

# ... ТЕХНИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

УДК 616.71-007.17+616.71-018.3-007.17].001.57

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ДИСТРОФИИ И ДЕСТРУКЦИИ КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНЕЙ

*Тимошенко О.П.*

*Харьковский НИИ ортопедии и  
травматологии*

Исследование причин и патогенеза заболеваний костной и хрящевой тканей благодаря экспериментальному моделированию позволило получить значительный фактический материал по указанной проблеме. Поскольку в животном мире, в том числе у лабораторных животных, деструктивные изменения в тканях скелета широко распространены, их моделирование является вполне реальной задачей. Эта проблема развивалась в соответствии с развитием теории этиопатогенеза заболеваний костной и хрящевой тканей дистрофической природы.

При выборе моделей учеными поднят вопрос о выборе объекта исследования [37].

С помощью компьютерной обработки было показано [68], что наиболее адекватным и удобным объектом являются белые крысы, при исследовании костной ткани которых удалось легко рентгенологически регистрировать изменения плотности кости за короткий период времени (1 неделя) в контроле и под влиянием гормональных препаратов. В противоположность мнению Le Blanc и соавт. [53], согласно которому крыс не считали подходящей моделью для изучения физиологии кости, было убедительно доказано, что ткани скелета этих животных очень чувствительны как к условиям среды, так и к возрастным факторам, и являются прекрасной моделью для изучения физиологических и биохимических механизмов [59].

Нами был проведен анализ различных моделей на лабораторных животных, в котором авторы пытались воспроизвести различные формы и стадии дистрофии и деструкции кости и хряща. При анализе этих моделей целесообразно опираться на принципы, заложенные в основу каждой разновидности, и выделить несколько групп моделей.

### **Моделирование дистрофических и деструктивных процессов в костной и хрящевой тканях лабораторных животных с помощью хирургических методов.**

Описаны эксперименты по моделированию дегенерации тканей межпозвонковых дисков хирургическим путем [54]. Проводилось травмирование элементов межпозвонкового диска (различных участков фиброзного кольца и пульпозного ядра), что приводило к развитию рентгенологически и морфологически видимых изменений в позвоночном сегменте в виде разрастаний фиброзной ткани, потери характерной организации, образования остеофитов, оссификации, анкилозирования тел позвонков. Эта модель представляет пример развития дистрофического процесса посттравматического генеза, что ограничивает возможность ее использования в тех случаях, когда ставится задача определения этиологических факторов или ранней диагностики доклинических стадий процесса. Аналогичные возражения вызывают и другие модели, связанные с хирургическими вмешательствами. В их числе работа, основанная на создании нестабильности в сегменте Lukoschek M. [55]; Е.Н.Ярошевской с соавт. [31] – создание модели с помощью разрушения ростковой зоны кости и наложения металлических скоб; Я.Я.Калмина и А.З.Амелина [10] – путем резекции части вертлужной впадины. Во всех этих опытах были получены деструктивные изменения в суставах и позвоночнике. Исследовано повреждающее действие венозного стаза на состояние тканей позвоночного сегмента [50]. В нашей стране подобные исследования были проведены А.И.Казминым и др. [9], а также Ф.С.Леонтьевой [16] и А.А.Корольковым [14]. Пере-

вязкой питающих и отводящих сосудов и отделением межпозвоночных дисков от тел позвонков, авторы добивались развития деструктивных изменений в сегментах позвоночника. Однако их целью было выявление роли сосудистого и трофического факторов, а не оценка ранних стадий дистрофии. Многие исследования основаны на хирургическом вмешательстве на тканях коленного сустава: пересечение крестовидных связок у собак [56-60]; дефект суставного хряща колена у кроликов [45]; операция на связках и мышцах коленного сустава у морских свинок [34]; пателлоэктомия [39] и латеральное смещение коленной чашечки у белых крыс с последующей нормальной репозицией [51]. Применительно к тазобедренному суставу модели дистрофического процесса с помощью хирургического вмешательства явились предметом исследования А.М.Зайдман [7]. Проведено моделирование асептического некроза бедренной кости Э.И.Шапиро [30] путем пересечения кровеносных сосудов в спонгиозной ткани бедра в связке головки бедренной кости и в капсуле сустава. Этот способ позволяет воспроизвести процесс, приближающийся по степени выраженности к деструктивным изменениям при коксартрозе третьей степени, и не дает возможности исследовать его ранние стадии.

