

УДК 616.71-001.52

© Колектив авторів, 2010

## МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ДОВГИХ ТА МІШАНИХ КІСТОК СКЕЛЕТА В НОРМІ

Гусак Є.В.<sup>1</sup>, Погорелов М.В.<sup>2</sup>, Ткач Г.Ф.<sup>2</sup>, Данильченко С.М.<sup>1</sup>, Бумейстер В.І.<sup>2</sup>, Гордієнко О.В.<sup>2</sup>, Сікора В.З.<sup>2</sup>, Суходуб Л.Ф.<sup>1</sup>

*Відділ маспектрометрії та біофізики ІПФ НАН України<sup>1</sup>; кафедра анатомії людини СумДУ<sup>2</sup>*

Гусак Є.В., Погорелов М.В., Ткач Г.Ф., Данильченко С.М., Бумейстер В.І., Гордієнко О.В., Сікора В.З., Суходуб Л.Ф. Мікроелементний склад довгих та мішаних кісток скелета в нормі // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, №4. – С. 51-55.

Проведений аналіз елементного складу різних типів кісток показав відмінність мікроелементного складу трубчастих та мішаних кісток. Більшість есенціальних елементів накопичувались саме в поперекових хребцях, що свідчить про більшу активність ремоделювання та ферментів, що забезпечують даний процес. Токсичні елементи, такі як нікель та свинець, переважно накопичуються в довгих кістках, що також свідчить про меншу швидкість процесів ремоделювання в компактній речовині.

**Ключові слова:** довгі кістки, мішані кістки, мікроелементи

Гусак Е.В., Погорелов М.В., Ткач Г.Ф., Данильченко С.Н., Бумейстер В.И., Гордиенко Е.В., Сикора В.З., Суходуб Л.Ф. Микроэлементный состав длинных и смешанных костей скелета в норме // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, №4. – С. 51-55.

Проведенный анализ элементного состава различных типов костей показал различия микроэлементного состава длинных и смешанных костей. Большинство эссенциальных элементов накапливаются именно в поясничных позвонках, что свидетельствует о большей активности ремоделирования и ферментов, которые обеспечивают данный процесс. Токсические элементы, такие как никель и свинец, преимущественно накапливаются именно в длинных костях, что также свидетельствует о меньшей скорости процессов ремоделирования в компактном веществе.

**Ключевые слова:** длинные кости, смешанные кости, микроэлементы

Gusak E.V., Pogorelov M.V., Tkach G.F., Danilchenko S.N., Bumeyster V.I., Gordienko E.V., Sikora V.Z., Suchodub L.F. The elementary compound of the long and mix bones // Украинский морфологический альманах. – 2010. – Том 8, №4. – С. 51-55.

In this article has been studied the ions compound of different bone's type. We shown the different levels of same elements in long and mix bone. The essential elements accumulate in the lumbar vertebrae (mix bone) which show a high level of remodeling processes. The toxic elements such as Ni and Pb accumulate in long bones which show a lower level of remodeling processes in compact tissue.

**Key words:** long bone, mix bone, microelements

**Вступ.** Стимуляція остеогенезу у наш час залишається однією з маловивчених і актуальних проблем травматології. Однією з основних функцій кісткової тканини є депонування макро- та мікроелементів, тому вивчення іонного складу кістяка важливе для пояснення процесів фізіологічного та репаративного остеогенезу. Оскільки ряд мікроелементів приймає участь у каталізі ферментативних реакцій, які протікають в остеогенних клітинах, за їх відсутності чи дисбалансі порушується остеобластична і остеокластична диференціація, процеси утворення кристалів апатиту, міжклітинна взаємодія, що призводить до зрушення фізіологічного та репаративного ремоделювання кістки [1,6].

