

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

ПЕРЕСТРОЙКА КОСТНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ НАРУШЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ КОСТЕЙ

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.П.Вредена
(дир. — засл. деят. науки РФ проф. Н.В.Корнилов)

В настоящем обзоре рассматривается структура и клеточный состав костной ткани в условиях физиологической и репаративной регенерации. В состав опорно-двигательного аппарата человека входят более 200 различных костей. Последние делят на группы в зависимости от их формы, структуры, функции [23, 25, 45]. По мнению T.Najjar and D.Kahn [88], репаративная регенерация костных органов не имеет различий принципиального характера.

Структура костной ткани. Костную ткань по степени дифференцировки делят на зрелую (или пластинчатую) и незрелую. Последняя формирует скелет в эмбриогенезе и характеризуется неупорядоченным расположением коллагеновых фибрилл и высокой клеточной плотностью [25, 36]. Отличительной чертой пластинчатой (зрелой) костной ткани является упорядоченное расположение коллагеновых фибрилл, образующих пластинки, и низкая клеточная плотность [99]. В процессе формирования костей масса незрелой костной ткани постепенно уменьшается, однако незначительное ее количество всегда выявляется в местах прикрепления связок [36]. Зрелая костная ткань — основа губчатого и компактного вещества, соотношение которых в скелете составляет 1:4 [45].

В компактном веществе пластинки формируют концентрические цилиндры остеонов [54], а также располагаются на периферии кортикального слоя и между остеонами [53]. В губчатом веществе пластинки образуют трабекулы [99]. Универсальность структуры костной ткани основана на однотипности минимальной структурной единицы — пластинки. Последние в зависимости от анатомо-функциональных особенностей кости формируют различные структуры (остеоны или трабекулы).

Клетки костной ткани. Клетки костной ткани подразделяют на 2 группы. Первая — клетки соединительнотканного происхождения: преостеобласты, остеобласты, остециты [11, 20, 43, 45, 78, 89, 93, 101]. Вторая — остеокласты, которые дифференцируются из моноцитов крови и костного мозга [105].

А.Хэм и Д.Кормак [36], П.А.Ревелл [25], J.Bresford [43] выделяют следующие основные функциональные свойства каждого вида клеток: преостеобласты — камбиальные клетки, служащие источником остеобластов; остеобласты — синтезируют основную массу органического матрикса; остециты — формируют единую транспортную сеть костного матрикса, по которой осуществляется перемещение ионов, ме-

таболитов, питательных веществ и т. д.; остеокласты — резорбируют костный матрикс. По мнению J.Buckwalter и соавт. [46], согласованность функционирования этого клеточного ансамбля определяется нейрогуморальными механизмами регуляции различного уровня. Например, под влиянием паратгормона меняется не только резорбтивная активность остеокластов, но и выделение остеобластами медиаторов, регулирующих активность остеокластов [97]. Регуляторный эффект достигается и при непосредственном контакте клеток костной ткани [52].

Костный матрикс. Костный матрикс — это межклеточное вещество костной ткани, оно составляет около 90% ее массы. Его условно делят на органический и минеральный [45].

Органический костный матрикс. Основой органического матрикса являются коллагеновые белки, которые составляют, по данным Л.И.Слуцкого и Н.А.Севастьянова [30], до 88% всей его массы и выполняют не только опорную, но и регуляторную функции. Коллагеновая структура — фиксированный регуляторный медиатор, служит позиционным ориентиром для клеток костной ткани, влияя на их метаболизм и дифференцировку [19]. Развитие этих представлений можно найти в работах J.Engel и соавт. [59], P.Holland и соавт. [72]. Эти авторы считают, что не только коллаген, но и неколлагеновые матриксные белки, входящие в состав органического матрикса (остеонектин, остеопонин, остеокальцин, матриксный Gla-протеин), также обладают свойствами позиционных медиаторов. Аналогичную функцию несут входящие в морфогенные белки, инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, фактор роста тромбоцитов, колоний-стимулирующий фактор роста и др. [68, 83, 85, 100]. Таким образом, на основании изложенного, можно утверждать, что органический матрикс обеспечивает не только опорную функцию, но и является позиционной регуляторной структурой, так как входящие в его состав белки обеспечивают направленное изменение метаболизма клеток костной ткани.

Минеральный костный матрикс. Минеральный матрикс составляет около 65% массы костной ткани [70] и содержит около 98% всех неорганических веществ организма (99% кальция, 87% фосфора, 58% магния, 46% натрия и 20% микроэлементов). До настоящего времени считалось, что основными компонентами минерального матрикса являются кристаллический гидроксипатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и аморф-

ный фосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [22]. Однако С.Реу и соавт. [95] классифицируют кристаллические структуры как апатит, так как последние содержат только карбонатные и фосфатные ионы и не имеют в своем составе свободных ОН-групп.

