

Структура, химический состав и механические свойства костной ткани под влиянием природных цеолитов и фтора

Бабенко О.А.^{1, 2}, Гайдаш А.А.², Баширов Р.С.², Емельянов О.Ф.², Ковалёв А.А.²

Structure, chemical composition, and mechanic properties of bone tissue under the effect of natural zeolites and fluorine

Babenko O.A., Gaidash A.A., Bashirov R.S., Yemeliyanov O.F., Kovalyov A.A.

¹ Институт медицинской биотехнологии НПЦ «Вектор», г. Бердск

² Томский военно-медицинский институт, г. Томск

© Бабенко О.А., Гайдаш А.А., Баширов Р.С. и др.

В эксперименте на лабораторных крысах линии Вистар изучены структура, физико-химические свойства и прочностные характеристики костной ткани при совместном действии природных цеолитов и фторида натрия. Морфологические исследования проведены с помощью атомно-силовой и сканирующей электронной микроскопии. Физико-химические исследования выполнены с применением спектроскопии комбинационного рассеяния и атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Микромеханические испытания проведены методом микроиндентирования с использованием микротвердомера.

Показано, что природные цеолиты, используемые в качестве пищевых добавок и действующие совместно с фтором, оказывают экстремальное воздействие на костную ткань, обусловленное гиперминерализующим влиянием на мембраны костных канальцев, с вторичным нарушением трофики костного матрикса и ухудшением прочностных свойств кости. Указанные обстоятельства делают сомнительными перспективы использования цеолит- и фторсодержащих медикаментозных средств в технологиях коррекции остеопороза.

Ключевые слова: структура и прочность кости, гидроксилapatит, остеопороз, природные цеолиты, фтор, атомно-силовая и сканирующая электронная микроскопия, микроиндентометрия.

In the experiment with Wistar lab rats, the structure, physical-chemical properties, the strength characteristics of the bone tissue under the joint action of natural zeolites and sodium fluoride are investigated. Morphological studies were carried out with the aid of the atomic-force and scanning electron microscopy. Physical-chemical studies were carried out with the aid of the Raman spectroscopy and the atomic absorption spectrophotometry. Micromechanic tests were conducted by the microindentation method with the use of a micro hardness meter. It was shown that natural zeolites used as food additives and acting together with fluorine imposes an extreme impact on the bone tissue due to hypermineralization effect on membranes of bone canalicules with the secondary disorder of trophics of the bone matrix and the worsening of bone hardness characteristics. These circumstances cast doubt on promises of using zeolite and fluorine-containing medical drugs in osteoporosis correction technologies.

Key words: bone structure and strength, hydroxyl apatite, osteoporosis, natural zeolites, fluorine, atomic-force and scanning electron microscopy, microindentometry.

УДК 611.018.4:612.751/.753:546.16:549.67

Введение

Природные цеолиты — каркасные алюмосиликаты, кристаллическая решетка которых построена из кремне- и алюмокислородных тетраэдров $[\text{SiO}_4]^{4-}$ и $[\text{AlO}_4]^{5-}$. Гидрофильные катионы

Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+} , K^+ и другие нейтрализуют отрицательные заряды и подвижны. В физико-химических условиях энтеральной среды цеолиты сорбируют аммиак, диоксид углерода, вступают в ионный обмен с участием катионов водорода

H^+ и оксония H_3O^+ [6]. Синтетические цеолиты обладают выраженной остеотропной активностью: в костном матриксе увеличивается количество кальция, фосфора, цинка, алюминия и марганца, повышается пролиферативная активность остеогенных клеток, а в остеобластах активируется синтез остеокальцина [10].

Натриевые формы цеолитов типа NaA препятствуют остеопорозу у собак, одновременно повышая концентрацию кремния в трубчатых костях [7]. Однако более активным остеотропным химическим фактором является фтор, с участием которого кристаллизуются аморфные фосфаты кальция и стимулируется рост кристаллов гидроксилapatита. Под влиянием NaF , используемого в дозах до 1 мг/кг массы тела, кости становятся хрупкими (возможно, в связи с формированием флюоритовых структур в решетке апатита), уменьшается их гибкость [4].

При совместном действии цеолиты нивелируют токсические эффекты фтора [3], что делает привлекательной разработку антиостеопоротических медикаментозных средств, основанных на совместном действии этих субстанций. Однако данных о структуре, физико-химических и механических свойствах костной ткани при одновременном действии природных цеолитов и фтора в литературе не найдено.

