

УДК: 598.26: 591.84
© Житников А.Я., 2012

ФОРМИРОВАНИЕ РОСТКОВЫХ ХРЯЩЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ИХ КАЛЬЦИФИКАЦИИ В РАСТУЩИХ ДЛИННЫХ КОСТЯХ КУРИЦЫ (GALLUS DOMESTICUS)

Житников А.Я.

Институт зоологии им. П.П. Шмальгаузена НАН Украины

Житников А.Я. Формирование ростковых хрящей и особенности их кальцификации в растущих длинных костях курицы (*Gallus domesticus*) // Украинський морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 39-45.

Изучали гистологическими, гистохимическими и автордиографическими методами метаболическую активность хондроцитов, структуру и минерализацию ростковых хрящей в длинных костях задних конечностей эмбрионов курицы от 9 суток инкубации до 1 месяца после выклева. Формирование костномозговой полости и очагов гемопоэза в хрящевых закладках начинается на 11-12 сутки эмбриогенеза, когда не минерализованный хрящ диафиза состоит на 70% из гипертрофированных хондроцитов с пониженной метаболической активностью. Щелочная фосфомоноэстераза локализована вдоль костного диафиза в хондроцитах и матриксе, где минеральные субстраты еще отсутствуют. С 15-16 суток эмбриогенеза начинается очаговая кальцификация матрикса хряща с гипертрофированными хондроцитами по фронту его резорбции и формирования каналов вдоль периостальной кости. К 19 суткам сосудистые каналы пронизывают всю ширину ростковых хрящей, достигая зоны пролиферирующих хондроцитов. Площадь минерализованного хряща постепенно увеличивается, а в зонах замещения интенсифицируется эндохондральный остеогенез. Формируются объемные, минерализованные костно-хрящевые структуры, усиливающие конструкцию костей по мере возрастания локомоторной и механической нагрузки на скелет конечностей.

Ключевые слова: курица домашняя, развитие, скелет конечностей, ростковые хрящи, минерализация.

Житников А.Я. Формування росткових хрящів та особливості їх кальцифікації в зростаючих довгих кістках курки (*Gallus domesticus*) // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 39-45.

Вивчали гістологічними, гістохімічними та авторадіографічними методами метаболічну активність хондроцитів, структуру і мінералізацію росткових хрящів довгих кісток задніх кінцівок ембріонів курки від 9 днів інкубації до 1 місяця після народження. Формування кісткомозкової порожнини і осередків гемопоєзу в хрящових закладках починається на 11-12 добу ембріогенезу, коли не мінералізований хрящ діяфізу на 70% складається з гіпертрофованих хондроцитів зі зниженою метаболічною активністю. Лужна фосфатаза локалізована уздовж кісткового діяфізу в хондроцитах і матриксі, де фосфат кальцію ще відсутній. З 15-16 доби ембріогенезу починається локальна кальцифікація матрикса хряща з гіпертрофованими хондроцитами по фронту його резорбції і формування каналів уздовж періостальної кістки. До 19 доби судинні канали пронизують всю ширину росткових хрящів, досягаючи зони проліферуючих хондроцитів. Площа мінералізованого хряща поступово збільшується, а в зонах заміщення інтенсифікується эндохондральний остеогенез. Формуються об'ємні, мінералізовані кістково-хрящові структури, що підсилюють конструкцію кісток у зв'язку із зростаючим локомоторним та механічним навантаженням на скелет кінцівок.

Ключові слова: курка домашня, скелет кінцівок, розвиток, росткові хрящі, мінералізація.

Zhitnikov A.Ya. Formation of cartilage growth plates and features of calcification in the growing long bones chicken (*Gallus domesticus*) // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, № 3. – С. 39-45.

Studied the histological, histochemical and autoradiographic methods chondrocyte metabolic activity, structure and mineralization of cartilage growth plates in the long bones of the hind limbs of chicken embryos of 9 days of incubation up to 1 month after hatching. Formation of the medullary cavity and hematopoietic lesions in cartilage tabs begins on 11-12 day of embryogenesis, when the cartilage is not mineralized diaphysis consists of 70% of hypertrophic chondrocytes with decreased metabolic activity. Alkaline fosfomonoesteraza localized along the shaft of the bone in matrix and chondrocytes, where mineral substrates are not yet available. From 15-16 days of embryogenesis begins local calcification of cartilage with hypertrophic chondrocytes at the front of his rezorobtsii and forming channels along the periosteal bone. By 19 days of vascular channels cut across the entire width of the cartilage growth plates, reaching the zone of proliferating chondrocytes. The area of the mineralized cartilage is gradually increased, and in areas of displacement intensifies endochondral osteogenesis. Formed the bulk of bone and cartilage structure, enhancing bone structure with an increase of locomotion and the mechanical load on the skeleton of the limbs.

Key words: gallus domesticus, development, skeletal limbs, growing cartilage, mineralization.

