

І.Г. Літовка

## Аліментарна та киснева депривація як модулятори темпів фізіологічного ремоделювання кісткової тканини у молодих щурів

*Изучено раздельное влияние 28-суточной дозированной алиментарной и кислородной депривации на процессы физиологического ремоделирования костной ткани у 3 месячных самцов крыс (n = 30) линии Вистар. Исследовано три группы животных: I группа – контроль, II – режим ограничения калорийности пищи на 40 % относительно полноценного рациона, III – ограничение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (подача искусственной газовой смеси с 13%-м содержанием O<sub>2</sub> в азоте в прерывистом режиме 10/10 мин на протяжении 4 ч в дневное время). Показано достоверное повышение концентрации мелатонина и гликозаминогликанов сыворотки крови относительно контроля у крыс II и III группы, а также активности щелочной фосфатазы в костной ткани и сыворотке крови в 1,2 и 1,4 раза соответственно при алиментарной депривации и в костной ткани животных III группы. Выявлено повышение активности кислой фосфатазы в сыворотке крови крыс после кислородной депривации. Экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста-I у животных обеих исследуемых групп практически не изменялась. Сделан вывод о том, что как алиментарная, так и кислородная депривация изменяют биохимические маркеры физиологического ремоделирования костной ткани молодых крыс.*

### ВСТУП

На процеси фізіологічного ремоделювання кісткової тканини впливають численні фактори, серед яких особливо важлива генетична програма, що реалізується протягом онтогенезу, ступінь механічного навантаження, гормональний статус і особливості харчування [13, 22, 23]. Усі ці фактори та їх відносний внесок вивчались в експериментах на дорослих тваринах і в спостереженнях переважно за дорослими людьми. Менше відомо про вплив харчового раціону з обмеженою калорійністю або про обмеження надходження кисню у періоді раннього онтогенезу [12].

Зменшення калорійності раціону харчування – відомий спосіб зниження інтенсивності енергетичного метаболізму і продовження тривалості життя [11, 25]. Це під-

тверджено експериментальними дослідженнями на тваринах, яким обмежували харчовий раціон на 30–40 %. Існує гіпотеза, що обмеження енергетичної цінності раціону та маси їжі зменшує інтенсивність вільнорадикального окиснення, ініціює адаптивну перебудову біохімічних і фізіологічних процесів, що підтримують його життєздатність на всіх етапах розвитку [18, 30]. Відомо також, що помірне зниження надходження кисню до тканин здійснює аналогічний вплив, який викликає скомпенсовану ступінь гіпоксії [5, 6, 8]. Як показали дослідження Бреслава [4], кисневі рецептори організму людини не реагують на зниження вмісту кисню у вдихуваному повітрі при переході від 21 до 15 % кисню в азоті, тобто до рівня парціального тиску кисню 114 мм рт.ст. Щури, як тварини високорезистентні до гіпоксії, повинні

© І.Г. Літовка

безболісно витримувати і більш низький парціальний тиск кисню у газових сумішах.

Одним з провідних чинників розвитку організму є дія соматотропного гормону, і не виключено, що в ранньому онтогенезі він реалізує значну частину адаптивних реакцій організму. У наших попередніх дослідженнях відзначено тенденцію до підвищення концентрації соматотропного гормону в сироватці крові 6- і 9-місячних щурів при диханні штучною газовою сумішшю зі зниженим  $P_{O_2}$  в режимі 10/10 хв протягом 4 год на добу [3]. Не виключено, що як при аліментарній, так і при помірній кисневій депривації відбувається типова стрес-реакція з активацією секреції гормонів або факторів росту, що відповідають за фізіологічне ремоделювання кісткової тканини у молодому віці.

Метою цієї роботи було дослідження ефектів аліментарної та кисневої депривації на гормональний статус і початкові стадії функціональних змін кісткової тканини у молодих щурів.