Цель исследования — изучить структуру, химический состав и прочностные характеристики костной ткани под влиянием природных цеолитов и фторида натрия.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Вистар (по пять особей в каждой группе) массой тела до 300 г. Крысы 1-й (контрольной) группы содержали на стандартном рационе. Животным 2-й группы в корм добавляли порошок цеолитового туфа Холинского месторождения в дозе 0,3% от влажной массы рациона. Крысам 3-й группы ежедневно вводили внутривентриально водный раствор NaF в дозе 0,5 мг/кг массы тела и содержали на стандартном рационе. В 4-й группе внутривентриально вводили NaF в дозе 0,5 мг/кг массы тела и добавляли цеолит в

дозе 0,3% от влажной массы суточного рациона указанными способами. Продолжительность опыта составила 2 мес. Животных содержали и выводили из эксперимента декапитацией в состоянии эфирного наркоза согласно приказам

МЗ СССР № 1045 от 1973 г. и № 755 от 12.08.1987 г.

Гистологические препараты бедренных костей окрашивали гематоксилином и эозином. Для сканирующей электронной (СЭМ) и атомно-силовой (АСМ) микроскопии образцы бедренных костей фиксировали в 2,5%-м глютаральдегиде, приготовленном на растворе Хенкса. Сколы делали в среде жидкого азота и обезвоживали в этаноле восходящей концентрации. СЭМ, включая локальный энергодисперсионный анализ (EDAX), выполнена на микроскопе Jeol JSM 6700F (Япония). АСМ — на базе зондовой нанолaborатории Integra (г. Звенигород).

Морфологические изменения оценивали методами морфометрии. Прочностные свойства изучены

и микроинденцией на твердомерах Nanotest 600 и ПМТЗ. Концентрацию химических элементов измеряли на атомно-абсорбционном спектрофотометре Hitachi Z-8000 (Япония). Относительное содержание гидроксилapatита и карбонатов определено спектроскопией комбинационного рассеяния (КР) на спектрометре Bruker RFS 100/s (Германия). Количество измерений вычисляли по формуле $n = n_{изм} / x$, где $n_{изм}$ — число замеров, обеспечивающих 95%-й доверительный интервал, x — число животных [1].

С учетом варьирования морфометрических и физико-химических показателей было определено минимально необходимое количество крыс — по 5 в каждой группе. Коэффициенты асимметрии и эксцесса свидетельствовали о нормальном распределении, что позволило использовать t -критерий Стьюдента при оценке достоверности различий межгрупповых средних значений.

Результаты и обсуждение

По данным АСМ, матрикс диафиза бедренных костей имеет зернистую структуру (рис. 1).

Экспериментальные и клинические исследования

лагеновых фибрилл. Атомно-силовая микроскопия. Размер скана 1 000 нм

По данным СЭМ, мембраны костных канальцев представлены муфтами уплотненного матрикса толщиной от 1 до 7 мкм. Со стороны просвета они пронизаны множественными отверстиями диаметром от 100 до 450 нм. Поверхность отверстий имеет сетчатую струк-

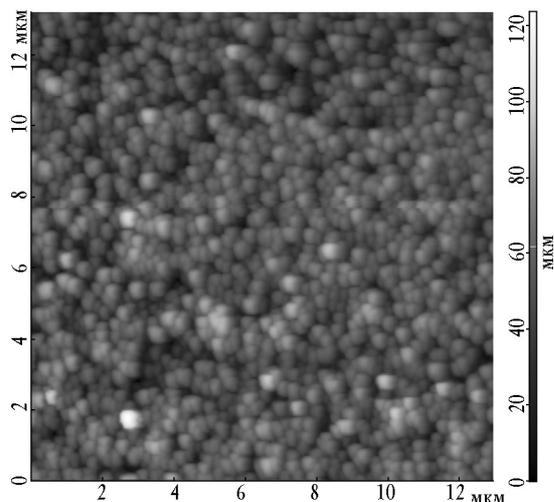


Рис. 1. Диафиз бедренной кости здоровой крысы, содержащейся на стандартном рационе. Структурная организация костного матрикса в виде сфероидов, образованных избирательным отложением нанокристаллов гидроксилапатита в главных участках коллагеновых фибрилл. Атомно-силовая микроскопия. Размер скана 13 мкм