Механическая нагрузка вносит существенные коррективы в морфогенез скелета конечностей и его прочностные свойства зависят от степени минерализации хрящевой ткани ростковых хрящей в зонах замещения и эндохондрального остеогенеза [11,17]. Одной из функций первичной губчатой кости в зонах метафизов растущих костей скелета является создание достаточной прочности скелетному элементу при изменяющихся в процессе онтогенеза локомоторных и силовых нагрузках [15]. У большинства млекопитающих эндохондральная

кость формируется на основе сохранившихся продольно ориентированных фрагментов минерализованного хрящевого матрикса ростковых хрящей [1,7]. Эти провизорные структуры выполняют важную роль в росте и моделировании длинных костей [8,10,14], а скорость терминальной дифференцировки хондроцитов, равно как и свойства матрикса хряща, обеспечивают необходимые для каждого скелетного элемента темпы роста [2,3]. В этой связи недостаточно исследованы процессы замещения хрящевой ткани костной

в скелетных закладках птиц, отличающихся среди позвоночных животных темпами и особенностями эмбрионального развития (яйцевые), локомоторными нагрузками на скелет конечностей после выклева.

Цель исследования – изучить структуру формирующихся ростковых хрящей и особенности их минерализации при замещении хрящевой ткани костной в длинных костях конечностей курицы домашней (*Gallus domesticus*) в период эмбриогенеза и после выклева.

Материал и методы исследования. Проведено гистологическое исследование развития длинных костей задних конечностей. Эмбрионы разных стадий развития (от 7-суток до выклева) получали, инкубируя яйца кур при 37°C в лабораторных условиях. Птенцов до 1 месяца выращивали в виварии отдела. Методами гистологии и морфометрии изучали структуру ростковых пластинок бедренной и большеберцовой костей, а гистохимическими (реакция ШИК и с альциановым синим) – распределение в хондроцитах и матриксе хряща гликогена и гликозаминогликанов. Щелочную фосфомоноэстеразу определяли по методу Гомори [5], а минерализацию хряща и кости оценивали по реакции Косса [5] на не декальцированных срезах, изготовленных с использованием микротоматомы МК-25. С этой же целью на 11, 14 и 17 сутки инкубации в воздушную камеру яиц кур вводили ⁴⁵Са в дозе 74 кБк/г массы тела на 1 и 72 ч. Через 1 ч остатки радиоактивного кальция удаляли физиологическим раствором, а инкубацию продолжали в течение 72 ч. Метаболическую активность хондроцитов ростковых хрящей оценивали по интенсивности включения радиоактивных индикаторов белкового и углеводного биосинтезов. В воздушную камеру инкубируемых яиц кур вводили на 1 ч ³Н-глюкозу, ³⁵S-сульфат натрия (показатели биосинтеза гликогена, гликопротеинов, сульфатированных протеогликанов) и ³Н-глицин (показатель биосинтеза коллагена). Длинные кости конечностей фиксировали, заливали в парафин и готовили гистологические срезы. На них наносили фотоэмульсию и экспонировали при +4С от 20 до 30 суток. После проявления радиоавтографы окрашивали гематоксилином Майера-эозином. Метаболическую активность хондроцитов оценивали по интенсивности метки над клетками (не менее 50) структурных зон росткового хряща. Количество хондроцитов в зоне пролиферации подсчитывали вдоль длинной оси скелетного элемента, начиная от границы с эпифизом до зоны зрелых клеток. На продольных срезах закладок измеряли длину структурных зон, диаметр росткового хряща по фронту созревающих хондроцитов, костномозговой полости в центре диафиза и толщину периостальной кости в этих участках. Определяли также высоту и объем гипертрофированных хондроцитов. Скорость роста скелетных закладок определяли

по темпам приобретения хондроцитами, мечеными ³Н-тимидином, морфологических признаков созревающих или гипертрофированных клеток через 4, 6 и 9 суток после его введения, а также по изменению длины диафиза костей и костномозговой полости. Морфометрические данные результатов исследования обработаны с использованием программы Statistica 6.

Результаты исследования и обсуждение. У эмбрионов кур на 9 сутки инкубации большая часть хрящевого диафиза состоит из созревающих хондроцитов, которые интенсивно включают радионуклиды белкового и протеогликанового биосинтезов (Рис.1, Э 9; Рис. 2). По периметру диафиза формируется периост и появляется костная ткань. По всей его длине, а также в некоторых хондроцитах, локализованных в центре диафиза закладки, обнаружена щелочная фосфомоноэстераза (Рис.3, Э 11). Однако при проведении реакции Косса отложения фосфата кальция видны лишь в периостальной кости, а матрикс хряща еще не минерализован (Рис.4, Э 14). Размер хондроцитов значительно больше, чем клеток других зон и в центре диафиза высота и ширина их достигает $16,3 \pm 0,92$ мкм. Увеличиваясь, они сохраняют высокую метаболическую активность. Соотношение длины хрящевого диафиза к его поперечному сечению составляет 13:1. На 12 сутки инкубации большинство хондроцитов в диафизе бедренной кости становятся гипертрофированными со слабым проявлением метаболической активности (Рис.2). По отношению к общей длине диафиза размер этой зоны составляет 70%.

