

УДК 616.717/.718-001.52-018.4-008.9:577.1

Метаболічний стан кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами довгих кісток на фоні гіпергомоцистеїнемії та асоційованих порушень

Ю. О. Безсмертний

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Україна

The purpose of the present research was to study the metabolic state and mineral density of the bone tissue in patients with false joints of long bones and assess their relations with levels of homocysteine, total cholesterol and interleukin 6. Values of mineral density of the bone tissue and levels of homocysteine (HC), total cholesterol (TCS), interleukin 6, transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), osteocalcin, cartilage oligomeric matrix protein (COMC), C-terminal propeptide of collagen type I (CICP) and pyridinoline cross-links were examined in 153 patients with false joints of long bones. It was found out that higher levels of HC, TCS and interleukin 6 in blood serum produced a detrimental effect of the structural-functional state of the bone tissue and was accompanied with increased amounts of pyridinoline and COMP, lower levels of osteocalcin, CICP and TGF- β 1, as well as mineral density values of the bone tissue. It was proved that increases in blood serum levels of HC, TCS and interleukin 6 were negative determinants for the metabolic state of the bone tissue and associated with inhibition of biosynthetic processes and intensification of destructive ones, as well as with systemic and local loss of the mineral density of the bone tissue. Aberrant levels of HC, TCS and interleukin 6 were predictors of a disturbance in the structural-functional state of the bone tissue in patients with false joints of long bones.

Цель работы: оценка метаболизма и минеральной плотности костной ткани у больных с ложными суставами длинных костей и выявление их связи с уровнем гомоцистеина, общего холестерина и интерлейкина 6. У 153 больных с ложными суставами длинных костей исследованы показатели минеральной плотности костной ткани и содержание гомоцистеина (ГЦ), общего холестерина (ОХС), интерлейкина 6, трансформирующего фактора роста бета 1 (ТФР- β 1), остеокальцина, хрящевого олигомерного матричного протеина (СОМР), С-концевого пропептида коллагена I типа СІСР, пиридинолиновых сшивок. Установлено, что повышение в сыворотке крови уровней ГЦ, ОХС и интерлейкина 6 негативно влияло на структурно-функциональное состояние костной ткани и сопровождалось увеличением уровней пиридинолина и СОМР, снижением содержания остеокальцина, СІСР, ТФР- β 1 и показателей минеральной плотности костной ткани. Доказано, что увеличение в сыворотке крови уровней ГЦ, ОХС и интерлейкина 6 является негативной детерминантой метаболического состояния костной ткани и ассоциируется с угнетением биосинтетических и усилением деструктивных процессов, системной и локальной потерей минеральной плотности костной ткани. Предикторами нарушения структурно-функционального состояния костной ткани у больных с ложными суставами длинных костей являются aberrantные уровни ГЦ, ОХС и интерлейкина 6.

Ключові слова: несправжній суглоб, кісткова тканина, метаболічний стан, гіпергомоцистеїнемія, загальний холестерин, інтерлейкін 6

Вступ

Репаративний остеогенез є складним генетично запрограмованим процесом, який спрямований на відновлення будови та функції травмованої кістки.

Послідовність цього процесу умовно поділяють на декілька стадій [4, 5]. Більшість невдач у загоєнні переломів пов'язують саме з першою стадією регенерації (стадія запалення), на якій можливий