На высоком разрешении определяются кристаллические агрегаты, которые располагаются на коллагеновых волокнах. Кристаллы деформируют правильный рисунок D-периодов и придают главным участкам коллагеновых фибрилл вид сплюснутых сфер (рис. 2). Протяженность сфер вдоль коллагеновых фибрилл достигает 450–500 нм. Примерно такой же и диаметр – около 600–700 нм. Главные участки D-периодов выступают в виде ступенек высотой до 60 нм. Гранулы упорядоченно располагаются на поверхности коллагеновых фибрилл и представлены нанокристаллами гидроксилапатита размером 10–17 нм. При компьютерном моделировании в формате 3D видно, что нанокристаллы имеют форму гексагональных призм с наружными вершинами, обращенными в матрикс.

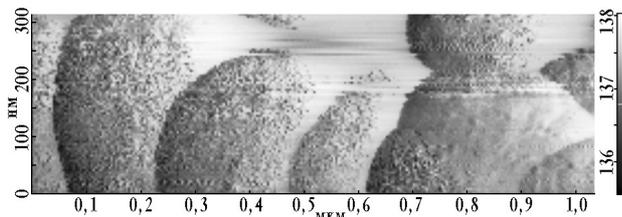


Рис. 2. Диафиз бедренной кости здоровой крысы, содержащейся на стандартном рационе. Избирательное отложение нанокристаллитов гидроксилапатита в главных участках кол-

туру и состоит из минерализованных нитей коллагена (рис. 3). Значительная часть нитей расположена упорядоченно и формирует структуры, напоминающие винтовую резьбу с шагом 15–20 нм. Указанные отверстия дают начало наноканалам, которые сужаются и уходят в глубь костного матрикса. Вне данных каналов поверхность канальцев гладкая, складчатая, местами перекрыта шторками. С внутренней стороны мембраны шероховаты и отстоят от костного матрикса.

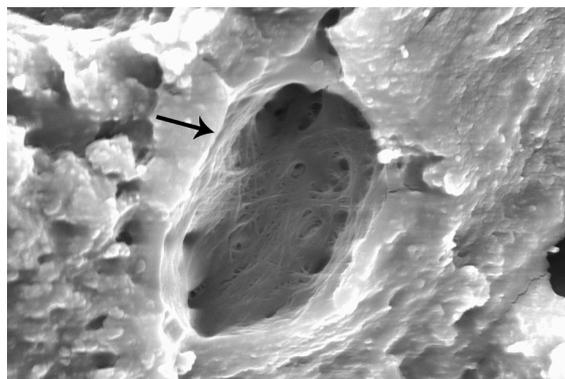


Рис. 3. Диафиз бедренной кости здоровой крысы, содержащейся на стандартном рационе. Каналец диаметром 20 × 30 мкм. Внутренняя поверхность канальца образована тонкими слабоминерализованными коллагеновыми нитями. В глубь костного матрикса отходят наноканальцы диаметром 100–450 нм. Сканирующая электронная микроскопия. Ув. 2 500

Под влиянием цеолита увеличивается толщина костных балок и мембран канальцев (таблица), подвергаются

Химический состав, морфометрические и прочностные показатели бедренных костей крыс, подверженных в течение 2 мес действию цеолитового минерала и фтора ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Кремний, вес% ¹⁾	0,2 ± 0,002	0,4 ± 0,004*	0,3 ± 0,001	0,3 ± 0,001
Кальций, ат.% ²⁾	9,6 ± 0,8	30,1 ± 1,9**	6,4 ± 0,3*	10,8 ± 0,8
Фосфор, ат.%	5,9 ± 0,3	8,5 ± 0,4*	6,1 ± 0,3	6,2 ± 0,4
Алюминий, ат.%	0,31 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,31 ± 0,03	0,33 ± 0,03
Углерод, ат.%	53,1 ± 2,5	36,9 ± 1,9*	40,5 ± 0,8*	34,2 ± 1,8*
Кислород, ат.%	29,6 ± 1,3	22,8 ± 1,1*	43,5 ± 1,2*	39,4 ± 2,1*
Гидроксилапатит, об.% ³⁾	46,6 ± 2,1	52,0 ± 3,1*	40,1 ± 2,2	60,3 ± 4,3*
Карбонаты, об.% ⁴⁾	8,1 ± 0,4	8,8 ± 0,4	16,0 ± 0,9**	13,1 ± 0,5*
Диаметр трабекул, мкм	31,0 ± 1,6	36,5 ± 1,8*	38,0 ± 1,8*	32,6 ± 1,1
Объем трабекул, об.% ⁵⁾	48,5 ± 2,6	56,8 ± 3,6*	57,0 ± 3,3*	51,3 ± 3,2*
Толщина мембран микроканальцев, мкм	1,8 ± 0,1	4,5 ± 0,2*	4,2 ± 0,2*	3,8 ± 0,2*
Твердость, кг/мм ²	49,7 ± 2,8	41,2 ± 2,1*	38,6 ± 2,8*	33,5 ± 2,2*
Модуль упругости, ГПа	33,6 ± 0,9	32,4 ± 0,6	30,4 ± 0,4	27,4 ± 0,3*

