

ДИСКУССИИ

Наши представления по проблеме частного и общего в науке и медицине

А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов

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

Природа наделила человека стремлением к обнаружению истин. Однако при движении в этом направлении всегда возникает идейный конфликт, так как сталкиваются два подхода — общий и частный. В настоящей работе будет рассмотрена проблема развития структуры пространственно-временной организации функций организма, который, с одной стороны, состоит из неисчислимого количества различных механизмов, а, с другой, представляет собой неразрывное целое. В данной связи ярким отражением этого конфликта является суждение, высказанное И.В. Давыдовским [1969] о том, что ложное представление о принципиальной раздельности физиологических и патологических процессов распространено довольно широко. В последних (как и в болезни) усматривают два разных момента: с одной стороны, «нарушение функций», а с другой, действие защитно-физиологических механизмов, то есть болезнь и «физиологическую меру» против нее. Введение в обиход слова «защита», на его взгляд, вообще неприемлемо при анализе биологических процессов, протекающих в организме. Оно не просто раздваивает единое, но и отчуждает части от неделимого по своему существу. Фактически нет ни одного патологического процесса, который не имел бы своего прототипа в физиологии. С этих позиций адаптация не есть синоним здоровья, а болезнь — не отрицание, а форма адаптации.

Таким образом, все процессы, происходящие в организме, являются адаптационными, так как любая биосистема (независимо от уровня сложности) постоянно взаимодействует с окружающей средой. Ритмы ее функционирования (во всяком случае, часть из них) непосредственно связаны с ритмами вселенной.

Спектр биологических ритмов обладает характерными принципами биологической структуры времени, которая определяет функциональное поведение. Ритмические функции длинноволнового спектра имеют соответствующие им циклы в окружающей среде, в то время как более короткие волны представляют только эндогенные автономные ритмы, поддерживающие внутренний порядок времени посредством координации частоты и фазы. В результате устанавливается система взаимодействия, гарантирующая функциональную сохранность организма. Тройственная организация автономных ритмов обеспечивает различное

функциональное поведение в зависимости от их частоты, амплитуды и фазы. Более медленные ритмы влияют на более быстрые, в основном модулируя частоты, а изменения более быстрых ритмов сказываются на более медленных, увеличивая их амплитуды, умножая длины периода и сдвигая фазы. Позиция фазы реактивных периодов зависит от стимула. Изменение фазы вызывает сдвиг рабочего функционирования и реактивное запаздывание. С медицинской точки зрения циркасептанные (околонедельные) реактивные периоды представляют наибольший интерес. Эта периодичность наблюдается в многочисленных адаптивных и компенсационных процессах. Она не связана с календарной неделей, циклически повторяемой, и была известна еще в древности [17, 18, 19].

Ежедневные, ежемесячные и ежегодные ритмы определяются влиянием окружающей среды и имеют космические аналоги. Возможно, это касается и околонедельных ритмов. Циркадианные ритмы установлены, например, в колебаниях уровня тестостерона, частоты родов, инсультов и внезапной кардиоваскулярной смерти. Циркасептанные ритмы присутствуют в изменении уровня 17-кетостероидов, частоты родов, инфарктов миокарда и инсультов, а циркулярные ритмы в колебаниях настроения, частоты суицидных попыток, рождения младенцев, их веса [27].

Классическим примером воздействия космических факторов является сдвиг биоритмов после трансмеридианного перелета и смещения цикла сон-бодрствование в связи с переменой светового режима. Saito с соавторами [25] исследовали постепенную корректировку циркасептанных и циркадианных изменений давления крови после транс-9-меридианного перелета семьи из 4 человек и нашли, что она не завершается в течение первой недели. Наиболее медленно эти процессы протекали у мужа. Корректировка циркадианных и циркасептанных характеристик ритма различалась циркадианная компонента кровяного давления восстанавливалась быстрее.

