

УДК 619:617.2-001.5-089.2+617-002:616-074:615.1/.212:636.7

Рубленко М.В., д. вет. н., академік НААН[©]**Єрошенко О.В.**, к. вет. н., асистент (sacha.yeroshenko@gmail.com)

Білоцерківський національний аграрний університет, м. Біла церква, Україна

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ ТА
МАРКЕРІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЗА КІСТКОВО-СУГЛОБОВОЇ
ПАТОЛОГІЇ В СОБАК**

Встановлено, що у ранній посттравматичний період у собак реакція гострої фази формується за рахунок вірогідного збільшення вмісту в крові залежно від нозологічної форми переломів трубчастих кісток: за закритих фібриногену – на 94,3–96,9 %, церулоплазміну – на 16,7–23,5 та гаптоглобіну – 14,4–18,3 %; за відкритих – на 152,5 %, 44,3 та 24,8 % відповідно. За розвитку остеосаркоми концентрації цих гострофазних білків збільшуються на 157,7 %, 45,1 та 20,9 % відповідно. Патологія суглобів характеризується лише збільшенням рівня фібриногену на 28,8 %. Доведено, що за закритих переломів трубчастих кісток вміст у крові глікопротеїнів підвищується на 21,5–30,7, глікозаміногліканів – на 11,1–18,5, за відкритих – на 27,7, 22,2 %, а за кісткової неоплазії – на 26,1 та 18,5 % відповідно. За патології суглобів збільшується лише концентрація глікозаміногліканів на 33,3 %.

Ключові слова: білки гострої фази, маркери сполучної тканини, кістково-суглобова патологія

УДК 619:617.2-001.5-089.2+617-002:616-074:615.1/.212:636.7

Рубленко М.В., Єрошенко О.В.

Білоцерківський національний аграрний університет,

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ ОСТРОЙ
ФАЗЫ И МАРКЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ КОСТНО-
СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ В СОБАК**

Установлено, что в ранней посттравматический период у собак реакция острой фазы формируется за счет вероятного увеличения содержания в крови в зависимости от нозологической формы переломов трубчатых костей: закрытых фибриногена – на 94,3–96,9%, церулоплазмينا – на 16,7-23,5 и гаптоглобина – 14,4-18,3%; при открытых – на 152,5%, 44,3 и 24,8% соответственно. При развитии остеосаркомы концентрации этих острофазных белков увеличиваются на 157,7%, 45,1 и 20,9% соответственно. Патология суставов характеризуется лишь увеличением уровня фибриногена на 28,8%. Доказано, что при закрытых переломах трубчатых костей содержание в крови гликопротеинов повышается на 21,5–30,7, гликозаминогликанов – на 11,1-18,5, при открытых – на 27,7, 22,2%, а при костной неоплазии – на 26,1 и 18,5% соответственно. При патологии суставов увеличивается только концентрация гликозаминогликанов на 33,3%.

Ключевые слова: белки острой фазы, маркеры соединительной ткани, костно-суставная патология

UDC 619:617.2-001.5-089.2+617-002:616-074:615.1/.212:636.7

M. Rublenko, O. Yeroshenko
Bilotserkivskiy National Agrarian University

CLINICAL PATHOGENIC ROLE OF ACUTE PHASE PROTEINS AND MARKERS OF CONNECTIVE TISSUE OSTEOARTICULAR PATHOLOGY IN DOGS

It is established that in the early post-traumatic period in dogs acute phase response is formed by the likely increase in blood according to nosology fractures of long bones: the closed fibrinogen – by 94,3-96,9 % ceruloplasmin – on 16,7–23,5 and haptoglobin – 14,4–18,3 %; for open – to 152,5%, 44,3 and 24,8 %, respectively. With the development of osteosarcoma concentrations of these proteins hostrofaznyh increased by 157,7 %, 45,1 and 20,9 %, respectively. The pathology of the joints characterized by increased levels of fibrinogen only 28,8 %. We prove that for closed fractures of long bones blood levels increased by 21,5–30,7 glycoproteins, glycosaminoglycans – the 11,1–18,5 by open – 27,7, 22,2 %, and bone neoplasia – 26,1 and 18,5%, respectively. According to the pathology of the joints only increases the concentration of glycosaminoglycans by 33,3 %.

