

2. Вялкова А.А. Роль факторов предрасположения в формировании и хронизации тубулоинтерстициального нефрита у детей. Докт. дисс.—М., 1989.— 46с.
3. Зелинская Д.И., Вельтищев Ю.Е. Детская инвалидность.— М., 1995. — 53 с.
4. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология.— Л., 1989. — 455 с.
5. Игнатов С.И., Игнатова М.С. Диагностика соматических заболеваний у детей.— М., 1994.
6. Коровина Н.А., Гаврюшова Л.П., Шашинка М. Гломерулонефрит у детей.— М., 1990.
7. Наумова В. И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей.— Л., 1991.
8. Нефрология. Руководство /под ред. И.Е.Тареевой. — Т.1, 2. — М., 1995.
9. Усов И.Н. Нефриты у детей.— Минск, 1987.

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*А.В.Древаль, Г.А.Онопrienко, В.И.Шумский, О.П.Кузнецова,
Л.А.Марченкова, И.А.Комиссарова, Я.Р. Нарциссов*
МОНИКИ, МНПК "Биотики"

Остеопороз — заболевание, характеризующееся снижением костной массы и изменением микроархитектоники кости, которые ведут к повышенной хрупкости костной ткани и увеличению риска переломов. По данным статистики, в США остеопорозом страдает 25 миллионов человек, у 1,3 миллионов человек ежегодно происходят переломы различных костей скелета (250 тыс. переломов шейки бедра, 500 тыс. переломов позвонков и 324 тыс. переломов запястья). Переломы костей ведут к потере трудоспособности и инвалидности у 50% лиц трудоспособного возраста. На проблему остеопороза в США расходуется более 10 млрд долларов в год. Таким образом, это широко распространенное тяжелое заболевание, так называемая "невидимая эпидемия XX века", которая требует внушительных материальных затрат на лечение, реабилитацию и социальную помощь. В связи с неуклонно нарастающей заболеваемостью остеопорозом и частотой переломов [18] эта проблема в настоящее время приобретает огромное медико-социальное и экономическое значение.

Остеопорозом страдают преимущественно женщины после 45 лет. По данным последних эпидемиологических исследований, постменопаузальный остеопороз в общей структуре заболевания составляет приблизительно 60%, факторы риска развития остеопороза имеют около 50% женщин репродуктивного возраста и примерно 90% женщин в пери- и постменопаузе [19,21]. Частота переломов шейки бедра у женщин до 45 лет составляет не более 2%, в 45-65 лет - 6%, в 75 лет - 33% [15]. В связи с вышесказанным, проводя наши исследования, мы уделяли первостепенное значение диагностике и лечению постменопаузального остеопороза. Проведено выборочное обследование 79 женщин в пери- и постменопаузальном периоде, а также с посткастрационным синдромом. Для исследования показателей плотности и массы кости использовалась рентгеноденситометрия — метод диагностики, давно применяемый для оценки состояния костной системы. Приборы, используемые в настоящее время, — денситометры — обеспечивают точ-

ность измерения до 99% [13]. Эти аппараты удовлетворяют всем современным требованиям и позволяют не только успешно диагностировать остеопороз, выявлять его на ранней доклинической стадии - стадии остеопении, но и предсказать возможный риск переломов [28]. Для исследования мы использовали денситометры DTX-200 (Osteometer), DPX (Lunar), QDR (Hologic) [17].

Оказалось, что у 26 пациенток имеется остеопороз различной степени тяжести, у 17 – остеопения и лишь у 36 женщин из 79 не выявлено снижения костной плотности. У 21 женщины остеопороз был осложнен переломами различных костей скелета, что позволяло диагностировать тяжелую форму заболевания. Таким образом, в группе обследованных больных в возрасте от 45 до 75 лет каждая вторая женщина имеет остеопению или остеопороз, причем последний осложнен разнообразными переломами.

Увеличение риска развития остеопороза и частоты переломов у женщин в климактерии, прежде всего, связано со снижением функции гонад, следствием которого является относительный дефицит эстрогенов. Эстрогены оказывают на костную систему многофакторное действие. Прямой эффект обусловлен воздействием на специфические рецепторы остеокластов, за счет чего осуществляется подавление их резорбтивной функции. Опосредованное действие эстрогенов на кость реализуется за счет влияния на кальциевый гомеостаз. Оно осуществляется путем уменьшения чувствительности костной ткани к действию паратгормона, а также стимуляции синтеза кальцитонина и кальцитриола, благодаря чему обеспечивается адекватная абсорбция кальция в кишечнике [15,26]. Защитное действие эстрогенов на кость резко снижается в связи с прекращением функции яичников в период вступления женщины в климактерический период или после кастрации. Вследствие этого значительно возрастает потеря костями минералов, в первую очередь кальция, происходит утрата целых трабекул и трабекулярной сети, возрастает хрупкость костей, развивается остеопороз.