Удалось добиться изменений, приближающихся по морфологическим проявлениям к асептическому некрозу, путем вывиха и двукратной (с промежутками в 4 недели) термокоагуляции сосудов связки головки и капсулы тазобедренного сустава [66]. При таком способе моделирования поражается как хрящ, так и субхондральная кость. Однако в этом случае наблюдается тотальный некроз тканей, что ограничивает использование такой модели. Известен способ повреждения тканей тазобедренного сустава с помощью термокоагуляции [32]. Он применим в основном на молодых животных с незакрытой зоной роста в суставе и позволяет получить картину тотального некроза в исследуемой зоне.

Представляет несомненный интерес модель деструктивно-дистрофических изменений в тазобедренном суставе у молодых крыс, предложенная А.И.Корольковым [14]. Автор изучал развитие патологического процесса при раздельном развитии головки бедренной кости и суставной впадины, что достигалось путем закрытого вывиха с помощью максимального приведения и наружной ротации бедра. При этом определялся разрыв капсулы сустава, а головка бедренной кости смещалась кнаружи и вверх и пальпировалась выше вертлужной впадины на тазовой кости. Этот вариант модели позво-

лял также в дальнейшем проводить открытое вправление головки бедренной кости в вертлужную впадину, в частности, в сочетании с остеотомией тазовой кости. Все три варианта операции позволили создать модели, дающие возможность автору изучить механизм и особенности развития пострепозиционного гиперпрессионного синдрома в тазобедренном суставе.

#### **Повреждения кости и хряща действием низких и высоких температур в сочетании с хирургическими методами воздействия.**

Известен способ моделирования остеохондропатии головки бедренной кости (АС № 1202574) путем введения жидкого азота через заранее сформированный канал в большом вертеле, шейке и головке бедра. При этом нарушается кровоснабжение в глубоких отделах губчатой кости, но не в хрящевой ткани сустава. Описан способ моделирования дегенеративно-дистрофического процесса в суставе (АС № 951368), заключающийся в прямом криообдуве части головки бедренной кости. Способ предусматривает первичные поражения хрящевой ткани в форме дистрофических изменений, но не обеспечивает первичные поражения губчатой кости головки. Существует способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости (АС № 1141444) путем двукратного воздействия криозонда при  $T = -90 - 100^{\circ}\text{C}$  на верхний полюс головки бедренной кости через канал, образованный на границе хрящевого покрова головки. Данный способ обеспечивает только некроз губчатой кости и связан с неоднократным хирургическим вмешательством, что ограничивает возможности его использования. Описан некроз хряща в суставе с помощью низкотемпературного фактора. Однако попытки вызвать желаемые изменения не увенчались успехом [67].

Vaeza E.D. с соавт. [35] и Garay G. с соавт. [46] изучали действие термического прижигания физарных внесуставных компонентов надацетабулярной области на развитие таза и тазобедренного сустава у молодых крыс линии Вистар. В большинстве случаев развивались явления дисплазии: мелкая и деформированная вертлужная впадина и деформированная недоразвитая головка бедренной кости.

#### **Исследования на бипедальных животных.**

В литературе широко обсуждался вопрос о возможности использования для ортопедических исследований бипедальных животных [47]. Сущность метода заключается в изменении способа передвижения животных за счет ампутации задних конечностей.

тации в раннем постнатальном периоде передних конечностей, что создавало условия для передвижения животных на задних конечностях. Опыты в основном производились на крысах и мышах. Такая модель позволяет ответить на некоторые вопросы, связанные с влиянием прямохождения на состояние опорно-двигательного аппарата у животных [37]. Животные после операции передвигались змееподобными движениями, опираясь на лопатки, некоторые совершали кенгуроподобные движения. Через 2 года после ампутации у них наблюдались осевые изменения позвоночного столба, однако выраженных изменений, сходных с явлениями типичной дистрофии и дегенерации тканей позвоночника, получено не было. Более типичные изменения наблюдались в тазобедренных суставах. У бипедальных крыс развивался шейный лордоз, грудной кифоз; у некоторых особей отмечалась дистрофия тканей межпозвоночных дисков с задним пролапсом [69]. У бипедальных крыс описан процесс пролиферации клеточных элементов в субхондральных областях тазобедренного сустава, утончение суставной поверхности и формирование кистозных полостей в хрящевой части матрикса, которые характерны для состояния артроза [40].

