

П А Р Ш И Н

Вадим Александрович

**ИЗОЛИРОВАННАЯ И МНОЖЕСТВЕННАЯ
СКЕЛЕТНАЯ ТРАВМА. ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ АСИММЕТРИИ АДАПТИВНОЙ
РЕАКЦИИ**

(экспериментальное исследование)

14.00.22 - травматология и ортопедия

14.00.16 - патологическая физиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

1999

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова

Научные руководители: заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАМН,
доктор медицинских наук
профессор Н. В. КОРНИЛОВ;

кандидат медицинских наук
А. С. АВРУНИН.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
профессор В. И. КАРПЦОВ;

доктор медицинских наук
профессор Н. Н. ПЕТРИЩЕВ.

Ведущая организация: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Защита состоится «27» апреля 1999 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 084.20.01 в Российском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена (195427, Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, д. 8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена.

Автореферат разослан «19» мая 1999 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



И. А. Кузнецов

Актуальность исследования. Социально-экономическая значимость проблемы травматизма обусловлена ежегодным ростом абсолютного и относительного числа лиц активного работоспособного возраста с повреждениями опорно-двигательного аппарата и их последствиями [Корнилов Н. В., Шапиро К. И., 1993; Статистическая информация, 1994]. Так, в 1996 году в РФ на 10 тысяч населения пришлось 860,3 случая травм, которые у 25% сопровождались нарушением целостности костей [Шапиро К. И., Мистиславская И. А., 1998]. При этом за последние десятилетия удельный вес посттравматических и послеоперационных осложнений не имеет существенной тенденции к снижению [Аврунин А. С., Абелева Г. М., 1991]. Не решены также проблемы прогноза и профилактики таких последствий повреждения органов скелета, как остеопения и остеопороз, которые выявляются через 6-11 лет даже у пациентов с неосложненным течением и полным восстановлением целостности сломанных костей [Kannus et al., 1994]. Причем эти сдвиги определяются в костной ткани не только поврежденных, но и дистантно расположенных интактных костных органах [Kannus et al., 1994; Eyres et al., 1995].

Анализ литературы показывает, что разработка мер по предупреждению ранних и отдаленных последствий скелетных травм возможна только на базе детального изучения патогенеза адаптационных процессов с использованием современных методологических подходов, среди которых наиболее перспективными представляются:

- хронобиологическая методология планирования исследований и оценки динамики изменения показателей,
- оценка состояния организма путем контроля за степенью асимметрии его параметров.

Подтверждением этого являются успехи, достигнутые за последние 40 лет в ких разделах хрономедицины, как хронодиагностика, хронопрофилактика, хронопатология, хронофармакология, хронотерапия [Комаров Ф.И., 1989]. Детальные исследования органов скелета позволили установить цикл роста кости [Swinson et al., 1975] и его взаимосвязь с изменением гуморальных показателей гомеостаза [Деряпа Н.Р., 1985], биоритмические характеристики метаболизма костной ткани в близлежащих и дистантно расположенных от области травмы костях [Аврунин А. С., Корнилов Н. В., 1991; 1992; Аврунин А. С. и соавт., 1994].

Доказана высокая патогенетическая, диагностическая, прогностическая значимость методов, связанных с определением асимметрии процессов в организме в условиях нормы и патологии [Нобелевский симпозиум "Симметрия и функция биологических систем", 1968; Коллоквиум Академии Наук США, 1996]. Именно эта методология обеспечила решение некоторых

прикладных задач в неврологии [Волчек О. Д., 1995; Gerlach M. et al., 1995; Riddle, Purves, 1995], геронтологии [Helmkamp, Falk, 1990; Roy, Ruff, 1994; Avdulov et al., 1996], фармакологии [Johnson et al., 1995], генетике [Hutchison, Cheverud, 1995; Guo, Kempfues, 1995], антропологии [Grine et al., 1995; Huggare, Houghton, 1995], эмбриологии [Seydoux, Fire, 1994; Lin, Spradling, 1995], стоматологии [Arendt et al., 1990; Klausen et al., 1991; Xenakis et al., 1995], биохимии [Smith, 1994], травматологии [Pienkowski et al., 1992; Albinana et al., 1995], психиатрии [Daniel et al., 1989], стрессе [Henley, 1996], остеологии [Панов Н. А. с соавт., 1965; Виленский В. Я., 1971; Барта О., 1972; Шенгелия М. И., 1988].

В настоящее время асимметрия рассматривается как динамическая характеристика [Henley, 1996], причем впервые показана циркасаптанная периодичность изменения ее величины [Аврунин А. С., Макулов В. Б., 1992; Аврунин А. С., 1994, 1996; Корнилов Н. В. с соавт., 1994]. Роль этого направления подтверждается также тем, что с 1988г. по настоящее время в базе данных MEDLINE по ключевому слову "асимметрия" зарегистрировано 4701 работ.

Исходя из сказанного оценку динамики патогенеза посттравматического процесса на основе биоритмических характеристик степени асимметрии показателей адаптационной реакции организма следует считать одним из наиболее перспективных направлений.

Цель исследования. С помощью комплексной хронобиологической оценки асимметрии процессов после единичных и множественных остеотомий разработать объективные критерии изменения структуры пространственно-временной организации функций в организме и на этой основе дать классификацию развития адаптационного каскада.