Однако, как указывалось выше, заболеванию подвержено не более половины женщин в постменопаузе. Риск развития остеопороза определяется взаимодействием множества факторов, как генетических, так и связанных со стилем жизни. Одно из первостепенных значений в последние годы придается формированию пика костной массы к 18-20 годам [27]. Генетические, гормональные, алиментарные, механические причины могут привести к тому, что пиковая масса костей может быть меньше оптимальной. Этой ситуации присущ значительный риск, так как вещество кости, сформировавшееся в ранние годы жизни, в процессе старения у женщин расходуется на 30-40% за счет преобладания резорбции над процессом обновления кости [1]. Риск развития постменопаузального остеопороза повышают и такие факторы, связанные с образом жизни, как неполноценное питание, бедное белком и кальцием, алкогольная и никотиновая зависимость [20], гиподинамия [11], длительный прием так называемых “препаратов риска”, в частности, глюкокортикоидов [8,10]. Кроме того, в 1994 г. доказана гене-

тическая предрасположенность к остеопорозу. Генетической детерминантой снижения костной массы является ген, контролирующий выраженность рецепторов к 1,25-дигидроксивитамину D3 [1,24]. Было установлено, что 16% популяции обладает генотипом BB, который обуславливает риск развития заболевания. К 65 годам, то есть на 11 лет раньше, чем в норме, женщины с измененным генотипом достигают порога, за которым появляется риск возникновения перелома позвонков и шейки бедра.

Собирая подробный анамнез и сравнивая полученные данные здоровых и больных женщин, мы пришли к выводу, что ведущими факторами риска развития остеопороза у женщин с диагностированным остеопорозом и остеопенией являются недостаточное потребление молочных продуктов, низкая физическая активность, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, ранняя менопауза (около 45 лет по сравнению со средним значением здоровых женщин 55 лет). Нами отмечены определенные конституциональные особенности пациенток, страдающих остеопорозом, по-видимому, определяющие изначально низкую костную массу. Эти женщины имеют астеническое телосложение, низкий рост (до 160 сантиметров), слабое развитие подкожно-жировой клетчатки (индекс массы тела в среднем 19-22), тонкие кости (окружность запястья 14-16 сантиметров по сравнению с 16-17,5 сантиметров у здоровых). Кроме того, у большинства из них имеется четко прослеживаемый наследственный характер заболевания (остеопороз у ближайших родственников женского пола). Таким образом, для развития заболевания необходимо сочетание нескольких факторов риска либо одного фактора плюс генетическая предрасположенность.

При опросе больных обращало на себя внимание многообразие предъявляемых жалоб. Большинство пациенток жаловалось на боли в спине, в коленных и тазобедренных суставах. Однако при проведении дифференциальной диагностики с другими заболеваниями костно-суставной системы с учетом данных анамнеза выяснилось, что в большинстве случаев болевой синдром был связан с наличием у больной остеохондроза, спондилеза или артроза. Показания денситометрии и рентгенографии позвоночника у этих женщин выявили наличие начального остеопороза или остеопении, то есть доклинической стадии заболевания, на которой лечение наиболее целесообразно и эффективно. Однако у 7 пациенток заболевание началось с резкой боли в грудном или поясничном отделе позвоночника, которая была связана со свежим компрессионным переломом позвонка. Эти женщины жаловались на резкие, постоянные боли в спине, "боль во всех костях", затруднения при ходьбе, уменьшение роста и веса. При осмотре обращали на себя внимание небольшой рост больных, тонкая сухая кожа, выраженное нарушение осанки за счет грудного гиперкифоза и поясничного гиперлордоза, укорочение туловища, так называемая "защитная поза" с ограничением подвижности, невозможность самостоятельно передвигаться без вспомогательных предметов. Большинство тестов с непрямой нагрузкой позвоночника было положительным.

