

© Группа авторов, 1999

Морфофункциональная характеристика геморрагий при заживлении костных ран в условиях чрескостного остеосинтеза и в дистракционных регенератах

В.И. Шевцов, Ю.М. Ирьянов, А.Н. Дьячков

Morphofunctional characteristic of hemorrhages for healing of bone wounds in the conditions of transosseous osteosynthesis and in distraction regenerated bones

V.I. Shevtsov, Y.M. Irianov, A.N. Diachkov

Государственное учреждение науки

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган
(Генеральный директор — академик РАМТН д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ В.И. Шевцов)

В эксперименте на 24 взрослых собаках исследовали регенераты, формирующиеся при заживлении переломов диафизов большеберцовых костей и переломов костей свода черепа в условиях чрескостного нейтрального остеосинтеза аппаратом Илизарова, а также дистракционные регенераты, формирующиеся при удлинении голени и при первичной краниопластике. Установлено, что участки кровоизлияний выявляются через 3, 5 и 7 суток после операции и на протяжении всего периода дистракции в срединной прослойке дистракционных регенератов. Впервые показано, что одной из специфических особенностей регенератов является формирование специализированного типа макрофагов - полинуклеарных гигантских клеток, активно участвующих в фагоцитозе жировых скоплений и минерализованных структур воспалительного экссудата. Формирование скоплений минерализованных структур в виде игловидных кристаллов гидроксилатапата осуществляется на гликопротеинах, пропитывающих массы фибрина и жировые включения адипоцитов. Благодаря наличию участков микрогеморрагий в срединной прослойке, здесь синтезируются и аккумулируются мощные модуляторы, хемоаттрактанты, индукторы и стимуляторы ангиогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток. Вследствие накопления этих биологически активных веществ срединная прослойка приобретает свойства зоны роста дистракционных регенератов.

Ключевые слова: регенерат, чрескостный остеосинтез, воспаление, тромбоциты, макрофаги, фибрин, минерализация, ультраструктура.

Distraction regenerated bones, formed in the process of leg elongation and in initial cranioplasty, as well as regenerated bones, formed during healing of tibial diaphyseal fractures and those of cranial vault bones in the conditions of transosseous neutral osteosynthesis with the Ilizarov apparatus, has been studied experimentally in 24 adult dogs. It is established, that zones of hemorrhages are revealed in 3, 5 and 7 days after surgery and all over the period of distraction in the middle layer of the regenerated bones. It is demonstrated for the first time, that formation of macrophages of a specialized type - polynuclear giant cells, which take an active part in phagocytosis of fat aggregations and mineralized structures of inflammatory exudate, is one of specific characteristic properties of the regenerated bones. Formation of aggregates of mineralized structures as needle-like crystals of hydroxylapatite occurs on glycoproteins, which impregnate fibrin masses and fat inclusions of adipocytes. Due to presence of microhemorrhagic areas in the middle layer strong modulators, chemoattractants, inductors and stimulants of angiogenesis, proliferation and differentiation of cells are synthesized and accumulated here. Owing to accumulation of these biologically active substances the middle layer acquires properties of the growth plate of the distraction regenerated bones.

Keywords: regenerated bone, transosseous osteosynthesis, inflammation, thrombocytes, macrophages, fibrin, innervation, ultrastructure.

Изучение проблемы заживления ран – важнейшая общебиологическая, медицинская и социальная задача [1]. Тромбирование поврежденных при переломах костей сосудов, коагуляция крови, излившаяся в интерстициальное пространство костных ран, обеспечивая пре-

кращение кровотоков и препятствуя появлению обширных гематом, способствует появлению необходимых условий для развертывания репаративно-восстановительных процессов [2]. При заживлении костных ран в условиях чрескостного остеосинтеза и в дистракционных

регенератах этот процесс изучен недостаточно, а ультраструктурные исследования вообще отсутствуют.

Цель работы - изучение ультраструктурных

особенностей участков кровоизлияний в регенератах костей, формирующихся в условиях чрескостного нейтрального и дистракционного остеосинтеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на 24 взрослых собаках исследовали регенераты, формирующиеся при заживлении переломов диафизов большеберцовых костей и переломов костей свода черепа в условиях чрескостного нейтрального остеосинтеза аппаратом Илизарова, а также дистракционные регенераты, формирующиеся при удлинении голени и первичной краниопластике. Эвтаназию животных осуществляли через 3, 5, 7 и 12 суток после операции при нейтральном остеосинтезе, на 7, 14, 21 и 28 сутки дистракции. Формирующиеся регенераты костей фиксировали растворами параформальдегида, глутаральде-