Действие космических факторов на организм дополняется факторами, возникающими в результате деятельности человека (экологическая проблема), которые по принципу обратной связи оказывают существенное влияние на изменения в структуре пространственно-временной организации функций. Так,

Ardura с соавторами [15] проанализировали температуру воздуха, освещенность и шум в двух детских яслях. Были найдены ритмы нескольких частот, включая выраженные 24-часовые ритмы с акрофазой около 13 часов (световая интенсивность) и 16 часов (шум). Авторы отмечают, что ранее только происхождение около-7-суточных ритмов неонатальных физиологических показателей рассматривалось как незначительный экзогенный компонент, дополняющий основной эндогенный.

При этом необходимо помнить, что именно перестройка пространственно-временной организации функций, происходящая в период роста, развития и созревания организма, обеспечивает увеличение резистентности к внешним воздействиям, а в период старения — ее снижение. Фактически любой патологический процесс, в том числе и в органах скелета, является лишь манифестацией сдвигов, произошедших в этой структуре под влиянием внешних факторов. Эти локальные сдвиги не исчезают со временем, а реализуются в виде других клинических проявлений. Так, например, через 6—11 лет после перелома при полном выздоровлении наблюдается снижение минеральной плотности не только в поврежденной, но и в дистантно расположенных костях даже при неосложненном течении репарации [20, 23]. Обращает на себя внимание также тот факт, что подавляющее большинство внекостных патологических процессов сопровождается формированием остеопоротических сдвигов в костной ткани [22]. По нашему мнению, подобное явление представляет собой пространственный «отпечаток» на тканевом уровне всех ранее произошедших под влиянием внешних факторов метаболических сдвигов. Процесс их «запоминания» обеспечивается ауторегуляторным механизмом воспроизведения костной ткани [1]. Таким образом, изменение тканевой структуры органов скелета является манифестацией изменения структуры пространственно-временной организации функций в организме в целом.

Возникают два вопроса. Первый — почему сдвиги, инициируемые в организме внешними факторами (например, травмой), не исчезают, а проявляются в другом качестве, и второй — существуют ли такие лечебные мероприятия, которые обеспечивают восстановление структуры пространственно-временной организации функций, т. е. соответствуют принципу «лечить больного, а не болезнь», притом, что лечит его врач, а исцеляет природа. Ответы на них мы попытаемся дать в этой статье, которая базируется на системном подходе, обеспечивающем оценку функционирования организма как единого целого, и особенностях формирования структуры пространственно-временной организации функций. Последние возможно определить только на основании результатов комплексных хронобиологических исследований. Однако при анализе литературы бросается в глаза диспропорция между пристальным вниманием биологов и врачей к подобным методам и практически отсутствием системного подхода в изучении законов образования изменений в структуре пространственно-временной организации функций в целом. Классическим примером попытки использования системного подхода в медицине является составление прогноза послеоперационного течения или постановка диагноза на основе всего комплекса данных о пациенте.

Именно при решении этих вопросов наиболее ярко проявляются ошибки, допущенные при анализе имеющихся сведений о больном. Эти ошибки связаны с тем, что врачи используют вероятностный подход при решении возникающих проблем комплексной оценки состояния биосистемы в целом. Как отметил С.Э. Шноль [14] вероятностный подход, бесспорно, принес огромную пользу в медицине — среднестатистические характеристики позволяют выяснить закономерности происхождения и распространения болезней, лечебного действия лекарственных средств и т. д. Однако такой подход заведомо не соответствует индивидуальным характеристикам каждого больного в отдельности. В силу сложившихся традиций сглаживания, аппроксимации монотонными функциями, отбрасывания крайних значений статистическая обработка часто дает результаты, вообще не применимые в конкретных случаях.

