

**Биохимические маркеры активности костеобразования
и биологического окисления при стимуляции остеогенеза
по способу В.И. Шевцова-А.В. Попкова
на фоне введения препарата "Орозин"**

В.И. Шевцов, Д.А. Попков, А.В. Попков, Л.С. Кузнецова, С.А. Ерофеев

***Biochemical markers of osteogenesis activity and biological
oxidation in osteogenesis stimulation according to V.I. Shevtsov-
A.V. Popkov technique through infusion of «Orozine» infusion***

V.I. Shevtsov, D.A. Popkov, A.V. Popkov, L.S. Kuznetsova, S.A. Yerofeyev

Государственное учреждение науки

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

Исследовали влияние орозомукоида на динамику активности щелочной и кислой фосфатаз, лактатдегидрогеназы, содержания лактата, пирувата, общего кальция, магния, неорганических фосфатов, хлоридов сыворотки крови при выполнении в эксперименте на 15 собаках стимуляции костной регенерации компрессией по способу Шевцова-Попкова. Полученные данные свидетельствуют, что внутривенное введение орозомукоида заранее перед стимуляцией и повторные инъекции препарата в течение первой недели фиксации обеспечивает преобладание аэробных гликолитических процессов с первых дней после компрессии, кроме того, на фоне активной минерализации органического матрикса кости при введении орозомукоида остеокластическая резорбция снижается уже к концу первой недели после компрессии.

Ключевые слова: стимуляция, костная регенерация, орозомукоид.

The effect of orozomucoid was studied on the dynamics of alkaline and acid phosphatases, lactate dehydrogenase activity, that of lactate, pyruvate, general calcium, magnesium, inorganic phosphates, blood serum chloride content during experimental stimulation of bone regeneration by compression according to Shevtsov-Popkov technique, using 15 dogs. The data obtained show, that intravenous infusion of orozomucoid in advance before stimulation and repeated injections of the preparation during the first week of fixation ensure predominance of aerobic glycolytic processes beginning from the first days after compression; and, moreover, osteoclastic resorption decreases even by the end of the first week after compression through active mineralization of bone organic matrix, if orozomucoid is infused.

Keywords: stimulation, bone regeneration, orozomucoid.

Результаты научных исследований по проблеме дистракционного остеогенеза дали четкое представление о фазах протекания этого процесса, регулируемых разными сочетаниями адаптивных и остеотропных гормонов. Выделяют начальный (катаболический) и биосинтетический (анаболический) периодов. В приложении к репаративному остеогенезу эти периоды принято также называть фазами резорбции и минерализации соответственно [1].

Продолжительность катаболической и анаболической фаз была определена исследованием биохимических маркеров резорбции и новообразования костной ткани, которые являются весьма надежными критериями для оценки протекания костеобразования [2, 3]. Биохимические показателями, которые позволяют оценивать репаративный остеогенез при дистракционном остео-

синтезе, являются:

- системный индекс электролитов (СИЭ), равный отношению произведения эквивалентных концентраций кальция, магния и хлоридов к содержанию неорганического фосфата [2, 3], отражающий состояние гормональной системы, регулирующей скелетный гомеостаз;
- активность щелочной фосфатазы (ЩФ, КФ. 3.1.3.1), отражающей активность остеобластов [4, 5];
- активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы (КФ, КФ. 3.1.3.2), оцениваемой как маркер функции остеокластов [6].

В работе Л.С. Кузнецовой с соавт. [7] доказано, что для контроля за состоянием процессов биологического окисления, за уровнем оксигенации в дистракционном регенерате можно исследовать параметры гликолиза, в частности, определение в сыворотке крови активности лактатдегидро-

геназы (КФ.1.1.1.27, ЛДГ) и содержанием продуктов ее прямой и обратной реакции: молочной и пировиноградной кислот. Известно, что для высокой биосинтетической активности в клетках регенерата и минерализации органической основы кости необходима высокая оксигенация [8].