Окрім Са та Р, які є основними складовими мінеральної частини, у кістковій тканині знаходяться інші елементи. Деякі катіони заміщують Са у кристалічній решітці гідроксилapatиту, інші адсорбовані на поверхні нанокристалу або його гідратної оболонці. Усі елементи можна поділити на групи синергісти і антагоністи. До першої відносяться Са та Р, взаємодія яких проявляється у формуванні кістки, іншим прикладом є Fe та Cu, що приймають участь у формуванні активного центру цитохромоксидази. До антагоністичної взаємодії відносять інгібуєчий вплив кальцію на абсорбцію цинку і магнію, конкуренцію іонів за активні центри у ферментних системах – двовалентні магній та мар-

ганець у металоферментних комплексах лужної фосфатази. Також виділяють життєво необхідні, есенціальні біоелементи, до яких відносять Fe, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Mn. До умовноесенціальних відносять Ni. Такі біоелементи, як Cd, Pb можуть викликати інтоксикацію, мають властивість накопичуватись у кістковій тканині і відносяться до токсичних елементів [4,7,11,18].

Процеси регенерації кістки потребують активності багатьох катіонів-мікроелементів, таких як мідь, марганець, свинець, кобальт та багато інших. Велику роль відіграють мікроелементи в окислювально-відновних процесах, де вони прискорюють реакції каталізу. Крім того, ці мікроелементи прискорюють та регулюють синтез білків. При синтезі мукополісахаридів в ділянці перелому концентрується велика кількість таких мікроелементів як марганець, свинець, мідь та ін. Мікроелементи мідь, марганець, кобальт та інші беруть участь в каталізі ферментативних реакцій, і без їхньої участі порушується остеобластична диференціація. Відсутність чи дисбаланс деяких мікроелементів, таких як марганець, свинець, мідь, може приводити до спонтанної декальцизації кісткової тканини, рахіту, ендемічного зобу, остеопорозу та ін. патологій. У кістковій тканині є ряд мікроелементів кількісний склад та роль яких повністю не вивчена. До цих елементів відносять хром, кадмій, телур, ін-

дій, самарій, рутеній, скандій, цирконій, гафній та ін. [2,4,10,11,17,16,19].

Кісткова тканина порівняно з кров'ю більш стабільна система і досить складна для вивчення, оскільки йдеться про забір матеріалу без шкоди для організму, тому і менш вивчена. Крім того вона накопичує в собі важкі метали без відповідного симптомного прояву, і може використовуватись як індикатор якості навколишнього середовища.

В літературі є данні щодо елементного складу довгих кісток, незначна кількість робіт присвячена вивченню кісток губчастого та змішаного типів. Нажаль, в літературі відсутні данні щодо порівняльного складу різних за механічним навантаженням довгих кісток скелету та майже відсутні данні щодо кореляційної взаємодії між різними біогенними елементами кісткового матриксу. В той же час добре відомо, що мікроелементи мають широкий спектр синергетичних і антагоністичних взаємин. Доведено, що між 15 відомими життєво необхідними елементами існує 105 двосторонніх і 455 трибічних взаємодій [8, 9]. Це положення є природною основою для вивчення проявів і оцінки розвитку дисбалансу мікроелементного гомеостазу, характерного при дефіциті навіть одного есенціального елемента. Таким чином, важливий не лише рівень вмісту - недостатне або надлишкове надходження в організм певних елементів, але особливо значимим є їхнє співвідношення.

Тому метою нашої роботи стало вивчення елементного складу великогомілкової, стегнової кістки та II поперекового хребця і проведення аналізу кореляційних співвідношень між рівнями виявлених елементів.

