

© Коллектив авторов, 2006
УДК 611.127+611.73+611.36]:599.323.4

А.А. Спасов¹, И.Н. Иежица^{1,*}, В.Б. Писарев², Г.Л. Снугур² и М.С. Кравченко¹

ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА, СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ И ПЕЧЕНИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ КАРНИТИНДЕФИЦИТНОЙ ДИЕТЫ И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ КАРНИТИНА

¹Кафедры фармакологии (зав. — чл.-кор. РАМН проф. А.А. Спасов) и ²патологической анатомии (зав. — чл.-кор. РАМН проф. В.Б. Писарев) Волгоградского государственного медицинского университета

Целью исследования явилась сравнительная оценка влияния L-, D- и DL-карнитина на морфометрические и гистологические показатели миокарда, скелетной мускулатуры (m. gastrocnemius) и печени 60 крыс в условиях карнитиндефицитной диеты. 2-месячная алиментарная карнитиндефицитная диета способствовала снижению концентрации L-карнитина в плазме крови у крыс. У животных, находившихся на карнитиндефицитной диете, обнаружено образование жировых вакуолей в гепатоцитах всех отделов печеночных долек, которые имели преимущественно характер мелко- и крупнокапельного ожирения, а также уменьшение средней толщины мышечного волокна скелетной мускулатуры и кардиомиоцитов. L-карнитин приводит к компенсации дефицита карнитина в организме животных на фоне алиментарного карнитиндефицитного состояния, тогда как рацемат и D-стереоизомер не влияли на его содержание в плазме крови. Фармакокоррекция дефицита карнитина L-стереоизомером предотвращает развитие жировой дистрофии печени в большей степени, чем другие стереоизомеры карнитина, а также способствует восстановлению толщины мышечных волокон скелетной мускулатуры. Применение DL-карнитина сопровождается умеренной коррекцией жировой дистрофии и не предотвращает развитие атрофии скелетных мышц. D-стереоизомер карнитина не предотвращает жировую дистрофию печени, однако способен уменьшать степень ее выраженности. При коррекции дефицита карнитина D-стереоизомером не отмечается существенных морфологических и морфометрических отличий в степени выраженности атрофии скелетных мышц.

Ключевые слова: миокард, скелетная мускулатура, печень, морфометрия, дефицит карнитина.

L-карнитин (L-β-гидрокси-γ-N,N,N-триметиламинотетрауксая кислота) относится к основным незаменимым веществам, поскольку выполняет главную роль в транспорте жирных кислот в митохондриях [10]. В клинической практике L-карнитин с успехом применяется в комплексной терапии широкого спектра заболеваний, таких как анорексия, синдром хронической усталости, сердечно-сосудистая патология, гипогликемия, мужское бесплодие, заболевания почек и при гемодиализе [10]. D-карнитин биологически не активен и дает целый ряд побочных эффектов, проявляющихся взаимодействием D-формы с естественной L-формой карнитина. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о токсических воздействиях D-карнитина на сердечную и скелетную мускулатуру, проявляющихся миастенией и аритмиями [11]. Указанные симптомы исчезают после введения L-карнитина. Клинически токсический эффект D-карнитина был описан также у пациентов, подлежащих диализу при почечной недостаточности [2], на фоне адриамициновой (доксорубициновой) кардиомиопатии [9] и ишемическом повреждении миокарда [6].

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка влияния L-, D- и DL-карнитина на гистологические и морфометрические показатели миокарда, скелетной мускулатуры и печени в условиях карнитиндефицитной диеты.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 75 белых беспородных крысах-самцах, массой 90–100 г. Системный алиментарный карнитинный дефи-

цит вызывали у животных согласно методике, описанной S. Krähenbühl [13, 14]. Для этого животные получали специальную карнитиндефицитную диету с 0,1% содержанием 3(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата — милдронат (Grindex, Латвия). Контрольные (интактные) животные получали полноценную диету без милдроната, содержащую карнитин.