¹⁾ Весовые проценты по данным атомно-абсорбционной спектрофотометрии.

²⁾ Атомные проценты по данным локального энергодисперсионного анализа (EDAX).

³⁾ Проценты от объема кости по данным КР-спектроскопии.

⁴⁾ Проценты от объема апатитовой фазы кости по данным КР-спектроскопии.

⁵⁾ Проценты относительного объема трабекул от объема эпифизов.

* Достоверно для $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

** Достоверно для $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

гипертрофии складки наружной поверхности канальцев, утолщаются поперечные шторки и увеличивается высота гребней спайновых линий. Принципиально важным является то, что под влиянием природного цеолита в костях не накапливается алюминий (таблица).

По данным EDAX, в костном матриксе повышено количество кальция и фосфора (таблица). Это свидетельствует о гиперминерализованном состоянии матрикса, что, конечно же, способствует минеральной облитерации его наномезопористой структуры. В костном матриксе выявляются

дефекты диаметром от 1 до 8 мкм, местами сливающиеся в полиморфные микролакуны (рис. 4). Топографически лакуны не привязаны к костным канальцам и «клеточным домикам» с располагающимися в них остеокластами. Это означает, что одним из механизмов образования лакун может быть кислотный лизис, который, по-видимому, происходит без участия остеокластов.

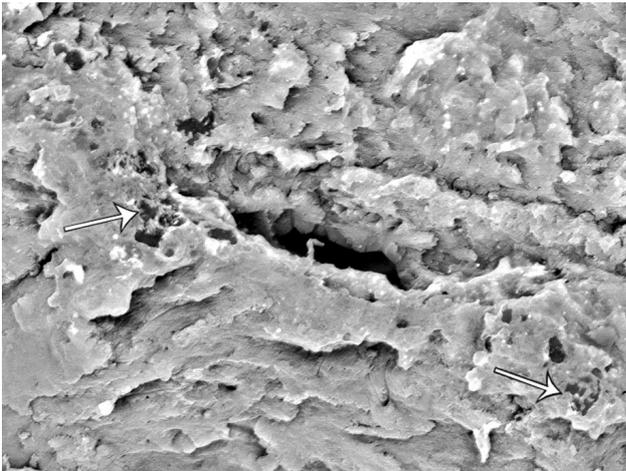


Рис. 4. Диафиз бедренной кости крысы, содержащейся на рационе с добавлением цеолита. Дефекты в костном матриксе, сливающиеся в полиморфные микролакуны (указаны стрелками). Сканирующая электронная микроскопия. Ув. 3 000

По данным КР-спектроскопии, уже на следующие сутки от начала введения цеолитового туфа концентрация гидроксилапатита (ГАП) увеличивается до $(56,2 \pm 5,1)$ об.%, а к 30-м сут достигает $(77,2 \pm 6,1)$ об.%. Затем содержание ГАП стабилизируется и к концу 2-го мес снижается (см. таблицу). Такую же динамику имеют и карбонатные группы, относительное содержание которых через 1 мес увеличивается до $(14,1 \pm 0,8)$ об.%, но через 2 мес снижается до исходного уровня (таблица). Увеличение количества карбонатов в решетке ГАП («мелование» кости) можно объяснить ощелачиванием плазмы крови, pH которой повышается до 7,52 (в норме 7,34), вероятно, обусловлено ионообменным поглощением катионов водорода в желудочном соке [2].

