

УДК 616.71-018.4-003.93

©Я. П. Н гірний

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

## Організація кісткової тканини і механізми її регенерації

**Резюме.** У статті проведено огляд літератури з питань структурної організації кісткової тканини, її фізіології, висвітлено питання відтворення кісткової тканини в умовах фізіологічної та репаративної регенерації.

**Ключові слова:** кісткова тканина, структура, фізіологічна та репаративна регенерація.

Я. П. Н гирный

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского»

## Организация костной ткани и механизмы ее регенерации

**Резюме.** В статье проведен обзор литературы по вопросам структурной организации костной ткани, ее физиологии, освещены вопросы воспроизводства костной ткани в условиях физиологической и репаративной регенерации.

**Ключевые слова:** костная ткань, структура, физиологическая и репаративная регенерация.

Ya. P. Nahirnyi

SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky»

## Organization of bone regeneration and its mechanism

**Summary.** In the article it is presented the review of literature on the structural organization of bone tissue, its physiology. The issues of reproduction of bone tissue under physiological and reparative regeneration are adduced.

**Key words:** bone structure, physiological and reparative regeneration.

Кісткова тканина є унікальною структурою, що функціонує у тісній взаємодії з іншими органами і системами. В умовах розвитку патологічного процесу, патогенетичні шляхи якого «перехрещуються» на будь-якому рівні кісткової системи, можливий двосторонній контакт з формуванням відповідних реакцій зі сторони кожної з них [1]. Кістковий скелет складає 1/5 – 1/7 частини маси тіла, склад його становлять понад 200 кісток [2]. Основні

функції кісткової тканини – опорно-механічні і метаболічні. Кістки захищають життєво важливі органи від механічних пошкоджень, сприяють переміщенню тіла в просторі, кісткові trabeculi утворюють каркас для кісткового мозку [3]. Слід знати, що суттєвої різниці у будові кісткових органів немає [4]. Майже до середини минулого століття кістку розглядали лише як орган накопичення мінералів і контролю над цим процесом [5].

В останні десятиліття накопичений клінічний і експериментальний матеріал свідчить про високу функціональну активність кістки як постійно діючої регенеруючої системи [6, 7]. Здатність клітинних елементів кісткової тканини до репаративних процесів забезпечує відтворення її цілісності при травмах, а також забезпечує змінюваність недосконалих структур новими під час перебігу процесів фізіологічної регенерації [8].

За ступенем диференціації кісткову тканину поділяють на пластинчасту (зрілу) і грубоволокнисту (незрілу), які відрізняються між собою структурною організацією і фізичними властивостями міжклітинної речовини [9]. Грубоволокниста кісткова тканина характеризується високою швидкістю формування і обміну [10]. Незначна кількість її знаходиться в місцях прикріплення зв'язок або виникає при різних патологічних станах, зокрема при переломі, порушеннях метаболізму, запальних і неопластичних процесах [11]. Незріла кісткова тканина протягом життя може з'явитись у відповідь на пошкодження, в результаті лікування, стимулюючого кісткоутворення, а також при порушенні метаболізму, запальних і неопластичних процесів [10]. Характерною особливістю незрілої кісткової тканини є характерне розміщення фібрил і висока клітинна щільність з низьким вмістом мінеральних солей, сплюснені остецити, які розміщуються в ланках без визначеної просторової орієнтації [12].

Набування органічного матриксу незрілої кісткової тканини мінеральними солями, катіоніями і ніонами призводить до підвищення механічної міцності міжклітинної речовини, а також до виникнення впорядкованої структури. Типовий вид кісткової тканини називають пластинчастою (зрілою). Зріла кісткова тканина складає основу губчастої і компактної речовини [2]. Структурною одиницею її є пластинка, як в кортикальному шарі формує концентричні циліндри остеонів [15], в губчастому – трабекули [13]. Остеон складається із системи зв'язків між собою кісткових пластинок, які розміщуються навколо центрального каналу. Остеони поділяють на три групи:

- а) остеони, які знаходяться у стадії росту;
- б) зрілі остеони;

в) остеони резорбційного типу [9–11].