Задачи:

1. Определить хронобиологические параметры асимметрии локальной температуры кожных покровов после изолированных и множественных остеотомий.
2. Изучить хронобиологические параметры асимметрии содержания фосфатов в минеральном матриксе длинных трубчатых костей и скорости их обмена с кровью после изолированных и множественных остеотомий.
3. Представить хронобиологические параметры асимметрии показателей ремоделирования костной ткани после изолированной остеотомии бедренной кости.
4. Исследовать хронобиологические параметры асимметрии показателей формирования периостальной мозоли после изолированных остеотомий.
5. Выделить объективные критерии оценки адаптационного процесса и на этой основе разработать классификацию его динамики после травмы.

Научная новизна и значимость работы.

Дана хронобиологическая характеристика степени асимметрии показателей адаптационного процесса после единичных и множественных остеотомий в эксперименте.

Установлен циркасптаный характер колебаний степени асимметрии показателей как после единичных, так и после множественных остеотомий.

Разработана методология комплексной хронобиологической оценки степени асимметрии процессов в организме, и на этой основе получен объективный критерий оценки динамики адаптационного процесса.

Определены критические сроки перестройки метаболизма.

При комплексной хронобиологической оценке показателей обмена открыт феномен неравномерности распределения инверсий трендов и экстремумов колебательных кривых в процессе развития адаптационного каскада.

Практическая ценность.

Разработана классификация адаптационного каскада при единичных и множественных остеотомиях.

Выделены критические сроки, соответствующие времени перестройки метаболизма в ходе развития адаптационной реакции в ответ на травму различной степени тяжести.

Выявлены временные интервалы, в которые происходят статистически значимые изменения показателей степени асимметрии. Эти данные могут использоваться как критерии при испытании в эксперименте новых методов лечения при травме.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Степень асимметрии показателей метаболизма, независимо от тяжести повреждений, колеблется с циркасптанной периодичностью.

2. Комплексная оценка степени асимметрии показателей метаболизма, проведенная на основе контроля за частотой инверсий трендов и экстремумов колебательных кривых, позволяет судить о напряженности функционирования регуляторных механизмов во время развития адаптационного каскада в ответ на травму.

3. Биоритмические параметры степени асимметрии показателей метаболизма являются объективными критериями при оценке состояния организма.

4. Пространственно-временная организация метаболизма в организме на разных иерархических уровнях имеет различную доменную¹ структуру, которая при восстановлении целостности костей, независимо от тяжести скелетной

¹ Домен – динамическое пространственно-временное образование, где внутренние структурные связи в несколько раз больше по сравнению с внешними связями одного домена с другим [Иваницкий Г.Р., 1988].

травмы, характеризуется: пятью шприкрасептантными адаптационными доменами, четырьмя трендовыми адаптационными доменами и двумя этапными адаптационными доменами.

Апробация работы.

Доклады на советско-американской конференции травматологов-ортопедов в РосНИИТО им. Р. Р. Вредена (15.09.94), на студенческой научной конференции СПбГМУ им. И. П. Павлова (13.04.96; 15.04.97).

Публикации и внедрение.

По материалам исследования опубликовано 10 работ: в том числе в компьютерном сборнике "Osteoporosis-96, Amsterdam". Результаты исследований внедрены в учебный процесс на кафедре травматологии и ортопедии СПбГМУ им. И. П. Павлова.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 248 страницах машиннописного текста и состоит из введения, 4-х глав, заключения и выводов. Содержит 83 таблицы и 54 рисунка. Список литературы включает 207 источников (139 отечественных и 68 зарубежных авторов).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперимент проведен на 348 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, из них у 179 производили остеотомию правой бедренной кости в средней трети, а у 169 - обеих бедренных и большеберцовых костей. Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическим стержнем. Рентгенографический контроль осуществляли сразу после операции и перед выведением животных из опыта.

У всех животных оценивали хронобиологические параметры степени асимметрии локальной температуры кожных покровов, а также содержание фосфатов в минеральном матриксе поврежденных и интактных костей скорости их обмена с кровью, а у животных с единичной остеотомией, кроме этого - хронобиологические параметры степени асимметрии показателей ремоделирования (размеры и минеральная плотность различных участков поврежденных и интактных костей).

Локальную температуру кожных покровов измеряли ежедневно на протяжении 1 мин. в течение двух месяцев после травмы в 9 час. электротермометром ТМЭМ-60 на правом и левом бедрах и в области спины у 4-х крыс с единичными остеотомиями и у 3-х - с множественными.

Содержание фосфатов определяли в обеих бедренных, большеберцовых и плечевых костях у 174 животных с единичными и 169 - с множественными остеотомиями по методу Фиске и Себерроу [Предтеченский Б.Е., 1964], а скорость обмена с кровью - с использованием ^{32}P [Аврунин А. С., 1996].

Исследование проводили по скользяшему графику в течение 60 сут после операции. Рентгенометрия (размеры) и рентгеноденситометрия (минеральная плотность) отдельных участков костей осуществлялись на микрофотометре МФ-4. Результаты денситометрии стандартизировали по 10-ступенчатому рентгенологическому клину. Толщину и минеральную плотность оценивали в 10 участках кортикального слоя поврежденной правой бедренной кости, 8 - периостальной мозоли, 10 - правой большеберцовой кости. Регистрировали также поперечные размеры в 4 участках, а минеральную плотность - в 8 участках тел XI и XII хвостовых позвонков. Проанализировано 358 рентгенограмм.