**Матеріали та методи дослідження.** В роботі проведений аналіз зразків кісткової тканини шести білих щурів 5-місячного віку. У ході роботи на мікроелементний вміст були досліджені стегнова, великогомілкова кістки та II поперековий хребець. Для забору органів тварин декапітували під кетаміновим наркозом відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Зразки кісток очищали від м'язової тканини та кісткового мозку, знежирювали спиртом, промивали дистильованою водою та зважували з точністю до 0,001 г. Потім кістки спалювались в муфельній печі при температурі 450°C для видалення органічної матриці. Після отримання попелу проводили його розчинення в суміші соляної (2 мл) та азотної (1 мл) кислот та доводили об'єм розчину до 10 мл бідистильованою водою. Отриманий розчин аналізували на спектрофотометрі С115-01 з полуменевим та електротермічним атомізатором. Вибір методу атомізації ґрунтувався на концентрації елемента в розчині. Перед визначенням кожного елемента будували калібрувальний графік, використовуючи стандартні розчини елементів

(ГСОРМ). При калібруванні використовували не менше чотирьох відомих концентрацій. Після проведення процедури визначення вмісту елемента в розчині, вводили масу зразка та отримували концентрацію елемента в 1 грамі досліджуваної тканини. Проведення вимірів та розрахунків проводили з використанням програми AAS-SPECTR в Лабораторії атомно-абсорбційного аналізу Центру морфологічних досліджень СумДУ.

Результати досліджень оброблено загальноприйнятими методами варіаційної статистика за допомогою комп'ютерної програми МХ Ексел. Тип і характер біологічної взаємодії металів встановлювали за допомогою рівняння лінійної парної регресії. Коефіцієнт кореляції ( $r$ ) – міра лінійної взаємодії між змінними. Значення коефіцієнта кореляції можуть варіювати за модулем від нуля до одиниці. Нульовий коефіцієнт кореляції говорить про те, що значення однієї змінної зовсім не пов'язані зі значеннями іншої змінної. Негативні коефіцієнти вказують на антагоністичну взаємодію елементів, а позитивні – при збільшенні значень однієї змінної, відповідно збільшуються значення другої. Масив отриманних результатів був підданий аналізу загальної якості рівняння регресії, а саме визначений множинний коефіцієнт детермінації  $R^2$ , який також має назву коефіцієнта множинної кореляції  $R$ . Він вказує на скільки відсотків знайдена функція регресії описує взаємозв'язок між вихідними значеннями змінних.

**Результати та їх обговорення.** Аналіз хімічного складу кісткової тканини підтвердив наявність у ній таких мікроелементів як Fe, Mg, Zn, Mn, Cu, Co, Cd, Ni, Pb. У ході дослідження були отримані наступні діапазони загального вмісту відповідних біоелементів (табл.1), які співпадають з даними опублікованими у літературі [2, 3, 5]. Порівняльний аналіз середніх значень концентрацій мікроелементів дозволив виявити таку закономірність  $Zn > Mg > Fe > Ni > Cu > Mn > Co > Pb > Cd$ , яка може свідчити про важливість деяких мікроелементів для кісткової тканини.

**Таблиця 1.** Середній вміст мікроелементів у кістковій тканині щурів

Мікроелементи	Стегнова кістка	Гомілкова кістка	Поперекові хребці
Fe мкг/г	64,60±3,65	55,00±5,87	127,47±12,06
Mg мг/г	1,94±0,25	2,52±0,35	3,07±0,18
Zn мг/г	3,32±0,24	5,31±0,62	3,71±0,14
Cu мкг/г	2,36±0,31	2,53±0,26	4,23±0,47
Co мкг/г	1,41±0,09	1,52±0,22	2,44±0,29
Mn мкг/г	1,93±0,26	2,44±0,18	2,66±0,43
Ni мкг/г	2,38±0,56	4,00±0,87	4,95±0,96
Pb мкг/г	0,86±0,04	0,66±0,09	0,51±0,06
Cd мкг/г	0,024±0,001	0,025±0,002	0

Аналізуючи вміст окремих елементів в досліджуваних кістках нами були отримані наступні данні.

Zn один з найпоширеніших мікроелементів в організмі людини. Він відіграє важливу роль у стимуляції росту та формування кісткової тканини.