Эти очень интересные модели тем не менее нельзя считать реалистическими, и они не подходят для решения вопросов, связанных с установлением причин развития дистрофического процесса.

### **Моделирование дистрофического процесса в костной и хрящевой тканях с помощью химических препаратов.**

Дистрофические изменения в тканях коленного сустава были воспроизведены в экспериментах на курах и крысах при внутрисуставном введении йод-ацетата в течение 2-4 месяцев [38]. В дальнейшем на указанной модели было испытано действие лечебных препаратов. Модель можно считать адекватной воспалительному процессу в суставе и с долей сомнения использовать при изучении этиопатогенетических механизмов артроза. Те же возражения можно отнести и к модели, при выполнении которой экспериментальный артрит был вызван введением химического препарата кроликам [44]. Наблюдалось нарушение нормального развития костей и суставов при введении химического препарата желтого фосфора [70]. Большое число работ выполнено путем введения животным латирогенов [23]. Данная модель использована для воспроизведения сколиотических деформаций скелета, вызывает необратимые специфические изменения метабо-

лизма соединительной ткани и не может считаться реалистической.

Чудновский Н.А. [29] использовал гидролитические свойства растительного фермента папаина для растворения тканей межпозвоночного диска с последующим образованием фиброзной ткани, назвав эту модель моделью остеохондроза. При введении папаина удалось добиться дегенерации диска на фоне деформации грудины, ребер и позвоночника [62]. Эта модель не утратила своего значения и в настоящее время, она отличается хорошей воспроизводимостью, однако патогенетические механизмы папаинизации значительно отличаются от тех изменений, которые наблюдаются в реальных условиях [3]. Значительно более обоснованным представляется использование естественных биологически активных препаратов и веществ. Так, описаны повреждения нормальной структуры межпозвоночных дисков у кроликов при введении АКТГ [48], А.М. Зайдман и И.Г. Фалк [8] исследовали влияние введения на организм растущих крыс АКТГ, тирозина, гидрокортизона и стероидных гормонов. При этом наблюдались изменения, которые авторы расценивали как функциональное напряжение клеток; наблюдалось усиление пролиферации хондроцитов на фоне подавления остеогенеза. Предполагается, что указанные препараты ухудшают состояние системы кровообращения в телах позвонков. Модель позволяет ответить на некоторые вопросы, касающиеся этиологии патологических изменений в сегментах позвоночника, связанные с кровоснабжением последнего и участием гормональных препаратов в этом процессе, и решает, таким образом, лишь некоторые частные проблемы.

Silveti A. с соавт. [41] в своей работе объединили механические и гормональные факторы для получения модели вывиха бедра. В качестве первых авторы использовали интрамедуллярную иммобилизацию конечности крысы от бедра до большеберцовой кости. На этом фоне гонадэктомированным животным два раза в неделю вводили 10 мг прогестерона и 20 мг эстрадиола бензоата. На фоне индуцированного вывиха бедра было отмечено утомление и удлинение связочного аппарата, гипертрофия капсулы, лимбуса и развивалась трехплоскостная деформация таза. Хорошей воспроизводимостью отличаются модели дистрофически-деструктивного процесса в тканях скелета, основанные на введении животным дексаметазона [33].

Латышевой В.Я. [15] сделана попытка создать модель остеохондроза на основе аутоиммунного воздействия. Кроликов иммунизиро-

вали аллогенным антигеном и адьювантом Фрейнда и отмечали изменения структурных характеристик межпозвоночных дисков. Однако аналогии с ситуацией, наблюдаемой в естественных условиях, добиться не удалось. Моделирование адьювантных артритов в последнее время начинает привлекать внимание исследователей. Целью таких моделей является испытание различных лечебных факторов и некоторых механизмов поведения иммунной системы при адекватных артритах, а также характеристика и объективизация болевого синдрома в указанных условиях.

Весьма своеобразна модель, при воспроизведении которой беременным самкам белых крыс вводили трепановый голубой, что приводило к развитию незаращения дужек тел позвонков у плодов [64]. Модель служит доказательством того, что дефект нейральной трубки (в результате действия препарата) может явиться причиной указанной патологии.

Меженина Е.П. [19], Лихварь Т.Т. и Стецула В.И. [17] описывают врожденные дефекты развития позвоночника и костей, в частности врожденного вывиха бедра, вызванного введением беременным самкам крыс в критические периоды развития плода внутрибрюшинно хлорида и б-меркаптурана – препаратов, обладающих эмбриотоксическими свойствами. Авторы подчеркивают, что большинство генных заболеваний связано с расстройствами обмена веществ. Аномальный ген приводит к изменениям структуры фермента, ответственного за конкретный биохимический механизм, что приводит к нарушениям определенных звеньев обмена, накоплению патологических метаболитов, образованию аномальных тканей и т.д.