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

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

- *зеркальная (краниально/каудальная, проксимально/дистальная)* - ось симметрии лежит в горизонтальной плоскости, то есть под прямым углом, как к сагиттальной, так и к фронтальной и делит тело (или орган) на верхний и нижний отделы;

- *радиальная* - центр симметрии лежит в точке пересечения сагиттальной оси тела (или органа) и перпендикулярной к ней оси, проходящей посередине между сопоставляемыми зонами.

В результате исследования получили временные ряды, характеризующие динамику степени асимметрии одноименных показателей при разных видах симметрии.

Математическая обработка временных рядов. В качестве математической модели процесса выбран сглаживающий полиномиальный сплайн четвертого ряда [де Боор, 1985]. Каждый динамический ряд сглаживали дважды (по методу наименьших квадратов) для выделения математических моделей тренда и колебательного процесса. Всего получено 432 модели изменения степени асимметрии различных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Первоначально изучение хронобиологических характеристик степени асимметрии проведено в зависимости от тяжести травмы (экспериментальные модели единичных и множественных остеотомий) и от уровня исследования (на уровне всего организма, на органном и внутриорганном уровнях). Затем осуществлена комплексная оценка динамики степени асимметрии всех показателей.

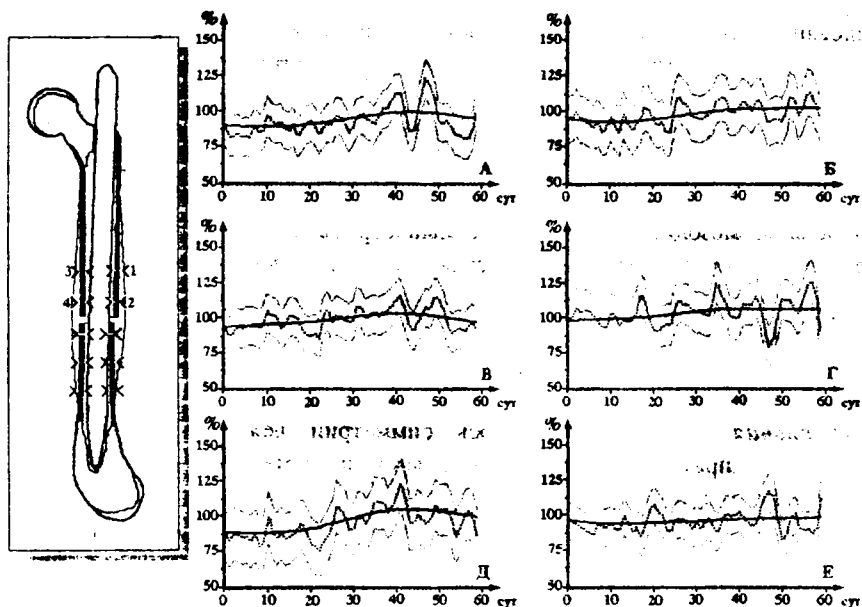


Рис. 1. Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии толщины кортикального слоя участков проксимального отломка правой бедренной кости после единичной остеотомии.

По горизонтальной оси - время с момента травмы в сут;
по вертикальной оси - степень асимметрии в процентах.

На графиках соотношение толщины кортикального слоя: А - участков переднего I и заднего I; Б - участков переднего II и заднего II; В - участков переднего I и переднего II; Г - участков заднего I и заднего II; Д - участков переднего I и заднего II; Е - участков переднего II и заднего I.

Обозначения: ———— - тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);
----- - сглаживание сплайнами (параметры математической модели $p=0,7$);

▨ - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$);

⊗1 - участок II задний;

⊗2 - участок I задний;

⊗3 - участок II передний;

⊗4 - участок I передний.

Внутриорганный уровень. Изучали степень асимметрии показателей различных участков костей и регенерата (пример динамики см. на рис. 1, 2).

В проксимальном отломке правой бедренной кости изменения степени асимметрии толщины и минеральной плотности участков кортикального слоя циркусептаны. Инверсии трендов происходят преимущественно на 9-12-е сут (38%), 41-43-е сут (31%), а экстремумы на колебательной кривой значительно чаще ($P<0,05$) встречаются на 1-е сут после травмы. В дистальном отломке колебания степени асимметрии также циркусептаны, однако инверсии трендов происходят на 15-18-е, 22-е, 27-29-е и 47-48-е сут, а экстремумы достоверно чаще регистрируются на 8-е и 10-е сут после травмы ($P<0,05$).

Таким образом, и в проксимальном, и в дистальном отломках степень асимметрии показателей ремоделирования кортикального слоя колеблется с циркасептанной периодичностью. Однако сроки, в которые чаще наблюдаются инверсии трендов и экстремумы колебательной кривой, различны.

Степень асимметрии показателей формирования участков периостальной мозоли (толщины и минеральной плотности) в области как проксимального, так и дистального отломка характеризуется циркасептантными колебаниями вокруг тренда. Но если в области проксимального отломка инверсии тренда происходят преимущественно на 44-е сут, а экстремумы достоверно чаще встречаются на 25-е и 27-е сут после травмы ($P < 0,05$), то дистального - на 16-17-е, 22-24-е, 38-44-е сут, а экстремумы - на 12-е, 19-е, 24-е и 28-е сут ($P < 0,05$). Таким образом, сроки, в которые чаще выявляются инверсии трендов и экстремумы на колебательной кривой, различны.

После единичной остеотомии правого бедра степень асимметрии показателей ремоделирования кортикального слоя (толщина и минеральная плотность) большеберцовой кости также характеризуется циркасептантными колебаниями вокруг тренда. Инверсии последнего происходят преимущественно на 11-е, 13-е, 18-е, 21-е, 42-е сут; экстремумы на колебательной кривой достоверно чаще встречаются на 1-е, 5-е, 25-е, 48-е и 52-е сут после травмы ($P < 0,05$) и отсутствуют на 10-е, 14-е, 22-е, 49-е, 59-е сут.

После единичной остеотомии степень асимметрии поперечных размеров тел XI и XII хвостовых позвонков, как и их минеральной плотности, колеблется с циркасептанной периодичностью вокруг трендов. Инверсии трендов асимметрии размеров регистрируются только на 18-е и 43-е сут, а экстремумы колебательной кривой значительно чаще наблюдаются на 10-е, 30-е, 48-е сут ($P < 0,05$). Инверсии трендов минеральной плотности происходят преимущественно на 8-9-е и 40-е сут, а экстремумы на колебательной кривой достоверно чаще встречаются на 1-е сут после травмы ($P < 0,05$).

Таким образом, независимо от области исследования, степень асимметрии изучаемых показателей меняется с циркасептанной периодичностью. Следовательно, можно говорить о том, что на внутриорганном уровне регуляторные механизмы, обеспечивающие этот тип колебаний асимметрии активности процессов, являются одним из основополагающих элементов структуры пространственно-временной организации метаболизма.

Органный уровень. Оценивали степень асимметрии содержания фосфатов в минеральном матриксе поврежденных и интактных костей и скорость их обмена с кровью при единичных и множественных остеотомиях (пример см. на рис. 3). Анализ результатов показывает, что циркасептанный характер колебаний степени асимметрии этих показателей не зависит от тяжести травмы и варианта симметрии. Кроме этого, независимо от тяжести травмы, экстремумы колебаний асимметрии содержания фосфатов отсутствуют на 8-е, 17-е, 41-е и 59-е сут, а скорости их обмена с кровью - на 21-е, 23-е, 27-е,

32-е, 37-е, 59-е сут. Инверсии трендов последнего показателя приходятся на 28-32-е сут.

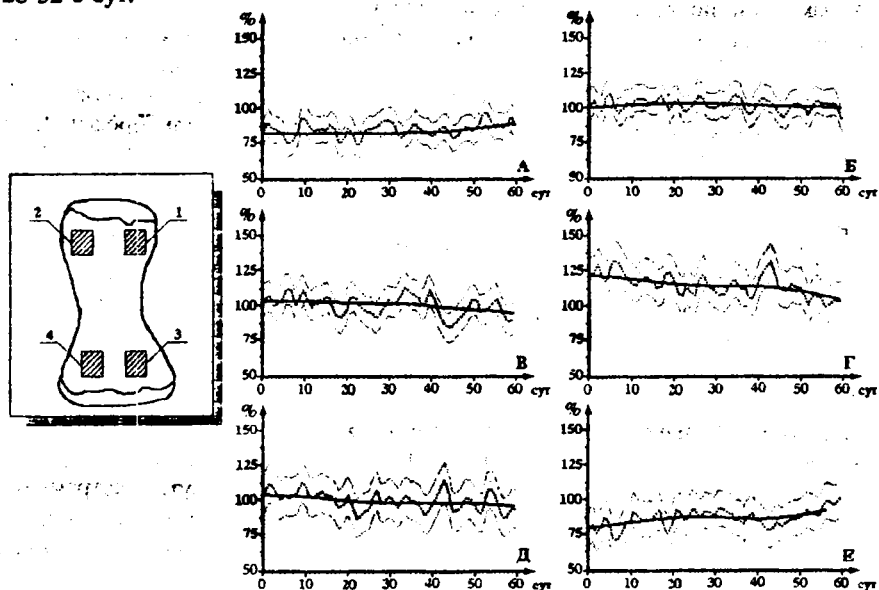


Рис. 2. Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии минеральной плотности участков XII хвостовых позвонков.

По горизонтальной оси - время с момента травмы в сут;
по вертикальной оси - степень асимметрии в процентах.

На графиках соотношение минеральной плотности участков: А - левый I и правый I; Б - левый II и правый II; В - левый I и левый II; Г - правый I и правый II; Д - левый I и правый II; Е - левый II и правый I.

Обозначения: — - тренд (параметры математической модели $r=0,0001$);
--- - сглаживание сплайнами (параметры математической модели $r=0,7$);
— - полуширина доверительной полосы (1,96 σ);
■ 1 - участок I левый;
■ 2 - участок I правый;
■ 3 - участок II левый;
■ 4 - участок II правый.