Кісткова тканина складається з органічного матриксу (60%), мінерального компонента (30%) і клітин. Органічний матрикс становить 90% об'єму кісткової маси, решту займають клітини, кровоносні і лімфатичні судини [17,18]. В органічному матриксі основою є коллагенові білки, які складають 88% маси [17]. Коллаген I типу займає серед них 95% об'єму й утворює волокна великого діаметру, які мають велику механічну міцність. Мінералізація здійснюється вздовж волокон I типу. Цей вид коллагену входить до складу осейових волокон, від яких залежить міцність кістки. Крім коллагену I типу, в структурі виявляються коллагени 3, 4, 5, 11, 12 типів, які складають 5% [17] від загальної кількості коллагенів, та велика кількість органічних кислот, зокрема лимонної, що формують комплекси з кальцієм. Донедавна вважалося, що коллагенові структури виконують тільки опорну функцію, однак роботи S. K. Grimston [19] свідчать про активний вплив коллагенових структур органічного матриксу на метаболічні процеси, вони також виступають як регуляторні медіатори просторової орієнтації клітин кісткової тканини, впливають на їх моделювання і диференціацію.

У міжклітинному просторі 5% займають неколагенові білки (остеокальцин, остеокальцин, кісткові сілопротеїни, кісткові фосфопропротеїни, кістковий морфогенетичний білок, протеоглікани). Вони регулюють синтез і накопичення коллагену [10].

Основою неколагенових білків складає остеокальцин [17], серед інших неколагенових білків органічного матриксу виділяють остеокальцин, остеокальцин, кістковий морфогенетичний протеїн, кісткові протеоглікани, глікопротеїни, цитокіни [21, 22].

Протеоглікани складають 10% неколагенових білків матриксу, вони забезпечують консолідацію коллагенових фібрил, зв'язок коллагенів з кристалічною фазою матриксу [23]. До довгих протеогліканів відносять хондрітинсульфатний протеоглікан, до малих – декорин і біглікан. Вони впливають на формування фібрил коллагену I типу, стимулюють швидкість утворення, а також приріст фібрил у довжину і товщину. Зрілі остецити продукують тільки біглікан [24]. Протеоглікани розміщуються на клітинній поверхні, виконують роль медіаторів до основних ростових факторів

торів: фібробл стичного ф ктору росту, TGN- $\beta$  [27]. Мех нічні вл стивості кісткової тк нини з леж ть від структури «кол ген – протеоглік нини – крист л» [10].

До глікопротеїнів кістки н леж ть лужн фосф т з , остеонектин, тромбоспондин, фібронектин, вітронектин, остеопонтин, кістковий сі лопротеїн. Лужн фосф т з бере уч сть у процес х мінер ліз ції кісткової тк нини [26]; остеонектин зв'язується з гідрокси п титом і к льцієм [27], він бере уч сть в регуляції проліфер ції клітин, т кож сприяє вз ємодії клітин з м триксом [27, 29]. Тромбоспондин зв'язує гепер нсульф т протеоглік нів, фібронектин, л мінін, кол гени 1 і 5 типів, остеонектин. Лок лізується він у мінер лізов ному м триксі. В остеоді тромбоспондин з - безпечеє процес клітинної дгезії [30].

Мінер льний компонент з йм є 30 % м си кісткової тк нини, містить 98 % усіх неорг нічних речовин орг нізму (99 % к льцію, 87 % фосфору, 58 % м гнію, 46 % н трію і 20 % мікроелементів). Стереохімічне вивчення основних крист лічних компонентів мінер льного м триксу д ло змогу кл сифікув ти їх не тільки як крист ли гідрокси п титу ( $C_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  т морфного фосф ту к льцію ( $C_3(PO_4)_2$ ), і як крист лічний п тит, який не м є у своєму скл ді вільних ОН-груп, н вп ки, включ є в себе фосф тні й к рбон тні іони. Ці крист лічні структури своєю поздовжньою віссю розт шов ніп р льно до кол генових фібрил і х р ктеризуються досить постійним співвідношенням основних неорг нічних кісткових іонів к льцію і фосфору [31], причому в морфній ф зі може зн ходитись до половини всіх мінер льних компонентів у крист лі. Н роль універс льних регуляторів ст - більності п титної структури можуть претендув ти іони Mg, Sr, Mn [32–36].

Відомі дв основні шляхи утворення мінер льного м триксу: н основі р ніше виниклого орг нічного – утворення п титу шляхом швидкої крист ліз ції первинних крист лів, бо шляхом крист ліз ції з морфних структур – повільн крист ліз ція. Можливим регуляторним мех нізмом цього процесу може бути змін рівня концентр ції з лишків фосфорних кислот (з р хунок відщеплення лужної фосфот зи від гліцери- т гексофосф тів), у результат і якої змінюється співвідношення фосф тних іонів т іонів к льцію, що

призводить до формув ння нерозчинних мінер льних (к ліефосф тних) солей – виникнення мінер льного м триксу [37].