Скорость и глубину развития карнитиндефицитного состояния контролировали, определяя концентрацию L-карнитина в сыворотке крови с использованием стандартных наборов (L-Carnitine, ферментный УФ-тест фирмы Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Германия). При падении концентрации L-карнитина ниже 20 мкмоль/л в сыворотке крови считалось, что у животных развился системный карнитинный дефицит средней тяжести. После этого животным в течение 30 сут перорально вводили оптические изомеры карнитина (Sigma, США) в дозе 200 мг/кг (в виде 10% раствора). Части животных, находившихся на диете, вводили воду (контроль II). Величину компенсации дефицита L-карнитина (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C_{\text{карнитина}} - C_{\text{диеты}}}{C_{\text{интактные}} - C_{\text{диеты}}} \times 100\%,$$

где $C_{\text{карнитина}}$ — концентрация L-карнитина у животных после введения оптических изомеров карнитина; $C_{\text{диеты}}$ — концентрация L-карнитина у животных, получавших карнитиндефицитную диету; $C_{\text{интактные}}$ — концентрация L-карнитина у животных интактной группы.

Для гистологического исследования брали кусочки миокарда, скелетной мускулатуры (m. gastrocnemius) и печени дважды: 1) через 80 сут карнитиндефицитной диеты и 2) через 30 сут введения оптических изомеров карнитина. Предварительно животных наркотизировали введением этанала-натрия в дозе 40 мг/кг, внутривенно. Все манипу-

* E-mail: Farm@interdacom.ru

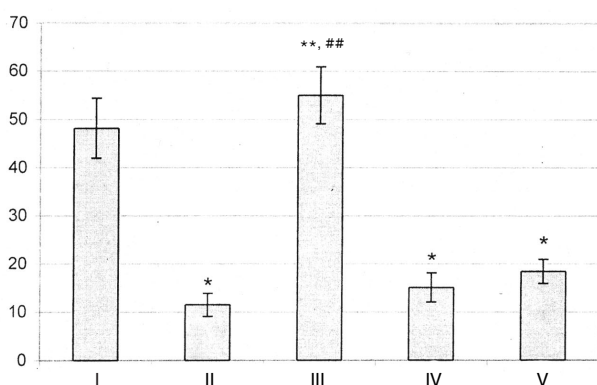


Рис. 1. Содержание L-карнитина в плазме крови крыс.

По горизонтальной оси: I — интактные крысы; II — крысы, находившиеся на карнитиндефицитной диете (КДД); III — КДД+L-карнитин; IV — КДД+DL-карнитин; V — КДД+D-карнитин; по оси ординат — исследованный параметр (мкмоль/л). Различия значимы при $P < 0,05$ по сравнению с показателями: * у интактных крыс; ** у животных, находившихся на КДД; # у животных, которые получали D-карнитин; ## у животных, которые получали DL-карнитин. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки.

лляции с животными проводили с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Гистологический материал фиксировали в течение 24 ч в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (pH 7,2–7,4), после этого из каждого органа вырезали по два фрагмента размером 0,5×0,5×0,5 см. Часть материала проводили по общепринятой гистологической методике через порции спиртов возрастающей концентрации, хлороформ и заливали в парафин. Из другой части на замораживающем микротоме (Техном, Россия) изготавливали срезы для окраски на липиды. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм и окрашивали гематоксилином Бёмера—эозином. Замороженные срезы толщиной 10–15 мкм окрашивали суданом III, ядра докрашивали гематоксилином Бёмера и заключали в глицерин—желатин.

Для морфометрического анализа использовали компьютерную систему «ВидеоТестМорфо-4» (Россия). Для анализа морфометрических показателей производили микрофото-съемку случайных полей зрения микропрепаратов цифровой камерой Canon (Japan, 5,0 мегапикселей) на базе микроскопа Axiostar plus (Карл Цейс, Германия) с использованием об. 40 и ок. 10. Определяли объемную долю (ОД, %) липидных включений и среднюю площадь (S , мкм²), занимаемую ими на срезе в гепатоцитах, кардиомиоцитах и волокнах скелетной мышечной ткани; средний диаметр кардиомиоцитов и волокон скелетной мышечной ткани на продольных срезах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6,0 с использованием однократного дисперсионного анализа и критерия Scheffé.