В то же время установлено, что при монотравме большинство инверсий трендов асимметрии содержания фосфатов выявляется с 18-х по 24-е сут и с 33-х по 45-е, а при политравме - на 28-сут. При изолированной остеотомии экстремумы этого показателя значительно чаще ($P<0,05$) выявляются на 1-е, 6-е и 29-е сут, а при множественных - на 5-е и 51-е. Экстремумы скорости обмена фосфатов в первом случае чаще встречаются на 1-е и 26-е сут, а во втором - на 11-е, 18-е, 25-е сут ($P<0,05$). Следовательно, циркасептанная периодичность асимметрии метаболизма на органном уровне не зависит от числа остеотомий, что подтверждает роль этого биоритма как одного из основополагающих

элементов структуры пространственно-временной организации метаболизма.

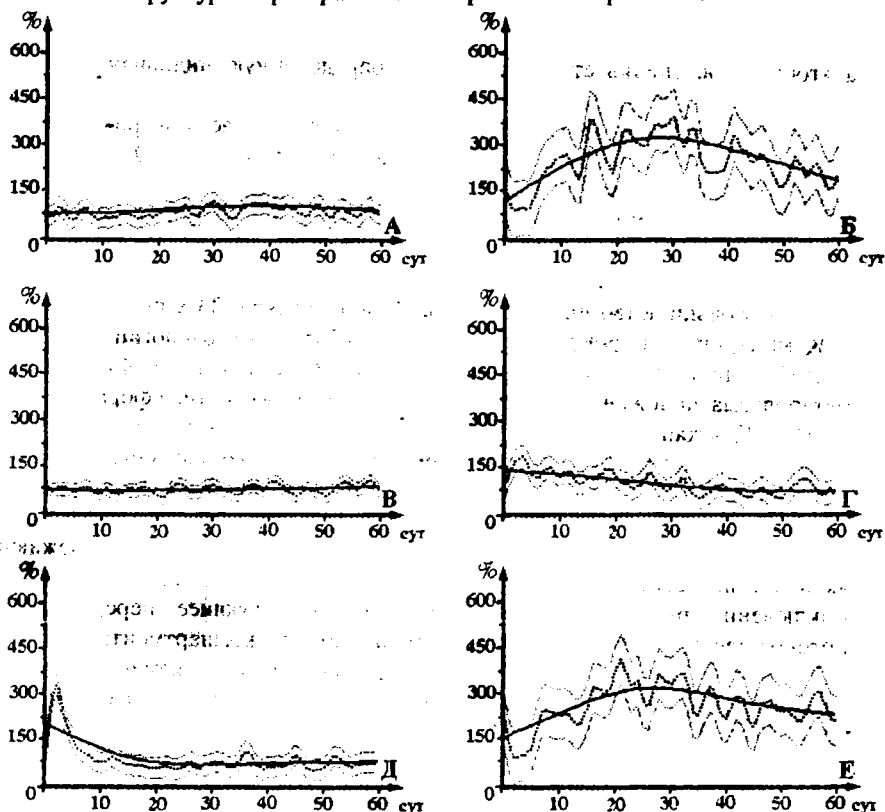


Рис.3. Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии колебательной составляющей относительной удельной радиоактивности фосфатов минерального матрикса костной ткани. Радиальная симметрия.

По горизонтальной оси - время с момента травмы в сут;

по вертикальной оси - степень асимметрии в процентах.

На графиках соотношение содержания фосфатов: А, В, Д - монотравма;

Б, Г, Е - политравма: А, Б - левая большеберцовая и правая

плечевая; В, Г - левая большеберцовая и правая бедренная;

Д, Е - правая большеберцовая и левая плечевая.

Обозначения: — - тренд (параметры математической модели $p=0,0001$);

--- - сглаживание сплайнами (параметры математической модели $r=0,7$);

— - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

Однако частичная временная зависимость от этой закономерности частоты инверсий и экстремумов исследованных показателей свидетельствует о том, что существует два типа регуляторных механизмов, определяющих асимметрию метаболических функций. Один - не связан с тяжестью травмы и, по-

видимому, именно он гарантирует воспроизводимость развития адаптационных процессов (например стресса, последовательности репаративного остеогенеза), а второй - обеспечивает на этом фоне определенную индивидуальность этих проявлений.

На уровне всего организма. Исследовали асимметрию локальной температуры в различных участках кожных покровов. Этот показатель, характеризуя особенности теплоотдачи, по сути является одной из характеристик асимметрии энергообмена (рис. 4). Установлено, что и при изолированной, и при множественной остеотомиях степень асимметричной температурной реакции колеблется с циркадптанной периодичностью вокруг трендов. Большинство инверсий трендов происходят с 33-х по 39-е сут.

Комплексная оценка. В основу разработки методологии комплексной оценки динамики структуры пространственно-временной организации метаболизма положен закон перемежающейся активности, сформулированный Г. Н. Крыжановским [1973, 1987], и предложенная нами концепция о конкурентных отношениях двух гипотетических регуляторных комплексов. Первый - обеспечивает переключение соотношения активности метаболизма на обратное, а второй - подавляет этот процесс. Именно взаимодействие этих регуляторных комплексов обеспечивает реализацию закона перемежающейся активности, согласно которому происходит постоянное включение и выключение работающих структур, и соответствующее перераспределение потоков энергии и пластического материала между компартментами организма.