#### **Моделирование патологических состояний скелета на линейных животных.**

Использовались крысы галактоземической линии с наследственной деформацией позвоночника в качестве модели сколиоза [13]. Модель позволяет решить один из возможных вариантов наследственно обусловленной патологии позвоночника.

Имеются данные об использовании мышей с остеоартритом линии STR/1N в качестве модели для изучения состояния протеогликанов хряща. Модель представляет исключительный интерес и позволяет ответить на ряд вопросов, связанных с наследственными механизмами остеоартрита, но не затрагивает проблему средовых влияний и, как всякая мутантная линия, характеризуется патологическими симптомами [65].

#### **Моделирование дистрофических процессов в костной и хрящевой тканях с помощью различных стрессовых факторов.**

Согласно нашей гипотезе, дистрофические процессы в костной и хрящевой тканях рассматриваются как конечный результат дезадаптации указанных тканей, как срыв адаптационных возможностей системы опорно-двигательного аппарата, как стадия истощения в реакции общего адаптационного синдрома (применительно к тканям скелета). В этой связи реакция организма на различные стрессорные факторы рассматривается не только как звено патогенеза заболеваний скелета, но и как этиологический фактор последних.

#### **Действие «биомеханических» стрессоров.**

Имеются данные о том, что гипо- и гиперкинетический режим вызывает состояние дистрофии тканей скелета [11, 12, 18, 65]. Испытание действия на животных состояния невесомости показало, что длительная дисфункция в этих условиях сопровождается развитием процессов дистрофии тканей скелета [22, 25, 27]. Модель остеохондроза предложена Е.П.-Подрушняком с соавт. [21]. Кроликов помещали в вертикальные полые цилиндры и дополнительно вживляли в ткани позвоночника специальные металлические крючки с пружинами. Предложена модель дезорганизации структуры костной ткани с помощью вибрации с частотой от 20 до 26 Гц в течение 2-6 мес по 2,5 и 12 часов в день у белых крыс [49]. Процессы патологической перестройки кости были моделированы в опытах Е.А.Дыскина, Э.Н.Беллендира, Н.М.Патлас и Э.П.Левитас [6] на кроликах при механическом давлении на кость, гравитационных перегрузках и гипокинезии. Для моделирования дистрофических изменений в костной ткани Р.А. Ольшванг и О.М. Смирнова [20] использовали комбинированное действие вибрации и подкожных инъекций уксусного свинца. В результате совместного эффекта этих стрессоров почти в 100 % случаев отмечались выраженные однотипные явления остеоидистрофии. Практически все «биомеханические» стрессоры могут привести к развитию различной степени выраженности дистрофических изменений кости, хряща или обоих видов тканей. Однако это действие неодинаково выражено у различных особей одного и того же вида и возраста. Редко такие изменения бывают идентичными. И такие модели могут ответить лишь на вопрос о конкретном влиянии именно испытываемого фактора, но не отвечают задачам, касающимся проблемы этиологии и патогенеза дистрофических за-

болеваний скелета в целом. Такие модели, в отличие от полученных вышеперечисленными способами, малопригодны для испытания эффектов лечебных мероприятий.

#### **Действие неспецифических стрессоров.**

Действие неспецифических стрессоров для моделирования дистрофии костной и хрящевой тканей представлено единичными работами. Н.Ф.Хмара с соавт. [28] наблюдали явление дистрофии межпозвоноковых дисков у кроликов, в течение 60 дней скормливая им холестерин в растительном масле (0,3 г/кг веса). Развитие дистрофических изменений в данном случае было связано с явлениями прогрессирующего атеросклероза. Имеются данные, что под влиянием психологического стресса при индукции артрита [63] у крыс происходят изменения структуры костной ткани. По данным Л.И.Волошиной [4] при эмоциональном болевом стрессе по методу O.Desiderato с соавт. [43] у белых крыс наблюдались нарушения восстановительных процессов при повреждениях нижней конечности. У новорожденных мышшей, эмбриональное развитие которых сопровождалось охлаждением и перегреванием их матерей, менялись структурные характеристики трубчатых костей. Аналогичное воздействие шума не вызывало статистически достоверных изменений толщины компактного слоя [36].

