

4. Hobbs CJ, Wynne JM., „Sexual Abuse of English Boys and Girls: The Importance of Anal Examination,” *Child Abuse and Neglect* 13 (1989): 195-210
5. Gubler Ch., Wildi St. M., Hetzer Fr. H., Demartines N., Fried M., Anal lesions and suspected sexual abuse in a 17-year-old girl, *SWISS MED WKLY* (2005) ; 135:92
6. McCann J., J. Voris, M. Simon, and R. Wells, “Perianal Findings in Prepubertal Children Selected for Nonabuse: A Descriptive Study,” *Child Abuse and Neglect* 13 (1989): 179-193.
7. McCann, J., Voris, J., & Simon, M. (1988). Labial adhesions and posterior fourchette injuries in childhood sexual abuse. *American Journal of Diseases of Children*, 142, 659-662.
8. Muram D., “Child Sexual Abuse: Relationship Between Sexual Acts and Genital Findings,” *Child Abuse and Neglect* 13 (1989): 211-216
9. Paul, D. M. The pitfalls which may be encountered during an examination for signs of sexual abuse. *Medical Science and the Law*, (1990). 30, 3-11.

## **Morfologia și proprietățile biochimice ale celulelor conținătoare de serotonină din endometrul șobolancelor virgine**

\*E. Pelin, T. Globa

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

\*Corresponding author: E-mail: elina\_pelin23@mail.ru

### **Morphology and biochemical properties of cells containing serotonin in the endometrium of virgin female rats**

E. Pelin, T. Globa

The population of cells of the DES (Diffuse Endocrine System) containing serotonin, is localized mainly in the functional endometrium, as a rule, forming groups. These cells have an oval and round shape. The cells of the DES located in the endometrium show specific properties: serotonin granules with specific fluorescence are contained in the cytoplasm, and are capable of grasping serotonin - precursors (tryptofan and 5-hydroxytryptofan) and to synthesize from them serotonin. All these characteristics illustrate, that these cells are part of DES.

**Key words:** serotonin, apud cells, endometrium, tryptophan, 5-hydroxytryptophan

### **Морфология и биохимические свойства клеток, содержащих серотонин в эндометрии самок крыс**

Популяция клеток ДЭС (Диффузной Эндокринной Системы), содержащих серотонин локализована преимущественно в функциональном слое эндометрия в виде клеточных скоплений. Клетки имеют овальную или округлую форму. Клетки ДЭС, расположенные в эндометрии, демонстрируют специфические свойства: содержат в цитоплазме гранулы, обладающие специфической для серотонина флуоресценцией, способные захватывать вещества-предшественники (триптофан и 5-гидрохитриптофан) и синтезировать из них серотонин. Все перечисленные свойства указывают на принадлежность описанных клеток к ДЭС.

**Ключевые слова:** серотонин, клетки диффузной эндокринной системы, эндометрий, триптофан, 5-гидрохитриптофан.

## **Introducere**

În pofida faptului, că în ultimii ani a crescut vădit interesul față de celulele seriei APUD și tumorilor derivate din acestea (apudoame) [10], SED (Sistemul Endocrin Difuz) uterin în normă și în diferite stări patologice rămâne încă insuficient studiat [1, 2, 5, 6, 12, 18]. Celulele endocrine și hormonii lor peptidici combină mai multe aspecte caracteristice activității sistemului nervos și endocrin [4, 5, 9].

O caracteristică comună și definitorie a celulelor din componența acestui sistem este că ele conțin amine biogene, fiind produse prin capacitatea lor de a absorbi și decarboxila precursorii aminici [8; 9; 11]. Din substanțele biologice active secretate de celulele SED un loc deosebit îl ocupă serotonină [6, 14].

Uterul are capacitatea de a acumula în cantități mari această amină [14], ce se explică prin activitatea înaltă a 5-hidroxitriptofandecarboxilazei și scăzută a monoaminoxidazei [7, 8]. Rolul serotoninei în procesele diferențierii și proliferării celulare, atât fiziologice, cât și blastomatoase, deschid și posibilitatea utilizării acestei amine în practica medicală [3, 14].