Реализация этого закона проявляется постоянным изменением степени асимметричной активности метаболических процессов в разных участках организма. Иными словами, при осуществлении физиологических функций наблюдается постоянное включение и выключение работающих структур, осуществляемое механизмами ауторегуляции по достижении какого-то критического уровня выполненной работы. Это позволяет поддержать динамическое равновесие гомеостаза клеток и органа в целом. Особое значение этот механизм приобретает в условиях усиленной нагрузки. Если структуры не функционировали в соответствии с данным законом, они могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал при длительной интенсивной нагрузке, в результате произошло бы истощение резервных возможностей и возник энергетический и пластический дефицит, а в конечном итоге - дистрофия и прогрессирующее снижение уровня функциональной активности ткани, органа и так далее.

Гипотеза о конкурентных взаимоотношениях двух регуляторных комплексов базируется на предположении о том, что после достижения промежуточного адаптационного результата возникает регуляторная перестройка, которая сопровождается изменением частоты переключений активности метаболических процессов сравниваемых участков. Преобладание первого регуляторного комплекса синхронизирует обменные процессы в организме и приводит к снижению частоты переключений. В условиях функционального

равновесия между этими типами регуляции частота переключений относительно постоянна. В случае превалирования второго достигается эффект пространственно-временной разобщенности изменения активности метаболизма в сопоставляемых участках. В результате частота переключений нарастает.

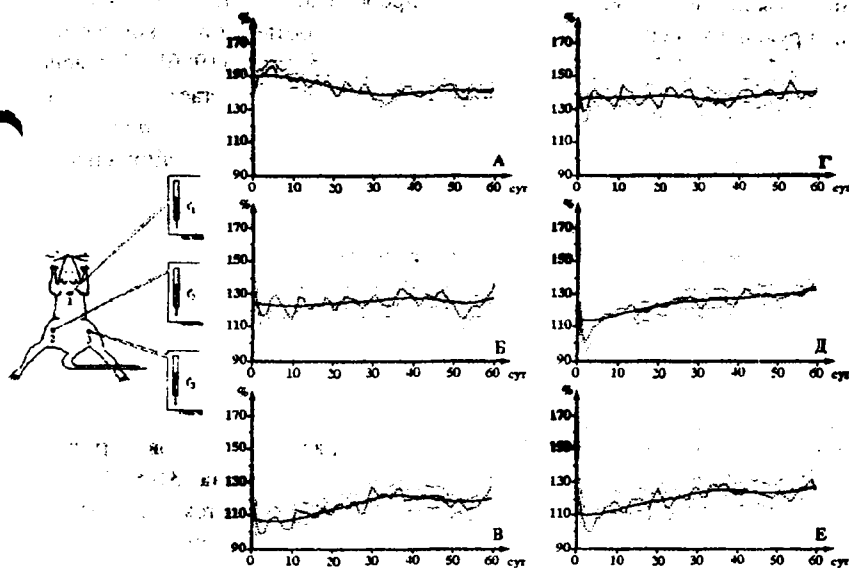


Рис. 4. Результаты математического моделирования динамики степени асимметрии локальной температуры кожных покровов после единичной и множественных остеотомий.

По горизонтальной оси - время с момента травмы в сут;

по вертикальной оси - степень асимметрии в процентах.

На графиках соотношение локальной температуры: А - левого и правого

бедер (монотравма); Б - левого бедра и спины (монотравма);

В - правого бедра и спины (монотравма); Г - левого и правого

бедер (политравма); Д - левого бедра и спины (политравма);

Е - правого бедра и спины (политравма).

Обозначения: ——— - тренд (параметры математической модели, $P=0,0001$);

----- - сглаживание сплайнами (параметры математической модели, $p=0,7$);

■ —■ - полуширина доверительной полосы ($1,96 \sigma$).

С целью проверки правильности этой гипотезы была оценена динамика ежедневной частоты инверсий трендов и экстремумов на колебательных кривых. Всего проанализировано 216 математических моделей трендов и аналогичное число моделей колебательного процесса степени асимметрии исследованных показателей. На этих моделях выявлено 163 инверсии трендов и 1151 экстремум на колебательных кривых. В среднем (срок наблюдения 60 сут) ежедневно регистрировались 2,7 ($\sigma=2,5$) инверсий тренда и 19,2 ($\sigma=6,4$)

экстремумов на колебательных кривых. Уменьшением или увеличением частоты этих характеристик считалось их отклонение в ту или иную сторону на величину одного среднего квадратичного отклонения и более.

Инверсии трендов. Анализ распределения частоты этого показателя выявил отсутствие инверсий в первые трое суток после травмы. Как следует из высказанной выше гипотезы, это связано с преобладанием действия первого (синхронизирующего) регуляторного комплекса, что соответствует концепции стресса, разработанной Г. Селье [1960] и Ф. З. Меерсоном [1986]. Согласно их представлениям, в течение первых трех суток организм работает на пределе своих физиологических возможностей. Это *стадия тревоги* или *аварийная стадия* адаптации, она характеризуется мобилизацией функционального резерва, при котором расход АТФ превосходит ее синтез.