Перечисленные клинические симптомы соответствовали картине тяжелого остеопороза. Многие из наблюдавшихся женщин считали себя больными с момента начала климакса. Чаще всего имели место вегетососудистые и урогенитальные проявления климактерического синдрома: приливы, повышенная потливость, частые сердцебиения и колебания артериального давления, чувство сухости, зуд и жжение во влагалище, боли при половом сношении. Кроме того, большинство пациенток предъявляли жалобы на раздражительность, плаксивость, частые перепады настроения, склонность к депрессии, нарушение сна, общую слабость, снижение внимания и памяти. Выраженный астеноневротический синдром в большинстве случаев был обусловлен климактерическими нарушениями, но у больных тяжелым остеопорозом был связан с нервной астенизацией на фоне постоянных изматывающих болей.

Женщины, страдающие остеопорозом, остеопенией или имеющие выраженный климактерический синдром, при наличии нормальных показателей костной плотности нуждались в назначении специальной терапии. Для уточнения степени выраженности процесса, проведения дифференциального диагноза, выявления сопутствующей патологии и возможных противопоказаний к назначению тех или иных препаратов проводилось углубленное обследование, включавшее биохимическое исследование крови (в том числе липидных и белковых фракций, ионизированного кальция), гормональное исследование крови (тиреоидные гормоны, кортизол, иммунореактивный паратгормон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол), коагулограмму, рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника, маммографию, гинекологическое обследование, флюорографию грудной клетки, ЭКГ.

Проведенное тщательное обследование женщин, включающее приведенный выше спектр исследований, не выявило достоверных различий и отклонений от нормы в клинических, биохимических и гормональных исследованиях крови у больных, страдающих остеопорозом, остеопенией, и в контрольной группе, которую составили женщины без костной патологии. Это связано с тем, что изменение вышеперечисленных показателей крови неспецифично даже при активной резорбции кости [1, 8]. Вместе с тем, по данным некоторых авторов [3, 4, 6], обнаружены многосторонние корреляции и сопряженность изменений активности ферментов и нейтрофилов периферической крови и внутренних органов [5]. Лимфоциты и нейтрофилы рассматриваются как своеобразное ферментное "зеркало" многих тканей, в том числе и костной. Все это заставило заняться углубленным изучением окислительно-восстановительных процессов в лейкоцитах крови женщин, страдающих постменопаузальным остеопорозом.

Периферическая кровь является одной из главнейших связующих систем целостного организма, которая имеет строго определенную морфологическую структуру и многообразные функции, подчиненные точной регуляции и координации. Естественно, что наибольшее внимание исследователей привлекают лимфоциты и

нейтрофилы крови, содружественные реакции которых играют важную роль в процессах воспаления, регенерации, репарации и деструкции. Управление этими процессами может осуществляться путем регуляции функциональной активности лейкоцитов, деятельность которых в значительной степени зависит от особенностей метаболизма и характера реакций субклеточных структур. Наибольший интерес представляет изучение активности кислой и щелочной фосфатаз (КФ и ЩФ) в нейтрофилах и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфат дегидрогеназы (α -ГФДГ) в лимфоцитах.

ЩФ является биохимическим и специфическим маркером ферментных гранул нейтрофилов. Она гидролизует однозамещенные сложные эфиры ортофосфата, действуя не только на эфирную часть, но и на сам фосфат. ЩФ принимает участие в катаболизме фосфолипидных фрагментов и нуклеотидов и косвенно влияет на ход многих окислительно-восстановительных процессов в клетке. Кроме того, была установлена роль ЩФ в непосредственном осуществлении фагоцитарной функции. КФ – основной (маркерный) фермент лизосом, ей принадлежит важная роль в метаболизме клетки, процессах репродукции митохондрий, деления и дифференцировки клетки. Ключевым ферментом цикла Кребса, служащим показателем уровня энергетических процессов в митохондриях, является СДГ. Она выполняет сложные и ответственные функции по выработке и передаче энергии, по утилизации пирувата и обеспечивает сопряженное с этим процессом окислительное фосфорилирование. В силу исключительной важности СДГ в энергетическом обмене изучению ее активности при различных состояниях посвящено большое количество работ. Роль переносчика электронов в энергетическом цикле Кребса, иными словами, роль “челнока” выполняет α -ГФДГ. Бесперебойная работа α -глицерофосфатного шунта в совокупности с циклом Кребса обеспечивает быстрое образование энергии в клетке.

