

УДК 611-018.41[577.3+542.3]:611.71

Неинвазивный клинический метод оценки остеоцитарного ремоделирования. Новые возможности двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

А.С. Аврунин, Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, В.Г. Емельянов

ФГУ «Российский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росздрава», Санкт-Петербург, Россия

The purpose of the present research was to study the possibility of using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in order to characterize short-term fluctuations of the projectional bone mineral density (PBMD) in the distal forearm. The assessment was made from 2 to 10 times with the intervals between the studies from 2 to 42 days in 84 patients with destructive-dystrophic lesions in large joints of the lower extremities or consequences of injuries: 56 men aged 14–63 years, and 28 women, aged 14–75 years. The biorhythmical characteristics of PBMD fluctuations were traced in two practically healthy male volunteers aged 40 and 60 years by means of an everyday study of the same area during one month. Approximately weekly fluctuations of PBMD with an average span of 10% were found out. In the authors' opinion, these fluctuations were caused by osteocyte remodelling of the bone tissue, and DEXA method is characterized by sufficient sensitivity and reproducibility, thereby making it possible to assess the osteocyte remodelling level (the functional state of osteocytes) in the area of interest and characterizing calcium metabolism between the bone and blood.

Мета: вивчити можливість клінічного використання ДЕРА для характеристики короткочасних коливань проєкційної мінеральної густини кісткової тканини (ПМГКТ) в дистальному відділі передпліччя. Оцінку проводили від 2 до 10 разів з інтервалом між дослідженнями від 2 до 42 днів у 84 пацієнтів з деструктивно-дистрофічними ушкодженнями великих суглобів нижніх кінцівок чи наслідками травм — 56 чоловіків у віці від 14 до 63 років та 28 жінок від 14 до 75 років. Біоритмічні характеристики коливань ПМГКТ досліджені у двох практично здорових добровільців чоловіків у віці 40 і 60 років шляхом щоденного дослідження тієї ж зони протягом місяця. Встановлені навколотижневі коливання ПМГКТ з середнім розмахом біля 10%. На думку авторів, ці коливання викликані остеоцитарним ремоделиванням кісткової тканини, а метод ДЕРА володіє достатньою чутливістю і відтворенням, що дозволяє оцінювати рівень остеоцитарного ремоделивання (функційний стан остеоцитів) в зоні інтересу і характеризує обмін кальцію між кісткою і кров'ю.

Введение

В настоящее время общепризнано, что обмен Ca^{++} между костной тканью и кровью обеспечивается двумя механизмами — остеокластно-osteобластным ремоделированием (OOR) [24, 25] и остеоцитарным¹ ремоделированием (OP) [10]. Возможности клинической оценки их активности и резорбционно-

синтетического баланса существенно различаются. Методы, позволяющие охарактеризовать OOR, широко внедрены в медицинскую практику и делятся на прямые и косвенные. К прямым относят методы гистоморфометрии биоптатов [30], рентгенографии [35], количественной томографии, сканирующей рентгеновской фотоденситометрии

¹Остеоцитарное ремоделирование — перестройка внеклеточного матрикса в пределах лакунарно-канальцевой системы и ее окружающих стенок, проявляется, в числе прочего, растворением и отложением минеральной составляющей [10]. Эффективность OP связана с большой поверхностью матрикса, ограничивающего остеоцитарную лакуну и каналцы (250 мм²/мм³). Это позволяет быстро мобилизовать соли кальция без глубокого «остекластического» разрушения матрикса кости [20, 33, 34]. Этот процесс обеспечивают остециты, которые в зависимости от морфофункционального состояния разделяются на образующие и резорбирующие костный матрикс [17]

[32] и другие, к косвенным — определение уровня или активности маркеров костеобразования (остеокальцин или костный gla-протен, общая и костноспецифическая щелочная фосфатаза, карбоксиконцевой пептид коллагена I типа) и резорбции (тарtrat-резистентная кислая фосфатаза, пиридинолин и пиридинолинсодержащие пептиды) в сыворотке крови и в моче (пиридинолин и деоксипиридинолин — «сшивки» коллагена и пиридинолинсодержащие пептиды, кальций, гидроксипролин и его гликозиды) [22].

К сожалению, эти методы не позволяют охарактеризовать активность и балансовую взаимосвязь (резорбция и отложение ткани) элементов ОР, при том что ООР не объясняет все наблюдаемые в клинической практике изменения скелета. Так, Н. Fukuoka et al. [26] изучали в условиях функциональной иммобилизации быструю декальцификацию поясничных позвонков и метакарпальных костей с одновременной оценкой содержания в сыворотке крови тарtrat-устойчивой кислотой и щелочной фосфатазы, а также интерлейкина-1, альфа-фактора и фактора некроза опухоли, целенаправленно модулирующих функцию остеокластов, а в моче — экскрецию метаболитов пиридиноли. Согласно полученным данным, декальцификация не связана с активностью остеокластов.