Диаметр хряща в центре диафиза к этому времени незначительно увеличивается лишь за счет объема хондроцитов, высота которых к моменту формирования костномозговой полости составляет $21,1 \pm 1,26$ мкм.

Последующее увеличение диаметра такого хряща не возможно, так как он к этому времени окружен периостальной костью, ограничивающей его объемное увеличение, а биосинтетический потенциал хондроцитов значительно снижается. К этому времени соотношение длины диафиза к его поперечному диаметру в центре закладки достигает примерно 16:1.

Костная ткань, опоясывающая весь диафиз хрящевой закладки курицы, становится губчатой с множеством трабекул, пространство между которыми заполнено кровеносными сосудами и остеогенными клетками (Рис.1, Э 17). Максимальная толщина каждой из них составляет 5-8 мкм и постоянно увеличивается в результате аппозиционного биосинтеза костного матрикса. Подтверждением этому является высокая активность щелочной фосфомоноэстеразы (Рис.3, Э 14 и 19), положительная реакция Косса (Рис.4, Э 14 и м16), включение в костный матрикс радиоактивного кальция (Рис.4, Э 14) и ³Н-глицина – индикатора биосинтеза белка (Рис.2). Метки радионуклидов локализуются по фронту минерализации костной ткани и периостального остеогенеза.