Cea mai înaltă concentrație de serotonină în cadrul sistemului genital feminin a fost depistată în trompele uterine [10], urmate de cervix, ovare și uter [2], însă cantitatea de triptofan era aproximativ același în toate regiunile [10]. Serotonina face parte din grupa indolaminelor și se sintetizează din aminoacidul esențial triptofan [14].

Biosinteza serotoninei are loc în două etape, fiecare din ele fiind catalizate de enzime diferite. Prima etapă constă în hidroxilarea triptofanului în poziția 5 cu ajutorul triptofan-5-hidroxilazei, în rezultatul căreia se formează 5-hidroxitriptofanul (5-HTP) [11].

Etapă a doua constă în decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului. Această reacție este catalizată de 5-hidroxitriptofandecarboxilaza [11].

### Material și metode

A fost studiat uterul – organ implicat în diferite procese fiziologice, ce decurg în organismul feminin, dar în ultimii ani frecvent implicat și în diferite procese patologice.

Materialul a fost colectat de la 54 de șobolane virgine, care au fost împărțite în 4 loturi (tabelul 1).

*Tabelul 1*

#### Repartizarea animalelor experimentale pe loturi

№	LOTUL	Numărul de animale
I.	Șobolani-femele virgine intacte în faza diestrus (repaus) a ciclului estral	16
II.	Șobolani-femele virgine după administrarea triptofanului (100 mg/kg intraperitoneal)	13
III.	Șobolani-femele virgine după administrarea 5-hidroxitriptofanului (100 mg/kg intraperitoneal)	12
IV.	Șobolani-femele virgine după administrarea serotoninei exogene (25 mg/kg intraperitoneal)	13

#### 1. Evidențierea celulelor sistemului APUD care conțin serotonină

Evidențierea celulelor, aparținente sistemului APUD uterin a fost efectuată prin metoda histoluminescență elaborată de V. Lutan (1983) [17] și bazată pe înregistrarea fluorescenței proprii a serotoninei intracelulare. Materialul supus studiului – uterul de șobolan) după extragerea de la animalele sacrificate, a fost imediat congelat în criostat la temperatura de – 15°C și de asemenea în criostat se pregăteau secțiuni cu grosimea de 15 mcm. Secțiunile au fost montate pe lame de sticlă și uscate în șuvoi de aer fierbinte cu temperatura de circa 70°C timp de 15 minute. Pentru evidențierea luminescenței proprii a serotoninei secțiunile au fost studate cu ajutorul microscopului cu fluorescență ЛЮМAM-И-3 la următoarele condiții: lampa cu arc de mercur DRŞ-250, unda de excitație 300 nm, unda de emisie 550 nm. În aceste condiții serotonină emană lumină de fluorescență de culoare galbenă, care se evidențiază cert pe fondalul luminescenței slabe nespecifice de culoare verde a altor structuri.

#### 2. Morfometria

Modificările eventuale în populația de serotoninocite și în fiecare celulă au fost determinate prin morfometrie, care includea atât caracteristici citometrice generale, cât și parametri specifici pentru serotoninocite. Morfometria a fost efectuată cu ajutorul unei grile metrice montate la microscopul cu luminescență (un cm<sup>2</sup> împărțit în mm<sup>2</sup>). La mărirea x 90 au fost studiate celulele din endometru pe o suprafață constantă din secțiunile treimii medii a uterului.

Morfometria include următorii parametri:

- determinarea dimensiunilor celulelor – lungimii, lățimii, numărului de granule serotoninice intracelulare și intensitatea fluorescenței acestora, ce denotă concentrația de serotonină într-o celulă. Volumul unei celule a fost calculată după formula lui Arnold [13]:  $V = (AB)^2$ , unde A și B sunt diametrele celulei. Numărul de granule serotoninice intracelulare, dimensiunile acestora și concentrația de serotonină caracterizează starea funcțională și faza ciclului secretor a serotoninocitelor: faza acumulării, sintezei, secreției, degranulării (depleția) serotoninocitelor.
- determinarea densității populației serotoninocitelor în endometru uterului; acest indice caracterizează intensitatea proliferării populației de serotoninocite.
- determinarea densității granulelor serotoninice extracelulare pe 1 mm<sup>2</sup> și a intensității fluorescenței acestor granule; acest indice denotă intensitatea secreției serotoninocitelor și difuzia aminei din granulele expulzate în spațiul extracelular.