Key words: acute phase proteins, markers of connective tissue, bone and articular pathology

Вступ. Реакція гострої фази є одним із основних елементів прояву запалення та характеризується зміною як морфологічного складу крові, так і посиленням синтезом гепатоцитами білків гострої фази. Цей процес ініціюється та регулюється прозапальними цитокінами, серед яких основними є ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α [1, 2]. В організмі ссавців білки, які належать до маркерів реакції гострої фази, виконують різноманітні функції. При цьому виявляється, що у різних видів тварин реакція гострої фази є неоднаковою як у якісному, так і в кількісному відношенні. Так, у свиней та жуйних головними реактантами гострої фази є такі білки як амілоїдний та гаптоглобін, а у собак встановлено [3], що найбільше діагностично-прогностичне значення за розвитку запального процесу мають С-реактивний білок, фібриноген, гаптоглобін і церулоплазмін. Однак дані щодо діагностично-прогностичних критеріїв рівнів різних груп білків гострої фази розрізнені, іноді дискусійні або ж малочисельні, особливо за кістково-суглобової патології у собак.

Дослідженню білків гострої фази у тварин різних видів за різних нозологічних форм хвороб інфекційного та неінфекційного походження присвячена надзвичайно велика увага [4–7]. Проте дані щодо їх вмісту за кістково-суглобової патології у собак є поодинокими [8, 9] і, як правило, стосуються визначення одного або декількох гострофазних білків. При цьому травмованих тварин об'єднують в одну загальну групу (собаки із переломами кісток) або ж розподіляють їх на фрактури стило- та зейгоподію.

Поряд з цим, стан показників обміну сполучної тканини у собак за кісткової патології також залишається мало вивченим, хоча це може мати суттєве діагностично-прогностичне та патогенетичне значення, оскільки органічні компоненти позаклітинного матриксу кісткової тканини, складовими якого є глікопротеїни та глікозаміноглікани, також безпосередньо впливають на процеси її мінералізації та ремоделювання. Зокрема, вони регулюють диференціювання та функціональну активність основних клітин кістки (остеобластів, остеоцитів та остеокластів) [10].

Зважаючи на вищезазначене, **мета дослідження** полягала у визначення вмісту в крові собак з кістково-суглобовою патологією гострофазних білків та маркерів сполучної тканини.

Матеріал і методи. Роботу виконували на собаках із кістково-суглобовою патологією (n=70), які надходили у хірургічну клініку Білоцерківського НАУ. Тварин розділили на групи залежно від нозологічної форми патології: I – переломи кісток передпліччя чи гомілки (n=12); II – переломи плечової кістки (n=7); III – переломи стегнової кістки (n=26); IV – остеосаркоми (n=7); V – відкриті переломи довгих трубчастих кісток (n=6) та VI – суглобова патологія (n=12), яка об'єднала дисплазії великих суглобів із підвивихом, вивихи надколінника та імунореактивні артрити. Тварини з переломами кісток потрапляли в клініку на 1–2-у добу після травми. Рентгенологічне дослідження виконували за допомогою апарата РУМ-20 з індивідуальними параметрами рентгенографії для кожної тварини залежно від маси її тіла та анатомо-топографічної локалізації кістково-суглобової патології. Контрольною була група клінічно здорових собак (n=20).

Наборами фірми “Реагент” (м. Дніпропетровськ) у сироватці крові визначали вміст таких гострофазних білків, як: церулоплазмін методом Равіна та гаптоглобін – за реакцією з риванолом, а глікопротеїнів і глікозаміногліканів – фракційним методом за Н. В. Неверовим та Н.І. Титаренко [11]. У плазмі крові визначали вміст фібриногену [12].

Результати досліджень. Проведеними дослідженнями встановлено (табл. 1), що залежно від нозологічної форми кісткової патології на початкових етапах посттравматичного періоду має місце формування реакції гострої фази, за якої збільшується концентрація в крові білків різних груп.

Зокрема, в усіх випадках кісткової патології вірогідно збільшувався рівень у крові гаптоглобіну – білка, що зв'язує вільний гемоглобін крові підчас запалення, проявляючи тим самим бактеріостатичний ефект. Так, у собак із закритими переломами передпліччя чи кісток гомілки його показник був збільшений в 1,2 раза до $1,81 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), плечової кістки – 1,1 раза до $1,75 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), стегнової – в 1,2 раза до $1,81 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), що відповідно становило 18,3 %, 14,4 % та 18,3 % більше рівня в крові гаптоглобіну в клінічно здорових тварин.

Проте найвищою концентрація гаптоглобіну виявилася за відкритих переломів довгих трубчастих кісток і остеосарком, яка становила $1,91 \pm 0,02$ г/л

($p < 0,001$) та $1,85 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), що, відповідно, складало на 24,8 % та 20,9 % більше від її рівня у клінічно здорових собак. При цьому вміст гаптоглобіну в крові за відкритих переломів був вірогідно більшим, ніж у собак з переломами кісток передпліччя чи гомілки ($p < 0,05$), плечової ($p < 0,001$) та стегнової ($p < 0,01$) кісток. Це, ймовірно, зумовлено більш вираженим ступенем травмування як кісткової, так і оточуючих м'яких тканин. Водночас за суглобової патології, яка включала дисплазії кульшового суглоба та їх ускладнення у формі вивихів, спостерігали лише тенденцію до підвищення рівня гаптоглобіну – $1,64 \pm 0,06$ г/л при $1,53 \pm 0,04$ г/л ($p > 0,05$) у клінічно здорових собак.

Здебільшого у вітчизняній ветеринарній хірургії серед різних груп білків гострої фази досліджувався рівень у плазмі крові фібриногену. За класифікацією [13] він, як і гаптоглобін, належить до II групи БГФ, концентрація яких збільшується суттєво, а за класифікацією [14] до білків, синтез яких посилюється під впливом цитокінів класу ІІ-6 подовжений термін до двох і більше тижнів. За результатами проведених досліджень за всіх нозологічних форм кістково-суглобової патології набувала розвитку гіперфібриногенемія. Найменш вираженою вони була у випадках суглобової патології – $2,5 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$) при $1,94 \pm 0,09$ г/л у здорових тварин.

Таблиця 1

Вміст у крові собак білків гострої фази за кістково-суглобової патології

Групи	Гаптоглобін г/л	ЦП, мг/л	Фібриноген, г/л	ГП, г/л	ГАГ, г/л
I	$1,81 \pm 0,03^{***}$ (+18,3 %)	$109,8 \pm 5,5^{**}$ (+23,5 %)	$3,77 \pm 0,5^{**}$ (+94,3 %)	$0,79 \pm 0,02^{***}$ (+21,5 %)	$0,3 \pm 0,01^{**}$ (+11,1 %)
II	$1,75 \pm 0,02^{***}$ (+14,4 %)	$105 \pm 2,2^{***}$ (+18,1 %)	$3,8 \pm 0,2^{***}$ (+95,9 %)	$0,81 \pm 0,01^{***}$ (+24,6 %)	$0,32 \pm 0,01^{**}$ (+18,5 %)
III	$1,81 \pm 0,02^{***}$ (+18,3 %)	$103,8 \pm 3,8^{**}$ (+16,7 %)	$3,82 \pm 0,3^{***}$ (+96,9 %)	$0,85 \pm 0,03^{***}$ (30,7 %)	$0,31 \pm 0,01^{**}$ (+14,8 %)
IV	$1,85 \pm 0,03^{***}$ (+20,9 %)	$129 \pm 11,5^{**}$ (+45,1 %)	$5,0 \pm 0,4^{***}$ (+157,7 %)	$0,82 \pm 0,05^{***}$ (+26,1 %)	$0,32 \pm 0,01^{**}$ (+18,5 %)
V	$1,91 \pm 0,02^{***}$ (+24,8 %)	$128,3 \pm 5,8^{***}$ (+44,3 %)	$4,9 \pm 0,3^{***}$ (+152,5 %)	$0,83 \pm 0,01^{***}$ (+27,7 %)	$0,33 \pm 0,02^*$ (+22,23 %)
VI	$1,64 \pm 0,06$	$91,4 \pm 2,0$	$2,5 \pm 0,2^*$ (+28,8 %)	$0,63 \pm 0,05$	$0,36 \pm 0,04^*$ (+33,3 %)
VII	$1,53 \pm 0,04$	$88,9 \pm 3,3$	$1,94 \pm 0,09$	$0,65 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,01$

Примітка. 1) Значення p : * – $< 0,05$; ** – $< 0,01$; *** – $< 0,001$, решта – $> 0,05$, порівняно з показниками клінічно здорових тварин. 2) В дужках подано відсоток відхилення від показника здорових тварин: (+) – збільшення. 3) ЦП – церулоплазмін, ГП – глікопротеїни, ГАГ – глікозаміноглікани.

У собак із закритими переломами довгих трубчастих кісток гіперфібриногенемія була фактично на одному рівні в межах 3,77 – 3,82 г/л. При цьому концентрація фібриногену в плазмі крові у середньому в 1,9 раза перевищувала її показник у здорових собак на 94,3 % за закритих переломів кісток передпліччя чи гомілки ($p < 0,01$), плечової – на 95,9 % ($p < 0,001$), та

стегнової кістки – на 96,9 % ($p < 0,001$). Проте найбільший ступінь гіперфібриногенемії встановлено у собак із відкритими переломами довгих трубчастих кісток – $4,9 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$), що склало 152,5 % від норми. При цьому рівень фібриногену в тварин із відкритими фрактурами кісток був вірогідно вищим порівняно із собаками, що мали закриті переломи ($p < 0,05$). Тобто, як і у випадку підвищення рівня в крові гаптоглобіну, гіперфібриногенемія в ранній посттравматичний період перебувала у прямій залежності від складності травми.

За розвитку неопластичних процесів у кістковій тканині також відмічено високий уміст фібриногену в плазмі крові, який досягав $5,0 \pm 0,4$ г/л ($p < 0,001$), тобто був на 157,7 % більшим за норму.

За розвитку кісткової патології також вірогідно збільшувався рівень у крові церулоплазміну, який володіє антиоксидантними і протизапальними властивостями, транспортує близько 70 % загальної кількості міді сироватки крові та згідно класифікації [13] відноситься за рівнем реактивності до III групи білків гострої фази, що збільшуються незначно. Зокрема, за закритих переломів трубчастих кісток його концентрація в середньому в 1,2 раза перевищувала показник норми ($88,9 \pm 3,3$ мг/л) та становила за фрактур стегнової кістки, плечової, кісток передпліччя чи гомілки $103,8 \pm 3,8$ мг/л ($p < 0,01$), $105,0 \pm 2,2$ мг/л ($p < 0,001$), $109,8 \pm 5,5$ мг/л ($p < 0,01$), що склало 16,7 %, 18,1 % та 23,5 % більше норми, відповідно, за відсутності вірогідної різниці між групами.

Водночас за розвитку остеосарком та відкритих переломів довгих трубчастих кісток уміст у сироватці крові церулоплазміну виявився найбільшим і становив $129,0 \pm 11,5$ мг/л ($p < 0,01$) та $128,3 \pm 5,8$ мг/л ($p < 0,001$), що перевищувало показник клінічно здорових тварин на 45,1 % та 44,3 %, відповідно. При цьому різниця у його концентрації виявилась вірогідною у собак із відкритими переломами стосовно груп з фрактурами кісток передпліччя чи гомілки ($p < 0,05$), плечової ($p < 0,01$) та стегнової ($p < 0,01$). За суглобової ж патології концентрація в крові церулоплазміну була незмінною.

Отже, у ранній посттравматичний період переломи трубчастих кісток супроводжуються розвитком реакції гострої фази з посиленням синтезу в печінці білків різних груп і різного функціонального призначення – фібриногену, гаптоглобіну та церулоплазміну. Разом з тим серед білків гострої фази найбільша реактивність відмічається щодо фібриногену, а за відкритих переломів трубчастих кісток і церулоплазміну. Проте остеосаркоми супроводжуються найбільш вираженим посиленням синтезу білків гострої фази всіх груп.

За розвитку хірургічної патології у тварин інформація про метаболізм сполучної тканини досить обмежена, у тому числі за різних нозологічних форм кістково-суглобової патології.

