

УДК 616.72-002.18-07:577.1

## Алгоритмізована система для оптимізації діагностики пацієнтів з остеоартрозом великих суглобів

В. А. Філіпенко, Ф. С. Леонтьєва, В. О. Туляков, К. В. Маколінець

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

*The indices, which have the largest diagnostic sensitivity and informativity at different stages of the disease, were revealed on the basis of analysis of results of biochemical examinations of blood serum in 199 patients with osteoarthritis of large joints. An algorithmized system, consisting of three blocks, was developed for assessing the course and correcting metabolic disturbances in osteoarthritis of large joints. At the primary stage, the blood serum levels of sialic acids, seroglycoids and chondroitin sulphates are detected. The second block (additional examination) consists of studies of the levels of C-reactive protein and haptoglobin, protein fraction composition, hexoses of glycoproteins and glycosaminoglycans, activity of alkaline and acid phosphatases, excretion of glycosaminoglycans and hydroxyproline. Diagnosis is clarified with the third functional block, variant A, which includes revealing of rheumatoid factor and uric acid concentrations, antibodies to chlamydiae, ureaplasmas, mycoplasmas, gardnerellas. Variant B includes revealing of the content of hexosamines, protein-bound hexoses and aggrecan components (chondroitin-6-sulphate, chondroitin-4-sulphate and keratin sulphates).*

*На основе анализа результатов биохимических исследований сыворотки крови 199 пациентов с остеоартрозом крупных суставов выявлены показатели, обладающие наибольшей диагностической чувствительностью и информативностью на разных стадиях заболевания. Разработана алгоритмизированная система для оценки протекания и коррекции метаболических нарушений при остеоартрозе крупных суставов, состоящая из трех блоков. На первичном этапе определяют содержание сиаловых кислот, серогликоидов, хондроитинсульфатов в сыворотке крови. Второй блок (дополнительное обследование) предполагает исследование содержания С-реактивного белка, гаптоглобина, фракционного состава белков, гексоз гликопротеинов, гексоз гликозаминогликанов, активности щелочной и кислой фосфатаз, экскреции гликозаминогликанов и гидроксипролина. Для уточнения диагноза осуществляют третий функциональный блок — вариант А, который включает определение концентрации ревматоидного фактора и мочевой кислоты, антител к хламидиям, уреаплазмам, микоплазмам, гарднереллам. Вариант Б предполагает определение содержания гексозаминов, гексоз, связанных с белком, и компонентов агрекана (хондроитин-6-сульфата, хондроитин-4-сульфата и кератансульфатов).*

**Ключові слова:** біохімія, остеоартроз, етапи діагностики

### Вступ

Вивчення патогенезу остеоартрозу дозволило визначити провідну роль порушень метаболізму глікопротеїнів та глікозаминогліканів як факторів, що ініціюють розвиток та прогресування патологічного процесу [4].

Незважаючи на суттєві успіхи в дослідженні остеоартрозу великих суглобів, значна кількість питань залишається невирішеною. Інструментальна

діагностика стадій патологічного процесу дає достатньо повну їх характеристику, але не дозволяє цілісно відобразити характер метаболічних порушень у тканинах суглобів та організмі загалом. Разом з цим, для вибору тактики лікування, зокрема консервативного, врахування цих особливостей має першочергове значення. Важливим є виявлення запального та дистрофічного процесів, встановлення їх інтенсивності на різних стадіях остеоартрозу. Хоча

спектр біохімічних показників запального процесу в організмі відомий давно, спектр діагностично чутливих маркерів для цього типу захворювання досі невизначений. Вимоги доказової медицини потребують використовувати формалізовані системи оцінювання діагностичної значущості вимірюваних показників [5]. Водночас існує необхідність підбору саме тих показників, які специфічно відображають стан процесу. Це важливо як для точної і своєчасної діагностики, так і з економічних міркувань, оскільки дає можливість обмежити дослідження лише визначенням інформативних показників.