Как известно, в гидроксилапатитовых системах с относительно высоким содержанием кальция (а есть основание полагать, что в данном случае в костях образуется апатит, сильно насыщенный кальцием, так как модуль Ca/P практически в 2 раза выше, чем в контроле, составляя 3,5 и 1,6 соответственно) при увеличении pH образуются апатиты так называемого щелочного типа [5]. Это минералы с дефектной структурой и широким спектром замещений в анионной подрешетке, где замещение фосфата карбонатом происходит по типу $[CO_3]^{2-} \rightarrow [HPO_4]^{2-}$ и $[CO_2F]^- \rightarrow [H_2PO_4]^-$. В результате костный гидроксилапатит превращается в более кислый карбонатгидроксилапатит со свойствами, которые близки к природному минералу даллиту, являющемуся кислотоустойчивой формой континентального апатита [5]. Подобные апатиты образуют вытянутые кристаллы с игольчатыми оконечностями, решетка которых при механических нагрузках более подвержена деформационным, нежели диффузионным преобразованиям [5]. В таком случае структура кристалла более склонна к разрушению.

Под воздействием цеолита в костях накапливается кремний (таблица), что создает предпосылки для замещений в анионной подрешетке с участием $[SiO_4]^{4-}$ и делает кристаллы гидроксилапатита более эластичными. Накопление кристаллов такого типа, вероятно, и приводит к разупрочнению кости, на что указывает снижение показателей твердости (таблица). После отмены цеолитового минерала повышенное содержание ГАП (в пределах $(55,6 \pm 5,1)$ об.%) удерживается на протяжении 1 мес. Содержание карбонатных групп восстанавливается быстрее и к 10-м сут не превышает $(8,9 \pm 0,8)$ об.%. По данным EDAX, в костном матриксе обнаружено достоверное снижение концентраций углерода и кислорода (таблица). Это свидетельствует о снижении интенсивности биосинтетических процессов на фоне тканевой гипоксии. И поскольку основным потребителем углерода являются белки, а в костной ткани это прежде всего коллагены, то можно утверждать, что цеолиты угнетают коллаген-синтетическую активность остеобластов.

В бедренных костях крыс, подвергнутых действию фтора, костные балки утолщаются и деформируются (см. таблицу). По данным АСМ, возрастает численная плотность минерально-органических сфер, и они становятся крупнее. Многие из них лишены апатитовой фазы. Сфероиды сливаются в остроконечные агрегаты размером до 10–15 мкм с множественными отростками.

По данным EDAX, содержание фтора в зернах неравномерно и колеблется в пределах $(1,31 \pm 0,1)$ ат.%, (в контроле фтор не определяется). Отростки образуют плотную сетчатую структуру и выступают в матрикс в виде остроконечных шипов высотой 250–400 нм (рис. 5). Мембраны костных канальцев утолщены. В стенке мембран имеются множественные трещины, микродефекты. Количество наноканалов уменьшено. На внутренней их поверхности располагаются нано- и микрофиты, насыщенные фтором. Просвет канальцев сужен, перекрыт множественными шторками. Содержание ГАП и концентрация кальция в костном матриксе имеют тенденцию к снижению относительно контрольных значений. При этом соотношение Ca/P ниже, чем у крыс контрольной группы, и колеблется в пределах 1,05 (в контроле 1,6).

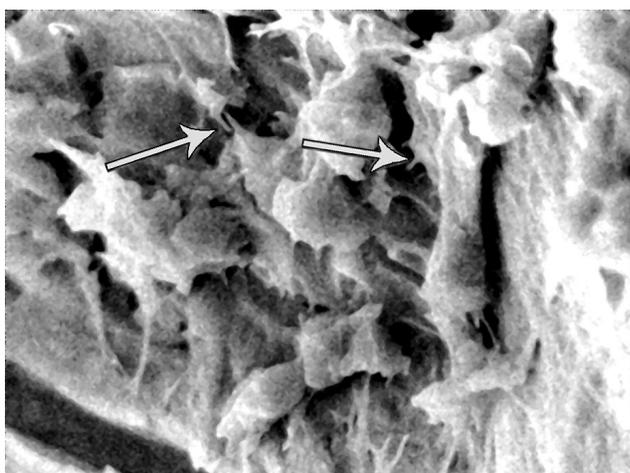


Рис. 5. Диафиз бедренной кости крысы, подвергнутой воздействию фторида натрия. Огрубление и комкование костного матрикса. На поверхности матриксных глыбок расположены нано- и микрофиты (указаны стрелками). Сканирующая электронная микроскопия.

