерации и уровнем гормонов щитовидной железы [37, 87, 124].

На следующем этапе исследования была проведена оценка уровня гормонов щитовидной железы как одного из показателей активности ферментных систем тканевого дыхания и процессов перекисного окисления в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени при воздействии на биологически активные точки.

При оценке общего ТЗ у животных группы 2.2 при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования с максимальным снижением на 14-е сутки по сравнению с 1-ми сутками ( $p_W = 0,02$ ), что было существенно ниже нормального значения ( $p_U = 0,01$ ). С 35-х суток отмечали незначительный рост показателя по сравнению с 14-ми сутками ( $p_W = 0,7$ ), тогда как в группе 2.1 этот показатель существенно снижался, по сравнению с группой 2.2 ( $p_U = 0,004$ ) и нормой ( $p_U = 0,004$ ). К 50-м суткам показатель общего ТЗ в группе 2.2 существенно повысился и достигал нормального значения ( $p_W = 0,02$ ;  $p_U = 0,7$ ), при этом показатель в группе 2.1 существенно повышался по сравнению с предыдущим ( $p_W = 0,02$ ), но оставался существенно ниже, чем таковой в группе 2.2 ( $p_U = 0,004$ ) и в норме ( $p_U = 0,004$ ).

При оценке ТЗ<sub>св.</sub> у животных в группе 2.2 при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования ( $p_U = 0,004$ ) с подъемом до нормальных значений на 14-е сутки по сравнению с 1-ми сутками ( $p_W = 0,02$ ). Выявленная закономерность сохранялась на всем протяжении исследования ( $p_U \geq 0,05$ ), тогда как в группе 2.1 с 35-х суток исследования показатель существенно возрастал ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно выше нормы ( $p_U = 0,004$ ). На 50-е сутки отмечалось снижение показателя в группе 2.2 по сравнению с 35-ми сутками ( $p_W = 0,02$ ), однако он сохранялся существенно повышенным по сравнению с нормальными значениями ( $p_U = 0,01$ ).

При оценке общего Т4 у животных в группе 2.2 во второй серии экспериментов при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени в динамике исследования было выявлено существенное снижение показателя с первых дней экспериментального исследования по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ). На 15-е и 35-е сутки эта закономерность сохранялась ( $p_U = 0,005$ ), при этом на 35-е сутки показатель в группе 2.2

был существенно выше, чем в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ); на 50-е сутки он существенно повышался по сравнению с предыдущими показателями ( $p_W < 0,02$ ), с нормой ( $p_U = 0,02$ ), и с показателем в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ). В группе 2.1 значение  $T_4$  оставалось существенно пониженным по сравнению с нормой ( $p_U \leq 0,05$ ), на всем протяжении исследования.

При анализе  $T_{4_{св.}}$  у животных в группе 2.2 в динамике исследования нами было выявлено существенное снижение показателя с первых суток исследования, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ) с существенным повышением показателя на 35-е сутки, по сравнению с аналогичным показателем на 15-е сутки ( $p_W = 0,02$ ). Кроме того, он был существенно выше показателя в группе 2.1 ( $p_U = 0,004$ ) и при этом находился в пределах нормы ( $p_U = 0,2$ ). На 50-е сутки исследования показатель  $T_{4_{св.}}$  существенно повышался по сравнению с предыдущим на 35-е сутки ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно выше нормы ( $p_U = 0,02$ ). При этом значение  $T_{4_{св.}}$  было существенно выше такового по сравнению с группой 2.1 ( $p_U = 0,004$ ).

При оценке коэффициента  $T_4 / T_3$  у животных в группе 2.2 было выявлено несущественное повышение показателя по сравнению с нормой, на 1-е и 15-е сутки. На 35-е сутки отмечали существенное понижение коэффициента, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ), тогда как в группе 2.1 показатель существенно повышался и был значимо выше нормы ( $p_U = 0,005$ ) и показателя в группе 2.2 ( $p_U = 0,008$ ). На 50-е сутки в группе 2.2  $T_4 / T_3$  существенно повышался по сравнению с предыдущим ( $p_W = 0,02$ ) и был существенно выше нормы ( $p_U = 0,01$ ), тогда как в группе 2.1 этот показатель существенно снижался, по сравнению с предыдущим ( $p_W = 0,02$ ), был существенно ниже показателя в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ) и оставался в пределах нормы ( $p_U = 0,8$ ).

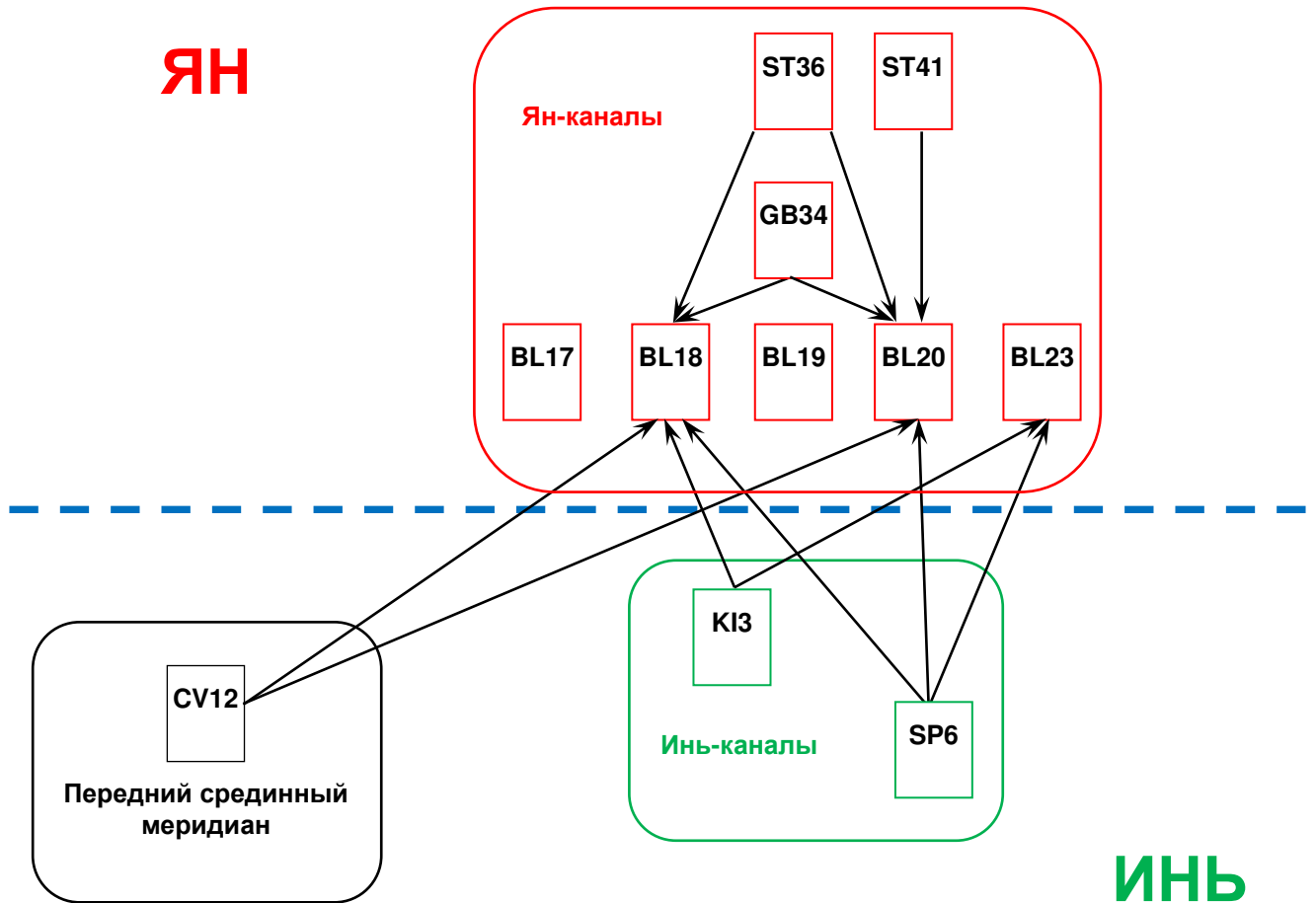
Индекс периферической конверсии у животных группы 2.2 в динамике отмечался снижением к 15-м суткам исследования. К 35-м суткам показатель существенно повышался по сравнению с предыдущим показателем ( $p_W = 0,02$ ) и находился в пределах нормы ( $p_U = 0,8$ ), будучи при этом существенно выше, чем показатель в группе 2.1 ( $p_U = 0,005$ ). На 50-е сутки исследования показатель оставался в пределах нормы и незначительно отличался ( $p_U = 0,8$ ) от предыдущего показате-