Результаты исследования. У животных, находящихся на карнитиндефицитной диете, на 80-е сутки содержание L-карнитина в плазме крови статистически значимо уменьшилось по сравнению с таковым у интактных животных. После 1-месячного введения L-, D- и DL-карнитина величина компенсации L-карнитина в плазме крови составила 118,55% ($P < 0,001$), 18,95% и 9,77% соответственно. Содержание карнитина у животных, получавших DL- и D-карнитин, было значимо ниже на 72,61 и 66,47%, чем у животных, получавших L-карнитин (рис. 1).

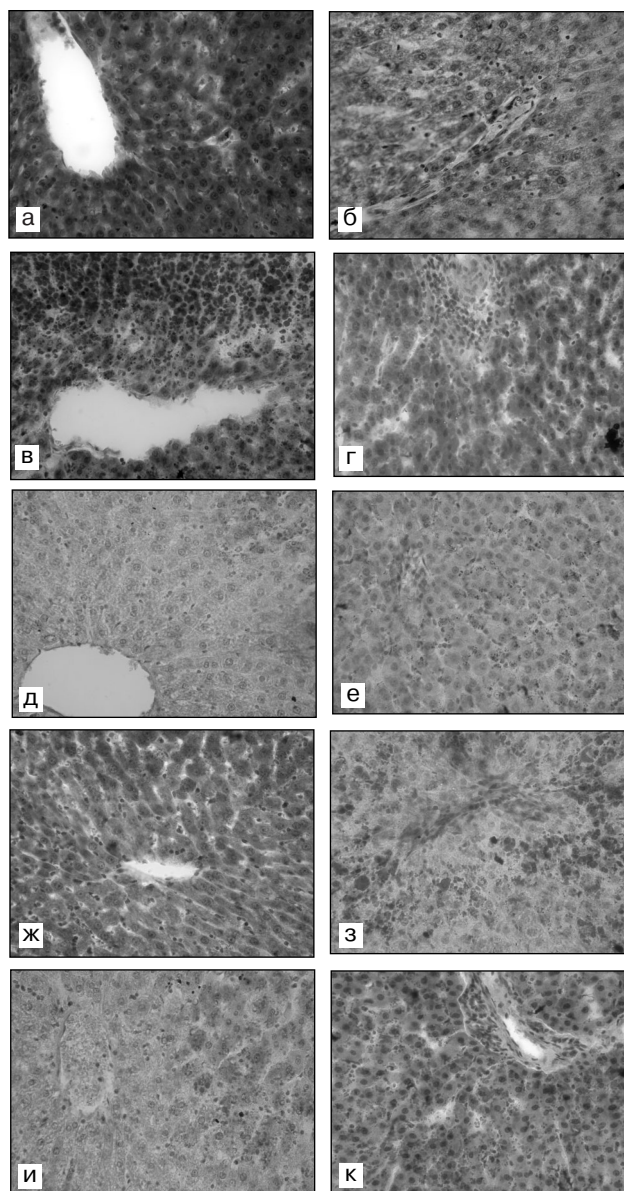


Рис. 2. Печень интактных животных (а, б), находившихся на карнитиндефицитной диете (в, г), и карнитиндефицитных крыс, получавших L-карнитин (д, е), D-карнитин (з, и), и DL-карнитин (и, к).

а, в, д, ж, и — центральные отделы долек; б, г, е, з, к — перипортальные отделы долек. Криотомные срезы. Окраска суданом III, гематоксилином Бёмера. Об. 10, ок. 10.

В единичных микропрепаратах печени у интактных животных в цитоплазме гепатоцитов выявлено незначительное количество липидных включений. Гепатоциты с этими включениями располагались преимущественно в перипортальных отделах печеночных долек (табл. 1). Развитие жировой дистрофии происходило в виде пылевидной и мелкокапельной формы.