За результатами проведених досліджень встановлено, що закриті переломи довгих трубчастих кісток у собак супроводжувалися різного ступеня змінами вмісту в сироватці крові біохімічних маркерів сполучної тканини. Так, за фрактур кісток передпліччя чи гомілки вміст глікопротеїнів був на рівні

0,79±0,02 г/л ($p<0,001$), глікозаміногліканів – 0,3±0,01 г/л ($p<0,01$), що на 21,5 % та 11,1 %, відповідно, перевищувало їх рівень у клінічно здорових тварин. Дещо вищий їх показник спостерігався за переломів плечової кістки – 0,81±0,01 г/л ($p<0,001$), 0,32±0,01 г/л ($p<0,001$), що, відповідно, становило 24,6 % і 18,5 %, та стегнової кістки – 0,85±0,03 г/л ($p<0,001$), 0,31±0,01 г/л ($p<0,01$). Відповідно це становило 27,7 %, 14,8 % вище рівня показників метаболізму сполучної тканини у клінічно здорових тварин. Проте вірогідної різниці між цими показниками у групах тварин із різноманітними травмами кісток не встановлено, в тому числі із відкритими переломами кісток. В останньому випадку відсоток збільшення вмісту глікопротеїнів становив 27,7 % ($p<0,001$), а глікозаміногліканів – 22,2 % ($p<0,05$).

Подібна ситуація спостерігалась і у випадках кісткової неоплазії, за якої показники маркерів сполучної тканини були також підвищені та становили: глікопротеїни – 0,82±0,05 г/л ($p<0,001$), глікозаміноглікани – 0,32±0,01 г/л ($p<0,01$), що перевищувало показники норми на 26,1 % та 18,5 %, відповідно.

Натомість за суглобової патології концентрація в сироватці крові глікопротеїнів була на рівні клінічно здорових тварин, тоді як глікозаміногліканів вірогідно вищою – 0,36±0,04 г/л ($p<0,05$), що на 33,3 % вище за норму.

Отже, ранній посттравматичний період у собак з переломами трубчастих кісток супроводжується змінами метаболізму сполучної тканини із підвищенням умісту в сироватці крові її біохімічних маркерів незалежно від ступеня травми, що в цілому відображає катаболічну реакцію кісткової тканини. Те ж саме стосується і розвитку неопластичного процесу в кістковій тканині. Водночас за патології суглобів дегенеративно-дистрофічного характеру має місце підвищення концентрації в крові лише вуглеводно-білкових комплексів сполучної тканини.

Таким чином, у представленому дослідженні встановлено особливості формування реакції гострої фази у відповідь на травму довгих трубчастих кісток залежно від їх анатомо-топографічної локалізації та ступеня пошкодження. В цілому в ранній посттравматичний період вона характеризується тенденцією до збільшення концентрації білків гострої фази різних груп. Серед останніх найбільша реактивність притаманна для фібриногену, вміст якого в плазмі крові збільшується в першу чергу залежно від ступеня травми. При цьому відсотки збільшення його концентрації коливаються в межах 94,3–152,5 %, що швидше за все, пов'язано з його участю в гемостатичній реакції. Меншою мірою це стосується гаптоглобіну і церулоплазміну, відсотки збільшення концентрації яких становлять 14,4–24,8 % та 16,7–44,3 %, відповідно.

Водночас для остеосаркоми характерна реакція гострої фази з високим рівнем гіперфібриногенемії (більше 157 %), церулоплазмінемії (45,1 %) та дещо меншою реактивністю гаптоглобіну (20,9 %).

У випадку ж суглобової патології у формі дисплазії кульшових суглобів та її ускладнення вивихами розвивається помірна гіперфібриногенемія із

збільшенням вмісту в крові вуглеводно-білкових комплексів унаслідок деградації сполучнотканинних структурних елементів суглоба. Натомість у випадках переломів кісток, незалежно від їх нозологічної форми, та кісткових неоплазій формується катаболічна реакція, яка характеризується збільшенням концентрації в крові як вуглеводно-білкових комплексів, так і неколагенових білків.