Исходя из теории общего адаптационного синдрома, изложенной в фундаментальных исследованиях Г. Селье, развитие тканевой дистрофии (что соответствует стадии истощения стрессовой реакции) может наблюдаться в результате совместного действия специфических и неспецифических агентов (стрессоров) на организм. Применительно к сердечно-сосудистой системе модель некротического повреждения сердечной мышцы была получена у обезьян сочетанием специфического для указанной системы (нейрогенного) воздействия со стрессорами, специфичными для нее [24]. Применительно к заболеваниям костно-суставной системы дистрофической природы такие исследования проводились нами [26].

Был предложен способ моделирования распространенного дегенеративно-дистрофического процесса в костной и хрящевой тканях лабораторных животных, заключающийся в том, что животных подвергали воздействию сначала специфического биомеханического стрессора, а затем неспецифического стрессорного воздействия. В качестве первого использовали сгибание туловища животных на специально сконструированном устройстве в диапазоне 95-180° с частотой 50 циклов в минуту, по 2 часа в день, в течение 12-14 дней. После чего под-

вергали нейрогенному стрессу на модели O.Desiderato или гипокинетическому стрессу.

Данный способ позволил воспроизвести распространенный дегенеративно-дистрофический процесс в тканях позвоночника и крупных суставов, подтвержденный данными морфологических и биохимических исследований (АС № 1554008).

Таким образом, анализ существующих моделей показывает, что их выбор определяется:

- 1) целью исследования, и
- 2) должен быть обусловлен степенью ее ответственности тому процессу, который является объектом изучения.

Исследование этиологических факторов, которые приводят к развитию дистрофии и деструкции костной и хрящевой тканей, и патогенетических механизмов этих процессов, требует использования моделей, максимально приближающихся к реальным ситуациям, с которыми связана жизнедеятельность организма.

#### Литература

1. Ас. № 1554008 СССР. МКИ<sup>4</sup> G 09 В 23/28. Способ моделирования распространенного дегенеративно-дистрофического процесса в костной и хрящевой тканях /Тимошенко О.П., Панков Е.Я., Гусакова В.А. и др. - Оpubл. 30.03.90. - № 12. - С.218.
2. Бурьянов А.А. Грудной остеохондроз - методические аспекты восстановительного лечения и реабилитации. - Киев: Ленвит, 1997. - 328 с.
3. Верес А.И., Чубарь А.В. Роль эмоциональных факторов в возникновении болевых поясничных синдромов вертеброгенной природы // Периферич. нервная система. - Минск, 1981. - Вып. 4. - С. 52-60 (29)
4. Волошина Л.Т. Возможности коррекції ноотропами репаративного остеогенезу при пошкодженнях нижньої щелепи: Дис. канд. мед. наук. - Полтава, 1995. - 164 с.
5. Дедух Н.В., Зупанец И.А., Черных В.Д., Дрогвоз С.М. Остеоартрозы. Пути фармакологической коррекции. - Харьков: Основа, 1992. - 140 с.
6. Дыскин Е.А., Беллендир Э.Н., Патлас Н.М., Левитас Э.П. Изменения микроциркулярного русла компактного вещества костей при местном механическом давлении, гравитационных перегрузках и гипокинезии // Арх. анатом., гистологии и эмбриологии. - 1976. - № 4. - С. 45-52. (67)
7. Зайдман А.М. Гистохимическое исследование мукополисахаридов и белков при посттравматическом деформирующем остеоартрозе тазобедренного сустава в эксперименте // Тр. 2-й Всесоюз. конф. молодых ученых по вопр. травматологии и ортопедии. - М., 1966. - С 242-245. (71)
8. Зайдман А.М., Фалк И.Г. Исследование структур позвоночника при некоторых гормональных воздействиях // Патология позвоночника. - Л., 1978. - Вып. 10. - С. 112-114. (72)
9. Казьмин А.И., Лаврищева Г.Н., Семенов В.А., Козлов В.А. Влияние нарушения сегментар-