## МЕТОДИКА

Досліди виконано у весняний період на 30 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс. Контрольна група (I) щурів перебувала за стандартних умов віварію. Для II групи щурів було застосовано режим обмеження калорійності кормів на 40 % відносно повноцінного раціону (20 г корму на добу) для тварин цієї вікової групи. Тобто, вміст всіх інгредієнтів, що входили до раціону, було знижено на 40 %, у тому числі необхідних для побудови скелета мінеральних компонентів. Тварини цієї групи мали вільний доступ до води. Щурам III групи подавали штучну газову суміш зі зниженим парціальним тиском кисню (100 мм рт.ст.  $\pm$  10 мм рт. ст.) по 4 год на добу (з 13.00 – 17.00 год.) у переривчастому режимі 10/10 (10 хв штучна газова суміш з наступним періодом дихання атмосферним повітрям протягом 10 хв). У наших попередніх

роботах ми досліджували різні інтервали та інші співвідношення періодів деоксигенації і реоксигенації [2, 3, 9, 10, 16], що дало нам можливість у цьому експерименті сконцентруватися на даному режимі. За одну добу загальна тривалість гіпоксичного впливу становила 120 хв і складалася з 12 циклів деоксигенації-реоксигенації. За 28 днів 3360 хв і 84 цикли відповідно. Тварини цієї групи мали вільний доступ до корму та води. Досліди проводили з виконанням міжнародних вимог про гуманне ставлення до тварин.

У групах досліджуваних щурів щотижня натщесерце реєстрували масу тіла кожної особини. Загальний стан тварин та інтенсивність метаболізму кісткової тканини контролювали за допомогою фізіологічних, біохімічних і біофізичних методів дослідження.

Матеріалом для досліджень були свіжовидалені стегнові кістки щурів, печінка та сироватка крові, які одержували від декапітованих під рауш-наркозом тварин. Біохімічні показники фізіологічної регенерації кісткової тканини визначали за допомогою спектрофотометричних, імуноферментних методів і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). У сироватці крові визначали концентрацію мелатоніну за стандартними наборами реактивів (реактиви фірми «Buhlmann», Швейцарія), у кістковій тканині та сироватці крові – показники формування кісткової тканини: активність лужної фосфатази (ЛФ; КФ 3.1.3.1, реактиви фірми «Лахема», Чехія) та її кістковий ізофермент, показники резорбції кісткової тканини: загальну каталітичну активність кислої фосфатази (КФ; КФ 3.1.3.2) та тартратрезистентну кислоту фосфатазу (ТРКФ; реактиви фірми «Лахема», Чехія), концентрацію глікозаміногліканів у сироватці крові за методом Кляцкіна [7].

Рівень експресії гену інсуліноподібного фактору росту-1 визначали у гомогенаті печінки. Для цього 20 мг печінки гомогенізували у 375 мл розчину «Рибозоль-А».

По закінченні процедури проби зберігали при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведення ПЛР.

За маркерний ген (внутрішнього контролю рівня експресії мРНК) приймали ген GAPDH (від англ. glyceraldehydephosphate dehydrogenase).

РНК виділяли за допомогою наборів «Рибозоль» («AmpliSens», Росія) за стандартною процедурою. Для видалення слідів геномної ДНК зразки обробляли 1 U RNase-free DNase («Sigma», США) при  $37^{\circ}\text{C}$  30 хв згідно з інструкцією до набору.

Реакцію оберненої транскрипції проводили з використанням стандартних наборів «Реверта-L-100» («AmpliSens», Росія). В кожну пробу додавали по 0,5 мкл 3' та 5' генспецифічних праймерів. Послідовність олігонуклеотидних праймерів кДНК, які використовували для RT-PCR мРНК ІФР-1 та GAPDH, була такою:

GAPDH 5'-ATCTTTGTGATGGGTGTGAA-3'  
5'-TGGGAGTTGCTGTTGAAGTC-3'  
ІФР-1 5'-TGGACGCTCTTCA GTTCGTG-3"  
5'-CTGCACTTCCCTACTTGTG-3"

Реакційну суміш інкубували при  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв.

ПЛР проводили після реакції оберненої транскрипції. Кінцевий об'єм суміші для ампліфікації у кожному зразку становив 25 мкл. Склад ампліфікаційної суміші: по 0,5 мкл (1 мкг/мкл) кожного 3' та 5' генспецифічного праймера, 2 мкл dNTP (2 ммоль), 2 мкл DEPC-обробленої води, 10 мкл кДНК (зразок після виділення ДНК або проведення реакції оберненої транскрипції), 10 мкл верхньої суміші для ПЛР (з Taq-полімеразою, 3 ммоль  $\text{MgCl}_2$ ). (Реактиви фірми «AmpliSens», Росія).