Ув. 3 300

Указанные тенденции сопровождаются значительным ростом концентрации карбонатов, появлением фторапатита и флюорита, содержание которых, по данным КР-спектроскопии, колеблется в пределах $(1,5 \pm 0,1)$ и $(0,012 \pm 0,001)$ об.% соответственно (у крыс контрольной группы не выявляются).

По данным EDAX, в костном матриксе значительно увеличивается относительное содержание кислорода (см. таблицу), что свидетельствует о закислении костного флюида. Нет ясности в понимании механизмов накопления кислорода в костном матриксе при действии фтора, ведь диффузионные процессы через мембраны костных канальцев вследствие гиперминерализации явно снижены. Напомним, что в значительной части канальцев мембраны повреждены за счет трещин. Не через них ли попадает кислород в вещество костного матрикса? Как бы то ни было, но под влиянием фтора в костях формируются избыточно кислые формы фторкарбонатгидроксилапатита, дефицитные по кальцию. Такой апатит проявляет высокую чувствительность к окружающим электрическим полям [8] и за счет пьезоэффекта, оказывая стимулирующее влияние на остеобласты, способен вызывать их перенапряжение и в конечном итоге снижение функциональной активности и деструкцию. Именно этим можно объяснить значительное снижение показателей прочности кости, наблюдаемое к концу 2-месячной экспозиции фтора (см. таблицу).

При совместном действии цеолита и фторида натрия в костном матриксе усиливаются явления гиперостоза, резко утолщаются мембраны костных канальцев. В просвете канальцев определяются множественные нано- и микрофиты. Значительная часть канальцев подвергается минеральной облитерации (рис. 6).



Рис. 6. Диафиз бедренной кости крысы, подвергнутой совместному воздействию цеолита и фторида натрия. Минеральная obturация канала (указано стрелкой). Сканирующая электронная микроскопия.

Ув. 6 000

По данным КР-спектроскопии, в бедренных костях крыс этой группы концентрации гидроксилапатита и карбонатных групп достоверно выше, чем в контроле (см. таблицу). Как известно, в жидкой фазе системы $\text{CaO}-\text{H}_3\text{PO}_4-\text{H}_2\text{CO}_3-\text{HF}-\text{H}_2\text{O}$ при повышении pH в растворе увеличивается содержание фтор-ионов [5]. Иными словами, ощелачивание способствует связыванию фтора с образованием твердых фаз флюорита, фторкарбонатапатитов. В этой связи следует учесть данные ядерной магнитно-резонансной спектроскопии ^{19}F , согласно которым в костном матриксе обнаружены подвижные наночастицы флюорита CaF_2 и селлаита MgF_2 , среднеквадратичный размер которых колеблется в пределах 50 \AA [9].

Таким образом, цеолит создает в костной среде физико-химические условия, благодаря которым высвобождающийся из апатита фтор связывается с образованием биологически инертных наночастиц флюорита и селлаита, в составе которых он может удаляться из организма. Необходимо иметь в виду, что внедрение функциональных групп CaF_2 в кристаллическую решетку апатита ослабляет связь кислорода фосфатных групп с ионами кальция. В результате фосфатные группы становятся более подвижными, а в целом такого рода девиации в структуре апатита сопровождаются снижением

их кислотостойкости. В такой ситуации из костей будет легче выходить кальций и фосфор. Несомненно, декальцинация гидроксилапатита осложнится снижением твердости кости, что подтверждают данные твердометрии (см. таблицу).

Заключение

Природный цеолит, используемый в качестве пищевой добавки, способствует гиперминерализации костного матрикса. Прежде всего это касается мембран костных канальцев, гиперминерализация которых ведет к нарушению трансмембранного массообмена, тканевой гипоксии, ухудшению трофики кости и снижению интенсивности биосинтетических процессов. Под влиянием цеолита изменяется химический состав и структурные свойства костного гидроксилапатита, который становится более чувствительным к деформационным нагрузкам. Итоговым эффектом действия цеолита на кость является ее разупрочнение. Следует сказать, что данные изменения обратимы и без последствий исчезают после отмены цеолита.