«біологічний зрив» генетично закладеної програми відновлення внаслідок дії численних зовнішніх та внутрішніх чинників [5–7]. Одним із них, що істотно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини і певною мірою програмує перебіг репаративного остеогенезу задовго до травми, є гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) [2, 9, 11, 13]. Механізми токсичної дії високих рівнів гомоцистеїну (ГЦ) на кісткову тканину здебільшого пов'язують з активацією процесів демінералізації кісток, деградації колагену, розвитком оксидативного стресу, гіпометилуванням, дестабілізацією геному та хімічною модифікацією білків [2, 10, 13]. Негативна дія високих рівнів ГЦ на кістково-м'язову систему значною мірою опосередкована через судинні механізми: порушення продукції вазодилататорів (H_2S , NO), оксидативних та проатерогенних ушкодження периферійних судин [1, 3, 12]. Як свідчать результати власних досліджень [2], порушення репаративного остеогенезу довгих кісток, що призводять до формування несправжніх суглобів, також асоціюються з ГГЦ та індукованими нею дисліпідеміями та запальним синдромом. Значимість вказаних метаболічних розладів підтверджується і тим, що їх поширення серед хворих з несправжніми суглобами довгих кісток є більш високим, ніж серед практично здорових та осіб з консолидованими переломами. При цьому абераційні рівні гомоцистеїну, проатерогенних ліпідів, прозапальних цитокінів превалюють саме у хворих з авітальними (гіпо- та апластичними) типами несправжніх суглобів. Залишається нез'ясованим, якою мірою вказані метаболічні чинники детермінують порушення метаболічного стану та мінеральної щільності кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами і чи можна їх використовувати як предиктори порушення структурно-функціонального стану кістки.

Мета роботи: дослідити метаболічний стан та мінеральну щільність кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами довгих кісток та оцінити їх зв'язок з рівнем гомоцистеїну, загального холестерину та інтерлейкіну 6.

Матеріал та методи

До групи спостереження увійшло 153 (26,11 %) з 586 обстежених хворих з несправжніми суглобами довгих кісток на рівні діафізи, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік становив $(40,3 \pm 0,93)$ роки. Осіб чоловічої статі було — 118 (77,2 %), жіночої — 35 (22,8 %). Тривалість захворювання — від 7,5 до 126 міс. За клініко-рентгенологічною характеристикою несправжнього суглоба

нормопластичний тип діагностовано у 27 (17,65 %), гіперпластичний — у 24 (15,69 %), гіпопластичний — у 50 (32,68 %), атрофічний — у 52 (33,98 %) хворих. Метаболічні розлади як ГГЦ діагностовано у 125 (21,33 %) хворих, зокрема її поєднання з дисліпідемією — у 61 (10,41 %) та абераційними рівнями інтерлейкіну 6 — у 39 (6,65 %) хворих. Ознаки дисліпідемії без зростання рівня ГЦ констатували у 28 (4,78 %) осіб.

Оцінку мінеральної щільності кісткової тканини проводили за допомогою ультразвукової денситометрії на апараті «Achilles+» (фірма «Lunar Corp», Madison, WI, США, 2002 р.). За результатами обстеження оцінювали широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), швидкість поширення його крізь кістку (ШПУ, м/с), індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), Z та T індекси. Стан мінеральної щільності кісток характеризували за T-критерієм денситометрії п'яткової кістки ураженої та контралатеральної кінцівок. У разі значення T-критерію понад -1 SD мінеральну щільність кісткової тканини вважали нормальною, від -1 до $-2,5$ SD розцінювали як остеопенію, менш ніж $-2,5$ SD — як остеопороз.

Для оцінки локального остеопорозу у випадку несправжніх суглобів користувались показником ДКІ, розрахованим за методом Кузнецової О. А. та Гюльназарової С. В. [8]. Значення ДКІ менше за 10 % розцінювали як відсутність порушень мінеральної щільності кісткового сегмента в ділянці несправжнього суглоба, від 10 до 15 % — як остеопенію та понад 15 % — як локальний остеопороз.

Рівень загального ГЦ досліджували, використовуючи набір «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія), інтерлейкін 6 — набір «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франція). Вміст загального холестерину оцінювали із застосуванням стандартного набору «Холестерин-Ф» (Реагент, Україна). Вміст маркерів метаболізму кісткової та хрящової тканини визначали: трансформінового фактору росту бета 1 (ТФР- β 1) з використанням набору «TGF- β 1» (Bio-source, Europe S.A.), остеокальцину — набору «N-MID Osteocalcin ELISA» (Immunodiagnostic Systems Ltd, Англія), хрящового олігомерного матричного протеїну (COMP) — «Human Cartilage Oligomeric Matrix Proteine ELISA» (BioVendor GmbH, European Union), C-кінцевого пропептиду колагену I типу (CICP) — «MicroVue™ CICP EIA Kit» (Quidel, США), піридинолінових зшивок — «Metra Serum PYD EIA kit» (Quidel, США). Дослідження маркерів проводили імуноферментними методами відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Таблиця 1. Показники метаболізму кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами довгих кісток залежно від рівня гомоцистеїну в сироватці крові ($M \pm m$)