Цинк має інгібуючий вплив на паратгормон, який в свою чергу стимулює процеси резорбції кістки. Навіть при низьких концентраціях цей елемент уповільнює діяльність остеокластів. Він не проявляє токсикологічного ефекту, на відміну від таких мікроелементів як Рb та Cd, та позитивно впливає на збільшення внутрішньоклітинного вмісту кальцію, перерозподіляє його рівень в цитозолі. Також він слугує інгібітором залізовмісних ферментів цитохромоксидази і каталази, які грають важливу роль у підвищенні здатності остеобластів до синтезу колагену, та активатором лужної фосфатази. Zn регулює секрецію кальцітоніну [10,11,12,14,18]. Вміст цинку в досліджуваних кістках становив від  $3,32 \pm 0,24$  мг/г в стегновій кістці та  $3,71 \pm 0,14$  мг/г в хребці до  $5,31 \pm 0,62$  мг/г в великогомілковій кістці (табл. 1). Зважаючи на його фізіологічну роль така різниця може свідчити про наявність більш активних процесів ремоделювання саме у великогомілковій кістці.

Магній – другий, після кальцію, найпоширеніший катіон у тілі людини. Він приблизно однаково розподілений між скелетом і м'якими тканинами. Одна третина частина скелетного магнію розподілена на поверхні кістки і виконує функцію депо. Гострі зміни концентрації Mg впливають на секрецію гормону прищитоподібної залози. Дефіцит магнію призводить до гіпокальцемії, уповільненню росту кісткової тканини, відповідному прискоренню процесів резорбції, зменшенню об'єму кістки і збільшенню скелетної крихкості. Mg є кофактором багатьох ферментів, а саме лужної фосфатази і пірофосфатази, які мають безпосередній вплив на формування кісткової тканини. В організмі людини магній конкурує з Ca, що викликано значно близькими значеннями іонних радіусів. Надлишкові концентрації Mg мають інгібуючий вплив на процеси кристалізації гідроксилапатиту. Він входить до складу патогенних біомінералів, заміщуючи кальцій у решітці гідроксилапатиту (ГА) [1,11,18]. Присутність Mg в решітці ГА знижує розчинність осьаного. Крім того, збільшення концентрації Mg в синтетичному ГА знижує температуру його фазового розпаду з утворенням  $\beta$ -трикальціймагнійфосфата  $(CaMg)_3(PO_4)_2$  ( $\beta$ -ТКМФ), а кількість утвореної фази  $\beta$ -ТКМФ пропорційна кількості Mg в апатиті [13]. В нашій роботі найбільша концентрація магнію була виявлена в великогомілковій кістці та хребцях –  $2,52 \pm 0,35$  мг/г та  $3,07 \pm 0,18$  мг/г, найменша – в стегновій кістці ( $1,94 \pm 0,25$  мг/г) (табл. 1).

Мідь у фізіології кісткової тканини відіграє функцію катализатора ряду суттєвих ферментативних систем в остеогенних клітинах, сприяючи підтримці рівня диференціації. Також виявлена роль міді у можливому енергетичному транспортному механізмі між апатитом і колагеном. Найбільше цього мікроелементу виявлено у молодих остеонах. Також мідь приймає участь у процесах синтезу колагену й еластину і перешкоджає процесам демінералізації кісткової тканини [17]. Рівень міді у довгих кістках був однаковий та склав для стегнової –  $2,36 \pm 0,31$  мкг/г, для великогомілкової –

$2,53 \pm 0,26$  мкг/г (табл. 1). В той же час вміст Cu в поперековому хребці склав  $4,23 \pm 0,47$  мкг/г, що свідчить про активність мідь-залежних ферментів та кращу здатність до акумуляції даного елемента мішаними кістками.