- ного кровоснабжения на возникновение дистрофических заболеваний позвоночника // Ортоп., травмат. и протезир. - 1974. - № 11. - С.10-15. (79)
10. Калнинь Я.Я., Амелин А.З. Изменения тазобедренного сустава после надвертлужной остеотомии таза (Клинические и экспериментальные наблюдения) // Ортоп., травмат и протезир. - 1975. - № 6. - С. 27-30. (82)
11. Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. - М.: Медицина, 1980. - 320 с. (91)
12. Коган Б.И., Лапинога С.И. Морфология скелета инбредных крыс при гипокинезии и вариантах ее реабилитации // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1978. - №7. - С.98-101.
13. Кондауров В.В. Биохимические механизмы развития наследственной деформации позвоночника у крыс линии W/SS M и идиопатического сколиоза у человека: Автореф. дис. канд. мед. наук. - Новосибирск, 1986. - 16 с. (100)
14. Корольков А.И. Пострепозиционный гиперпрессионный синдром при врожденном вывихе бедра // Ортоп., травм. и протезир. - № 4. - 1998. - С. 12-17.
15. Латышева В.Я. Некоторые вопросы моделирования остеохондроза позвоночника в эксперименте // Периф. нервная система. - Минск, 1982. - Вып. 5. - С. 50-58. (117)
16. Леонтьева Ф.С. Особенности обмена углеводсодержащих соединений и коллагеновых белков при дистрофически-дегенеративном процессе в тканях позвоночника: Автореф. дисканд. биол. наук. - Харьков, 1984. - 24 с. (120)
17. Лихварь Г.Т., Стецула В.И. Экспериментальное воспроизведение врожденных дефектов развития опорно-двигательного аппарата эмбриотоксическими веществами // Ортоп., травмат. и протезир. - Киев, 1977. - Вып. 7. - С. 8-11.
18. Лобзин В.С., Михайленко А.А., Панов А.Г. Клиническая нейрофизиология гипокинезии. - М.: Медицина, 1979. - 213 с. (124)
19. Меженина Е.П. Врожденные пороки развития и перспективы решения этой проблемы // Ортоп., травмат. и протезир. - 1988. - № 10. - С.11-15.
20. Ольшванг Р.А., Смирнова О.М. Комбинированное воздействие вибрации и свинца на структуру костной ткани // Комбинированное действ. физич. и химич. факторов производств. среды. - М., 1977. - Вып. 2. - С. 33-37. (142)
21. Подрушняк Е.П., Остапчук А.Д., Сулова Е.И. Моделирование остеохондроза позвоночника у животных // Ортоп., травмат. и протезир. - 1976. - № 7. - С. 51-57. (157)
22. Прохончуков А.А., Жижина Н.А., Тигранян Р.А. Гомеостаз костной ткани в норме и при экстремальном воздействии. - М.: Наука, 1984. - 200 с. (161)
23. Слущкий Л.И., Домбровска Л.Э. Остеолатризм. - Рига: Зинатне, 1972. - 181 с. (184)
24. Старцев В.Г., Чирков А.М. Отдаленные эффекты кардиопатогенного эмоционального стресса у павианов гамадрилов // Моделирование патологических состояний. - М., 1977. - Т. 11. - С. 180 - 189. (187)
25. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты стресса в космическом полете. - М.: Наука, 1985. - 224 с. (197)
26. Тимошенко О.П. Стресс как этиопатогенетический фактор структурно-метаболических повреждений костной и хрящевой тканей: Дисс. докт. биол. наук. - Харьков, 1990. - С. 489.
27. Федоров И.В. Обмен веществ при гиподинамии. - М.: Наука, 1982. - 254 с. (212)
28. Хмара Н.Ф., Шуваев В.Е., Самаль А.Б. Дистрофические изменения и тромбоцитоагрегирующая активность коллагена межпозвонковых дисков при экспериментальном атеросклерозе // Периферич. нервн. система. - Минск, 1982. - С. 77-88. (223)
29. Чудновский Н.А. О значении ферментных систем в патогенезе остеохондроза // Остеохондрозы позвоночника. - Новокузнецк, 1966. - Вып. 2. - С. 57-65. (235)
30. Шаиро Э.И. Обоснование костно-пластического способа лечения асептического некроза бедренной кости // Ортоп., травмат. и протезир. - 1968. - № 7. - С. 48-53 (237)
31. Ярошевская Е.Н., Закревский Л.К., Курочкин Ю.В. Компенсаторные реакции в суставах, деформирующихся в условиях асимметрического роста // Ортоп., травмат. и протезир. - 1971. - № 8. - С. 31. (250)
32. Ясельский Ю.М. Экспериментально-клиническое обоснование и клиническая оценка реваскуляризации головки бедра для лечения ее аваскулярных некрозов: Автореф. дисканд. мед. наук. - Иваново-Франковск, 1977. - 17 с. (251)
33. Annefeld M. Der dosisabhängige effekt vom Glycosaminoglycan-peptid-komplex and der durch corticosteroide gestorten stoff-wechsel in Knorpelgeweben von ratten // Zeitschrift fur rheumatologie. - 1989. - Vol. 48. - P. 188-193.
34. Arsever Ch.G., Bvole G.W. Experimental osteoarthritis induced by selective myotomy and tendotomy // Arthritis and Rheum. - 1986. - Vol. 29. - N 2. - P. 251-261. (257)
35. Baeza E.D., Sanz-Laguna A., Miralles-Flores C. A selective lesion of triradiate growth cartilage^ further studies // J. Orthop. - 1991. - Vol. 15. - P. 335-340.
36. Brandt M., Siegel M. The effects of stress on cortical boneth thickness in rodents // Amer. J. Phys. Anthropol. - 1978. - Vol. 49. - N 1. - P. 31-34. (272)
37. Breitenfelder J., Rutt A. Zur Problematik experimenteller Untersuchungen in der Orthopadic mit Rattenversuchstieren // Z. Orthop. - 1976. - Bd. 114. - S. 263-265. (273)
38. Buchmann U., Kalbhen D.A. Die tierexperimentelle Gonarthrose der Ratte und ihre Terapie mit Glycosaminoglycansulfat (GAGPS) // Z. Rheumatologie. - 1985. - Bd. 44. - N 3. - S. 100-107. (276)
39. Carr E.L., Moskowitz R.W., Dawis W. Degenerative changes following experimental patellectomy in the rabbit // Clin. Orthop. - 1973. - Vol. 92. - p. 296-304. (281)
40. Chen Bao-xing, Liu He-pei, Ding Ji-hua, Zhao Xionghong. Ostejarthritis in bipedal rats // Chinese Med. J. - 1986. - Vol. 99 (1). - p. 39-46. (283)

