

**Технология количественного исследования суставного хряща
в условиях удлинения смежного сегмента конечности¹**

Т.А. Ступина

***The technology of articular cartilage quantitative study under lengthening
of limb adjacent segment***

Т.А. Stoupina

Федеральное государственное учреждение науки

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росздрави», г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Суставной хрящ мыщелков бедра — одна из наиболее часто страдающих зон [7, 9], при распознавании причин патологических изменений которого (хондропатий) могут возникать большие трудности, непреодолимые методами обычного исследования. В таких случаях, если условия позволяют, патолог исследует биопсийный материал. Внедрение в клиническую практику биопсии диктует необходимость разработки диагностических гистологических критериев поражения суставного хряща.

Учитывая, что качественная оценка высоко-субъективна, возникает необходимость применения количественных методов исследования, которые позволяют сравнивать результаты разных исследователей и повышают информативность морфологического анализа [1, 2, 8]. Одним из наиболее часто применяемых методов является стереологический анализ, который позволяет определять количественно объемные и поверхностные параметры тканевых и клеточных структур по их проекциям на плоскость срезов [1, 2, 8].

Первые морфометрические исследования суставного хряща, выполненные на светоптическом уровне, были связаны с двумерным анализом тканевых структур [17, 18, 19]. D. Hamerman и M. Schubert (1962) использовали прес-терео-

гические методы, рассчитывая объемную плотность хондроцитов как отношение массы клеток к общей массе хряща [17]. Проведенный анализ отечественной литературы по данным методам исследования [4, 5, 11] показал использование авторами как парафиновых срезов суставного хряща, так и эпоксидных полутонких срезов. Для того чтобы проводить морфометрию без поправок на эффект Холмса [8, 10], необходимо применять тонкие парафиновые срезы (1-2 мкм) недекальцинированного суставного хряща, качественное изготовление которых проблематично, требуется более плотная заливочная среда, а использование эпоксидных полутонких срезов для количественного анализа ограничивает их малая площадь.

В связи с этим, целью работы явилась разработка и апробация к нашему объекту технологии компьютерной морфо- и стереометрии цифровых изображений макро-, микропрепаратов, направленной на решение задач - использование препаратов (срезов) нужной толщины и получение репрезентативных изображений, в которые включено максимально возможное количество анализируемых структур, за счет соответствующей ориентации анизоморфных объектов относительно плоскости среза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект — суставной хрящ коленного сустава собак, которым осуществляли дозированное удлинение голени с темпом 1 мм за 60 приемов (автодистракция). Этапы эксперимента — 28 суток дистракции, 30 суток фиксации и 30 суток после снятия аппарата.

При количественном анализе суставного хряща наружного мыщелка бедра исследовали максимально по 3–4 животных на срок. Анализировали центральный отдел мыщелка, так как по данным специальной литературы [7, 9] отмечено

преобладание изменений именно в этом отделе. С помощью скальпеля и лезвия суставной хрящ по специальной схеме разрезали на кусочки размерами 2-3×3-5 мм. С каждого мыщелка готовили по 8-12 блоков, из которых для морфометрического исследования случайным образом отбирали 3 блока от каждого животного.

Выбор адекватной толщины среза связан с несколькими условиями — еще при планировании нужно учитывать размер структур, подлежащих стереологическому анализу, и возможности стандартных патогистологических методов, предопределяющих, в частности, соотно-

¹ Руководитель работы — д.м.н. М.М. Щудло.