Ампліфікацію проводили на термоциклері Corbett Research (Австралія). Використовували гарячий старт при  $95^{\circ}\text{C}$  протягом 5 хв, потім проводили цикли денатурації при  $94^{\circ}\text{C}$  – 10 с, від полу при  $61^{\circ}\text{C}$  – 10 с, подовження при  $72^{\circ}\text{C}$  – 10 с (25–30 повторів), кінцевий етап фази подовження при  $72^{\circ}\text{C}$  – 10 хв. Електрофорез готової

ПЛР суміші проводили в 1,5%-му агаровому гелі з використанням тріс-боратного буферу (рН 8,3), який містив 0,5 мкг/мл егідіуму броміду. Готовий гель візуалізували за допомогою ультрафіолетового транслюмінатора та фотографували. Розмір ПЛР-продукту контролювали за допомогою контрольних маркерів з відомою довжиною фрагментів ДНК.

Специфічність ампліфікованих фрагментів РНК у разі визначення рівня експресії генів контролювали за допомогою негативних контролів (ті самі зразки, оброблені РНКазою, але без проведення реакції оберненої транскрипції). Кількість ампліфікованої РНК визначали після сканування електрофореграм в ультрафіолетовому світлі (рис. 1).

Кількість специфічної РНК представляли як добуток площі смуги на інтенсивність її світіння за допомогою програми «BioTestColor». Рівень експресії гену розраховували як відношення кількості специфічної РНК до кількості маркерної GAPDH-РНК в тому самому зразку та представляли в умовних одиницях.

Цифрові результати обробляли з використанням пакету програмного забезпечення Magellan 3.0, програми Microsoft Excell 2003. Для визначення вірогідності відмінностей між двома вибірками використовували критерій t Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали проведені дослідження, маса тіла щурів контрольної групи збільшувалася

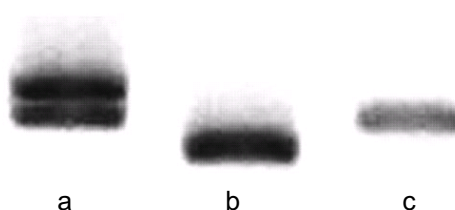


Рис. 1. Фрагмент типової електрофореграми: а – контрольні маркери, б – ІФР-1, с – GAPDH

протягом усього експерименту. Відносний приріст маси тіла тварин цієї групи за перший тиждень становив 10,7 %, за другий тиждень – збільшився вдвічі (23,1 %), за третій і четвертий тижні – 11,7 і 14,1 % відповідно. Загалом за 28 діб відносний приріст маси тіла становив 73,8 % відносно вихідних результатів (рис. 2). Маса тіла у молодих щурів II групи змінювалася дещо по-іншому: за перший тиждень вона знизилася на 3,2 % порівняно з вихідними значеннями, протягом наступних двох тижнів відносний приріст маси тіла становив 13,4 і 10 % відповідно. За четвертий тиждень експерименту цей показник був дещо нижчим і дорівнював 4,6 % (див. рис. 2).

Загалом у тварин II групи з аліментарною депривацією відносний приріст маси тіла був значно нижчим і становив 26,4 % порівняно з вихідними даними. Таким чином, найбільша втрата маси щурами цієї групи спостерігається у перший тиждень періоду обмеження харчування за калорійністю та масою. Потім поступово втрата маси припиняється та відзначається її повільне збільшення. Різниця між відносним приростом маси у контрольних 3-місячних щурів і тварин такого самого віку в умовах модельованої аліментарної депривації

становила 47 %, проте процес розвитку не припинявся, а лише обмежувався.

У щурів III групи, що дихали штучною газовою сумішшю, збільшення маси тіла відбувалося протягом усього експерименту. Через 28 діб приріст маси тіла цих тварин становив 81,6 % відносно вихідних даних. Тобто дозована гіпоксія у застосованому режимі у молодих тварин не обмежувала приріст маси тіла. Маса стегнових кісток тварин обох досліджуваних груп залишалася стабільною.