*Мета роботи:* на підставі аналізу біохімічних показників розробити алгоритмізовану систему діагностики остеоартрозу великих суглобів.

## Матеріал та методи

Матеріалом для дослідження була сироватка крові 199 хворого на остеоартроз великих суглобів I–IV стадії за Келгреном і Лоуренсом [8], які проходили лікування у клініці артрології та ендопротезування ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України». Вік хворих становив від 24 до 65 років, серед них було 72 чоловіки та 127 жінок. Хворих розподілили на чотири групи відповідно до стадії остеоартрозу: I — 20 пацієнтів (6 чоловіків, 14 жінок віком від 29 до 63 років); II — 40 (14 чоловіків, 26 жінок від 25 до 64 років); III — 76 (27 чоловіків, 49 жінок від 22 до 65 років); IV — 63 (25 чоловіків, 38 жінок від 24 до 64 років). Контрольну групу склали 30 практично здорових людей віком від 25 до 63 років, серед них 11 чоловіків та 19 жінок.

Діагноз встановлювали на підставі скарг хворого, даних анамнезу захворювання, клінічного та рентгенологічного обстеження, результатів лабораторних досліджень.

У всіх пацієнтів до лікування забирали кров з ліктьової вени натще, а також добову сечу. До комплексу методів біохімічного обстеження в першу чергу було внесено оцінювання показників метаболізму глікозаміногліканів та глікопротеїнів. При цьому визначали вуглеводно-білкові комплекси: сероглікоїди [5], сіалові кислоти [6], загальний вміст та фракційний склад глікозаміноглікансульфатів [9], загальні хондроїтинсульфати за реакцією з риванолом [1], гексозаміни, гексози, пов'язані з білками, церулоплазмін, гаптоглобін, фракційний склад білків [5]. С-реактивний протеїн (СРП) визначали латекс-методом згідно з інструкціями до наборів фірми «Реагент». Дослідження активності кислої та лужної фосфатази здійснювали за методом Боданського [5]. У добовій сечі визначали екскрецію глікозаміногліканів (ГАГ) [7] та гідроксипроліну [3].

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 6.0. Порівняння груп проводили за параметричним критерієм Стьюдента [2].

## Результати та їх обговорення

Для кількісної характеристики діагностичної надійності лабораторного тесту використовують спеціальний показник — діагностичну чутливість (ДЧ) як вірогідність того, що у хворого буде отриманий позитивний результат тесту. ДЧ оцінюють за часткою (%) позитивних результатів аналізу в пацієнтах з відповідним захворюванням за формулою [5]:

$$ДЧ = \frac{ДП}{ДП + ХН} \cdot 100\%,$$

де ДП — дійсно позитивні результати тесту,

ХН — хибно-негативні результати тесту.

Обчислення ДЧ дозволяє ґрунтовно оцінити інформативність тестів на різних стадіях остеоартрозу. Згідно з нашими дослідженнями виявлені показники, які є найбільш діагностично чутливими і відображають метаболічні зміни на певних стадіях остеоартрозу великих суглобів та дозволяють визначити переважаючий запальний або дистрофічний процесу.

В умовах I стадії найінформативнішими є (у порядку зменшення ДЧ) компоненти агрекану: керагансульфати, хондроїтин-6-сульфати, хондроїтинсульфати за реакцією з риванолом, гексозаміни та гексози, пов'язані з білком (ДЧ від 67 до 100 %) (табл. 1).

На II стадії найбільш інформативні показники (у порядку зменшення ДЧ) компоненти агрекана: керагансульфати, хондроїтин-6-сульфат, гексозаміни, а також сероглікоїди, сіалові кислоти, хондроїтинсульфати за реакцією з риванолом та гексози, пов'язані з білком (ДЧ від 76 до 100 %).