гида и четырехоксида осмия и заливали в эпон. При помощи световой микроскопии исследовали просветленные неокрашенные препараты и полутонкие срезы (последние после ШИК-реакции и докрашивания метиленовым синим). Ультратонкие срезы после контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца изучали при помощи трансмиссионного электронного микроскопа JEM-100B, продольные и поперечные шлифы - при помощи сканирующего электронного микроскопа JSM-840 и рентгеновского электронно-зондового микроанализатора LINK 860-500.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что участки кровоизлияний выявляются через 3, 5 и 7 суток после операции в регенератах, формирующихся при нейтральном остеосинтезе, а также на протяжении всего периода дистракции в срединной прослойке дистракционных регенератов. В зонах кровоизлияний выявляются тромбоциты, макрофаги, преципитаты плазмы, фибрин, коллагеновые волокна и коллагеновые фибриллы на стадиях мукоидного и фибриноидного набухания.

Тромбоциты приобретают различную трехмерную и ультраструктурную организацию в зависимости от этапов их физиологической активации (рис. 1, 2, 3). Некоторые из них по своему строению заметно не отличаются от интактных (циркулирующих в крови и выявляемых в неизмененных сосудах) пластинок (рис. 1а). Они располагаются одиночно или небольшими группами из 2-3 штук и имеют дисковидную или овальную эллипсоидную форму. Их плазматические мембраны с ровными гладкими контурами приобретают на отдельных участках небольшие кратерообразные впадины, образованные сечениями структур каналулярной системы, связанной с поверхностью пластинок, а также профилями органелл, локализованных на периферии, у края тромбоцитов. Цитоплазма одиночных или расположенных небольшими группами пластинок имеет среднюю электронную плотность и содержит в периферических участках структуры цитоскелета в виде плотных пучков микрофиламентов и микротрубочек, располагающихся преимущественно в двух противоположных, более вытянутых сторонах пластинок. Система каналов, связанных с

поверхностью, на ультратонких срезах представлена вакуолеподобными структурами, содержащими вещество низкой электронной плотности. В цитоплазме некоторых тромбоцитов при трансмиссионной электронной микроскопии удается различить и систему плотных трубочек, содержащих вещество средней или высокой электронной плотности. Митохондрии в тромбоцитах весьма немногочисленны и содержат незначительное количество коротких, радиально расположенных крист. Альфа-гранулы - органеллы, наиболее характерные для тромбоцитов, содержащие, как известно, лизосомальные гидролитические ферменты, имеют ультраструктурную организацию, характерную для секреторных гранул. Они овальной или округлой формы 0,1-0,2 мкм в диаметре содержат мелкозернистое вещество средней электронной плотности.

В некоторых пластинках удается обнаружить немногочисленные плотные тельца - другие специфические для тромбоцитов органеллы, содержащие по данным ряда авторов [3], кальций, АТФ, АДФ гистамин, серотонин и катехоламины, отличающиеся от альфа-гранул значительно большей электронной плотностью. Их осмиофильное вещество расположено в гранулах, большей частью эксцентрично, в виде полумесяца, а свободное пространство между ним и мембраной плотных телец заполнено вакуолеподобными структурами.

Большинство тромбоцитов в зонах кровоизлияний физиологически активированы и находятся на различных этапах адгезии (прилипания к поврежденным тканевым структурам) и агрегации (прилипания пластинок друг к другу)

(рис. 1, 2, 3). При этом тромбоциты изменяют свою форму, превращаются в шаровидные образования и выпускают цитоплазматические отростки - псевдоподии. Некоторые из тромбоцитов трансформируются в амeboподобные структуры (рис. 2а). Короткие цитоплазматические отростки соседних тромбоцитов за счет интердигитаций мембран взаимодействуют друг с другом, обеспечивая плотный контакт - агрегацию пластинок (рис. 1б, 2б).