Требования интенсификации лечения ортопедических больных привели к разработке способа стимуляции дистракционного регенерата созданием компрессии в самом начале периода фиксации [9]. На клиническом материале было доказано, что при этом происходит выраженная стимуляция репаративного остеогенеза через активизацию системы остеотропных гормонов, когда ПТ-зависимая фаза является первоначальной, но уже на фоне значительного влияния СТГ и кальцитриола, что и ведет к ускоренному созреванию регенерата в условиях стабильного остеосинтеза и циклической осевой нагрузки [10]. В экспериментальных исследованиях, выполненных на собаках, на гистопограммах через 1 сутки после выполнения компрессии наблюдались различные изменения: встречное захождение групп костно-остеоидных трабекул с деформацией их вершин, плотно-агрегированные пучки фибриллярных структур, во многих участках вблизи зон сминания прослойки наблюдались микрокровоизлияния [11].

Считая необходимым ограничивать избыточные явления нарушения микроциркуляции и вторичного некроза, мы попытались изменить протекание репаративных процессов, еще более сокращая катаболическую фазу при стимуляции по способу В.И. Шевцова-А.В. Попкова. Для данной цели можно предполагать положительное действие острофазовых белков плазмы, в частности α 1-кислого гликопротеина (орозомукоид, ОР).

Травмы и ишемические некрозы различного генеза сопровождаются многократным генетически детерминированным усилением синтеза этого белка гепатоцитами и увеличением его плазменной концентрации [12]. Данный белок обладает целым рядом важных защитных функций. Он непосредственно воздействует на мембраны эритроцитов, увеличивая способность последних к изменению формы при прохождении через мельчайшие сосуды (капилляры) с внутренним диаметром 3-4 мкм [12, 13]. Кроме того, ОР, взаимодействуя со стенками микрососудов, увеличивает их отрицательный заряд, что препятствует стазу и агрегации эритроцитов [14]. Описана способность белка угнетать фагоцитоз макрофагами и нейтрофилами, а также его участие в пространственном формировании коллагеновых волокон [12,15].

В целом, ОР можно расценивать как естественный защитный фактор плазмы крови, который в условиях травм и воспалительных процессов различного генеза способен предотвращать вторичные деструктивные процессы. Возможный механизм этого действия связан с его направленным изменением реологических свойств крови, обеспечивающим поддержание нормальной микроциркуляции, особенно в местах небольшого повреждения [16].

Цель данного исследования – изучить влияние острофазового белка орозомукоида на изменения активности костеобразования и биологического окисления при выполнении стимуляции репаративного остеогенеза по способу В.И. Шевцова-А.В. Попкова, используя для оценки биохимические критерии, разработанные сотрудниками биохимической лаборатории РНЦ "ВТО" им. акад. Г.А. Илизарова.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты выполнены на 15 взрослых беспородных собаках весом в среднем $22,1 \pm 1,03$ кг. Через пять дней после флекссионной остеоклазии проводили дистракцию в течение 35 дней в режиме 1 мм за 4 приема. По окончании дистракции усилия аппарата наружной фиксации достигали в среднем $25,2 \pm 3,90$ кгс, затем производили одномоментную компрессию дистракционного регенерата на высоту прослойки. Усилия аппарата (направление) одномоментно меняли на противоположные по знаку, уровень компрессионных усилий в среднем равнялся $13,1 \pm 0,96$ кгс, что соответствовало напряжению компрессии $6,01 \pm 0,70$ кгс/см². Контроль за дистракционными и компрессионными усилиями осуществлялся с помощью электрических и механических тензодатчиков, устанавливаемых между опорами аппарата внешней фиксации. После компрессии диастаз уменьшился в среднем $4,9 \pm 0,48$ мм, и его высота равнялась $29,3 \pm 0,5$ мм, что составило в

среднем $14,9 \pm 0,36\%$ от исходной длины голени.

Собаки были разделены на 2 группы: контрольная (7 животных) и опытная (8 собак). Во второй группе животным вводился препарат «Орозин», содержащий 95% очищенного орозомукоида сыворотки человека и 5% альбумина. Препарат вводился внутривенно за 5 часов до компрессии, через 18 часов после нее и на 5-ые сутки. Однократная доза введения была 1,2 г сухого препарата в разведении на 10 мл физиологического раствора.