Н сичення орг нічного м триксу грубоволокнистої кісткової тк нини мінер льними крист л ми, к тіон мий ніон ми приводить до підвищення мех нічної міцності міжклітинної речовини. Т кий вид тк нини н зив ють пл стинч стою, бо зрілою кістковою тк ниною. Зріл кістков тк нин скл д є основу губч стої і комп ктної речовини, формує у комп ктній кістці концентричні циліндри остеонів, в губч стій – тр бекули [13]. Остеони р зом з кістковими пл стинк - ми формують основну м су комп ктної кістки людини [38].

Клітини кісткової тк нини походять з двох клітинних ліній: поліпотентних мезенхі льних стовбурових клітин, які зн ходяться у кісткових к н л х і кістковому мозку (преостеобл сти, остеобл сти, остецити) [10, 27], і клітин, що диференціюються з гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку – остеокл сти [13]. Джерелом преостеобл стів є т кож в скульярні клітини – перив скульцити. Диференці ція мезенхі мних клітин в остеобл сти перебіг є одноч сно з формув нням к пілярів. При високих пок зник х  $pO_2$  остеогенні клітини диференціюються в остеобл сти, при низьких – в хондробл сти [38]. У ділянці ктивного формув ння кісткової тк нини виділяють три типи остеобл стів, ультр структур яких відобр ж є особливості їх фунукціон льної ктивності [11]. Остеобл сти поділяють н зрілі й незрілі, ктивні т ті, що зн ходяться в ст ні спокою [39]. Зрілі остеобл сти х р ктеризуються високою кісткоутворюв льною ктивністю, продукують кол ген 1 типу, протеоглік нини й остеок льцин [39]. Незрілі остеобл сти безпосередньо приляг ють до кістки з боку окістя, в їх цитопл змі низький вміст гр нул глікогену, тоді як преостеобл сти б г ті н нього [40].

Основною функцією ктивних остеобл стів є синтез компонентів орг нічного м триксу кістки, цитокінів і ф кторів росту, продукція м триксних бульб шок, які беруть уч сть у мінер ліз ції. М ркером остеобл стів є ферменти, які вони синтезують: лужн фосф т - з й остеок льцин. Остеобл сти, які не беруть уч сті у процесі формув ння кістки, н зив ють «спочив ючими» остеобл ст ми, густин

мембрних оргanel у них, порівняно з активними остеобlastами, значно нижче, розміщуються вони на поверхні кісткової тканини [41].

Деякі частини з них у певний момент перестають синтезувати кістковий матрикс, їх називають остеocитами. Остеocити — високодиференційовані клітини, які походять від остеoblastів, вони оточені мінералізованим кістковим матриксом, розміщуються в остеocитних лакунах, з повнених колагеновими фібрилами. У зрілому скелеті вони складають до 90% всіх остеогенних клітин [41]. Остеocити мають слабоконтурні оргanelи і не мають здатності до проліферації, від тіл остеocитів відходять довгі (50–60 мкм) відростки, які розміщуються в канальцях і контактують із сусідніми клітинами [17]. Основною функцією остеocитів є забезпечення обміну води, білків та іонів у кістковій тканині. Вони беруть участь в остеолізісі, регулюють вміст мінералів, особливо кальцію, в плазмі, беруть участь у передачі механічних сигналів, забезпечують обмінно-транспортні процеси всередині кісткової тканини. Біосинтетична активність остеoblastів і остеocитів залежить від величини і спрямованості вектора внаслідок впливу характеру та величини гормональних впливів і факторів місцевого оточення клітини [10].

З сучасними уявленнями, одним з найактивніших способів кісткової резорбції є остеокластична резорбція [10]. Остеокласти походять із гемопоетичних гранулоцитних колонієтворювальних одиниць, які є попередниками моноцитів/макрофагів. Про це свідчить експресія на мембрані остеокластів рецепторів Fc,  $C_3$  та інших мембранных маркерів макрофагів [43]. З структурою остеокласта — великої багатоядерної клітини розміром до 150–180 мкм, у клітині може вміщуватись від 2 до 100 ядер [44]. Руйнування кісткової тканини зумовлене виділенням двох типів секретів:  $H^+$  — іонів, що розчиняють мінерали, і протеолітичних ферментів (капсін, колагеназа), які викликають лізис оргanelного матриксу [45]. Діяльність остеокласта до кісткової тканини опосередковується білковими рецепторами — інтегринами, регулювання функціональної активності остеокластів здійснюється остеобlastами, системними і локальними факторами [10].