### 3. Metode farmacologice

a) Administrarea șobolanei intacte a triptofanului 100 mg/kg intraperitoneal cu 1 oră înainte de sacrificare; serotoninocitele, inclusiv și cele uterine, posedă mecanisme de captare selectivă a triptofanului și transformarea acestuia cu ajutorul enzimei intracelulare 5-triptofanhidroxilaza în 5-hidroxitriptofan. Analiza comparativă cantitativă a populației de serotoninocite (densitatea populației, numărul, dimensiunile și intensitatea fluorescenței granulelor specifice intracelulare) inițial și după administrarea triptofanului denotă capacitatea serotoninocitelor de a capta și anaboliza triptofanul, ceea ce este în dependență de starea funcțională a uterului. De menționat, că capacitatea de a capta triptofanul și de a sintetiza din acesta serotonina este un indice absolut specific doar pentru celulele APUD.

b) Administrarea șobolanului intact a 5-hidroxitriptofanului (100 mg/kg) intraperitoneal cu 1 oră înainte de sacrificare. Serotoninocitele, inclusiv și cele uterine, posedă mecanisme de captare selectivă a 5-hidroxitriptofanului și transformarea acestuia cu ajutorul enzimei intracelulare 5-hidroxitriptofandecarboxilaza în 5-hidroxitriptamin (serotonină). Analiza comparativă cantitativă a populației de serotoninocite (densitatea populației, numărul, dimensiunile și intensitatea fluorescenței granulelor specifice intracelulare), inițial și după administrarea 5-hidroxitriptofanului denotă capacitatea serotoninocitelor de a capta și anaboliza 5-hidroxitriptofanul, ceea ce este în dependență de starea funcțională a uterului. De menționat, că capacitatea de a capta 5-hidroxitriptofanul și de a sintetiza din acesta serotonina este al doilea indice absolut specific doar pentru celulele APUD.

c) Administrarea șobolanului intact a serotoninei exogene (25 mg/kg intraperitoneal) cu 1 oră înainte de sacrificare. Serotoninocitele, inclusiv și cele uterine, posedă mecanisme specifice de captare selectivă a serotoninei din mediul intern și de a depozita intracelular sau pentru a fi degradată prin intermediul MAO. Capacitatea de a capta și înmagazina serotonina exogenă este al treilea indice specific pentru serotoninocite.

#### **Morfologia celulelor conținătoare de serotonină din endometru uterin în repaus estral**

Studiul microscopic al lamelor histologice obținute din uterul șobolanelor virgine, în stadiul de repaus estral (lotul martor), studiate la microscopul cu luminiscentă a demonstrat prezența celulelor depozitare de serotonină. Aceste celule erau situate preponderent în endometru și manifestau luminiscentă specifică galbenă cauzată de prezența serotoninei. Numărul acestor celule în miometru era mult mai mic, iar în perimetru practic lipseau. Aceasta denotă repartizarea neuniformă a serotoninei în uter.

Marea majoritate a celulelor erau repartizate în stratul funcțional al endometrului, fiind mai puține în endometru bazal. Forma celulelor era diferită: predominau cele de formă ovală și iregulată, dar erau și celule de formă rotundă. Densitatea lor era de  $2010,47 \pm 101,59$  celule pe  $1 \text{ mm}^2$ . Celulele erau localizate solitar sau în grupuri a câte 2-3 celule. Volumul lor constituia  $2964,32 \pm 67,63 \text{ mcm}^3$ . Toate celulele conțineau granule intracelulare „încărcate” cu serotonină. În mediu fiecare celulă din endometru conținea  $17,77 \pm 0,14$  granule. Intensitatea fluorescenței a acestor celule era de  $0,18 \pm 0,002$  unități. În jurul celulelor se depistau multe granule extracelulare, ce se aflau atât în nemijlocita apropiere a celulelor, cât și diseminate solitar. Aceste granule, la fel ca și celulele, erau numeroase în endometru. În mediu densitatea lor era de  $29491,38 \pm 930,14$  granule pe  $1 \text{ mm}^2$ , iar intensitatea fluorescenței granulelor extracelulare respectiv de  $0,05 \pm 0,002$  unități.