Марганець у кістках в основному пов'язаний з неорганічною структурою кісткової тканини, приймає безпосередню участь у процесах осифікації, сприяючи росту кристалів гідроксилапатиту. Марганець сприяє мінералізації колагенових фібрил, нормалізує синтез глікозаминогліканів, які необхідні для формування кісткової та хрящової тканин [11]. Вміст марганцю суттєво не відрізнявся в залежності від виду кісток та склав від  $1,93 \pm 0,26$  до  $2,66 \pm 0,43$  мкг/г вологій кістки (табл. 1).

Кобальт входить до складу вітаміну B<sub>12</sub> (ціанкобаламіну), стимулює загальний обмін, гемопоез і таким чином, вторинно впливає на інтенсивність кісткового метаболізму. Сполуки кобальту посилюють активність лужної фосфатази, яка відіграє важливу роль у процесах мінералізації кісткової тканини. Вміст кобальту не відрізнявся в довгих кістках та склав від  $1,44 \pm 0,09$  до  $1,52 \pm 0,22$  мкг/г і був значно вищий в поперековому хребці –  $2,44 \pm 0,29$  мкг/г (табл. 1).

Залізо в кістковій тканині не є структурним елементом, проте відіграє важливу роль у процесах остеогенезу, а саме впливає на стабілізацію гідроксилапатиту в остеоїдній субстанції, за рахунок накопичення у зонах енхондрального і періостального кісткоутворення. Залізо також слугує непрямим тестом для оцінки ступеня гемонасичення кісткової тканини та регенерату. Fe є кофактором для проліл- та лізілгідроксилази, які приймають участь у формуванні колагену кісткової тканини. Дефіцит цього мікроелементу може призводити до підвищення пористості кістки, погіршення біомеханічних показників [6,10,15,16,19]. За результатами дослідження рівень заліза мав виражену залежність від типу кістки і майже вдвічі був вищим в поперекових хребцях (табл.1), що може свідчити як про краще кровопостачання губчастої кістки так і про вищий рівень метаболізму кісток даного типу.

Cd в ультрамикророзмірах бере участь у процесах осифікації. Високі його концентрації викликають остеопороз та остеомаляцію, а саме через підвищення секреції кальцію із сечою, зменшення поглинання кальцію кишечником. Іони кадмію можуть адсорбуватись на кристалах гідроксилапатиту і включатись у кристалічну решітку, тим самим роблячи новоутворену структуру малорозчинною. Негативний ефект впливу кадмію на процеси мінералізації кісткової тканини може підвищуватись за рахунок його синергетичної взаємодії з іонами заліза, оскільки цитрат заліза інгібує біологічну кальцифікацію [15,16,20]. В кістковій тканині кадмій знаходиться в слідовій кількості і був виявлений нами тільки в стегновій та великогомілковій кістках в кількості  $0,025 \pm 0,001$  та  $0,025 \pm 0,002$  мкг/г. Відсутність Cd в поперекових хребцях (табл. 1) може бути наслідком меншої мі-

нералізації та тривкості даного типу кісток.

Вміст свинцю та нікелю, які є токсичними елементами, показав їх переважне накопичення в трубчастих кістках (табл. 1) які мають меншу інтенсивність ремоделювання.

Аналізуючи елементний спектр різних типів кісток нами виявлені деякі відмінності між концентраціями мікроелементів, а саме: у попереко-

вих хребцях були виявлені більші значення концентрацій відповідних біоелементів, тоді як у гомілковій і стегновій кістках вони були приблизно однаковими. Такі результати можуть свідчити про більше кровопостачання хребців порівняно з великогомілковою та стегною кістками. А наявність кадмію в останніх – про їх більшу абсорбуючу властивість.

