

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕКОМОРФОЛОГІЇ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ

Ю.Й. Гумінський, д-р мед. наук, професор;

О.В. Кореньков*, аспірант

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова,
м. Вінниця;

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

В статье представлены результаты анализа современных литературных источников, что касается экоморфологии репаративного остеогенеза. Изучение превращений, которые происходят в неблагоприятных условиях окружающей среды, и внедрение средств лечения этих изменений являются наиболее актуальными в наше время.

Ключевые слова: репаративный остеогенез, клетки, ксенобиотик.

У статті наведені результати аналізу сучасних літературних джерел, що стосуються екоморфології репаративного остеогенезу. Вивчення перетворень, що відбуваються в несприятливих умовах навколишнього середовища, і запровадження засобів лікування цих змін є найбільш актуальними на цей час.

Ключові слова: репаративний остеогенез, клітини, ксенобіотик.

ВСТУП

Необхідно констатувати, що у наш час відбувається різке зростання частоти ушкоджень тканин і органів опорно-рухового апарату, зокрема переломів кісток. Природні та антропогенні катастрофи, бурхливий розвиток усіх видів транспорту обумовлюють високий травматизм у мирний час. Не припиняються локальні збройні конфлікти, терористичні акти супроводжуються застосуванням високотехнологічних видів зброї, що спричиняє зростання санітарних втрат [1].

МЕТА РОБОТИ

Провести аналіз сучасних літературних джерел щодо морфології загоєння переломів взагалі та в несприятливих умовах довкілля.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ

Репаративна регенерація - це відновлення тканин та органів після того або іншого ушкодження. У своєму розвитку процес репаративного остеогенезу закономірно проходить декілька стадій або фаз, які розвиваються паралельно, проте на різних стадіях переважають певні процеси [2 - 7]. Травмуючий чинник призводить до порушення цілісності кісткової тканини, що супроводжується розривом періосту, ендоста, каналів остеонів, кісткового мозку, судин та нервів, а також м'язової, сполучної тканин, які оточують кістку. Внаслідок цього клітинні елементи ушкоджених тканин зазнають різноманітних ступенів деструкції, що, у свою чергу, служить пусковою стадією запалення. Запальний процес виступає як індуктор, який запускає ряд каскад локальних і системних механізмів загоєння кістки [4, 5]. Розрив кровоносної судини супроводжується крововиливом і внаслідок цього активується згортальна система крові. Вторинний гемостаз як сукупність зовнішнього і внутрішнього шляхів згортання крові призводить до формування фібринового згустка, який підвищує щільність тромбу і закріплює його на судинній стінці у місці ушкодження. Під час плазмового гемостазу відбувається утворення фібринопептидів, тромбіну, плазміну, кінінів, які забезпечують підвищення судинної проникливості,

адгезію лейкоцитів, проліферацію фібробластів. Компоненти комплементу, що активуються під час запалення, підвищують проникливість судинної стінки, сприяють фагоцитозу, хемотаксису для лейкоцитів і фібробластів, забезпечують дегрануляцію опасистих клітин і вивільнення гістаміну, активують ліпоксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти у нейтрофілах і моноцитах, внаслідок чого утворюються лейкотрієни, які сприяють прикріпленню лейкоцитів до ендотелію. Активація клітинних фосфоліпаз під дією травмуючого чинника призводить до утворення арахідонової кислоти, циклооксигеназний шлях метаболізму якої забезпечує синтез простагландинів і тромбоксану A_2 . Вони, у свою чергу, забезпечують скорочення або звуження судинної стінки, активують або інгібують агрегацію тромбоцитів [8, 9], але найважливіша роль у регенерації кісткової тканини належить саме клітинним елементам, діяльність яких перебуває під контролем локальної та системної регуляції [10].