Под влиянием фтора образуются гиперкристаллизованные кислые формы фторкарбонатгидроксилапатита, которые разрушают тонкую структуру костного матрикса главным образом за счет разрывов, отслоения кристаллов гидроксилапатита от коллагеновых матриц, разрастания нано- и микрофитов. Подобные изменения, вероятно, увеличивают риск спонтанных переломов. Об этом, и в частности о спонтанных переломах позвонков на фоне длительного лечения фторидом натрия, имеются сообщения [4]. При совместном действии со фтором цеолит создает в костном матриксе физико-химические условия, способствующие связыванию фтора с образованием биологически инертных наночастиц флюорита и селлаита. Однако за счет структурных перестроек кристаллическая решетка гидроксилапатита подвергается декальцинации, что усугубляет разупрочняющее действие фтора на кость.

Бабенко О.А., Гайдаш А.А., Баширов Р.С. и др.
костной ткани...

Структура, химический состав и механические свойства

Полученные результаты, вероятно, имеют значение и в отношении других химических субстанций, оказывающих гиперминерализующее воздействие на кость, поскольку это неизбежно ведет к минеральной облитерации пористой структуры канальцевых мембран и, соответственно, к ухудшению массообмена со всеми вышеуказанными последствиями.

Литература

1. **Автандилов Г.Г.** Медицинская морфометрия: руководство. М., 1990. 585 с.
2. **Богданова В.И., Белицкий И.А.** Влияние pH среды на устойчивость цеолитсодержащих пород и их использования // Природные цеолиты России. Новосибирск, 1992. Т. 1. С. 93–96.
3. **Гайдаш А.А., Николаев В.Г., Габуда С.П.** Структура миокарда, печени, почек и физико-химические свойства костной ткани при воздействии природных цеолитов и фтора. Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. 110 с.
4. **Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж.** Остеопороз. Пер. с

англ. М.: СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 2000. 560 с.

5. **Чайкина М.В.** Механохимия природных и синтетических апатитов. Новосибирск: Изд-во СО РАН. Филиал «Гео», 2002. 223 с.
6. **Челищев Н.Ф.** Ионнообменные свойства природных высококремнистых цеолитов. М.: Наука, 1988. 127 с.
7. **Cefali E.A., Nolan J.C., McConnell W.R., Walters D.L.** Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminum hydroxide in dogs // Pharm. Res. 1995. Feb. № 12 (2). P. 270–274.
8. **Fitzsimmons R., Farley J.R., Adey R.A., Baylink D.J.** Evidence that action of electric field exposure to increased bone cell proliferation *in vitro* is selective for alkaline phosphatase (ALP) rich cells and dependent on mitogenic activity release // J. Bone Miner Res. 1986. S1. P. 157 (abstr.).
9. **Gabuda S.P., Gaidash A.A., Kozlova S.G.** Nutrition and bone structural forms of fluorin in bones // Baltic Bone and Cartilage Conference 5, Naantali, Finland, 1–3 September 2005. Programmed and Abstract. Report. № 14. P. 46–47.
10. **Keeting P.E., Oursler M.J., Wiegand K.E. et al.** Zeolite A increases proliferation, differentiation and transforming growth factor beta production in normal adult human osteoblast-like cells *in vitro* // J. Bone Miner. Res. 1992. Nov. № 7 (11). P. 1281–1289.

Поступила в редакцию 16.05.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

О.А. Бабенко – научный сотрудник Института медицинской биотехнологии НПЦ «Вектор» (г. Бердск), соискатель кафедры военно-полевой хирургии ТВМИ (г. Томск).

А.А. Гайдаш – д-р мед. наук, зам. начальника научно-исследовательского и редакционно-издательского отдела ТВМИ (г. Томск).

Р.С. Баширов – д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники военно-полевой хирургии ТВМИ (г. Томск).

О.Ф. Емельянов – зав. отделением лечебного питания клиник ТВМИ (г. Томск)

А.А. Ковалёв – капитан медицинской службы, ординатор кафедры военно-полевой хирургии ТВМИ (г. Томск).

Для корреспонденции

Бабенко Оксана Андреевна, тел. 8–913–740–0628, e-mail: layma@ngs.ru