На III та IV стадіях остеоартрозу великих суглобів найбільша ДЧ характерна для таких біохімічних показників метаболізму сполучної тканини (у порядку зменшення ДЧ): вміст фракції керагансульфатів, гексозамінів, хондроїтин-6-сульфату, хондроїтин-4-сульфату, гексоз, пов'язаних з білком, загальних хондроїтинсульфатів, сероглікоїдів, суми ГАГ та сіалових кислот. У хворих на остеоартроз ці показники зазнали відхилення від норми, що показує їх діагностичну специфічність.

Вміст церулоплазміну свідчить про малу діагностичну чутливість і не може бути рекомендований для діагностики остеоартрозів великих суглобів. На IV стадії ДЧ більшості досліджених показників є вищою, ніж на III, що пояснюється подальшим розвитком метаболічних порушень сполучної тканини.

**Таблиця 1.** Діагностична чутливість (%) біохімічних маркерів стану опорно-рухової системи на різних стадіях остеоартрозу великих суглобів

Показник	Стадія захворювання			
	I	II	III	IV
Сіалові кислоти	53,32	79,48	65,00	60,10
Сероглікоїди	49,74	<b>100,00</b>	<b>84,30</b>	<b>89,60</b>
Гаптоглобін	10,89	21,95	17,50	18,75
Церулоплазмін	30,76	27,27	29,80	26,50
Хондроїтинсульфати	<b>89,62</b>	<b>90,24</b>	<b>88,80</b>	<b>84,50</b>
Сума глікозаміногліканів	46,50	50,00	67,80	71,50
I фракція (хондроїтин-6-сульфат)	<b>98,00</b>	<b>95,00</b>	<b>97,00</b>	<b>98,10</b>
II фракція (хондроїтин-4-сульфат)	<b>75,00</b>	<b>90,00</b>	<b>89,60</b>	<b>93,50</b>
III фракція (кератансульфати)	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>	<b>100,00</b>
Гексозаміни	70,45	<b>95,10</b>	<b>99,10</b>	<b>99,40</b>
Гексози, пов'язані з білком	67,19	<b>88,70</b>	<b>87,90</b>	<b>89,50</b>
C-реактивний протеїн	35,14	45,23	46,14	50,05

*Примітка.* Жирним шрифтом виділені показники з найбільшою діагностичною чутливістю

На підставі отриманих результатів ми створили алгоритмізовану систему для оцінки перебігу та корекції метаболічних порушень у разі остеоартрозу великих суглобів. Вона складається з трьох функціональних блоків:

- 1) первинне обстеження, визначення змін метаболізму сполучної тканини;
- 2) встановлення переважаючого патологічного процесу (запального або дистрофічного);
- 3) визначення стадії остеоартрозу або орієнтовного виду остеоартриту великих суглобів (рис. 1, 2).

Послідовне використання запропонованих схем дозволяє надати найточніше уявлення про стадію процесу в разі перебігу остеоартрозу.

На первинному етапі визначають вміст сіалових кислот, сероглікоїдів, хондроїтинсульфатів у сироватці крові. Для здорової людини характерний вміст у сироватці крові сіалових кислот менший за 2,3 ммоль/л, сероглікоїдів — від 0,32 до 0,44 г/л, загальних хондроїтинсульфатів — менший за 0,100 г/л. Емпірично визначають два варіанти отриманих результатів.



**Рис. 1.** Алгоритмізована система оцінювання метаболічних порушень за умов захворювань великих суглобів. Визначення переважаючих напрямків порушень метаболізму та виду остеоартриту