В группе животных с дефицитом карнитина жировая дистрофия имела более выраженный характер. Наибольшие изменения гепатоцитов отмечались в перипортальных зонах печеночных долек. Площадь среза, занимаемая жировыми включениями, как в центральном, так и в периферическом отделах печеночных долек у животных, находившихся на карнитиндефицитной диете, была больше, чем у интактных. ОД жировых включений при карнитиндефицит-

Таблица 1

Морфометрические изменения в печени у крыс в условиях карнитиндефицитной диеты и после введения оптических изомеров карнитина ($\bar{x} \pm s_x$)

Отдел дольки печени	Интактные животные		Карнитин дефицитные животные		После введения					
					L-карнитина		D-карнитина		DL-карнитина	
	S, мкм ²	ОД, %	S, мкм ²	ОД, %	S, мкм ²	ОД, %	S, мкм ²	ОД, %	S, мкм ²	ОД, %
Центральный	0,97±0,08	3,428	5,2±2,7	32,61	0,65±0,08	5,34	2,0±0,4	19,57	0,83±0,13	10,32
Перипортальные	4,5±0,7	5,176	9,9±2,3*	36,81	1,3±0,4**	8,07	3,4±1,0*	24,21	2,9±0,7**	17,93

Различия значимы: *по сравнению с показателями у интактных животных; ** по сравнению с показателями у карнитиндефицитных животных при $P < 0,05$; в каждой группе по 10 животных.

Таблица 2

Диаметр кардиомиоцитов и волокон *m. gastrocnemius* крыс в условиях карнитиндефицитной диеты и после введения оптических изомеров карнитина ($\bar{x} \pm s_x$, мкм)

Объект исследования	Интактные животные	Карнитиндефицитные животные	После введения		
			L-карнитина	D-карнитина	DL-карнитина
Миокард	12,7±1,2	10,8±1,8	12,4±1,6	12,1±1,2	11,3±0,9
Скелетная мышца	38±3	29,1±1,4*	34,0±1,1**,#	28,4±1,9*	30,4±1,8

Различия значимы: *по сравнению с показателями у интактных животных при $P < 0,05$; ** у карнитиндефицитных животных при $P < 0,01$; # по сравнению с показателями у животных, получавших D-карнитин, при $P < 0,01$; в каждой группе по 10 животных.

ной диете в перипортальной зоне печеночных долек была в 7 раз, а в центральной зоне в 9 раз выше, чем у интактных крыс (см. табл. 1).

Таким образом, в группе животных с дефицитом карнитина образование жировых включений происходило во всех отделах печеночной дольки и имело преимущественно характер мелко- и крупнокапельного ожирения. Признаки деструкции клеток и перестройки печеночной дольки отсутствовали. Изменения площади, занимаемой жировыми включениями, были статистически значимы только в перипортальных отделах печеночных долек (рис. 2; см. табл. 1).

Накопления жировых включений в волокнах скелетной мышечной ткани и кардиомиоцитах не наблюдалось как у интактных, так и в группе карнитиндефицитных животных. Средний диаметр волокон скелетной мышечной ткани и кардиомиоцитов у интактных животных и в группе животных с дефицитом карнитина приведет в табл. 2. Изменение диаметра мышечных волокон скелетной мускулатуры были статистически значимы ($P < 0,01$), а диаметр кардиомиоцитов не изменялся.

Гистологическое исследование замороженных срезов печени животных, получавших L-, D- и DL-карнитин, показало уменьшение площади, занимаемой жировыми включениями, и ОД по сравнению с таковыми у карнитиндефицитных животных. Преимущественной локализацией гепатоцитов с признаками жировой дистрофии оставались перипортальные отделы печеночных долек. Разница ОД липидных включений в этих зонах была значима во всех подопытных группах (см. табл. 1).

У животных, получавших изомер L-карнитина, уменьшение ОД липидных включений произошло в 6,1 раза (центральные отделы) и в 4,5 раза (перипортальные отделы) по сравнению с таковым у карнитиндефицитных животных, в группе с изомером D-карнитина — в 1,6 и 1,4 раза соответственно. У животных, получавших DL-карнитин, происходило снижение ОД включений в 3,1 и 2 раза соответственно (см. рис. 2; табл. 1).