Відповідно до сучасних уявлень, регенерація кісткової тканини має дві форми: фізіологічну і репаративну [10, 45].

Фізіологічна регенерація кісткової тканини є процесом заміни старих недосконалих структур кісткової тканини новими, що можна розглядати як процес постійного ремоделювання. У різних тканинах існує можливість регенерації різної пов'язаної з наявністю стовбурових клітин. Відомі механізми формування кісткової тканини можуть бути об'єднані двома основними теоріями її морфогенезу [45, 46]. Вони розглядають процес реконструкції кісткової тканини з різних позицій.

Згідно Н. Frost [46], процес ремоделювання кісткової тканини можна розглядати як результат двох різноспрямованих процесів — резорбційного і формоутворювального, в основі яких лежить поняття про функціонування морфологічної одиниці ремоделювання — кістки. Теорія ґрунтується на морфологічних (клітинних) орієнтирах кісткоутворювальних механізмів і дозволяє виділити дві напрямки ремоделювання кістки — поверхневе (в ендості й окісті) та внутрішнє (трабекулярного і кортикального шари).

Інша теорія, характеризуючи процес кісткового ремоделювання, в основу ставить біохімічні спектри формування його [45]. R. Lempert [47], вивчаючи структуру цитоплазми остеобlastів, виявив численні вклучення, які, перетворившись в гранули, є активними метаболічними центрами. Остеокласти продукують мембранні «бульбашки», що можуть вважатися позаклітинними оргanelами, здатними накопичувати іонізовані фосфати та кальцій [48]. Слід знати високу точність, і дієвість функціонування системи, її циклічний характер і вікову залежність [49]. Оновлення всіх кісток скелета проходить приблизно кожні 10 років, причому темпи оновлення в кортикальній пластинці приблизно в 5 разів повільніші, ніж у спонгіозній. Постійно в оргanelі у процесі ремоделювання знаходиться близько 2 млн кісткових одиниць [41].

Схематично процес фізіологічної регенерації кісткової тканини виглядає так. Пусковим механізмом є зрушення покривних клітин, які виникли з остеобlastів і встеляють всю поверхню кістки, вони беруть участь у пірофосфатації, як наслідок цього, утворюються фосфорні ефіри з високим рівнем вільних радикалів. У цій ділянці оголюється кісткова поверхня, до якої фіксуються одноядерні попередники остеокластів [50]. Осте-

окласти резорбують певну частину кісткової тканини протягом 1–2 тижнів, після чого зміщуються мононуклеарними клітинами, які сприяють підготовці локальної поверхні до міграції попередників остеобластів у ділянку резорбції, — це так званий «фаз перемикання», коли процес резорбції переходить у формоутворювальний процес. Насьогодні не виявлено чинника, який ініціює даний процес. Можливо, це інсуліноподібний фактор росту II [51, 52] та  $\beta$ -трансформуючий фактор росту [12], які спроможні стимулювати реплікацію та диференціацію остеобластів у ділянці резорбції. Далі проходить процес зповнення порожнини резорбції органічним матриксом і мінералізація його протягом 25–40 днів.

Формування мінеральних структур носить циркадну періодичність [54–56], весь цикл ремоделювання триває близько 100 днів. У фізіологічному ремоделюванні кісткової тканини насьогодні відомі клітини-резорбенти та кісткоутворювальні клітини. Клітини-ініціатори ремоделювання та клітини, які ініціюють фазу перемикання, є предметом подальших наукових досліджень.

Цикл ремоделювання може порушитись у будь-якому етапі, що призводить до нормального формування кісткової тканини [57]. Найбільш вразливі місця циклу — підвищенна активність остеобластів, сповільнення фази перемикання, неспроможність остеобластів зповнити «резорбційну нішу» [58]. Вищеведене більше відображає морфологічний підхід до процесу кісткоутворення, теорія «матриксних бульб-шок» трактує його через складні біохімічні взаємозв'язки органічного та мінерального кісткового матриксу: утворення коллагенових структур, формування кристалічних та морфних структур, метаболізм мінерального матриксу [59, 60].