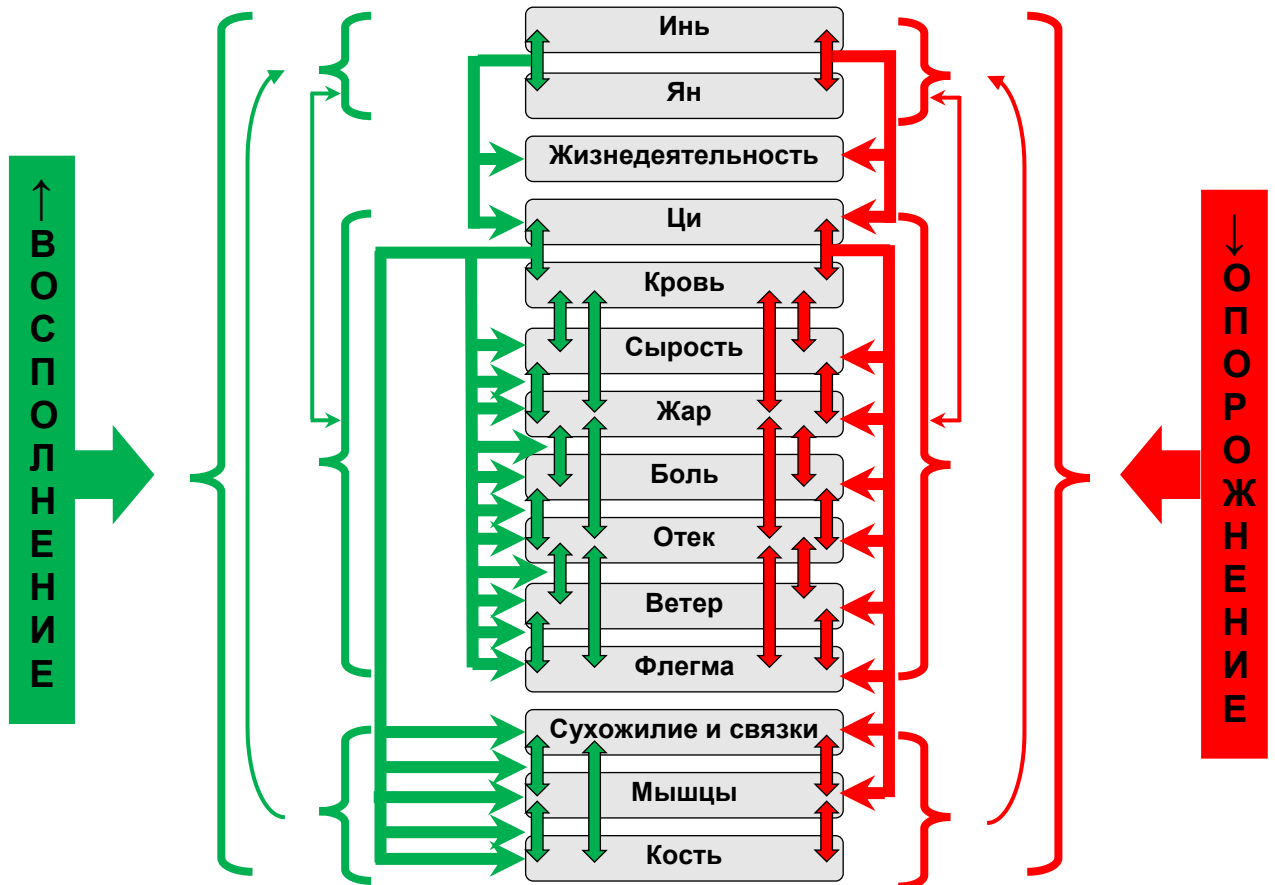
ля на 35-е сутки ( $p_w = 0,1$ ). Показатель в группе 2.1 при этом существенно повышался, по сравнению с нормой ( $p_U = 0,005$ ), но был существенно ниже, чем в группе 2.2 ( $p_U = 0,005$ ).

Нами установлено, что одним из звеньев саногенеза патологической регенерации при воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени является влияние на выработку гормонов щитовидной железой, что проявляется нормализацией показателей общего Т3, Т3<sub>св.</sub>, общего Т4 и Т4<sub>св.</sub> на 50-е сутки по сравнению с прогрессирующими расстройствами, выявленными в группе 2.1.

Нами разработана схема совместного влияния на биологически активные точки через меридианы и каналы и схема режимов опосредованного воздействия на биологически активные точки в режимах «восполнение» и «опорожнение» с воздействием на органы и системы, представленные на рисунках 6.3 и 6.4.



**Рисунок 6.3** – Схема совместного влияния на биологически активные точки через меридианы и каналы, для создания равновесия



**Рисунок 6.4** – Схема режимов опосредованного воздействия на биологически активные точки в режимах «восполнение» и «опорожнение» с воздействием на органы и системы

Созданная модель патологической регенерации при переломе костей голени с использованием оригинального аппарата внешней фиксации сопровождается формированием ложного сустава в зоне дефекта к 50-м суткам исследования, характеризующегося наличием полостей, стенки которых образованы гиалиновым хрящом, с энхондральным окостенением подлежащей губчатой кости костной мозоли и очагами коллагеновых волокон с участками полей губчатой структуры кости.

Разработанный нами способ профилактики патологической регенерации с формированием ложного сустава в условиях нарушенной репаративной регенерации при отсроченном сопоставлении отломков со стимуляцией выбранных нами биологически активных точек в режимах «опорожнение» и «восполнение» является эффективным методом и способствует сращению дефекта к 50-м суткам.

Выявлены факторы, дискриминирующие группы на 35-е сутки исследования: количество лейкоцитов, уровень Т4, количество волокнистой соединительной ткани, показатель накопления радиофармпрепарата в третьей фазе сцинтиграфии. При этом канонический анализ значений показал, что чем больше показатель лейкоцитов, гормонов Т4 и чем меньше показатель накопления радиофармпрепарата в третьей фазе сцинтиграфии, тем выше вероятность того, что животное относится к группе 2.2, а вероятность того, что животное относится к группе 2.1, отсутствует.

При дискриминантном анализе канонических значений у животных на 50-е сутки исследования выявленной закономерностью является 100%-е разделение групп по всем показателям на 26 единиц. При этом указаны факторы, дискриминирующие группы: уровень Т4, количество ЦИК и уровень сосудистого накопления радиофармпрепарата во второй фазе сцинтиграфии. Канонический анализ значений показал, что чем больше показатель Т4 и чем меньше уровень ЦИК, тем выше вероятность того, что животное относится к группе 2.2, а вероятность того, что животное относится к группе 2.1, отсутствует.

При воздействии на биологически активные точки в условиях нарушенной репаративной регенерации костей голени выявленными звеньями саногенеза патологической регенерации являются: на 35-е сутки исследования – снижение показателей накопления радиофармпрепарата во второй фазе на 53,6 % и в третьей фазе – на 32,4 %, повышение количества тканевого кальция на 4,7 %, плотности костной ткани в 2 раза, преобладание костной ткани в 1,8 раза, уменьшение хрящевой ткани в 3,5 раза, увеличение количества лейкоцитов в 1,7 раза, снижение сегментоядерных нейтрофилов в 1,7 раза, увеличение эозинофилов на 22 %, моноцитов – в 3,3 раза, лимфоцитов – на 1,6 %, повышение фагоцитарного индекса на 24 %, фагоцитарного числа – на 27 %, НСТ<sub>сп.</sub> – в 5 раз, НСТ<sub>инд.</sub> – в 10 раз, снижение количества ЦИК в 1,5 раза, увеличение общего Т3 в 1,9 раза, общего Т4 на 7,8 %, Т4<sub>св.</sub> на 23 %, индекса периферической конверсии в 1,9 раза и уменьшение Т3<sub>св.</sub> на 56 % и соотношения Т4 / Т3 в 2 раза; на 50-е сутки исследования – снижение показателей накопления радиофармпрепарата во второй фазе на 53,2 % и в

третьей фазе – на 40 %, повышение количества тканевого кальция на 28,5 % и плотности костной ткани в 1,5 раза, преобладание костной ткани в 2,2 раза и костномозгового вещества в 2 раза, уменьшение хрящевой ткани в 80 раз и отсутствие полостей и волокнистой соединительной ткани, нормализация количества лейкоцитов (показатель, по сравнению с контролем, ниже в 1,6 раза), уменьшение количества сегментоядерных нейтрофилов в 1,5 раза и моноцитов в 1,9 раза, повышение эозинофилов на 22 % и моноцитов – на 49 % по сравнению с группой 2.1, где отмечали прогрессирующие расстройства, нормализация показателей НСТ<sub>сп.</sub> и количества ЦИК, нормализация показателей общего Т3, Т3<sub>св.</sub>, общего Т4 и Т4<sub>св.</sub>, увеличение общего Т3 в 1,25 раза, общего Т4 – на 27 %, Т4<sub>св.</sub> – на 25 %, соотношения Т4 / Т3 в 1,2 раза, индекса периферической конверсии в 1,3 раза и уменьшением Т3<sub>св.</sub> в 5,4 раза, что свидетельствует о восстановлении целостности костной ткани и минерализации регенерата, в котором преобладает дифференцированная костная ткань с элементами структуризации и образованием костномозгового пространства, а также об ограничении воспалительной реакции, сохранении кислородзависимого механизма биоцидности фагоцитов и стимуляции выведения циркулирующих иммунных комплексов фагоцитами к 50-м суткам.