Характеристика групи, рівень гомоцистеїну	Показники метаболізму кісткової тканини, нг/мл				
	Остеокальцин	СІСР	Піридинолін	СОМР	ТФР-β1
Оптимальний (< 10 мкмоль/л), n = 28	18,3 1,04	113 6,69	6,90 0,31	744 19,4	21,9 1,84
Гранично високий (10–15 мкмоль/л), n = 53	15,6 0,58	91,3 6,21	9,22 0,44	774 18,8	18,3 1,37
p _{1,2}	< 0,05	< 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,05
Високий (> 15 мкмоль/л), n = 72	13,7 0,36	70,5 3,71	12,0 0,41	855 9,96	14,5 0,78
p _{1,3} p _{2,3}	< 0,001 < 0,05	< 0,001 < 0,05	< 0,001 < 0,01	< 0,001 < 0,01	< 0,01 < 0,05

Таблиця 2. Показники мінеральної щільності кісткової тканини залежно від рівня гомоцистеїну в сироватці крові хворих з несправжніми суглобами довгих кісток

Характеристика групи, рівень гомоцистеїну	Мінеральна щільність кісткової тканини		
	Т-критерій здорової кінцівки	Т-критерій ураженої кінцівки	ΔКІ, %
Оптимальний (< 10 мкмоль/л), n = 28	-1,14 0,07	-1,55 0,11*	8,45 0,91
Гранично високий (10–15 мкмоль/л), n = 53	-1,43 0,08	-1,95 0,09**	11,8 1,03
p _{1,2}	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Високий (> 15 мкмоль/л), n = 72	-1,67 0,06	-2,37 0,07**	14,4 0,63
p _{3,1} p _{3,2}	< 0,001 < 0,01	< 0,001 < 0,01	< 0,001 < 0,05

Примітки: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ відносно «здорової кінцівки»

Статистичний аналіз матеріалу виконували за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що у хворих з несправжніми суглобами зростання вмісту ГЦ у сироватці крові супроводжувалось збільшенням ознак пригнічення біосинтетичних та посиленням деструктивних процесів у кістковій тканині (табл. 1). Так, в осіб з рівнем ГЦ у межах від 10 до 15 мкмоль/л вміст остеокальцину та СІСР у сироватці крові виявився вірогідно меншим (на 15–20 %), а рівень піридиноліну, навпаки, вищим (на 33,6 %), ніж у хворих з оптимальним рівнем ГЦ. У хворих з ГГЦ усі вказані зміни були істотнішими: рівні остеокальцину та СІСР були нижчими на 25–38 %, ніж у хворих з рівнем ГЦ меншим за 10 мкмоль/л, і на 12–23 %, ніж у хворих з рівнем ГЦ від 10 до 15 мкмоль/л.

Але найбільш суттєво за умов ГГЦ зростав рівень маркерів кісткової резорбції — у хворих з рівнем ГЦ більшим за 15 мкмоль/л вміст піридиноліну був майже вдвічі вищим, ніж у хворих з рівнем ГЦ меншим за 10 мкмоль/л. В осіб з ГГЦ також помірно посилювались ознаки деградації хрящової тканини, про що свідчить вищий (на 15,0 %) рівень СОМР у цій групі, ніж у хворих з оптимальним рівнем ГЦ.

Виявилось, що у хворих з несправжніми суглобами зростання вмісту ГЦ у сироватці крові понад 15 мкмоль/л супроводжувалось помітним зниженням вмісту ТФР-β1, водночас граничне підвищення рівня ГЦ у крові практично не відображалось на рівні цього цитокіну.