О. Тоффлер в предисловии к книге лауреата Нобелевской премии И. Пригожина и И. Стенгерс «Порядок из хаоса» [1986] очень точно отметил: «Современная западная цивилизация достигла необычайных высот в искусстве расчленения целого на части, а именно — в разложении на мельчайшие компоненты. Мы изрядно преуспели в этом искусстве, преуспели настолько, что нередко забываем собрать разъятые части в то единое целое, которое они некогда составляли. Особенно изощренные формы искусство разложения целого на составные части приняло в науке. Мы имеем обыкновение не только вдребезги разбивать любую проблему на осколки размером в байт или того меньше, но и нередко вычлением такой осколок с помощью весьма удобного триока. Мы произносим: «*Ceteris paribus*»¹, и это заклинание позволяет нам пренебречь сложными взаимосвязями между интересующей нас проблемой и прочей частью Вселенной».

Поэтому крайне важно понимание многоконтурности и дублирования механизмов регуляции и метаболизма в суперсложной системе, каковой является биосистема. Именно они позволяют повысить ее устойчивость и, соответственно, адаптационный потенциал. Поэтому формирование кардинальных изменений в организме, при казалось бы высокой его пластичности, происходит медленно, вследствие чего положительные с клинической точки зрения факторы (например медикаментозные средства, используемые при лечении костной патологии) дают относительно кратковременный и зачастую незначительный эффект [5].

На данном уровне развития медицинской науки важнейшим, на наш взгляд, является понимание того, что именно изучение структуры пространственно-временной организации функций позволит понять, как обеспечить высокую степень устойчивости организма по отношению к внешним воздействиям и как предотвратить снижение эффективности лечебных мероприятий, так как они также являются по отношению к организму внешними факторами.

Возрастающее внимание ученых к генетическим исследованиям является ярким подтверждением преобладания механизменного пути в развитии науки. Вся сложность использования генетических данных состо-

¹ При прочих равных условиях (лат.)

ит в том, что в условиях постоянного воздействия различных факторов внешней среды и соответствующего изменения фенотипа прогноз путем вероятностного подхода ведет к ошибкам иногда фатального характера. В этой связи позволим себе следующую аналогию. Геном — это всего лишь рояль, на котором играет пианист (окружающая среда), организм же — это музыка. При плохом рояле и хорошем пианисте не следует ожидать хорошей музыки и наоборот. К тому же музыка для слушателя (в данном случае врача или ученого) осмысливается в комплексе, а не как набор отдельных нот.

Подтверждением этих представлений являются данные Shimizu с соавторами [26], которые, изучая влияние генетических факторов на формирование пиковой костной массы в эксперименте на модели сенильного остеопороза у мышей, выявили генетические маркеры в 90 локусах, входящих во все хромосомы кроме Y. Как подчеркивают Ferrari с соавторами [21], остеопороз не может быть прогнозирован отдельно взятым полиморфным генным маркером. Это определяется, во-первых, сложностями массового определения минеральной плотности костной ткани, а, во-вторых, трудностью оценки взаимодействия окружающей среды и гена, а также генов между собой.

Адаптационные процессы, развивающиеся на разных уровнях организации структур организма, имеют не количественные, а качественные различия в характере адаптации. Анализ данных без учета уровня последней неизбежно ведет к ошибочным выводам. Превалирующая в настоящее время идеология разграничения основных и второстепенных функций, которые различные исследователи приписывают тем или иным элементам организма, делает невозможным правильную интерпретацию полученных результатов, так как в основе этого подхода лежит оценка не всей совокупности воздействующих факторов, а только разрешающего [5].

Системный подход. В настоящее время существуют два основных методологических подхода к исследованию сложных динамических систем, в том числе и биологических: механистический — от частного к общему и системный — от общего к частному.

Как отмечает А. Рапопорт [11], редуктивно-системное мировоззрение возникло по двум причинам: из обнаружения непригодности «механизма» в качестве универсальной модели и из тенденции противодействовать делению науки на взаимоизолированные специальности. Из него следует, что **целое больше суммы его частей**.