В подопытных группах не отмечалось образование жировых включений в мышечных волокнах поперечнополосатой скелетной мускулатуры и кардиомиоцитах. Диаметр мышечных волокон поперечно-полосатой скелетной мускулатуры в группах, получавших L-, D- и DL-карнитин, представлен в табл. 2.

Изменений диаметра кардиомиоцитов у животных, получавших стереоизомеры карнитина, и у карнитиндефицитных животных не наблюдалось. Изменения мышечных волокон скелетной мускулатуры были статистически значимыми только у животных, получавших L-стереоизомер карнитина.

Обсуждение полученных данных. В результате проведенного исследования обнаружено, что 2-месячная карнитиндефицитная диета способствует снижению концентрации L-карнитина в плазме крови крыс, что сопровождается изменением морфологических и морфометрических показателей кардиомиоцитов, волокон скелетной мускулатуры и клеток печени. Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит карнитина в первую очередь вызывает жировую дистрофию гепатоцитов перипор-

тальных отделов печеночных долек. При дефиците карнитина отмечается преимущественное уменьшение диаметра мышечных волокон скелетной мускулатуры, а не кардиомиоцитов.

Указанные изменения сопоставимы с результатами, полученными ранее в работах M.Spaniol и соавт. [13], а также С.Е.Zaugg и соавт. [14]. В частности, в печени у карнитиндефицитных животных, получавших милдронат, они обнаружили микрокапельный стеатоз с небольшим количеством крупных жировых включений. В более ранних работах E.F.Gilbert [7] показал, что снижение метаболизма жирных кислот на фоне дефицита карнитина приводит к аккумуляции липидов в печени, скелетных мышцах и кардиомиоцитах. Кроме того, наблюдается разрушение миофибрилл и агрегация митохондрий [7].

Показано, что L-карнитин приводит к компенсации дефицита карнитина в организме животных на фоне алиментарного карнитиндефицитного состояния, тогда как рацемат и D-стереоизомер не влияют на его содержание в плазме крови.

Фармакокоррекция дефицита карнитина L-стереоизомером предотвращает развитие жировой дистрофии печени в большей степени, чем другие стереоизомеры карнитина, а также способствует восстановлению диаметра мышечных волокон скелетной мускулатуры. Применение рацемата карнитина сопровождается умеренной коррекцией жировой дистрофии и не предотвращает развитие атрофии скелетных мышц. D-стереоизомер карнитина не предотвращает жировую дистрофию печени, однако способен уменьшать степень ее выраженности. При коррекции дефицита карнитина D-стереоизомером не отмечено существенных морфологических и морфометрических отличий в степени выраженности атрофии скелетных мышц.

Обнаруженные морфологические и морфометрические изменения можно объяснить фармакокинетическими различиями стереоизомеров карнитина. В ряде работ показано, что высокие концентрации D-изомера карнитина блокируют транспорт L-карнитина в тонкой кишке и реабсорбцию в почках [4, 8]. По мнению А.М.Евans и G.Fornasini [5], фармакологические дозы L-карнитина менее эффективны, чем его относительно малые дозы в пределах нормальной карнитин-сбалансированной диеты. Очевидно, что высокая концентрация D-стереоизомера карнитина (в виде примеси в лекарственных препаратах или биологически активных пищевых добавках) может снижать и без того низкую биодоступность синтетического L-карнитина, вызывая тем самым конкурентный дефицит L-карнитина на уровне взаимодействия с одними и теми же транспортными системами в кишечнике [12]. Отчасти это было показано в работах J.M. Duran и соавт. [4], которые в исследованиях на изолированных эпителиоцитах кишки у цыплят показали, что захват L-карнитина этими клетками подавляется некоторыми структурными аналогами карнитина и оптическим изомером D-карнитином. Эти данные совпадают с результатами более ранней работы C.J.Gross и L.M.Henderson [8], в которой *in vivo* и *in vitro* с использованием ме-

ченных молекул L- и D-карнитина было показано, что абсорбция в кишечнике L-[¹⁴C]карнитина и D-[³H]карнитина имеет насыщаемый характер, а высокие концентрации D-изомера блокируют транспорт L-карнитина в кишечнике.