Репаративна регенерація кісткової тканини — це процес відновлення втрачених в результаті патогенного факторів структур [61]. Відновлення цілісності кістки після травми проходить при взаємодії остеобластичного й остеокластичного клітинних диференціалів при взаємодії їх з кровоносними капілярами [63]. Зусучасними уявленнями, травми та інші пошкодження кісткової тканини тягнуть з собою локальні метаболічні зміни не тільки в місці перелому, але й у всьому організмі [61, 62]. Подразнення різноманітних рецепторів

індукує зміну активності регуляторних систем як місцевої, так і системної дії [63]. Угематомі, як утворилась міжвідомкми, проходить накопичення продуктів, які вивільняються в процесі лізису і розпаду тканин, вони слугують індукторами зпуску репаративного процесу. Міжвідомковий ділянкаст є «втонною областю», в якій повторюються з кономірності, з класифікації в філогенезі [65].

Низміну катболічний фазі приходить наболічний фазі регенерації, що перебігає зучасттю сполучної тканини. Нитки фібрину кров'яного згустку, які залишаються після абсорбції рідкої частини гематом, виконують роль твердої основи для проліферації клітин сполучної тканини і проростання кровоносних судин [66–68]. Спочатку проліферація фібробластів проходить в втонному режимі й регулюється позитивним зворотним зв'язком, тобто стимулюючим впливом результату процесу. Негативний зворотний зв'язок з'являється вслідок виснаження запасів середовища, зменшення розміру гематом і зростання тиску навколишніх тканин. Непряма гістогенезу клітин сполучної тканини визначають умови механічної стійкості й рівнем кровопостачання. Продукти втрати, які вивільняються в катболічний фазі, виступають факторами хемотаксису для проростання кровоносних капілярів [64]. Нимісці гематом утворюється сполучна тканина, як створює «місток» між кістковими фрагментами. Подальший перебіг інаслідок консолідації визначають механічними навантаженнями і умовами кровообігу [69–71]. Насьогодні розрізняють первинне (на основі мезенхімальної тканини) і вторинне (на основі хрящової тканини) кісткові зрощення [71, 72].

Первинне кісткове зрощення в природних умовах зустрічаються при переломі губчастості кістки, коли є стійкість і достатній рівень кровопостачання [69]. Формується тонка кістковий спайк — інтегративна мозоля, яка, маючи велику площу контакту, забезпечує відновлення поточної міцності кістки [67, 68].

Вторинне кісткове зрощення — це спосіб консолідації переломів у природних умовах [65]. При цьому типі консолідації поточку стійкість забезпечує провізорний фібрознохрящовий, далі кістковохрящовий періодичний мозоля, як відновлює міцність кістки не тільки на рівні перелому, але й на всій ділянці

некрозу кісткових відділів. Після консолидації перелому механічна міцність кісткової

мозолі, як правило, є вищою, ніж міцність інтактної кістки [72].