Кристаллы располагаются упорядоченно относительно коллагеновых фибрилл. их продольная ось параллельна оси фибрилл. Стереохимическое соотношение Са/Р в кристаллическом апатите колеблется от 1,37 до 1,67. В аморфной фазе может находиться до 50% всех минеральных солей. Аморфный фосфат характеризуется относительно постоянным соотношением Са/Р — 1,5 [24, 35]. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных исследованию соотношения кристаллической и аморфной фаз как в обычных условиях, так и в условиях репаративного остеогенеза.

Механизм формирования и метаболизм минерального матрикса. Минеральный матрикс формируется на ранее образованном органическом [36]. В экспериментальных условиях показано, что образование кристаллов апатита может осуществляться или путем быстрой кристаллизации с образованием первичных кристаллов, или при медленной кристаллизации из аморфного фосфата кальция [24, 35].

Существует несколько гипотез предлагающих механизм этого процесса. По мнению R.Robinson [96], локальное увеличение концентрации остатков фосфорных кислот возникает при их отщеплении щелочной фосфатазой от гексозофосфатов или глицерофосфатов. В результате меняется соотношение свободных фосфат-ионов и ионов кальция. Это приводит к образованию нерастворимых кальций-фосфатных солей и формированию минеральных структур.

В настоящее время наибольшее распространение получила теория «матриксных пузырьков», которые формируются, главным образом, в остеообластах, и содержат липиды, кальций, а также пирофосфатазу и щелочную фосфатазу. Эти ферменты разрушают ингибиторы кальцификации и гидролизуют фосфорные эфиры с образованием свободных фосфатов. В результате в области высвобождения содержимого пузырьков происходит постепенное формирование минеральных структур [41], которое протекает с циркасепанной (недельной) периодичностью [5], т. е. половину недельного периода преобладают процессы формирования минеральных структур, а другую половину их резорбции. При этом в минеральном матриксе поврежденной и близлежащей интактной кости выявлена однотипная сопряженность изменения величины показателей обмена фосфатов [2, 3, 31].

Регенерация кости. Согласно современным представлениям, процесс регенерации имеет две формы: физиологическую и репаративную [15, 28].

Физиологическая регенерация костной ткани. М.В.Северин и соавт. [28] определяют физиологическую регенерацию как процесс замены старых несовершенных структур новыми. Физиологическую регенерацию кости можно рассматривать как процесс постоянного remodelирования. Это заключение сделано на основании исследований Н.Frost [61], согласно данным которого remodelирование является результирующей двух разнонаправленных процессов:

формообразовательного и резорбтивного. Автор предлагает выделить поверхностное remodelирование, которое происходит в надкостнице, эндосте, и внутреннее — в кортикальном слое и больших трабекулах губчатого слоя.

Репаративная регенерация костной ткани. Репаративная регенерация — это процесс восстановления утраченных в результате действия патогенного фактора структур [28]. Восстановление целостности кости после травмы происходит при взаимодействии остеобластического и остеокластического клеточных дифферонов и при взаимосвязи их с кровеносными капиллярами [9]. Согласно современным представлениям, нарушение целостности кости запускает каскад последовательных событий не только в области повреждения, но и во всем организме [57, 81]. Это вызвано раздражением различных рецепторов, что индуцирует изменение активности регуляторных механизмов не только местного, но и общего действия [6, 13, 21, 62, 86]. Именно поэтому J.Brandeisky и соавт. [42] и Н.М.Frost [62] выделяют момент перелома как отдельную стадию. Авторы считают, что изменения, произошедшие в это время, являются определяющими для дальнейшего течения процесса. Тем не менее, анализ литературы показывает, что в основу классификаций репаративного остеогенеза положены критерии, характеризующие течение местных процессов. Общая реакция рассматривается как сопутствующая (таблица). Это противоречит имеющимся данным о том, что после травмы происходит изменение активности и сопряженности функционирования регуляторных механизмов на всех уровнях. Так, в первые часы после перелома уровень кортизола увеличивается, к 7-м суткам его концентрация ниже нормальных величин, а к 45-м — соответствует исходному уровню [27]. У пациентов с тяжелыми механическими повреждениями нормализация уровня кортикостероидных гормонов наблюдается к концу 1-й недели после травмы [10]. После травмы любой

