ПРИМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО КОЛЛАГЕНА В ДИАГНОСТИКЕ

Ким Оксана Владиславовна

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация. В последние время большой научный интерес привлекли биомаркеры костного метаболизма, включая биомаркеры костного коллагена. Многочисленные международные исследования указывают на важность этих маркеров в оценке степени повреждения костной ткани, а также эффективности лечения воспалительных заболеваний костей.

Ключевые слова: биомаркеры костного метаболизма, костная ткань, острый гематогенный остеомиелит, коллаген.

Annotatsiya. So'nggi paytlarda suyak metabolizmining biomarkerlari, shu jumladan suyak kollagen biomarkerlari katta ilmiy qiziqish uyg'otmoqda. Ko'plab xalqaro tadqiqotlar suyak to'qimalarining shikastlanish darajasini, shuningdek, yallig'lanishli suyak kasalliklarini davolash samaradorligini baholashda ushbu belgilarning muhimligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: suyak metabolizmining biomarkerlari, suyak to'qimasi, o'tkir gematogen osteomiyelit, kollagen.

Annotation. Recently, biomarkers of bone metabolism, including biomarkers of bone collagen, have attracted great scientific interest. Numerous international studies indicate the importance of these markers in assessing the degree of bone damage, as well as the effectiveness of treatment of inflammatory bone diseases.

Keywords: biomarkers of bone metabolism, bone tissue, acute hematogenous osteomyelitis, collagen.

Введение

На сегодняшний день острый гематогенный остеомиелит (ОГО) остается серьезной проблемой детского возраста. По данным ВОЗ, ежегодная заболеваемость ОГО среди детей колеблется от 2 до 13 случаев на 100 000 населения в зависимости от региона, возраста и качества медицинского обслуживания. В развитых странах, таких как США, Канада и страны Западной Европы, частота остеомиелита у детей остается относительно стабильной – около 5-7 случаев на 100 000 детей в год. Однако, В странах Африки, Южной Азии и Латинской Америки частота ОГО значительно выше, достигая 15-20 случаев на 100 000 детей. Кроме того, многочисленные исследования указывают на рост заболеваемостью остеомиелитов, что связывают с ростом антибиотикорезистентных штаммов бактерий (например, MRSA – метициллин-резистентного Staphylococcus aureus), а также недостаточным уровнем вакцинации против гемолитического

ISSN 3030-3907

стрептококка и пневмококка, высокой частотой травм среди детей, ограниченным доступом к медицинской помощи и несвоевременным лечением бактериальных инфекций, высокой выживаемостью новорожденных детей с иммунодефицитом благодаря развитию неонатологии.

На сегодняшний день актуальность данного заболевания не вызывает сомнений, так как несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ОГО все еще сохраняется большое количество осложнений, а летальность составляет от 0,2% до 17,0%. По данным ряда авторов переход в хроническую форму наблюдается у 1,7% - 60,0% больных. У 3,2% - 53,7% детей наблюдаются ортопедические осложнения.Знание патогенеза патологического процесса и характера структурных изменений в костной ткани еще на ранних стадиях заболевания позволяет определять вероятность развития осложнений у больных, предсказать прогноз заболевания, а также расширить комплекс реабилитационных мероприятий. Данные последних исследований подтверждают диагностическую ценность костных биомаркеров, которые отображают интенсивность метаболических процессов в костной ткани, характер костных нарушений при различных патологических процессах.

Цель исследования. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение биомаркеров костного метаболизма, а именно аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и карбокситерминального телопептида коллагена I типа (β-CrossLabs) у больных детей с острым гематогенным остеомиелитом.

Материалы и методы исследования.

Исследование проводилось на база Самаркандского Государственного медицинского университета, в детской многопрофильной хирургической больнице. Для исследования нами были взяты 60 больных детей, которые были разделены на 6 групп. В 1 группу входили больные дети в возрасте 0-28 дней, 2 группа: 1-11 месяце, 3 группа: 1-4 года, 4 группа: 5-9 лет, 5 группа: 10-14 лет и 6 группа: 15-19 лет. К каждой исследуемой группе были взяты дети, которую составили контрольную группу. У всех детей были исследованы показатели концентрации аминотерминального пропептида проколлагена I типа (PINP) и карбокситерминального телопептида коллагена I типа (β-CrossLabs), а также уровни кальция, фосфора и щелочной фосфатазы. Данные показатели определяли в 1 день поступления, на 7 день после оперативного лечения и в отдаленный период после лечения (через 6

ISSN 3030-3907

месяцев). Для исследования данных показателей были проведены методы иммуноферментного анализа и биохимический анализ.