#### Список літератури

1. Подрушник Е. П. Проблемы остеопороза: настоящее и будущее / Е. П. Подрушник // Пробл. остеологии. — 1999. — № 1. — С. 12–27.
2. Суханов В. Перестройка костной ткани после нарушения целостности костей / В. Суханов, С. Врунин, Н. В. Корнилов // Морфология. — 1997. — № 6. — С. 82–87.
3. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / В. В. Поворознюк, Н. В. Корж, В. Н. Коваленко [и др.] — Х. : Золотые страницы, 2002. — 647 с.
4. Najjar T. A. Comparative study of healing and remodeling in various bones / T. A. Najjar, D. Kahn // J. Oral. Surg. — 1977. — Vol. 35, N 5. — P. 375–379.
5. Суханов В. С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека / В. С. Суханов. — К. : Феникс, 2000. — 176 с.
6. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, Б. Шехтер. — М. : Медицина, 1981. — 312 с.
7. Шехтер Б. Фибробласты и развитие соединительной ткани: ультраструктурные спектры биосинтеза, фибрилlogenез и каталогизм коллагена / Б. Шехтер, Г. Н. Берченко // Патология. — 1978. — № 8. — С. 70–80.
8. Виноградов Т. П. Регенерация и перестройка костей / Т. П. Виноградов, Г. И. Лаврищев. — М. : Медицина, 1974. — 247 с.
9. Ревелл П. Патология кости / П. Ревелл — Л. : Медицина, 1993. — 386 с.
10. Корж В. Репаративная регенерация кости / В. Корж, М. Белоус, Е. Я. Понков. — М. : Медицина, 1972. — 213 с.
11. Докторов Ю. И. Морфофункциональная коррекция структуры костных клеток и подлежащего матрикса в развивающейся кости / Ю. И. Докторов, Ю. И. Денисов-Никольский // Патология. — 1991. — Вып. 1. — С. 68–73.
12. Хэм Д. Гистология: в 5 т. / Д. Хэм, Д. Коррик; пер. с англ. — М., 1983. — Т. 3: Костная ткань. — 1983. — 293 с.
13. Cooper R. R. Morphology of the osteon. An electron microscopic study / R. R. Cooper, J. W. Milgram, R. A. Robinson // J. Bone. Joint. Surg. Am. — 1966. — Vol. 48, N 7. — P. 1239–1271.
14. Singh I. The architecture of cancellous bone / I. Singh // J. Anat. — 1978. — Vol. 127, Pt. 2. — P. 305–310.
15. Gabbitas B. Bone morphogenetic protein-2 inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures / B. Gabbitas, E. Canalis // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136, № 6. — P. 2397–2403.
16. Immunohistochemical identification of proteoglycan form of macrophage colony-stimulating factor on bone surface / T. Ohtsuki, K. Hatake, S. Suzu [et al.] // Calcif. Tissue. Int. — 1995. — Vol. 57, № 3. — P. 213–217.
17. Слуцкий Л. И. Органический матрикс кости: новые биохимические данные / Л. И. Слуцкий, Н. В. Севстьянов // Ортопед., травматология и протезирование. — 1996. — № 8. — С. 69–78.
18. Поворознюк В. В. Костная система и заболевания пародонта / В. В. Поворознюк, И. П. Мазур — К., 2003. — 446 с.
19. Grimston S. K. An application of mechanostat theory to research design: a theoretical model / S. K. Grimston // Med. Sci. Sports. Exerc. — 1993. — Vol. 25, № 11. — P. 1293–1297.
20. Deftos L. J. Bone protein and peptide assays in the diagnosis and management of skeletal disease / L. J. Deftos // Clin. Chem. — 1991. — Vol. 37, № 7. — P. 1143–1148.
21. Romas E. Involvement of receptor activator of NFκB ligand and tumor necrosis factor-α in bone destruction in rheumatoid arthritis / E. Romas, M. T. Gillespie, T. J. Martin // Bone. — 2002. — Vol. 30, № 2. — P. 340–346.
22. Stewart P. M. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and the cortisol-cortisone shuttle / P. M. Stewart, A. A. Toogood, J. W. Tomlinson // Horm. Res. — 2001. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 1–6.
23. Бычков С. М. Протеогликины и клетки / С. М. Бычков, С. В. Кузьмин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1996. — № 2. — С. 124–127.
24. Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues / P. Bianco, L. W. Fisher, M. F. Young [et al.] // J. Histochem. Cytochem. — 1990. — Vol. 38, № 11. — P. 1549–1563.
25. Lopez-Casillas F. Betaglycan presents ligand to the TGFβ signaling receptor / F. Lopez-Casillas, J. L. Wrana, J. Massague // Cell. — 1993. — Vol. 73, № 7. — P. 1435–1444.
26. Рожинская Л. Я. Остеопороз: диагностика и лечение / Л. Я. Рожинская // Клинич. л. б. диагностика. — 1998. — № 5. — С. 25–32.
27. High-affinity and low-affinity calcium binding and stability of the multidomain extracellular 40-kDa basement membrane glycoprotein (BM-40/SPARC/osteonectin) / P. Maurer, U. Mayer, M. Bruch [et al.] // Eur. J. Biochem. — 1992. — Vol. 205, № 1. — P. 233–240.
28. Funk S. E. Differential effects of SPARC and cationic SPARC peptides on DNA synthesis by endothelial cells and fibroblasts / S. E. Funk // J. Cell. Physiol. — 1993. — Vol. 154, № 1. — P. 53–63.