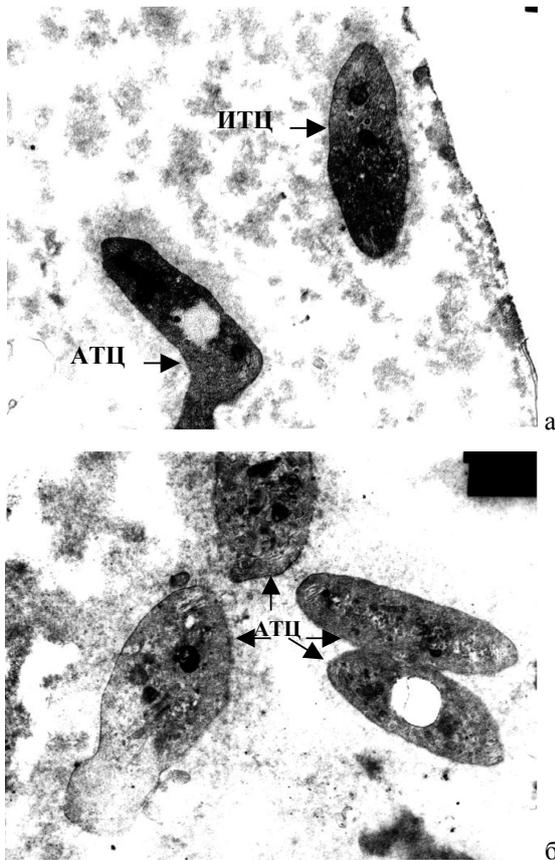


Рис. 1. Интактные тромбоциты (ИТЦ) (а) и активированные тромбоциты (АТЦ) на различных этапах агрегации (б) в регенератах костей свода черепа через 7 суток после операции краниопластики. Увеличение 30000

В агрегатах пластинки тесно соприкасаются друг с другом, однако целостность поверхностных мембран и границы между ними в местах контакта сохраняются. На начальных этапах агрегации тромбоциты, приближаясь друг к другу на расстояние до 2-3 мкм, остаются разделенными пространствами, заполненными мелкозернистым, хлопьевидным или аморфным материалом, который в виде сплошного ореола окружает одиночно расположенные тромбоциты (рис. 1). По мнению некоторых авторов, аморфный материал, заполняющий пространство между агрегированными тромбоцитами и их отростками, представляет собой фибриноген [3].

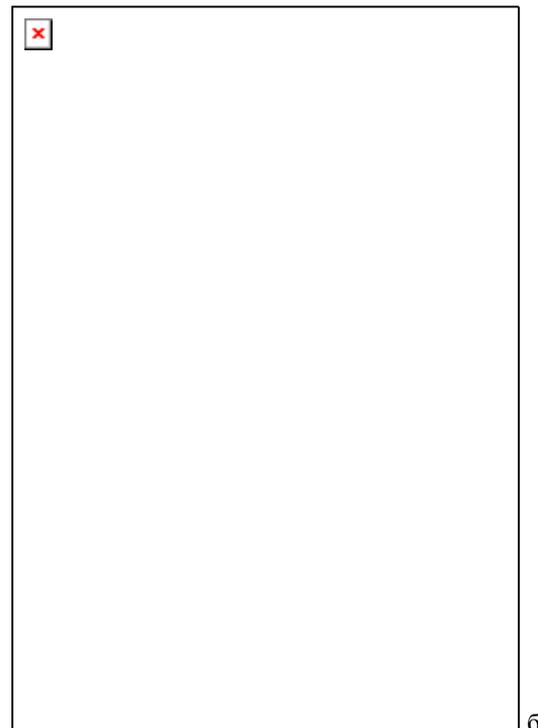
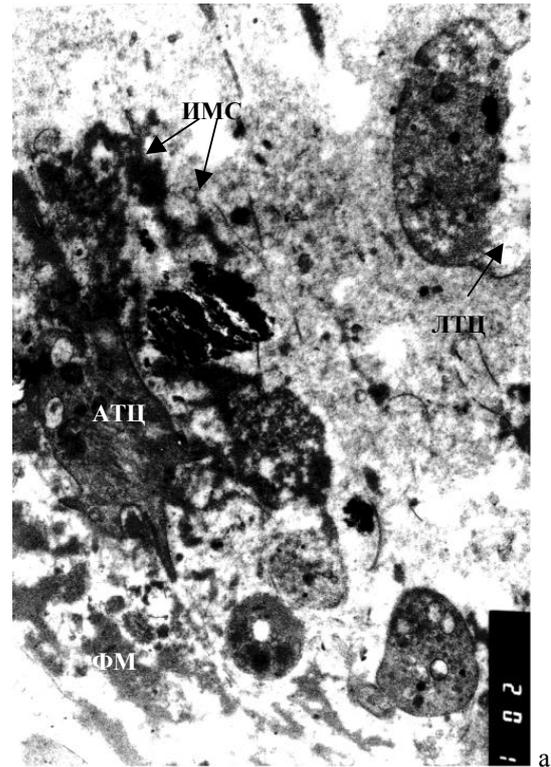


Рис. 2а, б. Агрегация тромбоцитов (АТЦ), их частичный лизис (ЛТЦ) и выход содержимого пластинок в интерстициальное пространство. Вокруг агрегатов тромбоцитов появляются скопления фибриновых масс (ФМ), игловидных минерализованных структур (ИМС) и моноцитoidных макрофагов (ММФ). а – регенерат через 5 суток после операции остеоклазии большеберцовой кости; б – регенерат через 7 суток после операции краниопластики. Увеличение 15000