Из анализа литературы очевидно, что изменения ферментного спектра лейкоцитов крови тесно связаны с основными признаками патологического процесса (активностью, распространенностью, выраженностью воспалительного и деструктивного компонентов, степенью гипоксии и т.д.) и могут быть использованы для их оценки. Анализ имеющихся данных о характере изменений ферментного профиля нейтрофилов и лимфоцитов при различных состояниях организма позволяет утверждать, что цитохимические сдвиги могут быть использованы как критерии оценки при физиологических и патологических процессах. В данном конкретном случае применительно к решению поставленных теоретических и практических задач необходимо выяснение роли этих изменений в генезе остеопороза и влияния метаболических лейкоцитарных сдвигов на течение процесса и его исход.

Поэтому у наблюдаемой группы больных проводилось цитохимическое исследование лейкоцитов периферической крови. Для исследования функционального состояния лимфоцитов мы изучали ЩФ и КФ нейтрофилов, а также α -ГФДГ и СДГ лимфоцитов. Ак-

тивность исследуемых ферментов сравнивалась в четырех группах пациенток: женщины, страдающие постменопаузальным остеопорозом (23) и остеопенией (10), посткастрационным синдромом (10) и контрольная группа женщин в постменопаузе с нормальными показателями костной плотности (10). В настоящий момент имеются предварительные результаты по двум ферментам: ЩФ и СДГ. Выявлено, что активность ЩФ одинакова во всех исследуемых группах и соответствует нормальным показателям для соответствующей возрастной группы. Поскольку уровень ЩФ обычно повышается при острых деструктивных процессах в организме, в том числе и в костной ткани (например, при массивных периферических переломах), то отсутствие изменения активности этого фермента, вероятно, свидетельствует о том, что процесс потери костной массы при развитии остеопении и остеопороза нельзя трактовать как острую патологию, а следует, по-видимому, рассматривать в рамках естественной инволюции.

При исследовании активности СДГ в сравниваемых группах получены следующие данные: активность фермента у женщин в постменопаузе без наличия костной патологии (контрольная группа) и с посткастрационным синдромом не различается (см. таблицу). Вероятно, различные причины прекращения функции яичников (естественный климакс или искусственная постменопауза) имеют одно следствие – гипострогению, в результате чего энергетическое состояние лимфоцитов в обеих группах одинаково снижено. В группе пациенток с остеопенией, по сравнению с контрольной, имеется достоверное повышение активности СДГ, а при развернутой стадии процесса (остеопорозе) – снова ее понижение.

Таблица

Средние значения активности СДГ в лимфоцитах периферической крови

Группа	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
Остеопороз	18.61565	8.245584	0.343865
Остеопения	20.84000 ($p < 0,001$)	8.097134	0.539809
Посткастрационный синдром	17.24000	7.685554	0.543451
Контрольная группа	17.27333	8.030894	0.655720

По предварительным результатам, скорее всего, увеличение активности СДГ при остеопении свидетельствует об усилении биоэнергетических процессов и косвенно указывает на способность лимфоцитов периферической крови синтезировать АТФ, что говорит о повышении сопротивляемости организма патологическому воздействию. Понижение же активности фермента при выраженном остеопорозе, по-видимому, свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей костной ткани. Несостоятельность энергетики клеток еще более усугубляет процесс и приводит к дальнейшему необратимому прогрессированию заболевания. Из всего этого можно предположить, что лечение остеопороза наибо-

лее эффективно и своевременно именно на стадии остеопении, когда еще сохранены резервные возможности клеток. Это согласуется с накопленным опытом терапии остеопороза, по данным последних исследований [8, 9, 12, 14, 16, 22].

Лечение остеопороза до сих пор представляет собой трудную задачу. Даже остановка прогрессирования процесса, стабилизация костной плотности расценивается как терапевтический успех. При выборе терапии больных остеопорозом и остеопенией мы ориентировались на степень тяжести заболевания, состояние фосфорно-кальциевого обмена, наличие или отсутствие сопутствующих проявлений климактерического синдрома. Как основа эффективности лечения пациенткам были рекомендованы диета, сбалансированная по кальцию, фосфору и белку [23] и режим дозированной адекватной физической нагрузки [25], по возможности, устранение факторов риска.