Варианты классификаций репаративного остеогенеза

Авторы	Методы исследования	Количество стадий
Зайченко И.Л. [12]	Гистологические, рентгенологические	6
Ахо А.Я. [7]	Гистологические	6
Корж А.А. и соавт. [15]	Гистологические	4
Слуцкий Л.И. и Севастьянова Н.А. [30]	Биохимические	3
Торбенко В.П. и Касавина Б.С. [34]	Биохимические	4
Виноградова Т.П. и Лаврищева Г.И. [8]	Гистоморфологические	4
White A. et al. [106]	Биомеханические	4
McKibbin B. [84]	Гистологические	4
Ролевич И.Б. [26]	Биохимические	5
Frost H. [62]	Гистоморфологические	6
Caplan A. [50]	Гистоморфологические	8
Berquist T. [40]	Гистоморфологические	3
Brandeisky J. et al. [42]	Рентгенологические, гистологические	6

локализации (кроме черепно-мозговой) соматотропная активность гипофиза в 1-е сутки повышается, затем снижается к 3-м и снова увеличивается вплоть до 7-х суток, после чего происходит постепенная нормализация к концу 1-го месяца [37].

Значительные изменения претерпевает активность и других регуляторных механизмов. По данным Т. Nakase и соавт. [90] через 12 ч признаки экспрессии гена костного морфогенного белка появляются в пролиферирующей надкостнице, на 2-е сутки в фибробластах и элементах мышечной ткани рядом с областью травмы, с 3-х суток — в клетках надкостницы на значительном протяжении вдоль отломков, а также в близко расположенных к зоне перелома участках костного мозга.

Аналогичная картина последовательной смены событий выявлена и при изучении синтеза неколлагеновых матриксных белков. Согласно данным К. Hirakawa и соавт. [71], у крыс с переломом правой бедренной кости на 3-и сутки после травмы определяется экспрессия генов остеонектина, остеопонина, остеокальцина и матриксного Gla-протеина в области между отломками, на 5-е сутки только остеонектина и матриксного Gla-протеина в области новообразованных хрящевых островков, на 7-е сутки — остеонектина, остеопонина, остеокальцина в новообразованной костной ткани, на 15-е сутки в этой же зоне, но только остеопонина и матриксного Gla-протеина.

Согласно данным М. Sandberg и соавт. [98], у крыс в области перелома большеберцовой кости происходит последовательное изменение синтеза коллагеновых белков не только во времени, но и в пространстве. Так, до 5-х суток преобладает экспрессия генов коллагена I типа в остеогенных клетках надкостницы, а после — в хондробластах, локализованных в области надкостницы, начинается экспрессия генов коллагена II типа. На 7-е сутки синтеза коллагена I типа, между отломками преобладает и продолжается синтез коллагена II типа. К 14-м суткам преобладает экспрессия генов синтеза коллагена I типа.

Именно перестройка регуляторных структур, происходящая на всех уровнях, как это показано выше, приводит к изменениям на клеточно-тканевом уровне. Так, в области травмы после перелома наблюдается постепенное увеличение количества остеобластов [62]. N. Hyldebrandt and W. Damholt [74] показали, что через 20—28 ч — это клетки новой формации. Аналогичного мнения придерживаются и С. Brighton and R. Hant [44].

Данные литературы свидетельствуют о сопряженности изменений, происходящих в области травмы и вне ее. Например, увеличение митотической активности в тимусе после травмы [79] сопряжено с возрастанием вокруг очага повреждения числа лимфоцитов и моноцитов [33]. Причем несмотря на то, что именно лимфоциты осуществляют иммунологический надзор за тканеобразованием [14, 18], эти клетки отсутствуют в зоне активного остеогенеза [38]. Действие лимфоцитов и моноцитов, как циркулирующих клеток, имеет системный характер, а не только местный. Выделяемые ими цитокины регулируют не только костеобразовательные, но и резорбционные процессы [39, 67]. Это особенно важно, так как

через 1 сут после перелома в области травмы развивается активный воспалительный процесс [84]. Последний характеризуется изменением в этой зоне не только уровня, но и спектра медиаторов, в том числе брадикинина и калидина, которые повышают функциональную активность зрелых остеокластов и остеобластов [80]. Результатом изменения активности регуляторных механизмов является активная резорбция кортикального слоя кости и синтез новой костной ткани в области повреждения [64].