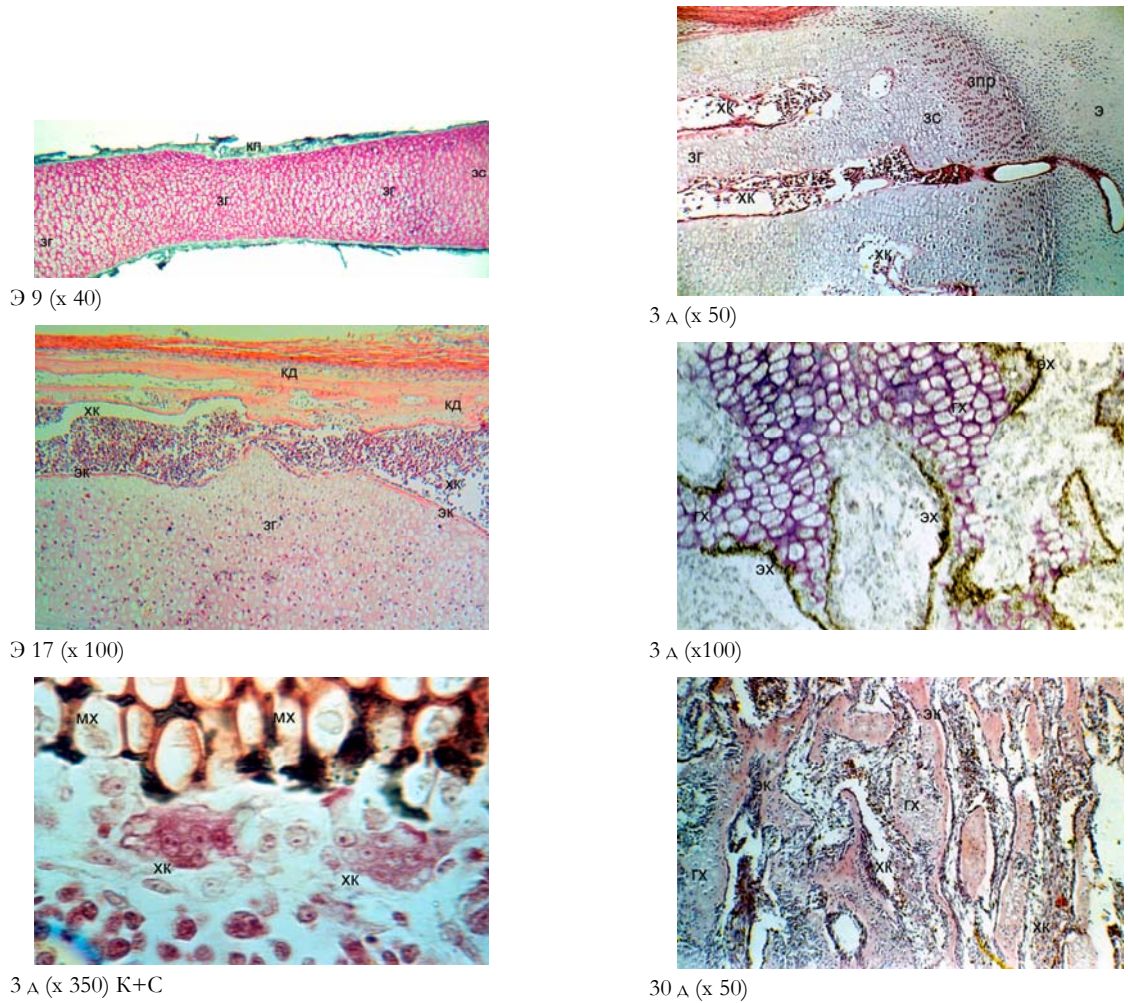


Рис. 1. Структурные особенности хрящевой закладки и росткового хряща бедренной кости курицы на 9 и 17 день эмбрионального развития (Э 9; Э 17), 3 и 30 день после рождения (3 д; 30 д). Э – эпифиз; зпр – зона пролиферации; зс – зона созревания; зг – зона гипертрофии; хк – хондроласт; мх – минерализованный хрящ; хк – хрящевые каналы; кд – кость диафиза; эк – эндохондральная кость. Окраска гематоксилин+эозин+азур.

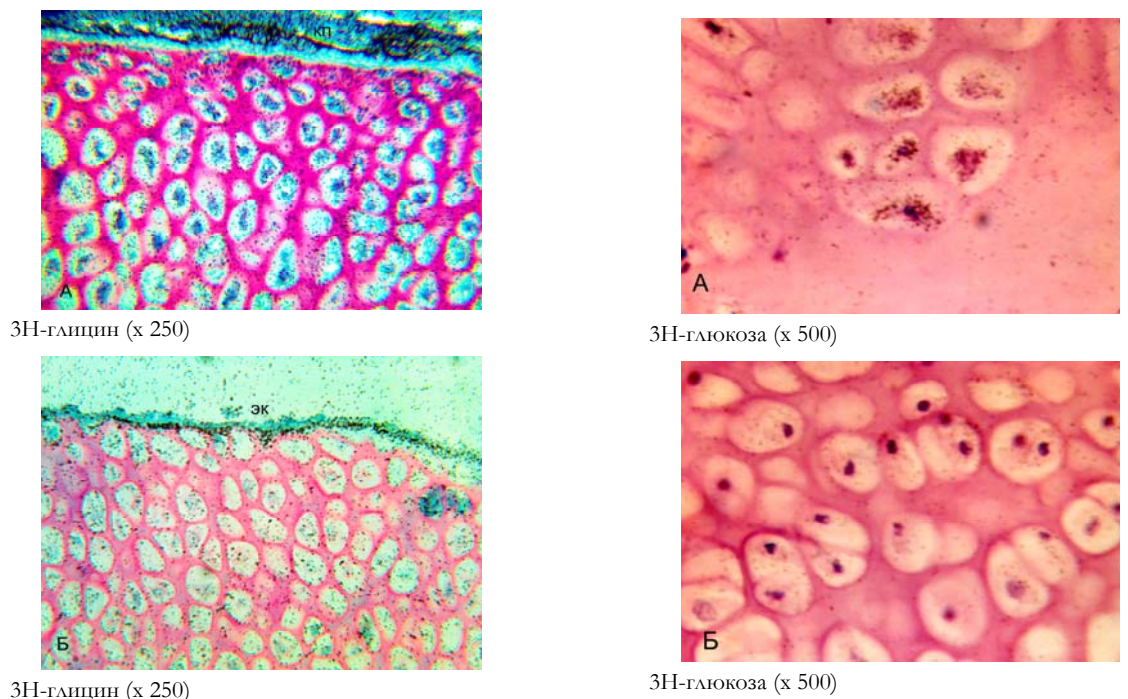
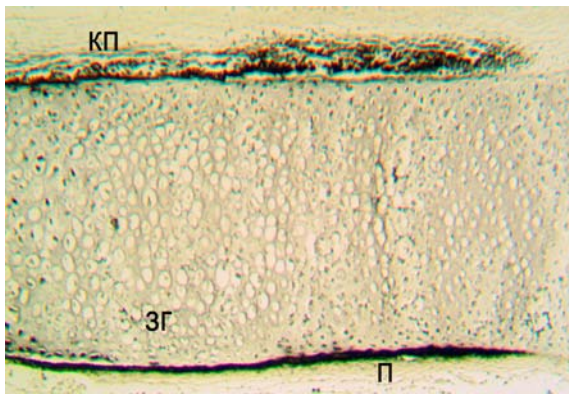
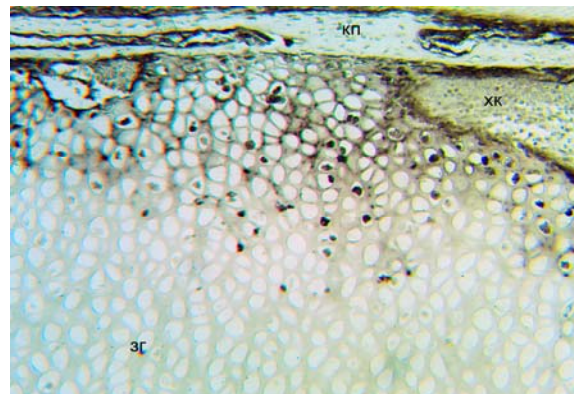


Рис.2. Включение радионуклидов в созревающие (А) и гипертрофированные (Б) хондроциты. КП – кость периоста; эк – эндохондральная кость. Гематоксилин-эозин-азур.