С этих позиций большое значение для биологии и медицины имеет разработанная Л. Берталанфи [2] теория динамических систем, согласно которой живой организм находится в состоянии подвижного равновесия (или эволюционирует к нему), при этом его структура на фоне постоянного обмена остается неизменной. Данное мировоззрение считает **«целое»**, а не часть отправной точкой исследования. Поэтому закономерности поведения частей должны выводиться из законов, управляющих поведением целого, так как система — это не просто совокупность единиц, где каждая подчиняется законам причинной связи, а **совокупность отношений между ними**. При таком подходе особое внимание уделяется организованной сложности, и, значит, добавление новой единицы означа-

ет не только установление ее отношений с другими, но и изменение взаимоотношений между всеми единицами. Ярким примером является последовательная активация в процессе роста и созревания организма различных механизмов, закодированных в геноме. Начало функционирования каждого нового механизма качественно меняет возможности всего организма в целом и взаимодействие отдельных его частей.

Выше был дан критический анализ системного и механизменного подходов к проблеме изучения биосистем. Однако, если мы говорим о достоинствах и недостатках системного подхода и выделяем понятие биосистемы, то необходимо дать ее определение. Проблема состоит в том, что уровень сложности биосистем существенно различается (например, бактерия или вирус и млекопитающее). Поэтому при определении биосистемы необходимо использовать такой единый критерий, который позволяет определить и вирус, и бактерию, и млекопитающее как отдельные биосистемы независимо от уровня их сложности.

Анализ литературы показал, что до настоящего времени нет общепринятого определения не только системы, но и биосистемы как ее частного варианта. Как пишут В.Н. Садовский и Э.Г. Юдин [1969], в связи с тем, что практически каждый исследователь системных проблем опирается на свое понимание понятия «система», мы оказываемся перед фактически безбрежным морем оттенков в его истолковании. В то же время существуют общие характеристики термина «система»: система представляет собой целостный комплекс взаимосвязанных элементов; она образует особое единство со средой; как правило, любая исследуемая система представляет собой элемент системы более высокого порядка; элементы любой исследуемой системы в свою очередь обычно выступают как подсистемы более низкого порядка.

В большинстве случаев исследователь в силу своих интересов выделяет ту структуру, которую он считает целостной. Например, при заболевании печени можно рассматривать ее как отдельную систему, а весь остальной организм — как окружающую среду. Однако подобный подход является нарушением принципа «лечить больного, а не болезнь». Поэтому единые критерии определения биосистемы являются уже не философским понятием, а, в первую очередь, детерминируют все дальнейшее поведение врача или исследователя. В данном случае мы исходили именно из того, что организм един в своей совокупности, и на этой основе попытались разработать определение биосистемы.

Требуемый критерий должен отвечать следующему условию: обеспечивать выделение границ биосистемы, то есть отделять один вариант биосистемы от другого и одновременно отделять биосистему от окружающей среды. Таким критерием, по нашему мнению, является генетическая информация. Исходя из этого критерия, можно дать следующее определение: **биосистема есть совокупность всех элементов, объединенных в одном функционирующем организме и имеющих идентичный генотип**.

Это определение позволяет выделить два следствия:

1. **границы биосистемы находятся в пределах области, куда входят все элементы, имеющие идентичный генотип;**

2. область, содержащая элементы с единым генотипом, является единым информационным полем биосистемы.

В основу данного толкования положены представления о том, что формирование структуры любого организма определяется информацией, закодированной в геноме. Именно в геноме закодированы (прямо или опосредованно) все возможные варианты (которые могут быть реализованы в течение жизни организма) материальных носителей информации и принимающих ее рецепторов. А информация определяет характер и возможности связей между отдельными элементами любой системы, если исходить из сказанного выше, что особенности системы зависят от совокупности связей ее элементов.

Поэтому старение организма обусловлено изменениями в информационном поле и взаимосвязями между отдельными механизмами биосистемы. С этих позиций остеопороз является пространственным отпечатком процессов, происходивших в организме ранее [5].

Таким образом, системный подход есть базисная методология при изучении структуры пространственно-временной организации функций в организме.

Пространственно-временная организация функций.

Сущность понятия пространственно-временной организации функций связана с тем, что все элементы организма разделены пространственно, соответственно с этим дифференцированы и их функции. При этом их взаимодействие меняется во времени. Тем самым рассматриваемое понятие включает в себя, с одной стороны, целостность организма, а, с другой, законы, обеспечивающие не только это единство, но и изменение характера межфункциональных связей во времени.

В последние годы интенсивно развивается концепция о временной организации биологических систем, которая впервые была изложена Ф. Халбергом и К. Питтендрей на Международном симпозиуме по биологическим часам в Колд-Спринг-Харборе (США) в 1960 г. Согласно этой концепции, для оптимального функционирования организма необходима согласованность биоритмов его параметров. При этом высокая сложность пространственно-временной организации определяется не многочисленностью ритмов, а их «сцеплением» между собой [4].

Одним из элементов, определяющих характер этого «сцепления», является принцип синхронизации колебаний уровня функционирования различных элементов организма по фазе с их функциональными возможностями, лежащий в основе временной координации ритмов [3]. Это объясняется тем, что колебания величины показателей интенсивности биологических реакций задаются не ускорением или замедлением процессов, а увеличением или уменьшением числа структур, в них участвующих [12]. При этом количество и активность элементов, обеспечивающих выполнение каждой функции в конкретный момент времени, подчиняется закону перемежающейся активности функционирующих структур, сформулированному Г.Н. Крыжановским [6, 7]. В соответствии с ним во время реализации физиологической функции происходит постоянное включение и выключение участвующих структур, осуществляемое меха-

низмами ауторегуляции по достижении какого-то критического уровня выполненной работы. Этот процесс имеет существенное значение для сохранения нормального состояния и поддержания динамического гомеостаза клеток и работающего органа в целом. Особое значение он приобретает в условиях усиленной функциональной нагрузки. Если бы структуры не функционировали в соответствии с рассматриваемым законом, они не могли бы восстановить свой пластический и энергетический потенциал при интенсивной длительной нагрузке, что приводило бы к истощению резервных возможностей, энергетическому и пластическому дефициту клеточных структур и, в конечном итоге, к дистрофии и прогрессирующему снижению уровня функциональной активности ткани, органа и т. п.

Какие же механизмы лежат в основе формирования сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций и последующей стабилизации возникших изменений? Рассмотрим их на примере экстремального воздействия, хотя, по нашему мнению, любые внешние факторы приводят к появлению подобных сдвигов, но менее выраженных. Оно инициирует каскад адаптивных реакций [9, 24], в результате чего происходит перестройка метаболизма и, как показал Ф.З. Меерсон [9], возникает структурный след адаптации. Последний обеспечивает увеличение функциональных возможностей структур, на которые падает главная нагрузка, и это становится основой адаптационного процесса.

Первоначально структурно-метаболические сдвиги более выражены в элементах, непосредственно реализующих ответ на конкретный внешний фактор. После прекращения действия последнего постепенно в связи с многоконтурностью и дублированием регуляторно-метаболических механизмов происходит «перераспределение» сформированных сдвигов по всей структуре пространственно-временной организации функций, протекающее неравномерно и зависящее, по-видимому, от действующего фактора, что и обуславливает характерный для него сдвиг. Примером тому может служить снижение минеральной плотности в дистантных костях в отдаленные сроки после перелома.

Другими словами, для наилучшего состояния функций организма необходима согласованность биоритмов, а появившиеся в результате адаптационной перестройки сдвиги нарушают их оптимальное соотношение. По нашему мнению, структура биоритмов является одним из факторов, ответственных за устойчивые морфо-функциональные изменения в организме. А именно сдвиги пространственно-временной организации метаболизма приводят к изменениям на морфологическом уровне, что является одним из элементов стабилизации этих сдвигов. Возможен и обратный вариант, когда первоначально внешние воздействия вызывают разрушение тканевых структур, в результате чего инициируются морфологические процессы, которые вызывают соответствующие сдвиги в пространственно-временной организации метаболизма (например, при термических и механических травмах, операциях и т. д.).

Хронобиологический подход к оценке динамики показателей. Хронобиология — междисциплинарная

фундаментальная наука, которая изучает закономерности осуществления процессов жизнедеятельности организма во времени. Ее составной частью является учение о биоритмах — биоритмология. Биоритм представляет собой колебания интенсивности или скорости какого-либо процесса, наступающие через приблизительно равные промежутки времени. Повторяемость биологического явления в ритме относительна. На самом деле каждый цикл повторения по своему содержанию отличается от предыдущего, но воспроизводится по тем же закономерностям [4].

Необходимо подчеркнуть сложности, возникающие в связи с тем, что хронобиология является междисциплинарной наукой. В основном они носят психологический характер, связанный с непониманием новой для читателя терминологии. Как отмечает Н.Н. Моисеев [10], она меняется в зависимости от дисциплин. Это важно подчеркнуть, поскольку незначительные терминологические различия приводят иногда к тому, что лица, говорящие на языке одной научной дисциплины, не только не понимают (часто и не стремятся понять) лиц, использующих язык другой специальности, но и готовы обвинить их в самом страшном из всех грехов — невежестве.

Успешное внедрение системности в биологию возможно, как видно из вышеизложенного, только на основе достижений в изучении биоритмологических основ хронобиологии. Однако, несмотря на бурное развитие последней, ее современное состояние аналогично уровню описательной анатомии времен Галена. Пока еще происходит только выделение и описание отдельных биоритмов, и имеющиеся на настоящий момент результаты недостаточны для разработки единой концепции структуры пространственно-временной организации функций в организме и особенностей ее изменения под влиянием внешних воздействий. Это проблема будущего, которую будут разрабатывать ученые XXI века. Практически ее можно рассматривать как вариант создания «анатомии» и «топографической анатомии» структуры пространственно-временной организации функций у различных организмов. Трудность решения подобной задачи заключается, в первую очередь, в динамичности изменения величины показателей биосистем и суперсложности последних.

В заключение необходимо подчеркнуть, что авторы настоящей работы ни в коем случае не являются яркими противниками механизменного пути развития науки. Мы прекрасно понимаем, что в основе разработки медикаментозных препаратов лежит именно этот подход. Он важен и нужен, в том числе при терапии экстремальных состояний и во многих других случаях. В то же время не только понимание, но и глубокое осмысление результатов исследований на основе системного анализа с учетом хронобиологических знаний позволит по-новому воспринять уже накопленный нами огромный научный материал.

Коллебательный характер биологических процессов в ряде случаев проявляется просто в «разбросе» результатов, в несовпадении «параллельных проб». При всем этом многие поколения биологов и медиков воспитаны на убеждении, что «разброс» результатов свидетельствует только о плохом методе измерений. Вряд

ли удастся оценить, сколько периодических явлений в биологии и медицине остались незамеченными из-за этого убеждения [14].

Все вышеизложенное позволило нам сформулировать закон возникновения и стабилизации сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций: **характер развития долгосрочной адаптации определяет особенности сдвигов в структуре пространственно-временной организации функций, а ее механизмы обеспечивают стабилизацию этих сдвигов.**

Литература

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения). — СПб.: 1998. — 67 с.
2. Бергаланфи Л. Общая теория систем — краткий обзор // Исследования по общей теории систем. — М., 1969. — С. 23—82.
3. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Постный В.С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М.: Медицина, 1985. — 206 с.
4. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Моисеева Н.И. Хрономедицина — новое направление в медико-биологической науке и практике // Хронобиология и хрономедицина. — М., 1989. — С. 5—17.
5. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. — СПб.: Морсар, 2001. — 296 с.
6. Крыжановский Г.Н. Биологические ритмы и закон структурно-функциональной дискретности биологических процессов // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. — М., 1973. — С. 20—34.
7. Крыжановский Г.Н. Расстройство нервной регуляции // Патология нервной регуляции функций. — М., 1987. — С. 5—42.
8. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепции долговременной адаптации. — М: Дело, 1993. — 301 с.
9. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М: Нурохиа medical ltd., 1993. — 331 с.
10. Моисеев Н.Н. Человек, среда, общество. — М.: Наука, 1982. — 237 с.
11. Рапопорт А. Общая теория систем: краткий обзор // Исследования по общей теории систем. — М., 1969. — С. 83—142.
12. Саркисов Д.С. Структурные основы гомеостаза // Гомеостаз — М., 1981. — С. 256—311.
13. Шноль С. Э. О динамике новых истин в науке о жизни. // Кибернетика живого. Биология и информация. — М., 1984. — С. 94—95.
14. Шноль С.Э., Жаботинский А.М. Предисловие к русскому изданию Б. Гудвин // Временная организация клетки. — М., 1966. — С. 5—11.
15. Ardura J. et al. Computer analysis of environmental temperature, light and noise in intensive care: chaos or chronome nurseries? / J. Ardura, J. Andres, J. Aldana, M. A. Revilla et al. // Med. Hypotheses. — 1997. — Vol. 49, N 3. — P. 191—202.
16. Einhorn T. Enhancement of fracture—healing // J. Bone Joint Surgery. — 1995. — Vol. 77—A, N 6. — P. 940 — 956.
17. Hildebrandt G. Phase manipulation, shift work, and jet lag: an overview // Prog. Clin. Biol. Res. — 1987. — Vol. 227-B. — P. 377—390.

18. Hildebrandt G. Reactive modifications of the autonomous time structure in the human organism // *J. Physiol. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 42, N 1. — P. 5–27.
19. Hildebrandt G. Reactive modifications of the autonomous time structure of biological functions in man // *Ann. Ist. Super. Sanita.* — 1993. — Vol. 29, N 4. — P. 545–557.
20. Eyres K., Kanis J. Bone loss after tibial fracture // *J. Bone Joint Surgery.* — 1995. — Vol. 77-B, N 3. — P. 473–478.
21. Ferrari S., Rizzoli R., Bonjour J.P. Genetic aspects of osteoporosis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 11, N 4. — P. 294–300.
22. Franke J., Runge H. Osteoporose. — Berlin: Volk und Gesundheit, 1987. — 300 S.
23. Kannus P. et al. Reduced bone mineral density in men with a previous femur fracture / P. Kannus, M. Jarvinen, H. Sievanen et al. // *J. Bone Miner. Res.* — 1994. — Vol. 9, N 11. — P. 1628–1635.
24. Luyten F. Cartilage-derived morphogenetic proteins // *Acta Orthop. Scand.* — 1995. — Vol. 66, Suppl. 266. — P. 51–54.
25. Saito Y. Z. et al. Gradual adjustment of circaseptan-circadian blood pressure and heart rate rhythms after a trans-9-meridian flight / Y.Z. Saito, G. Cornelissen, R. Sankowsky, Y.K. Saito et al. // *Chronobiologia.* — 1992. — Vol. 19, N 1–2. — P. 67–74.
26. Shimizu M. et al. Identification of peak bone mass QTL in a spontaneously osteoporotic mouse strain / M. Shimizu, K. Higuchi, B. Bennett et al. // *Mamm. Genome.* — 1999/ — Vol. 10, N 2. — P. 81–87.
27. Swaab D.F., Van Someren E.J., Zhou J.N., Hofman M.A. Biological rhythms in the human life cycle and their relationship to functional changes in the suprachiasmatic nucleus // *Prog. Brain. Res.* — 1996. — Vol. 111. — P. 349–368.