41. Cilveti A., Baeza E.D., Miralles-Flores C. Pelvic deformity in experimental dislocation of the growing hip // *Int. Orthop.* - 1992. - Vol. 16. - P. 317-321.
42. Da Silva O., Piva N., Da Fonseca J.C.P. Articular cartilage changes mechanically induced in vivo. An experimental method approach in animals // *Rev. Brazil Pesquisas Med. Biol.* - 1978. - Vol. 11. - N 5. - P. 277-281. (389)
43. Desiderato O., MacKinnon J.L., Hisson H.F. Development of gastric ulcers in rats following stress termination // *J. Compar. Physiol. Psych.* - 1974. - Vol. 87. - N 2. - P. 208-214.
44. Eronen I., Videman T. Effects of sodium diclofenac on glycosaminoglycan metabolism in experimental osteoarthritis in rabbits // *Scand. J. Rheum.* - 1985. - Vol. 14. - P. 37-42. (293)
45. Furukawa T., Eyre D.R., Kolde S., Glimcher M.J. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee // *J. Bone and Joint Surg.* - 1980. - Vol. 62-A. - N 1. - P. 79-89. (303)
46. Garay G., Baere E.D., Hierro A.S. Acetabular dysplasia in the rat induced by injury to the triradiate growth cartilage // *Acta Orthop. Scand.* - 1988. - Vol. 59. - N5. - P. 516-519.
47. Goff Ch.W., Sandmesser R. Bipedal rats and mice. Laboratory animals for orthopaedic research // *J. Bone Joint Surg.* - 1957. - Vol. 39-A. - p. 616. (307)
48. Haimovich E.H. Experimental disc lesion in rabbits // *Acta Orthop. Scand.* - 1970. Vol.41. - P.505-521. (310)
49. Jankovichi J.P., Wenner G. The effects of mechanical vibration on bone development in the rat // *J. Biomech.* - 1972. - Vol. 5/13. - P. 241 - 250 (320)
50. Kery L., Vizkelety F., Wouters H.W. The effect of venous stasis on bone cartilage and spinal disc. An experimental study // *Rev. Chir. Orthop.* - 1971. - Vol. 57. - N2. - P. 99-108 (327)
51. Kiss F., Foldes T. Effect of experimental patellar luxation of the knee joint in the rat // *Biology of the cartilage: XII the Symposium of the European Society of Osteoarthrology.* - Debrecen, 1983. - P. 84 (331)
52. Kresina T.F., Malemud Ch.J., Moskovich R.W. Analysis of osteochondroarthritic cartilage using monoclonal antibodies reactive with rabbit proteoglycan // *Arthritis and rheum.* - 1986. - Vol 29. - N7. - P. 863-871. (335)
53. LeBlanc A.D., Evans H.J., Johnson P.C., Ihingran S. Changes in total body calcium balance with exercise in the rats // *J. Appl. Physiol. Respiratory and Environ. Exercise Physiol.* - 1983. - Vol. 55. - P. 201-204. (340)
54. Lipson S.G., Muir H. Proteoglycans in experimental disc degeneration // *Spine.* - 1981. - Vol. 6. N3. - P. 194-210. (343)
55. Lukoschek M. Comparison of joint degeneration models. Surgical instability and repetitive impulsive loading // *Acta Orthop. Scand.* - 1986. - Vol. 57. - N 4. - P. 349-354. (345)
56. McDevitt C.A. Biochemistry of articular cartilage. Nature of proteoglycans and collagen of articular cartilage and their role in ageing and in osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* - 1973. - Vol. - 32. - P. 364-378 (351)