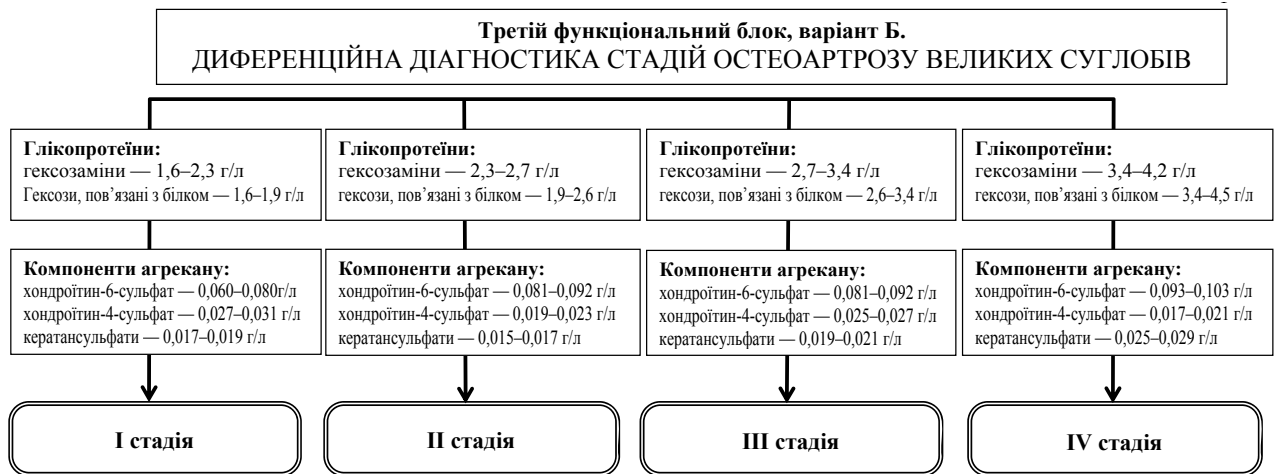


Рис. 2. Алгоритмізована система для оцінювання перебігу та корекції метаболічних порушень у разі остеоартрозу великих суглобів

У випадку збільшення вмісту сіалових кислот понад 2,3 ммоль/л, сероглікоїдів — 0,44 г/л або хондроїтинсульфатів у сироватці крові — 0,100 г/л проводять додаткове обстеження: дослідження вмісту білків гострої фази — СРП, гаптоглобіну, фракційного складу білків, активності лужної та кислої фосфатази, екскреції ГАГ та гідроксипроліну. Вважаємо доречним визначати також вміст гексоз глікопротеїнів та гексоз ГАГ [11].

Для здорової людини характерний вміст СРП менше ніж 6 мг/л, гаптоглобіну 0,7–1,4 г/л, частка альбумінів менша за 48–52 %,  $\alpha_1$ -глобулінів 7–9 %,  $\alpha_2$ -глобулінів 9–12 %,  $\gamma$ -глобулінів 10–13 %, вміст гексоз глікопротеїнів 1,35–1,55 г/л, гексоз ГАГ 0,107–0,133 г/л, активність лужної фосфатази 0,50–1,30 ммоль/л за год., активність кислої фосфатази 0,18–0,52 ммоль/л за год., екскреція гідроксипроліну 11–39 мг/добу та ГАГ 3,5–5,5 мг/добу.

Якщо вміст СРП більший за 6 мг/л, гаптоглобіну — за 1,0 г/л, частка альбумінів менша ніж 48 %,  $\alpha_1$ -глобулінів більша за 7 %,  $\alpha_2$ -глобулінів — за 10 %,  $\gamma$ -глобулінів 10–13 %, вміст гексоз глікопротеїнів понад 1,55 г/л, гексоз ГАГ 0,107–0,133 г/л, активність лужної фосфатази 0,50–1,30 ммоль/л за год., активність кислої фосфатази 0,18–0,52 ммоль/л за год., екскреція гідроксипроліну 11–50 мг/добу, екскреція ГАГ 3,5–5,5 мг/добу, вірогідне переважання запальних процесів у сполучній тканині, характерне для остеоартриту. У цьому випадку для уточнення орієнтовного діагнозу здійснюють третій функціональний блок, варіант А: визначають концентрацію ревматоїдного фактору латекс-тестом та сечової кислоти з фосфорно-вольфрамовим реактивом [5], наявність та концентрацію антитіл до хламідій, уреазплазм, мікоплазм, гарднерелл методами імуноферментного аналізу. Якщо підвищення вмісту ревматоїдного фактору понад 12 МЕд/мл, встанов-

люють орієнтовний діагноз — «серопозитивний ревматоїдний артрит». У випадку підвищення вмісту сечової кислоти понад 0,47 ммоль/л орієнтовним діагнозом буде подагра. Коли наявність антитіл до хламідій, уреазплазм, мікоплазм, гарднерелл більше норми, встановлюють орієнтовний діагноз — «реактивна артропатія».