шение толщины и площади среза при использовании различных заливочных сред. Работа с целлоидиновыми срезами не дает возможности четко дифференцировать зоны хряща, изогенные группы клеток, проводить морфометрию без поправок на эффект Холмса [10]. Изготовить качественные, толщиной 1-2 мкм парафиновые срезы недекальцинированного суставного хряща проблематично. Универсальными, для определения абсолютных и относительных параметров структур суставного хряща, являются полутонкие эпоксидные срезы. Учитывая, что толщина таких срезов (0,5–1 мкм) примерно равна 1/20 среднего диаметра изучаемых структур (диаметр хондроцитов 10–20 мкм), эффект Холмса сводится к минимуму. Однако возможности использования полутонких эпоксидных срезов ограничивает их малая стандартная площадь – до 1 мм², затрудняющая получение репрезентативных выборок изображений для стереологических исследований. Чтобы преодолеть указанное противоречие, мы разработали и апробировали в повседневной практике ряд технических приемов [14], позволяющих увеличить площадь таких срезов до 4–8 мм²:

- применение специального режима проводки материала (увеличение сроков экспозиции и дополнительная пропитка в смоле с катализатором при комнатной температуре);
- площадь основания пирамидки при ее высоте до 1,0 мм должна быть как минимум в 4 раза больше площади среза, что позволяет избежать вибрации блока и образования механических дефектов на срезах при ультратомировании;
- тщательный контроль качества и отбор стеклянных ножей, либо использование алмазного ножа с достаточной длиной режущей кромки;
- применение специальных приемов фиксации срезов к предметному стеклу [16] для предотвращения появления при окраске неровностей и складок из-за различных биомеханических свойств тканевых составляющих исследуемых объектов.

Использование полученных по описанной технологии полутонких срезов большой площади позволило оцифровывать достаточно высококачественных изображений для формирования репрезентативной выборки и получения достоверных количественных характеристик объекта [6, 12, 15].

При морфометрии учитывали гистологическое деление суставного хряща на зоны: поверхностную, промежуточную и базальную, что позволяло количественно охарактеризовать морфофункциональное состояние каждой зоны.

Стереологический анализ проводили по сериям полутонких срезов, которые готовили на ультратоме «Nova» фирмы LKB (Швеция), исследовали каждый 10-й срез. Систематический ввод полей зрения рядами, ориентированными

строго по длиннику среза, обеспечивал получение наиболее репрезентативной выборки. При оцифровке важно надежно исключить взаимоперекрывание тестовых полей. Выборку формировали тотально, при этом количество анализируемых структур, целиком попавших в поле зрения, оказывалось максимальным.

Изображения хряща при увеличении 80х оцифровывали на АПК «ДиаМорф» (Россия) в программе «Color». В программе «Medias» по специально разработанному макросу на оцифрованных изображениях определяли толщину (**h**) хряща. На оцифрованных изображениях при увеличении 500х, 1250х с помощью этой же программы по специально разработанному макросу подсчитывали число следов хондроцитов, площади их и межклеточного вещества в поле зрения.

Для оценки объемных отношений структур в анизоморфных объектах учитывали зональное строение суставного хряща, кусочки ориентировали так, чтобы плоскость срезов была перпендикулярна суставной поверхности, что, как считают В.П. Модяев и В. Н. Павлова с соавт. [7, 9], позволяет применять принцип А. Delesse [8]. Рассчитывали объемную (**VV_{хц}**) и численную (**NA_{хц}**) плотности всех хондроцитов, численную плотность клеток в составе изогенных групп – пролифериовавших хондроцитов (**NA_{пхц}**). Величину пула пролифериовавших хондроцитов (**ВППХц**) определяли как выраженное в процентах отношение **NA_{пхц}/NA_{хц}** [рац. предл. № 49/1996г.]. Производили цито-, кариометрию, на основании чего определяли расчетные величины: относительный объем цитоплазмы (**VV_{цит}**), относительный объем ядра (**VV_я**), ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ) (**VV_я/VV_{цит}**), определяли максимальный (**d_{max}**) и минимальный (**d_{min}**) диаметры, фактор формы (**F_f**) клеток и их ядер. Измерения проводили в микрометрах после предварительной геометрической калибровки по оцифрованной с тем же увеличением шкале объект-микрометра.

Оцифрованные изображения суставного хряща транспортировали по телекоммуникационным каналам – локальной сети, для архивирования в стратегической базе данных (CD-R), что позволило скопировать эти графические файлы в тактический архив для ретроспективного анализа (CD-RW), из которого они копировались в соответствующую директорию компьютера на жесткий диск (оперативная база данных) и анализировались. Такая трехуровневая система хранения информации, по нашему опыту, необходима и достаточна для ее сохранности, позволяет осуществлять выборочный контроль качества и, при необходимости, вносить соответствующие коррективы [13].