К аналогичному заключению пришли и Y.Nishimura et al. [32], исследовавшие 9 молодых здоровых мужчин и женщин в течение двадцатидневного постельного режима методами двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), количественной томографии и сканирующей рентгеновской фотоденситометрии, а также уровни в крови щелочной фосфатазы, тарtrat-устойчивой кислотой фосфатазы и экскрецию с мочой диоксипиридинолина. Авторы показали, что быстрое снижение минеральной плотности поясничных позвонков (на $4,6 \pm 0,6\%$) и фаланг (на $3,6 \pm 0,4\%$), наблюдаемое в начале периода гипокинезии, происходит без различимых сдвигов в их анатомической структуре, то есть без резорбции костной ткани и, следовательно, без активации остеокластов.

В этом контексте необходимо подчеркнуть, что механизмы ОР в основном охарактеризованы экспериментальными исследованиями с помощью морфологических [17, 28, 31], изотопных [2, 5, 10, 13], биохимических [2, 5, 10, 13] методов, а также метода денситометрии рентгенограмм [2, 5, 8–11, 16, 18, 19].

В клинической практике к единичным попыткам оценить активность ОР, кроме вышеприведен-

ных [26, 32], относятся результаты исследования зон интереса скелета методом ДЭРА с использованием коротких временных интервалов (3–42 сут) между замерами [1, 3, 4, 6, 14, 15]: Этот интервал существенно меньше длительности цикла ООР, составляющего три и более месяца. Положительные результаты (значительные колебания проекционной минеральной плотности между повторными измерениями), полученные в процессе этих исследований, потребовали дальнейшего развития данного направления.

Настоящая работа посвящена проверке эффективности метода ДЭРА при оценке ОР в дистальном отделе предплечья. При остеопорозе более 90% переломов в этой зоне вызвано весьма умеренной травмой, почти всегда связанной с падением с высоты роста и ниже. Эти остеопоротические переломы, наряду с аналогичными поражениями позвоночника и проксимального отдела бедра, создали во второй половине XX века серьезные социально-экономические проблемы. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в разных географических регионах планеты, их частота в дистальном отделе костей предплечья идентична частоте переломов в проксимальном отделе бедренной кости. В зависимости от региона после 35 лет регистрируется от 3 до 767 случаев на 100000 человеко-лет у женщин и от 4 до 202 — у мужчин [29].

Цель: изучить возможность клинического использования ДЭРА для характеристики краткосрочных колебаний проекционной минеральной плотности костной ткани (ПМПКТ) в дистальном отделе предплечья.

Материал и методы

Исследование пациентов

Обследовано 84 пациента с деструктивно-дистрофическим поражением крупных суставов нижних конечностей или последствиями травм: 56 мужчин в возрасте от 14 до 63 лет и 28 женщин от 14 до 75 лет. Всех больных наблюдали не менее года.

Таблица 1. Количество исследований в динамике

Число исследований у одного пациента	Количество пациентов
2	10
3	44
4	27
5	9
6	1
7	4
8	—
9	1
10	1

Таблица 2. Показатели ПМПКТ дистального отдела предплечья в зависимости от временного интервала между измерениями в динамике

Интервал между исследованиями (сут)	Количество пациентов	ПМПКТ (% от Мср)	
		средняя разница	σ
7 и менее	51	7,6	7,3
8-14	170	7,5	7,5
15-21	93	7,5	7,3
22-28	62	8,1	7,3
29 и более	43	7,0	7,5

Выполнение ими локомоторных функций осуществляли в обычном режиме. Оценку ПМПКТ в области дистального метаэпифиза обоих предплечий осуществляли на двухэнергетическом рентгеновском денситометре SOPHOS L-XRA («Sopha medical» Франция). Методика укладки и проведения исследования этой зоны интереса описана ранее [1]. Проведено 716 исследований в динамике от 2 до 10 раз с интервалом от 2 до 42 сут (табл. 1 и 2).

Исследование добровольцев

В течение месяца ежедневно в 10 часов проводили замеры ПМПКТ в нижней трети обоих предплечий у двух практически здоровых добровольцев мужчин в возрасте 40 и 60 лет на цифровом денситометре PRDIGY (GE Medical Systems LUNAR) в зонах интереса, представленных на рис. 1.

Для предотвращения возникновения значимых отклонений ПМПКТ, вызванных нарушением укладки [27], ее правильность строго контролировал врач-рентгенолог.

Статистическая обработка данных

При оценке значимости величины различий между двумя последовательными исследованиями пациентов использовали ошибку воспроизводимости аппаратно-программного комплекса денситометра SOPHOS XRA, рассчитанную в предыдущих исследованиях и составляющую $\pm 1,5\%$ [14]. Следовательно, максимально возможный ее раз-

мах укладывается в 3%, поэтому разница между повторными исследованиями пациентов рассматривается как значимая только в том случае, если она превышает эту величину.

Статистическое математическое моделирование. Из результатов, полученных при обследовании добровольцев, формировали динамические ряды, которые аппроксимировали полиномиальным сплайном четвертого порядка. В результате этого для каждой зоны интереса построены по две статистических математических модели (уровень значимости $P < 0,05$) колебательной кривой и тренда с параметрами аппроксимации $r=0,9$ и $r=0,1$ соответственно.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования пациентов в динамике. В связи с тем, что экспериментально методом рентгенографической денситометрии, а также биохимическим и изотопным методами показано, что величина минеральной составляющей в разных участках скелета колеблется волнообразно с околонедельной периодичностью, разница между любой парой результатов исследования ПМПКТ с помощью ДЭРА зависит от того, в каких точках этой кривой сделаны замеры [10, 15]. Иными словами, максимальная разница между двумя последовательными измерениями одной и той же зоны интереса скелета у конкретного пациента возникает в том варианте, когда по времени они совпадают с экстремальными значениями на кривой ПМПКТ

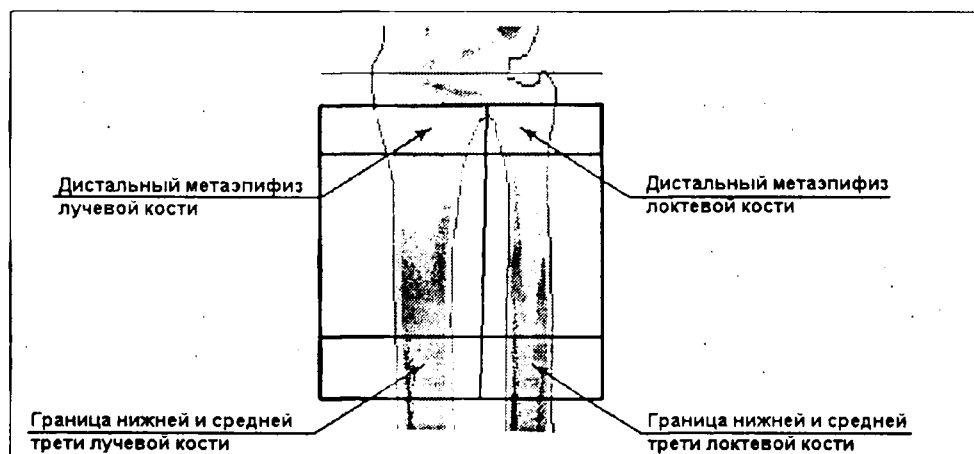


Рис. 1. Схематическое изображение зон интереса нижней трети предплечья

Таблица 3. Результаты динамических исследований ПМПКТ дистального отдела предплечья у двух добровольцев

Наименование зоны	ПМПКТ (% от Мср)		Т-масштаб		Период колебаний в сут (σ)
	4σ	разница*	Мср (σ)	Разница	
1	2	3	4	5	6
Доброволец 1					
Нижняя треть левого предплечья	7,2	9,8	--	--	5,8 (2,3)
Нижняя треть правого предплечья	7,2	8,3	--	--	5,8 (1,5)
Граница нижней и средней трети левого предплечья	10,4	13,6	--	--	5,2 (1,6)
Граница нижней и средней трети правого предплечья	8,8	9,0	--	--	4,8 (1,2)
Дистальный метаэпифиз обеих костей левого предплечья	11,6	12,0	--	--	5,8 (2,3)
Дистальный метаэпифиз обеих костей правого предплечья	12,4	13,1	--	--	4,8 (1,2)
Нижняя треть левой лучевой кости	7,2	10,3	-0,8 (0,2)	1,0	6,5 (2,9)
Нижняя треть правой лучевой кости	8,4	8,5	-0,3 (0,2)	0,9	4,8 (1,6)
Нижняя треть левой локтевой кости	7,2	8,9	--	--	4,8 (2,0)
Нижняя треть правой локтевой кости	7,2	8,6	--	--	4,8 (2,5)
Граница нижней и средней трети левой лучевой кости	8,0	8,5	-0,6 (0,3)	1,5	4,8 (2,4)
Граница нижней и средней трети правой лучевой кости	10,8	11,2	-0,8 (0,2)	1,0	4,8 (1,1)
Граница нижней и средней трети левой локтевой кости	11,2	10,3	--	--	4,3 (1,7)
Граница нижней и средней трети правой локтевой кости	8,8	9,1	--	--	5,6 (1,4)
Дистальный метаэпифиз левой лучевой кости	12,4	12,3	-0,2 (0,3)	1,2	5,0 (1,1)
Дистальный метаэпифиз правой лучевой кости	12,4	12,0	0,9 (0,3)	1,3	4,8 (1,2)
Дистальный метаэпифиз левой локтевой кости	14,0	12,7	--	--	4,3 (1,8)
Дистальный метаэпифиз правой локтевой кости	17,6	20,3	--	--	4,8 (2,0)
Доброволец 2					
Нижняя треть левого предплечья	6,8	7,0	--	--	7,3 (1,5)
Нижняя треть правого предплечья	8,8	10,6	--	--	4,8 (0,9)
Граница нижней и средней трети левого предплечья	5,6	5,3	--	--	4,8 (1,2)
Граница нижней и средней трети правого предплечья	8,0	7,9	--	--	4,8 (2,0)
Дистальный метаэпифиз обеих костей левого предплечья	12,0	13,2	--	--	7,3 (2,2)
Дистальный метаэпифиз обеих костей правого предплечья	13,6	14,8	--	--	5,2 (1,5)
Нижняя треть левой лучевой кости	8,0	13,2	-0,4 (0,2)	1,0	7,3 (1,5)
Нижняя треть правой лучевой кости	9,6	11,3	-0,6 (0,2)	1,1	4,8 (1,1)
Нижняя треть левой локтевой кости	6,8	6,3	--	--	5,8 (1,6)
Нижняя треть правой локтевой кости	9,2	10,5	--	--	4,1 (1,0)
Граница нижней и средней трети левой лучевой кости	7,6	7,3	-0,9 (0,2)	0,6	4,8 (1,6)
Граница нижней и средней трети правой лучевой кости	8,4	8,2	-0,8 (0,2)	0,7	4,8 (1,2)
Граница нижней и средней трети левой локтевой кости	7,2	6,3	--	--	5,8 (1,5)
Граница нижней и средней трети правой локтевой кости	9,2	9,3	--	--	5,2 (1,5)
Дистальный метаэпифиз левой лучевой кости	12,8	15,0	0,9 (0,4)	1,6	6,5 (3,0)
Дистальный метаэпифиз правой лучевой кости	14,8	14,5	0,2 (0,4)	1,5	5,4 (1,2)
Дистальный метаэпифиз левой локтевой кости	14,0	15,6	--	--	4,7 (1,4)
Дистальный метаэпифиз правой локтевой кости	17,2	18,9	--	--	5,8 (1,0)