Ендотеліоцити, які являють собою великий паракринний орган, внаслідок ушкодження продукують чинники активації тромбоцитів, інгібітори активаторів плазміногена, тромбоксан A_2 , молекули адгезії, що забезпечує активацію тромбоцитів. Останні, окрім синтезу чинників аутокринної регуляції (призводять до судинно-тромбоцитарного гемостазу), синтезують антигепариновий чинник тромбоцитів і гепарин (стимулює функціональну активність нейтрофілів), тромбоцитарний гістамінрегулювальний чинник (активує дегрануляцію опасистих клітин), а також росткові чинники тромбоцитів (активують проліферативні процеси у кістковій тканині та мікросудинному руслі). Внаслідок активаційної взаємодії між L-селектинами, V_2 -інтегринами нейтрофілів та P-, E-селектинами і міжклітинної адгезивної молекули ендотеліоцитів відбувається маргінація та міграція нейтрофілів за межі судинної стінки у перші 6-24 години після перелому. Роль нейтрофілів полягає у секретії великої кількості цитокінів, які регулюють проліферацію та диференціювання клітин на початкових стадіях загоєння перелому, синтезі інтерлейкіну – 8, що активують неоангеогенез через проліферацію ендотеліоцитів та гладком'язових клітин, а також забезпечують фагоцитоз. Ендотеліоцити здатні синтезувати стимулятори (чинник росту судинного ендотелію, лужного чинника росту фібробластів, інсуліноподібного чинника росту) та інгібітори клітинної проліферації - основного цитологічного механізму остео- і ангіогенезу. Опасисті клітини з'являються протягом 48 годин після перелому. Одна з головних властивостей тучних клітин пов'язана із стимуляцією ангіогенезу за рахунок синтезу гістаміну, гепарину, інтерлейкіну – 8, чинника росту ендотелію судин, чинника некрозу пухлин, активаторів плазміногена та інших [5, 11].

Через 24-48 годин у ділянці перелому збільшується кількість моноцитів і лімфоцитів, що пов'язано зі збільшенням мітотичної активності у тимусі, зникненням E-селектину та появою судинної адгезивної молекули - 1 на ендотеліоцитах та V_1 -інтегрину на моноцитах і лімфоцитах. Під час регенерації кістки моноцити потрапляють в ендост, де поповнюють популяцію макрофагів, які є основним джерелом остеокластів. Впродовж першого тижня збільшується рівень паратгормону у 3,5 рази, який стимулює остеобласти до синтезу гранулоцитарного колонієстимулювального чинника, що впливає на клітини макрофагального ряду, та у кінцевому підсумку, закінчується утворенням остеокластів [5, 8].

Також одним з основних механізмів міжклітинної кооперації у кістковій тканині є взаємодія на основі зв'язування RANKL-RANK. RANKL (ліганд рецептора активатора ядерного чинника) є ключовим стимулювальним чинником в утворенні зрілих остеокластів і

виробляється остеобластами, активованими лімфоцитами і макрофагами і діє через спеціальний рецептор на остеокластах RANK (рецептор активатора ядерного чинника), внаслідок чого відбувається втрата кісткової маси.

Остеокласти - це великі багатоядерні клітини, основна функція яких є резорбція міжклітинного матриксу [12]. На початковій стадії репаративного остеогенезу остеокласти резорбують у ділянці дефекту некротизовані фрагменти кістки та беруть участь у ремодельованні кісткових фрагментів. Ключовою часткою в регенерації кісткової тканини є макрофагально-фібробластична взаємодія. Продукти розпаду колагену стимулюють хемотаксис макрофагів, останні їх фагоцитують і починають синтезувати чинники росту фіброblastів та індуктори фібрилогенезу, а саме: макрофагальний чинник росту, інтерлейкін-1, індуктори хемотаксису фіброblastів, фібронектин та інші.

Поруч з макрофагами в активації фіброblastів велика роль належить лімфоцитам. Вони синтезують Т-клітинний чинник росту фіброblastів, фіброblastактивуючий і фіброblastінгібуючий чинник, лімфоцитарний хемотаксичний чинник, колагенпродукуючий і В-клітинний інгібітор продукції колагену та інші. Джерелом фіброblastів можуть бути стовбурові стромальні клітини, локалізовані у стромі кісткового мозку, остеогенні клітини, що перебувають у складі внутрішнього шару періосту, каналах остеонів та входять до складу ендоста, периваскулярні клітини, перицити. Є дані про кровотворне походження цих клітинних елементів. При регенерації превалюють захисно-трофічні фіброblastи з великою швидкістю поділу. Фіброblastи разом з макрофагами, лімфоцитами та іншими клітинами забезпечують формування грануляційної тканини, яка є першою тканиною, що з'єднує кісткові уламки після перелому [11, 13].

Грануляційна тканина виконує механічну (заповнює ділянку ушкодження), трофічну (регулює мікроциркуляцію, транспорт кисню та метаболітів), захисну (інкапсулює інородні тіла, уламки кістки, ділянки некрозу) і морфогенетичну (сприяє формуванню інших тканин регенерату – фіброретикулярної, хрящової та кісткової) функції [5]. Поліпотентні мезенхімальні клітини грануляційної тканини, які активно розмножуються, здатні до диференціювання залежно від умов не тільки у кістковій, але й у хрящовій клітині, фіброblastи, адипоцити [3, 4, 14, 15], утворюючи при цьому різноманітну будову регенерату. В умовах недостатньої оксигенації клітини центральних ділянок регенерату диференціюються у відносно брادیтрофну тканину – гіалінову хрящову. Остеогенні клітини, що розташовані ближче до кровоносного русла періосту, в умовах оптимального кисневого забезпечення диференціюються в остеобласти [13]. Простагландини E₂ активують біосинтез остеогенними клітинами кісткових морфогенетичних білків вже через 12 годин після перелому, які з макрофагальним чинником росту активують специфічний чинник транскрипції остеобlastів (зв'язуючий чинник ядра α-1, отрикс), що забезпечує розвиток властивостей зрілого остеобlastа [5, 11, 16].

Остеобласти синтезують переважну більшість компонентів органічного кісткового матриксу - колаген I типу, лужну фосфатазу, остеокальцин, кістковий сіалопротеїн, остеопонтин, кісткові морфогенетичні білки, трансформуючий чинник росту, тромбоспондин, остеонектин, колагеназу [12, 17]. Остеобlastам також належить провідна роль у мінералізації органічної основи кісткового матриксу. Кісткова тканина містить систему, що сприяє процесу мінералізації (колаген I типу, остеонектин, остеокальцин, кістковий сіалопротеїн, лужну фосфатазу, глікозаміноглікани, мікро- та макроелементи, матриксні пухирці, які містять високі концентрації лужної фосфатази, фосфату кальцію,

фосфопротеїнів) [4, 18], та систему інгібіторів мінералізації - пірофосфати. Остеобласти формують звивисті балки ретикулофіброзної кісткової тканини. Під час росту судин всередину кісткового регенерату поліпшується кровопостачання його глибоких частин. Перетинки кісткової тканини підрастають у глибші ділянки. Граничні з ними ділянки хряща звапнуються та гинуть. Їх місце займає новоутворена кісткова тканина [19]. Хондроцити хондроїда гинуть шляхом апоптозу, що являє собою багатофазний процес. На початковій фазі клітина отримує стимули, які активують процес апоптозу. В ефекторній фазі вмикаються механізми апоптозу, хоча процес ще зворотний, а у фазі деградації зміни стають незворотними [20, 21]. Поступово об'єм хрящової тканини зменшується. Відбувається так званий регенераційний енхондральний остеогенез [5, 22].

Клітини ендоста також проліферують, але виразність цього процесу в кістковомозковому каналі трохи менша. Поступово обидва відламки виявляються міцно зв'язаними балками нової кісткової тканини. Істотно доповнюється кістковий регенерат і з боку уламків: з периваскулярних клітин зруйнованих остеонів диференціюються остеобласти, які активно будують трабекули ретикулофіброзної кісткової тканини [13].

У процесі ремоделювання зменшується виразність періостального регенерату, ретикулофіброзна кісткова тканина заміщується на пластинчасту, відновлюються зв'язки остеонів проксимального і дистального уламків, ендостальна частина регенерату резорбується та відновлюється прохідність кістковомозкового каналу [3, 4, 5, 23]. Узгоджене функціонування клітин в ремоделюванні кісткової тканини пояснюється гіпотезою механотрансдукції та гіпотетичним механізмом сприйняття остеоцитами механічних навантажень, що базується на рецепції тиску в кісткових каналах [23 - 28].

Однією з проблем сучасності є погіршення стану навколишнього середовища. Головну роль у регенерації кісткової тканини відіграють саме клітинні елементи, проте їх незрілість, висока інтенсивність проліферативних процесів та диференціювання підвищують їх чутливість до дії несприятливих чинників навколишнього середовища. Як відомо, імовірність мутагенних впливів ксенобіотиків зростає саме в інтенсивно проліферуючих клітинах [29]. Включення в біогеохімічні цикли потоків широкого спектра токсичних елементів у концентраціях, які не характерні для середовища перебування людини, призводить до значної зміни мікроелементного балансу живих організмів [30, 31]. Порушення балансу мікроелементів в організмі призводить до структурно-функціональних змін у кістках, а саме: до розвитку остеопорозу, остеомаліції, різних видів рахіту, негативно впливає на репаративний процес цієї тканини [32, 33]. Так забруднення навколишнього середовища відходами алюмінію сприяє розвитку «алюмінієвої» остеодистрофії, остеомаліції, відбуваються спонтанні переломи кісток, зменшується швидкість репаративного процесу, що пов'язано зі зв'язуванням алюмінію з фосфатом, а це, у свою чергу, негативно впливає на метаболізм кальцію [33, 34].

При додаванні ацетату свинцю до води в експериментах на тваринах відбувається порушення регенерації кістки за рахунок стимуляції хондрогенезу та затримки енхондральної осифікації, порушуються апоптоз хондроцитів, резорбція хондроїда, васкуляризація хряща та відбувається пригнічення диференціювання стромальних клітин в остеогенні [35- 43].

Кадмієва інтоксикація супроводжується сильними болями у кістках, їх крихкістю та ламкістю внаслідок заміщення іонів цинку в металоферментах [31, 34].

При надмірному надходженні в організм стронцію (Sr^{90}) відбувається зміна механічних властивостей кісток внаслідок конкурентного співвідношення з іонами кальцію. При регенерації стронцій накопичується переважно в регенераті.

Підвищене споживання фтору супроводжується ламкістю кісток, уповільнюється процес репаративного остеогенезу, формуються несправжні суглоби [31, 44, 45, 46].

При проведенні багатьох експериментів *in vitro* вчені роблять висновок, що первинним пусковим механізмом біологічної дії проникливої радіації є руйнування металовмісних ферментів, які каталізують біологічне окиснення, внаслідок чого в опромінених тканинах настає незворотний стан гіпоксії. Звісно це призводить до уповільнення регенерації та збільшує кількість ускладнень [31, 47].

ВИСНОВКИ

Загоєння кістки пов'язано, у першу чергу, з діяльністю клітинних елементів, які мігрують у зону перелому, розмножуються, диференціюються і забезпечують утворення тканин регенерату. Клітини, які інтенсивно розмножуються, дуже чутливі до дії несприятливих чинників навколишнього середовища, що, у свою чергу, негативно відображається на репаративному процесі. Тому вивчення перетворень, які відбуваються під дією несприятливих чинників навколишнього середовища, і запровадження засобів лікування цих змін є найбільш актуальними в наш час.

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF ECOMORPHOLOGY OF REPARATIVE OSTEOGENESIS

*J. Guminsky, O. Korenkov**

Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov

**Sumy State University*

The article contains the results of the analysis of modern literary sources concerning ecomorphology of reparative osteogenesis. The research of the changes, that takes place under unfavorable environmental conditions and introducing of treatment methods of these changes are most actual nowadays.

Keywords: reparative osteogenesis, cells, xenobiotic.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дулаев А.К. Закрытые повреждения позвоночника грудной и поясничной локализации / А.К. Дулаев, В.М. Шаповалов, Б.В. Гайдар – Санкт-Петербург: Морсар А.В., 2000. – 240 с.
2. Ахо А.Я. Электронно-микроскопическое и гистологическое изучение заживления переломов у молодых и старых крыс. Механизмы регенерации костной ткани / А.Я. Ахо – М. : Медицина, 1992. – 85 с.
3. Зайченко И.Л. Элементы к построению управлением регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей / И.Л. Зайченко - Львов: Изд-во. Львовск. науч. - мед. общ-ва ортопедов и травматологов, 1958. – 250 с.
4. Корж А.А. Репаративная регенерация кости / А.А. Корж, А.М. Белоус, Е.Я. Панков. – Москва: Медицина, 1972. – 232 с.
5. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации/ Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. - № 1. – С. 76 - 84.
6. Русаков А.В. Введение в физиологию и патологию костной ткани / А.В. Русаков – М. - Медгиз, 1960. – 532 с. – (Многотомное руководство по патологической анатомии ; Т. 5).
7. Frost Н.М. The biology of fracture healing / Н.М. Frost // Clin. Orthop. And Rel. Res. – 1989. - № 248. - P. 285 - 309.
8. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия : учебник [для студ. мед. вузов] / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – Москва : Медицина, 2001. – 526, [1] с.
9. Сидоркина А.Н. Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений / А.Н. Сидоркина, В.Г. Сидоркин. – Н. Новгород : ННИИТО, 2007. – 120 с.

10. Дедух Н.В. Экспериментально-теоретические аспекты регенерации кости // Актуальні питання сучасної ортопедії та травматології : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Київ, 2004. – С. 258 - 263.
11. Попков А.В. Регенерация тканей при удлинении конечностей: Руководство для врачей / А.В. Попков, А.В. Осипенко. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – 240 с.
12. Цыган Е.Н. Морфофункциональные основы остеопороза. Издание второе дополненное / Е.Н. Цыган, Р.В. Деев. – СПб. : Военно – медицинская академия, 2007. – 120 с.
13. Морфофункциональная организация реактивности и регенерация костной ткани / [В.Г. Гололобов, А.К. Дулаев, Р.В. Деев, Е.Н. Цыган]. - СПб. : Военно – медицинская академия, 2006. – 47с.
14. Цыган Е.Н. Морфофункциональные основы остеопороза / Е.Н. Цыган, Р.В. Деев. – СПб. : Военно – медицинская академия, 2005. – 116 с.
15. Чертков И.Л. Дифференцировочный потенциал стволовых клеток / И.Л. Чертков, Н.И. Дризе // Вестник РАМН. – 2005. - № 10. – С. 37 – 44.
16. Регенерация костей черепа при чрескостном остеосинтезе [В.И. Шевцов, А.Н. Дьячков, А.М. Чиркова, Ю.М. Ирьянов]. – М., 2005. – 167 с.
17. Walsh C.A. Cytokine expression by cultured osteoblast from patients with osteoporotic fractures / C.A. Walsh, M.A. Birch, W.D. Fraser // Int. J. Exp. Pathol. – 2000. – Vol. 81, № 2. – P. 159 - 163.
18. Дедух Н.В. Скелетные ткани / Н.В. Дедух, Е.Я. Панков // Руководство по гистологии. - 2001. – Т. 1. - С. 284 - 327.
19. Гололобов В.Г. Скелетные ткани. Посттравматическая регенерация / В.Г. Гололобов // Руководство по гистологии. - 2001. - Т. 1. – С. 328 - 334.
20. Кветной И.М. Пептидные биорегуляторы ингибируют апоптоз / И.М. Кветной, В.Х. Хавинсон // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.– 2000. – Т. 130, № 12. – С. 657-659.
21. Потапнев М.В. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.В. Потапнев // Иммунология. – 2002. - № 4. – С. 237 – 242.
22. Самуилов В.Д. Программируемая клеточная смерть / В.Д. Самуилов, А.В. Олескин, Е.М. Лагунова // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 8. – С. 1029 – 1046.
23. Шрейнер А.А. Количественная оценка регенерата в сегментарных дефектах диафиза длинных костей / А.А. Шрейнер, И.В. Ручкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2002. - № 4. – С. 35 - 37.
24. Аврунин А.С. Гипотеза о роли клеток остеогенного ряда в формировании стабильной морфологической структуры минералов костного матрикса / А.С. Аврунин, Н.В. Корнилов, Ю.Б. Марин // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 6. – С. 74 - 77.
25. Корж А.А. Системообразующая роль механических факторов в процессах остеогенеза. Квантово-биологическая теория / А.А. Корж, Э.В. Чертенкова, А.А. Тяжелов. Монография. – Харьков : Факт, 2003. – 234 с.
26. Родан Г.А. Костные клетки / Г.А. Родан, С.Б. Родан // Остеопороз. - 2000. – С. 15 - 84.
27. Cilia-like structures and polycystin-1 in osteoblasts / osteocytes and associated abnormalities in skeletogenesis and Runx2 expression / Z. Xiao, S. Zhang, J. Mahlios [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281. – P. 30884-30895.
28. Primary cilia: mechanosensory organelles in bone cells / A.M.D. Malone, C.T. Anderson, S. Temiyasathit [et al.] // J. Bone Min. Res. – 2006. – Vol. 21. – P. 39-40.
29. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина. – Москва, 1998. – 120 с.
30. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С.]. – М. : Медицина, 1991. – 456 с.
31. Рустембекова С.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска: [для практикующих врачей] / С.А. Рустембекова, Т.А. Барабошкина. - Москва: Логос, 2006. – 112 с.
32. Мудрый И.В. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм / И.В. Мудрый, Т.К. Короленко // Врачебное дело. – 2002. - № 5-6. - С. 6-9.
33. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Руководство / В.В. Некачалов – СПб.: Сотис, 2000. – 288 с.
34. Плетенёва Т.В. Токсикологическая химия. – 2-е изд., испр. / Т.В. Плетенёва - М. : ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 512 с.
35. Белоцерковский В.П. Химический состав скелета и некоторые аспекты морфогенеза костных клеток при свинцовой интоксикации и ее антиоксидантной коррекции / В.П. Белоцерковский, В.С. Пикалюк, А.С. Шумский // Таврический медико-биологический вестник . – 2002. - Т. 5, № 3. – С. 66 - 69.
36. Пикалюк В.С. Оценка пролиферативных свойств остеогенных клеток при интоксикации организма солями свинца / В.С. Пикалюк, В.П. Белоцерковский, Т.Я. Довгалюк // Вісник проблем біології і медицини. – 2003. - № 2. – С. 74 - 76.
37. Секреты токсикологии / [Луис Дж. Линг, Ричард Ф. Кларк, Тимоти Б. Эриксон, Джон Х. Трестрейл III]; перевод с англ. Н.И. Новикова. – М.; СПб.: ВИНОМ; Диалект, 2006. – 376 с.
38. Структурні та функціональні зміни в кістках скелета при дії на організм свинцевої інтоксикації / Т.Я. Довгалюк, В.С. Пикалюк, Н.В. Родіонова, Р.О. Кмітова // Український медичний альманах. – 2000. – Т.3, № 3. – С. 61-64.

39. Carmouche J.J. Lead exposure inhibits fracture healing and is associated with increased chondrogenesis, delay in cartilage mineralization, and a decrease in osteoprogenitor frequency / J.J. Carmouche, J.E. Puzas, X. Zhang // *Environmental Health Perspectives*. – 2005. – Vol. 113, № 6. – P. 749 - 755.
40. Colton C. Altered fracture repair in the absence of MMP9 / C. Colton, Z. Thompson, T. Miclau // *Development*. – 2003. – Vol. 130. – P. 4123 - 4133.
41. Gerstenfeld L. Impaired intramembranous bone formation during bone repair in the absence of tumor necrosis factor – alpha signaling / L. Gerstenfeld, T. Cho, T. Kon // *Cells Tissues Organs*. – 2001. – Vol. 169. – P. 285 - 294.
42. Zhang X. Cyclooxygenase – 2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair / X. Zhang, E. Schwarz, D. Young // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1405 - 1415.
43. Zuscik M. Lead alters parathyroid hormone-related peptide and transforming growth factor-beta 1 effects and AP-1 and NF-kappaB signaling in chondrocytes / M. Zuscik, D. Pateder, J. Puzas // *J. Orthop. Res.* – 2002. – Vol. 20. – P. 811 - 818.
44. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, О.А. Никольченко // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2006. – № 1. – С. 93-97.
45. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция / А.В. Скальный // *Микроэлементы в медицине*. – 2000. – № 1. – С. 2 - 8.
46. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М. : Оникс XXI век, Мир, 2004. – 216 с.
47. Сикора В.З. Ультраструктурные изменения репаративного остеогенеза длинных трубчатых костей под действием ионизирующей радиации в малых дозах / В.З. Сикора, В.И. Каваре, Г.Ф. Ткач // *Вісник Сумського державного університету*. – 2002. – № 8 (41). – С. 28-33.

Надійшла до редакції 20 січня 2009 р.