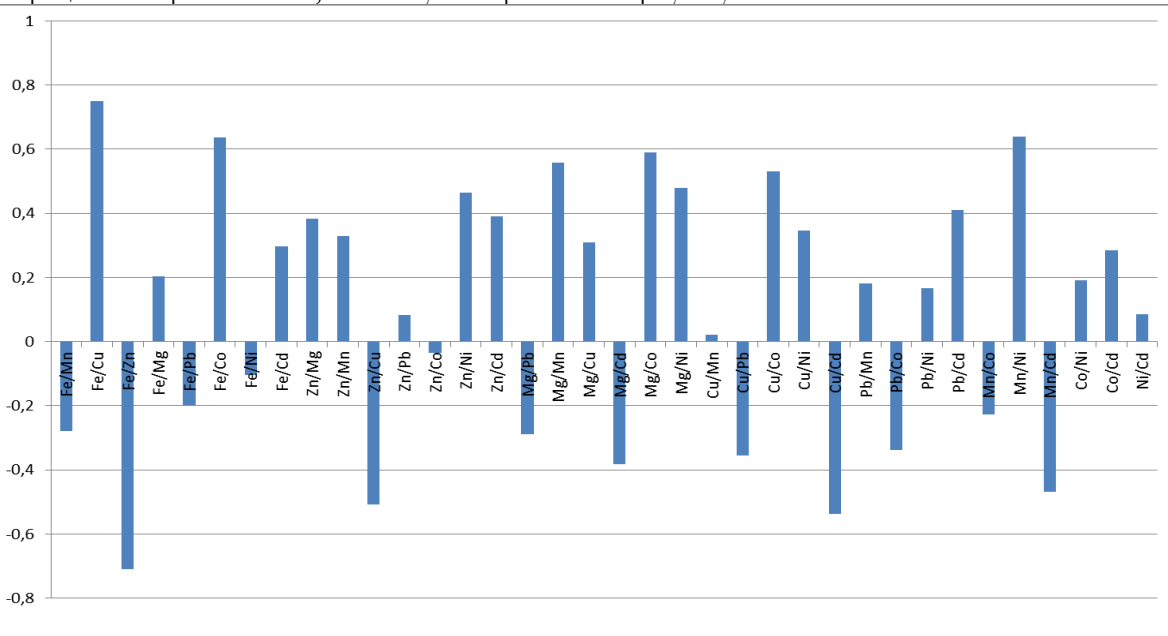


Рис. 1. Характеристика коефіцієнтів кореляційної взаємодії між мікроелементами кісткової тканини (r)

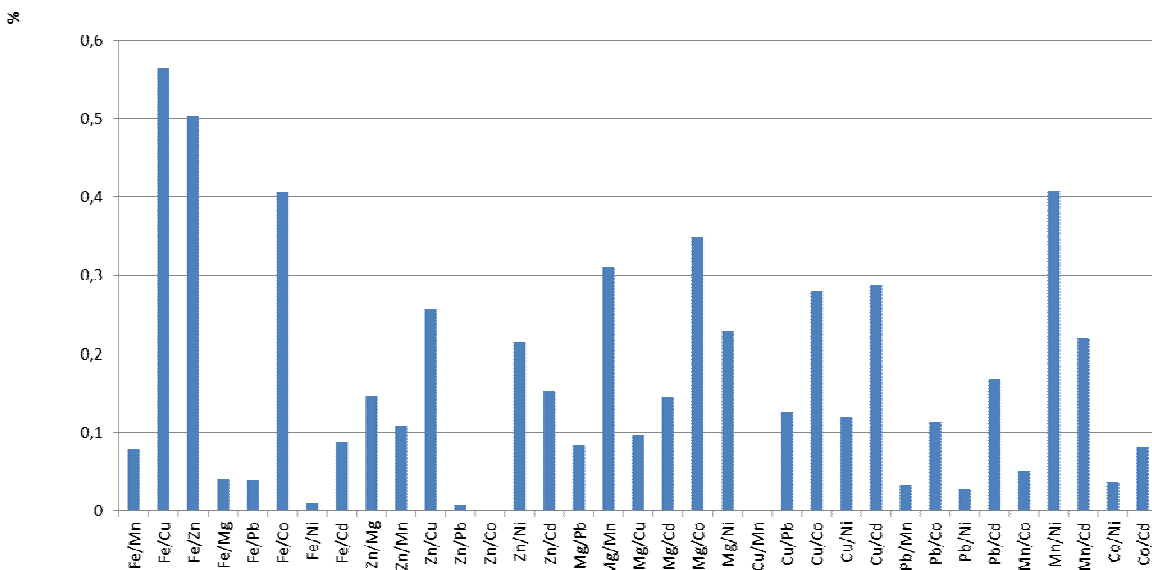


Рис. 2. Характеристика коефіцієнтів множинної кореляції мікроелементів кісткової тканини (r, %).