Активный репаративного остеогенеза прямо зависит от степени кровоснабжения [94]. В зонах низкого кровоснабжения, а следовательно недостаточного парциального давления кислорода, преобладает образование хрящевой ткани [36]. В эксперименте процесс образования островков хрящевой ткани в области травмы показали А. Henricson и соавт. [69], Т. Nakase и соавт. [90]. В дальнейшем процесс протекает по типу энхондрального окостенения [103]. После врастания кровеносных сосудов их эндотелиальные и адвентициальные клетки, а также окружающие сосуд хондробласты дифференцируются в остеобласты [78]. Т. Nakase и соавт. [90] после перелома ребер у мышей наблюдал преобладание процессов энхондрального окостенения с 12-х суток. А. Henricson и соавт. [69] — при переломе большеберцовой кости крысы с 11-х суток, В. Г. Гололобов [9] после огнестрельного перелома большеберцовой кости на 45—60-е сутки. Таким образом, между отломками формируется костная ткань, которая, срастаясь с компактным веществом кости, образует мост между отдельными фрагментами [12]. В дальнейшем мозоль перестраивается. Вновь образованные балочки ориентированы по направлению силовых линий [62]. В заключение этого раздела необходимо подчеркнуть, что изменение метаболизма происходит не только в области повреждения, но и во всем скелете.

Метаболизм интактной костной ткани после травмы. Изменение метаболизма интактных костей — следствие перестройки регуляторных механизмов, обязательный элемент общей реакции на травму. Проявление этого — ускорение минерального обмена в большеберцовых костях в течение первых 19 сут после перелома бедренной кости [58], снижение минеральной насыщенности во всех длинных трубчатых костях в течение первых 12 нед после остеотомии большеберцовой кости [75], снижение минерального компонента в дистальном отломке большеберцовой кости до 120-х суток, а в интактных длинных трубчатых — до 40-х суток [104].

Исследования последних лет показали, что метаболические процессы, связанные с восстановлением целостности кости, формируют свой отпечаток в интактной костной ткани, который остается на многие годы (а возможно на всю жизнь) [76]. Эти исследователи показали снижение минеральной насыщенности поясничных позвонков у пациентов с переломами бедренных костей десятилетней давности. Аналогичные данные представили в своей работе К. Eures and J. Kanis [60], которые установили снижение минеральной насыщенности дистальных отделов большеберцовой кости после ее перелома в средней трети через 6—11 лет.

Однотипность обменных процессов скелета. Однотипность тканевой основы скелета приводит к однотипному изменению метаболических процессов при действии одних и тех же регуляторов. Например, паратгормон стимулирует резорбтивную активность зрелых остеокластов и пролиферацию их предшественников, ингибирует функциональную активность зрелых остеобластов. В результате масса костной ткани снижается [55]. Кальцитонин снижает функциональную активность зрелых остеокластов [63, 82], а глюкокортикоиды — остеобластов. Последнее приводит к уменьшению синтеза белков костного матрикса [47, 56]. Тироксин стимулирует резорбтивную активность остеокластов [87, 91], как и простагландины [77]. Многочисленные исследования посвящены регуляторным эффектам цитокинов и факторов роста на функциональное состояние костной ткани [48, 51, 65, 85, 92]. Например, инсулиноподобные факторы роста и костные морфогенные белки стимулируют костеобразовательные, а интерлейкины 1, 2 и 6 и колоний-стимулирующий фактор роста — резорбтивные процессы [49, 66, 73, 85, 102]. Брадикинин и калитин усиливают резорбционные процессы [80].

Однако в каждый конкретный момент времени в различных участках скелета наблюдается определенная степень неоднородности метаболических изменений. Например, показана пространственно-временная неравномерность процесса физиологического remodelирования костной ткани в одном и том же костном органе [61]. Неоднородность изменения обменных процессов в интактных костях выявлена не только в физиологических, но и в патологических условиях. Так, А.С.Аврунин [1] в эксперименте на крысах показал, что при изолированном переломе правой бедренной кости характер межорганный сопряженности изменений обмена в костной ткани интактных костей зависит от времени, прошедшего с момента травмы. Так, в первые 12 сут наблюдается максимальная рассогласованность межорганного метаболизма фосфатов интактных костей. Наблюдаемая неоднородность метаболических изменений может быть обусловлена как разницей в чувствительности к действию регуляторов разных участков скелета [17], так и поступления этих регуляторов в различные области скелета. Подобные колебания подчиняются закону перемежающейся активности [16]. После нарушения целостности костей эта неоднородность внутри скелета проявляется как на уровне межорганных [3, 6], так и внутриорганных взаимоотношений [32].