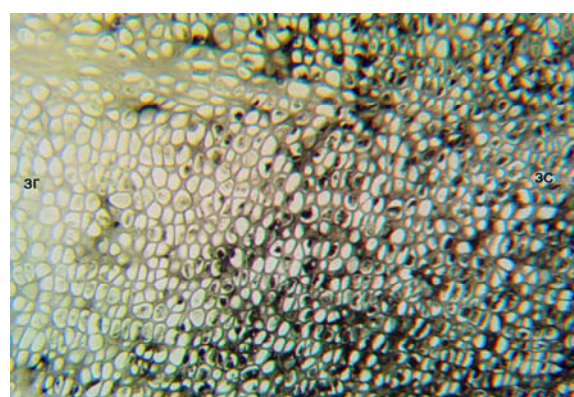
Э 11 (x 100)



Э 19 (x 150)



Э 14 (x 100)



3 д (x 150)

Рис. 3. Активность щелочной фосфатазы в закладке бедренной кости курицы на 11, 14 и 19 день эмбрионального развития (Э 11; Э 14; Э 19) и 3 день (3 д) после рождения.

П – периост; кп – кость периоста; хк – хрящевые каналы; зг – зона гипертрофированных хондроцитов; зс – зона созревающих хондроцитов. Реакция Гомори.

Щелочная фосфомоноэстераза присутствует также в гипертрофированных хондроцитах вдоль границы с периостальной костью. Однако в этих зонах хрящевого матрикса включение радиоактивного кальция и отложение минеральных кристаллов еще не наблюдается (Рис.4 Э 14). Хрящевой диафиз длинных костей 11-12-суточных эмбрионов кур постепенно незначительно расширяется по направлению к ростковым зонам (метафизам). Если в центре закладки ширина зоны уже гипертрофированных хондроцитов с пониженной метаболической активностью составляет 270-300 мкм, то на границе зоны созревающих хондроцитов может быть 500-600 мкм.

Очевидно, что продольный рост хрящевой закладки значительно опережает увеличение ее поперечного диаметра. Для различных костей изменение индекса, отражающего отношение длины хрящевого диафиза к его поперечному диаметру, определяется генетической программой, которая реализуется путем регулирования размножения, метаболической активности и скорости терминальной дифференцировки хондроцитов ростковых хрящей, темпов дифференцировки остеобластов периоста в зонах метафизов [3].

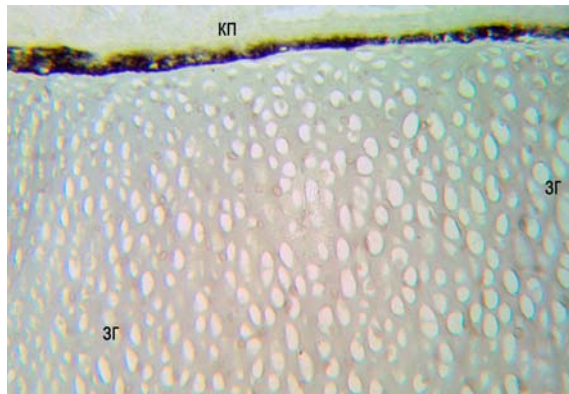
Формирование первичных центров окостенения в хрящевых закладках птиц сопровождается

появлением в костномозговой полости клеточных элементов кроветворения и остеогенеза. В центральную зону диафиза хрящевой закладки с гипертрофированными хондроцитами врастают кровеносные сосуды (капиллярные почки), в терминальных участках которых локализованы переваскулярные клетки [4, 6]. По данным G. Silvestrini [13] среди этих клеток имеется две субпопуляции. Одни из них, выделяя гидролитические ферменты, разрушают хрящевой матрикс. Другие, содержащие большое количество гетеролизосом, поглощают и расщепляют фрагменты матрикса. Оба типа клеток относятся к макрофагальной системе, выполняющих функцию одноядерных хондрокластов. Начинаясь резорбция хряща приводит к расширению полости диафиза, где накапливаются стволовые и коммитированные клетки остеогенеза и гемопоэза, и это способствует началу ремоделирования кости со стороны эндостальной поверхности диафиза. Первичная резорбция хряща в центре диафиза закладок скелета – это детерминированный по времени появления биологический процесс для каждого вида животных, результатом которого является формирование костномозговой полости и очагов гемопоэза. У большинства млекопитающих при первых же признаках гипертрофии хондроцитов в центр диафиза хрящевых закладок длинных костей