После абсорбции в кишечнике D-карнитин конкурирует с внеклеточным L-карнитином за одни и те же транспортные системы и приводит к значительному снижению содержания L-карнитина в скелетных мышцах и миокарде [1, 11]. Показано, что D-карнитин, а также структурные аналоги L-карнитина (ацетил-L-карнитин и γ -бутиробетанин) конкурируют с внеклеточным L-карнитином за транспортные системы [3]. Снижение концентрации L-карнитина в миокарде и скелетной мышце наблюдали уже через 4 дня введения D-карнитина [11]. Более того, снижение L-карнитина в сыворотке крови, сердце и менее значительное в скелетных мышцах наблюдали у неполовозрелых ювенильных крысят, получавших D-карнитин в течение 32 сут [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Arancio O., Bonadonna G., Calvani M. et al. Transitory L-carnitine depletion in rat skeletal muscle by D-carnitine. *Pharmacol. Res.*, 1989, v. 21, № 2, p. 163–168.
2. Bazzato G., Mezzina C., Ciman M. and Guarniri G. Myasthenia-like syndrome associated with carnitine in patients on long term haemodialysis. *Lancet*, 1979, v. 1, p. 1041–1042.
3. Cooper T.G., Gudermann T.W. and Yeung C.H. Characteristics of the transport of carnitine into the cauda epididymidis of the rat as ascertained by luminal perfusion *in vitro*. *Int. J. Androl.*, 1986, v. 9, № 5, p. 348–358.
4. Duran J.M., Peral M.J., Calonge M.L. and Ilundiin A.A. Functional characterization of intestinal L-carnitine transport. *J. Membr. Biol.*, 2002, v. 185, № 1, p. 65–74.
5. Evans A.M. and Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003, v. 42, № 11, p. 941–967.
6. Garzya G. and Amico R. Comparative study on the activity of racemic and laevorotatory carnitine in stable angina pectoris. *Int. J. Tiss. Res.*, 1980, v. 11, p. 175–180.
7. Gilbert E.F. Carnitine deficiency. *Pathology*, 1985, v. 17, p. 161–171.
8. Gross C.J. and Henderson L.M. Absorption of D- and L-carnitine by the intestine and kidney tubule in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1984, v. 772, № 2, p. 209–219.
9. Maccari F. and Ramacci M.T. Antagonism of doxorubicin cardiotoxicity by carnitine is specific of the L-diastereoisomer. *Biomedicine*, 1981, v. 35, p. 65–67.
10. Monograph. L-carnitine. *Altern. Med. Rev.*, 2005, v. 10, № 1, p. 42–50.
11. Paulson D.J. and Shug A.L. Tissue specific depletion of L-carnitine in rat heart and skeletal muscle by D-carnitine. *Life Sci.*, 1981, v. 28, № 26, p. 2931–2938.
12. Rebouche C.J. Effect of dietary carnitine isomers and gamma-butyrobetaine on L-carnitine biosynthesis and metabolism in the rat. *J. Nutr.*, 1983, v. 113, № 10, p. 1906–1913.
13. Spaniol M., Brooks H., Auer L. et al. Development and characterization of an animal model of carnitine deficiency. *Eur. J. Biochem.*, 2001, v. 268, p. 1876–1887.

14. Zaugg C.E., Spaniol M., Kaufmann P. et al. Myocardial function and energy metabolism in carnitine-deficient rats. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2003, v. 60, № 4, p. 767–775.

Поступила в редакцию 19.07.2005 г.
Получена после доработки 05.12.2005 г.