В качестве одного из механизмов патогенеза при создании условий нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков, приводящего к формированию ложного сустава, при ранговом корреляционном тесте внутри функциональной системы выявлено наличие большого количества связей (22) между показателями периферической крови и показателями регенерации на 50-е сутки, что свидетельствует о нестабильности образовавшейся функциональной системы без детерминации с продолжением патологического процесса.

Воздействие на биологически активные точки при создании условий нарушенной репаративной регенерации с отсроченным сопоставлением отломков предотвращает формирование ложного сустава с консолидацией перелома. При ранговом корреляционном тесте внутри функциональной системы выявлено наличие небольшого количества связей (8) между показателями периферической

крови и показателями регенерации на 50-е сутки, что свидетельствует о формировании жесткой детерминированной функциональной системы и, как следствие, о завершенности патологического процесса.

На основании выявленных звеньев патогенеза формирования ложного сустава при нарушенных условиях репаративной регенерации нами предложен патогенетически обоснованный способ профилактики патологической регенерации воздействием на биологически активные точки в оригинальной подборке в режимах «опорожнение» и «восполнение» с использованием правила *бу-се*.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная модель патологической регенерации при переломе костей голени с отсроченным сопоставлением отломков на 14-е сутки и фиксацией в оригинальном аппарате внешней фиксации позволяет формировать ложный сустав к 50-м суткам в эксперименте; воспроизводимость модели составила 100 %.

2. Развитие патологической регенерации с формированием ложного сустава сопровождалось хроническим воспалением в зоне дефекта, лейкоцитозом на 38% ( $p=0,05$ ), снижением фагоцитоза на 20 % ( $p=0,04$ ), уменьшением выработки гормонов щитовидной железы на 17–20 % ( $p<0,05$ ), увеличением накопления радиофармпрепарата в зоне перелома в 2–4 раза.

3. Отмеченные нарушения приводили к грубым тканевым изменениям, которые к 50-м суткам наблюдения характеризовались снижением плотности костной ткани в зоне дефекта на 46 % ( $p=0,005$ ), тканевого кальция – на 17 % ( $p=0,004$ ), преобладанием соединительно-хрящевой ткани (48 %) с формированием полостей со стенкой из гиалинового хряща, увеличением показателей НСТ<sub>инд</sub> в 3 раза и ЦИК в 3,5 раза. При этом было выявлено наличие большого количества связей (22) между показателями периферической крови и показателями регенерации на 50-е сутки, что свидетельствует о нестабильности образовавшейся функциональной системы без детерминации и незавершенности патологического процесса.

4. Активация биологически активных точек при переломе костей голени в условиях нарушенной репаративной регенерации предотвращало формирование ложного сустава к 50-м суткам исследования. Эквивалентом эффективности установлен сросшийся перелом на 50-е сутки исследования, который характеризовался однородно сформированной и минерализованной костной мозолью с плотностью, соответствующей плотности кортикальной пластины. Выявлено повышение площади костной ткани ( $p = 0,005$ ), уменьшение хрящевой ткани ( $p = 0,005$ ), от-

сутствие полостей, повышение тканевого кальция с максимальным увеличением на 50-е сутки по сравнению с группой 2.1 ( $p = 0,005$ ).

5. Воздействие на биологически активные точки приводило к стимуляции иммунологических показателей 1-го уровня на 35-е сутки, ограничению воспалительной реакции с нормализацией показателей периферической крови, неспецифической резистентности, общего ТЗ и ТЗсв., Т4 и Т4св. ( $p < 0,05$ ) к 50-м суткам наблюдения. При этом на 50-е сутки эксперимента существенно снижалось количество корреляционных связей (8) между показателями периферической крови и показателями регенерации, что свидетельствует о формировании жесткой детерминированной функциональной системы и завершенности патологического процесса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для моделирования ложного сустава у кроликов необходимо использовать аппарат внешней фиксации, в котором каждая база выполнена в виде сектора, равного  $\frac{3}{4}$  кольца, что позволяет решить задачу по отведению элементов аппарата внешней фиксации на 1 см от поверхности конечности и обеспечить движение конечности в полном объеме,

2. Для монтажа аппарата внешней фиксации в оригинальной компоновке следует к проксимальной базе отнести базы II и IV уровней, к дистальной – V и VII уровни. Сектора II, IV и V уровней расположены один под другим, а сектор VII уровня развернут в горизонтальной плоскости на  $180^\circ$  по отношению к секторам II, IV и V уровней, что обеспечивает возможность проведения спиц в условиях анатомического изгиба костей голени кролика и фиксации на VII уровне аппарата. Данный прием позволяет обеспечивать движение в скакательном суставе.

3. Для жесткой фиксации отломков в разведенном положении необходимо соединять II и IV, IV и V, V и VII уровни по два резьбовых фиксирующих стержня и один фиксирующий стержень соединяет II уровень с IV и с V уровнями. Также на каждой базе установлено по 2 пары болтовых спицефиксаторов. Указанные особенности позволяют жестко фиксировать отломки в разведенном положении.

4. Монтаж аппарата необходимо выполнять по схеме согласно унифицированному обозначению чрескостного остеосинтеза:

$$\frac{\text{II } 2-8, 4-10}{\frac{3}{4}45} \quad \frac{\text{IV } 2-8, 4-10}{\frac{3}{4}45} \quad \frac{\text{V } 2-8, 4-10}{\frac{3}{4}45} \quad \frac{\text{VII } 2-8, 4-10}{\frac{3}{4}45}.$$

5. Для воспроизведения модели ложного сустава необходимо выдерживать отломки костей голени кролика в разведенном на 1 см положении в течение 14 дней.

6. Компрессию необходимо выполнять через 14 суток до полного сопротивления с контролем по результатам рентгенологического исследования.



7. Стимуляцию биологически активных точек в условиях нарушенной репаративной регенерации при переломе костей голени необходимо проводить в течение первых 7 дней после сопоставления и фиксации отломков в режиме «опорожнение», затем в течение 14 дней – в режиме «восполнение».