Рис. 3. Отложение игловидных кристаллов минерала (ИКМ) по периферии фибриновых масс и начальный этап фагоцитоза минерализованных структур пальцевидными цитоплазматическими выростами макрофага (ЦВМ). Участок регенерата костей свода черепа. 7 суток после операции краниопластики. Увеличение 15000

На более поздних этапах агрегации большинство тромбоцитов в зонах геморрагий находится на различных этапах лизиса с выходом содержимого в окружающее пространство в участках локального нарушения целостности плазматических мембран (рис. 1б, 2а). Через образовавшиеся поры в плазматических мембранах мелкие хлопья преципитата, окружающего тромбоциты, проникают в них, лизируя и гомогенизируя на своем пути цитоплазматические структуры. При этом в тромбоцитах возрастает количество вакуолеподобных структур, которые сливаются и образуют крупные расположенные центрально или по периферии вакуоли. В результате этого тромбоциты приобретают неоднородную плотность с сохранением характерного строения в одной части и с полным лизисом и выходом содержимого из другой. На более поздних этапах литического процесса содержимое в тромбоцитах выявляется в виде сплошной электронно-прозрачной аморфной массы, при этом сохраняются лишь контуры пластинок (рис. 2а). Известно, что цитоллиз тромбоцитов возникает под воздействием иммунных комплексов и комплемента [4].

Проведенные исследования показали, что

процесс агрегации пластинок сопровождается образованием фибрина, отложения которого принимают на начальных этапах (3-5-е сутки после операции) форму диффузных аморфных масс, а также одиночно расположенных длинных тонких нитей (рис. 2, 3). На более поздних стадиях (7 суток после операции) отмечается формирование крупных волокон фибрина, образующих грубые сетчатые структуры с прикрепленными к ним форменными элементами крови, главным образом, тромбоцитами и эритроцитами с признаками деструкции (рис. 3, 4). Скопления фибрина особенно многочисленны по периметру и между цитоплазматическими отростками амебоподобных тромбоцитов (рис. 2а).

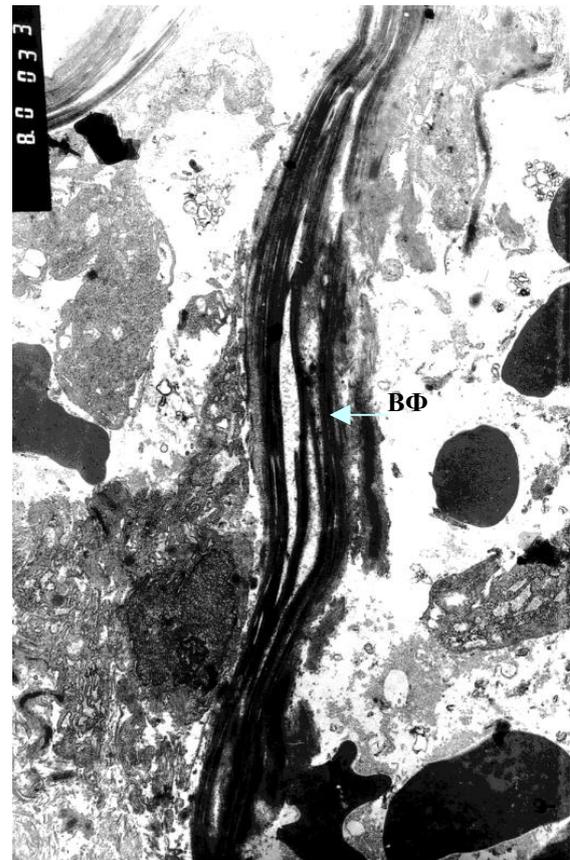


Рис. 4. Формирование волокон фибрина (ВФ) в регенерате костей свода черепа через 7 суток после операции краниопластики. Увеличение 8000

Нами впервые установлено, что при заживлении костных ран по периферии фибриновых масс, инкрустируя их, аккумулируются минерализованные структуры, которые располагаются в виде скоплений игловидных кристаллов, в меньшем количестве они выявляются и в пространстве между волокнами фибрина (рис. 2, 3). Слияясь между собой, скопления кристаллов образуют сплошные, плотно упакованные минерализованные структуры округлой или овальной формы (рис. 5). Изучение полутонких срезов показало, что минерализованные участки в фибриновых массах приобретают ШИК-

положительные свойства, что свидетельствует о локализации в этих зонах гликопротеинов. В регенератах через 5-7 суток после операции в зонах кровоизлияний гликопротеины пропитывают периферические участки разрушающихся адипоцитов, при этом в них обнаруживаются минерализованные структуры в виде зерен и шаровидных образований. В некоторых тромбоцитах, окруженных массами фибрина, содержащее приобретает повышенную электронную плотность и подвергается тотальной минерализации. При этом образуются глобулярные минерализованные структуры, формой и размерами соответствующие активированным шаровидным тромбоцитам (рис. 2а).