Досягнення максимальної фізіологічної маси кісток у молодому віці є дуже важливим, оскільки саме в цей період розвитку відбувається інтенсивна мінералізація кісткової тканини. Згідно з результатами більшості експериментів на тваринах [14] та спостережень за пацієнтами різного віку встановлено найвищу ступінь залежності стану маси тіла від повноцінності харчування у віці до року і в меншому ступені – протягом подальшого життя [1, 15]. Встановлено, що відхилення в регуляції кальцій-фосфорного метаболізму навіть в антенатальному періоді, є однією з найпоширеніших причин, що призводять до порушення структури кісткової системи дитини [1]. Надмірне надходження кальцію у дорос-

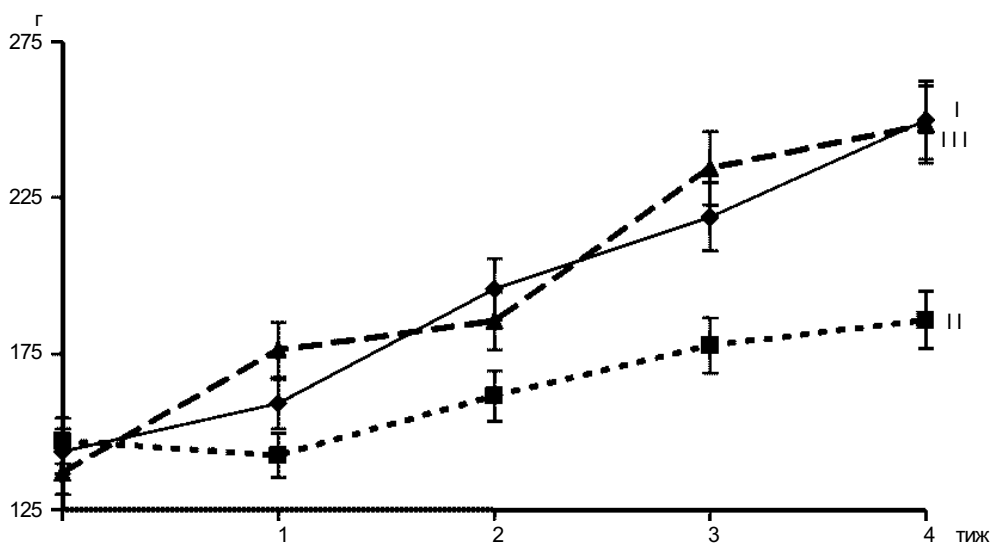


Рис. 2. Зміни маси тіла контрольних (I) і дослідних (II, III) щурів

лому віці не компенсує наслідків остеодefіцитних станів, зумовлених недостатнім надходженням його у дитинстві [29].

Значна кількість факторів харчування визначає, наскільки ефективно організм зможе сформувати кістяк і повноцінно реалізувати генетичну програму його побудови. Ці фактори містять у собі джерело енергетичних та пластичних речовин, білки, вуглеводи, ліпіди, вітаміни, мінеральні речовини. Дефіцит цих компонентів (а саме це ми змодельовали в експерименті), обмежує приріст маси тіла та пікову кісткову масу, яку б міг досягти молодий організм при повноцінному харчуванні.

Останнім часом значну увагу дослідників привертає роль мелатоніну в процесах росту та розвитку організму. Проведені нами дослідження показали, що після 28-добової аліментарної депривації у сироватці крові досліджуваних щурів II групи концентрація мелатоніну вірогідно збільшилась у 1,2 раза відносно контрольних значень (рис.3). Це свідчить, що аліментарна депривація супроводжується стрес-синдромом, який активує секрецію мелатоніну у молодих тварин і тим самим змінює швидкість процесів фізіологічного ремоделювання кісткової тканини.

Аналогічне підвищення концентрації мелатоніну ми відзначили у щурів, які дихали штучною газовою сумішшю зі зниженим  $PO_2$ , тобто знаходилися під впливом кисневої депривації.

Слід зазначити, що в усіх хребетних

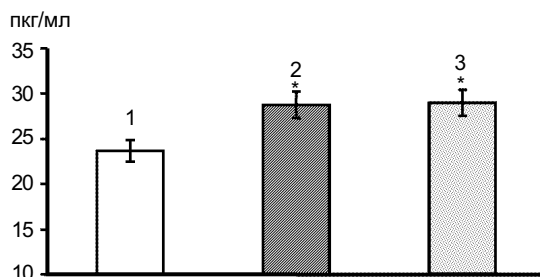


Рис. 3. Зміни вмісту мелатоніну у сироватці крові щурів: 1 – контроль, 2 – аліментарна депривація, 3 – киснева депривація. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем

мелатонін продукується шишкоподібною залозою. Його надходження у кров підпорядковано циркадному ритму та залежить від інтенсивності освітлення: темнота стимулює, а світло – пригнічує. Вміст мелатоніну за даними багатьох авторів [27] підвищується у період з 17.00 до 2.00. У наших експериментах щурам подавали штучну газову суміш зі зниженим  $PO_2$  з 13.00 до 17.00, тобто у той час, коли фізіологічна концентрація мелатоніну була мінімальною. Проте вона підвищувалася, незважаючи на денне освітлення. Одержані нами результати свідчать, що за допомогою як кисневої, так і аліментарної депривації можна модулювати варіації добового вмісту мелатоніну незалежно від циркадного ритму.