8. Воздействие на биологически активные точки нужно осуществлять в следующей последовательности: BL17, BL18, BL19, BL20, BL23, GB34, ST36, ST41, SP6, K3, CV12 с соблюдением правила *бу-се*.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ	– аппарат внешней фиксации
АКТГ	– адренкортикотропный гормон
БАТ	– биологически активные точки
ИЛ	– интерлейкин
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФР	– инсулиноподобный фактор роста
КВЧ	– крайне высокая частота
НК	– натуральный киллер
НСТ <sub>инд</sub>	– тест индуцированного восстановления нитросинего тетразолия
НСТ <sub>сп</sub>	– тест спонтанного восстановления нитросинего тетразолия
ОАК	– общий анализ крови
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
УВЧ	– ультравысокая частота
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФЧ	– фагоцитарное число
ЦИК	– циркулирующий иммунный комплекс
МАРК	– митоген-активируемая протеинкиназа (англ. <i>mitogen-activated protein kinase</i> )
ОРГ	– остеопротегерин
p38	– митоген-активируемая протеинкиназа класса p38
PI3K	– фосфоинозитид-3-киназа
RANK	– рецептор активатора фактора транскрипции каппа Б (англ. <i>receptor activator of nuclear factor kappa-B</i> )
RANKL	– лиганд рецептора активатора фактора транскрипции каппа Б (англ. <i>receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i> )
T3	– трийодтиронин
T3 <sub>св.</sub>	– трийодтиронин свободный
T4	– тироксин
T4 <sub>св.</sub>	– тироксин свободный
Th1	– Т-хелперы 1
Th2	– Т-хелперы 2
TNF- $\alpha$	– фактор некроза опухоли-альфа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аврунин, А. С. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, И. Д. Иоффе // Морфология. – 2001. – № 6. – С. 7–12.
2. Аврунин, А. С. Критический анализ теории механостата. Часть 2. Стабильность механо-метаболической среды скелета и гомеостатических параметров кальция организма / А. С. Аврунин, Л. К. Паршин, Б. Е. Мельников // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1. – С. 127–137.
3. Автандилов, Г. Г. Системный стереометрический анализ ультраструктур клеток / Г. Г. Автандилов, В. П. Невзоров, О. Ф. Невзоров. – М.: Медицина, 1984. – 168 с.
4. Агасян, В. А. Механизмы формирования стрессорного иммунодефицита при переломах нижней челюсти и методы их коррекции: дис. ... канд. мед. наук / Агасян Владимир Альбертович. – М., 2012. – 116 с.
5. Азимов, М. Ж. Способ хирургического лечения несросшихся переломов и ложных суставов костей верхних конечностей / М.Ж. Азимов, Н.Т. Абдулхаков, А.М. Рахимов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 3 (592). – С. 64–65.
6. Азимов, М. Ж. Хирургические методы лечения ложных суставов костей предплечья / М.Ж. Азимов, Н.Т. Абдулхаков, А.М. Рахимов // Врач-аспирант. – 2013. – Т.57, № 22. – С. 245–249.
7. Балаян, В. Д. Лечение ложных суставов длинных костей конечностей с использованием стимуляции костеобразования в условиях стабильной фиксации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Балаян Вардан Дживанширович. – Саратов, 2011. – 25 с.
8. Бащинский, С. Е. Как следует представлять данные рандомизированных контролируемых исследований / С. Е. Бащинский // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – № 1. – С. 7–11.

9. Белов, А. Д. Общая ветеринарная хирургия / А. Д. Белов, Б. А. Башкиров, М. В. Плахотин. – М.: Агропромиздат, 1990. – 592 с.

10. Белоярцев, Ф. Ф. Динамика биоэлектрической активности мозга во время электроиглокалывания / Ф. Ф. Белоярцев // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1990. – Т. 33, № 2. – С. 14–16.

11. Бердюгина, О. В. Иммунологические критерии прогнозирования замедленной консолидации костной ткани / О. В. Бердюгина, К. А. Бердюгин // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 2 (52). – С. 59–66.

12. Бобров, И. А. Методология традиционной акупунктуры в свете современной теории функциональных систем (сообщение 1) / И. А. Бобров, Ю. В. Готовский, К. Н. Мхитарян // Современные реабилитационные технологии. – 2012. – № 1. – С. 77–90.

13. Боровиков, В. П. STATISTICA – статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М.: Филинь, 1997. – 608 с.

14. Бубнов, А. С. Моделирование аппаратов внешней фиксации для чрескостного остеосинтеза костей предплечья // А. С. Бубнов, М. Э. Пусева, А. Н. Рудаков // Вестник Иркутского государственного технического университета. – 2013. – № 7 (78). – С. 234–240.

15. Василенко, А. М. Концепция интегрального регуляторного континуума – основа современной теории рефлексотерапии / А. М. Василенко // Современные реабилитационные технологии. – 2012. – № 1. – С. 91–96.

16. Василенко, А. М. Нейроэндокриноиммунология боли и рефлексотерапия / А. М. Василенко // Рефлексотерапия. – 2004. – № 1 (8). – С. 7–18.

17. Вейн, А. М. Память человека / А. М. Вейн, Б. И. Каменецкая. – М.: Наука, 1973. – 208 с.

18. Виноградова, Т. П. Регенерация и пересадка костей / Т. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева. – М.: Медгиз, 1974. – 247 с.

19. Влияние блокаторов p38 и JNK MAP-киназа на репаративный процесс и экспрессию гладкомышечного альфа-катина в поперечнополосатой мускулатуре

при повреждении / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин, Г. Б. Гранина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (1). – С. 295–297.

20. Вогралик, В. Г. Иглорефлексотерапия (Пунктационная рефлексотерапия) / В. Г. Вогралик, М. В. Вогралик. – Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1978. – 296 с.

21. Гаваа, Лувсан. Действие иглоукалывания на функциональное состояние центрального и периферического отделов нервной системы / Лувсан Гаваа // Актуальные вопросы зоологии и физиологии. – Улан-Удэ, 1972. – № 1. – С. 66–73.

22. Гаваа, Лувсан. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии / Лувсан Гаваа. – 3-е изд., перераб. – М.: Наука, 1992. – 576 с.

23. Гайдуков, В.М. Ложные суставы / В. М. Гайдуков. – СПб.: Наука, 1995. – 204 с.

24. Гайдуков, В. М. Ложные суставы костей. Этиопатогенез, диагностика, лечение / В. М. Гайдуков. – СПб., 1998. – 105 с.

25. Гаркавенко, Ю. Е. Комплексный мониторинг процессов остеогенеза дистракционного регенерата у детей с последствиями гематогенного остеомиелита при удлинении нижних конечностей / Ю. Е. Гаркавенко, О. М. Янакова, А. Н. Бергалиев // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 1 (59). – С. 106–111.

26. Генетический полиморфизм цитокинов / В. Н. Цыган, А. М. Иванов, Т. А. Камилова [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 2. – С. 211–219.

27. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

28. Голка, Г. Г. Особенности хирургического лечения при нарушении репаративного остеогенеза эпифизарной и метадиафизарной зон дистального отдела бедренной и проксимального большеберцовой костей (обзор литературы) / Г. Г. Голка, А. И. Белостоцкий, О. Г. Фадеев // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 1. – С. 113–121.

29. Горидова, Л. Д. Применение аппаратов внешней фиксации при лечении диафизарных переломов костей голени и их последствий / Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Травма. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 64–71.

30. Государственная фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.

31. Губин, А. В. Парадигма Илизарова / А. В. Губин, Д. Ю. Борзунов // Генный ортопедии. – 2012. – № 4. – С. 5–9.

32. Гусейнов, А.Г. Комплексное лечение диафизарных переломов и ложных суставов длинных костей нижних конечностей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Гусейнов Асадула Гусейнович. – Махачкала, 2006. – 32 с.

33. Гусейнов, А. Г. Чрескостный остеосинтез методом Илизарова: сравнительная характеристика, техника, применения, возможности, перспективы и пути дальнейшего развития: учеб. пособие / А. Г. Гусейнов, А.–К. Г. Гусейнов // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 9. – С. 10–12.

34. Гюльназарова, С. В. Современные методы лечения ложных суставов (обзор) / С. В. Гюльназарова // Травматология и ортопедия России. – 2000. – № 1. – С. 78–83.

35. Давыдов, С. О. Коррекция репаративной регенерации костной ткани: Экспериментально-клиническое исследование : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Давыдов Сергей Олегович. – Иркутск, 1990. – 26 с.

36. Дедух, Н. В. Регенерация кости: достижения и перспективы / Н. В. Дедух, С. В. Малышкина // Травма. – Т. 7, № 2. – 2006. – С. 212–217.

37. Динамика гормонов щитовидной железы при выполнении модели стандартного перелома у кроликов / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин, Н. П. Якунина, [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2–2 (90). – С. 161–166.

38. Динамика минерализации большеберцовой кости по шкале Хаунсфилда при лечении ложных суставов методом чрескостного компрессионного остеосинтеза с использованием биологической стимуляции регенерации / Ю. А. Барабаш, Н. В. Тишков, А. П. Барабаш, В. Д. Балаян [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Ч. 1., № 4 – С. 20–23.

39. Еманов, А. А. Репаративная регенерация костной ткани при лечении переломов костей предплечья у собак методом чрескостного остеосинтеза в условиях ургентной и отсроченной репозиций отломков / А. А. Еманов, Е. Н. Горбач, В. И. Шевцов // Ветеринарная патология. – 2009. – № 3. – С. 84–88.

40. Зубов, Д. А. Цитокиновая регуляция репаративной регенерации костной ткани культивированными мезенхимальными стволовыми клетками / Д. А. Зубов, В. М. Оксимец // Травма. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 145–153.

41. Изменение содержания в крови кроликов метаболитов костной ткани после воздействия на нее низкочастотным ультразвуком / С. В. Ивашенко, В. С. Улащик, И. В. Семак [и др.] // Медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 64–67.

42. Илизаров, Г. А. Особенности репаративной регенерации при чрескостном компрессионно-дистракционном остеосинтезе / Г. А. Илизаров, А. М. Хелимский // Современные проблемы регенерации – Йошкар-Ола: изд-во Марийского гос. ун-та, 1980. – С. 28–55.

43. Иммунологические методы исследований: пер. с англ. / под ред. И. Лефковитса, Б. Перниса. – М.: Мир, 1988. – 530 с.

44. Использование аутологичных стволовых клеток для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах с высокой хирургической агрессией у травматолого-ортопедических больных / С. П. Миرون, Г. А. Кесян, И. Е. Кондратьева [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2011. – № 2. – С. 20–25.

45. Исследование гуморальных компонентов, стимулирующих остеогенез / О. Л. Гребнева, М. А. Ковинька, С. Н. Лунева [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 2. – С. 72–76.

46. Каплан, А. В. Повреждения костей и суставов / А. В. Каплан – 3-е изд. М.: Медицина, 1979. – 568 с.

47. Карасев, А. Г. Лечение больных с закрытыми двойными диафизарными переломами костей нижних конечностей методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову / А. Г. Карасев, И. И. Мартель // Новое в травматологии и ортопедии:

Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Саратов, 14 окт. 2012 г.). – Саратов, 2012. – С. 44–45.

48. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.

49. Климовицкий, В. Г. Возможные пути оптимизации репаративных процессов у пострадавших с переломами длинных костей конечностей (Взгляд на проблему) / В. Г. Климовицкий, В. Н. Пастернак, В. М. Оксимец // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 90–99.

50. Клинико-морфологическая характеристика различных видов ложных суставов длинных трубчатых костей / И. В. Бауэр, В. А. Головнев, А. М. Королева, [и др.] // Вестник Новосиб. Гос. ун-та. – 2007. – Т. 5, вып. 1. – С. 61–66.

51. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозита коллапан / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 9. – С. 24–33.

52. Кононович, Н. А. Рентгенологические особенности сращения диафизарных переломов костей голени у собак в условиях остеосинтеза по Илизарову / Н. А. Кононович, С. А. Ерофеев // Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Материалы VI Сиб. ветеринарной конф., посвящ. 70-летию НГАУ (Новосибирск, 16–17 февраля 2006 г.) – Новосибирск, 2006. – С. 24–25.

53. Кононович, Н.А. Лечение диафизарных переломов костей голени у мелких домашних животных методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. вет. наук / Кононович Наталья Андреевна. – Воронеж, 2005. – 23 с.

54. Кононович, Н.А. Лечение диафизарных переломов костей голени у мелких домашних животных методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову : экспериментально-клиническое исследование : дис. ... канд. вет. наук / Кононович Наталья Андреевна. – Курган, 2005. – 156 с.



55. Корж, Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 76–84.

56. Корж, Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости / Н. А. Корж, К. К. Романенко, Л. Д. Горидова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 84–90.

57. Кузнецова, О. А. Лечение ложных суставов длинных костей нижних конечностей на фоне регионарного остеопороза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кузнецова Ольга Александровна. – М., 2010. – 23 с.

58. Кутиков, С. А. Особенности минерализации костной ткани в зоне дефекта у пациентов с врожденным ложным суставом / С. А. Кутиков, Д. Ю. Борзунов, Е. В. Осипова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 111–116.

59. Лаврищева, Г. И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г. И. Лаврищева, Г. А. Оноприенко. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.

60. Лепехова, С. А. Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения): учеб. пособие / С. А. Лепехова. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; ИГМУ, 2012. – 96 с.

61. Линов, А.Л. Лечение несрастающихся переломов и ложных суставов костей голени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Линов Александр Леонидович. – Минск, 2008. – 24 с.

62. Лопухин, Ю. М. Экспериментальная хирургия / Ю. М. Лопухин. – М.: Медицина, 1971. – С. 285–287.

63. Лузина, К. Э. Влияние акупунктуры на качество жизни и уровень тиреоидного гормона при «субклиническом» гипотиреозе / К. Э. Лузина, Л. Л. Лузина, А. М. Василенко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – № 5. – С. 29–33.

64. Лукьяновский, В. А. Болезни костной системы животных / В. А. Лукьяновский, А. Д. Белов, И. М. Беляков. – М.: Колосс, 1984. – 256 с.

65. Лунева, С. Н. Особенности метаболических изменений у пациентов после перелома костей конечностей в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову / С. Н. Лунева, Е. А. Ткачук // Новое в травматологии и ортопедии: Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Саратов, 25–27 окт., 2012 г.) – Саратов, 2012. – С. 325–327.

66. Манвелян, Г. Г. Дифференцированное применение магнитотерапии в раннем реабилитационном периоде после перелома лучевой кости: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Манвелян Гаянэ Георгиевна. – М., 1968. – 21 с.

67. Математическое моделирование биомеханики бедренных компонентов проксимальной фиксации / И. И. Сеидов, Н. В. Загородний, К. Хаджихараламбус, Н. М. Веяль // Гений ортопедии. – 2012. – № 4. – С. 83–90.

68. Мачерет, Е. Л. Руководство по рефлексотерапии / Е. Л. Мачерет, И. З. Самосюк. – М.: Медицина, 1989. – 480 с.

69. Меркулов, Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.

70. Мироманов, А. М. Современные подходы к классификации переломов длинных костей конечностей / А. М. Мироманов, А. А. Герасимов, Е. В. Намоконов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – № 4. – С. 760–763.

71. Мурзиков, Н. М. Дистракционный эпифизеолиз как исторический этап при удлинении конечностей / Н. М. Мурзиков, В. М. Шигарев // Российский конгресс ASAMI: материалы. – Курган, 2009. – С. 100.

72. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 544 с.

73. Некачалов, В. В. Патология костей и суставов: руководство / В. В. Некачалов. – СПб.: Сотис, 2000. – 288 с.

74. Оробец, В. А. Стресс и его коррекция у животных: учеб. пособие / В. А. Оробец, И. И. Некрасова, О. Г. Сапожникова. – Ставрополь: ФГОУ ВПО СГАУ, 2010. – 54 с.

75. Осипенко, А. В. Регенерация и ремоделирование костной ткани. / А. В. Осипенко, А. П. Ястребов. вестник Уральской медицинской академической науки – 2012. – № 2 (39). – С. 61–62.

76. Осипова, Е. В. Особенности минерализации и гистоморфометрический анализ регенерата большеберцовой кости на различных этапах удлинения голени методом distractionного остеосинтеза: экспериментально-морфологическое исследование: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Осипова Елена Владимировна. – Курган, 2005. – 23 с.

77. Осложнения при лечении переломов (замедленно срастающиеся и несросшиеся переломы, ложные суставы) / Д. А. Маланин, В. Б. Писарев, В. В. Новочадов [и др.] – Волгоград, 2007. – 80 с.

78. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учеб. пособие / И. Ф. Спрейс, М. А. Алферова, И. М. Михалевич [и др.] – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2006. – 71 с.

79. Особенности заживления простых переломов диафиза костей голени в зависимости от степени повреждения структурных компонентов кости / Н. А. Кононович, Н. В. Петровская, Л. О. Марченкова [и др.] // Ветеринарная патология. – 2010. – № 1. – С. 45–49.

80. Особенности иммунного статуса пациентов с замедленной консолидацией костной ткани после закрытой травмы длинных трубчатых костей / М. В. Чепелева, А. Г. Карасев, Д. В. Самусенко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 5–2. – С. 81–86.

81. Особенности регионарной гемодинамики при накостном остеосинтезе диафизарных переломов костей голени / В. В. Писарев, С. Е. Львов, И. В. Васин [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 4. – С. 29–33.

82. Оценка жесткости фиксации аппаратов внешней фиксации при повреждении Монтеджиа с помощью моделирования напряженно-деформированного состояния / И. Н. Михайлов, Г. В. Сидорова, М. Э. Пусева, А. С. Бубнов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 266–273.

83. Пат. № 2547384 РФ, МПК А61 Н39/08 Способ предупреждения формирования ложного сустава при нарушении условий репаративной регенерации кости / Г. Цяо, С. А. Лепехова, О. А. Гольдберг, Т. К. Верхозина, П. В. Селиверстов, Н. В. Тишков, Л. Цяо, А. С. Бубнов. № 2014109316; заявл. 11.03.2014; опубл.: 11.03.2015, Бюл. № 10.