Забор крови из вен передней конечности осуществлялся до операции, каждые 7 дней дистракции, на 2-ые, 6-7-ые и 14-ые сутки после компрессии.

Активность ЩФ и тартратрезистентной КФ были изучены с использованием наборов "Лахема" (Чехия), содержание общего кальция, неорганического фосфата, хлоридов - на автоматических анализаторах "Сиба-Корнинг Диагностика

Лтд" (Великобритания), активность ЛДГ и содержание молочной и пировиноградной кислот – с помощью наборов реагентов "Берингер Ман-

гейм, Гмбх", Германия.

Статистические расчеты выполнены с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены изменения активности ЩФ и КФ. Они носят односторонний характер вплоть до первых суток после стимуляции. Максимальная активность ЩФ в контрольной и опытной группе приходится на конец distraction. Компрессия вызывает снижение активности фермента в плазме крови ко вторым суткам с последующим достоверным ростом, более выраженным в первой группе, к концу первой недели фиксации. К концу второй недели после стимуляции в контрольной группе наблюдается повторное снижение активности ЩФ, тогда как у опытных животных ее активность остается на прежнем уровне.

Динамика активности ЛДГ имеет одинаковую тенденцию в обеих группах до момента компрессии, когда отмечаются прямо противоположные изменения активности фермента в крови (таблица 2). В контрольной группе достоверное увеличение активности ЛДГ на вторые сутки после компрессии сменяется затем постепенным снижением к концу второй недели фиксации. В опытной группе не происходит возрастания активности ЛДГ, а происходит ее плавное уменьшение, сопоставимое к концу второй недели с предоперационными показателями. Содержание ПВК возможно отражает нарастающее преобла-

дание аэробных гликолитических процессов в опытной группе с самого момента компрессии, тогда как в контрольной группе нельзя четко проследить эту тенденцию. Интегральный показатель МК/ПВК также отражает более быстрое снижение интенсивности гликолитических процессов в опытной группе в период фиксации. Более того, в контрольной группе наблюдается активизация процессов гликолиза на вторые сутки после стимуляции.

Содержание общего кальция, магния, неорганического фосфата, хлоридов и вычисленного на их основании интегрального показателя (СИЭ) на 35-ый день distraction в обеих группах характерно для разнонаправленной регуляции фосфорно-кальциевого обмена distraction, когда лишь постепенно начинается переход к анаболическому периоду (таблица 3). На следующие сутки после выполнения стимуляции наблюдается возрастание содержания общего кальция, более значимое в контрольной группе. Однако СИЭ сразу после компрессии почти не изменялся в обеих группах, снижение этого интегрального показателя в последующем происходило более плавно и значительно в опытной группе, достигая к концу второй недели дооперационного уровня.

Таблица 1.

Динамика активности ЩФ и КФ (М±м)

Фермент	Группа животных	До операции	Distraction 35 дней	Компрессия 2 суток	Компрессия 6-7 суток	Компрессия 14 суток
ЩФ мкат/л	Контрольная	1,46±0,22	2,4±0,15	2,09±0,18	2,35±0,15*	2,12±0,09
	Опытная	1,93±0,28	2,46±0,19	1,98±0,04	2,24±0,06*	2,23±0,09
КФ нкат/л	Контрольная	0,12±0,008	0,3±0,015	0,35±0,022	0,37±0,055	0,33±0,043
	Опытная	0,16±0,038	0,24±0,016	0,35±0,065*	0,29±0,023`	0,26±0,015

Примечание: * - достоверные отличия (p<0,05) от предыдущего срока;

` - достоверные отличия (p<0,05) между контрольной и опытной группами.

Таблица 2.