Результаты и обсуждение.

Костная ткань - морфологическая основа опорно-двигательного аппарата. Представляет собой особый вид высокоспециализированной минерализованной соединительной ткани . Являясь основой костей, из которых сформирован скелет, костная ткань выполняет механическую функцию, обеспечивая защиту внутренних органов от внешних воздействий и служа опорой для мягких тканей.

Как и любая ткань, костная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества. Костная ткань содержит 4 типа клеток: остеобласты, остеоциты, остеокласты и стволовые клетки (osteoprogenitors). Основу соединительной ткани составляет межклеточное вещество. Оно обеспечивает транспорт различных питательных веществ, а также механическую поддержку клеткам. Межклеточный матрикс костной ткани представлен главным образом фибриллярными белками и протеогликанами и гликопротеинами. Самым распространенным белком соединительной ткани является коллаген. На его длю приходится 30% от всего количества белка человеческого организма.

Коллаген–фибриллярный структурный белок внеклеточного вещества соединительной ткани, содержащий несколько доменов и состоящий из 3 полипептидных цепей, уложенных в тройную спираль. Первичная структура полипептидных цепей коллагена может быть представлена в виде формулы

(Гли-Х-У), где, Х и У могут быть любые аминокислоты, но чаще всего на месте Х находится аминокислота пролин, а на месте У стоит – гидроксипролин или гидроксилизин.

В формировании специфической пространственной конфигурации коллагеновой молекулы, присутствие данных аминокислот играет ключевое значение. Коллаген является полиморфным белком, и имеет 28 различных типов, различающихся друг от друга по первичной структуре полипептидной цепи, по функции и по месту нахождения. Для обозначения каждого вида коллагена применяется специальная формула, в которой используют римские цифры, указывающие тип коллагена и арабские цифры, указывающие на цепь коллагена. Например, коллаген 1 типа записывается формулой $[\alpha_1(I)_2\ \alpha_2(I)]$. Индекс за скобкой указывает на количество одинаковых цепей в молекуле коллагена.

Из-за полиморфности молекулы коллагена существуют различные классификации коллагеновых белков. Согласно наиболее распространенной классификации различают 5 групп коллагеновых белков.

ISSN 3030-3907

1. Фибриллообразующие коллагены. Сюда входят коллагена I II III V XI XXIV XXVII типы.
2. Коллагены, ассоциированные с фибриллами: IX XII XIV XVI XIX XXI XXII
3. Коллагены, образующие сетевидные структуры: IV VI VIII X XXVIII
4. Трансмембраннные коллагены: XIII XVII XXIII XXV
5. Коллагены с множество прерывающими доменами тройной спирали: XV XVIII

90-95% органического матрикса костной ткани составляет коллаген I типа, который обеспечивает прочность костной ткани. Каждая молекула коллагена I типа состоит из 2 α_1 цепей и 1 α_2 цепей. Каждая из этих цепей состоит из спирального домена, имеющие на конце С(карбокситерминалный) и N- (аминотерминалный) концевые пропептиды необходимы для образования тройной спирали молекулы тропоколлагена.

В процессе биосинтеза коллагена, при формирование молекулы тропоколлагена, происходит отщепление N-концевого (аминотерминального) и С-концевого (карбокситерминального) пропептида с помощью специфических протеаз. Это пропептиды необходимы образования тройной спирали молекулы коллагена и в дальнейшем образовании коллагеновых фибрилл. При отщепление концевых пропептид от молекулы проколлагена, они выделяются в кровь. Обнаружение этих терминальных пропептид (С- и N- концевых пропептид) имеют важное клинико-диагностического значение, так как отражают обмен молекулы коллагена, т.е. функцинальную активность остеобластов. PINP (аминотерминальный пропептид проколлагена I типа) и PICP (карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа) служат биохимическими маркерами образования костной ткани. Эти маркеры отлично зарекомендовали себя в мониторинге эффективности антиостеопоротического лечения. Кроме того, они имеют большую ценность в диагностике таких заболеваний как, остеопороз, болезни Пенжета, почечной остеодистрофии, а также при некоторых онкологических и ревматических заболеваниях.