Женщинам с тяжелой формой остеопороза, осложненного компрессионными переломами позвонков, была назначена терапия препаратом кальцитонина – миакальциком. Для лечения постменопаузального остеопороза миакальцик применяется более 20 лет, но до сих пор остается одним из самых мощных препаратов, тормозящих костную резорбцию [7]. Мы использовали инъекционную форму миакальцика по 50 МЕ. Десяти пациенткам проведен курс в 40 инъекций (длительность – около 12 недель). В связи с риском возникновения гипокальциемии введение миакальцика сочеталось с Альфа D3-ТЕВА в суточной дозе 0,25 мкг. Каждые 4 недели осуществлялся контроль общего и ионизированного кальция крови, при необходимости проводилась коррекция терапии. После окончания курса миакальцика оставлялась поддерживающая доза Альфа D3-ТЕВА 0,25 мкг. После трех месяцев лечения у 6 из 10 больных отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома, расширение объема движений и увеличение физической активности. Побочные реакции в виде повышения артериального давления, тахикардии, общей слабости после инъекции, отмеченные у двух пациенток, были выражены умеренно и не требовали отмены препарата.

22 женщины с диагностированной остеопенией и неосложненным постменопаузальным остеопорозом при наличии клинических проявлений климактерического синдрома получали заместительную гормональную терапию [12,15,16,29]. Пациенткам в постменопаузе были назначены монофазные препараты гинодиан-депо и клиогест. Для больных с сохраненной менструальной функцией в период перименопаузы применялся климен. Учитывая выявленные изменения ферментативной активности лейкоцитов у женщин с остеопенией, у 12 пациенток заместительная гормональная терапия впервые сочеталась с препаратами естественных метаболитов – глицином и лимонтаром в суточной дозе соответственно 400 и 500 мг. Поскольку естественные метаболиты являются регуляторами тканевого обмена и корректируют нарушения окислительно-восстановительных процессов, мы предполагаем, что использование этой группы препаратов при лечении климактерического син-

дрома позволит усилить эффект, оказываемый эстрогенами и прогестинами на костную ткань. Оценивая динамику клинических показателей на основе трехмесячного наблюдения больных, мы отметили, что на фоне заместительной гормональной терапии у всех женщин, предъявлявших до лечения нейровегетативные и урогенитальные жалобы, имеется выраженная положительная динамика вплоть до полного исчезновения симптомов.

Очень интересные результаты получены в группе пациенток, получающих естественные метаболиты. В течение первых трех дней приема препаратов значительно снижается, а иногда и полностью нивелируется часто встречающийся в климактерическом периоде астеноневротический синдром. Такие явления, как бессонница, общая слабость, перепады настроения, слезливость, нервозность, частые депрессивные состояния, в большинстве случаев полностью перестали беспокоить больных. Однако отмечены и некоторые осложнения терапии. При приеме глицина у трех женщин наблюдалось усиление сонливости и общей слабости. При уменьшении суточной дозы препарата с 400 до 200 мг эти явления полностью исчезли.

У всех 11 женщин, получающих гинодиан-депо, имелись побочные реакции в виде нагрубания и болей в молочных железах, чувства дискомфорта или болей внизу живота, менструальноподобных выделений, задержки жидкости, прибавки в весе. У большинства пациенток выявлено не более двух из перечисленных симптомов легкой степени выраженности, не нарушающих общего самочувствия и трудоспособности. Однако в трех наблюдениях из-за тяжести осложнений пришлось отменить гинодиан-депо и назначить таблетированный монофазный препарат клиогест или метаболиты витамина D.

Для лечения остеопении и неосложненного остеопороза у 11 женщин, имеющих противопоказания или непереносимость препаратов эстрогенов, мы использовали рокартрол – препарат активного метаболита витамина D кальцитриола. Ключевая роль кальцитриола в регуляции кальциевого обмена, состоящая в усилении абсорбции кальция в кишечнике и стимуляции активности остеобластов, представляет собой надежную фармакологическую основу для его терапевтического действия при остеопорозе [1, 2, 22]. Мы назначали рокартрол в суточной дозе 0,5 мкг под контролем общего и ионизированного кальция крови. В этой группе мы не наблюдали выраженного обезболивающего эффекта, такого, как у больных, получающих миокальцик. Однако обращает на себя внимание хорошая переносимость препарата (осложнений, в том числе гиперкальциемии, не было отмечено ни в одном случае).