84. Пат. № 2301457 РФ, МКИ 8 G 09 В 23/28 Способ моделирования замедленного остеогенеза / Кононович Н. А., Дюрягин Е. В., Дьячков А. Н. / ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава». – № 2005104529/14; заявл. 18.02.2005; опубл. 20.06.2007, Бюл. 17.

85. Пашкевич, Л. А. Влияние рефлексотерапии на процессы остеоинтеграции в системе «челюсть – дентальный имплантат» по данным морфологических исследований / Л. А. Пашкевич, И. О. Походенько-Чудакова, Т. Л. Шевела // Медицинский журнал. – 2011. – № 3 (37). – С. 109–112.

86. Першин, Г. Г. Влияние анаболических стероидов на процесс репаративной регенерации костной ткани: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Першин Геннадий Григорьевич. – М., 1968. – 21 с.

87. Петручук, И. В. Гормональная регуляция процесса минерализации регенерата кости: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Петручук Игнатий Владимирович. – Минск, 1978. – 23 с.

88. Плахотин, М. В. Иглоотерапия в ветеринарии / М. В. Плахотин. – М.: Колос, 1973. – 264 с.

89. Показания и противопоказания по применению методов рефлексотерапии в лечебной практике: метод. рекомендации МЗ СССР. – М., 1980. – 36 с.

90. Полиморфизм гена ИЛ-4 (С 589Т) у больных с нарушением консолидации переломов в Забайкальском крае / К. А. Гусев, С. А. Усков, А. М. Мироманов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 1. – С. 64–68.

91. Полиморфизм гена интерлейкина-10 (G-1082A, C-592A, C-819T) у пациентов с неосложненным и осложненным течением переломов длинных костей конечностей / А. М. Мироманов, М. В. Трубицын, К. А. Гусев [и др.] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 59–65.

92. Попсуйшапка, А. К. Заживление диафизарного перелома / А. К. Попсуйшапка // Международный медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 111–116.

93. Походенько–Чудакова, И. О. Механизмы реализации позитивного влияния рефлексотерапии на процессы остеоинтеграции в системе «челюсть – ден- тальный имплантат» / И. О. Походенько-Чудакова, Т. Л. Шевела // Стоматолог. – 2012. – № 3 (6). – С. 34–35.

94. Походенько–Чудакова, И. О. Сравнительная оценка морфологических изменений остеоинтеграции в динамике применения различных лечебных ком- плексов в условиях эксперимента / И. О. Походенько-Чудакова, Л. А. Пашкевич, Т. Л. Шевела // Медицинские новости. – 2011. – Т. 205, № 10. – С. 61–64.

95. Приказ Минздрава СССР от 10 марта 1959 г. № 106 «О применении ме- тода иглотерапии в стационарных и амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях».

96. Регионарная гемодинамика при различных видах оперативного лечения диафизарных переломов костей голени / В. В. Писарев, С. Е. Львов, И. В. Васин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1 (63). – С. 36–42.

97. Репаративная регенерация при лечении центральных переломов верт- лужной впадины с подвывихом головки бедра в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза: экспериментально-морфологическое исследование / Т. А. Силантьева, С. Ю. Кочетков, Ю. М. Ирьянов [и др.] // Гений ортопедии. – 2011. – № 1. – С. 98–103.

98. Решетников, А. Н. Оптимизация лечения больных с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Решетников Андрей Николае- вич. – Самара, 2005. – 43 с.

99. Родионова, С. С. Остеогенон при комбинированном лечении переломов / С. С. Родионова, А. В. Кривова // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 15–16. – С. 15–18.

100. Роль MAP-киназных механизмов в регуляции клеточного роста (обзор литературы) / И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин, Н. В. Зеленин, Г. Б. Гранина // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 36–40.

101. Руководство по внутреннему остеосинтезу: методика, рекомендованная группой АО (Швейцария): пер. с англ. / М. Е. Мюллер, М. Альговер, Р. Шнейдер, Х. Виллингер. – М.: AdMarginem, 1996. – 750 с.

102. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики): в 2 т. / А. А. Михайленко, В. И. Коненков, Г. А. Базанов [и др.] / под ред. В. И. Покровского. – М.: Триада, 2005. – Т. 1. – 512 с.

103. Русаков, А. В. Введение в физиологию и патологию костной ткани / А. В. Русаков // Многотомное руководство по патологической анатомии. – М: Мезгиз., 1959. – Т. 5. – С. 7–532.

104. Санникова, Е. В. Экспертиза отдаленных результатов лечения переломов костей как эффективный метод контроля качества травматологической помощи / Е. В. Санникова, И. А. Мистиславская, И. В. Иванцова // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 2. – С. 265.

105. Сатторов, А. Р. Оптимизация репаративной регенерации костной ткани при диафизарных переломах костей голени под действием низкоэнергетических электромагнитных факторов: экспериментально-клиническое исследование: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сатторов Алишер Рахимович. – Ташкент, 1990. – 21 с.

106. Склянчук, Е. Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Склянчук Евгений Дмитриевич. – М., 2009. – 34 с.

107. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н. П. Омеляненко, С. П. Миронов, Ю. И. Денисов-Никольский [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

108. Современные методы остеосинтеза костей при острой травме опорно-двигательного аппарата: учебное пособие / С. В. Сергеев, Н. В. Загородний, М. А. Абдулзабирова [и др.]. – М.: РУДН, 2008. – 222 с.

109. Соломин, Л. Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова : монография / Л. Н. Соломин. – СПб.: МОРСАР АВ, 2005. – 544 с.

110. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечности / Г. А. Кесян, Г. Н. Берченко, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2011. – № 2. – С. 26–32.

111. Стецула, В. И. Основы управляемого чрескостного остеосинтеза / В. И. Стецула, В. В. Веклич. – М.: Медицина, 2003. – 224 с.

112. Стецула, В. И. Репаративная регенерация длинных трубчатых костей при компрессионном остеосинтезе: дис. ... д-ра. мед. наук / Стецула Владимир Иванович. – Свердловск, 1965. – 465 с.

113. Стош, Н. В. Репаративная регенерация костной ткани в условиях постоянного магнитного поля: дис. ... канд. мед. наук / Стош Надежда Витальевна. – М., 2004. – 109 с.

114. Судаков, К. В. Общая теория функциональных систем / К. В. Судаков. – М.: Медицина, 1984. – 224 с.

115. Табеева, Д. М. Практическое руководство по иглорефлексотерапии: учебное пособие / Д. М. Табеева. – М.: МЕДПресс-информ, 2004. – 440 с.

116. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии / Б. И. Кузник, И. Д. Лиханов, В. Л. Цепелев [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2008. – 311 с.

117. Теппоне, М. В. Традиционная китайская медицина и динамическая электротерапия / М. В. Теппоне. – М.: Профит Стайл, 2012. – 368 с.

118. Ткаченко, С. С. Остеосинтез: рук. для врачей / С. С. Ткаченко. – Л.: Медицина, 1987. – 272 с.

119. Травматология: нац. рук. / под ред. Г. П. Котельникова, С. П. Миронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 808 с.

120. Травмы и заболевания таза, груди, позвоночника, головы. Применение ДКТ в травматологии и ортопедии. Принципы экспериментальных исследований в травматологии и ортопедии: рук. для врачей: в 4 т. / под ред. Н. В. Корнилова, Э. Г. Грязнухина. – СПб.: Гиппократ, 2006. – Т. 4. – 624 с.

121. Тыкочинская, Э. Д. Основы иглорефлексотерапии / Э. Д. Тыкочинская. – М.: Медицина, 1979 – 344 с.

122. Усова, М. К. Краткое руководство по иглоукалыванию и прижиганию / М. К. Усова, С. А. Морохов. – М.: Медицина, 1974. – 142 с.

123. Фишкин, В. И. Регионарная гемодинамика при переломах костей / В. И. Фишкин, С. Е. Львов, В. Е. Удальцов. – М. Медицина, 1981. – 184 с.

124. Храмцова, С. Н. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / С. Н. Храмцова, Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2005. – № 2. – С. 25–29.

125. Штейнле, А. В. Посттравматическая регенерация костной ткани (ч. 1) / А. В. Штейнле // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, № 4. – С. 101–108.

126. Штейнле, А. В. Посттравматическая регенерация костной ткани (ч. 2) // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25, № 1. – С. 114–118.

127. Щепеткин, И. А. Остеокластическая резорбция кости / И. А. Щепеткин // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, Вып. 4. – С. 474–492.

128. Явлиева, Р. Х. Инфицированные несросшиеся переломы и ложные суставы голени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Явлиева Роза Хасбулатовна. – М., 2009. – 23 с.

129. Acupoint being amplifier of acupuncture information transmission / K. Zhang, B. Chen, X. Zhao, Y. Guo [et al.] // Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine. – 2015. – N 2. – P. 166–167.



130. Acupuncture and delayed healing of bone inductive coupling treatment, nonunion efficacy / C. Li, J. Wang [et al.] // Chinese Acupuncture & Moxibustion. – May 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 334–336.

131. Acupuncture effect of pituitary – thyroid system at rabbits fracture / H. Shen, X. Qi, Y. Huang [et al.] // Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine. – 1999. – Vol. 9, N 1. – P. 33–34.

132. Advances in experimental medicine on fracture healing effect and mechanism / Z. Bi, J. Wen, Y. Sun, Z. Sang [et al.] // Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine. – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 137–140.

133. AKT pathway affects bone regeneration in nonunion treated with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells / Z. Qu, S. Guo, G. Fang, Z. Cui [et al.] // Cell Biochem. Biophys. – 2015. – Vol. 71, N 3. – P. 1543–1551.

134. B-1 lymphocytes differentiate into functional osteoclast-like cells / L. S. Pugliese, T. O. Gonçalves, A. F. Popi [et al.] // Immunobiology. – 2012. – Vol. 217, N 3. – P. 336–344.

135. Canalis, E. Bone-related growth factors / E. Canalis // Triangle. – 1988. – Vol. 27, N 1/2. – P. 11–19.

136. Caverzasio, J. IGF-1 et homéostasie du phosphate pendant la croissance / J. Caverzasio, J.-P. Bonjour // Néphrologie. – 1992. – Vol. 13, N 3. – P. 109–113.

137. Chen, D. Reinforcing and reducing manipulation in the needle sticking / D. Chen, X. Huang, Y. Liu // Chinese acupuncture and moxibustion. – 2015. – Vol. 35, N 1. – P. 50–52.

138. Chen, Y. Reinforcing and reducing effect of acupuncture manipulation and its research status / Y. Chen, Y. Shen, S. Wang // Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion. – 2015. – P. 81–84.

139. Clinical curative effect of fu-zi-cake-separated moxibustion for preventing dysuria after operation for lower limb fracture / Y. Yue, L. Tao, J. Fang [et al.] // J. Tradit. Chin. Med. – 2014. – Vol 34, N 5. – P. 544–549.

140. Clinical observation of acupuncture, moxibustion promote fracture healing / Z. Zhang [et al.] // Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology. – 1992. – Vol. 4, N 1. – P. 7–9.

141. Clinical observation on acupuncture combined with inductance coupling for treatment of delayed union and nonunion / C. F. Li, J. R. Wang, Y. Zeng [et al.] // Zhongguo Zhen Jiu. – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 334–336.

142. Clinical observation on acupuncture combined with inductance coupling for treatment of delayed union and nonunion / C. Li, J. Wang, Y. Zeng, P. Sun [et al.] // Chinese Acupuncture & Moxibustion. – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 334–336.

143. Clinical observation on the effect of promoting middle and distal tibial fracture healing curative effect by treatment of acupuncture and moxibustion for different stages / G. Du, Z. Chen, X. Qi, W. Huo [et al.] // Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology. – 2012. – Vol. 18, N 8. – P. 71–73.

144. Clinical research on treating fracture of middle and lower 1/3 of tibiofibula by electroacupuncture // B. Zhou, S. Fan, W. Wang, B. Lu [et al.] // World Journal of Acupuncture & Moxibustion. – 2014. – Vol. 24, N 2. – P. 6–9.

145. Clinical research on treating fracture of middle and lower 1/3 of tibiofibula by electro-acupuncture / B. Zhou, S. Fan, W. Wang, B. Lu [et al.] // World Journal of Acupuncture & Moxibustion. – 2014. – Vol. 24, N 2. – P. 6–9.

146. Clinical studies EA promote limb fracture callus growth / W. Hu, L. Yang, L. Liu, Y. Cheng [et al.] // China Journal of Pharmaceutical Economics. – 2013 (S3). – P. 74–76.

147. Comparison of the therapeutic effect on skeletal fluorosis and impact on urine fluoride value among fire needle therapy, electroacupuncture and calcium carbonate D3 / T. Wang, X. Yang, Z. Wu, J. Zhou [et al.] // Chinese Acupuncture & Moxibustion. – 2014. – Vol. 34, N 3. – P. 213–217.

148. Distraction osteogenesis after irradiation in a rabbit mode / K. Uehara, H. Tsuchiya, K. Sakurakichi [et al.] // Book of Abstracts: 2nd International meeting of the A.S.A.M.I. Congress, Rome, 24–26 May, 2001. – Rome, 2001. – P. 74.

149. Effect of acupuncture on the cellular immune function of the rat under stress state / H. Yuan, L. Yuan, H. Ma [et al.] // *Acupuncture Research*. – 2002. – Vol. 27, N 3. – P. 211–213.

150. Effect of twirling reinforcing and reducing acupuncture method on gene expression of TGF- $\beta$ 1 and P38 MAPK in aorta of SHR / Y. Zhang, Q. Liu, Z. Wang [et al.] // *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*. – 2015. – Vol. 33, N 1. – P. 73–75.

151. Effects of acupuncture points on the rabbits hip pain lower extremity soft tissue repair // *Orthopedic Journal of China*. – 1997. – Vol. 4, N 4. – P. 312–313.

152. Effects of catgut implantation at acupuncture points on bone mineral density and bone biomechanics in senile osteoporotic mice / Y. Song, L. Li, L. Zhang [et al.] // *Chinese Journal of Osteoporosis*. – 2015. – Vol. 1. – P. 19–24.

153. Effects of melatonin and electroacupuncture on lymphocyte proliferation, IL-2 activity and ACTH levels in traumatic rats / Y. Huang, J. Jiang, G. Wu [et al.] // *Acupuncture Research*. – 2003. – Vol. 28, N 1. – P. 42–47.

154. Effects of staging acupuncture and moxibustion on TGF- $\beta$ 1mRNA and bFGFmRNA expression in fracture rabbits / G. Du [et al.] // *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*. – 2012. – Vol. 19, N 5. – P. 389–393.

155. Evaluation of acupuncture therapy to early osteonecrosis of the femoral head / Z. Xiang, G. Zhong, R. Shi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine in Practice*. – 2013. – Vol. 17, N 19. – P. 69–71.

156. Ferreira, T. ImageJ User Guide IJ 1,48 m / T. Ferreira, W. Rasband // URL: <http://imagej.nih.gov/ij> (access date 13.11.2014).

157. Foldes, I. Effects of drugs influencing vascularization on callus formation / I. Foldes, J. Feher, P. Raday // *Callus formation: Symposium on the Biology of Fracture Healing. Symposia Biologica Hungaria*. – Budapest, 1967. – P. 361–363.

158. Hock, J. M. Insulin-like growth factor 1 has independent effects of bone matrix formation and cell replication / J. M. Hock, M. Centrella, E. Canalis // *Endocrinology*. – 1988. – Vol. 122. – P. 254–261.