Встановлено, що підвищення рівня ГЦ у сироватці крові є негативною детермінантою мінеральної щільності кісткової тканини (табл. 2). Так, у групі з оптимальним рівнем ГЦ середні рівні Т-критерію здорової кінцівки становили $(-1,14 \pm 0,07)$ SD, водночас у групі з гранично високим та високим рівнем ГЦ вони були вірогідно вищими на 25,4 та 46,5 %

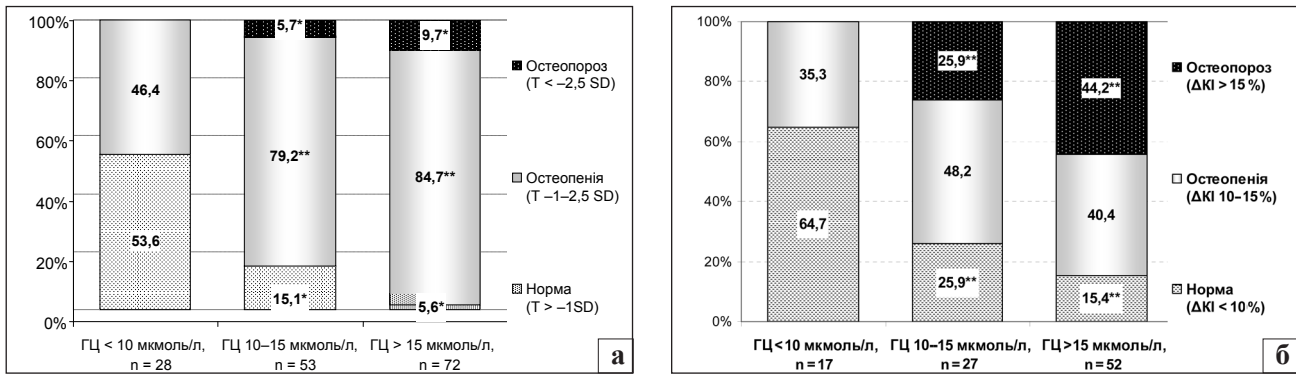


Рис. 1. Частота системного (а) і локального (б) остеопорозу та остеопенічного синдрому у хворих з несправжніми суглобами залежно від рівня гомоцистеїну в сироватці крові (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ відносно ГЦ < 10 мкмоль/л)

відповідно, що вказує на системність процесу. Слід зазначити, що у хворих з рівнем ГЦ меншим за 10 мкмоль/л різниця між Т-критерієм здорової та ураженої кінцівки виявилась найменшою і склала ($37,2 \pm 6,95$), а у хворих з аберантними рівнями показника, особливо за умов ГГЦ, вона зростала до ($49,8 \pm 5,45$) та ($50,5 \pm 4,65$)%. Аналіз показника ΔКІ довів, що ступінь локальних порушень мінеральної щільності кісткових відламків у ділянці несправжнього суглоба у хворих з оптимальними рівнями ГЦ був вірогідно меншим (на 70,4 та 22,0%), ніж у хворих з гранично високими та високими рівнями ГЦ.

Результати ранжирування Т-критерію здорової кінцівки засвідчили (рис. 1, а), що в групі хворих з оптимальними рівнями ГЦ у 53,6% осіб суттєвих змін мінеральної щільності кісткової тканини не зареєстровано (Т більш ніж $-1,0$ SD), у 46,4% були ознаки остеопенії (Т-критерій від $-1,0$ до $-2,5$ SD), а осіб з системним остеопорозом не виявлено. У групах хворих з аберантними рівнями ГЦ, особливо з ГГЦ, помітно превалювала частка осіб з остеопенічним синдромом (79,2 та 84,7% відповідно),

а частка осіб з нормальними значеннями Т-критерію була меншою в 3,5 та 9,6 рази, ніж серед осіб з рівнем ГЦ меншим за 10 мкмоль/л. У групах хворих з гранично високими та високими рівнями ГЦ було відповідно 5,7 та 9,7% пацієнтів з ознаками системного остеопорозу.

Більш істотні відмінності між групами хворих з нормальними та аберантними рівнями ГЦ виявляли у ході аналізу результатів ранжирування різниці кортикальних індексів (рис. 1, б). У 44,2% пацієнтів з ГГЦ встановлений локальний остеопороз кісткових сегментів у ділянці несправжнього суглоба, а частка осіб з ΔКІ меншим за 10% була меншою в 4,2 рази, ніж серед хворих з оптимальними рівнями ГЦ.