Таким образом, состояние обмена основного белка костной ткани – коллагена, определяется интенсивностью и направленностью его синтетических или, наоборот, катаболических процессов. Это свидетельствует, что сдвиги в метаболизме костного коллагена непосредственно отражают общую направленность обменных процессов в костной ткани.

ISSN 3030-3907

Баланс между синтезом и распадом костного коллагена является сложным многоступенчатым процессом, включающим как вне-, так и внутриклеточные этапы. Уровни костеобразования или разрушения кости могут быть оценены путем анализа компонентов костного коллагена, высвобождаемых в кровь. Так, к маркерам синтеза коллагена 1 типа относят аминотерминальный пропептид проколлагена 1 типа (PINP – от англ. N-terminal propeptide of type 1 collagen). При действии катаболических факторов, главным образом остеокластов, от молекулы коллагена 1 типа отщепляются амино- и карбокситерминальные телопептиды, которые носят название N- концевые (NTX-1) и С- концевые телопептиды (CTX-1). При этом CTX -1 может иметь 2 формы: альфа- CTX и бета- CTX. Бета – CTX в своем составе содержит бета- изомеризованную аспарагиновую кислоту (beta-CrossLaps, от англ. beta- isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type 1). Это бета- изомеризованный карбокситерминальный фрагмент молекулы коллагена 1 типа, который является специфическим маркером резорбции костной ткани.

Костная ткань у детей раннего возраста содержит меньше коллагена и большее количество неколлагеновых белков, а также богата гликозаминогликанами. Основная масса коллагена у детей является растворимой, малоустойчивой к нагреванию и действию коллагенолитических ферментов; в то же время биосинтез идет с большой скоростью. С возрастом увеличивается связь коллагена с неколлагеновыми белками – протеогликанами, гликопротеинами, фосфопротеинами. В результате растворимость коллагена снижается, повышается механическая прочность коллагеновых волокон, устойчивость к действию денатурирующих факторов и коллагеназы; существенно возрастает минеральная составляющая кости. В результате реализации вышеупомянутых механизмов проявляется выраженный анаболический эффект в обмене костного коллагена, что может объяснить рост концентрации маркера костеобразования –P1NP во все дни наблюдений после оперативного вмешательства, в особенности в группе детей младшего и среднего возраста.

В первой группе детей (0-28 дней), уровень маркера резорбции костного коллагена до оперативного вмешательства и на 7 день после операции практически не отличался от данных контрольной группы (1,115 нг/мл) и составлял соответственно 1,144 нг/мл (P>0,05) и 1,232 нг/мл (P>0,05). Через 6 месяцев после оперативного вмешательства содержание β-CrossLaps в сыворотке крови увеличилось на 119,3% по сравнению с группой

ISSN 3030-3907

контроля и составило 2,446 нг/мл (P=0,001). Количество маркера образования коллагена I типа в костной ткани достоверно возрастало до операции, на 7 день после оперативного вмешательства и через 6 месяцев наблюдения соответственно с 6,31 нг/мл (в контроле) до 9,58 нг/мл (P=0,012), 10,25 нг/мл (P=0,012) и 15,77 нг/мл (p=0,001) соответственно.

Результаты исследуемых показателей во 2 группе детей(1-11 месяцев) свидетельствуют о росте в сыворотке крови одновременно как маркеров резорбции, так и маркеров образования коллагена I типа. Так, содержание β-CrossLaps было повышено как до оперативного вмешательства (на 110,2%; P=0,002), так и на 7 и 60 дни после операции на 275,7% (P=0,001) соответственно. Обращает на себя внимание существенный рост изучаемого показателя с 0,766 нг/мл (в контроле) до 2,878 нг/мл (P=0,001) на 7 день после операции.