159. Hu, T. Reinforcing and reducing in acupuncture / T. Hu, B. Chen // *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. – 2014. – Vol. 33, N 26. – P. 94.
160. Huang, K. The research progress in treatment for nonunion fractures / K. Huang, Y. Qin // *Medical Recapitulate* – 2014. – Vol. 20, N 8. – P. 1455–1458.
161. Huaxin, S. Progress of acupuncture fracture healing / S. Huaxin // *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. 227–228.
162. Hyperactive Ras/MAPK signaling is critical for tibial nonunion fracture in neurofibromin-deficient mice / R. Sharma, X. Wu, S.D. Rhodes [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2013. – Vol. 22, N 23. – P. 4818–4828.
163. Influence on the expression of TRH in hypothalamus of rats with chronic unpredictable mild stress-induced depression by different electro-acupuncture treatment / Y. Mo, H. Yao, H. Song [et al.] // *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*. – 2014. – Vol. 42, N 5. – P. 71–75.
164. Inhibition of osteoclast generation: a novel function of the bone morphogenetic protein 7/osteogenic protein 1 / T. Maurer, G. Zimmermann, S. Maurer [et al.] // *Mediators Inflamm*. – 2012; 2012: 171209. doi: 10.1155/2012/171209. Epub 2012 Oct 24.
165. Integrative analysis of the treatment of tibial nonunion effect / Y. Dong, Y. Liu, H. Zhao [et al.] // *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1021–1022.
166. Integrative clinical efficacy in the treatment of lower tibial nonunion / Y. Liu, Y. Dong, B. Zhao, Y. Huang et al. // *Seek Medical and Ask the Medicine*. – 2012. – Vol. 5. – P. 705.
167. Jiang, L. Moxibustion reinforcing and reducing the heat syndrome / L. Jiang // *Clinical Branch of Chinese Acupuncture Society Annual Meeting and the 21<sup>st</sup> National Symposium on Clinical Acupuncture*. Chongqing 17th Oct 2014. – 2014. – P. 196–197.
168. Karieb, S. Suppression of T cell-induced osteoclast formation / S. Karieb, S. W. Fox // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2013. – Vol. 436, N 4. – P. 619–624.
169. Ke, Q. Integrative medicine treated 35 cases of tibial plateau fracture / Q. Ke // *China Modern Medicine*. – 2010. – Vol. 17, N 31. – P. 94–95.

170. Leof, E. B. Modulation of transforming growth factor  $\beta$  action by activated ras and c-myc / E. B. Leof, J. A. Proper, H. L. Moses // *Mol. Cell. Biol.* – 1987. – Vol. 7, N 7. – P. 2649–2652.

171. Lerner, U. H. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis (on-line publication) / U. H. Lerner // *J. Dent. Res.* – 2006. – Vol. 85 (7). – P. 584–595.

172. Li, X. Research status of fracture healing mechanism by acupuncture / X. Li, L. Wang // *Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology.* – 2008. – Vol. 20, N 12. – P. 67–68.

173. Li, Z. Influence of acupuncture in different phase on bone histomorphometry parameters of intramembranous after fracture / Z. Li, J. Lao, C. Deng // *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion.* – 2012. – Vol. 28, N 6. – P. 50–52.

174. Li, J. Experimental research on the relation between acupuncture and stress/immune reaction / J. Li, Y. Zhao, J. Chen // *Acupuncture Research.* – 2000. – Vol. 25, N 2. – P. 104–105.

175. Liu, F. The clinical application research about bone grafting combined with Xianlinggubao capsule, acupuncture for the treatment of the delay of fracture healing, and fracture nonunion: дис. ... канд. мед. наук / Liu Fan. – Hubei: Hubei University of Chinese Medicine, 2012.

176. Low monocytic HLA-DR expression and risk of secondary infection / A. Chéron, G. Monneret, C. Landelle [et al.] // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* – 2010. – Vol. 29, N 5. – P. 368–376.

177. Mohan, S. Bone growth factors / S. Mohan, D. J. Baylink // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1991. – Vol. 263. – P. 30–48.

178. Osteoclast formation together with interleukin-6 production in mouse long bones is increased by insulin-like growth factor-1 / M. C. Sloopweg, W. W. Most, E. van Beek, L. P. Schot et al. // *J. Endocrinol.* – 1992. – Vol. 132, N 3. – P. 433–438.

179. Paley, D. Principles of deformity correction / D. Paley, J. E. Herzenberg. – 2005. – P. 825.

180. Preliminary approach to relationship between acupoint selection and the curative effect of acupuncture promoting fracture union / Y. Song, L. Xie, Q. Cui [et al.]

// Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics. – 2005. – Vol. 1. – P. 12–15.

181. Preliminary approach to relationship between acupuncture promoting fracture union and the kidney being in charge of the bone / X. Qi, M. Shen, Y. Huang [et al.] // Chinese Acupuncture & Moxibustion. – 1999. – Vol. 29, N 12. – P. 747–750.

182. Qi, L. Study of Chinese and western medicine treatment of delayed fracture healing / L. Qi, S. Wei // Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine. – 2013. – Vol. 27, N 4. – P. 153–154.

183. Qi, W. Clinical analysis of long bone delayed fracture healing and nonunion related factors / W. Qi // Guide of China medicine. – 2013. – Vol. 11, N 10. – P. 123–125.

184. Qi, X. Acupuncture on experimental fracture healing effects: blood rheology and histological observation / X. Qi, Y. Lu, M. Nie // Chinese Acupuncture & Moxibustion. – 1998. – Vol. 18, N 12. – P. 745–748.

185. Quantitative research on operation behavior of acupuncture manipulation / J. Li, L. Grierson, M.X. Wu [et al.] // Acupuncture & Moxibustion. – 2014. – Vol. 34, N 3. – P. 247–251.

186. Research of needle retaining time and acupuncture effect / X. Lu, L. Wingsum, D. Tang [et al.] // Asia-Pacific Traditional Medicine. – 2014. – N 2. – P. 25–26.

187. Research progress on regulations on nerve-endocrine-immune network by acupuncture / B. Chen, M. Li, S. Ding [et al.] // World Journal of Acupuncture-Moxibustion. – 2014. – Vol. 24, N 4. – P. 49–54.

188. Research situation of promotion and evaluation means of fracture healing / W. Chen, Y. He, Y. Yu [et al.] // Journal of Jiangxi University of TCM. – 2011. – Vol. 23, N 6. – P. 97–100.

189. rhPDGF-BB promotes proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells from streptozotocin-induced diabetic rats through ERK pathway / Y. Zhao, S. Zhang, D. Zeng [et al.] // Biomed. Res. Int. – 2014; doi: 10.1155/2014/637415. Epub 2014 Jan 29.

190. Rosen, H. Pseudarthroses / H. Rosen // In: Manual der Osteosynthese / M. E. Muller, M. Algower, R. Schneider, H. Willenger. – 1996. – P. 713–742.

191. Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: randomized and prospective preliminary study / M. Liebergall, J. Schroeder, R. Mosheif [et al.] // Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy. – 2013. – Vol. 9, N 4. – P. 451–452.

192. Su, H. Progress of acupuncture fracture healing / H. Su, F. He // World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. – 2009. – Vol. 4, N 3. – P. 227–228.

193. Sun, Y. Progress on meridian electrical impedance characteristics and new ideas / Y. Sun, T. Liu, H. Yang // Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. – 2015. – P. 319–321.

194. The effect of acupuncture stimulation of Ashi-point on hepatocyte growth factor expression in the soft tissue in acute contusion rats / F. Yu, W. Lu, Y. Huang [et al.] // Acupuncture Research. – 2015. – Vol. 40, N 1. – P. 50–55.

195. Transforming growth factor B1 and bone marrow autograft on treatment of rabbit radius delayed union of fracture / Y. Yan, J. Zhu, Y. Zeng [et al.] // Zhejiang Journal of Traumatic Surgery. – 2012. – Vol. 17, N 4. – P. 459–461.

196. Wang, H. Explore the full application of traditional Chinese medicine to promote fracture healing / H. Wang // Capital Medicine. – 2014. – Vol. 14. – P. 79.

197. Weber, B. G. Pseudarthrosis. Pathophysiology, biomechanics, therapy, results / B.G. Weber, O. Cech. – New York: Grune and Stratton, 1976. – P. 327.

198. Wergedal, J. E. Skeletal growth factor and other growth factors known to be present in bone matrix stimulate proliferation and protein synthesis in human bone cells / J. E. Wergedal, S. Mohan, M. J. Lundy // J. Bone Min. Res. – 1990. – Vol. 5. – P. 179–187.

199. Zhang, H. Nonunion stem cell therapy / H. Zhang, W. Zhang // Chinese Journal of Bone and Joint Injury. – 2013. – Suppl. 1. – P. 133–135.

200. Zhou, J. Summary of the Study of Acupuncture Therapy in Promoting Union / J. Zhou, G. Xia // Henan Traditional Chinese Medicine. – 2003. – Vol. 23, N 8. – P. 83–86.

201. Zhou, W. Observation of combined effect of Chinese medicine and acupuncture at delayed healing fracture treatment / W. Zhou, M. He, Z. Yao // *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. – 2014. – Vol. 24. – P. 2701–2703.

202. Zou, W. Dual modulation of osteoclast differentiation by lipopolysaccharide (on-line publication) / W. Zou, Z. Bar-Shavit // *J. Bone Miner Res.* – 2002. – Vol. 17, N 7. – P. 1211–1218.