В заключение следует еще раз отметить, что остается до конца неясным, какова же роль изменений ферментативной активности лейкоцитов при остеопении и каким закономерностям они подчинены. Для выяснения или уточнения роли сдвига ферментного профиля клеток периферической крови при данном заболевании необходимо провести корреляцию полученных данных с ведущими биохимическими и клиническими признаками, а также данными

рентгеноденситометрии. Мы планируем оценить изменения окислительно-восстановительных процессов в лимфоцитах и нейтрофилах на фоне проводимого лечения остеопороза и остеопении и сравнить указанные изменения с достоверным эффектом терапии по данным рентгеноденситометрии и клиники, а также провести сравнение эффективности препаратов различных фармакологических групп (миакальцика, рокартрола, заместительной гормональной терапии). Кроме того, учитывая, что естественные метаболиты являются регуляторами тканевого обмена и окислительно-восстановительных процессов в клетке, мы предполагаем разработать схемы терапии остеопороза и климактерического синдрома на основе сочетания препаратов эстрогенов с глицином и лимонитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. – М., 1996.
1. Зарубина Н.А., Рожинская Л.Я., Бухман А.И. и др. //Пробл. эндокринол. – 1989, №3. – С.15-19.
2. Катосова Л.К., Катосова Р.К., Левина Л.А. //ЖМЭИ. – 1975, №1. – С.75-80.
3. Комиссарова И.А. Информативность ферментного статуса лейкоцитов крови в оценке состояния организма в норме и патологии у детей. Докт. дисс.– М., 1983.
4. Мальцев С.В. Клинико-экспериментальное изучение некоторых ферментных систем при рахите. Канд. дисс.– М., 1970.
5. Нарциссов Р.П., Катосова Л.К. // Цитология. – 1973, №4. – С.432-438.
6. Рожинская Л.Я., Марова Е.И. //Клин. фармакол. – 1996, №1 – С.61-65.
7. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М., 1995.
8. Affinito P., Palomba S., Sorrentino C. et al. //Minerva Ginecol. – 1997. –V.49, №3. – P.109-120.
9. Als O., Gotfredsen A. et al. //Arthr. Reum.– 1985. –V.28. – P.23-27.
10. Barlet J.P., Coxam V., Davicco M.J. //Arch. Physiol. Biochem.– 1995.– V.103, №6. – P.681-98.
11. Chaouat D., Tsouderous Y. //Rev. Med. Intern. – 1993. – V.14, №9. – P.877-887.
12. Clint S. //J. Intern. Med. 1997. – Suppl. – P.739.
13. Christiansen C. //Ugeskr. Llaeger.–1993. – V.155, №31. – P.2383-2386.
14. Christiansen C., Riis B.J. Postmenopausal osteoporosis. Nat. Osteop. Soc. – 1991.
15. Eriksen E.F., Kassem M., Langdahl B. //Bone. – 1996. – V.19, №5, Suppl. – S.179-183.
16. Faulkner K.G., Robberts L.A. //Osteoporos Int. – 1996.–V.6, №6. –P.432-436.
17. Gullberg B., Duppe H., Nilsson B. et al. // Bone. – 1993. V.14, Suppl 1. – S.23-29.
18. Gundler R., Simpson A.H. // Injury. – 1993.–V.24, №7. –P.441-442.
19. Johansson C., Mellstrom D. //Maturitas. – 1996. – V.24, №1-2. – P.97-106.
20. Maini M., Brignoli E., Felicetti G., Bozzi M. // Minerva Med. – 1996. – V.87, №9. – P.385-389.
21. Odell W.D., Helth H. // Dis. Mon. – 1993. – V.39, №11. – P.14-17.
22. Packard P.T., Heaney R.P. // J. Am. Diet. Ass. – 1997.– V.97, №4. –P.414-417.
23. Pacini S., Nicastro L., Aterini S. et al. // Radiol. Med. (Torino). –1996.–V.92, №5.– P.520-524.
24. Preisinger E., Alacamlioglu Y., Pils K. et al. // Br. J. Sports Med. – 1996. – V.30, №3.– P.209-219.
25. Ribot C. // Rev. Prat. – 1993. – V.43, №20. – P.2619-2623.
26. Seeman E., Tsalamandris C., Formica C. // Int. J. Fertil. Menopaus. Stud. – 1993. – V.38, Suppl. – P.77-82.
27. Suzuki T., Kusumoto A., Nagai H. et al. // Nippon Koshu Eisei Zasshi. – 1996. – V.43, №1. P.16-27.
28. Vedi S., Compston J.E. // Bone. – 1996. – V.19, №5. – P.535-539.