Якщо вміст СРП менший за 6 мг/л, гаптоглобіну — за 0,7 г/л, частка альбумінів — за 48–52 %,  $\alpha_1$ -глобулінів 4–7 %,  $\alpha_2$ -глобулінів більша за 10 %,  $\gamma$ -глобулінів понад 13 %, вміст гексоз глікопротеїнів 1,25–1,55 г/л, гексоз ГАГ понад 0,133 г/л, активність лужної фосфатази перевищує 1,30 ммоль/л за год., активність кислої фосфатази понад 0,52 ммоль/л за год., екскреція гідроксипроліну 11–50 мг/добу, екскреція ГАГ понад 5,5 мг/добу, говорять про переважання дистрофічних процесів сполучної тканини, що характерне для остеоартрозу.

Для уточнення стадії остеоартрозу великих суглобів здійснюють третій функціональний блок, варіант Б, що передбачає визначення вмісту в сироватці крові гексозамінів, гексоз, пов'язаних із білком, та компонентів агрекана (глікозаміноглікансульфатів: хондроїтин-6-сульфату, хондроїтин-4-сульфату та кератансульфатів).

Для здорової людини реєструють концентрацію в сироватці крові гексозамінів 1,00–1,30 г/л, пов'язаних з білком гексоз 1,25–1,55 г/л, хондроїтин-6-сульфату 0,052–0,068 г/л, хондроїтин-4-сульфату 0,034–0,046 г/л, кератансульфатів 0,021–0,029 г/л.

Для I стадії остеоартрозу характерна концентрація в сироватці крові сіалових кислот 2,3–2,5 ммоль/л, сероглікоїдів 0,40–0,50 г/л, загальних хондроїтинсульфатів 0,150–0,200 г/л, гексозамінів 1,60–2,30 г/л, пов'язаних з білком гексоз 1,60–1,90 г/л. I стадія остеоартрозу характеризується переважанням дистрофічного процесу, на що вказує порушення спів-