Наведені в табл. 3 результати свідчать, що розвиток гіперхолестеринемії також негативно відображається на метаболічному стані кісткової тканини, хоча і поступається такому у хворих з ГГЦ. Встановлено, що підвищення рівня холестерину в межах від 5,0 до 6,1 мкмоль/л викликало тенденцію до зниження вмісту остеокальцину та СІСР і підвищення вмісту маркерів резорбції кістки. Водночас вірогідні зміни показників метаболізму кісткової тканини виявлені

Таблиця 3. Показники метаболізму кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами довгих кісток залежно від рівня загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові (M ± m)

Характеристика групи, рівень ЗХС	Показники метаболізму кісткової тканини, нг/мл				
	Остеокальцин	СІСР	Піридинолін	СОМР	ТФР-β1
Оптимальний (< 5 ммоль/л), n = 51	16,7 ± 0,84	95,8 ± 5,75	9,10 ± 0,51	760 ± 16,7	19,4 ± 1,47
Гранично високий (5,1-6,1 ммоль/л), n = 45	15,1 ± 0,48	88,7 ± 5,94	9,53 ± 0,48	803 ± 20,0	17,3 ± 1,14
p _{1,2}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Високий (> 6,1 ммоль/л), n = 57	14,2 ± 0,45	73,7 ± 5,07	11,5 ± 0,49	850 ± 10,3	15,1 ± 1,04
p _{1,3}	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
p _{2,3}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таблиця 4. Показники метаболізму кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами залежно від рівня інтерлейкіну 6 в сироватці крові ($M \pm m$)

Характеристика групи, рівень інтерлейкіну 6	Показники метаболізму кісткової тканини, нг/мл				
	Остеокальцин	СІСР	Піридинолін	СОМР	ТФР- β 1
Оптимальний (< 7,5 нг/л), n = 53	16,1 0,67	90,0 5,01	9,10 0,48	760 15,6	17,9 1,24
Гранично високий (7,5–9,0 нг/л), n = 49	15,7 0,68	99,1 7,04	9,77 0,52	809 17,5	18,3 1,39
p _{1,2}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05
Високий (> 9,0 нг/л), n = 51	13,7 0,39	67,8 3,86	11,5 0,50	853 13,4	15,3 1,08
p _{1,3}	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
p _{2,3}	< 0,05	< 0,01	< 0,05	> 0,05	> 0,05

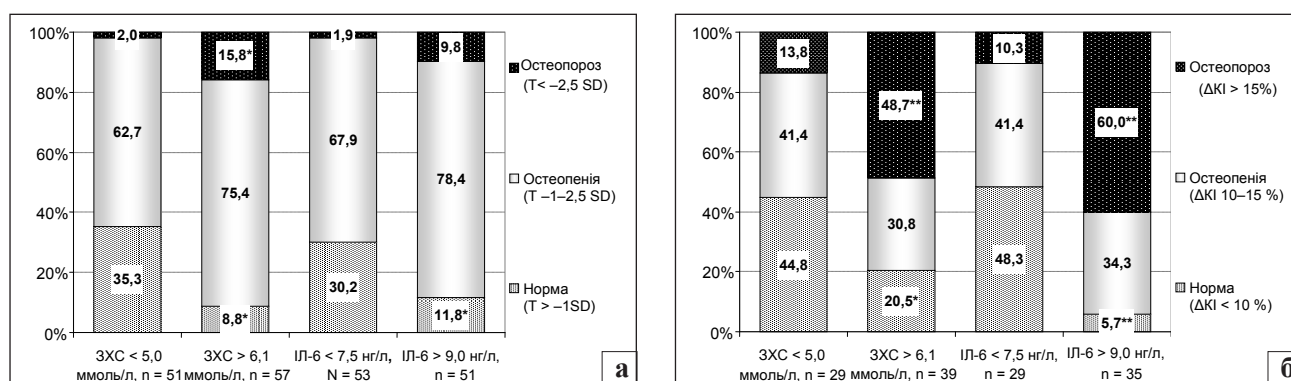


Рис. 2. Частота системного (а) і локального (б) остеопорозу та остеопенічного синдрому у хворих з несправжніми суглобами з оптимальними та високим рівнем холестерину та інтерлейкіну 6 (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ відносно оптимальних рівнів показника)

лише за умов важкої гіперхолестеринемії: рівні остеокальцину та СІСР були нижчими на 15–23 %, а СОМР та піридиноліну — вищими на 12–26 %, ніж за умов нормохолестеринемії.