Анализ цифрового материала был проведен методами вариационной и непараметрической статистики. Индивидуальные выборки были объединены в одну общую (генеральную сово-

купность), после статистической проверки нулевой гипотезы. Все результаты получены при анализе генеральной совокупности. Достоверность различий оценивали в программе Microsoft Excel 97 (программное обеспечение

AtteStat, версия 1.0, И.П. Гайдышев, 2001), в зависимости от характера распределения выборки использовали критерий Вилкоксона или критерий Стьюдента [1, 3].

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Количественное исследование на тканевом уровне. К концу distraction отмечено достоверное ($p<0,001$) уменьшение толщины суставного хряща. Через 30 дней фиксации наблюдалась тенденция к увеличению анализируемого параметра относительно предыдущего срока. Через 30 дней после снятия аппарата толщина хряща приближалась к контрольным значениям (рис. 1).

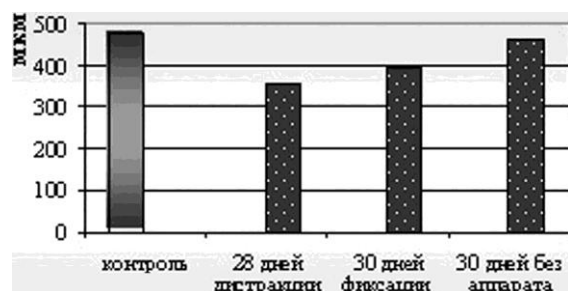


Рис. 1. Динамика толщины суставного хряща на этапах удлинения голени

ВППХц на всех этапах эксперимента была достоверно выше нормы. К концу эксперимента выявлена тенденция к увеличению анализируемого параметра (рис. 2). Это являлось отражением компенсаторной реакции, направленной на пластическое обеспечение репарации поверхностной зоны.

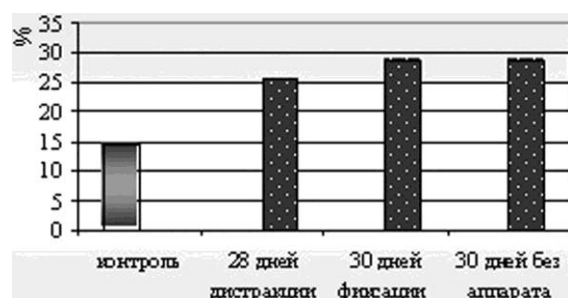


Рис. 2. Динамика величины пула пролиферирующих хондроцитов суставного хряща на этапах удлинения голени

Численная плотность клеток в поверхностной зоне к концу distraction была сопоставима с нормой, на последующих этапах эксперимента достоверно ($p<0,05$) снижалась, что обусловлено в период фиксации гибелью и деструкцией клеток в очагах разволокнения, после снятия аппарата – увеличением бесклеточных полей. В промежуточной зоне $NA_{хц}$ на протяжении аппаратного этапа эксперимента значимо ($p<0,05$) превышала контрольные значения. В базальной зоне к концу distraction $NA_{хц}$ достоверно ($p<0,05$) превышала контроль, к концу опыта наблюдалась тенденция к снижению

анализируемого параметра (рис. 3, а).

Объемная плотность хондроцитов в период distraction в поверхностной и базальной зонах достоверно ($p<0,05$) снижена, что связано с деструкцией и гибелью части клеток, в промежуточной зоне достоверно ($p<0,05$) превышала норму. На этапе фиксации во всех зонах наблюдалось снижение анализируемого параметра по сравнению с предыдущим сроком эксперимента. Через месяц после снятия аппарата объемная плотность клеток в поверхностной была сопоставима с нормой, в промежуточной зоне превышала контрольные значения, в базальной зоне достоверно ($p<0,05$) снижена (рис. 3, б).

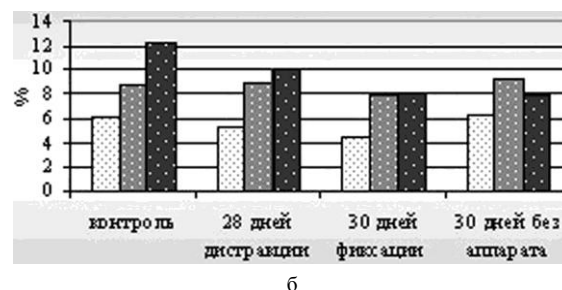
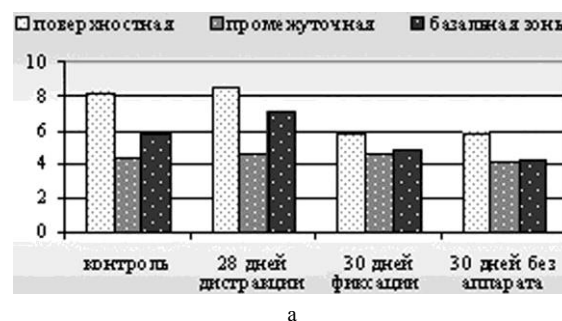


Рис. 3. а – Динамика численной плотности хондроцитов (мм²); б – динамика объемной плотности хондроцитов суставного хряща на этапах удлинения голени

2. Количественное исследование на клеточном уровне. В поверхностной зоне на протяжении всего эксперимента параметры, характеризующие размер и форму клеток, превышали контроль (рис. 4, А, Б). За счет повышения значений d_{min} ($p<0,001$) и снижения d_{max} ($p<0,001$), F_f ядер достоверно ($p<0,001$) превышал норму. Наблюдалось увеличение ($p<0,001$) объемной плотности цитоплазмы, в результате ЯЦИ достоверно ($p<0,001$) снижался до $0,37\pm0,02$. Через 30 дней фиксации выявлены максимальные значения анализируемых параметров, за исключением d_{max} ядер (табл. 1). В результате увеличения в равной степени объемных плотностей ядер и цитоплазмы ЯЦИ, как и на предыдущем этапе, составил $0,37\pm0,02$.



Рис. 4. Полутонкий срез суставного хряща, окраска метиленовым синим-основным фуксином. Об. – 100ММ; ок. – 12,5х: А – хондроцит поверхностной зоны, контроль; Б – хондроцит поверхностной зоны, 28 суток дистракции; В – молодая изогнутая группа, 30 суток фиксации; Г – функционально активные хондроциты, 30 суток фиксации

Через месяц после снятия аппарата наблюдалась тенденция к снижению анализируемых параметров относительно предыдущих сроков, но по сравнению с контролем сохранялись повышенные значения; исключение – d_{max} ядер достоверно ($p<0,001$) снижен. Ядерно-цитоплазматический

индекс относительно предыдущих этапов эксперимента увеличивался до $0,44\pm 0,02$.

В промежуточной зоне через 28 дней дистракции морфометрируемые параметры, характеризующие размер и форму клеток и их ядер не имели достоверных различий с контролем, за исключением d_{min} ядер (табл. 2).

За счет увеличения ($p<0,001$) $VV_{я}$, ЯЦИ увеличивался ($p<0,001$) до $0,32\pm 0,03$. Вероятно, увеличение $VV_{я}$ хондроцитов является отражением дедифференцировки клеток, восстановления их пролиферативных потенциалов. Через 30 дней фиксации наблюдалась тенденция к увеличению d_{min} , d_{max} и F_f клеток и их ядер (исключение – d_{max} ядер). Значения минимального и максимального диаметров клеток были максимальными. Выявлено достоверное ($p<0,01$) увеличение $VV_{цит}$, в результате чего ЯЦИ снижался до $0,24\pm 0,01$. Через месяц после снятия аппарата морфометрируемые параметры, характеризующие размер и форму клеток и их ядер, были снижены относительно предыдущих этапов эксперимента. По сравнению с контролем d_{min} и F_f клеток были увеличены ($p<0,01$), снижались значения d_{max} ($p<0,001$) и F_f ($p<0,05$) ядер. За счет увеличения ($p<0,05$) $VV_{цит}$, ЯЦИ снижался до $0,25\pm 0,02$.

