

І.Г. Літовка

## Корекція змін стану кісткової тканини при дефіциті навантаження

*Наведено аналіз сучасних медичних технологій корекції стану кісткової тканини при ситуаційній гіпокінезії, невагомості або дефіциті навантаження.*

*Ключові слова: кісткова тканина, гіпокінезія.*

Більшість змін стану кісткової тканини в умовах дефіциту функціонального навантаження (статичного, динамічного, сукупного) ініціює адекватну адаптаційну перебудову, яка реалізується остеоцитарним механізмом резорбції. Остеоцитарне ремоделювання домінує у тому разі, коли зміна умов існування (у тому числі нейрогуморального впливу і фізичних навантажень) не спричинює загибель остеоцита. А клітина, внаслідок зміни структури перилакунарного простору, максимально зменшує вплив цих факторів [1]. Тому профілактичні заходи слід спрямовувати на стабілізацію маси, щільності та структури просторово-часової організації метаболічних функцій активних елементів кісткової тканини (КТ).

Спроби застосування фармакологічних препаратів, що підвищують активність функціонування механізмів мінералізації КТ, якоюсь мірою досягають мети. Вони збільшують вміст кальцію, але супроводжуються відчутними змінами в структурі КТ. Результат, який досягається, більше нагадує кальциноз (аналог процесу кальцифікації фіброзно-хрящової мозолі під час репаративного остеогенезу), ніж фізіологічну мінералізацію. До таких регуляторів відносять естрогени [31, 47, 72], кальцитонін [48, 50, 67], бісфосфонати [33, 70] і препарати вітаміну D [30, 35, 61, 64].

© І.Г. Літовка

Існує декілька фармакопейних препаратів, здатних зменшити втрату кісткової маси, головним чином, внаслідок пригнічення резорбції. Це переважно кальцій у вигляді органічних сполук і харчових добавок, а також харчові продукти, які збагачені кальцієм [34, 51, 59]. Вони мають, головним чином, запобіжне значення і здатні загальмувати розвиток остеопенії у постменопаузальному періоді, старечому віці [10, 18, 27, 57].

Не все зрозуміло у механізмах впливу цих препаратів на ремоделювання КТ у цілому, особливо – у взаємодії процесів формування і руйнування [35]. Короткочасний прийом бісфосфонатів недостатньо ефективний, а тривале (постійне) їх використання може викликати порушення мінералізації щойно утвореної кістки та погіршення її якості. Також спостерігаються ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ерозивно-виразковий езофагіт, загострення гастриту чи виразкової хвороби) [36]. Причиною негативного впливу бісфосфонатів деякі автори вважають роз'єднання складових процесу ремоделювання: початкове пригнічення резорбтивної активності (зниження вмісту піридіноліну і N-телопептидів колагену) змінюється наступним тривалим гальмуванням процесів регенерації КТ [35].

Застосування збалансованого за якістю

і складом мінералів харчування, достатній вміст у харчовому раціоні  $\text{Ca}^{2+}$  і вітаміну  $\text{D}_3$ , ультрафіолетове опромінення (для активації синтезу ендogenous вітаміну  $\text{D}$ ) успішно застосовують для уповільнення втрат кісткової маси [32, 41, 75].

У дитячому віці особливо важливе значення має фізичне навантаження. Систематичне застосування комплексів фізичних вправ, спортивного фізичного навантаження у період росту організму підвищує сумарну масу кісткового мінералу в кістяку, збільшує розміри і мінеральну щільність кісток [45, 74]. Це чітко виявляється у дітей і підлітків, що займаються спортом [63, 75]. Таке прискорення остеогенезу пов'язують з біомеханічною активацією остеобластів і підвищенням інтенсивності процесів формування КТ [56]. Ефект більшою мірою проявляється у дітей раннього віку і залежить від індивідуальної швидкості процесів росту [37]. Є докази того, що маса тіла у дитинстві зумовлює кількість кісткової маси у зрілому віці [49, 55]. З початком періоду статевої зрілості та наближенні до піку кісткової маси темпи остеогенезу поступово зменшуються [44, 60].