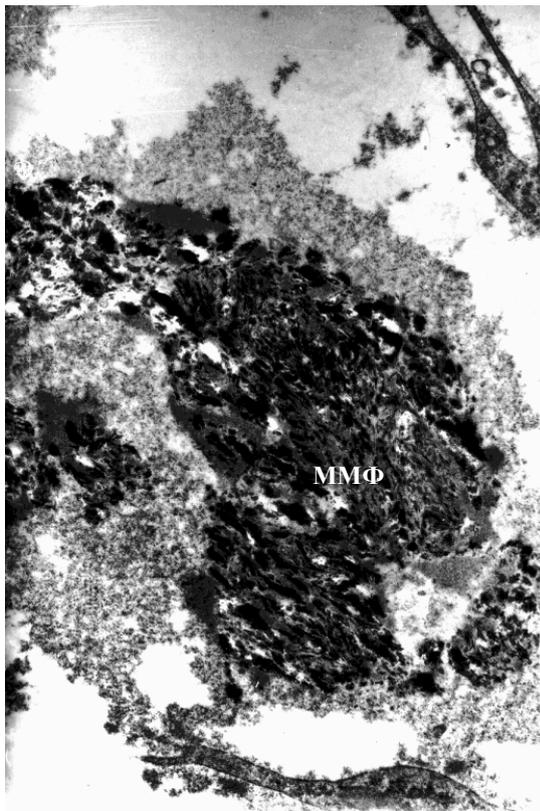


Рис. 5. Сплошная минерализация масс фибрина (ММФ), пропитанных гликопротеинами. Участок регенерата через 5 суток после остеоклазии большеберцовой кости. Увеличение 15000

Одним из основных компонентов детрита в участках геморрагий в костных регенератах являются коллагеновые волокна и изолированные коллагеновые фибриллы стромы костного мозга, претерпевающие комплекс структурно-функциональных изменений. На 3-и сутки после операции отмечается плазматическое пропитывание, мукоидное набухание и разволокнение коллагеновых волокон на фибриллы и микрофибриллы, проникновение зернистых преципитатов плазмы в коллагеновые волокна с концентрацией их вокруг фибрилл и микрофибрилл.

На 5 и 7 сутки после операции в зонах кровоизлияний в костных ранах, а также в участках

микрогеморрагий в срединной прослойке регенератов с 7-х суток дистракции коллагеновые волокна подвергаются гомогенизации, пропитываются гликопротеинами, а фибриллы расщепляются на субфибриллы (рис. 6, 7, 8).

Рис. 6. Плазматическое пропитывание и разволокнение коллагеновых волокон (КВ) на фибриллы. Участок геморрагии в регенерате костей свода черепа через 7 суток после операции краниопластики. Увеличение 6000

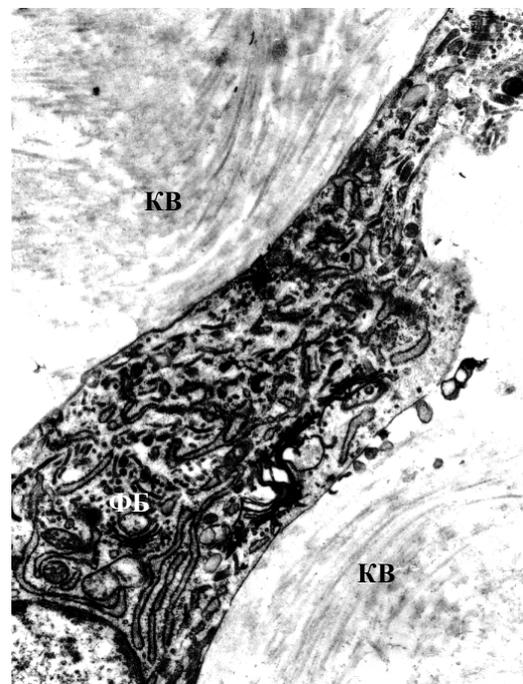


Рис. 7. Гомогенизация и расщепление коллагеновых волокон (КВ) вокруг фибробласта (ФБ) в срединной прослойке дистракционного регенерата костей свода черепа. 14 суток после операции краниопластики. Увеличение 14000

Между гомогенизированными и распадающимися коллагеновыми волокнами формируются

ся первичные центры минерализации в виде звездчатых друз игольчатых кристаллов (рис. 8), а также выявляются электронно-плотные скопления масс фибрина, что свидетельствует о процессах фибриноидного набухания. Часть фибрилл по-прежнему сохраняет характерную поперечную исчерченность, однако значительное их количество, особенно вблизи макрофагов, подвергается зернистому распаду, лизису и последующему фагоцитозу.