Таблица 1

Количественные характеристики хондроцитов поверхностной зоны суставного хряща на этапах удлинения голени собак ($M\pm m$)

Срок эксперимента		Контроль	Дистракция	Фиксация	Без аппарата
Vv ядра		$0,42\pm 0,01$	$0,256\pm 0,01^{***}$	$0,26\pm 0,01^{***}$	$0,29\pm 0,01^{***}$
Vv цитоплазмы		$0,58\pm 0,01$	$0,74\pm 0,01^{***}$	$0,74\pm 0,01^{***}$	$0,71\pm 0,01^{***}$
ЯЦИ		$0,75\pm 0,03$	$0,37\pm 0,02^{***}$	$0,37\pm 0,02^{***}$	$0,44\pm 0,02^{***}$
Клетка	d min	$1,28\pm 0,25$	$3,38\pm 0,49^{***}$	$5,69\pm 0,35^{***}$	$2,71\pm 0,41^{***}$
	d max	$10,75\pm 0,35$	$12,77\pm 0,5^{**}$	$15,07\pm 0,5^{***}$	$11,03\pm 0,58^{***}$
	F_f	$0,47\pm 0,015$	$0,59\pm 0,026^{***}$	$0,63\pm 0,02^{**}$	$0,57\pm 0,03^{***}$
Ядро	d min	$1,08\pm 0,16$	$2,2\pm 0,25^{***}$	$2,96\pm 0,35^{***}$	$1,92\pm 0,24^{***}$
	d max	$6,71\pm 0,25$	$5,69\pm 0,27^{***}$	$6,07\pm 0,3$	$5,76\pm 0,34^{***}$
	F_f	$0,5\pm 0,025$	$0,67\pm 0,02^{***}$	$0,74\pm 0,03^{***}$	$0,63\pm 0,026^{***}$

Примечание: проверка различий проведена с помощью критерия Вилкоксона: * – $p<0,01$; ** – $p<0,05$; *** – $p<0,001$. Жирным шрифтом – различия не достоверны.

Таблица 2

Количественные характеристики хондроцитов промежуточной зоны суставного хряща на этапах удлинения голени собак ($M\pm m$)

Срок эксперимента		Контроль	Дистракция	Фиксация	Без аппарата
Vv ядра		$0,21\pm 0,01$	$0,23\pm 0,01^{***}$	$0,18\pm 0,01^*$	$0,19\pm 0,01$
Vv цитоплазмы		$0,79\pm 0,01$	$0,77\pm 0,01^{***}$	$0,81\pm 0,01^*$	$0,81\pm 0,01^{**}$
ЯЦИ		$0,27\pm 0,01$	$0,32\pm 0,02^{***}$	$0,24\pm 0,01^*$	$0,25\pm 0,02^{**}$
Клетка	d min	$5,8\pm 0,83$	$6,39\pm 0,5$	$7,43\pm 0,65^{**}$	$6,31\pm 0,56^{***}$
	d max	$13,1\pm 0,43$	$13,17\pm 0,43$	$14,3\pm 0,52^*$	$12,54\pm 0,44^{***}$
	F_f	$0,7\pm 0,015$	$0,76\pm 0,01^*$	$0,76\pm 0,02^{**}$	$0,72\pm 0,02^{***}$
Ядро	d min	$2,1\pm 0,34$	$3,37\pm 0,31^{**}$	$3,47\pm 0,26^{***}$	$2,42\pm 0,39^{***}$
	d max	$6\pm 0,25$	$5,93\pm 0,19$	$5,96\pm 0,2$	$5,66\pm 0,28^{***}$
	F_f	$0,7\pm 0,02$	$0,77\pm 0,02^{**}$	$0,78\pm 0,02^{***}$	$0,67\pm 0,03^{**}$

Примечание: проверка различий проведена с помощью критерия Вилкоксона: * – $p<0,01$; ** – $p<0,05$; *** – $p<0,001$. Жирным шрифтом – различия не достоверны.

В базальной зоне через 28 дней distraction наблюдалась тенденция к увеличению ($p < 0,001$) $d_{\min}$ и F_f клеток и их ядер (табл. 3).

Минимальные диаметры клеток и ядер увеличивались в 1,7 и 2 раза соответственно, F_f превышал контроль. Максимальные диаметры клеток и ядер не имели достоверных различий с контролем. За счет увеличения ($p < 0,001$) объемной плотности ядер, ЯЦИ превышал норму. Через 30 дней фиксации параметры, характеризующие размер и форму клеток, превышали ($p < 0,01$) контроль. Параметры, характеризующие размер и форму ядер, изменялись следующим образом: $d_{\min}$ и F_f достоверно ($p < 0,05$) превышали контроль, но в меньшей степени, чем на предыдущем этапе. За счет увеличения в большей степени $VV_{\text{ядр}}$ ЯЦИ снижался ($p < 0,01$) до $0,23 \pm 0,02$. Через месяц после снятия аппарата сохранялись повышенные значения $d_{\min}$, $d_{\max}$ и F_f клеток и их ядер (исключение – $d_{\max}$ ядер). В результате увеличения $VV_{\text{ядр}}$ ядерно-цитоплазматический индекс снижался до $0,19 \pm 0,01$. Выявленная динамика ЯЦИ хондроцитов промежуточной и базальной зон указывала на присутствие как высоко дифференцированных, так и дедифференцированных (способных пролиферировать) клеток (рис. 3, В, Г).

Таким образом, проведенное количественное исследование по разработанной нами технологии позволило получить объективные данные о характере изменений структуры суставного хряща в условиях удлинения смежного сегмента конечности. Так, при distraction выявлены деструктивные изменения, наиболее выраженные в поверхностной и базальной зонах. Наблюдалось снижение параметров – толщины хряща, объемной и численной плотностей хондроцитов поверхност-

ной и базальной зон. На последующих этапах выявлена тенденция к увеличению исследуемых параметров. Величина пула пролиферирующих хондроцитов на всех этапах эксперимента превышала контроль. Основная зона восполнения клеточной популяции (репаративная регенерация) – это промежуточная зона, в которой отмечено наибольшее количество изогнутых групп клеток. Компенсаторные процессы выражались и повышением биосинтетического потенциала клеточной популяции суставного хряща. Наиболее ярко были выражены изменения хондроцитов неповрежденных участков поверхностной зоны, у которых выявлено снижение ядерно-цитоплазматического индекса в связи с ростом объемной доли цитоплазмы. Максимальные количественные характеристики хондроцитов промежуточной и базальной зон выявлены в срок 30 суток фиксации. Увеличение исследуемых параметров свидетельствовало об усложнении структуры клеток, усилении их биосинтетической и пролиферативной активности. Полученные данные свидетельствовали о достаточно высокой степени выраженности компенсаторных реакций хрящевой ткани наружного мыщелка бедра в данных условиях удлинения голени, в результате чего к концу эксперимента наблюдалось восстановление толщины хряща. Примененная технология компьютерной морфо- и стереометрии позволила получить новую информацию о потенциальных возможностях хрящевых клеток в условиях удлинения голени и может быть использована при изучении патологических изменений, эффектов роста, старения, физических упражнений, иммобилизации, лекарственных препаратов на структуру хряща.

Таблица 3

Количественные характеристики хондроцитов базальной зоны суставного хряща на этапах удлинения голени собак ($M \pm m$)