Изменение активности ЛДГ и содержания ее метаболитов, (М±м)

Показатель	Группа животных	До операции	Distraction 35 дней	Компрессия 2 суток	Компрессия 6-7 суток	Компрессия 14 суток
ЛДГ ммоль/л·ч	Контрольная	5,3±0,48	7,58±0,36	9,0±1,0*	8,3±0,42	7,8±0,58
	Опытная	5,5±0,76	8,76±0,41	7,25±0,35*`	7,0±0,09	6,5±0,5`
МК ммоль/л	Контрольная	1,6±0,20	2,2±0,17	2,02±0,15	1,83±0,07	1,88±0,09
	Опытная	1,49±0,33	2,04±0,08	1,79±0,15	2,03±0,13	1,83±0,13
ПВК ммоль/л	Контрольная	0,13±0,02	0,15±0,01	0,14±0,015	0,13±0,03	0,15±0,02
	Опытная	0,12±0,02	0,13±0,01	0,14±0,03	0,15±0,01	0,17±0,03
МК/ПВК	Контрольная	12,5±1,31	13,8±1,32	15,2±0,97*	14,7±1,87	12,5±1,07
	Опытная	12,0±0,83	15,3±0,87	13,4±1,58*`	13,9±0,5	11,2±1,14*

Примечание: * - достоверные отличия (p<0,05) от предыдущего срока;

` - достоверные отличия (p<0,05) между контрольной и опытной группами.

Таблица 3.

Показатели минерального обмена, (М±м)

Показатель	Группа животных	До операции	Дистракция 35 дней	Компрессия 2 суток	Компрессия 6-7 суток	Компрессия 14 суток
Общий кальций, ммоль/л	контрольная	2,37±0,07	2,25±0,08	2,63±0,18*	2,39±0,02	2,51±0,17
	опытная	2,57±0,28	2,24±0,04	2,41±0,18	2,5±0,13	2,4±0,11
Магний, Ммоль/л	контрольная	0,78±0,19	0,95±0,12	1,03±0,06	0,82±0,02	0,93±0,17
	опытная	1,04±0,03	0,84±0,11	1,1±0,07*	0,9±0,09	0,7±0,1
Хлориды, ммоль/л	контрольная	108±3,89	108,5±0,96	107±1,73	106±2,0	109,±2,65
	опытная	109,3±0,67	108,6±0,69	107±0,58	106±0,71	106,3±0,67
Неорган. фосфат, ммоль/л	контрольная	1,6±0,19	1,21±0,25	1,34±0,16	1,35±0,38	1,5±0,07
	опытная	1,09±0,16	0,93±0,16	1,34±0,23*	1,13±0,07	1,2±0,15
СИЭ	контрольная	148,1±65,5	220,2±53,3	225±33,2	166,4±47,3	192,8±23,3
	опытная	181,3±50,8	228,7±64,7	225,4±46,8	199,7±13,6	150,8±23,7

Примечание: * - достоверные отличия (p<0,05) от предыдущего срока.

Прежде, чем перейти к обсуждению полученных результатов, необходимо указать, что рентгенологически мы не наблюдали различия

между регенерацией в первой и второй группе на данных сроках исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена в обеих группах не столь четко отражает фазность адаптационных процессов после выполнения компрессии, как это было ранее показано в клинических условиях [10]. У пациентов стимуляция после удлинения в автоматическом режиме, когда КТ-зависимая фаза уже явно наступает к концу первого месяца дистракции, вызывает активизацию репаративных процессов, но лишь после повторного наступления ПТ-зависимой фазы, длящейся в среднем до конца первой недели, и предшествует анаболической. При ручном режиме удлинения в нашей серии к концу дистракции мы наблюдали разнонаправленную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена (и увеличение СИЭ, и снижение содержания общего кальция). Тем не менее, можно сказать, ориентируясь на СИЭ, как наиболее ценный показатель, что компрессия сопровождается сдвигом в сторону КТ-зависимых процессов, которые при введении ОР отчетливее выражены и протекают более плавно, достигая к концу второй недели дооперационного уровня.

Доказано, что динамика активности ЩФ сыворотки крови в процессе дистракционного остеосинтеза прямо отражает ее активность в костном регенерате [17]. Компрессия вызывает некоторое угнетение активности этого фермента на вторые сутки фиксации, что, вероятно, отражает катаболическую фазу реакции на механическую травматизацию тканей регенерата. Следует подчеркнуть, что в нашей серии напряжение компрессии было на порядок выше рекомендуемого в клинике: 6,01кгс/см² против 0,56кгс/см² [18]. В последующем наблюдается подъем активности ЩФ в обеих группах. Однако лишь при введении ОР он является стойким на протяжении двух недель наблюдения. Из-

вестно, что активность ЩФ в сыворотке крови собак длительно остается повышенной при нестабильном дистракционном остеосинтезе — вплоть до 45-го дня фиксации [17]. Однако в нашей серии компрессия значительно способствует увеличению стабильности остеосинтеза. Поэтому повышенную активность ЩФ в первые две недели после стимуляции нужно оценивать как показатель активного остеогенеза.