**Таблиця 2.** Біохімічні показники сироватки крові хворих на остеоартроз великих суглобів I–IV стадій (M ± m)

Біохімічні показники, одиниці виміру	Контрольна група	Стадія захворювання			
		I	II	III	IV
Сіалові кислоти, ммоль/л,	n = 30 1,91 ± 0,17	n = 42 2,23 ± 0,04 +16,75 %	n = 40 2,86 ± 0,09 +49,74 % <sup>1)</sup>	n = 76 2,62 ± 0,11 +37,17 % <sup>1)</sup>	n = 63 4,42 ± 0,21 +131,41 % <sup>1)</sup>
Сероглікоїди, г/л	n = 30 0,38 ± 0,06	n = 42 0,41 ± 0,06 +7,90 %	n = 40 0,55 ± 0,03 +44,74 % <sup>1)</sup>	n = 76 0,58 ± 0,04 +52,63 % <sup>1)</sup>	n = 63 0,74 ± 0,09 +94,74 % <sup>1)</sup>
Гаптоглобін, г/л	n = 30 0,70 ± 0,02	n = 18 0,76 ± 0,09 +8,57 %	n = 30 0,91 ± 0,05 +30,00 % <sup>1)</sup>	n = 41 1,07 ± 0,07 +52,86 %	n = 38 1,54 ± 0,11 +120,00 % <sup>1)</sup>
Церулоплазмін, г/л	n = 30 0,22 ± 0,01	n = 15 0,24 ± 0,04 +9,09 %	n = 40 0,32 ± 0,03 +45,46 % <sup>1)</sup>	n = 32 0,45 ± 0,05 +104,55 % <sup>1)</sup>	n = 31 0,68 ± 0,04 +209,09 % <sup>1)</sup>
Хондротинсульфати, г/л	n = 30 0,080 ± 0,003	n = 42 0,150 ± 0,004 +87,50 % <sup>1)</sup>	n = 40 0,270 ± 0,020 +237,50 % <sup>1)</sup>	n = 76 0,310 ± 0,030 +287,50 % <sup>1)</sup>	n = 63 0,380 ± 0,050 +375,00 %
Сума ГАГ, г/л	n = 30 0,121 ± 0,010	n = 20 0,120 ± 0,003 -0,83 %	n = 30 0,117 ± 0,003 -3,31 %	n = 27 0,127 ± 0,008 +4,96 %	n = 29 0,143 ± 0,007 18,18 %
Хондротин-6-сульфат, г/л	n = 30 0,059 ± 0,003	n = 20 0,067 ± 0,001 13,56 %	n = 30 0,080 ± 0,002 35,59 % <sup>1)</sup>	n = 27 0,081 ± 0,003 37,29 % <sup>1)</sup>	n = 29 0,097 ± 0,003 64,41 % <sup>1)</sup>
Хондротин-4-сульфат, г/л	n = 30 0,039 ± 0,004	n = 20 0,029 ± 0,002 -25,64 % <sup>1)</sup>	n = 30 0,021 ± 0,002 -46,15 % <sup>1)</sup>	n = 27 0,026 ± 0,001 +43,59 % <sup>1)</sup>	n = 29 0,019 ± 0,002 -51,28 % <sup>1)</sup>
Кератансульфати, г/л	n = 30 0,028 ± 0,003	n = 20 0,018 ± 0,001 -35,72 % <sup>1)</sup>	n = 30 0,016 ± 0,001 -42,86 % <sup>1)</sup>	n = 27 0,020 ± 0,001 -28,57 % <sup>1)</sup>	n = 29 0,027 ± 0,002 -3,57 %
Гексозаміни, г/л	n = 30 1,15 ± 0,12	n = 18 1,85 ± 0,14 +60,87 % <sup>1)</sup>	n = 30 2,46 ± 0,13 +113,92 <sup>1)</sup>	n = 32 3,02 ± 0,21 +162,61 % <sup>1)</sup>	n = 38 3,86 ± 0,18 +235,65 % <sup>1)</sup>
Гексози, пов'язані з білком, г/л	n = 30 1,40 ± 0,14	n = 18 1,62 ± 0,12 +15,72 %	n = 30 2,19 ± 0,16 +56,43 % <sup>1)</sup>	n = 32 3,00 ± 0,22 +114,29 % <sup>1)</sup>	n = 38 3,90 ± 0,26 +178,57 % <sup>1)</sup>

Примітка. <sup>1)</sup> — < 0,05 у порівнянні із показниками контрольної групи

відношень компонентів агрекану. Концентрація хондротин-6-сульфату дорівнює 0,060–0,080 г/л, хондротин-4-сульфату 0,027–0,031 г/л, кератансульфатів 0,017–0,019 г/л (табл. 2).

На II та подальших стадіях зміни співвідношень компонентів агрекану стають вираженішими, також спостерігаємо підвищення рівня глікопротеїнів, що свідчить про активізацію в суглобі запальних процесів. Для II стадії остеоартрозу характерна концентрація в сироватці крові сіалових кислот 2,5–2,7 ммоль/л, сероглікоїдів 0,50–0,60 г/л, загальних хондротинсульфатів 0,210–0,250 г/л, гексозамінів 2,30–2,70 г/л, пов'язаних з білком гексоз 1,90–2,60 г/л. Вміст хондротин-6-сульфату — 0,081–0,092 г/л, хондротин-4-сульфату 0,019–0,023 г/л, кератансульфатів 0,015–0,017 г/л.