Висновки:

1. У ранній посттравматичний період у собак реакція гострої фази формується за рахунок вірогідного збільшення вмісту в крові залежно від нозологічної форми переломів трубчастих кісток: за закритих фібриногену – на 94,3–96,9 %, церулоплазміну – на 16,7–23,5 та гаптоглобіну – 14,4–18,3 %; за відкритих – на 152,5 %, 44,3 та 24,8 % відповідно. За розвитку остеосаркоми концентрації цих гострофазних білків збільшуються на 157,7 %, 45,1 та 20,9 % відповідно. Патологія суглобів характеризується лише збільшенням рівня фібриногену на 28,8 %.

2. Кісткова патологія у собак супроводжується збільшенням вмісту в сироватці крові маркерів сполучної тканини незалежно від її нозологічної форми, що відображає катаболічну реакцію кісткової тканини на травму. За закритих переломів трубчастих кісток вміст у крові глікопротеїнів підвищується на 21,5–30,7, глікозаміногліканів – на 11,1–18,5, за відкритих – на 27,7, 22,2 %, а за кісткової неоплазії – на 26,1 та 18,5 % відповідно, за невірогідної різниці між їх показниками. За патології суглобів типу дисплазій збільшується лише концентрація глікозаміногліканів на 33,3 %.

Література

1. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response / H. Moshage // *J. Pathol.* – 1997. – 181. – P. 257–266.
2. Eckersall P.D. Recent advances and future prospects for the use of acute phase proteins as markers of disease in animals / P.D. Eckersall // *Revue Méd. Vét.* – 2000 – Vol. 151(7). – P. 577–584.
3. Petersen H.H. Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry / H.H. Petersen, J.P. Nielsen, P.M. Heegaard // *Vet. Res.* – 2004. – №35 – P. 163–187.
4. Murata H. Current research on acute phase proteins in veterinary diagnosis: an overview / H. Murata, N. Shimada, M. Yoshioka // *The Veterinary Journal.* – 2004. – Vol. 168. – P. 28–40.
5. Андрієць В.Г. Вміст у плазмі крові корів з ортопедичною патологією низки гострофазних білків / В. Г. Андрієць, Мельніков В.В. // *Науковий вісник ветеринарної медицини.* – Біла Церква, 2010.– Вип. 6. – С. 151–153.
6. Цитокіни і білки гострої фази за гнійних ран та застосування імуномодельюючих препаратів у собак / М.В. Рубленко, В.В. Мельніков, В.О. Ушкалов [та ін.] // *Наук. вісник вет. медицини: зб. наук. праць.* – Біла Церква, 2012. – Вип. 10 (99). – С. 92–98.

7. Власенко С.А. Продукція оксиду азоту та білків гострої фази за гестеційного процесу, метриту і ортопедичної патології у корів / С.А. Власенко, М.В. Рубленко // Біологія тварин. – 2012. – Т. 14. – № 1, 2. – С. 361–369.
8. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток у собак: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 “Ветеринарна хірургія” / Р.В. Пустовіт. – Біла Церква, 2008. – 22 с.
9. Рубленко М.В. Патогенетична роль оксиду азоту в умовах запально-репаративного процесу при переломах трубчастих кісток у собак та його корекція Імуном–депо / М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Біологія тварин. – 2011. – Т. 13, № 1–2. – С. 340–346.
10. Сукманський О.І. Глікозаміноглікани і кісткова тканина / О.І. Сукманський, В.Н. Горохівський // Вісник стоматології. – 2009. – № 3. – С. 113–118.
11. Неверов Н.В. Фракционное определение содержания гексоз, связанных с белками, в сыворотке крови. / Н.В. Неверов, Н.И. Титоренко // Лаб. дело. – 1979. – № 6. – С. 323–325.
12. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / В.О. Беліцер, Т.В. Варецька, К.М. Веремєєнко [та ін.] // Лабор. діагностика. – 1997. – №2. – С. 53–55.
13. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления / О.П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – № 1. – С. 3–7.
14. Baumann H. The acute phase response / Baumann H., Gauldie J., // Immunol. Today. – 1994. – Vol. 15. – P. 74–80.

Рецензент – к.вет.н., доцент Мисак А.Р.