Rezumând datele obținute în studiul morfologic se poate constata, că în uter există o populație numeroasă de celule ce aparțin seriei APUD, care conțin serotonină. Populația este repartizată predominant în endometru funcțional, unde celulele demonstrează cele mai remarcabile proprietăți: sunt aranjate solitar, dar pot forma și aglomerări, conțineau în citoplasmă granule specifice ce înmagazinau serotonina (practic toată serotonina intracelulară era acumulată în granule), posedă capacitatea de secreție, principalul mecanism fiind, probabil, exocitoza cu prezența granulelor serotoninice extracelulare.

#### **Captarea și hidroxilarea triptofanului**

După administrarea triptofanului în baza studiului microscopic al lamelor histologice, obținute la criostat în endometru uterin s-a constatat prezența celulelor și granulelor extracelulare, ce fluorescează specific.

La fel ca și la animalele din lotul martor, serotoninocitele predominau cantitativ în endometru și anume în endometru funcțional comparativ cu cel bazal. Densitatea lor constituia  $2168,12 \pm 58,28$  celule pe  $1 \text{ mm}^2$ . Forma celulelor era ovală sau iregulată. S-au depistat și câteva celule rotunde. Celulele erau dispuse adesea în grupuri a câte 3-4, dar se întâlneau și celule solitare. Volumul celulelor din endometru era mare, atingând în mediu  $3310,83 \pm 84,68 \text{ mm}^3$ . Celulele endometrului conțineau multe granule intracelulare. În mediu numărul lor era de  $33,64 \pm 0,31$  într-o celulă amplasată în endometru. Intensitatea fluorescenței în celule a fost egală cu  $0,31 \pm 0,003$ . În afară de celulele descrise se depistau și granule extracelulare, situate, în special, în jurul celulelor.

Vizual ele erau de dimensiuni mai mici decât cele intracelulare. Densitatea lor era de  $36491,03 \pm 1061,63$  granule pe  $1 \text{ mm}^2$  în endometru. Intensitatea fluorescenței granulelor extracelulare în endometru era de  $0,08 \pm 0,003$ .

Deci, administrarea triptofanului modifică populația celulelor conținătoare de serotonină din uter. Are loc mărirea numărului și densității populației celulare în endometru, crește volumul celulelor și numărul de granule serotoninice intracelulare, sporește intensitatea fluorescenței specifice, ceea ce denotă intensificarea procesului de sinteză și acumulare intracelulară a serotoninei. Totodată crește și numărul de granule serotoninice extracelulare, ceea ce mărturisește despre intensificarea și a procesului de secreție. Reieșind din cele expuse mai sus putem constata, că în celulele endometrului are loc hidroxilarea triptofanului în poziția 5 cu ajutorul triptofan-5-hidroxilazei, în rezultatul căreia se formează 5-hidroxitriptofanul (5-HTP), care se transformă apoi în serotonină. Aceasta este o dovadă convingătoare a apartenenței acestor celule la sistemul SED.

#### **Captarea și decarboxilarea 5-hidrohidroxitriptofanului**

După administrarea 5-hidrohidroxitriptofanului în lamelele histologice cu secțiunile uterelor animalelor din lotul dat au fost depistate multe celule fluorescente în endometru. Ele erau aranjate, în special, în treimea sa internă, multe fiind aproape de lumen în stratul funcțional al endometrului. Mai puține se localizau în endometrul bazal. Celulele aveau diferite forme, dar predominau cele de formă iregulată. Densitatea lor în endometru era de  $2136,25 \pm 57,65$  celule pe  $1 \text{ mm}^2$ , ceea ce aproximativ corespunde cu datele obținute la administrarea triptofanului, dar era mai sporită decât în lotul martor. Volumul celulelor din endometru a fost egal, în mediu, cu  $2780,23 \pm 67,13 \text{ mcm}^3$ , ceea ce este puțin mai mărit decât în lotul martor. Toate celulele fluorescente din uter conțineau o cantitate variabilă de granule, ultimele fiind ceva mai mici decât în lotul, în care a fost administrat triptofanul. În mediu o celulă din endometru conținea  $29,4 \pm 0,25$  de granule, ceea ce depășește numărul de celule în lotul de control. Intensitatea fluorescenței a acestor celule este de  $0,29 \pm 0,002$  în endometru. În jurul celulelor se depistau granule extracelulare, densitatea lor fiind în endometru de  $40282,37 \pm 934,89$  la  $1 \text{ mm}^2$ , ce este cu mult mai mare decât în lotul martor. Intensitatea fluorescenței granulelor extracelulare era de  $0,09 \pm 0,002$  în endometru.