Первый трендовый адаптационный домен (первая стадия). В дальнейшем до 18-х сут частота инверсий трендов колеблется незначительно, а на 18-е сут происходит их резкое увеличение, после чего на 19-е сут инверсии трендов отсутствуют. По-видимому, с 4-х по 18-е сут достигается промежуточный результат, которым является формирование фиброзно-хрящевой мозоли, заканчивающееся именно в эти сроки.

Второй трендовый адаптационный домен (вторая стадия). После 19-х сут наблюдаются незначительные колебания частоты инверсии трендов с резким их нарастанием на 28-е сут и последующим отсутствием на 31-е. В этот временной интервал (с 19-х по 30-е сут) обеспечивается следующий промежуточный результат, которым является, согласно динамике рентгенологической картины, формирование первичной костной мозоли, обеспечивающей объединение отломков в единый костный орган однотипной тканью (на 31-е сут исчезает линия перелома на рентгенограмме). Таким образом, в конце этого временного интервала достигаются два промежуточных результата - замещение фиброзно-хрящевой мозоли первичной костной и объединение отломков в единый костный орган однотипной тканью. Выделение второго результата является важным моментом адаптационного каскада, так как это позволяет восстановить целостность органного компартмента.

Третий трендовый адаптационный домен (третья стадия). После 31-х сут отмечаются незначительные колебания частоты инверсий, количество которых резко возрастает на 40-е и 44-е сут. На 46-е сут они отсутствуют. Следовательно, интервал, необходимый для получения третьего промежуточного результата, тянется с 31-х по 45-е сут. Хронобиологические характеристики рентгенологической картины и данные гистологического исследования свидетельствуют о том, что в это время происходит созревание первичной костной мозоли.

Четвертый трендовый адаптационный домен (четвертая стадия). Начиная с 46-х сут и до конца срока наблюдения происходит многократно выявляемое резкое увеличение активности общерегуляторных механизмов (отсутствуют инверсии трендов). Согласно динамике рентгенологической картины, вначале этого временного интервала появляются рентгенологические признаки remodelирования первичной костной мозоли, то есть начинают формироваться морфологические структуры, обеспечивающие полное функциональное восстановление поврежденного органа. Можно предположить, что в это время обменные процессы синхронизируются на органном уровне, что и сопровождается неоднократным превалированием первого (синхронизирующего) регуляторного комплекса.

Экстремумы колебательной кривой. Первый адаптационный циркасептанный домен. Увеличение частоты экстремумов наблюдается сразу после травмы на 1-е сут, а снижение - на 3-е. То есть для циркасептанных процессов первый временной интервал длится в течение первых двух суток. По времени это соответствует максимальному напряжению адаптивных структур и интенсификации переключения процессов (сразу после травмы), имеющих циркасептанную периодичность, что позволяет более рационально использовать пластические вещества и энергию.

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

Третий адаптационный циркасептанный домен охватывает интервал с 8-х сут по 31-е сут (на 32-е в очередной раз падает частота экстремумов). В течение этого отрезка времени увеличение числа экстремумов зарегистрировано на 19-е, 22-е, 26-е и 30-е сут. То есть начиная с 19-х сут каждые 3-4 дня имеет место, согласно предлагаемой гипотезе, усиление активности местных регуляторных механизмов по сравнению с общими. Эти данные позволяют предположить, что с 8-х по 18-е сут формирование структур, связанных с циркасептанной периодичностью, осуществляется постепенно, без существенного увеличения нагрузок и необходимости интенсивного изменения местной регуляции для активации процессов перераспределения потоков пластического вещества и энергии. Начиная с 19-х сут активизируется перестройка тканевых структур, обусловленная резким повышением использования пластического материала и энергоносителей, что требует увеличения роли второго рассинхронизирующего регуляторного местного комплекса регуляторов и интенсификации последовательного перераспределения потоков вещества и энергии.

В этой связи можно сослаться на результаты исследования А. С. Аврунина [1996], согласно которым максимальные изменения площади регенерата на

рентгенограмме (до 40%) происходят преимущественно с 19-х по 33-е сут, то есть именно в эти сроки резко активизируется формирование тканевых структур в области травмы.

Четвертый адаптационный циркасептанный домен начинается с 32-х сут и продолжается до 38-х (на 39-е отмечено существенное снижение количества экстремумов). В течение этого отрезка времени наблюдается увеличение числа экстремумов на 33-е и 36-е сут. Данный временной интервал соответствует по времени созреванию первичной костной мозоли.

Пятый адаптационный циркасептанный домен длится с 39-х сут до окончания срока наблюдения; увеличение количества экстремумов зарегистрировано на 42-е, 46-е и 54-е сут. По-видимому, это связано процессами ремоделирования первичной костной мозоли.

Этапы адаптационного каскада. По сути своей процессы, имеющие циркасептанные и трендовые характеристики, соответствуют разным адаптационным уровням. Совпадение изменений на обоих из них следует рассматривать как качественную характеристику, свидетельствующую о наличии следующего, более высокого (третьего) уровня адаптации.