Наявні аберантні рівні холестерину у хворих з несправжніми суглобами асоціювали зі зменшенням вмісту ТФР- β 1 у сироватці крові, але вірогідне зниження цього протизапального цитокіну реєстрували лише в осіб з рівнем холестерину вищим за 6,1 ммоль/л.

У хворих з несправжніми суглобами підвищення вмісту медіаторів запалення в сироватці крові, зокрема інтерлейкіну 6, асоціювали з посиленням ознак кісткової та хрящової деструкції та зниженням біосинтетичних процесів (табл. 4). Слід зазначити, що зміни маркерів метаболізму кісткової тканини за умов зростання рівня інтерлейкіну 6 у межах від 7,5 до 9,0 нг/мл були несуттєвими, проте за високих рівнів цього цитокіну (понад 9,0 нг/мл) вони значно посилювались. Так, у хворих з високим рівнем інтерлейкіну 6 вміст остеокальцину та СІСР був достовірно нижчим (в межах від 12 до 30 %), ніж у пацієнтів з оптимальним (меншим за 7,5 нг/мл), та гранично високим (7,5–9,0 нг/мл) рівнем цього

цитокіну. Підвищення вмісту інтерлейкіну 6 також асоціювалось з посиленням деструктивних процесів у кістковій та хрящовій тканинах, про що свідчить підвищений вміст (на 12–26 %) піридинолінових зшивок та СОМР у сироватці крові хворих з аберантними рівнями цитокіну. За цих умов формувався також дисбаланс у системі про-/протизапальних цитокінів, на що вказує тенденція до зниження вмісту ТФР- β 1 на фоні значного підвищення вмісту інтерлейкіну 6.

Зростання вмісту загального холестерину та інтерлейкіну 6 у сироватці крові хворих з несправжніми суглобами достовірно асоціювали зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, формуванням остеопенічного синдрому та остеопорозу (табл. 5).

Результати ранжирування підтвердили, що серед хворих з гіперхолестеринемією та високим рівнем інтерлейкіну 6 вірогідно набиралися особи з ознаками системного та локального остеопенічного синдрому та остеопорозу (рис. 2).

Таким чином, у хворих з несправжніми суглобами довгих кісток підвищення в сироватці крові рівнів гомоцистеїну, загального холестерину та інтер-

Таблиця 5. Показники мінеральної щільності кісткової тканини залежно від рівня холестерину та інтерлейкіну 6 в сироватці крові у хворих з несправжніми суглобами

Характеристика групи	Мінеральна щільність кісткової тканини		
	Т-критерій здорова кінцівка	Т-критерій уражена кінцівка	ΔКІ, %
Рівень загального холестерину (ЗХС)			
Оптимальний ЗХС (< 5 ммоль/л), n = 51	-1,22 0,06	-1,72 0,08**	10,1 0,86
Гранично високий ЗХС (5,1–6,1 ммоль/л), n = 45	-1,40 0,06	-2,04 0,09**	12,6 0,90
P _{5,4}	< 0,05	< 0,05	> 0,05
Високий ЗХС (> 6,1 ммоль/л), n = 57	-1,74 0,08	-2,35 0,08**	14,5 0,80
P _{6,4} P _{6,5}	< 0,001 > 0,05	< 0,001 > 0,05	< 0,01 > 0,05
Рівень інтерлейкіну 6 (ІЛ-6)			
Оптимальний ІЛ-6 (< 7,5 нг/л), n = 53	-1,35 0,07	-1,87 0,09**	9,88 0,90
Гранично високий ІЛ-6 (7,5–9,0 нг/л), n = 49	-1,47 0,08	-2,01 0,09**	11,8 0,81
P _{8,7}	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Високий ІЛ-6 (> 9,0 нг/л), n = 51	-1,66 0,08	-2,35 0,09**	15,7 0,72
P _{9,7} P _{9,8}	< 0,01 > 0,05	< 0,001 < 0,05	< 0,001 < 0,01