За даними [26], мелатонін так само як і гормон росту, зумовлює циркадні зміни метаболізму кісткової тканини. Він стимулює диференціювання та проліферацію остеобластів, інтенсифікує мінералізацію кісткового матриксу, активуючи секрецію соматотропного гормону росту та гальмує розвиток остеопенії. Островська і співавт. [28] показали наявність зворотної кореляції між добовою концентрацією мелатоніну і паратиреоїдного гормону та біохімічними маркерами остеогенезу, зокрема ЛФ та карбокситермінального пропептиду колагену I типу. Відзначено пряму кореляцію між вмістом мелатоніну та гормоном росту і інсуліноподібного фактору росту-1.

У наших дослідженнях не виявлено підвищення рівня експресії гена інсуліноподібного фактору росту-1 у гомогенаті печінки щурів II групи. При диханні штучною газовою сумішшю зі зниженим  $PO_2$  ми спостерігали лише тенденцію до підвищення цього показника відносно вихідних результатів. Фактори росту, до яких належить і інсуліноподібний фактор росту-1 є поліпептидами, що здійснюють різноспрямовані впливи на клітини-мішені, включаючи мітогенез, підвищують або знижують експресію генів, ступінь поляризації клітин та їх

секреторні можливості.

Згідно з соматомединою гіпотезою, гормон росту підвищує у печінці продукцію інсуліноподібного фактора росту-1, який стимулює проліферацію хрящових клітин у ростовій пластинці кісток [17, 20, 26]. У щурів з видаленим гіпофізом інсуліноподібний фактор росту-1 може сприяти росту кісток у довжину, але не так ефективно, як соматотропний гормон, до того ж для реалізації його дії необхідною умовою є наявність тиреоїдного гормону [21].

У культурі клітин інсуліноподібний фактор росту-1 здійснює м'який мітогенний ефект на остеобласти та стимулює продукцію колагену I типу [17, 22]. Разом з естрогенами він діє на скелет, оскільки його синтез у печінці та інших органах регулюється естрогенами. Можливо, інсуліноподібний фактор росту-1 стимулює диференціацію остеокластів і процеси резорбції кістки [19]. З віком цей показник знижується. Ці та подібні спостереження свідчать про те, що в молодому віці інсуліноподібний фактор росту-1 – активний чинник остеогенезу та ремоделювання кісткової тканини. Дані, отримані *in vitro* на культурах клітин людини та тварин свідчать про те, що інсуліноподібний фактор росту-1 активує фізіологічне ремоделювання кісткової тканини.

У проведених нами експериментах дозована аліментарна та киснева депривація не

підвищували вміст інсуліноподібного фактора росту-1. Можливо, це викликано тим, що дослідження проведено на молодих щурах, яким фізіологічно притаманна максимально висока концентрація цього чинника, а вміст естрогенів – низький.

Активність ЛФ у сироватці крові досліджуваних щурів при аліментарній депривації вірогідно підвищувалася на 20 %, а в кістковій тканині – на 40% порівняно з вихідними значеннями (рис. 4,а). При диханні штучною газовою сумішшю зі зниженим  $P_{O_2}$  у тварин III групи активність ЛФ підвищувалася на 70 % у кістковій тканині і не змінювалася у сироватці крові відносно контрольних значень. Тобто, киснева депривація більш активно стимулює процеси остеогенезу порівняно з обмеженням раціону.

Активність КФ у сироватці крові вірогідно підвищувалася лише у щурів III групи на 35 % (рис. 4,б). У кістковій тканині щурів обох досліджуваних груп цей показник не змінювався порівняно з контрольними значеннями. Активність ТРКФ також залишалася стабільною.