Заключение. Таким образом, анализ литературы показал, что несмотря на детальное исследование межклеточных взаимодействий в костной ткани и регуляции процессов репаративной регенерации на нейроэндокринном уровне встречаются лишь единичные комплексные исследования сопряженности процессов репаративного остеогенеза и общей реакции организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А.С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений. Автореф. дис. д-ра мед. наук, 1996.
2. Аврунин А.С., Бутько И.А. и Корнилов Н.В. Динамика минерального обмена при травме костной ткани. В кн.: Тезисы Первой респ. конф. по биоминерал. 1988, с. 85—86.
3. Аврунин А.С. и Корнилов Н.В. Обмен фосфатов минерального матрикса интактных костей после единичных и множественных переломов. Бюл. eksper. биол., 1992, т. 113, № 3, с. 322—324.
4. Аврунин А.С. и Корнилов Н.В. Принцип разграничения местных и общих процессов. Медицина и экология, 1992, № 1, с. 22—24.
5. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Смирнов А.М. и др. Динамика процессов репаративной регенерации при диафизарных переломах длинных трубчатых костей (экспериментальное исследование). Травматол. и ортопед. России, 1994, № 2, с. 111—121.
6. Аврунин А.С. и Кулик В.И. Влияние остеосинтеза на развитие общего адаптационного синдрома при изолированных переломах длинных трубчатых костей. Ортопед. травматол., 1994, № 1, с. 49—51.
7. Ахо А.Я. Электронно-микроскопическое и гистологическое изучение заживления переломов у молодых и старых крыс. В кн.: Механизмы регенерации костной ткани. М., 1972, с. 52—85.
8. Виноградова Т.П. и Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. М., Медицина, 1974.
9. Гололобов В.Г. Регенерация костной ткани после огнестрельного перелома. Морфология, 1996, т. 109, вып. 1, с. 57—61.
10. Давыдов В.В., Дерябин И.И., Кулагин В.К. и Шурыгин Д.Я. Гормональные сдвиги у больных при тяжелых механических повреждениях. Воен.-мед. журн., 1980, № 4, с. 38—41.
11. Докторов А.А. и Денисов-Никольский Ю.И. Морфофункциональные корреляции структуры костных клеток и подлежащего матрикса в развивающейся кости. Арх. анат., 1991, т. 100, вып. 1, с. 68—73.
12. Зайченко И.Л. Элементы к построению управлением регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей. Львов, изд. Львовск. науч.-мед. общ-ва ортопедов и травматологов, 1958.
13. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В., Махарова Е.П. и Аврунин А.С. Влияние болевого воздействия, вызванного политравмой на обмен γ -аминомасляной кислоты и функциональное состояние животных. Пат. физиол., 1989, № 1, с. 11—14.
14. Кантор Х. Клетки иммунной системы. Т-лимфоциты. Иммунология, 1987, т. 1, с. 93—111.
15. Корж А.А., Белоус А.М. и Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. М., Медицина, 1972.
16. Крыжановский Г.Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов. В кн.: Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. М., 1973, с. 20—34.
17. Кузькина С.А. и Аврунин А.С. Возможные механизмы действия инсулинорецепторных комплексов и их влияние на развитие адаптационной перестройки организма при экстремальных воздействиях (аналитический обзор литературы). Травматол. и ортопед. России, 1995, № 1, с. 51—56.
18. Купер М., Керни Д. и Шер И. Клетки иммунной системы. В-лимфоциты. Иммунология, 1987, т. 1, с. 74—89.
19. Лебедев Д.А. Коллагеновые структуры — одна из информационных систем организма. Успехи соврем. биол., 1979, № 4, с. 36—39.
20. Мажуга П.М. Особенности дифференцировки клеток в хондрогенезе и остеогенезе. Цитология и генетика, 1994, т. 28, № 1, с. 9—15.