Срок эксперимента		Контроль	Distraction	Фиксация	Без аппарата
Vv ядра		$0,19 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,01^{***}$	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01^*$
Vv цитоплазмы		$0,81 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01^{***}$	$0,815 \pm 0,01^*$	$0,84 \pm 0,01^*$
ЯЦИ		$0,25 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01^{***}$	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,19 \pm 0,01^*$
Клетка	d min	$4,8 \pm 1,02$	$8,25 \pm 0,4^{***}$	$6,99 \pm 0,79^*$	$7,3 \pm 0,7^{***}$
	d max	$12,4 \pm 0,4$	$12,64 \pm 0,5$	$14,61 \pm 0,64^*$	$12,73 \pm 0,66^*$
	Ff	$0,69 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,02^{***}$	$0,74 \pm 0,01^*$	$0,75 \pm 0,02^{***}$
Ядро	d min	$1,29 \pm 0,3$	$2,62 \pm 0,41^{***}$	$2,26 \pm 0,38^{**}$	$1,38 \pm 0,37^{***}$
	d max	$5,9 \pm 0,35$	$5,54 \pm 0,32$	$5,74 \pm 0,41$	$4,87 \pm 0,33^{**}$
	Ff	$0,6 \pm 0,035$	$0,72 \pm 0,02^{***}$	$0,71 \pm 0,03^{**}$	$0,61 \pm 0,04^{***}$

Примечание: проверка различий проведена с помощью критерия Вилкоксона: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$. Жирным шрифтом – различия не достоверны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия : Рук. / Г. Г. Автандилов. – М : Медицина, 1990. – 384 с.
2. Вейбель, Э. Морфометрия легких человека / пер. с англ. / Э. Вейбель. – М. : Медицина, 1970. – 175 с.
3. Гайдышев, И. П. Анализ и обработка данных : спец. Справочник / И. П. Гайдышев. – СПб. : Питер, 2001. – 752 с.
4. Гудушаури, О. Н. Количественная оценка морфофункциональных изменений суставного хряща при диспластическом коксартрозе / О. Н. Гудушаури, Р. Т. Чихладзе // XVI симпозиум Европейского общества ортопедов «Деструкция суставов». 1987. – С. 51.
5. Кормильченко, В. В. Количественные гистоморфометрические характеристики изменений суставного хряща головки бедренной кости у пожилых людей и при коксартрозе / В. В. Кормильченко, Л. О. Анисимова, Г. И. Нетелько // 13 научно-практическая конференция SICOT : тез. докл. – СПб., 2002. – С. 69.
6. Компьютерная гистоморфометрия цифровых изображений и стереологический анализ суставного хряща при повышенном

- темпе автоматического удлинения голени собак / В. И. Шевцов, Т. А. Ступина, М. М. Щудло, С. А. Ерофеев // «Украинский журнал телемедицины и медицинской телематики». - 2005. - Т. 3, № 1. - С. 51-56.
7. Модяев, В. П. Морфология суставного хряща в норме и после местного воздействия ионизирующей радиации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. П. Модяев ; Ин-т мед. радиологии АМН СССР. - М., 1983. - 36 с.
 8. Непомнящих, Л. М. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Г. И. Непомнящих. - М. : Наука, 1986. - 304 с.
 9. Хрящ / В. Н. Павлова [и др.] - М. : Медицина, 1988. - 320 с.
 10. Проблема эффекта Холмса в количественной телепатологии / М. М. Щудло, Н. А. Щудло, Т. Н. Варсегова, Т. А. Ступина, И. В. Борисова, С. В. Гордичук, Л. В. Воинкова, А. В. Кобелев // Известия Челябинского научного центра УРО РАН. - 2003. - Вып. 1 (18). - С. 1-5.
 11. Редько, К. Г. Количественная морфометрия в диагностике ранних стадий остеоартроза (эксп. Исследование) / К. Г. Редько, Л. О. Анисимова, Г. И. Нетылько // 13 научно-практическая конференция SICOT : тез. докл. - СПб., 2002. - С. 130.
 12. Ступина, Т. А. Патоморфологическая и морфометрическая характеристика суставного хряща при удлинении голени в разное время суток / Т. А. Ступина, С. А. Ерофеев // Гений ортопедии. - 2003. - № 2. - С. 10-14.
 13. Управление качеством в количественной телеморфологии: проблемы получения репрезентативной выборки для морфометрии / А. В. Кобелев, Т. Н. Варсегова, Т. А. Ступина, И. В. Борисова // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей: материалы гистологической конференции. - СПб., 2004. - С. 151-152.
 14. Управление качеством в количественной телеморфологии : технологические проблемы подготовки микропрепаратов / А. В. Кобелев, Т. Н. Варсегова, Т. А. Ступина, И. В. Борисова // Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей: материалы гистологической конференции. - СПб., 2004. - С. 150-151.
 15. Щудло, М. М. Экспериментально-гистологическое исследование суставного хряща наружного мыщелка бедра при удлинении голени собак / М. М. Щудло, Т. А. Ступина, С. А. Ерофеев // Морфология. - 2005. - № 5. - С. 67-71.
 16. Щудло, М. М. Целлоидинирование полутонких срезов большой площади для предупреждения образования складок при окраске / М. М. Щудло // Архив патологии. - 1982. - Т. XLIV, № 11. - С. 66-67.
 17. Hamerman, D. Diarthrodial joints, an essay / D. Hamerman, M. Schubert // Am. J. Med. - 1962. - Vol. 33. - P. 555-590.
 18. Stockwell, R. A. Biology of cartilage cells / R. A. Stockwell. - Cambridge ; New York : Cambridge Univ. Press, 1979. - 329 p.
 19. Quantitative histological changes in osteoarthritic hip cartilage. Morphometric analysis of 29 osteoarthritic and 26 normal human femoral heads / E. Vignon [et al.] // Clin. Orthop. - 1974. - No 103. - P. 269-278.