Примітки: * — p < 0,05, ** — p < 0,001 відносно «здорової кінцівки»

лейкіну 6 негативно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини та асоціюється зі зростанням вмісту маркерів резорбції кісткової та хрящової тканини, зниженням біосинтетичних процесів та розвитком системного та локального остеопенічного синдрому і остеопорозу.

Висновки

У хворих з несправжніми суглобами довгих кісток підвищення в сироватці крові рівня гомоцистеїну асоціювалось з пригніченням біосинтетичних (остеокальцин, СІСР, ТФР-β1) та посиленням деструктивних процесів з підвищенням вмісту маркерів кісткової резорбції (піридиноліну, СОМР), зростанням частоти системного та локального остеопенічного синдрому і остеопорозу.

Підвищення рівня загального холестерину та інтерлейкіну 6 викликає тенденцію до зниження в сироватці крові вмісту остеокальцину, СІСР і ТФР-β1 та зростання кількості маркерів кісткової деструкції. Достовірні зміни показників метаболізму кісткової тканини виявляли лише за умов важкої гіперхолестеринемії та високих рівнів інтерлейкіну 6.

Серед хворих з високими рівнями в сироватці крові загального холестерину та інтерлейкіну 6 збільшувалась частка осіб зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, ознаками системного та локального остеопорозу.

Аберантні рівні ГЦ (понад 15 мкмоль/л), загального холестерину (понад 6,1 ммоль/л) та інтерлейкіну 6 (понад 9,0 нг/л) слід розглядати як предиктори порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з несправжніми суглобами довгих кісток.

Список літератури

1. Андрушко І. І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук: 14.01.11 «Кардіологія» / І. І. Андрушко. — Київ, 2012. — 34 с.
2. Безсмертний Ю. О. Біохімічні показники крові шурів у різні терміни репаративного остеогенезу за умов гіпергомоцистеїнемії / Ю. О. Безсмертний // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2012. — № 1 (586). — С. 66–71.
3. Безсмертний Ю. О. Ендотеліальна секреція вазоактивних молекул у різні періоди репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії / Ю. О. Безсмертний // Буковинський медичний вісник. — 2012. — Т. 16, № 2 (62). — С. 3–6.
4. Гололобов В. Г. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон / В. Г. Гололобов, Р. В. Деев // Морфология. — 2003. — № 1. — С. 9–19.
5. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2006. — № 1. — С. 76–84.
6. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопедія, травматологія і протезування. — 2006. — № 2. — С. 99–105.
7. 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. — № 2. — С. 93–99.
8. Пат. 2371093, МПК А 61 В 6/00, А 61 В 5/107. Способ диагностики остеопороза при несращении костей / Кузнецова О. А., Гюльназарова С. В.; заявитель и патентообладатель ФГУ «УНИИТО им. В. Д. Чаклина». — № 2008123710/14; заявл. 10.06.08.
 9. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? / A. K. Elshorbagy, C. G. Gjesdal, E. Nurk et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 5. — P. 954–958.
 10. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann et al. // *Bone*. — 2009. — Vol. 44, № 3. — P. 467–475.
 11. L-arginine prevents bone loss and bone collagen breakdown in cyclosporin A-treated rats / C. E. Fiore, P. Pennisi, V. M. Cutuli et al. // *Eur J Pharmacol*. — 2000. — Vol. 408, № 3. — P. 323–326.
 12. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions / C. J. Wang, K. D. Yang, J. Y. Ko et al. // *Nitric Oxide*. — 2009. — Vol. 20, № 4. — P. 298–303.
 13. Yilmaz N. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis / N. Yilmaz, E. Eren // *Aging Clin Exp Res*. 2009. — Vol. 21 (4–5). — P. 353–357.

Стаття надійшла до редакції 25.01.2013