21. Макарова Е.П., Аврунин А.С. и Андреев Б.В. Болеутоляющий и стресспротективный эффекты ГАМК-позитивных препаратов при длительном ноцептивном воздействии. В кн.: Актуальные проблемы лекарственного обезболевания. Л., 1989, с. 95—103.
22. Ньюмен У. и Ньюмен М. Минеральный обмен кости. М., Изд-во иностр. лит-ры, 1961.
23. Привес М.Г., Лысенков Н.К. и Бушкович В.И. Анатомия человека. Л., Медицина, 1974.
24. Прохончуков А.А., Жижина Н.А. и Тигронян Р.А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии. Пробл. космич. биол., 1984, т. 49.
25. Ревелл П.А. Патология кости. Л., Медицина, 1993.
26. Ролевич И.Б. Влияние перелома кости на биохимические процессы в костной ткани. Ортопед. травматол., 1979, № 9, с. 47—52.
27. Свешников А.А. и Офицерова И.В. Радиоиммунологический метод в познании гормональной регуляции репаративного костеобразования. Ортопед. травматол., 1986, № 2, с. 67—70.
28. Северин М.В., Юшков Б.Г. и Ястребов А.П. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм. Екатеринбург, изд. Уральского гос. мед. ин-та, 1993.
29. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной костной ткани. Л., Медицина, 1969.
30. Слуцкий Л.И. и Севастьянова Н.А. Органический матрикс кости: новые биохимические данные. Ортопед. травматол., 1986, № 8, с. 69—78.
31. Смирнов А.М. и Аврунин А.С. Особенности местной реакции организма на переломы. В кн.: Мат. VI съезда травматол. и ортоп., 1993, с. 99—100.
32. Смирнов А.М. и Аврунин А.С. Динамика роста различных участков интактных костей после изолированного перелома в эксперименте. В кн.: Циклические процессы в природе и обществе (материалы I-й Межд. конф. 18—21 октября 1993 г.). Ставрополь, 1993, с. 84.
33. Струков А.И., Серов В.В. и Саркисов Д.С. Общая патология человека. М., Медицина, 1982.
34. Торбенко В.П. и Касавина Б.С. Функциональная биохимия костной ткани. М., Медицина, 1977.
35. Хит Д. и Маркс С.Дж. Нарушение обмена кальция. М., Медицина, 1985.
36. Хэм А. и Кормак Д. Костная ткань. В кн.: Гистология. М., 1983, т. 3, с. 19—131.
37. Швырев Н.И. Соматотропная активность гипофиза при травматической болезни. Автореф. дис. канд. мед. наук, 1980.
38. Andrew S., Fremout A., Marshy D.R. Inflammatory cells in normal humeral fracture healing. Acta Orthop. Scand., 1994, v. 65, № 4, p. 462—466.
39. Baron R. Molecular mechanisms of bone resorption. Acta Orthop. Scand., 1995, v. 66, Suppl. 266, p. 66—70.
40. Berquist T. Fracture healing. In: Imaging of Orthopedic Trauma. 1991, p. 39—83.
41. Bernard B.A. Ca⁺⁺ binding alkaline phosphatase in mechanism of calcification. Calcium regulation and bone metabolism. Basis and clinical aspects, 1987, v. 9, p. 413—418.
42. Brandeisky J., Shermaan M. and Lenet M. Compression: is it necessary for bone healing? J. Food Surg., 1989, v. 28, № 5, p. 425—428.
43. Bresford J. Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. Clin. Orthop., 1989, № 240, p. 270—280.
44. Brighton C. and Hant R. Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus. J. Bone Jt Surg., 1991, v. 73-A, № 6, p. 832—847.
45. Buckwalter J., Glimcher M., Cooper R. and Recker R. Bone biology (Part I Structure, Blood supply, Cells, Matrix and Mineralization). J. Bone Jt Surg., 1995, v. 77-A, № 8, p. 1256—1275.
46. Buckwalter J., Glimcher M., Cooper R. and Recker R. Bone biology (Part II formation, form, modeling, remodeling and regulation of cell function). J. Bone Jt Surg., 1995, v. 77-A, № 8, p. 1276—1289.
47. Canalis E. Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid content in cultured rat calvariae. Endocrinology, 1983, v. 112, № 3, p. 931—939.
48. Canalis E. Effect of growth factors on bone cell replication and differentiation. Clin. Orthop., 1985, № 193, p. 246—263.
49. Canalis E., McCarthy T. and Centrella M. Growth factors and regulation of bone remodeling. J. Clin. Invest., 1988, № 2, p. 277—281.
50. Caplan A. Bone development and repair (Review of articles). BioEssays., 1987, v. 6, № 4, p. 171—179.
51. Centrella M., McCarthy T. and Canalis E. Transforming growth factor-beta and remodeling of bone. J. Bone Jt Surg., 1991, v. 73-A, № 10, p. 1418—1428.
52. Civitelli R. Cell-cell communication in bone. Calcif. Tissue Int., 1995, v. 56, Suppl. 1, S. 29—31.
53. Cohen J. and Harris W. The three dimensional anatomy of haversian systems. J Bone Jt. Surg., 1958, v. 40-A, p. 419—434.
54. Cooper R., Milgram J. and Robinson R. Morphology of the osteon. An electron microscopic study. J. Bone Jt Surg., 1966, v. 48-A, № 10, p. 1239—1271.
55. Dietrich J., Canalis E., Maina D.M. and Raisz L. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro. Effect of parathyroid hormone and calcitonin. Endocrinology, 1976, v. 98, № 4, p. 943—949.
56. Dietrich J., Canalis E., Maina D. and Raisz L. Effects of glucocorticoids on fetal rat bone collagen synthesis in vitro. Endocrinology, 1979, v. 104, № 3, p. 715—721.
57. Einhorn T. Enhancement of fracture healing. J. Bone Jt Surg., 1995, v. 77-A, № 6, p. 940—956.
58. Einhorn T., Simon G., Devlin V. et al. The osteogenic response to distant skeletal injury. J. Bone Jt Surg., v. 72-A, № 9, 1990, p. 1374—1378.
59. Engel J., Taylor W., Paulsson M. et al. Calcium binding domains and calcium-induced conformational transition of APARC/BM-40/ osteonectin, an extracellular glycoproteins expressed in mineralized and nonmineralized tissues. Biochemistry, 1987, v. 26, № 22, p. 6958—6965.
60. Eyres K. and Kanis J. Bone loss after tibial fracture. J. Bone Jt Surg., 1995, v. 77-B, № 3, p. 473—478.
61. Frost H. Mathematical elements of lamella bone remodeling. 1964.
62. Frost H.M.: The biology of fracture healing. Clin. Orthop., 1989, № 248, p. 283—293.
63. Gaillard P. Bone culture studies. In proceeding of bone and tooth society. J. Bone Jt Surg., 1966, v. 48-B, № 2, p. 386.
64. Goransson H., Patiala H., Linden M. et al. Histology and histomorphology of bone regeneration after experimental injuries. Ann. Chir. Gynaec. Fenn., 1992, v. 81, № 1, p. 58—65.
65. Gowen M., Wood D., Ihrle E. et al. An interleukin 1-like factor stimulates bone resorption in vitro. Nature, 1983, v. 306, № 5939, p. 378—380.
66. Gowen M. and Hundy G. Actions of recombinant interleukin 1, interleukin 2, and interferon gamma on bone resorption in vitro. J. Immunol., 1986, v. 136, № 7, p. 2478—2482.