57. McDevitt C.A., Eyre D.R., Muir H. Altered metabolism of proteoglycans and collagen of articular cartilage in early experimental osteoarthritis // *Scand. J. rheum.* - 1975. - Vol. 8, Suppl. - P. 3-8.
58. McDevitt C.A., Gilbertson E., Muir H. An experimental model of osteoarthritis. Early morphological and biochemical changes // *J. Bone and Joint Surg.* - 1977. - Vol. 59-B. - N 1. - P. 24-35 (355)
59. McDevitt C.A., Hegenauer J., Salman P. Age-related differences in the bone mineralization pattern of rats following exercise // *J. Gerontol.* - 1986. - Vol. 41. - N 4. - P. 445-452 (356)
60. McDevitt C.A., Muir H., Pond M.G. Canine articular cartilage in natural and experimentally induced osteoarthritis // *Biochem. Soc. Trans.* - 1973. - Vol. 1. - P. 287-289.
61. McDonald R., Muir H. Biochemical changes in the cartilage of the knee in the experimental and natural osteoarthritis in the dog // *J. Bone and Joint Surg.* - 1976. - Vol. 58-B. - N 1. - P. 94-101
62. Merkov Z., Lalich J. Influence of intravenous papain injections on the growth of the spine of young rats // *J. Bone and Joint Surg.* - 1961. - Vol. 43-A. - P. 679 (357)
63. Rogers M., Trentham D.E., McCune J. et. al. Effects of physiological stress on the induction of arthritis in the rats // *Arthritis and Rheum.* - 1980. - Vol. 23. - N 12. - P. 1333-1343 (377)
64. Rokos J., Knowles J. An experimental contribution to the pathogenesis of spina bifida (plates IX-XII) // *J. Pathol.* - 1976. - Vol. 118. - N 1. - P. 21-25 (378)
65. Rostand K.S., Baker J.R., Caterson B., Christner E. Articular cartilage proteoglycans from normal and osteoarthritic mice // *Arthritis and Rheum.* - 1986. - Vol. 29. - N 1. - P. 95-105 (379)
66. Sanchis M., Lahir A., Freeman M. The experimental simulation of the Perthes disease by consecutive interruption of the blood supply to the capital femoral epiphysis in the puppy // *J. Bone and Joint Surg.* - 1973. - Vol. 55-A, N 2. - P. 335-342. (381)
67. Simon W.H., Green W.T. Experimental production of cartilage necrosis by cold injury: failure to cause degenerative joint disease // *Amer. J. Pathol.* - 1971. - Vol 64. - N 1. - P.145-154. (391)
68. Specht E.E. Evaluation of a computerized image analyzer for studying alteration in radiographic bone density in the rat // *J. Bone and Joint Surg.* - 1977. - Vol. 59-B. - N 3. - P. 349-351 (396)
69. Wassilew W., Dimova R. Der Einfluss der mechanischen Faktoren auf die Struktur der zerschnittenen Bandscheiben // *Arch. Orthop. Unfall-Chir.* - 1970. - Bd. 68. - S. 273-282 (413)
70. Whalen J., O'Donohue N., Brook L., Nunes E. Pathogenesis of abnormal remodelling of bones: effects of yellow phosphorus in the growing rats // *Anat. Res.* - 1973. - Vol. 177. - N 1. - P.15 (415)