Подъем активности КФ на первые сутки после компрессии может отражать ускорение резорбции вершин костных балок, подвергшихся сминанию. И если в первой группе увеличение активности КФ длится до конца второй недели, то введение ОР вызывает снижение ее активности на неделю раньше. Видимо, можно утверждать, что ОР вызывает смещение баланса между костной регенерацией и остеокластической резорбцией в сторону синтетических процессов и минерализации. Можно предполагать как прямое угнетение остеокластов орозомукоидом, так и опосредованное влияние. Тем более, что доказана способность ОР подавлять фагоцитоз макрофагами и нейтрофилами [12,15].

Высокая биосинтетическая активность в клетках регенерата возможна лишь при достаточном уровне биоэнергетического обеспечения, создаваемого за счет биологического окисления. Предполагается, что минерализация органической основы кости осуществляется при непосредственном участии митохондрий [8]. Поэтому исследование системы биологического окисления и тканевого дыхания является и косвенным тестом на состояние местного кровообращения. Следовательно, увеличение активности ЛДГ на протяжении первой недели после стимуляции и повышение соотношения МК/ПВК в тот же период в контрольной группе

можно расценить как выраженное нарушение соотношения между обеспечением кислородом и потребностью в нем в регенерирующих тканях. Орозомукоид, наоборот, с самого момента стимуляции способствовал поддержанию и усилению аэробных гликолитических процессов. Можно предположить, что это происходит за счет улучшения микроциркуляции в тканях, подвергшихся компрессии, что ограничивает явления вторичного некроза.

Таким образом, рассматривая все вышеперечисленные изменения биохимических показателей в целом, можно заключить:

- стимуляция костной регенерации компрессией distractionного регенерата вызывает быстрый переход в анаболическую фазу с преобладанием кальцитонин-зависимых процессов;
- энергообеспечение в первую неделю после

компрессии осуществляется за счет выраженной активизации анаэробных гликолитических процессов;

- после стимуляции компрессией анаболические процессы сопровождаются как активным синтезом органического матрикса кости и его минерализацией, так и повышенной остеокластической резорбцией;
- внутривенное введение орозомукоида заранее перед стимуляцией и повторные инъекции препарата в течение первой недели фиксации обеспечивает преобладание аэробных гликолитических процессов с первых дней после компрессии;
- на фоне активной минерализации органического матрикса кости при введении орозомукоида остеокластическая резорбция снижается уже к концу первой недели после компрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Десятниченко К.С. О нейро-гуморальных механизмах контроля за репаративным остеогенезом // Лечение ортопедо-травматологических больных в стационаре и поликлинике методом чрескостного остеосинтеза, разработанным в КНИИЭКОТ: Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. - Курган, 1982. - Ч.2. - С. 152-154.
2. Оценка течения репаративного остеогенеза: Метод. рекомендации / ВКНЦ «ВТО»; Сост.: Ю.П. Балдин, К.С. Десятниченко. - Курган, 1991. - 23с.
3. Динамика биохимических показателей у больных ахондроплазией в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза / К.С. Десятниченко, Н.П. Лепехова, Л.С. Кузнецова, В.И. Грачева // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты разрабатываемого в КНИИЭКОТ метода чрескостного остеосинтеза: Тез. докл. Всесоюз. симпозиума. - Курган, 1983. - С. 72-74.
4. Кузнецова Л.С., Барабаш А.П., Балдин Ю.П. Активность щелочной фосфатазы и ее изоферментный спектр в сыворотке крови при замещении обширных однополусуставных дефектов большеберцовой кости // Чрескостный компрессионный и distractionный остеосинтез в травматологии и ортопедии: Сб. науч. работ. - Л., 1977. - Вып.3. - С. 42-44.
5. Moss D.W. Multiple forms of alkaline phosphatase: some topics of current interest // Histochem. J. - 1974. - Vol.6, № 4. - P. 353-360.
6. Щепеткин И.А. Остеокластическая резорбция кости // Успехи совр. биол. - 1996. - Т.116, № 4. - С.475.
7. Кузнецова Л.С., Аранович А.М., Десятниченко К.С. О роли активности гликолиза в контроле за течением репаративного процесса при удлинении голени по Илизарову у больных с врожденным отсутствием малоберцовой кости // Чрескостный компрессионно-distractionный остеосинтез по Илизарову в травматологии и ортопедии: Сб. науч. работ. - Курган, 1985. - Вып.10. - С. 116-121.
8. Матвеев В.Н., Десятниченко К.С., Кузнецова Л.С. Биохимическая характеристика регенерации костной ткани, управляемой методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову // Экспериментально-теоретические и клинические аспекты разрабатываемого в КНИИЭКОТ метода чрескостного остеосинтеза: Материалы Всесоюз. симпозиума. - Курган, 1984. - С.100-104.
9. Пат. 2071740, (РФ). МПК⁶ А61В17/56. Способ стимуляции репаративного процесса кости / Шевцов В.И. (РФ), Попков А.В. (РФ), РНЦ "ВТО" им. акад. Г.А. Илизарова (РФ). - № 94013185/14; Заявлено 13.04.94; Опубл. 20.01.97, Бюл. 2.
10. Биохимические маркеры активности костеобразования при удлинении бедра в высокочастотном автоматическом режиме / В.И. Шевцов, Д.А. Попков, К.С. Десятниченко и др. // Гений ортопедии. - 1999. - №1. - С. 35-39.
11. Перестройка костного регенерата в условиях последовательного distractionно-компрессионного остеосинтеза (экспериментальное исследование) / А.В. Попков, С.А. Ерофеев, Н.С. Мигалкин, Д.А. Попков // Новые технологии в медицине: Тез. докл. науч.-практ. конф. - Курган, 2000. - Т. 2. - С. 201-202.
12. Саломатин В.В. Роль α1-кислого гликопротеина в патогенезе термических поражений и перспективы его лечебного применения: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - Челябинск, 1993. - 40с.
13. Pat. 4,362,718, US. МКП³ А61 К37/00. Agent for curing peripheral circulation insufficiency / Hiroshi Maeda (Jp); Katsuhide Nishi (Jp); Yamanovchi Pharmaceutical Co, Ltd., Tokyo, Japan. - № 245, 651. Заявлено 13.07.79г.; Опубл. 7.12.82г.
14. Curry F.E., Rutledge J.C., Lenz J.F. Modulation of microvessel wall charge by plasma glycoprotein orosomucoid // Amer. J. Physiol. - 1989. - Vol.257, № 5 Pt. - P.1354-1359.
15. Изучение влияния α1-кислого гликопротеина на иммунный ответ / А.Г. Лютов, А.В. Зурочка, В.В. Саломатин, А.В. Любченко // I съезд иммунологов России: Тез. докл. - Новосибирск, 1992. - С. 282-283.
16. Орозомукоид как возможное средство нормализации периферической микроциркуляции и обменных процессов при травмах и воспалении / В.В. Саломатин, А.Г. Лютов, В.С. Корытный, Д.А. Попков и др. // Роль иммунобиологических препаратов в современной медицине: Материалы международ. симпозиума, посвящ. 150-летию со дня рожд. И.И.Мечникова. - Уфа, 1995. - Ч. 2. - С.41-47.
17. Матвеев В.Н., Кузнецова Л.С., Шульгина Г.А. Щелочная фосфатаза в регенерирующей костной ткани при удлинении конечности // Лечение ортопедо-травматологических больных в стационаре и поликлинике методом чрескостного остеосинтеза, разработанным в КНИИЭКОТ: Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. - Курган, 1982. - Т. 2. - С. 173-176.
18. Удлинение нижних конечностей в автоматическом режиме / В.И. Шевцов, А.В. Попков, Д.А. Попков, С.О. Мурадисинов // Гений ортопедии. - 1999. - №3. - С.20-24.

Рукопись поступила 15.11.00.