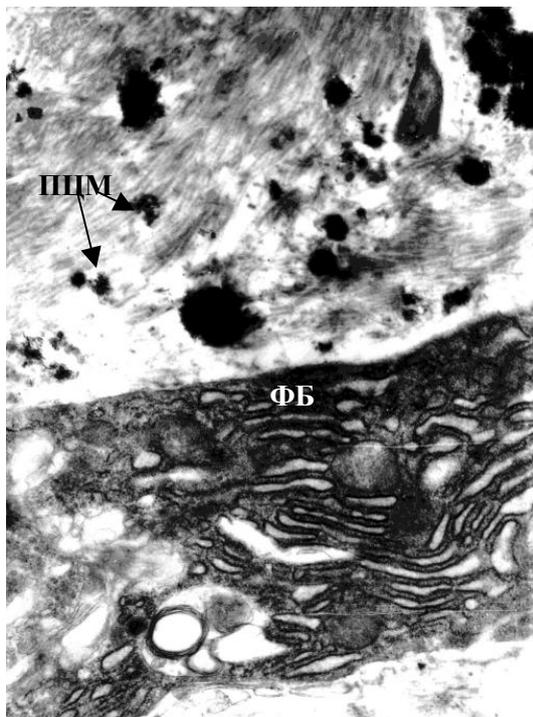


Рис. 8. Появление первичных центров минерализации (ПЦМ) в разволокненных и частично гомогенизированных коллагеновых волокон у поверхности фибробласта (ФБ) в срединной прослойке дистракционного регенерата костей свода черепа. 14 суток после операции краниопластики. Увеличение 14000

Фагоцитозу подвергаются и минерализованные скопления фибрина, а также адипоциты, преципитаты плазмы и клеточный детрит в зонах кровоизлияний. Фагоцитарную функцию выполняют различные клеточные элементы. На 3-и сутки после операции в участках геморрагий особенно многочисленны моноциты и моноцитоподобные клетки - тканевые макрофаги моноцитоподобного типа. Они располагаются периваскулярно в окружении преципитатов белков плазмы, имеют крупное округлое или бобовидное ядро и незначительный объем цитоплазмы, образующей конусообразные выросты; органеллы в цитоплазме немногочисленны. На 5-7-е сутки после операции, по мере дифференцировки макрофагов моноцитоподобного типа в зрелые тканевые макрофаги (рис. 2, 3), размеры клеток увеличиваются, в цитоплазме появляются вакуолеподобные структуры, количество которых с увеличением фагоцитарной активности воз-

растает, периферические участки цитоплазмы приобретают ундулирующий тип строения с многочисленными ветвящимися выростами - псевдоподиями. Ядра в макрофагах приобретают фестончатое строение и располагаются в цитоплазме часто эксцентрично.

Через 5-7 суток после операции в вакуолеподобных структурах макрофагов появляются фагоцитированные крупные фрагменты клеток (эритроцитов, нейтрофилов, адипоцитов и др.), занимающих значительный объем цитоплазмы. В процессе фагоцитоза жировых капель и скоплений игольчатых минерализованных структур наблюдается образование клеточных агрегатов в результате тесного соприкосновения интердигитаций мембран соседних клеток и сцепления их по типу застежки «молния», последующего слияния моноцитоподобных клеток и формирования специфических клеточных элементов - гигантских многоядерных клеток, характеризующихся значительным полиморфизмом (рис. 9, 10).

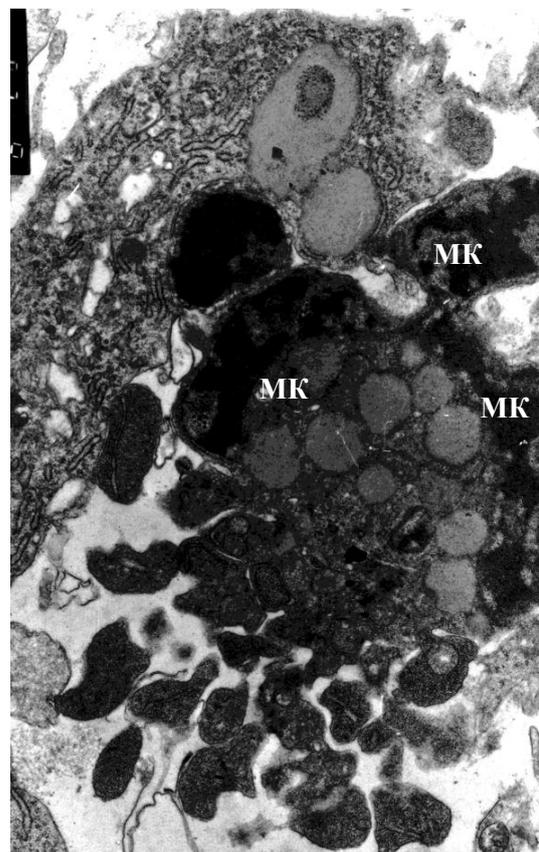


Рис. 9. Слияние моноцитоподобных клеток (МК) в процессе формирования полинуклеарной гигантской клетки - липофага. Участок регенерата через 5 суток после остеоклазии большеберцовой кости. Увеличение 20000

Среди них можно выделить три основных типа: липофаги - клетки, специализированные к поглощению и перевариванию значительных количеств жира; минералокласты - клетки, образующиеся вокруг минерализованных масс

фибрина и гликопротеинов, и клетки, представляющие собой остеокласты на различных этапах дифференцировки и располагающиеся в участках геморрагий периваскулярно у концов сосудистых почек, врастающих в срединную прослойку дистракционных регенератов. Количество ядер гигантских клеток различно: от 2-3 до 5-6. Располагаются ядра в цитоплазме липофагов и минералокластов преимущественно по периферии, в остеокластах – более равномерно. Значительный объем гигантских клеток занят крупными вакуолями и фагосомами. Характерной гистохимической особенностью липофагов является наличие в цитоплазме ШИК-позитивных включений и осмиофильных, электронно-плотных гранул.

Рис. 10. Слияние мононуклеарных макрофагов (ММФ) в процессе формирования гигантской клетки – преостеокласта. Участок регенерата костей свода черепа через 7 суток после операции краниопластики. Увеличение 20000

Известно, что тромбоцитам принадлежит ведущая роль в процессах свертывания крови в участках кровоизлияний, участвуют они и в заживлении ран [4]. Установлено, что гидролитические ферменты, выделяемые при свертывании крови из альфа-гранул тромбоцитов, стимулируют ангиогенез, активизируют рост сосудов, увеличивают плотность капилляров в ране и, таким образом, содействуют ее заживлению [5]. Существуют данные, что большая часть хемоат-

трактантов, выделяемых из раневого содержимого и влияющих на эндотелиоциты микрососудов, стимулируя их к ориентированной миграции в рану, приходится на фактор роста тромбоцитов – ББ [5]. В тромбоцитах содержатся и выделяются при агрегации и вещества, индуцирующие рост фибробластов в ране, освобождается фактор, стимулирующий формирование тромбопластина.

Взаимодействие коллагена с тромбоцитами играет важнейшую роль при заживлении ран. Установлено, что коллагеновые фибриллы, отдельные альфа-цепи коллагена, освобождающиеся при его денатурации, а также растворимый коллаген, синтезированный фибробластами грануляционной ткани, усиливают адгезию тромбоцитов и индуцируют их агрегацию. При этом из тромбоцитов высвобождаются ионы кальция, АТФ, АДФ, серотонин, медиаторы, усиливающие пролиферацию фибробластов и гладких миоцитов сосудов [1].

Известно, что макрофагам принадлежит ведущая роль в репаративно-восстановительных процессах, реализацию которой обеспечивают им специфические функции. Важнейшими из них являются: фагоцитоз, пиноцитоз, синтез и секреция комплекса биологически активных веществ - монокинов. Последние участвуют в процессах пролиферации и дифференцировки различных клеток: фибробластов, гранулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и др. и являются модуляторами и медиаторами ряда физиологических процессов, в том числе острого и хронического воспаления, естественного и специфического иммунитета, заживления ран и т.д.

Нами впервые установлено, что одной из специфических особенностей регенератов, формирующихся при заживлении костных ран, является формирование специализированного типа макрофагов - полинуклеарных гигантских клеток, активно участвующих в фагоцитозе жировых скоплений и впервые выявленных нами минерализованных структур воспалительного экссудата.

Известно [1, 6], что гигантские многоядерные клетки относятся к системе макрофагов, а их появление характерно для очагового хронического воспалительного процесса и наблюдается при воздействии инертными веществами (уголь, стекло, полимеры) или токсическими соединениями (парафиновое масло, кремний бериллий, инфекционные агенты), т.е. такими веществами, которые стимулируют созревание макрофагов и в то же время являются стойкими при фагоцитозе. В регенератах, формирующихся при заживлении костных ран, причиной образования гигантских многоядерных клеток является возникновение в интерстициальных пространствах в значительных количествах конгло-

мератов жировых капель, образовавшихся при дезинтеграции адипоцитов, и минерализованных масс фибрина.

Формирование скоплений минерализованных структур в виде игловидных кристаллов гидроксилатапата осуществляется на гликопротеинах, пропитывающих массы фибрина и жировые включения адипоцитов. Можно выделить три возможных источника гликопротеинов, выявленных нами в заживающих костных ранах и инициирующих образование первичных центров минерализации. Во-первых, это могут быть гликопротеины плазмы крови, проникающие в периваскулярное пространство при повреждении сосудов и при увеличении их проницаемости. Во-вторых, - гликопротеины, синтезированные клеточными элементами в ходе репаративно-восстановительных процессов непосредственно в ране. В третьих, источником таких гликопротеинов могут быть поврежденные клетки (остеобласты и остециты) травмированного костного органа. Первое из этих предположений может быть отвергнуто, так как, несмотря на чрезвычайно значительное количество исследований, в литературе отсутствуют данные, свидетельствующие о наличии процессов минерализации в регенератах при заживлении ран мягких тканей. Второе предположение также не может быть принято во внимание, так как нами установлено, что на ранних этапах заживления ран какие-либо биосинтетически активные клетки вблизи зон минерализации отсутствуют. Следовательно, гликопротеины, выявляемые в зонах минерализации фибрина и жировых капель адипоцитов в костных ранах, являются гликопротеинами, специфическими для костных клеток, которые поступают в рану при их разрушении. Как известно, важнейшую роль в фиксации минеральных компонентов органическим матриксом играют сиалогликопротеины остеобластов, обеспечивающие формирование первичных центров минерализации

[1].

Обнаружение нами в срединной прослойке дистракционных регенератов локальных зон микрогеморрагий, образующихся на протяжении всего периода дистракции, позволяет с новых позиций рассмотреть вопрос о возможных биологических механизмах реализации влияния дистракции на репаративно-восстановительные процессы в регенератах костей и обратить при этом особое внимание на важнейшую роль травматического воспаления в этом процессе.

Именно благодаря наличию очагов воспаления в срединной прослойке, здесь синтезируются и аккумулируются мощные модуляторы, хемоаттрактанты, индукторы и стимуляторы ангиогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток: лейкотриены (хемоаттрактанты для нейтрофилов, моноцитов и макрофагов), гепарин и гистамин тучных клеток (модуляторы ангиогенеза, стимуляторы митоза, миграции и роста эндотелиоцитов микрососудов), фибриноген, фибрин и продукты его деградации (стимуляторы ангиогенеза и миграции эндотелиоцитов), вещества, выделяемые из альфа-гранул тромбоцитов (увеличивающие плотность капилляров), фактор роста тромбоцитов (хемоаттрактант для эндотелиоцитов), лимфокины и монокины (стимуляторы ангиогенеза), тромбоцитарный фактор роста эндотелиоцитов и фибробластов и др. Именно благодаря накоплению этих биологически активных веществ, срединная прослойка и приобретает свойства зоны роста дистракционных регенератов. Таким образом, с учетом выполненных ранее исследований [7, 8] можно выделить в определенной последовательности следующую триаду механизмов, реализующих влияние дистракции на репаративно-восстановительные процессы и формирование регенератов костей: травматическое воспаление, разрежение интерстициальных пространств, напряжение растяжения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. - М.: Медицина, 1981. - 312с.
2. Матцен П.Ф. Клинические аспекты костеобразования. // Механизмы регенерации костной ткани. - М.: Медицина, 1972. - С.240-255.
3. Крымский П.Д. и др., Растровая электронная микроскопия сосудов и крови / П.Д. Крымский, Г.В. Нестайко, А.В. Рыбалов. - М.: Медицина, 1976. - 168с.
4. Хэм А., Кормак Д. Гистология. В 5 т. - Т.2. - М.: Мир, 1983. - 254с.
5. Куприянов В.В. и др. Ангиогенез: образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В.В. Куприянов, В.А. Миронов, А.А. Миронов, О.Ю. Гурина. - М.: Квартет, 1993. - 170с.
6. Чернух А.М. Воспаление. - М.: Медицина, 1979. - 448с.
7. Илизаров Г.А., Ирьянов Ю.М. Особенности остеогенеза в условиях напряжения растяжения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1991. - №2. - С.194-196.
8. Шевцов В.И., Ирьянов Ю.М. Остеогенез и ангиогенез при дистракционном остеосинтезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1995. - №7. - С.95-99.

Рукопись поступила 24.05.99.