Концентрация N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) в эти сроки наблюдений также возрастала соответственно на 117,4% (P=0,003), 152,5% (P=0,001) и 123,8% (P=0,001). В группе детей от 1 до 4 лет отмечался максимальный рост концентрации PINP в сыворотке крови как до оперативного вмешательства, так и на 7 день после операции. В эти сроки уровень анализируемого показателя возрастал по сравнению с контрольной группой в 11,4 и 9,2 раза соответственно. Одновременно с этим увеличивалось и содержание β-CrossLaps, хотя и не столь выраженное. Так, концентрация маркера резорбции костного коллагена повышалась с 0,86 нг/мл (в контроле) до 1,413 нг/мл (P=0,001) до операции и 1,617 нг/мл (P=0,001) на 7 день после хирургического вмешательства. Аналогично изменениям в показателях обмена костного коллагена в группе №3 происходили сдвиги и в содержании изучаемых маркеров у детей в возрасте от 5 до 9 лет в первые 7 дней наблюдений.

Так, уровень N-терминального пропептида проколлагена I типа (PINP) был повышен до оперативного вмешательства с 2,89 нг/мл (в контроле) до 16,95 нг/мл (P=0,001). На 7 день после операции PINP незначительно снизился до 12,62 нг/мл, однако в 4,5 раза превышал контрольные значения (P=0,001). Через 6 месяцев после хирургического вмешательства изучаемый маркер оставался значительно повышенным и составлял 22,76 нг/мл (P=0,001). Содержание β-CrossLaps в анализируемой группе до операции не отличалось от контроля, возрастало на 44,6% (P=0,021) на 7 день после операции и существенно, более чем в 5 раз увеличивалось на 8 месяц наблюдений

ISSN 3030-3907

Таким образом, отличительной особенностью метаболизма костного коллагена I типа в 4 группе был значительный рост концентрации маркеров как остеогенеза, так и его резорбции в отдаленный период после хирургического вмешательства. При этом содержание PINP увеличивалось более значимо, чем уровень β-CrossLaps, что свидетельствует об усилении синтетических процессов над его распадом в метаболизме костного коллагена.

В группе детей от 10 до 14 лет уровень маркера образования костного коллагена PINP возрастал в динамике наблюдения. Так, до операции содержание PINP было повышено в 3,74 раза (P=0,001) по сравнению с контрольной группой; после операции на 7 день увеличивалось в 4,78 раза (P=0,001), а через 6 месяца – в 5,59 раз (P=0,001). Количество маркера резорбции кости β-CrossLaps изменялось фазно: было повышено на 24,5% (P=0,036) до оперативного вмешательства, не отличалось от данных контрольной группы через неделю после операции и вновь возрастало на 49,5% (P=0,001) через 6 месяца наблюдений.

Противоположные изменения в отличие от сдвигов в 5 группе отмечались в показателях обмена коллагена I типа у детей в возрасте 15-19 лет, где наблюдался значительный рост показателя β-CrossLaps – маркера резорбции костной ткани как до операции, так и в динамике наблюдений после хирургического вмешательства Так, содержание изучаемого маркера до операции было повышено на 59,8% (P=0,002) по сравнению с контролем; на 7 день после операции в 3,9 раза (P=0,001), через 6 месяцев – в 10,5 раз (P=0,001). В то же время повышение PINP в динамике наблюдений было не столь существенным: до оперативного вмешательства увеличивалось с 11,60 нг/мл (в контроле) до 13,46 нг/мл (P>0,05), на 7 день после операции до 15,02 нг/мл (P=0,001) и через 6 месяцев до 16,59 нг/мл (P=0,002).

Таким образом, динамика изменений содержания маркеров метаболизма костного коллагена в сыворотке крови у детей возрастной группы от 15 до 19 лет свидетельствует о выраженной резорбции коллагена I типа как в начальные сроки после операции, так и в отдаленном периоде.

Кроме костных биомаркеров (PINP и β-CrossLaps) нами также были исследованы содержание кальция, фосфора и щелочной фосфатазы, так как эти биохимические показатели также отображают метаболизм костной ткани и имеют не только диагностическую ценность, но и исследования последних лет указывают на их прогностическую ценность, так как в совокупности с основными костными маркерами могут прогнозировать исход заболевания.

ISSN 3030-3907

В 1 группе уровень кальция на 1-е сутки составил 1,81 ммоль/л, с последующим умеренным повышением к 7-м суткам (1,91 ммоль/л) и дальнейшим ростом к 6–7-му месяцу (1,98 ммоль/л). Несмотря на статистически недостоверную разницу между 1-ми и 7-ми сутками ($p > 0,05$), тенденция к повышению уровня кальция к 6–7-му месяцу может указывать на положительную динамику воспалительного процесса. У детей 2 группы (1-11 месяцев) исходный уровень кальция составил 1,93 ммоль/л, несколько выше, чем у новорожденных, и достоверно ($p < 0,05$) возрастает к 7-му дню (1,99 ммоль/л). Максимальное значение (2,05 ммоль/л) регистрируется к 6–7-му месяцу, что при одновременном улучшении клинической картины свидетельствует о благоприятном прогнозе.

В возрастной группе 1–4 года и 5–9 лет повышение Са с 1-х суток до 7-х (1,97 → 1,99 ммоль/л и 1,90 → 1,96 ммоль/л соответственно) невелико и не всегда достигает статистической значимости ($p = 0,06$ для 1–4 лет, $p = 0,08$ для 5–9 лет). Однако дальнейший рост к 6–7-му месяцу (в среднем до 2,2 и 2,0 ммоль/л соответственно) коррелирует с улучшением рентгенологических и клинических показателей ($p < 0,05$). Умеренное увеличение кальция на фоне адекватной антибактериальной терапии может отражать снижение активности воспалительного процесса и восстановление метаболизма костной ткани, особенно если уровень параллельно нормализуются и другие биохимические маркеры (щелочная фосфатаза, фосфор).

У группы 10–14 лет уровень кальция при поступлении (2,43 ммоль/л) является наибольшим среди всех возрастов, при этом к 7-м суткам снижается до 2,03 ммоль/л ($p < 0,05$), а к 6–7-му месяцу вновь возрастает примерно до 2,2 ммоль/л. Резкое снижение в остром периоде может указывать на интенсивный воспалительный процесс и метаболическую перестройку костной ткани. В возрастной категории 15–19 лет исходно (2,25 ммоль/л) отмечается несколько повышенный кальций, который к 7-м суткам снижается до 1,93 ммоль/л ($p = 0,04$). Рост к 6–7 месяцу (2,05 ммоль/л) говорит о восстановлении минерального баланса. Практическое значение состоит в том, что сохранение низких значений кальция дольше 2–3 недель может сигнализировать о затяжном течении воспаления, формировании секвестров или о недостаточной эффективности терапии.

Таким образом, у пациентов с острым остеомиелитом динамика общего кальция на протяжении острого периода и периода реабилитации способна служить дополнительным критерием прогнозирования исхода заболевания. Увеличение показателя к 6–7-му месяцу, особенно в сочетании со снижением уровня воспалительных маркеров, считается признаком благоприятного

ISSN 3030-3907

исхода и эффективной терапии. В свою очередь, недостаточный рост или повторное снижение кальция должны настораживать врача и стимулировать к расширенному диагностическому поиску (рентген, МРТ) и, при необходимости, к коррекции лечебных мероприятий.

Выводы. Анализируя результаты нашего исследования, мы можем отметить общие черты, характеризующие метаболизм коллагена во всех наблюдаемых группах детей. Во-первых, острый гематогенный остеомиелит у детей вызывает существенный рост интенсивности метаболизма костного коллагена, при этом активизируются как катаболические, так и анаболические процессы. Во-вторых, после оперативного вмешательства активность обменных процессов еще более активизируется. В –третьих, интенсивность анаболических процессов преобладала над резорбцией костной ткани или была ими уравновешена. В – четвертых, подчеркивая роль коллагена 1 типа в поддержании минерального гомеостаза, выявлена потеря костной тканью кальция у детей старшей группы (15-19 лет). Таким образом, биомаркеры костного метаболизма имеют диагностическую ценность не только в диагностике острого гематогенного остеомиелита но и в мониторинге за эффективностью лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Поливанова, Т.В. Морфо-функциональные параметры коллагена в норме и при патологии / Т.В. Поливанова, В.Т. Манчук // Успехи современного естествознания. 2007. — №2 - С. 25-30; URL: www.rae.ru/use/?section=content&op=show_article&article_id=7777856.
2. Торопцова, Н.В. Прогноз эффективности терапии с помощью биохимических маркёров костного метаболизма / Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская // Украинский ревматологический журнал. - 2011. - Т. 3. - №45. - С.35-38.
3. Обухова Л. М., Ерлыкина Е. И. биохимия. Метаболические аспекты биохимии детского возраста: учебник. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2023. – 464 с. ISBN 978-5-299-01082-4
4. ИСМАТОВА, Диёра Дониёровна, and Оксана Владиславовна Ким. "МИНЕРАЛЬНЫЙ СОСТАВ И ОРГАНИЧЕСКИЙ МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ." (2023).c
5. Ким О. В. -МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА //ZAMONAVIY TA'LIMDA FAN VA INNOVATSION TADQIQOTLAR JURNALI. – 2024. – Т. 2. – №. 18. – С. 59-67.
6. Сафоева О. Н., Ким О. В. Гормональная регуляция организма //Science and Education. – 2023. – Т. 4. – №. 2. – С. 239-246.

ISSN 3030-3907

7. Юсупов Ш. А. ОСТРЫЙ ГЕМАТОГЕННЫЙ ОСТЕОМИЕЛИТ У ДЕТЕЙ //Educational Research in Universal Sciences. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 330-335.
8. Асатова Ф. Ш. и др. ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ //INTERNATIONAL CONFERENCE ON ANALYSIS OF MATHEMATICS AND EXACT SCIENCES. – 2024. – Т. 1. – №. 1. – С. 39-43.
9. Krege, J.H. PINP as a biological response marker during teriparatide treatment for osteoporosis / J.H Krege, N.E. Lane, J.M. Harris [et al.] // Osteoporos Int. - 2014. - Vol.25. - №9. - P.2159-2171. DOI: http:/dx.doi.org/ 10.1007/s00198-014-2646-0.10:52
10. Kim O. V., Fayzullayeva X. B. POSSIBILITIES OF CLINICAL APPLICATION OF ORGANIC BONE MATRIX IN CHRONIC HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN CHILDREN //SCHOLAR. – 2023. – Т. 1. – №. 29. – С. 164-172.
11. Raggatt, L.G. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling / L.G. Raggat, N.C. Partridge // J. Biol. Chem. - 2010. - Vol.285. - №33. - P.25103-25108. DOI: http:/dx.doi.org/10.1074/jbc.R109.041087.
12. McCarthy, T.L. Runx2 Integrates Estrogen Activity in Osteoblasts / T.L. McCarthy, W. Chang, Y. Liu [et al.] // J. Biol. Chem. - 2003. - Vol.278. - №44. - P. 43121-43129. DOI: http:/dx.doi.org/10.1074/jbc.M306531200.
13. Toirovich M. S., Vladislavovna K. O. SIGNIFICANCE OF BONE TISSUE ORGANIC MATRIX BIOMARKERS IN ACUTE HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN CHILDREN //Science and Innovation. – 2024. – Т. 3. – №. 2. – С. 88-92.
14. Butolin E. G. et al. ROLE OF BIOMARKERS OF ORGANIC MATRIX OF BONE TISSUE IN CHRONIC HEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS IN CHILDREN //European journal of molecular medicine. – 2022. – Т. 2. – №. 5.
15. Terajima, M. Glycosylation and Cross-linking in Bone Type I Collagen / M. Terajima, I. Perdivara, M. Sricholpech [et al.] // J. Biol. Chem. - 2014. - Vol.289. - №33. - P.22636-22647. DOI: http:/dx.doi.org/10.1074/jbc.M113.528513.
16. Jilka, R.L. Continuous Elevation of PTH Increases the Numberof Osteoblasts via Both Osteoclast-Dependent and -Independent Mechanisms / R.L. Jilka, C.A. O'Brien, S.M. Bartell [et al.] // J. Bone Miner. Res. - 2010. - Vol.25. - №11. - P.2427-2437. DOI: http:/dx.doi.org/10.1002/jbmr.145.

ISSN 3030-3907