Примечание: * — разница рассчитана по формуле $M_{\max} - M_{\min}$.

(точками максимума и минимума). Во всех остальных случаях разница будет меньше, причем ее величина может быть как отрицательной, так и положительной. Учитывая это, а также тот факт, что характер колебаний показателя неизвестен, у каждого больного определяли модуль разницы всех возможных вариантов парных исследований.

Установлено, что размах колебаний ПМПКТ не зависит от длительности временного интервала между повторными исследованиями и составляет в среднем от 7 до 8,1% (табл. 2). Это является косвенным подтверждением того, что ПМПКТ представляет собой высокочастотный параметр. Однако в связи с тем, что возникающие перепа-

ды ее величины могут быть вызваны не только процессами отложения и удаления минеральной составляющей из костной ткани, но и неконтролируемыми ошибками при использовании метода ДЭРА, для получения прямых доказательств околонеделных колебаний ПМПКТ были проведены ежедневные исследования дистального отдела предплечья у двух добровольцев (авторов этой работы) в течение месяца.

Результаты динамического исследования добровольцев (рис. 2, табл. 3) подтвердили наличие околонеделных колебаний ПМПКТ. У добровольца 1 их период находится в пределах от 4,3 сут до 6,5 сут ($M_{ср}=5,1$ сут, $\sigma=0,6$ сут), у добровольца