29. SPARC induces the expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in cultured bovine aortic endothelial cells / P. Hasselaar, D. J. Loskutoff, M. Sawdey, E. H. Sage // *J. Biol. Chem.* — 1991. — Vol. 266, 20. — P. 13178–13184.
30. Bornstein P. Thrombospondins: structure and regulation of expression / P. Bornstein // *FASEB. J.* — 1992. — Vol. 6, 14. — P. 3290–3299.
31. The carbonate environment in bone mineral: a resolution-enhanced Fourier Transform Infrared Spectroscopy Study / C. Rey, B. Collins, T. Goehl [et al.] // *Calcif. Tissue. Int.* — 1989. — Vol. 45, 3. — P. 157–164.
32. Cadmium may be a risk factor for osteoporosis / L. Jarup, T. Alfven, B. Persson [et al.] // *Occup. Environ. Med.* — 1998. — Vol. 55, 7. — P. 435–439.
33. Effects of strontium on calcium metabolism in rats. II. Strontium prevents the increased rate of bone turnover in ovariectomized rats / T. Morohashi, T. Sano, K. Harai, S. Yamada // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 68, 2. — P. 153–159.
34. Falcini F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis / F. Falcini, M. Ermini, F. Bagnoli // *J. Endocrinol. Invest.* — 1998. — Vol. 21, 1. — P. 31–36.
35. [Radiologic, densitometric, morphologic and electron microscopic study of osteoporosis and osteopenia in the third lumbar vertebra in men and women in the city of Mexico]: [Article in Spanish] / H. Villegas Castrejon, J. Mayon Gonzalez, G. Gonzalez Mancera [et al.] // *Ginecol. Obstet. Mex.* — 1998. — Vol. 66. — P. 187–201.
36. Rude R. K. Magnesium deficiency: possible role in osteoporosis associated with gluten-sensitive enteropathy / R. K. Rude, M. Olerich // *Osteoporos. Int.* — 1996. — Vol. 6, 6. — P. 453–461.
37. Herring G. M. Methods for the study of the glycoproteins and proteoglycans of bone using bacterial collagenase. Determination of bone sialoprotein and chondroitin sulphate / G. M. Herring // *Calcif. Tissue. Res.* — 1977. — Vol. 24, 1. — P. 29–36.
38. Frost H. M. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm / H. M. Frost // *J. Bone. Miner. Res.* — 1997. — Vol. 12, 10. — P. 1539–1546.
39. Рожинск я Л. Я. Системный остеопороз : пр кт. руководство для вр чей / Л. Я. Рожинск я. — М. : Изд тель Мокеев, 2000. — 195 с.
40. Руководство по остеопорозу; под. ред. Л. И. Беневоленской. — М. : Бином. Л б. зн ний, 2003. — 523 с.
41. Дєдух Н. В. Гістоцитопенічні спекти лімент рного остеопорозу / Н. В. Дєдух, Л. М. Бенгус // *Вісн. морфології.* — 2000. — 1. — С. 83–85.
42. Влияние кроветворения н клетки-предшественники стромы костного мозг / О. . Гуревич, Н. И. Дризе, Г. . Уд лов [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и медицины.* — 1982. — 10. — С. 115–117.
43. Raisz L. G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling / L. G. Raisz // *Clin. Chem.* — 1999. — Vol. 45, 8, Pt. 2. — P. 1353–1358.
44. Rodan G. A. Bone mass homeostasis and bisphosphonate action / G. A. Rodan // *Bone.* — 1997. — Vol. 20, 1. — P. 1–4.
45. Bronner F. Bone metabolism and regulation of the blood calcium level in rats / F. Bronner, J. P. Aubert // *Am. J. Physiol.* — 1965. — Vol. 209, 5. — P. 887–890.
46. Frost H. M. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I / H. M. Frost // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1989. — 248. — P. 283–293.
47. Lemperg R. The subchondral bone plate of the femoral head in adult rabbits. I. Spontaneous remodelling studied by microradiography and tetracycline labelling / R. Lemperg // *Virchows. Arch. A Pathol. Pathol. Anat.* — 1971. — Vol. 352, 1. — P. 1–13.
48. Шубич М. Г. Проблемы минер лиз ции и деминер лиз ции тк ней скелет / М. Г. Шубич, Г. М. Могильн я // М тери лы объединенного 4 сьезда тр в м тол.-ортопедов Белоруссии. — Минск, 1984. — Т. 2. — С. 188.
49. Teitelbaum S. L. Osteoclasts, macrophages, and the molecular mechanisms of bone resorption / S. L. Teitelbaum, M. M. Tondravi, F. P. Ross // *J. Leukoc. Biol.* — 1997. — Vol. 61, 4. — P. 381–388.
50. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro / A. Taranta, M. Brama, A. Teti [et al.] // *Bone.* — 2002. — Vol. 30, 2. — P. 368–376.
51. Laron Z. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1 deficiency on ageing and longevity / Z. Laron // *Novartis. Found. Symp.* — 2002. — Vol. 242. — P. 125–137.
52. Rosen C. J. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection / C. J. Rosen, L. R. Donahue, S. J. Hunter // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1994. — Vol. 206, 2. — P. 83–102.
53. Stimulation of osteoblastic cell differentiation by Notch / K. Tezuka, M. Yasuda, N. Watanabe [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* — 2002. — Vol. 17, 2. — P. 231–239.
54. Circadian rhythm of in vitro bone-resorbing activity in human serum / P. Lakatos, A. Blumsohn, R. Eastell [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80, 11. — P. 3185–3190.
55. Hypercorticism blunts circadian variations of osteocalcin regardless of nutritional status / N. Vergely, M. H. Lafage-Proust, A. Caillot-Augusseau [et al.] // *Bone.* — 2002. — Vol. 30, 2. — P. 428–435.
56. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption / A. Blumsohn, K. Herrington, R. A. Hannon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79, 3. — P. 730–735.
57. Жулкевич І. В. Ст н мінер льної щільності кісткової тк нини т ризик хребцевих деформ цій у хворих н гемофілію / І. В. Жулкевич // *Вісн. н ук. досліджень.* — 2002. — 2. — С. 99–103.
58. [Mass screening for osteoporosis in Nansei — the Nansei Study (the second report)]: [Article in Japanese] / K. Tsuneoka, H. Kakimoto, M. Kuniyoshi [et al.] // *Nippon. Ronen. Igakkai. Zasshi.* — 1995. — Vol. 32, 11. — P. 715–721.