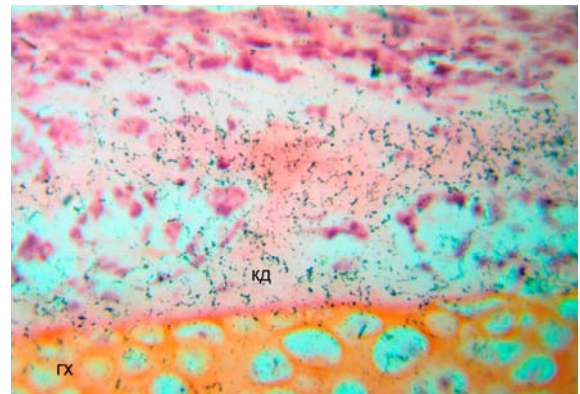
проникают кровеносные сосуды, начинается резорбция хряща и формирование полости [4]. При развитии скелета птиц хрящевые закладки интенсивно растут и диафизы на 70% сформированы гипертрофированными хондроцитами. Можно предположить, что такая особенность роста хрящевых закладок без формирования костномозговой полости характерна для тех видов животных, у которых в эмбриогенезе полноценно функционируют не скелетные системы кроветворения (желточный мешок, тимус, печень, селезенка). Эти источники кроветворения на ранних этапах эмбриогенеза достаточно эффективны, чтобы обеспечить растущие органы необходимым уровнем анаболизма.

Исходя из морфологических наблюдений и полученных с использованием радионуклидов белкового и полисахаридного биосинтеза метаболических характеристик хондроцитов, при замещении хряща костью в закладках скелета

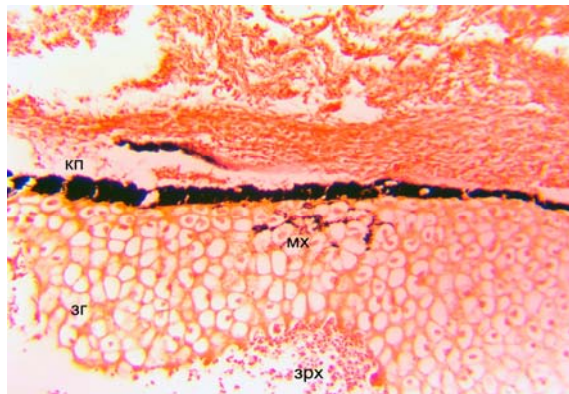
птиц можно выделить два этапа. На первом большая часть диафиза кости состоит из хряща, представленного гипертрофированными, не достаточно активными в метаболическом отношении хондроцитами. Увеличение костномозговой полости по длине закладки обеспечивается одноядерными клетками с кластическими свойствами, которые локализованы по фронту резорбции хряща. Матрикс хряща по фронту резорбции еще не минерализован, однако в гипертрофированных хондроцитах вдоль границы с периостальной костью выражена активность щелочной фосфоэстеразы (Рис.3, Э 14 и 19). Продольный рост закладок продолжается в результате дифференцировки хондроцитов ростковых хрящей и периостального остеогенеза в зонах метафизов. На втором этапе, который начинается на 16-17 сутки развития, происходит очаговая (вдоль диафиза) резорбция хряща с гипертрофированными хондроцитами (Рис.4, Э 16).



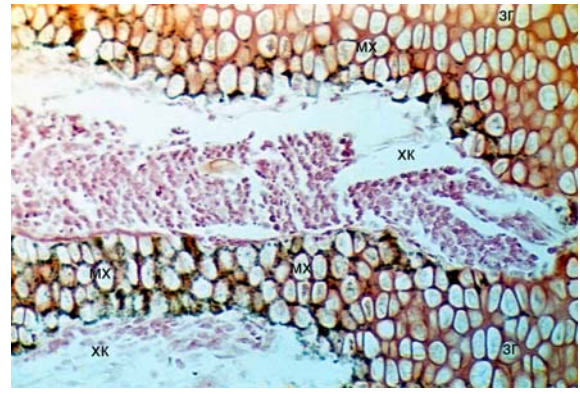
Э 14 (x 100)



Э 14 (x 250)



Э 16 (x 100)



3 д (x 150)

Рис. 4. Минерализация матрикса хряща и включение ^{45}Ca (x250) в бедренную кость курицы на 14 и 16 день эмбрионального развития (Э14; Э16) и 3 день (3 д) после рождения. Мх – минерализованный хрящ; кд – кость диафиза; гх – гипертрофированный хрящ; хк – хрящевые каналы. Реакция Косса + сафранин.

Формируются хрящевые каналы с кровеносными сосудами, гемопоэтическими и остеогенными клетками. В бедренной кости 17-суточных плодов они достигают зоны созревающих хондроцитов, а к 19 суткам эмбриогенеза уже пронизывают всю ширину росткового хряща с гипертрофированными хондроцитами, достигая зоны пролиферирующих клеток и проникая даже в эпифизы (Рис.1, Э 17 и 3д). У 19-21-

суточных плодов и цыплят после выклева по фронту формирования каналов в ростковых хрящах, а также на всем пространстве зоны созревающих хондроцитов обнаружена высокая активность щелочной фосфоэстеразы (Рис.3, Э 19 и 3д). Однако при проведении реакции Косса лишь вдоль каналов заметны в матриксе хряща локальные отложения фосфата кальция в виде сферических структур (Рис.4, 3д).

Здесь же в контакте с кальцинированным матриксом хряща дифференцируются остеобласты, синтезируя на его поверхности органические компоненты костной ткани (эндохондральная кость) (Рис.1, 3А). После формирования каналов между костным диафизом и гипертрофированным хрящом в костях 17 суточных эмбрионов курицы, создаются условия для ремоделирования кости. В результате субэндостальной резорбции костного диафиза обеспечивается постепенное увеличение диаметра костномозговой полости при активном аппозиционном приросте кости со стороны периоста. Это важная структурная особенность морфогенеза скелетных закладок птиц, обеспечивающая им, надо полагать, более высокую прочность в период выклева, когда существенно возрастает нагрузка на локомоторный аппарат, в целом, и скелет, в частности. В этот период эмбриогенеза костномозговая полость по длине костей увеличивается за счет активной резорбции мононуклеарными клетками еще не минерализованного хряща с гипертрофированными хондроцитами. Если же фрагменты матрикса хряща с гипертрофированными хондроцитами кальцинированы, то его резорбция осуществляется многоядерными хондрокластами (Рис.1, 3А). Таким образом, на последних этапах эмбрионального развития и после рождения в зонах роста скелетных закладок конечностей курицы одновременно реализуются два процесса: происходит формирование на обширных фрагментах локально минерализованного хрящевого матрикса костной ткани и одновременно осуществляется его резорбция мононуклеарными и многоядерными хондрокластами (Рис.1, 3А). Эти противоположные по своей сути морфо-физиологические процессы (остеосинтез и резорбция костно-хрящевых трабекул) обеспечивают продольное увеличение костномозговой полости и формирование в ней очагов гемопоэза и, в то же время, за счет эндохондрального остеогенеза существенно усиливают конструкцию кости в зонах роста. Однако, интенсивное разрушение зоны хряща с гипертрофированными хондроцитами в период эмбриогенеза (заметно по темпам увеличения костномозговой полости) не приводит со временем к ее уменьшению. Это обусловлено тем, что процессы размножения и терминальной дифференцировки хондроцитов доминируют над темпами резорбции хряща, обеспечивая рост костей в период эмбриогенеза со скоростью 600-800 мкм/сутки с каждой стороны диафиза. Если на 15 сутки инкубации длина зоны с гипертрофированными хондроцитами со стороны дистального и проксимального диафиза бедренной кости составляет по 2600 ± 180 мкм, на 17 сутки - 3400 ± 230 мкм, то перед выклевом - 4300 ± 230 мкм. Только у новорожденных цыплят в связи с усилением опорной нагрузки на скелет конечностей резко активизируется процесс резорбции обширных зон хряща с гипертрофированными хондроцитами и формирование на

его фрагментах ниже зоны созревания эндохондральной кости. После выклева цыплят снижаются общие темпы роста скелетных закладок до 200-300 мкм/сутки с каждой стороны диафиза. Преобладание в этот период резорбции хряща над процессом терминальной дифференцировки хондроцитов приводит к тому, что у 1-месячных кур длина этой зоны с каждой стороны диафиза сокращается до 1000 мкм. К этому периоду развития в зоне метафиза (эндосте) сохраняются лишь массивные островки минерализованного хряща с группами гипертрофированных хондроцитов. На его поверхности формируется эндохондральная кость (Рис.1, 30А) и зона замещения в костях 1-месячных кур имеет много общих признаков с аналогичными структурами костей млекопитающих. Однако в скелете млекопитающих эндохондральная кость всегда формируется на сохраняющихся продольных кальцинированных фрагментах хрящевого матрикса [8]. В то время как у птиц субстратной основой для остеогенеза являются фрагменты частично минерализованного хрящевого матрикса, содержащие большое количество гипертрофированных хондроцитов и расположенные между каналами. Эти островки хряща и опоясывающая их эндохондральная кость постоянно разрушаются присутствующими здесь в большом количестве хондро- и остеокластами.

Можно предположить, что прочностные свойства и функциональные возможности в длинных костях конечностей достигаются в онтогенезе кур за счет усиления кальцификации хряща с гипертрофированными хондроцитами и увеличения относительного количества компонентов эндохондральной кости в зонах метафизов. Такая конструкция является важной составляющей при моделировании длинных костей, обеспечивающая им достаточную прочность в зонах роста на границе эпифизов и диафиза (метафизы), где только начинает формироваться периостальная кость. При терминальной дифференцировке хондроциты синтезируют также ряд морфогенных белков, которые могут изменять их функциональную активность и регулировать минерализацию матрикса хряща [16]. Установлено, что появление участков кальцинированного хряща в скелетных закладках млекопитающих совпадает с накоплением в зоне гипертрофированных хондроцитов коллагена типа X и активностью щелочной фосфомоноэстеразы [8]. При этом активность фермента и появление очагов минерализации могут не совпадать по времени [9]. На процесс кальцификации матрикса хряща могут оказывать влияние и металлопротеиназы-3, -9 и -13, наличие которых обнаружено в этих зонах [12]. Если они отсутствуют, то индуктором выступает надхрящница или компактная кость периоста. По всей вероятности, в этот период клетки периоста и кости выделяют факторы, которые ускоряют дифференцировку хондроцитов и обеспечивают минерализацию матрикса хряща

в участках, граничащих с ними. Такая локальная кальцификация матрикса хряща наблюдалась нами при развитии скелетных элементов курицы.