Experiențele au demonstrat, că administrarea 5-hidroxitriptofanului sporește fluorescența celulelor conținătoare de serotonină din endometru, ceea ce denotă creșterea în acestea a concentrației de serotonină și capacitatea lor de decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului cu sinteza ulterioară a serotoninei. Aceasta este încă o dovadă a apartenenței celulelor studiate la sistemul endocrin difuz.

#### **Captarea și depozitarea serotoninei exogene**

După administrarea serotoninei exogene marea majoritate de celule cu fluorescență specifică erau localizate în endometriul funcțional, mai puține celule erau în cel bazal. Densitatea acestor celule în endometriu era destul de mare și constituia  $2288,1 \pm 83,35$  pe  $1 \text{ mm}^2$ . Ele aveau forma ovală sau iregulată, în unele cazuri rotundă, erau repartizate solitar sau în grupuri a câte 4-5 celule. Volumul lor era de  $3047,17 \pm 88,96 \text{ mcm}^3$  și conțineau o cantitate variabilă de granule intracelulare fluorescente. În mediu fiecare celulă avea  $34,76 \pm 0,29$  de granule. Intensitatea fluorescenței era de  $0,33 \pm 0,002$ , ce este cu mult mai mare decât cea din din aceiași regiune la animalele din lotul martor. În jurul acestor celule se observau granule fluorescente extracelulare cu dimensiuni diferite. Densitatea lor în endometru era de  $40342,4 \pm 1153,16$  granule pe  $1 \text{ mm}^2$ , iar intensitatea fluorescenței era de  $0,08 \pm 0,002$  (tabelul 2).

**Tabelul 2**

#### **Morfometria celulelor conținătoare de serotonină în endometrul uterului șobolanilor din lotul martor și după administrarea triptofanului, 5- hidroxitriptofanului și serotoninei exogene**

Parametrii	Lotul martor	Lotul cu triptofan	Lotul cu 5-hidroxitriptofan	Lotul cu serotonină exogenă
Densitatea celulelor pe $1 \text{ mm}^2$	$2010,47 \pm 101,59$	$2168,12 \pm 58,28$	$2136,25 \pm 57,65$	$2288,1 \pm 83,35$
Volumul celulelor, $\text{mcm}^3$	$2964,32 \pm 67,64$	$3310,83 \pm 84,68$	$2780,23 \pm 67,13$	$3047,17 \pm 88,96$
Granule intra-celulare	$17,77 \pm 0,14$	$33,64 \pm 0,31$	$29,4 \pm 0,25$	$34,76 \pm 0,29$
Intens. fluores. celul.	$0,18 \pm 0,002$	$0,31 \pm 0,00$	$0,29 \pm 0,002$	$0,33 \pm 0,002$
Granule extracelulare la $1 \text{ mm}^2$	$29491,38 \pm 930,14$	$36491,03 \pm 1061,63$	$40282,37 \pm 934,89$	$40342,4 \pm 1153,16$
Intensit. fluores. gran extracelulare	$0,05 \pm 0,002$	$0,08 \pm 0,003$	$0,09 \pm 0,002$	$0,08 \pm 0,002$

Deci, administrarea serotoninei exogene conduce la acumularea serotoninei în celulele serotoninice uterine, ceea ce dovedește capacitatea lor de a capta și depozita serotonina intracelular. Aceasta este încă o dovadă a apartenenței serotoninocitelor la sistemul APUD uterin.