Заняття різними видами спорту неоднаково впливають на стан скелету. Виявлено зоноспецифічну гіпертрофію кісток, яка залежить від спрямованості навантажень та їх сумарної потужності. У тенісистів – це кістки передпліччя, у бейсболістів – плеча, у футболістів – збільшується маса кісток нижніх кінцівок, особливо великого вертлюга [43, 60]. Щонайбільша гіпертрофія кісток скелета відбувається у професійних спортсменів [46, 58].

Дослідження впливу додаткового фізичного навантаження, які проведено на практично здорових дорослих і людях похилого віку не виявили залежності збільшення кісткової маси від фізичної активності. Швидше, навпаки, ефект додаткового приросту маси КТ був незначним або зовсім відсутнім [58, 68]. Спосте-

реження за 22 спортсменами-аматорами до і після інтенсивних силових тренувань протягом 9 тиж виявили сполучення інтенсивного фізичного навантаження зі значною активацією процесів резорбції КТ. При цьому зберігався високий рівень синтетичних процесів [26]. Навіть супрамаксимальне навантаження у професійних дорослих гімнастів по 30 год на тиждень протягом 6 міс призвело лише до тенденції збільшення мінеральної щільності поперекових хребців на 1% [65]. У дорослих найбільш вірогідним був ефект підвищення лише щільності КТ у хребті порівняно з іншими ділянками скелета [65].

На підставі наведених даних можна зробити висновок, що фізичне тренування у дорослих людей не викликає істотного підвищення загальної маси КТ та її щільності, а має лише локальний характер. Це може бути пов'язано з тим, що у осіб із повністю сформованим кістяком, низьким вмістом факторів росту в крові та віковими змінами гормонального фону фізичні навантаження не здатні істотно вплинути на баланс формування та руйнування. Лише тренування на ранніх стадіях онтогенезу здатне істотно розвинути опорно-рухову систему організму.

Разом з тим повсякденна медична практика і завдання авіаційної та космічної медицини потребують розробки технологій попередньої підготовки людини до наступних перевантажень. Це завдання набуло особливого значення з початком ери космічних польотів та перебування людини в стані невагомості. Відсутність звичайного гравітаційного навантаження залежно від тривалості перебування на орбіті, створює загрозливу ситуацію для багатьох фізіологічних процесів і систем [19, 26, 62].

За таких умов включається біологічний закон адаптивної редукції – орган, який не використовується, атрофується. Остеокласти елімінують непотрібні за цих умов остеони, звільняють зафіксований у КТ

кальцій. Надлишок кальцію надходить у кров, викликає збурення діяльності нейронів ЦНС, клітин міокарда, внутрішніх органів [25, 38]. Для попередження таких катастрофічних наслідків мікрогравітації розроблено спеціальні технічні та медико-біологічні заходи.

Один із них полягає у створенні штучної сили гравітації внаслідок обертання космічного корабля та виникнення відцентрових прискорень. Показано, що навіть часткової гравітації у межах 0,2-0,3G, достатньо для нормалізації основних фізіологічних процесів у організмі людини. Недоліком такого рішення є його значна вартість і необхідність додаткових витрат енергії. У сучасних умовах цей метод не використовується, хоча з біологічної точки зору, він найбільш доцільний.

Для створення аксіального навантаження на кістяк космонавта в умовах мікрогравітації, розроблено спеціальні тренувальні костюми. Вони щільно облягають тіло людини і, за рахунок вмонтованих еластичних елементів, стискають кістяк за вектором плечі-стопи, імітуючи подібність сил гравітації. Виконання фізичних вправ у такому костюмі на орбіті в умовах мікрогравітації, створює наближені до земних відчуття навантаження та потребують затрат м'язової енергії, тобто до певної міри компенсують відсутність земної гравітації. Комплекс заходів профілактики включає раціональну дієту з високим вмістом органічного кальцію та біологічно активних речовин, періодичні опромінення для стимуляції ендогенного синтезу вітаміну D, фармакологічні засоби. Усе це дає змогу загальмувати темпи негативних змін. Проте, як свідчать результати медико-біологічних досліджень, повна стабілізація фізіологічного і біохімічного статусу КТ не досягається [14, 16]. Необхідні подальші пошуки біомедичних технологій, спроможних компенсувати дефіцит фізичного навантаження організму

в стані гіпокінезії, гіподинамії та мікрогравітації.