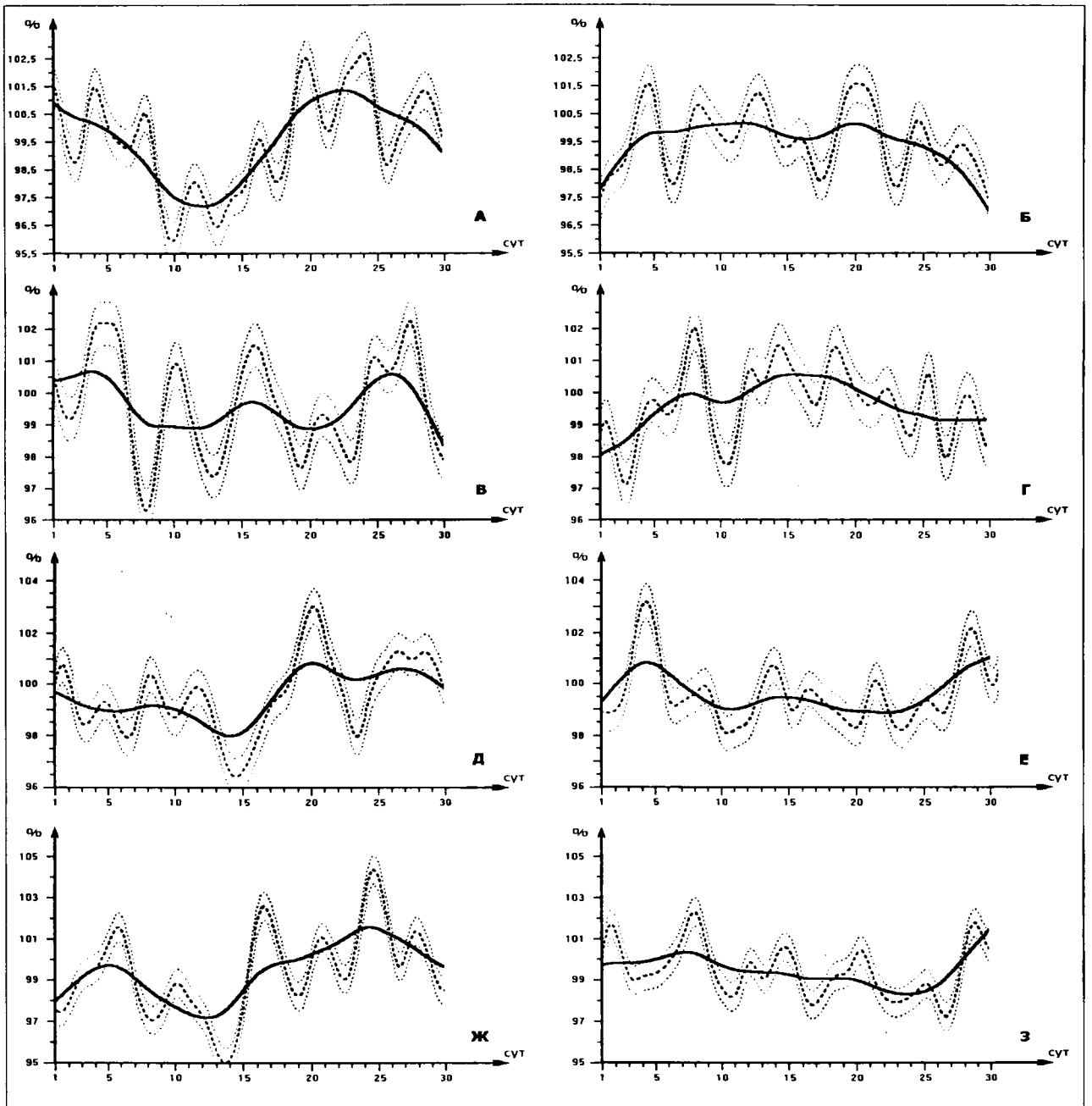


Рис. 2. Диаграммы динамических изменений ПМПКТ нижней трети предплечья у добровольцев (продолж. рис. 2 на стр. 72)

По вертикальной оси — значения ПМПКТ в %, по горизонтальной — срок от момента первого исследования

Обозначения: - - - - - — колебательная кривая с параметрами модели $P=0,9$;

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

— — — — — трендовые изменения показателя с параметрами модели $P=0,1$.

На графиках: А, В, Д, Ж, И, Л, Н, П — результаты исследования добровольца 1;

Б, Г, Е, З, К, М, О, Р — результаты исследования добровольца 2;

А, Б, Д, Е, И, К, Н, О — левая верхняя конечность;

В, Г, Ж, З, Л, М, П, Р — правая верхняя конечность;

А, Б, В, Г — граница между средней и нижней третью локтевой кости;

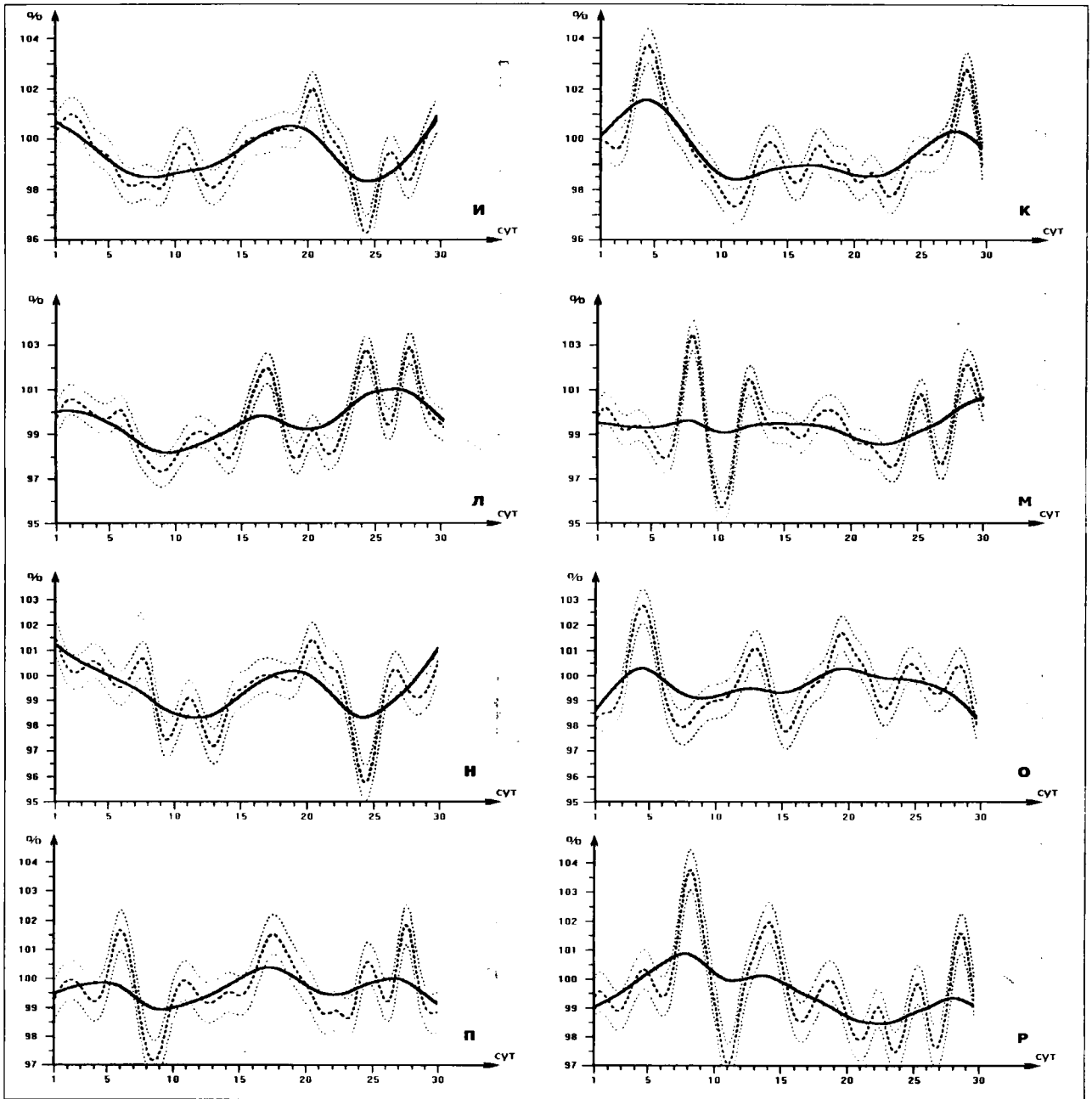
Д, Е, Ж, З — граница между средней и нижней третью лучевой кости;