59. Collagen type Ialpha1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men / P. Peris, L. Alvarez, J. Oriola [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2000. — Vol. 39, 11. — P. 1222–1225.
60. Северин М. В. Регенерация костной ткани при экстремальных воздействиях на организм / М. В. Северин, Б. Г. Юшков, П. Ястребов. — Екатеринбург: Изд-во Уральского гос. мед. ин-та, 1993. — 246 с.
61. Einhorn T. A. Enhancement of fracture-healing / T. A. Einhorn // *J. Bone. Joint. Surg. Am.* — 1995. — Vol. 77, 6. — P. 940–956.
62. Luyten F. P. Cartilage-derived morphogenetic proteins. Key regulators in chondrocyte differentiation? / F. P. Luyten // *Acta Orthop. Scand. Suppl.* — 1995. — Vol. 266. — P. 51–54.
63. Врунин С. Влияние остеосинтеза на развитие общего дегенеративного синдрома при изолированных переломах длинных костей / С. Врунин, В. И. Кулик // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 1994. — 1. — С. 49–51.
64. Стхов В. С. Остеогенные клетки-предшественники при регенерации в стоматологии / В. С. Стхов, Н. Ф. Данилевский, О. В. Ромненко // *Вісн. стоматології*. — 1998. — 1. — С. 125–130.
65. Корж Н. П. Нарушение регенерации костной ткани при переломах длинных костей (оценка факторов риска) / Н. П. Корж, Л. Д. Горидов, К. К. Ромненко // *Пробл. остеології*. — 1999. — 1. — С. 87.
66. Корж Н. П. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление переломов. Сообщ. 4 / Н. П. Корж, Л. Д. Горидов, К. К. Ромненко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2006. — 2. — С. 99–105.
67. Krompacher S. Механизмы регенерации костной ткани / S. Krompacher; пер. с нем. — М.: Медицина, 1972. — 251 с.
68. Михайлов Л. Н. Репаративная регенерация костной и хрящевой ткани в условиях воздействия различных биомеханических факторов: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицины / Л. Н. Михайлов. — М., 1988. — 29 с.
69. Некрасов В. В. Патоология костей и суставов: руководство / В. В. Некрасов. — СПб.: Сотис, 2000. — 285 с.
70. Осипенков В. Вичтомов Т. К. Судебно-гистологическая экспертиза костей / Т. К. Осипенков В. Вичтомов. — М.: Вектор, 2000. — 143 с.
71. Лаврищев Г. И. Морфологические и клинические спектры репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г. И. Лаврищев, Г. И. Оноприенко. — М.: Медицина, 1996. — 207 с.
72. Оноприенко Г. И. Вальвулярная регенерация костей при переломах и дефектах / Г. И. Оноприенко. — М.: Медицина, 1995. — 223 с.

Отримано 06.09.11