На III–IV стадіях запальні та дистрофічні зміни стають найбільш значними. Для III стадії остеоартрозу характерна концентрація в сироватці крові сіалових кислот 2,7–2,9 ммоль/л, сероглікоїдів 0,50–

0,60 г/л, загальних хондротинсульфатів 0,260–0,350 г/л, гексозамінів 2,70–3,40 г/л, пов'язаних із білком гексоз 2,60–3,40 г/л. Вміст хондротин-6-сульфату — 0,081–0,092 г/л, хондротин-4-сульфату 0,025–0,027 г/л, кератансульфатів 0,019–0,021 г/л.

Для IV стадії остеоартрозу характерна концентрація в сироватці крові сіалових кислот 2,9–3,2 ммоль/л, сероглікоїдів 0,60–0,90 г/л, загальних хондротинсульфатів 0,360–0,400 г/л, гексозамінів 3,40–4,20 г/л, пов'язаних з білком гексоз 3,40–4,50 г/л. Вміст хондротин-6-сульфату дорівнює 0,093–0,103 г/л, хондротин-4-сульфату — 0,017–0,021 г/л, кератансульфатів — 0,025–0,029 г/л.

## Висновки

Для діагностики остеоартрозу великих суглобів, зокрема на ранніх стадіях, розроблено алгоритмізовану систему, в якій використано біохімічні показники із високою діагностичною чутливістю. У результаті біохімічних досліджень доведено,

що достовірні зміни показників, які використані в розробленій алгоритмізованій системі, відбуваються у пацієнтів з ранніми стадіями остеоартрозу, коли інші діагностичні ознаки невиразні або відсутні.

Застосування представленої алгоритмізованої системи сприятиме покращенню діагностики і лікування пацієнтів із остеоартрозом великих суглобів, зокрема на ранніх стадіях, коли діагностична ефективність інших методів є низькою.

### Список літератури

1. Біохімічні методи дослідження крові хворих. Методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України / В. І. Левченко, Ю. М. Новожитська, В. В. Сахнюк та ін. — Київ, 2004. — 104 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. — М., Практика, 1998. — 459 с.
3. Пат. 37271 (Україна), МПК G 01N 33/487. Спосіб визначення концентрації оксипроліну в сечі / Карташов М. І., Леонтєва Ф. С., Тимошенко О. П. та ін.; заявник та патентовласник Харківська державна зооветеринарна академія. — № u200806810; заявл. 19.05.08; опубл. 25.11.08, Бюл. № 22.
4. Казимирко В. К. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. — Киев: Морион, 2006. — 175 с.
5. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. / В. С. Камышников. — Минск: Интерсервис, 2003. — Т. 1. — 495 с.
6. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. / Под ред. профессора А. И. Карпищенко. — СПб: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 307.
7. Меркурьева Р. В. Сравнительная оценка методов определения гликозаминогликанов мочи / Р. В. Меркурьева, М. Р. Гусева // Лаб. дело. — 1974. — № 3. — С. 162–167.
8. Остеоартроз. Консервативная терапия / [Н. А. Корж, А. Н. Хвисюк, Н. В. Дедух и др.]; под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
9. Пат. 29198 (Україна) МПК<sup>7</sup> G 01N 33/48. Спосіб визначення фракцій сульфатованих гексозаміногліканів / Леонтєва Ф. С., Філіпенко В. А., Тимошенко О. П. та ін.; заявник і патентовласник Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка АМН України»; Харківська державна зооветеринарна академія. — № u200708505; заявл. 24.07.07; опубл. 10.01.08, Бюл. № 1.
10. Пат. № 58839 (Україна) МПК G 01N 33/48, G 01N, 33/52. Спосіб диференційної діагностики дистрофічних та запальних захворювань великих суглобів з використанням алгоритмізованої системи / Леонтєва Ф. С., Філіпенко В. А., Туляков В. О. — № u201011985; заявл. 11.10.10; опубл. 26.04.11, Бюл. № 8.
11. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л. И. Слуцкий. — Л., 1969. — 376 с.

Стаття надійшла до редакції 17.01.2013