Співвідношення ЛФ/КФ, а також ЛФ/ТРКФ у сироватці крові контрольних молодих щурів становить 3,96 і 6,05 відповідно. При моделюванні аліментарної депривації цей показник змінювався – ЛФ/КФ становить 5,14, ЛФ/ТРКФ – 8,22. У молодих щурів з модельованою алімен-

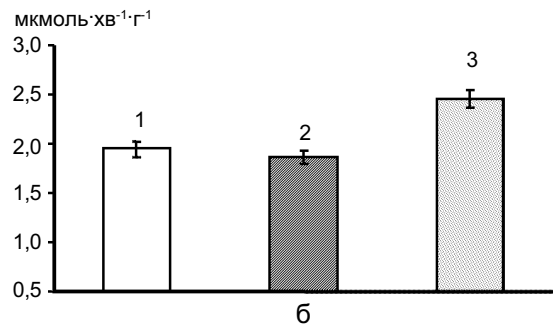
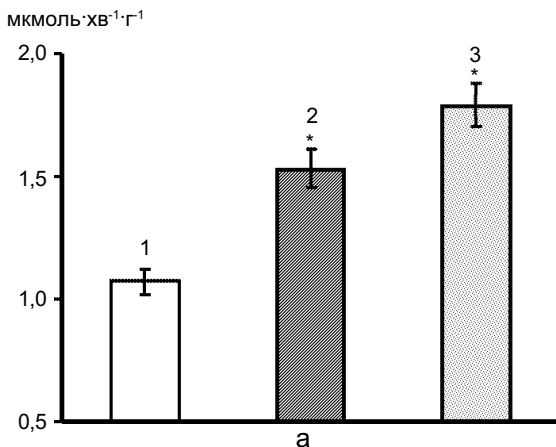


Рис. 4. Зміни активності лужної (а) та кислої (б) фосфатази у кістковій тканині щурів: 1 – контроль, 2 – аліментарна депривація, 3 – киснева депривація. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем

тарною депривацією коефіцієнт ЛФ/КФ був вищим у 1,3 раза. Співвідношення ЛФ/КФ у кісткової тканини тварин з аліментарною депривацією було нижчим у 6 разів. Якщо у контрольних молодих щурів коефіцієнт ЛФ/КФ становив 82,3, то при обмеженні раціону харчування він значно знижувався (14,3). Це може свідчити, що в молодому віці дефіцит харчування стане причиною порушення фізіологічної інтенсивності ремоделювання кісткової тканини.

Співвідношення ЛФ/КФ і ЛФ/ТРКФ у сироватці крові тварин III групи практично не відрізнялося від контролю. У кістковій тканині співвідношення ЛФ/КФ було вдвічі вищим від контрольних значень. Така перевага маркерів остеогенезу може бути свідченням активації гуморальних факторів ремоделювання кісткової тканини.

Таким чином, у молодих тварин в умовах недостатнього харчування та гіпоксичного стимулювання спостерігається наявність істотної різниці у балансі процесів формування та руйнування кісткової тканини.

Глікозаміноглікани – кислі полісахариди, які входять до складу протеогліканів. Їх фізіологічна функція в кістковій тканині полягає у регуляції фібрилогенезу колагену, створенні поперекових зшивок колагенових волокон, підтриманні цілісності органічного матриксу та фіксації неорганічного компонента сполучної тканини – кристалів гідроксиапатиту.

У проведених експериментах ми спос-

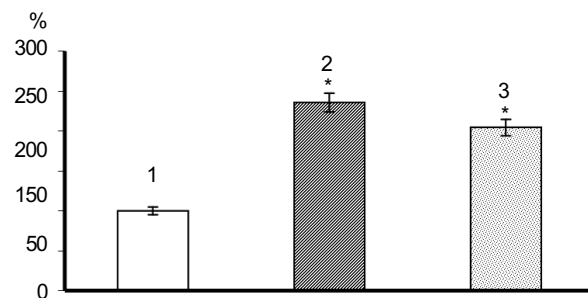


Рис. 5. Зміни концентрації глікозаміногліканів у сироватці щурів: 1 – контроль, 2 – аліментарна депривація, 3 – киснева депривація. \* $P < 0,05$  порівняно з контролем

терігали вірогідне підвищення концентрації глікозаміногліканів у сироватці крові щурів II групи в 2,4 раза та удвічі у тварин III групи (рис. 5). Це можна розглядати як один з механізмів компенсації несприятливих впливів середовища, спрямованих на збереження лабільності стану кісткової тканини в організмі.