Комплексна оцінка кількісного вмісту біоелементів показала, що найбільше у кістках цинку і магнію, це свідчить не тільки про їх біохімічну роль, але і механічну. Крім того кісткова тканина виконує функцію депо для цих елементів. Тому особливо доцільно виявити наявність взаємодії між цими мікроелементами. Відповідно найменше у кістках Pb і Cd, що вказує на їх біохімічну роль у малих концентраціях.

Вивчення біохімічної взаємодії мікроелемен-

тів на рівні кісткової тканини досить важливе, оскільки вони входять до складу багатьох ферментативних систем. Отримані коефіцієнти кореляції виявились як негативними так і позитивними з різною мірою взаємозв'язку (рис. 1). Негативний коефіцієнт кореляції, з високим ступенем достовірності, проявляється між Fe та Zn. Таку антагоністичну взаємодію можна пояснити інгібуючим впливом цинку на залізовмісні ферменти цитохромоксидази і каталази. Позитив-

ний взаємозв'язок мікроелементів з високим ступенем достовірності можна побачити між Fe та Cu, Fe та Co, Mn та Ni (рис. 1).

Коефіцієнт множинної кореляції (рис. 2) дозволив виявити, що Fe, Cu, Zn та Mn є найбільш активними у взаємодії з іншими мікроелементами.

**Висновок.** Таким чином, аналіз елементного складу різних типів кісток показав відмінність мікроелементного складу трубчастих та мішаних кісток. Більшість есенційних елементів накопичувались саме в поперекових хребцях, що свідчить про більшу активність ремоделювання та ферментів, що забезпечують даний процес. Токсичні елементи, такі як нікель та свинець, переважно накопичуються в довгих кістках, що також свідчить про меншу швидкість процесів ремоделювання в компактній речовині. Таким чином, елементний склад кістки має пряму залежність від будови кісткової тканини.