Наши исследования позволяют считать, что повышение локомоторной подвижности плодов и усиление механической и гравитационной нагрузки на скелет конечностей после выклева цыплят могут активировать локальные регуляторные системы в зонах его роста и моделирования, которые обеспечивают интенсивную минерализацию хряща с гипертрофированными хондроцитами и усиливают конструкцию костей за счет эндохондрального остеогенеза.

Перспективы дальнейших исследований.

Изучение молекулярных и клеточных механизмов роста и моделирования скелета конечностей наземных позвоночных при адаптивной перестройке.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Житников А.Я. Субституция хряща костью в растущем скелете / А.Я.Житников, Н.В.Родионова // Вісник проблем біології і медицини, Полтава.- 2003.- №1.-С.16-19.
2. Житников А.Я. Особенности ростовых процессов в закладках скелета в зависимости от скорости терминальной дифференцировки созревающих хондроцитов / А.Я.Житников // Наук. Вісник Львівської Державної Академії Ветеринарної медицини.-2004.-Т.4,ч.1.-С.39-46.
3. Житников А.Я. Зона пролиферации эпифизарного хряща костей конечностей животных с разными темпами и продолжительностью роста / А.Я.Житников // Вісник ортопедії,травматології та протезування,Київ.-2007.-№3.-С.69-72.
4. Мажуга П.М. Проблемы биологии человека / П.М.Мажуга, Е.Н.Хрисанфова // Киев: Наукова думка,1980.-327 с.
5. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э.Пирс /.- М.: Ин. лит.,1962.- 962с.
6. Родионова Н.В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе / Н.В.Родионова /.- К.: Наукова думка,1989.-186 с.
7. Anderson H.C. The role of matrix vesicles in growth plate development and biomineralization // H.C.Anderson, R.Garimella, S.E.Tague // Front.Biosci.- 2005.-N10.-P.822-837.
8. Anderson H.C. The epiphyseal growth plate /H.C.Anderson, I.M.Shapiro// In: Bone and Development, Topic in Bone Biology 6 (eds.Bronner et al.). London: Springer-Varlag, 2010.-P.39-64.
9. Felisbino S. Growth cartilage calcification and formation of bone trabeculae are late and dissociated events in the endochondral ossification of *Rana catesbeiana* / S.Felisbino, H.F.Carvalho// Cell Tissue Res., 2001.-306.- P.319-323.
10. Hunziker E.B. Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes / E.B. Hunziker// Microsc.Res.Tech.- 1994.- 28 (6).-P.505-519.
11. Reich A. Weight loading young chicks inhibits bone elongation and promotes growth plate ossification and vascularization /A. Reich , N. Jaffe, A.Tong, I. Lavelin, O. Genina, M.Pines, D. Sklan, A.Nussinovitch, E.Monsonego-Ornan // J. Appl. Physiol.- 2005.-V.98,N6.- P. 2381-2389.
12. Reich A. Involvement of metalloproteinases in the growth plate response to physiological mechanical load / A.Reich, S.S.Maziel, Z.Ashkenazi, E.M.Ornal // J.Appl.Physiol.-2010.-V.108, N1.-P.172-180.
13. Silvestrini G. Resorption of uncalcified cartilage in the diaphysis of the chick embryo tibia / G.Silvestrini, M.E.Ricordi, E.Bonucci // Cell Tissue Res.-1979.-V.196, N3.-P.221-235.
14. Tickle C. The contribution of chicken embryology to the understanding of vertebrate limb development / C.Tickle // Mech.Dev.-2004.-121.-P.1019-1029.
15. Tommasini S.M. Phenotypic integration among trabecular and cortical bone traits establishes mechanical functionality of inbred mouse vertebrae / S.M.Tommasini, B.Hu, J.H.Nadeau, K.J.Jepsen // J.Bone Miner.Res.- 2009.-V.24, N4.-P.606-620.
16. Tsumaki N. The role of bone morphogenetic proteins in endochondral bone formation / N.Tsumaki, H.Yoshikawa// Cytokine Growth Factor Rev.-2005.-16.-P.279-285.
17. Villemure I. Growth plate mechanics and mechanobiology. A survey of present understanding /I.Villemure, I.A.Stoke // J.Biochem.-2009.-42(12).-P.1793-1803.

Надійшла 13.06.2012 р.

Рецензент: проф. В.Г.Ковешніков