Найбільш перспективними, з цієї точки зору, вважаються методи адаптаційної медицини, пов'язані з використанням слабких стресогенних факторів і фази активації енергетичного метаболізму [21, 40]. Одним із можливих шляхів профілактики остеопенії бездіяльності може бути керована атмосфера у середовищі існування [2, 7, 11, 15, 17].

Відомо, що в умовах дозованого короткочасного зниження парціального тиску кисню ( $P_{O_2}$ ) у вдихуваному повітрі активуються резервні захисно-приспосувальні реакції, для здійснення яких у дорослому організмі завжди є готові, повністю сформовані генетичні, фізіологічні і біохімічні механізми [39, 42]. Вже у перших дослідженнях впливу гірського повітря на живі істоти було встановлено, що зниження  $P_{O_2}$  у вдихуваному повітрі стимулює активність кісткового мозку та його проліферативні властивості. У результаті такої стимуляції в крові збільшується кількість еритроцитів, підвищується концентрація гемоглобіну, у більшій кількості з'являються ретикулоцити та тромбоцити [6, 11].

У дослідженнях на культурах рослинних клітин було показано, що знижений рівень  $P_{O_2}$  активує циклозис [20], збільшує швидкість проліферації остеогенних клітин-попередників кісткового мозку людини [4, 5]. Встановлено, що знижений рівень  $P_{O_2}$  збільшує швидкість проліферації та диференціації клітин.

Не виключено, що природа спеціально створює низький рівень напруження кисню у плацентарній крові для забезпечення максимального темпу розвитку клітин ембріона, підтримуючи рівень  $P_{O_2}$  його артеріальної крові вдвічі нижчим, ніж крові матері. З усіх періодів онтогенезу лише ембріональний період (перший триместр вагітності) характеризується максимальним приростом маси тіла, яка збільшується

у 380–400 разів. Маса тіла немовляти за більш пізній період – перші 3 міс після народження, коли воно вже дихає атмосферним повітрям, зростає всього у 1,5–2 рази [3]. Усе це свідчить про достатньо потужні можливості кисню, як універсального акцептора електронів у ланцюгах енергетичного метаболізму, впливати на темпи регенерації.

Використання штучних газових сумішей (ШГС) зі зниженим  $P_{O_2}$  може бути одним із можливих шляхів компенсації негативного впливу гіпокінезії на КТ [7, 8, 22–24]. Однак дані про реальний вплив такої атмосфери на стан кісткового метаболізму неоднозначні [53]. Це пов'язано насамперед з неоднаковими умовами проведення експерименту: нормо- або гіпобарією, рівнем  $P_{O_2}$ , часовим режимом впливу, загальною тривалістю дії ШГС, співвідношенням періодів деоксигенації та реоксигенації, кількості циклів впливу тощо [2, 8, 9, 12, 29].

Відомо, що повноцінність репаративного відновлення кістки та кісткового мозку знаходиться у прямій залежності від ступеня оксигенації тканин. Різка нестача кисню – гостра патогенна гіпоксія – є найсуттєвішою причиною порушень морфогенезу кістки. Після будь-якої травми колонієутворювальні одиниці кісткового мозку починають проліферацію і диференціацію в умовах відносної гіпоксії, створеної порушенням цілості судинного русла.

Дослідження проведені на культурі клітин – остеоцитів показали, що темпи клітинного росту в умовах зниженого  $P_{O_2}$  істотно підвищуються. Проліферація остеогенних клітин склепіння черепа ембріонів щурів, інкубованих при 10 % кисню була вищою, ніж при 90 % кисню [53]. Хрящотворення, що простежено на періостальному експлантаті проксимальної ділянки великої гомілкової кістки двомісячних кролів у середовищах інкубації з різним вмістом кисню (від 1 до 90 %) було максимальним при 12–15 %  $O_2$  [66].

В експериментах *in vitro* клонування стромальних клітин кісткового мозку людини у трьох середовищах зі вмістом 5, 10, 21 % кисню показало, що максимальний приріст клітин відбувається при вмісті кисню 10 % [75]. Проліферація та диференціація клітин остеобластної лінії людини прискорювалася навіть в умовах гіпоксичного середовища з 5 % кисню [5]. Досліди, проведені над 7- та 13-добовими культурами клітин остеокластів довели, що помірний гіпоксія сприяє прогресивному збільшенню формування остеокластів і зон резорбції. Максимальні ефекти спостерігали в умовах 2 % вмісту кисню у ШГС. Суттєву активацію формування остеокластів спостерігали навіть у різко гіпоксичних (14–15 мм рт.ст.) умовах. У тридобових культурах клітин така ступінь гіпоксії не змінювала резорбтивної діяльності остеокластів, але знижувала час їх виживання. Автори дослідження припускають, що аналогічні процеси відбуваються і у цілісній кістці [42].

Показано, що переривчаста, поступово наростаюча гіпоксія, адекватна висоті 7000 м (8,5 %  $O_2$  або 64,6 мм рт.ст), підсилює ступінь кісткових змін при гіпокінезії. Повільна адаптація до висоти 5000 м (11,2 %  $O_2$  або 85 мм рт.ст.) з додаванням у газову суміш 3–5 %  $CO_2$  знижувала ступінь порушення обміну білків у мінералізованих тканинах за умов тривалого дефіциту рухової активності [13]. Відомо також, що додавання у газову суміш вуглекислого газу, як потужного вазодилатора, істотно підвищує капілярне кровопостачання та напруження кисню в тканинах.

Більшість сучасних фахівців поділяють класичну точку зору, викладену у всіх підручниках патофізіології. Вона полягає в тому, що гіпоксія – це основний патогенетичний чинник виникнення різноманітних пошкоджень рефлекторних і гуморальних механізмів регуляції, навіть некрозу клітин. Така уява, вірогідно виникла у зв'язку з

недостатньо чіткою визначеністю змісту терміну “гіпоксія”.

Слід відмітити, що стан гіпоксії за визначенням виникає при диханні газовою сумішшю з 14 % кисню в азоті. Якщо подається газова суміш із вмістом кисню 8 % – це також гіпоксія. Навіть при диханні газовою сумішшю з 5 % кисню в азоті також виникає стан гіпоксії. Проте у першому випадку організм людини і тварин спокійно переносить таке середовище навіть без зміни частоти пульсу і дихання. У другому випадку виникає інша ситуація – 8 % кисню викликає збільшення частоти і глибини дихання, а також хвилинного об'єму повітря і крові, з'являється суб'єктивне відчуття напруження механізмів адаптації. У третьому випадку лише одиниці добре тренованих спортсменів здатні короткий час зберігати свідомість при надходженні в організм 5 % кисню.

Можна зауважити також, що коли лікар для поліпшення стану здоров'я направляє людину на гірські курорти типу Кисловодська або Абустумані, він свідомо піддає пацієнта впливу розрідженого повітря зі зниженим  $PO_2$ . Саме таке повітря стимулює адаптаційні можливості організму і дає змогу поліпшувати стан здоров'я навіть у осіб із початковими формами розладів діяльності серцево-судинної системи.

Найбільшою популярністю у Європі користуються гірські курорти Швейцарії. Вони розташовані на висотах 1,5–1,8 тис.м над рівнем моря (Давос, Ароза), де навіть повністю здорова людина у перші дні відчуває нестачу кисню. За 3–4 дні це відчуття зникає, проте після повернення на рівень моря людина протягом року відчуває позитивні наслідки дихання гірським повітрям і тимчасової дозованої гіпоксії.

У сучасній літературі висловлено точку зору, що в терміні “гіпоксія” варто розрізняти чотири біологічно різних рівня. Перший – це індиферентна гіпоксія, яку здорова людина не помічає жодними

органами відчуття або власного стану. Індиферентний рівень гіпоксії містить від 20 до 16 % кисню, що еквівалентно  $PO_2$  близько 120 мм рт.ст. [15].

Подальше зниження вмісту і  $PO_2$  еквівалентне перебуванню на висотах 1,5–2,5 тис.м слід виділяти як саногенну зону гіпоксії. При мінімальному напруженні механізмів адаптації та збереженні функціональних резервів саногенна гіпоксія поліпшує фізіологічні функції організму та підвищує загальний рівень його здоров'я [7].

Ще більше зниження вмісту і  $PO_2$  створює умови патогенної зони, короткочасне перебування в якій, викликає задоволення тільки у гірських туристів та альпіністів на висотах від 4 до 7 тис.м над рівнем моря. Висоти понад 8–9 тис.м доступні лише виключно добре тренованим альпіністам при обмеженому часі перебування. Це – абіотична зона гіпоксії, постійне перебування в якій не сумісне з повноцінним життям та розмноженням живих організмів [7]. Вищенаведені міркування та дані літератури дають підстави вважати, що правильний вибір саногенної зони гіпоксії може бути одним із факторів підвищення функціональної активності клітин та загального стану кісткової системи при дефіциті навантаження.

Наведені вище дані дають змогу зробити висновок, що дозоване зменшення  $PO_2$  у вдихуваному повітрі може активувати потенціальні можливості регенерації тих елементів кісткової тканини, які відповідають за процеси ремоделювання. При цьому важливо зберегти збалансованість функціональної активності остеобластів та остеокластів, не порушуючи фізіологічної рівноваги процесів остеодеструкції та остеогенезу. За даними експериментів і клінічних спостережень дозоване зниження  $PO_2$  може бути одним із засобів комплексного попередження деструкції кісткової тканини в несприятливих умовах при ситуаційній гіпокінезії, невагомості або дефіциті навантаження.

**И.Г. Литовка**

## **КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ НАГРУЗКИ**

В обзоре представлен анализ современных медицинских технологий коррекции состояния костной ткани при ситуационной гипокинезии, невесомости или дефиците нагрузки.

Ключевые слова: костная ткань, гипокинезия.

**I.G. Litovka**

## **CORRECTION OF CHANGES OF THE STATE BONE TISSUE AT THE DEFICIT OF LOADING**

In a review the analysis of modern medical technologies of correction of the state of bone tissue is presented at situational hypokinesia, weightlessness or deficit of loading.

Keywords: bone tissue, hypokinesia.

*O.O. Bogomolets Institute of physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. – СПб: Изд-во «Ольга», 1998. – 68 с.
2. Агаджанян Н.А., Полуниин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. – Астрахань-М.: Изд-во Астрахан. гос. мед. академии, 2001. – 340 с.
3. Андреева Л.И., Иванова Л.И., Титова М.В., Петрова В.С. Биохимические механизмы апоптоза. – В кн.: Программированная клеточная гибель. – СПб., 1996. – С.51–71.
4. Астахова В.С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека. – К.: Феникс, 2000. – 176 с.
5. Астахова В.С., Березовский В.Я., Панченко Л.М., Хасабова І.А. Клонування стромальних клітин попередників кісткової мозку людини в умовах пониженого парціального тиску кисню // Фізіол. журн. – 2001. – 47, №1 (ч. 2). – С.40–44.
6. Барбашова З.И. К вопросу о классификации реакций организма на действие экстремальных факторов среды. – В кн.: Материалы симпозиума “Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипертермии, гипоксии и гиподинамии”. – М., 1975. – С. 9–11.
7. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. К.: Изд-во Академии Проблем гипоксии, 2000. – 76 с.
8. Березовский В.Я., Литовка І.Г., Чака О.Г. Вплив

- дозованої гіпоксії на розвиток ситуаційної остеопенії // Фізіол. журн. – 2000. – 46, №1. – С.10–16.
9. Березовський В.Я., Литовка І.Г., Костюченко О.С. Фізіологічна регенерація кісткової тканини за умов дозованої нормобаричної гіпоксії // Там само. – 2007. – 53, №6. – С.40–45.
  10. Борткевич О.П., Григор'єва Н.В., Шуба Н.М. та ін. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді // Укр. ревматол. журн. – 2009. – 3, №37. – С.1–16.
  11. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1967. – 367 с.
  12. Волков Н.И., Бровко А.П., Фефилатьев Л.П., Бугаев С.П. Физиологические эффекты прерывистой гипоксии // Клини. гипоксия. – 1997. – 75, №4. – С.60–61.
  13. Воложин А.И. Механизмы остеодистрофии при невесомости // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1984. – №1. – С.19–27.
  14. Газенко О.Г., Мясников В.И., Березина Г.А. Некоторые вопросы оптимизации среды обитания // Пробл. косм. биологии. – 1977. – 34. – С.9–38.
  15. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общей редакцией Ю.Я Шевченко. – СПб: ООО «Элби-СПб», 2000. – 384 с.
  16. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П. Минеральный обмен у человека в условиях измененной гравитации // Пробл. косм. биологии. – М.: Наука, 1994. – 74. – 214 с.
  17. Денисов-Никольский Ю.И., Жилкин Б.А., Докторов А.А., Матвейчук И.В. Ультраструктурная организация минерального компонента пластинчатой костной ткани у людей зрелого и старческого возраста // Морфология. – 2002. – 122, №5. – С. 79–83.
  18. Зацепин С.Т. Костная патология у взрослых: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 640 с.
  19. Иванова С.М. Система крови в условиях космических полетов и после их завершения // Орбитальная станция «Мир». – М., 2002. – 2. – С. 159–160.
  20. Камия Н. Движение протоплазмы. (Пер. с англ.). – М.: Иностранная лит-ра, 1962. – 306 с.
  21. Крылов В.Н., Корягин А.С., Ястребова А.А., Корнаузов А.А. Влияние миллиметровых волн на устойчивость мембран эритроцитов, перекисное окисление липидов и активность ферментов крови // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2000. – №2 (18). – С.8–10.
  22. Литовка И.Г. Дозированная гипоксия как фактор коррекции остеопении бездействия // Косм. наука і технологія. – 2002. – 8, №4. – С.81–85.
  23. Литовка І.Г. Ремоделювання кісткової тканини у низько- і високоактивних шурів в умовах 45-добової гіпокінезії та впливу дозованої кисневої деривації // Там само. – 2003. – 9, №1. – С.92–95.
  24. Литовка І.Г. Аліментарна та киснева депривація як

- модулятор темпів фізіологічного ремоделювання кісткової тканини у молодих шурів // *Фізіол. журн.* – 2008. – **54**, №1. – С.85–93.
25. Маркин А.А., Попова И.А., Ветрова Е.Г., Журавлева О.А. Перекисное окисление липидов и активность диагностически значимых ферментов у космонавтов после полетов различной продолжительности // *Авиакосм. и экол. медицина.* – 1997. – **31**, №3. – С. 14–18.
  26. Маркин А.А., Журавлева О.А., Морук Б.В., Вострикова Л.В. и др. Особенности обмена веществ у космонавтов после длительных полетов на международной космической станции // *Там само.* – 2005. – **39**, №4. – С.36–41.
  27. Оганов В.С. Гипокинезия – фактор риска остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* – 1998. – №1. – С.13–17.
  28. Оганов В.С., Виноградова О.Л., Дудов Н.С., Баранов В.С. Анализ ассоциации костной массы у спортсменов с биохимическими и молекулярно-генетическими маркерами ремоделирования костной ткани // *Физиология человека.* – 2008. – **34**, №2. – С.56–65.
  29. Платонов В.Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте. – К.: Олимп. лит-ра, 1997. – 583 с.
  30. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Застосування препаратів кальцію та вітаміну D у профілактиці та лікуванні остеопорозу // *Укр. ревматол. журн.* – 2001. – **3**, № 4. – С. 33–38.
  31. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза та остеопороз. – К., 2002. – 356 с.
  32. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Питание и остеопороз // *Женское здоровье.* – 2000. – № 3. – С. 36–39.
  33. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Дзерович Н.І. та ін. Оцінка ефективності та безпечності алендронові кислоти (остемакс) у лікуванні первинного та вторинного остеопорозу // *Укр. ревматол. журн.* – 2009. – **3**, № 37. – С. 71–79.
  34. Реджинстер Дж.-В., Ричи Ф., Шахт Е. Влияние альфакальцидола на прочность костной ткани, мышечную силу и риск падений и переломов // *Міжнар. ендокринол. журн.* – 2009. – **5**, № 23. – С.65–76.
  35. Риггз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. - М.-С.-Пб.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», Невский диалект», 2000. – 560 с.
  36. Рожинская Л.Я. Лечение и профилактика первичного остеопороза // *Леч. врач.* – 2009. – № 10. – С.12–17.
  37. Тыргова Д.А., Эрман М.В., Тыргова Л.В., Ивашикина Т.М. Остеопороз в детском и подростковом возрасте: Состояние проблемы. Сообщение 1 // *Вестник Санкт-Петербур. ун-та.* – 2009. – Сер.11, вып.2. – С.164–177.
  38. Ушаков А.С., Попова И.А., Голланд-Рувинова Л.Г. Биохимическая характеристика нейроэндокринных реакций и обмена веществ. – В кн.: Результаты медицинских исследований, выполненных на орбитальном научно-исследовательском комплексе «Салют-6-Союз». – М., 1986. – С. 348–363.
  39. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер с нем. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
  40. Хабарова Н.А. НВЧ-випромінювання у комплексному лікуванні хворих на хронічні запальні процеси // *Мед. реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* – 1997. – № 2. – С.22–25.
  41. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year follow up // *J. Rheumatol.* – 1996. – **23**, № 6. – P.995–1000.
  42. Arnett J.R., Gibbons D.C., Utting J.C., Orriss I. R. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption // *J. Cell Physiol.* – 2003. – **196**, № 1. – P.2–8.
  43. Bailey D.A., Faulkner R.A., Kimber K. Altered loading patterns and femoral bone mineral density in children with unilateral Legg – Calve Perthes disease // *Med. Sci. Sports Exer.* – 1997. – **29**, № 11. – P.1395–1399.
  44. Blimkie C.J., Rice S., Webber C.E. Effects of resistance training on bone mineral content and density in adolescents females // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1996. – **74**, № 9. – P.1028–1033.
  45. Boot A.M., de Ridder M.A.J., Pols K.A.P. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity/ // *J. Clin.Endocrinol.Metab.* – 1997. – **82**, № 1. – P.57–62.
  46. Cassell C., Benedict M., Specker B. Bone mineral density in elite 7- to 9-yr old female gymnasts and swimmers // *Med.Sci.Sports Exerc.* – 1996. – **28**, № 10. – P.1243–1246.
  47. Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized // *JAMA.* – 2003. – **290**, № 13. – P.1729–1738.
  48. Chesnut C.N.III., Silverman S., Adriano K. et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. PROOF Study Group // *Amer. J. Med.* – 2000. – **109**, № 4. – P. 267–276.
  49. Cooper C., Fall C., Egger P. Growth in infancy and bone mass in later life // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – **56**, № 1. – P.17–24.
  50. Cranney A., Tugwell P., Zyatuk N. et al. Meta-analysis of calcitonin for treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocrinol. Rev.* – 2002. – **23**, № 4. – P.540–551.
  51. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – **337**, № 10. – P. 670–676.