Рукопись поступила 15.02.06.

Новости из Интернета

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1: Korkmaz M, Ozturk H, Bulut O, Unsaldi T, Kaloglu C. The effect of definitive continuous distraction employed with the Ilizarov type external fixation system on fracture healing: an experimental rabbit model. Acta Orthop Traumatol Turc. 2005;39(3):247-257. Turkish. PMID: 16141732 [PubMed - as supplied by publisher].

Влияние дозированной дистракции, проводимой с помощью системы внешней фиксации Илизарова, на консолидацию перелома: экспериментальная модель кролика.

2: Mastrogiacomo M, Muraglia A, Komlev V, Peyrin F, Rustichelli F, Crovace A, Cancedda R. Tissue engineering of bone: search for a better scaffold. Orthod Craniofac Res. 2005 Nov;8(4):277-84. PMID: 16238608 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Тканевая инженерия кости: поиски лучшего скаффолда. (Сравнительный анализ традиционных (технология Илизарова и пластика) и новых методов (скаффолды)).

3: MacLean JJ, Lee CR, Alini M, Iatridis JC. The effects of short-term load duration on anabolic and catabolic gene expression in the rat tail intervertebral disc. J Orthop Res. 2005 Sep;23(5):1120-7. Epub 2005 Apr 9. PMID: 16140193 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Влияние кратковременной нагрузки на анаболическую и катаболическую экспрессию гена в межпозвонковом диске хвоста крысы. (аппарат типа аппарата Илизарова).

4: Kawakami M, Matsumoto T, Hashizume H, Kuribayashi K, Chubinskaya S, Yoshida M. Osteogenic protein-1 (osteogenic protein-1/bone morphogenetic protein-7) inhibits degeneration and pain-related behavior induced by chronically compressed nucleus pulposus in the rat. Spine. 2005 Sep 1;30(17):1933-9. PMID: 16135982 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Остеогенный белок -1 (остеогенный белок-1/костный морфогенетический белок -7) подавляет дегенерацию и болевой синдром, вызванные хронической компрессией пульпозного ядра у крыс (аппарат Илизарова с компрессией и без нее).

5: Itoh S, Kikuchi M, Koyama Y, Matumoto HN, Takakuda K, Shinomiya K, Tanaka J. Development of a novel biomaterial, hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) composite for medical use. Biomed Mater Eng. 2005;15(1-2):29-41. PMID: 15623928 [PubMed - indexed for MEDLINE].

Создание нового биоматериала, коллаген-гидроксиапатитового композита (HAp/Col) медицинского назначения (фиксация имплантата аппаратом Илизарова).