Гомеостаз – це динамічний процес балансу між несприятливим впливом навколишнього середовища та механізмами підтримання відносної стабільності фізіологічних функцій організму. При цьому кожна з його фізіологічних систем водночас забезпечує як власну стійкість, так і пристосування до нових потреб цілісного організму. При аліментарній і кисневій депривації створюються нові умови, за яких цей динамічний процес переходить на новий рівень, що викликає низку залежних від тривалості та амплітуди впливу адаптаційних реакцій. У результаті – формується нова, більш відповідна ситуації функціональна система. Однак досягнутий результат може бути недостатнім для забезпечення повного пристосування організму до нових умов або адаптація може досягатися ціною значного напруження та часткового виснаження механізмів регуляції.

Отримані у цьому дослідженні результати дають змогу акцентувати увагу на тому, що і аліментарна, і киснева депривація односпрямовано змінюють вміст біохімічних маркерів фізіологічного ремоделювання кісткової тканини молодих щурів. Про це свідчить підвищення концентрації мелатоніну, який відіграє важливу роль як в енергетичному метаболізмі в цілому, так і в процесах остеогенезу. Підвищення вмісту мелатоніну у молодих щурів при дозованій кисневій депривації та обмеженому раціоні харчування може бути одним з чинників активації темпів фізіологічного ремоделювання. Підвищується також активність у кістковій тканині основного ферменту остеобластів ЛФ. Однак високий вміст

глікозаміногліканів у сироватці крові, особливо у тварин в умовах аліментарної депривації, може свідчити про одночасну інтенсифікацію деструкції колагену.

Слід зазначити, що аліментарна депривація позбавляє організм значної частки мінеральних компонентів, конче необхідних для новоутворення кісткової тканини саме у молодому віці, що може гальмувати формування кістки. Відомо, що будь-яка активація процесів остеогенезу відбувається лише після попереднього руйнування застарілих елементів кісткової тканини, тобто послаблення поперекового зв'язку між його волокнами може свідчити про наявність інтенсифікації обох етапів процесу фізіологічного ремоделювання. Зважаючи на деяку різницю ефектів двох застосованих тестуючих впливів, можна зробити висновок, що аліментарна депривація в ранньому онтогенезі гальмує розвиток, а дозована киснева депривація інтенсифікує ремоделювання кісткової тканини, що підтверджуються змінами концентрації мелатоніну, глікозаміногліканів, активності ЛФ.

#### I.G. Litovka

#### ALIMENTARY AND OXYGEN DEPRIVATION AS THE MODULATOR OF THE BONE TISSUE PHYSIOLOGICAL REMODELLING RATE IN YOUNG RATS

Influencing of 28-days alimentary deprivation and intermittent hypoxia to 3 months Wistar male rats (n=30) bone tissue physiological remodelling is studied. We investigated 3 groups of animals, I group was control, II – food limitation mode (-40% in relation to the normal ration) and III – animals, which breathed hypoxic gas mixture with 13% O<sub>2</sub> in nitrogen (HGM) during 4 hours in the intermittent mode (10 min of deoxygenation and 10 min of reoxygenation). It is showed significant increasing of melatonin and glycozaminoglikans levels in the rats II and III gr. serum. Activity of alkaline phosphatase in the bone tissue of III gr. rats increased and in the bone tissue and serum of II gr. rats for 1,2 and 1,4 time accordingly. We registered significant increasing of serum acid phosphatase activity in animals, which have breathed hypoxic gas mixture. The IGF-I gene expression level did not change practically in both experimental groups. We conclude, that alimentary deprivation and intermittent hy-

poxia have positive effects on the physiological remodelling of bone tissue.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy Sciences of Ukraine, Kyiv*