CHANGES OF MYOCARDIUM, SKELETAL MUSCLE AND LIVER OF RATS FED CARNITINE-DEFICIENT DIET AND TREATED WITH CARNITINE OPTICAL ISOMERS

A.A. Spasov, I.N. Iezhitsa, V.B. Pisarev, G.L. Snigur and M.S. Kravchenko

The aim of the present study was a comparative assessment of L-, D- and DL-carnitine effect on morphometric and histological parameters of myocardium, skeletal muscles (m. gastrocnemius) and liver in 60 rats fed carnitine-deficient diet. Carnitine-deficient diet fed 2 months resulted in a substantial reduction of carnitine concentration in blood plasma of rats. In carnitine-deficient animals, lipid vacuoles were found to accumulate within the hepatocytes in all the zones of hepatic

lobules, which mainly had the character of micro- and macrovesicular steatosis. This was accompanied by a reduction of skeletal muscle fiber and cardiomyocyte average thickness. L-carnitine administration resulted in the compensation of carnitine deficiency in animals with alimentary carnitine deficient state, while the racemate and D-stereoisomere did not affect its content in blood. Pharmacological correction of carnitine deficiency with L-carnitine prevented the development of liver fatty dystrophy to a greater degree, than the administration of other carnitine stereoisomers and promoted the restoration of muscular fiber thickness of skeletal muscles. DL-carnitine administration was accompanied by a moderate correction of fatty dystrophy and did not prevent the development of skeletal muscles atrophy. D-carnitine stereoisomere did not prevent liver fatty dystrophy, but it reduced its severity. Correction of carnitine deficiency with D- stereoisomere was not accompanied by essential morphological and morphometric differences in degree of skeletal muscle atrophy.

Key words: *myocardium, skeletal muscles, liver, morphometry, carnitine deficiency.*

Department of Pharmacology and Department of Pathological Anatomy Volgograd State Medical University.

© Н.К. Чикорина, В.И. Шевцов, 2006
УДК 611.16:611.73

Н.К. Чикорина и В.И. Шевцов

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ УДЛИНЕНИИ ГОЛЕНИ ПО МЕТОДУ Г.А. ИЛИЗАРОВА (экспериментальное исследование)

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава, г. Курган

Методом трансмиссионной электронной микроскопии изучена ультраструктура эндотелиоцитов гемомикроциркуляторного русла передней большеберцовой мышцы взрослых собак при удлинении голени по методу Г.А. Илизарова. Установлена их способность к редукции и обновлению. Возникающее в тканях удлиняемой конечности напряжение растяжения стимулирует и поддерживает высокую активность ядерного аппарата эндотелиоцитов, в котором преобладает эухроматин. При этом во все сроки наблюдения капилляров с закрытым просветом свидетельствует о пролонгированном процессе ангиогенеза терминальных отделов гемомикроциркуляторного русла, которые сочетаются с регенерацией и ростом волокон скелетной мышечной ткани. После прекращения дистракции на фоне продолжающегося роста и дифференцировки мышечной ткани отмечен рост эндотелиоцитов и усиление активности их синтетического аппарата.

Ключевые слова: *скелетная мышца, капилляр, эндотелиоцит, дистракция конечности.*

При лечении ортопедотравматологических больных в оценке репаративных процессов, происходящих в костной ткани конечности, особое значение придается состоянию регионарного кровообращения. Адекватный уровень кровотока является одним из условий формирования полноценного костного регенерата [5, 13]. В клинической практике в комплексе методов исследования, позволяющих получить полноценную информацию о состоянии регионарного кровотока, применяется рентгеноконтрастная ангиография [2] или реовазография [3]. Все более частое применение получают методы неинвазивной сосуди-

стой диагностики, позволяющие исследовать кровоток не только в магистральных артериях, но и в более мелких сосудах мягких тканей, включая гемомикроциркуляторное русло скелетных мышц [8]. Дополнительные возможности приобретения научных данных предоставляют экспериментальные условия изучения переломов длинных трубчатых костей. Морфологические исследования, проводимые на световом и электронно-микроскопическом уровне, а также сканирующая электронная микроскопия позволили обнаружить сложную организацию микрорельефа и архитектоники сосудов отдельных органов