Анализ материала показывает, что первые трое суток с момента операции знаменуются снижением частоты инверсий трендов и увеличением, а затем падением частоты экстремумов. На 31-32-е сут как количество инверсий трендов, так и число экстремумов резко уменьшается. Следовательно, не только сразу после травмы, но и в момент объединения отломков в единый орган костной тканью (исчезает линия перелома на рентгенограмме) происходит глубокая перестройка регуляторных механизмов на всех уровнях. Это послужило основой для выделения двух этапов развития адаптационного каскада:

- от момента травмы до объединения отломков в единый костный орган,
- от этого момента до восстановления структурно-функциональной целостности костного органа.

Началом первого этапа является первый циркасептанный адаптационный домен, а второго - регуляторная перестройка, происходящая на 31-32 сут.

Практический результат предложенной классификации динамики адаптационного каскада заключается в определении критических сроков, так как регуляторная перестройка всегда сопровождается увеличением нагрузки на механизмы регуляции. Именно в это время возрастает риск возникновения их относительной или абсолютной недостаточности, а это в свою очередь приводит к нарушению метаболизма, которое может проявиться не сразу, а по прошествии многих лет после травмы, как например, остеопороз и остеопения.

ВЫВОДЫ

1. Колебания степени асимметрии локальной температурной реакции кожных покровов, содержания фосфатов в минеральном матриксе длинных трубчатых костей и скорости их обмена с кровью, независимо от тяжести травмы, циркасаптанты.

2. Степень асимметрии ремоделирования костной ткани (минеральная плотность и размеры) участков как поврежденных, так и интактных костей меняется с циркасаптанной периодичностью.

3. Степень асимметрии показателей формирования участков периостальной мозоли колеблется с циркасаптанной периодичностью.

4. Объединение отломков в единый костный орган первичной костной мозолю (исчезновение линии перелома на рентгенограмме), так же как нарушение целостности костного органа (появление линии перелома на рентгенограмме), экстремально для организма и сопровождается глубокой перестройкой структуры пространственно-временной организации метаболизма.

5. Критическими сроками, характеризующимися глубокой перестройкой степени асимметрии структуры пространственно-временной организации метаболизма, являются первые трое суток после нарушения целостности костей, а также временные интервалы между окончанием формирования фиброзно-хрящевой мозоли и началом формирования первичной костной, окончанием созревания (реструктурирования) первичной костной мозоли и началом ее ремоделирования.

6. Инверсии трендов и экстремумы колебательных кривых степени асимметрии показателей обмена являются объективными критериями оценки структуры пространственно-временной организации метаболизма.

7. Ежедневная динамика изменения частоты инверсий трендов и экстремумов колебательных кривых степени асимметрии показателей обмена отражает выраженность изменений структуры пространственно-временной организации метаболизма.

8. Адаптационный каскад, развивающийся после травмы, независимо от количества поврежденных костей, делится на два этапа, четыре стадии и пять адаптационных доменов. Каждый следующий этап, стадия и адаптационный домен начинаются с перестройки структуры пространственно-временной организации метаболизма. Эта перестройка проявляется комплексными изменениями степени асимметрии показателей обмена.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Паршин В. А., Суханов А. В. Динамика асимметрии толщины участков кортикального слоя после остеотомии в эксперименте// Актуальные проблемы внутренней медицины/ Тезисы LVIII конференции СНО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – СПб., 1996.- С. 108-109.

2. Черепанова Т. В., Паршин В. А. Динамика величины геометрических параметров рентгенологической тени хвостовых позвонков через 7-14 дней после множественных остеотомий длинных трубчатых костей// Актуальные проблемы внутренней медицины/ Тезисы LVIII конференции СНО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. - СПб., 1996.- С. 145-146.

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

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

5. Паршин В. А. Трендовые характеристики асимметрии ремоделирования периостальной мозоли// Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии. – СПб., 1997.- С. 145-146.

6. Паршин В. А. Асимметрия процесса ремоделирования кортикального слоя в зоне травматического поля// Заболевания и повреждение опорно-двигательного аппарата у взрослых/ Тезисы докладов областной научно-практической конференции. – СПб., 1997.- С. 73.

7. Паршин В. А., Суханов А. В. Асимметрия параметров обмена фосфатов - критерий выделения критических сроков адаптационной перестройки скелета// Актуальные вопросы травматологии и ортопедии. Научно-практическая конференция травматологов и ортопедов Северо- Запада России. Великий Новгород, 1998.- С. 104-105.

8. Паршин В. А., Суханов А. В. Асимметрия температурной реакции - критерий выделения критических сроков адаптационной перестройки организма после единичных и множественных остеотомий// Актуальные вопросы травматологии и ортопедии/ Тезисы докладов областной научно-практической конференции. - СПб., 1998. -С. 21-22.

9. Суханов А. В., Паршин В. А. Критические сроки перестройки костной ткани длинных трубчатых костей после единичных и множественных остеотомий//Актуальные вопросы травматологии и ортопедии/Тезисы докладов областной научно-практической конференции. - СПб., 1998. -С. 22-23.

10. Суханов А. В., Паршин В. А. Критические сроки перестройки метаболизма интактных костей после единичных остеотомий с интрамедуллярным остеосинтезом отломков// Актуальные вопросы травматологии и ортопедии/ Научно-практическая конференция травматологов и ортопедов Северо- Запада России. - Великий Новгород, 1998. -С. 101-102.