Кореляційний аналіз отриманих даних показав, що у кістковій тканині переважають слабкі позитивні кореляційні взаємодії мікроелементів, тоді як негативні виражені частково. Низькі значення кореляційних коефіцієнтів можна пояснити тим, що в нормі кісткова тканина досить стабільна система. Тому останні можна використовувати як нормативні показники для наступного вивчення взаємодій між мікроелементами при різних патологічних станах кісткової тканини.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані дані мікроелементного складу кісткової тканини у нормі доповнять загальні дослідження про хімічний склад кісток. Результати дослідження можуть бути використані як модельні для виявлення можливих патологічних порушень, у травматології – для виготовлення імплантатів з певними вмістами мікроелементів з метою оптимізації процесів остеорепації.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Бельская Л.В. Оптимизация методики синтеза гидроксилатапата для биомедицинских целей / Л.В. Бельская, О.А. Голованова, А.П. Солоненко // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія: фізика. – 2009. – Т. 22(61), №1. – С. 170 – 181
2. Гуржеев А.А. Влияние длительного воздействия кремний содержащей пыли на содержание железа и меди в организме экспериментальных животных / А.А. Гуржеев // Микроэлементы в медицине. – К. «Здоров'я», Вып. 5. – 1974. – С. 96 – 99
3. Мазепа И.В. Обмен меди при экспериментальном лейкозе / И.В. Мазепа // Микроэлементы в медицине. – К. «Здоров'я», Вып. 3. – 1972. – С.129-132
4. Москаленко Е.В. Остеоассоциированные химические элементы в организме больных ревматоидным артритом / Е.В. Москаленко // Збірник статей. – 2009. – Випуск 13, Т. 1. – С. 35-40
5. Непорадный Д.Д. Содержание цинка и кобальта в опухоли и некоторых органах и тканях крыс в процессе развития саркомы МТХ / Д.Д. Непорадный // Микроэлементы в медицине. – К. «Здоров'я», Вып. 2. – 1972. – С. 88 – 92
6. Новиков М.И. Динамика накопления микроэлементов в большеберцовых костях собак /М.И. Новиков, А.Н. Накоскин // Известия Челябинского научного центра – 2006. – Вып. 3(33). – С. 148 – 151
7. Синдромология биоэлементозов / Бондаренко Г.Ф., Гладчук В.Е., Грицай О.Д. та співат. // Вісн. гіг. епід. – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 200 – 203
8. Скальный А.В. Микроэлементозы человека / А.В. Скальный. – М.: 1999. – 96 с.
9. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир; 2004. – 272 с.
10. Сундукова Н.В. Влияние повышенной температуры воздуха и инъекций гидроксилатапата на показатели минерального обмена костной ткани /Н.В. Сундукова, В.Г. Подковкин // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2007. – № 8 (58). – С. 7 – 15
11. Торбенко В.П. Функциональная биохимия костной ткани / В.П. Торбенко, Б.С. Касавина / М.: Медицина, 1977. – 272 с
12. Baljit S.M., David W.D. Zinc is a potent inhibitor of osteoclastic bone resorption in vitro / S.M. Baljit, W.D. David // Journal of Bone and Mineral Reseach. – 1995 – Vol. 10, No 3. – P. 453 – 457
13. Danilchenko S.N. Some features of thermo-activated structural transformation of biogenic and synthetic Mg-containing apatite with  $\beta$ -tricalcium-magnesium phosphate formation / S.N. Danilchenko, I.Yu. Protsenko, L.F. Sukhodub // Cryst. Res. Technol. – 2009. – Vol. 44., No 5. – P. 553 – 560
14. Effects of zinc supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise /C. Seco, M. Revilla, E.R. Hernandez et. all // Journal of Bone and Mineral Reseach, Volume 13, Number 3, 1998: 508-512
15. Iron Deficiency Negatively Affects Vertebrae and femurs of rats independently of energy intake and body weigh / D.M. Medeiros, B. Stoecker, A. Plattner et all. // The journal of nutrition J. Nutr. – 2004. – Vol. 134. – P. 3061 – 3067
16. Makoto N. Iron as a possible aggravating factor for osteopathy in itai-itai disease, a disease associated with chronic cadmium intoxication /N. Makoto, Ya. Masanori, K. Masanobu // Journal of Bone and Mineral Reseach. – Volume 6, Number 3, 1991 245-255
17. Robert K.R. Magnesium deficiency: a cause of heterogenous disease in humans / K.R. Robert // Journal of Bone and Mineral Reseach. – 1998. – Vol. 13, No 4. – P. 749 – 758
18. Robert O. B. The trace elements of human bone /O. B. Robert, A. S. Joseph, W. B. Edward // The Journal of Bone and Joint Surgery – 1968. – Vol. 50. – P. 326 – 334
19. Schnitzler C. M. Osteoporosis in African hemosiderosis: role of alcohol and iron / C. M. Schnitzler, A. P. Macphail, R. Shires // Journal of Bone and Mineral Reseach. – 1994. – Vol. 9. – P. 1865 – 1873
20. Tobias A. Cadmium exposure and distal forearm fractures /A.Tobias, E. Carl-Gustaf, H. Lennat // Journal of Bone and Mineral Reseach. – 2004. – Vol. 19., No 6. – P. 900 – 905

Надійшла 30.09.2010 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін