

20. McNeil A.K., Rescher U., Gerke V., McNeil P.L. Requirement for annexin A1 in plasma membrane repair. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (6): 35 202–7.
21. Nedjadi T., Kitteringham N., Campbell F.I., Jenkins R.E., Park B.K., Navarro P. et al. S100A6 binds to annexin 2 in pancreatic cancer cells and promotes pancreatic cancer cell motility. *Br. J. Cancer.* 2009; 101: 1145–54.
22. Bray K.R., Koda J.E., Gaur P.K. Serum levels and biochemical characteristics of cancer-associated antigen CA-549, a circulating breast cancer marker. *Cancer Research.* 1987; 47 (22): 5853–60.
23. Visintin I., Feng Z., Longton G., Ward D.C., Alvero A.B., Lai Y. et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14 (4): 1065–72.
24. Mikaelyan M.V., Poghosyan G.G., Gasparyan V.K. Rapid purification of Annexin V from human placenta by affinity chromatography. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2008; 30 (2): 152–7.
25. Davis B. Disc electrophoresis. II. Method and application to human serum proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1964; 121: 404–27.
26. Fischer E.A. Periodate oxidation. In: Dean P.D.G., Johnson W.S., Middle F.A., eds. *Affinity Chromatography*. Oxford-Washington DC: IRL Press; 1985: 62–5.
27. Friemel H. Isolation of Ig G from rabbit serum, In: Friemel H. ed. *Immunologischen Arbeitsmethoden*, Rostock: Veb Gustav Fischer Verlag Jena; 1984: 381–2.
28. Uchterlony O. Immunodiffusion and immunoelectrophoresis. In: Weir D.M., ed. *Handbook of experimental immunology*. Oxford and Edinburgh; 1967: 655–706.

Поступила 26.08.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.71/74-053.1-053.2-092:612.015.3.018.2

Т.А. Галятина<sup>1</sup>, И.М. Устьянцева<sup>1</sup>, О.И. Хохлова<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Научно-клинический центр охраны здоровья шахтеров», Кемеровская область, г. Ленинск-Кузнецкий, Россия

*В работе представлены результаты оценки клинико-патогенетической значимости гормонов, маркеров костного метаболизма и показателей минерального обмена в формировании врожденной патологии опорно-двигательного аппарата у детей. Обследовано 29 детей с дисплазией и деформацией нижних конечностей, а также 35 детей без патологии опорно-двигательного аппарата в возрасте от 6 до 12 лет. Установлены сывороточные уровни паратгормона, кальцитонина и 25(OH)-D3 при помощи аналитической модульной платформы Cobas 6000 SWA («Roche Diagnostics», Швейцария), а также содержание соматотропного гормона в сыворотке крови на анализаторе Immulite One (США). Произведено однократное исследование сывороточных концентраций общего и ионизированного кальция, фосфора, магния и активности щелочной фосфатазы на автоматических анализаторах Cobas 6000 SWA («Roche Diagnostics», Швейцария) и HITACHI-912 («Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN», США). Активность процесса формирования и резорбции костной ткани оценивали по содержанию в сыворотке крови PINP (N-terminal propeptid of type I collagen), остеокальцина и β-CrossLaps (β-isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I) на модульной платформе Cobas 6000 SWA («Roche Diagnostics», Швейцария). Изучение корреляционных взаимосвязей между количественными показателями костного метаболизма и уровнями регуляторных гормонов у детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата позволило прояснить возможные аспекты патогенеза нарушений костного ремоделирования вследствие индукции синтеза соматотропного гормона и паратгормона. В результате комплексного разнонаправленного влияния данных гормонов происходит разобщение процессов синтеза и резорбции костной ткани на фоне общего замедления костного ремоделирования, что, по-видимому, способствует возникновению дисплазии и деформации костного скелета.*

**Ключевые слова:** паратгормон; соматотропный гормон; ремоделирование костной ткани.

T.A. Galiyatina, I.M. Ustiyantseva, O.I. Khokhlova

### THE CHARACTERISTICS OF REGULATION OF BONE REMODELING UNDER INHERENT PATHOLOGY OF LOCOMOTIVE SYSTEM IN CHILDREN

*The article presents the results of evaluation of clinical pathogenic value of hormones, markers of metabolism and indicators of mineral metabolism in formation of inherent pathology of locomotive system in children. The sampling included 29 children with dysplasia and deformation of lower extremities and 35 children without pathology of locomotive system. All children aged from 6 to 12 years. The serum levels of parathormone, calcitonin and 25(OH)-D3 were established using analytic module platform «Cobas 6000 SWA» (Roche Diagnostics, Switzerland). The content of somatotrophic hormone in blood serum was evaluated using analyzer «Immulite One» (USA). The single examination of serum concentrations of total and ionized calcium, phosphorus, magnesium and activity of alkaline phosphatase was implemented using automatic analyzer «Cobas 6000 SWA» (Roche Diagnostics, Switzerland) and «HITACHI-912» (Roche Diagnostics corporation, Indianapolis, IN, USA). The activity of process of formation of and resorption of bone tissue was evaluated according content of PINP (N-terminal propeptid of type I collagen), osteocalcin and β-CrossLaps (β-isomerized carboxy-terminal cross-linking region of collagen type I) in blood serum. The module platform «Cobas 6000 SWA» (Roche Diagnostics, Switzerland) was used. The analysis of correlation interrelationships between qualitative indicators of bone metabolism and levels of regulative hormones in children with inherent pathology of locomotive system made it possible to clarify possible aspects of pathogenesis of disorders of bone remodeling as a result of induction of synthesis of somatotrophic hormone and parathormone. The complex multi directional impact of these hormones results in uncoupling of synthesis processes and bone tissue resorption against the background of total slowing-down of bone remodeling. These occurrences apparently promote formation of dysplasia and deformation of bone skeleton.*

**Key words:** parathormone; somatotrophic hormone; remodeling; bone tissue.

Врожденная патология опорно-двигательного аппарата широко распространена во всем мире и характеризуется многообразием фенотипических проявлений. Частота этой патологии варьирует от 1 до 34 случаев заболеваемости на 1000 новорожденных [1]. Нарушения развития костно-суставного аппарата возникают и формируются в процессе роста организма, иногда начиная с самых ранних этапов эмбрионального периода. Однако соответствующие анатомические изменения сохраняются в течение всей дальнейшей жизни человека до глубокой старости [2]. Нарушения могут охватывать множество систем органов, как в случае тяжелой хромосомной патологии, или носить локальный характер, поражая определенные части скелета [3].

Дисплазия тазобедренного сустава является одной из самых распространенных врожденных патологий конечностей [4]. Спектр проявлений этого заболевания разнообразен от незначительной деформации небольшого участка между двумя суставными поверхностями подвздошной и бедренной кости, приводящей к преждевременному износу сустава, до более серьезной, когда головка бедренной кости выходит из вертлужной впадины. В результате возникает множество побочных расстройств, таких как искривление позвоночника, значительное сокращение и деформация конечностей в коленном и тазобедренном суставах, что вызывает боль и потерю подвижности суставов [5]. Врожденная косолапость является не менее важной социально значимой проблемой и стоит на втором месте по распространенности после дисплазии тазобедренного сустава. Данная патология характеризуется большим спектром ортопедических нарушений, приводящих к потере или ослаблению функции голеностопного сустава [6].

Для детского возраста свойственны высокие темпы линейного и продольного роста, характеризующиеся активацией процессов костного ремоделирования [7]. Нарушения данных процессов сопровождаются изменениями и в структуре костной ткани. Так, при врожденной косолапости наблюдается снижение количества хондроцитов, приводящее к гипоплазии костей [8]. При дисплазии тазобедренного сустава наблюдаются аномалии дифференцировки предшественников хондроцитов, продуцирующих коллаген I и III типа, приводящие к отсутствию или изменению размера, а также формы костных балок [9].

При возникновении патологии опорно-двигательного аппарата большую роль играет состояние здоровья матери [10]. Установлено, что диета (особенно дефицит витамина D), низкая физическая активность, эндокринный статус, материнское курение влияют на развитие костно-мышечной системы в эмбриональном периоде [11].

Особенностями патогенеза изменений минеральной плотности костей у детей с врожденной патологией костного скелета являются генетические дефекты как компонентов костной ткани, так и системы контроля процессов ее ремоделирования [12]. Современные публикации, касающиеся секвенирования человеческого генома, свидетельствуют об обнаружении очень большого количества полиморфизмов и открытию прежде неизвестных генов, играющих ключевую роль в регуляции массы костной ткани. Например, мутации в гене коллагена II типа связаны с развитием хондродисплазии [9].

На сегодняшний день происходит изучение роли эндокринных влияний на физиологию и патологию костной ткани как у взрослых, так и у детей [13]. Определены ключевые для формирования остеопенического синдрома гормоны, включающие паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ), витамин

#### Нозологическая характеристика патологии опорно-двигательного аппарата у детей основной группы

Нозологическая характеристика	Абс. число	%
Дефекты развития бедренной кости и тазобедренного сустава:		
вальгусная деформация,	11	39,2
фиброзная дисплазия		
Дефекты развития костей голени:		
укорочение нижней конечности	10	34,8
Дефекты развития костей стопы и голеностопного сустава:		
врожденная косолапость,	8	26,0
плосковальгусная деформация стопы		

D-гормональную систему, гормоны щитовидной, поджелудочной и половых желез, надпочечников и некоторые другие [14]. Все вышеперечисленные факторы вовлечены в системную и локальную регуляцию роста кости и ремоделирования костной ткани в норме и при патологии. Регуляция процесса роста костной ткани также обуславливается синтезом соматотропного гормона (СТГ) и факторов роста, рецепторной функцией хондробластов, механизмами экспрессии генного аппарата клетки, реализацией программы на уровне трансляции и транскрипции, синтеза тканеспецифических белков [15].

Вместе с тем сведения об особенностях регуляции костно-минерального обмена у детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата разрозненны и не дают целостного представления о патогенетических механизмах развития данной патологии и возможностях ее целенаправленного лечения и реабилитации.

В связи с этим целью нашего исследования явилось установить уровни гормонов (паратгормон, кальцитонин и СТГ) и изучить их взаимосвязи с маркерами костного метаболизма (PINP, остеокальцин,  $\beta$ -CrossLaps, щелочная фосфатаза) и показателями минерального обмена (кальций общий и ионизированный, фосфор, магний) при врожденной патологии опорно-двигательного аппарата у детей.

**Материалы и методы.** В клинических условиях было обследовано 29 детей: 15 (51,7%) мальчиков и 14 (48,3%) девочек, в возрасте от 6 до 12 лет, поступивших на плановое оперативное лечение в отделение травматологии-ортопедии для детей ФГБЛПУ НКЦ ОЗШ Ленинск-Кузнецка по поводу дисплазий и деформаций нижних конечностей. Эти пациенты составили основную группу. Нозологический состав включал врожденные дефекты развития голеней, бедер и стоп (табл. 1), согласно МКБ 10 (класс XVII «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения» (Q 65–66, 72)).

В группу сравнения были включены 35 детей без патологии опорно-двигательного аппарата: 20 (57,1%) мальчиков и 15 (42,9%) девочек, возраст 10,5 (8–12) года, проходивших плановое диспансерное обследование в детской поликлинике ФГБЛПУ НКЦ ОЗШ.

Критерии исключения:

- 1) острое или хроническое (в фазе обострения) заболевание других органов и систем,
- 2) сахарный диабет,
- 3) дисфункция щитовидной железы,
- 4) несоответствие росто-весовых показателей возрастным нормам.

Работа выполнена с информированного согласия детей и их родителей и соответствует нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Программа исследования была реализована с применением методов лабораторной диагностики на 1-е сутки после поступления в стационар. Материалом служила венозная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак.

Для корреспонденции:

Галятина Татьяна Александровна, науч. сотр.  
Адрес: 652509, Кемеровская обл., Ленинск-Кузнецкий, 7 Микрорайон, 9  
E-mail: info@gnkc.kuzbass.net

Таблица 2

**Показатели минерального обмена и маркеры костного ремоделирования в сыворотке крови исследуемых групп**

Показатель	Основная группа (n = 29)	Группа сравнения (n = 35)	p – вероятность отсутствия различий между группами
Общий кальций, ммоль/л	2,31 (2,2–2,38)*	2,48 (2,40–2,53)	0,000001
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,02 (0,91–1,10)*	1,23 (1,20–1,25)	0,000000
Фосфор, ммоль/л	1,5 (1,37–1,63)	1,38 (1,32–1,49)	0,1516
Магний, ммоль/л	0,87 (0,82–0,96)	0,89 (0,82–0,94)	0,8136
Щелочная фосфатаза, Ед/л	459,6 (346–602,1)	607,80 (338,40–758,5)	0,4963
PINP, мкг/л	26,3 (24,07–32,43)*	907,1 (719,00–1156,00)	0,000058
β-CrossLaps, пг/мл	336 (292,0–438,0)*	1250 (1057,5–1599,0)	0,000074
PINP/β-CrossLaps	0,091 (0,074–0,094)*	0,705 (0,416–0,920)	0,00005
Остеокальцин, нг/мл	16,1 (8,30–45,70)	23,7 (14,20–34,20)	0,1904

Примечание. \* – достоверность различий между группами при p < 0,05.

Регуляцию минерального обмена оценивали по содержанию в сыворотке крови паратгормона, кальцитонина и 25(OH)-D<sub>3</sub> электрохемилюминесцентным методом на аналитической модульной платформе Cobas 6000 SWA («Roche Diagnostics», Швейцария) при помощи наборов реактивов Roche Diagnostics.

Активность ростовых процессов оценивали по уровню соматотропного гормона в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite One (США) с использованием реактивов Siemens Healthcare Diagnostics (Великобритания).

Изучение основных показателей минерального обмена производилось на основании однократного исследования в сыворотке крови концентраций общего кальция, фосфора, магния стандартными колориметрическими методами на автоматических анализаторах Cobas 6000 SWA («Roche Diagnostics», Швейцария) и HITACHI-912 («Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, IN», США) с помощью наборов реактивов фирмы «Roche Diagnostics GmbH», Mannheim, Германия. Ионизированный кальций определяли ионоселективным методом на анализаторе критических состояний Omni S в цельной, забранной в анаэробных условиях гепаринизированной крови в течение 30 мин после венопункции.

Интенсивность процесса формирования костной ткани оценивали по содержанию в сыворотке крови PINP – общего аминотерминального пропептида проколлагена I-го типа и остеокальцина, а также активности щелочной фосфатазы. Характеристика костной резорбции давалась на основании определения сывороточных уровней β-CrossLaps – продукта деградации коллагена I типа (карбокситерминального телопептида коллагена I типа).

Величины маркеров PINP и β-CrossLaps определяли электрохемилюминесцентным методом на модульной платформе Cobas 6000 SWA («Roche Diagnostics», Швейцария) с использованием реактивов Roche Diagnostics, Германия. Содержание остеокальцина (ОК) в сыворотке крови измеряли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite One (США) с помощью реактивов фирмы «Siemens Healthcare Diagnostics», Великобритания.

Образцы сыворотки крови после определения стандартных показателей хранили при -20°C без

размораживания до использования. Исследование костных маркеров и гормонов во всех пробах производили одновременно с помощью одних и тех же наборов реактивов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью прикладного пакета программ Statistica 6.0. Проверку нормальности распределения количественных данных выполняли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. При получении значимых показателей критерия нулевую гипотезу о соответствии анализируемых данных нормальному закону распределения отвергали, и результаты были представлены в виде Me (LQ–UQ), где Me – медиана, (LQ–UQ) – интерквартильный разброс. Для выявления различий между группами по количественным показателям применяли непараметрические критерии Манна–Уитни.

Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. Корреляционный анализ в представленном исследовании проводили с помощью критерия Спирмена.

*Результаты и обсуждение.* У детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата обнаружено замедление костного ремоделирования, характеризующееся пониженным содержанием в сыворотке крови маркеров костного ремоделирования (более чем в 40 раз – PINP и в 4 раза – β-CrossLaps) и уменьшением уровней общего и ионизированного кальция (на 7 и 17% соответственно) (табл. 2). Результаты исследования показателей минерального обмена и маркеров костного ремоделирования при патологии опорно-двигательного аппарата подробно изложены в предыдущих публикациях [16, 17].

В то же время получено снижение коэффициента, отражающего соотношение синтетических и резорбтивных процессов в костной ткани, PINP/β-CrossLaps (практически в 8 раз, p = 0,00005), у детей с основной группы. Это согласуется с выявленным снижением интенсивности костного ремоделирования и может свидетельствовать об относительном преобладании процессов деградации коллагена I типа в костной ткани. При этом у здоровых детей в литературе описана высокая скорость костного обмена с положительным балансом, т. е. в течение каждого цикла ремоделирования остеобластами откладывается больше костного матрикса, чем ранее было удалено остеокластами [7].

Исследование регуляторных гормонов у детей основной группы показало повышенное содержание ПТГ (в 13,6 раз; p = 0,000003) и СТГ (в 10 раз; p = 0,049) при отсутствии существенных различий по уровням кальцитонина между группами (табл. 3).

Таблица 3

**Уровни гормонов регуляции костного метаболизма у исследуемых групп детей**

Показатель	Основная группа (n = 29)	Группа здоровых детей (n = 35)	p – значение вероятности отсутствия различий между группами
Паратгормон, пг/мл	35,39 (31,11–35,81)*	2,6 (2,4–2,8)	0,000003
Витамин D (25(OH)D <sub>3</sub> ), нг/мл	14,21 (10,66–15,96)	27,2 (7,3–44,3) [23]	–
Кальцитонин, пг/мл	2,0 (2,0–2,2)	2,32 (2,1–2,6)	0,1071
Соматотропный гормон, мЕ/л [12]	2,0 (0,54–4,00)*	0,2 (0,13–0,25)	0,000001

Примечание. \* – достоверность различий при p < 0,05.

Таблица 4

**Взаимосвязь показателей минерального обмена и маркеров костного ремоделирования в исследуемых группах**

Показатель (R-критерий Стьюдента)	Группа детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата (n = 29)	Группа сравнения (n = 35)
Паратгормон/кальций	$R = -0,801^* (p = 0,005)$	$R = -0,46^* (p = 0,01)$
Паратгормон/кальцитонин	$R = -0,309 (p = 0,804)$	$R = 0,41^* (p = 0,03)$
Паратгормон/остеокальцин	$R = 0,035 (p = 0,939)$	$R = 0,8^* (p = 0,001)$
Кальцитонин/остеокальцин	$R = -0,202 (p = 0,630)$	$R = 0,34^* (p = 0,046)$
Щелочная фосфатаза/PINP	$R = 0,330 (p = 0,380)$	$R = 0,64^* (p = 0,01)$
Магний/ $\beta$ -CrossLaps	$R = -0,23 (p = 0,545)$	$R = -0,64^* (p = 0,009)$
Магний/PINP	$R = -0,416 (p = 0,246)$	$R = -0,67^* (p = 0,006)$
Кальций/PINP	$R = 0,8^* (p = 0,0085)$	$R = 0,306 (p = 0,247)$
PINP/ $\beta$ -CrossLaps	$R = 0,7^* (p = 0,035)$	$R = 0,79^* (p = 0,00002)$
СТГ/PINP	$R = 0,3 (p = 0,17)$	$R = 0,54^* (p = 0,032)$

Примечание. R – коэффициент корреляции Спирмена, \* – достоверность различий при  $p < 0,05$ .

В литературе имеются сведения о значимости секреции СТГ для чувствительности рецепторов к паратгормону, находящихся в органах-мишенях, в том числе и в костной ткани [18]. Кроме того, известно, что действие СТГ на костную ткань происходит непосредственно или посредством IGF-I и IGF-II (инсулинподобных факторов роста I и II) и направлено на стимуляцию эндохондрального роста длинных трубчатых костей посредством усиления пролиферации и дифференцировки хондроцитов в эпифизарных ростовых пластинках [15]. Поэтому закономерно наличие корреляционной связи между уровнями соматотропного гормона и маркером синтеза костной ткани, установленное у детей контрольной группы (табл. 4). Вместе с тем у детей с патологией опорно-двигательного аппарата данных связей не выявлено, что может свидетельствовать о нарушении данного механизма регуляции у детей основной группы. Данное предположение подтверждается отсутствием корреляционных взаимосвязей соматотропного гормона с маркерами костного метаболизма и минерального обмена.

Дальнейшее лабораторное обследование детей изучаемых групп выявило двукратное уменьшение уровня  $25(\text{OH})_3\text{D}_3$  в сыворотке крови детей основной группы по сравнению с возрастными нормами, что, по-видимому, могло быть причиной выявленной гипокальциемии [11, 19]. Известно, что витамин D совместно с остеокальцином осуществляет мобилизацию кальция и фосфатов из костной ткани, повышает захват кальция в тонком кишечнике и экскрецию фосфатов почками [20].

В связи с этим можно предположить, что пониженный уровень витамина D способствует возникновению гипокальциемии и снижению синтеза костной ткани. Снижение скорости синтеза остеоида происходит прямопропорционально снижению концентрации кальция. Это косвенно подтверждается выявленной корреляционной связью между уровнями PINP и общего кальция.

Поскольку содержание кальция в крови строго лимитированный процесс, в ответ на его снижение в организме увеличивается секреция паратгормона, действие которого направлено на мобилизацию кальция из депо (в первую очередь из костной ткани), что усугубляет развитие остеопении. Данная закономерность подтверждается наличием обратной корреляции между уровнями паратгормона и кальция в обеих группах.

**Выводы.** 1. У детей с врожденной патологией костного скелета выявлено нарушение костно-минерального обмена, характеризующееся уменьшением концентраций общего и ионизированного кальция и снижением уровней маркеров костного ремоделирования (в большей степени маркера синтеза костного матрикса).

2. Изменения костного обмена у основной группы сопровождаются повышенным содержанием ПТГ и СТГ в сыворотке крови и пониженным – витамина D, что свидетельствует о нарушениях регуляции костного ремоделирования и подтверждается отсутствием корреляционных связей между данными величинами и показателями костно-минерального обмена, имеющихся у здоровых детей.

3. Полученные данные отражают механизм компенсации гипокальциемии, обусловленной дефицитом витамина D, посредством стимуляции резорбции костной ткани усиленной работой паратгормона.

Таким образом, изучение взаимосвязей между количественными показателями костного метаболизма и уровнями регуляторных гормонов у детей с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата позволяет предположить возможные аспекты патогенеза нарушения костного ремоделирования вследствие индукции синтеза соматотропного гормона и паратгормона. В результате комплексного разнонаправленного влияния данных гормонов происходит разобщение процессов синтеза и резорбции костной ткани на фоне общего замедления костного ремоделирования, что может способствовать развитию остеопении и остеопороза и усугублению деформации костного скелета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Salter R. B. Etiology, pathogenesis and possible prevention of congenital dislocation of the hip. *Can Med Assoc J.* 1968; 18: 933–45.
2. Bergerault F., Fournier J., Bonnard C. Idiopathic congenital clubfoot: Initial treatment. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013; 99 (Suppl. 1): 150–9.
3. Коссинская Н.С. Нарушения развития костно-суставного аппарата. М.: Медицина; 1986.
4. Consensus of the Mexican College of Orthopedics and Traumatology. Mexico, September – October, 2011. Cymet-Ramírez J., Alvarez-Martínez M. M., García-Pinto G. et al. Early diagnosis of hip dysplasia. Crippling disease for life. 2011; 25 (5): 313–22.
5. Faldini C., Miscione M. T., Chehrassan M. Congenital hip dysplasia treated by total hip arthroplasty using cementless tapered stem in patients younger than 50 years old: results after 12-years follow-up. *Orthopedics and Traumatology.* 2011; 12 (4): 213–8.
6. Funk J.F., Lebek S., Seidl T., Placzek R. Comparison of treatment results of idiopathic and non-idiopathic congenital clubfoot: prospective evaluation of the Ponseti therapy. *Orthopade.* 2012; 41 (12): 977–83.
7. Короткова Т. А. Характеристика костной ткани подростков по оценке показателей минерализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
8. Gilbert J.A., Roach H.I., Clarke N.M. Histological abnormalities in congenital clubfoot calcaneus equinovarus. *Scientific J. Orthop.* 2001; 6 (6): 519–26.
9. Hogervorst T., Eilander W., Fikkens J.T., Meulensbelt I. Hip ontogenesis: how evolution, genes, and load history shape hip morphotype and cartilotype. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012; 470 (12): 3284–96.
10. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики. *Русский медицинский журнал.* 2003; 11 (27): 1554–6.
11. Витебская А.В., Смирнова Г.Е., Ильин А.В. Витамин D и показатели кальция – фосфорного обмена у детей, проживающих в средней полосе России в период максимальной инсоляции. *Остеопороз и остеопатии.* 2010; 2: 3–6.
12. Дворниченко М.В., Саприна Т.В., Некрасова А.М. Обзор молекулярно-генетических аспектов регуляции процессов

- ремоделирования костной ткани у детей. Available at: <http://sintelresearch.com/ru/innovacii/7-remodelirovanie.html> (Accessed 31 January 2013).
13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков / Под ред. А.Ш. Зайчика. СПб.; 2004.
  14. Хвостова С.А., Свешиников К.А. Роль гормонов эндокринных желез в репаративном костеобразовании. Современные проблемы науки и образования. 2008; 2; 52–6.
  15. Andrea Giustina, Gherardo Mazziotti, and Ernesto Canalis Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton Endocr Rev. 2008; 29 (5): 535–59.
  16. Никонова Т.А., Довгаль Д.А., Хохлова О.И., Устьянцева И.М. Особенности соматотропной регуляции кальциевого обмена у детей с патологией опорно-двигательного аппарата. Политравма. 2012; 1: 52–3.
  17. Никонова Т.А., Хохлова О.И., Устьянцева И.М., Довгаль Д.А. Маркеры костного ремоделирования у детей с врожденной и приобретенной патологией опорно-двигательного аппарата. Политравма. 2012; 3: 68–71.
  18. Ahmad A.M., Hopkins M.T., Thomas J., Durham B.H., Fraser W.D., Vora J.P. Parathyroid responsiveness to hypocalcemic and hypercalcemic stimuli in adult growth hormone deficiency after growth hormone replacement. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004; 286: 986–93.
  19. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. М.; 2006.
  20. Bertelloni Silvano, Baroncelli G.I., Nero G.Di, Saggese G. Idiopathic juvenile osteoporosis: Evidence of normal osteoblast function by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulation test. Calcified Tissue International. 1992; 1: 20–3.
  - 21.pective evaluation of the Ponseti therapy. Orthopade. 2012; 41 (12): 977–83.
  22. Korotkova T.A. Characteristics of the bone tissue of the teenagers in the assessment of the performance of mineralization: Autor. Dis. ... kand. med. sci. Moscow; 2007 (in Russian).
  23. Gilbert J.A., Roach H.I., Clarke N.M. Histological abnormalities in congenital clubfoot calcaneus equinovarus. Scientific J. Orthop. 2001; 6 (6): 519–26.
  24. Hogervorst T., Eilander W., Flikkers J.T., Meulenbelt I. Hip ontogenesis: how evolution, genes, and load history shape hip morphology and cartilotype. Clin. Orthop. Relat. Res. 2012; 470 (12): 3284–96.
  25. Shcheplyagina L.A., Moiseeva T.Yu. Osteoporosis problems in pediatrics: the possibility of prevention. Russian medical journal. 2003; 27: 1554–6 (in Russian).
  26. Vitebskaya A.V., Smirnova G.E., Il'in A.V. Vitamin D and calcium indicators – phosphorus metabolism in children living in central Russia in the period of maximum insolation. Osteoporosis and osteopathy. 2010; 2: 3–6 (in Russian).
  27. Dvornichenko M.V., Saprina T.V., Nekrasova A.M. Overview of molecular genetic aspects of the regulation of bone remodeling in children. Available at: <http://sintelresearch.com/ru/innovacii/7-remodelirovanie.html> (Accessed 31 January 2013).
  28. Stroeв Yu.I., Churilov L.P. Endocrinology teenagers / Pod red. A.Sh. Zaychika. SPb.; 2004 (in Russian).
  29. Khvostova S.A., Sveshnikov K.A. The role of hormones of the endocrine glands in the reparative bone formation. Modern problems of science and education. 2008; 2: 52–6 (in Russian).
  30. Andrea Giustina, Gherardo Mazziotti, and Ernesto Canalis Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factors, and the Skeleton Endocr Rev. 2008; 29 (5): 535–59.
  31. Nikonova T.A., Dovgal' D.A., Khokhlova O.I., Ust'yantseva I.M. Features of growth hormone regulation of calcium metabolism in children with pathology of the musculoskeletal system. Polytrauma. 2012; 1: 52–3 (in Russian).
  32. Nikonova T.A., Khokhlova O.I., Ust'yantseva I.M., Dovgal' D.A. Markers of bone remodeling in children with congenital and acquired disorders of the musculoskeletal system. Polytrauma. 2012; 3: 68–71 (in Russian).
  33. Ahmad A.M., Hopkins M.T., Thomas J., Durham B.H., Fraser W.D., Vora J.P. Parathyroid responsiveness to hypocalcemic and hypercalcemic stimuli in adult growth hormone deficiency after growth hormone replacement. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004; 286: 986–93.
  34. Novikov P.V. Rickets and hereditary similarly of the disease in children: diagnosis, treatment, prevention. Moscow; 2006 (in Russian).
  35. Bertelloni Silvano, Baroncelli G.I., Nero G.Di, Saggese G. Idiopathic juvenile osteoporosis: Evidence of normal osteoblast function by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> stimulation test. Calcified Tissue International. 1992; 1: 20–3.

REFERENCES

Поступила 26.08.13