52. Delmas P.D. Treatment of postmenopausal osteoporosis // *Lancet*. – 2002. – **359**, № 9322. – P. 2018–2026.
53. Dodd J.S., Raleigh J.A., Gross T.S. Osteocyte hypoxia: a novel mechanotransduction pathway // *Amer. O. Physiol.* – 1999. – **277**, № 3 (pt.1). – P.958–602.
54. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stahelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min // *Osteoporos Int.* – 2005. – **16**, № 2. – P.198–203.
55. Duppe H., Cooper C., Gardsell P., Johnell O. The relationship between childhood growth, bone mass, and muscle strength in male and female adolescents // *Calcif. Tissue Int.* – 1997. – **60**, № 3. – P.405
56. Eliakim A., Raisz L.G., Brasel J.A., Cooper D.M. Evidence of increased bone formation following a brief endurance – type training intervention in adolescents males // *J.Bone Miner. Res.* – 1997. – **12**, № 10. – P.1708–1713.
57. Engel J., Taylor W., Paulsson M. Calcium binding domains and calcium – induced conformational transition of SPARK (BM 40) osteonectin, an extracellular glycoproteins expressed in mineralized tissues//*Biochemistry.* – 1987. – **26**, № 22. – P.6958–6965.
58. Etherington J., Harris P.A., Nandra D. The effect of weight-bearing exercise on bone mineral density: a study of female ex-elite athletes and the general population // *J.Bone Miner. Res.* – 1996. – **11**, № 9. – P.1333–1338.
59. Gu Y.Z., Hogenesch J.B., Bradfield C.A. The PAS superfamily: sensors of environmental and developmental signals // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2000. – **40**, № 3. – P. 519–561.
60. Haapasalo H., Sievanen H., Kannus P. Dimensions and estimated mechanical characteristics of the human after long-term tennis loading // *J.Bone Miner. Res.* – 1996. – **11**, № 6. – P.864–872.
61. Lau K.H.W., Baylink D.J. Vitamin D therapy of osteoporosis: plain vitamin D therapy versus active vitamin D analog (D-hormone) therapy // *Calcif. Tissue Int.* – 1999. – **65**, № 4. – P.295–306.
62. Markin A., Strogonova L., Balashov O., Polyakov V. The dynamics of blood biochemical parameters in cosmonauts during long-term space flights // *Acta Astronaut.* – 1998. – **42**, № 1–2. – P.247–253.
63. Nichols D.L., Sanborn C.F., Bonnick S.L. The effects of gymnastics training on bone mineral density // *Med.Sci.Sports Exerc.* – 1994. – **26**, № 10. – P.1220–1225.
64. Nordin B.E.C., Need A.G., Morris H.A., Horowitz M. The special role of “hormonal” forms of vitamin D in the treatment of osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* – 1999. – **65**, № 4. – P.307–310.
65. O’Driscoll S.W., Fitzsimmons J.S., Commisso C.N. Role of oxygen tension during cartilage formation by periosteum // *J. Orthopaedic Research.* – 1997. – **15**, № 2. – P. 682–687.
66. Patridge N.C., Jeffrey J., Ehlich L.S. Hormone regulating of production collagenase and collagenase inhibitor activity by rat osteogenic sarcoma cells // *Endocrinology.* – 1987. – **120**, № 5. – P.1956–1962.
67. Reginster J.Y. Effect of calcitonin on bone mass and fracture rates // *Amer. J. Med.* – 1991. – **91**, Suppl.5 (B). – P.19S–22S.
68. Shapiro J.R., Schneider V. Countermeasure development: future research targets // *J. Gravit. Physiol.* – 2000. – **7**, № 2. – P.1–4.
69. Shiraishi A., Takeda S., Masaki T. et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct action from estrogen // *J. Bone Mineral Reserch.* – 2000. – **15**, № 4. – P.770–779.
70. Stevenson M., Lloyd Jones M., De Nigris N. et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, residronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis // *Health Technol.Assess.* – 2005. – **9**, №22. – P.– 160.
71. Tang B., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in older people: a meta-analysis // *Lancet.* – 2007. – **370**, № 9588. – P.657–666.
72. Torgerson D.J., Bell-Syer S.E. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a metaanalysis of randomized trials // *JAMA.* – 2001. – **285**, № 22. – P.2891–2897.
73. Tuncay O. C., Ho D., Barker M.K. Oxygen tension regulates osteoblast function // *Amer. J. Orthohod. Dentofascial Orthop.* – 1994. – **105**, №5. – P. 457–463.
74. Uusi-Rasi K., Haapasalo H., Kannus P. et al. Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1997. – **51**, № 1. – P.54–59.
75. Vuori I. Peak bone mass and physical activity: a short review // *Nutr.Rev.* – 1996. – **54**, №4 (Pt.2). – P.811–814.