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкин Ю.Г. Особенности нарушения кальций-фосфорного гомеостаза костной системы, их коррекция в ante- и постнатальном периоде ребенка // Перинатология та педіатрія. – 1999. – №1. – С. 31–35.
2. Березовський В.Я., Літовка І.Г., Костюченко О.С. Дозовані біофізичні впливи стабілізують маркери ремоделювання кісткової тканини при остеопенії розвантаження // Косм. наука і технологія. – 2005. – **11**, № 1/2. – С.93–97.
3. Березовський В.Я., Літовка І.Г., Костюченко О.С. Фізіологічна регенерація кісткової тканини за умов дозованої нормобаричної гіпоксії // Фізіол. журн. – 2007. – **53**, №6. – С.40–46.
4. Бреслав И.С. Восприятие дыхательной среды и газопреферendum у животных и человека. – Л.: Наука, 1970. – 174 с.
5. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1967. – 367 с.
6. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общ. ред. Ю.Я. Шевченко. – Спб.: ООО Элби – СПб, 2000. – 384 с.
7. Кляцкин С.А., Лифшиц Р.И. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных // Лаб. дело. – 1989. – № 10. – С. 51–53.
8. Колчинская А.З. Использование ступенчатой адаптации к гипоксии в медицине // Вестн. Рос. АМН. – 1997. – №5. – С.12–19.
9. Литовка И.Г. Дозированная гипоксия как фактор коррекции остеопении бездействия // Косм. наука і технологія. – 2002. – **8**, № 4. – С.81–85.
10. Літовка І.Г. Ремоделювання кісткової тканини у низько- і високоактивних щурів в умовах 45-добової гіпокнізії та впливу дозованої кисневої депривації// Там само. – 2003. – **9**, № 1. – С.92–95.
11. Нагорный А.В. Старение и продление жизни. – М.: Сов. наука, 1950. – 214 с.
12. Никитин В.Н., Голубицкая Р.И., Дрючина Л.А., Семенова З.Л. Синтетические способности и реактивность тканей животного организма в онтогенезе. – В кн.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивности организма. – К., 1951. – С. 17–26.
13. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Питание и остеопороз // Жен. здоровье. – 2000. – №3. – С. 36–39.
14. Проблеми остеопорозу / За ред. Л.Я. Ковальчука. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 446 с.
15. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз / Пер. с англ. – М.-Спб.: ЗАО БИНОМ, Невский диалект, 2000. – 560 с.



16. Berezovskii V.A., Litovka I.G., Kostyuchenko A.S. Low oxygen tension may defence the bone tissue from unloading simulated osteopenia // *J. Gravitat. Physiol.* – 2004. – **11**, № 2. – P.153–154.
17. Daughaday W.H., Hall K., Raben M.S. Somatomedin: proposed designation for sulfation factor // *Nature.* – 1972. – **235**, № 5333. – P. 107.
18. Eaton S.B., Nelson D.A. Calcium in evolutionary perspective // *Amer. J. Clin. Nutr.* – 1991. – **51**, № 1. – P. 281–287.
19. Ernst M., Heath J.K., Rodan G.A. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones // *Endocrinology.* – 1989. – **125**, № 2. – P. 825–833.
20. Froesch E.R., Zapf J., Audhy E. Nonsuppressible insulin-like activity and thyroid hormones: major pituitary-dependent sulfation factors for thick embryo cartilage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1976. – **3**, № 8. – P. 2901–2908.
21. Glasscock G.F., Hein A.N., Miller J.A. Effects of continuous infusion of insulin-like growth factor I and II, alone and in combination with thyroxine or growth hormone, on the neonatal hypophysectomized rat // *Endocrinology.* – 1992. – **130**, № 1. – P.203–210.
22. Heaney R.P. Effect of calcium on skeletal development, bone loss, and risk of fracture // *Amer. J. Med.* – 1991. – **91**, № 5B. – P.23–28.
23. Kelly P.J., Eisman J.A., Sambrook P.N. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density // *Osteoporos Int.* – 1990. – **1**, № 1. – P.56–60.
24. McCarty T.L., Centrella M., Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures // *Endocrinology.* – 1989. – № 124. – P. 301–309.
25. McCay C.M. Reprint size // *Science.* – 1941. – **94**, № 2444. – 415 p.
26. Ohlsson C., Bengtsson B., Isaksson Olle G. Growth Hormone and Bone // *Endocrine Reviews.* – 1998. – **19**, № 1. – P. 55–79.
27. Ostrowska Z., Kos-Kudla B., Nowak M. et al. The relationship between bone metabolism, melatonin and other hormones in sham-operated and pinealectomized rats // *Endocrind. Regul.* – 2003. – **37**, № 4. – P. 163–174.
28. Ostrowska Z., Woikowska-Pokrywa K., Kos-Kudia B. et al. Melatonin and bone status // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2006. – **21**, № 124. – P. 389–93.
29. Stracke H., Renner E., Knie G. Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependents upon calcium intake thought milk and milk products // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1993. – **47**, № 9. – P. 617–622.
30. Weindruch R., Sohal R. S. Caloric intake and aging // *New Engl. J. Med.* – 1997. – **337**, № 6. – P. 984–986.

*Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,  
Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 22.11.2007*