67. Groggaard B., Gerdin B. and Reikeras O. The polymorphonucleus leukocyte: has it a role in fracture healing? *Arch. Orthop., Trauma, Surgery*, 1990, v. 109, № 5, p. 268—271.
68. Hardy A. Demineralized bone matrix-induced osteogenesis. *Clin. Orthop.*, 1984, № 188, p. 239—246.
69. Henricson A., Hulth A. and Johnel O. The cartilaginous fracture callus in rats. *Acta Orthop. Scand.*, 1987, v. 58, № 3, p. 244—248.
70. Herring G. Methods for the study of glycoproteins and proteoglycans chondroitin sulfate. *Calcif. Tissue Res.*, 1977, v. 24, № 1, p. 29—36.
71. Hirakawa K., Hirota S., Ikeda T. et al. Localization of the mRNA for bone matrix proteins during fracture healing as determined by in situ hybridization. *J. Bone Min. Res.*, 1994, v. 9, № 10, p. 1551—1557.
72. Holland P., Harpes S., McVey J. et al. In vivo expression of mRNA for the Ca²⁺-binding protein SPARC (osteonectin) revealed by in situ hybridization. *J. Cell Biol.*, 1987, v. 105, № 1, p. 473—478.
73. Horwitz M., Coleman D., Kupper T. et al. Parathyroid hormone and lipopolysaccharide stimulate isolated murine osteoblast-like cells to secrete granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *J. Bone Min. Res.*, 1987, v. 2, Suppl. 1, p. 234.
74. Hyldebrandt N. and Damholt W. Investigation of the cellular response to fracture assessed by autoradiography of the periosteum. *Acta Orthop. Scand.*, 1974, v. 45, № 1, p. 175—181.
75. Kaaktinen E., Keskiisaari L. and Holmstrom T. Intramedullary nailing and cortical bone mineral content. *Acta Radiol.*, 1993, v. 34, № 5, p. 464—467.
76. Kannus P., Jarvinen M., Sievanen H. et al. Reduced bone mineral density in men with a previous femur fracture. *J. Bone Min. Res.*, 1994, v. 9, № 11, p. 1628—1635.
77. Klein D., Raisz L. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology*, 1970, v. 86, № 6, p. 1436—1440.
78. Krzysztof H. and Wlodarski M. Properties and origin of osteoblasts. *Clin. Orthop.*, 1990, № 252, p. 276—293.
79. Johnel O. and Hulth A. The effect of single and double trauma on the mitotic activity of bone marrow and thymus. *Acta Chir. Scand.*, 1979, v. 145, № 1, p. 73—79.
80. Lerner U. Stimulation of bone resorption by the kallikrein-kinin system and the coagulation cascade. *Acta Orthop. Scand.*, 1995, v. 66, Suppl. 266, p. 45—50.
81. Luyten F. Cartilage-derived morphogenetic proteins. *Acta Orthop. Scand.*, 1995, v. 66, Suppl. 266, p. 51—54.
82. Martin T., Robinson C. and MacIntyre I. The mode of activation of thyrocalcitonin. *Lancet*, 1966, v. 1, № 7443, p. 900—902.
83. Mayer H., Scutt A. and Ankenbauer T. Subtle differences in the mitogenic effects of recombinant human bone morphogenetic proteins-2 to 7 on DNA synthesis on primary bone-forming cells and identification of BMP-2/4 receptor. *Calcif. Tiss. Internat.*, 1996, v. 58, № 1, p. 249—255.
84. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J. Bone Jt Surg.*, 1978, v. 60-B, № 2, p. 150—162.
85. Monah S., Baylink D. Bone growth factors. *Clin. Orthop.*, 1991, № 263, p. 30—48.
86. Mizuno K., Mineo K., Tachibana T. et al. The osteogenetic potential of fracture haematoma. *J. Bone Jt Surg.*, 1990, v. 72-B, № 5, p. 822—829.