Comparând rezultatele obținute în cele trei serii de experimente cu valorile lotului martor putem conchide următoarele. În endometrul șobolanilor intactă există celule, care au capacitatea de a capta predecesori endogeni, de a sintetiza și depozita serotonina. Experiențele au demonstrat, de asemenea, capacitatea acestor celule de a capta și predecesori exogeni și de a sintetiza din acestea serotonina. Toate aceste date dovedesc apartenența acestor celule la sistemul endocrin difuz (SED) uterin.

Astfel, celulele luminescente din endometriu conțin serotonină (serotoninocite), captează activ serotonina extracelulară, inclusiv cea exogenă, posedă enzime specifice pentru metabolismul serotoninei: triptofanhidroxilaza, care transformă triptofanul în 5-hidroxitriptofan și 5-hidroxitriptofandecarboxilaza, care transformă 5-hidroxitriptofanul în serotonină.

### Bibliografia

1. Aguire P., Sully R.E., Wolfe H.J., DeLellis RA. Endometrial carcinoma with argyrophil cells: a histochemical and immunohistochemical analysis. *Hum. Path.*, 1984, v.15 (3), P. 210-217.
2. Amenta F, Vega JA, Ricci A, Collier WL. Localization of 5-hydroxytryptamine-like immunoreactive cells and nerve fibers in the rat female reproductive system. *Anat Rec* 1992 Jul; 233 (3): 478-84.
3. Boyd CA Amine uptake and peptide hormone secretion: APUD cells in a new landscape. 2001; 531(3):581
4. Day IN The diffuse neuroendocrine system: a molecular perspective *Mol Cell Probes* 1987; 1(4):275-295
5. Demeure MJ. PHziology of the APUD system. *Semin Surg Oncol* 1993 Sep-Oct, 9 (5): 362-7
6. Fetissof F., Berger Y., Dubois MP, Arbeille – Brassart B., Lansac J., Sam-Giao M., Jobard P. Endocrine cells in the female genital tract. *Histopathology*, 1985, v.9, p.133-145.
7. Gershon MD Roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:15-30.
8. Ghulam H, Mohd S APUD system: the anatomical, histological and clinical perspectives. *JK-Practitioner* 2002; 9(4):260-261.
9. Helga F, Kuhnel W (eds.) In *Color Atlas of Human Anatomy: Internal Organs*. 2008; Vol. 2, pp.356-370. Theme Publishing Group, New York.
10. Juorio AV, Chedrese PJ, Li XM. The influence of ovarian hormone on the rat oviductal and uterine concentration of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *Neurochem Res* 1989 Sep; 14(9):821-7.
11. Kühn DM. Tryptophan hdroxylase regulation. Drug-induced modifications that alter serotonin neuronal function. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 19-27.
12. Montuenga LM, Graute L, Burrell MA The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. *Prog Histochem Cytochem* 2003; 38: 152-172.
13. Toni R. The neuroendocrine system: organization and homeostatic role. *J Endocrinol Invest* 2004; 27 (6 Suppl): 35-47.
14. Wanke IE. Reproduction and the APUD system. *Semin Surg Oncol* 1993 Sep-Oct; 9 (5): 394-8
15. Автандилов Г.Г. В кн. Медицинская морфометрия. Москва. Медицина. 1990.
16. Курский М. Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, 1974, 294 с.
17. Лутан Василий Степанович Способ определения серотонина в клетках нервной ткани на гистологическом препарате. Авторское свидетельство № 1193497, от 22 июля 1985, G01N1/30; A61B10/00.
18. Райхлин НТ, Махник Г, Катенкамт Д Некоторые представления об АПУД-системе (Диффузной эндокринной системе), АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. 1988, с. 5-26, Обнинск.

## Inervația periostului oaselor antebrăului la om

E. Poburnaia

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova  
Corresponding author: E-mail: catereniuc@yahoo.com

### The nerve supply of the periosteum of the forearm bones of the human adults

E. Poburnaia

Based on complex using of the macro-microscopic investigations method of the periosteum nerves and their selective coloration by Shiriff reactive was studying the nerves of periosteum of the forearm region. The microstructure and architectonics of the nervous apparatus of the periosteum is presented in correspondence with their establishment in different bone parts, what give a possibility to appreciate from various points of view data of the investigated object.

**Key word:** periosteum, bones, receptor, nerve supply, plexuses.