И, К, Л, М — нижняя треть лучевой кости в целом;

Н, О, П, Р — нижняя треть локтевой кости в целом.

2 — от 4,1 до 7,3 сут ($M_{cp}=5,5$ сут, $\sigma=1,0$ сут), что соответствует границам циркасептанного (около-недельного) цикла (7 ± 3 сут). Размах колебаний ($\pm 2\sigma$ ПМПКТ в %) в обоих случаях был максима-

лен в зоне дистального метаэпифиза правой локтевой кости и практически одинаков у добровольцев 1 и 2 (17,6% и 17,2% соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что наблюдавшиеся



(продолж. рис. 2)

колебания ПМПКТ при их оценке в Т-масштабе также достигали значительных величин. Так, у добровольца 1 наибольшая разница между максимальным и минимальным значениями была выявлена на границе средней и нижней трети левой лучевой кости и составляла 1,5, а у добровольца 2 в зоне дистального метаэпифиза левой лучевой кости — 1,6. Таким образом, размах колебаний показателя в Т-масштабе настолько велик, что может оказать существенное влияние на степень

диагностической ценности замеров ПМПКТ методом ДЭРА.

Полученные результаты требуют, прежде всего, их патогенетического осмысления и на этой основе проведения оценки диагностических возможностей метода с учетом алгоритма его использования. В связи с этим первоначально на основании расчетов² оценим максимально возможную роль ООР в возникновении наблюдаемых сдвигов. Согласно этим расчетам его объем составляет только 2,2%

²Исходя из того, что объем костной ткани скелета в среднем составляет 2,27 л [21], а объем одной ремоделирующей единицы — 0,05 мм³ [25], у взрослого человека в течение года формируется около 3 млн. единиц ремоделирования и 1 млн. функционирует в скелете одновременно [25], определим полный объем, занимаемый всеми функционирующими в скелете единицами ремоделирования: 0,05 мм³ × 1000000 = 50000 мм³. Теперь оценим долю объема единиц ремоделирования по отношению к объему костной ткани скелета, учитывая, что 50000 мм³ соответствует 0,05 л: 0,05/2,27 × 100 = 2,2%

от объема скелета. Следовательно, ООР может обеспечить в любой зоне интереса при прочих равных условиях околонедельные колебания ПМПКТ в пределах 2% при условии, что половину этого временного интервала длятся процессы синтеза, а половину — резорбции. Исходя из того, что размах колебаний, наблюдаемый у добровольцев, составляет в среднем 10,1% от среднего уровня ПМПКТ, 4/5 этой величины определяется ОР. Если учесть, что цикл ООР равен 4 и более месяцам, что значительно больше околонедельного интервала, станет ясно, что доля участия этого механизма еще меньше.

Теперь рассмотрим диагностические перспективы использования ДЭРА, основываясь на представленных выше патогенетических аспектах. Полученные данные свидетельствуют о необходимости многократных исследований с коротким временным интервалом между ними (желательно околосуточным). В этой связи встает вопрос о величине облучения пациента, что регламентируется документами соответствующих санитарных служб³. В связи с этим отметим, что лучевая нагрузка при использовании ДЭРА и экспозиции 190 с, необходимой для исследования шейки бедренной кости, у детей 5–10 лет равняется 0,0012 мЗв, 11–15 лет — 0,0015 мЗв, а у взрослых — 0,0016 мЗв [1]. Нагрузка при исследовании дистального отдела предплечья еще меньше. Таким образом, для того чтобы достигнуть предельно допустимой санитарной нормы облучения у взрослых, необходимо провести более 600 исследований в течение года, то есть по два исследования ежедневно, чего, естественно, не требуется.

Теперь остановимся на рассмотрении алгоритма исследования. Ранее был проведен компьютерный эксперимент совпадения результатов случайной выборки с истинной тенденцией [15]. При двукратном исследовании оно составляет 58%, при троекратном — 63%, при пятикратном — 69%, при десятикратном 80%, при пятнадцатикратном — 87%, при двадцатикратном — 92%, при двадцатипятикратном 96% и так далее. Исходя из этого, для оценки остеоцитарного ремоделирования следует провести не менее 7 последовательных исследований. По результатам этих замеров в каждой зоне интереса необходимо

оценить M_{cp} , σ , разницу между максимальным и минимальным значениями.

На основании этих данных резонным представляется заключение о том, что M_{cp} отражает уровень ПМПКТ, вокруг которого происходят наблюдаемые колебания, и именно по нему нужно рассчитывать значения ПМПКТ в Т-масштабе и по этой величине проводить диагностику остеопороза и остеопении и контроль за эффективностью их лечения.

Активность остеоцитарного ремоделирования соответствует величине доверительного интервала (4σ). Разница между максимальной и минимальной величиной ПМПКТ также является характеристикой этого процесса. При этом необходимо помнить, что снижение активности остеоцитарного ремоделирования может быть результатом как гибели остеоцитов в области зоны интереса⁴, так и снижения их функциональной активности. Дифференцировать эти состояния можно, повторяя в последующем динамические исследования. Кроме этого, на активность функционального состояния остеоцитов и соответственно обмена кальция оказывают влияние остеотропные препараты, например, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [28].

Выводы

1. Метод ДЭРА при динамическом исследовании позволяет уловить изменение минеральной плотности в дистальном отделе предплечья.
2. Наблюдаемые волнообразные колебания имеют околонедельную периодичность, и их размах составляет около 10% от величины средней ПМПКТ в зоне интереса.
3. Полученные данные свидетельствуют о том, что метод ДЭРА можно использовать для неинвазивного прямого контроля динамики минерального обмена между костью и кровью в зоне интереса.
4. В возникновении наблюдаемых сдвигов 1/5 обеспечивается ООР и 4/5 ОР.
5. Результаты динамического исследования ПМПКТ позволяют косвенно судить о состоянии клеток в костном матриксе.
6. Количество исследований в динамике должно определяться клинической целесообразностью в каждом конкретном случае.
7. Оценку ПМПКТ в Т-масштабе необходимо

³При проведении профилактических медицинских рентгенологических обследований и научных исследований практически здоровых лиц годовая эффективная доза облучения не должна превышать 1 мЗв. Пределы доз облучения пациентов с диагностическими целями не устанавливаются [12]

⁴Н. М. Frost выявил связь доли погибших остеоцитов со старением. Согласно его исследованиям, при рождении ребенка в гаверсовых системах доля погибших клеток не превышает 1%, а в 75 лет она достигает 40%. Автор подчеркнул, что чисто академический интерес к данному явлению сменился клиническим, что связано с ведущей ролью этих клеток в сохранении скелета и обмене электролитов [23].

осуществлять исходя из усредненных результатов всех динамических исследований.

Литература

1. Аврунин А. С., Корнилов Н. В. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии при динамическом контроле состояния костной ткани в процессе лечения остеопороза // *Гений ортопедии*. — 2002. — №2. — С.123–128.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д. Адаптационные механизмы костной ткани и регуляторно-метаболический профиль организма // *Морфология*. — 2001. — №6. — С.7–12.
3. Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Иоффе И.Д., Емельянов В.Г. Колебания массы минерального матрикса скелета // *Гений ортопедии* — 2001. — №1. — С.60–62.
4. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Емельянов В.Г. Параметры метаболизма минерального матрикса костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2000. — №4. — С.2–4.
5. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Емельянов В.Г. Перестройка минерального матрикса костной ткани // *Морфология*. — 2001. — №2. — С.37–40.
6. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Иоффе И.Д., Корнилов Н.Н. Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани // *Остеопороз и остеопатии*. — 2000. — №3. — С.6–9.
7. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Каземирский В.Е. Метод двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии. Ограничения при оценке состояния костной ткани // *Ортопед. травматол.* — 2002. — № 4. — С.56–60.
8. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости (сообщение I) // *Анналы травматологии и ортопедии*. — 1997. — №3–4. — С.30–35.
9. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Хронобиологические характеристики ремоделирования костной ткани позвонков после остеотомии правой бедренной кости (сообщение IV) // *Анналы травматологии и ортопедии*. — 1999. — №1. — С.11–17.
10. 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.: МОРСАР АВ, 1998. — 68 с.
11. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Паршин В.А. Ремоделирование кортикального слоя большеберцовой кости после остеотомии бедренной на той же конечности // *Морфология*. — 1999. — №6. — С.48–54.
12. Гигиенические требования к устройству и эксплуатации рентгеновских кабинетов, аппаратов и проведению рентгенологических исследований. Санитарные правила и нормативы. САНПИН 2.6.1.802-99 (утв. МИНЗДРАВОМ РФ 30.12.1999) М.: Минздрав РФ, 2000. — 78 с.
13. Корнилов Н.В., Аврунин А.С. Адаптационные процессы в органах скелета. — СПб.: МОРСАР АВ, 2001. — 296 с.
14. Корнилов Н. В., Аврунин А. С., Аболин А. Б. Некоторые патогенетические аспекты взаимосвязи обмена и структуры костной ткани с диагностикой и лечением остеопороза // *Мед. академ. журнал*. — 2004. — Т.4, №2. — С.67–79.
15. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Синюкова И.В., Каземирский В.Е. Биоритмы обменных процессов в костной ткани и диагностическая ценность двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии // *Вестн. травматол. и ортоп. им. Н.Н. Приорова*. — 1999. — №4. — С.52–56.
16. Корнилов Н.В., Аврунин А.С., Суханов А.В., Паршин В.А. Структура пространственно-временной организации ремоделирования костной ткани тел позвонков после остеотомии бедренной кости // *Патол. физиологии и эксперим. терапия*. — 2002. — №4. — С.17–21.
17. Омеляненко Н. И. Дифферон костных клеток // *Костная ткань. Структурно-функциональная характеристика ее основных компонентов актуальные проблемы теоретической и клинической остеопатологии* — М., 2005. — С.49–53.
18. Паршин В. А. Изолированная и множественная скелетная травма. Хронобиологические характеристики асимметрии адаптивной реакции (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. — 18 с.
19. Суханов А. В. Хронобиологические характеристики метаболизма костной ткани интактных и поврежденных костей (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1999. — 16 с.
20. Belanger L. F. Guest Editorial: Osteocytic osteolysis // *Calc. Tiss. Res.* — 1969. — Vol. 4, N 1. — P.1–12.
21. Chairman, W.S.S., Cook E.S. Nasset L.R. Человек. Медико-биологические данные // *Доклад рабочей группы комитета II МКРЗ по условному человеку*. — М., 1977. — 423 с.
22. Delmas P. D. Биохимические маркеры в оценке метаболизма костной ткани // *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение*. — СПб., 2000. — С.345–362.
23. Frost H.M. In vivo osteocyte death // *J. Bone Jt Surg.* — 1960. — Vol. 42-A, №1. — P.138–143.
24. Frost H. *Mathematical elements of lamella bone remodeling*. — Springfield : Thomas books, 1964. — 127 p.
25. Frost H. M. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm) // *Bone*. — 1997. — Vol. 20. — P.385–391.
26. Fukuoka H. Kiriya M., Nishimura Y. et al. Metabolic turnover of bone and peripheral monocyte release of cytokines during short-term bed rest // *Acta Physiol. Scand.* — 1994. — Vol. 616 (Suppl.). — P.37–41.
27. Goh J.C.H., Low S.L., Bose K. Effect of femoral rotation on bone mineral density measurements with dual energy x-ray absorptiometry // *Calcif. Tissue Int.* — 1995. — Vol. 57. — P.340–343.
28. Imai K., Neuman M.W., Kawase T. Saito S. Calcium in osteoblast-enriched bone cells // *Bone*. — 1992. — Vol. 13. — С.217–223.
29. Melton III L.J. Эпидемиология переломов // *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение*. — СПб., 2000. — С.249–272.
30. Meunier P.J. Гистоморфометрия кости // *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение*. — СПб., 2000. — С.321–344.
31. Nichols G., Rogers P. Mechanisms for the transfer of calcium into and out of the skeleton // *Pediatrics*. — 1971. — Vol. 47, №1, Part II. — С.211.
32. Nishimura Y, Fukuoka H., Kiriya M. et al. Bone turnover and calcium metabolism during 20 days bed rest in young healthy males and females // *Acta Physiol. Scand.* — 1994. — Vol. 616 (Suppl.). — P.27–35.
33. Remagen W., Caesar R., Heuck F. Elektronenmikroskopische und mikroradiographische Befunde am Knochen der mit Dihydrotaehysterin behandelten Rattel // *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* — 1968. — Bd. 345. — S.245–254.
34. Remagen W., Hohling H.J., Hall T.A. Electron microscopical and microprobe observations on the cell sheath of stimulated osteocytes // *Calc. Tiss. Res.* — 1969. — Vol. 4, №1. — P.60–68.
35. Van Kuijk C. Радиологические аспекты // *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение*. — СПб., 2000. — С.273–296.