87. Mundy G., Shapiro J., Bandelin J. et al. direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J. Clin. Invest.*, 1976, v. 58, № 2, p. 529—534.
88. Najjar T. and Kahn D. Comparative study of healing and remodelling in various bones. *J. Oral. Surg.*, 1977, v. 35, May, p. 375—379.
89. Nakahara H., Bruder S., Goldberg V. et al. In vivo osteochondrogenesis potential of cultured cells derived from the periosteum. *Clin. Orthop.*, 1990, № 259, p. 223—232.
90. Nakase T., Nomura S., Yoshikawa H. et al. Transient and localized expression of bone morphogenic protein 4 messenger RNA during fracture healing. *J. Bone Min. Res.*, 1994, v. 9, № 5, p. 654—659.
91. Ongphiphadhanakul B., Alex S., Braverman L. et al. Excessive L-thyroxine therapy decreases femoral bone mineral densities in the male rat: effect of hypogonadism and calcitonin. *J. Bone Min. Res.*, 1992, v. 7, № 9, p. 1227—1231.
92. Pacifici C. Cytokines and osteoclast activity. *Calcif. Tissue Int.*, 1995, v. 56, Suppl. 1, p. 27—28.
93. Paley D., Young M., Wiley A. et al. Percutaneous bone marrow grafting of fracture and bone defects. An experimental study in rabbits. *Clin. Orthop.*, 1986, № 208, p. 300—312.
94. Rand., T.Berquist. Fracture healing. Imaging of orthopedic trauma (Second Edition). 1991, p. 39—83.
95. Rey C., Collins B., Goehl T. et al. The carbonate environment in bone mineral: a resolution-enhanced. Fourier transform infrared spectroscopy study. *Calcif. Tissue Internat.*, 1989, v. 45, № 2, p. 157—164.
96. Robinson R. The significance of phosphoric esters in metabolism. 1932.
97. Rodan G. and Martin T. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption- a hypothesis. *Calcif. Tissue Internat.*, 1981, v. 33, № 3, p. 349—351.
98. Sandberg M., Aro H., Multimaki P. et al. In situ localization of collagen production by chondrocytes and osteoblasts in fracture callus. *J. Bone Jt Surg.*, 1989, v. 77-A, № 1, p. 69—77.
99. Singh I. The architecture of cancellous bone. *J. Anat.*, 1978, v. 127, Pt. 2, p. 305—310.
100. Sumpath T., Coughlin J., Whestone R. et al. Bovine osteogenic protein is composed of dimers of OP-1 and BMP-2A, two members of the transforming growth factor b superfamily. *J. Biol. Chem.*, 1990, v. 265, № 32, p. 13198—13205.
101. Tonna E. and Cronkite E. Cellular response to fracture studied with tritiated thymidine. *J. Bone Jt Surg.*, 1961, v. 43-A, № 3, p. 352—356.
102. Thompson B., Saklatvala J. and Chambers T. Osteoblasts mediate interleukin-1 stimulation of bone resorption by rat osteoclasts. *J. Exper. Med.*, 1986, v. 164, № 1, p. 104—112.
103. Trueta J. The role of vessels in osteogenesis. *J. Bone Jt Surg.*, 1963, v. 45-B, № 2, p. 402—418.
104. Ulivieri F.M., Bossi E. and Azzoni R. Quantification by dual photonabsorptiometry of local bone loss after fracture. *Clin. Orthop.*, 1990, № 250, p. 291—296.
105. Vaes G. Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. *Clin. Orthop.*, 1988, № 231, p. 239—271.
106. White A., Pajabi M. and Southwick W. The four biomechanical stages of fracture repair. *J. Bone Jt Surg.*, 1977, v. 59-A, № 2, p. 188—192.