

Л.В. Родионова, С.Н. Леонова

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Выявлены закономерности изменения показателей минерального обмена у больных хроническим (гематогенным и травматическим) остеомиелитом. Общими звеньями патогенеза хронического остеомиелита независимо от этиологии являются увеличение концентрации Mg, Cu, активности щелочной фосфатазы и снижение уровня Ca, Cl и Fe в сыворотке крови.

При хроническом гематогенном остеомиелите в отличие от хронического травматического остеомиелита характерно возрастание в сыворотке крови неорганических фосфатов и активности кислой фосфатазы, а также снижение концентрации цинка.

Выявленные различия в патогенезе гематогенного и травматического остеомиелита требуют различного подхода к лечению, в частности при гематогенном остеомиелите целесообразна более интенсивная противовоспалительная и антирезорбтивная терапия.

Ключевые слова: остеомиелит, минеральный обмен, биохимия

CHANGE OF MINERAL METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC OSTEOMYELITIS

L.V. Rodionova, S.N. Leonova

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

The authors revealed some regularities of change of mineral metabolism indices in patients with chronic (hematogenic and traumatic) osteomyelitis. The common units of chronic osteomyelitis pathogenesis irrespective of etiology are enlargement of Mg and Cu concentration, increased activity of alkaline phosphatase and decreased level of Ca, Cl and Fe in blood serum.

Chronic hematogenic osteomyelitis unlike chronic traumatic osteomyelitis is characterized by increased non-organic phosphates in blood serum and activity of acid phosphatase, and also reduced concentration of Zn.

The revealed distinctions in pathogenesis of hematogenic and traumatic osteomyelitis suppose different approach to the treatment. In particular for the treatment of hematogenic osteomyelitis more intensive anti-inflammatory and antiresorptive therapy is advisable.

Key words: osteomyelitis, mineral metabolism, biochemistry

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская реабилитация ортопедо-травматологических больных с хроническим остеомиелитом является чрезвычайно актуальной проблемой. Свидетельством этому является неуклонный рост числа пациентов с данной патологией, увеличение процента осложнений и неудач, а также выхода больных на инвалидность [2, 11].

Массированное применение антибактериальных препаратов вызывает дополнительную нагрузку на системы поддержания гомеостаза, уже значительно нарушенного патологическим процессом. У больных остеомиелитом выявлены значительные отклонения в химическом и клеточном составе внутренней среды, уровнях почечной экскреции электролитов и продуктов катаболизма, гормональном и иммунологическом статусе [2, 3, 28]. Кроме того, эта патология вызывает длительную нетрудоспособность и высокую инвалидизацию больных, частота которой превышает 70 % [6, 8].

В настоящее время, несмотря на применение новых высокоэффективных технологий, проблема лечения остеомиелита остается актуальной. В связи с этим представляет теоретический и практический интерес дальнейшее изучение и уточнение существующей теории патогенеза остеомиелита, а также поиск новых подходов к лечению, диагностике и профилактике.

Многокомпонентность изменений, происходящих при остеомиелите, позволяет отнести его к системной патологии, затрагивающей все основные органы и системы организма. Очевидно, что необходим комплексный подход к изучению жизнедеятельности костной ткани современными методами диагностики, позволяющий охарактеризовать основные гомеостатические показатели [4], в том числе обмен макро- и микроэлементов.

Биологические функции минералов очень разнообразны: активация ферментов, участие в процессах свертывания крови, в различных реакциях организма, связанных с изменением проницаемости мембран по отношению к ионам калия, натрия и кальция, участие в образовании мембранного потенциала, в запуске внутриклеточных процессов, таких как обмен веществ, рост, развитие, сокращение, деление и секреция, обеспечивают перенос в клетке информации.

Патогенез остеомиелита — сложная и до настоящего времени неразрешенная проблема, он обусловлен рядом факторов, результат взаимодействия которых приводит к развитию той или иной степени выраженности инфекционного процесса. Эти факторы, с одной стороны, обусловлены возбудителем (патогенностью и антигенной чужеродностью для макроорганизма), с другой — макроорганизмом (состоянием гомеостаза данного конкретного организма) [1, 13, 17, 18, 24, 25, 35].

Под влиянием различных раздражающих факторов в организме происходит сложная перестройка ряда функциональных систем, обеспечивающих специфическую резистентность человека к данному воздействию за счет активации защитно-приспособительных механизмов. Ответные реакции организма на развитие остеомиелита вызывают в организме новое качественное состояние.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление закономерностей изменения параметров минерального обмена у больных хроническим остеомиелитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поступлении в стационар (до лечения или после мед. паузы) обследован 31 мужчина, из них 15 – с хроническим гематогенным остеомиелитом, 16 – с хроническим травматическим остеомиелитом на фоне сросшегося перелома бедра или голени.

В качестве контрольных биохимических показателей нами были использованы результаты, полученные при обследовании 23 практически здоровых мужчин, жителей г. Иркутска. Во время проведения наблюдений никто из исследуемых лиц не предъявлял каких-либо жалоб и не имел в анамнезе хронической патологии (табл. 1).

У больных в 8 – 9 часов утра натощак проводили пункцию локтевой вены и забирали кровь на исследование. Из крови выделяли сыворотку, в которой определяли уровень кальция, фосфора, хлоридов, железа, магния, кислой фосфатазы (АСР) реагентами фирмы Human (Германия), меди и цинка – реагентами Sentinel (США), щелочной фосфатазы (ALP) коммерческими тест-системами фирмы CORMAY (Польша). В качестве средств измерения использовали полуавтоматический биохимический анализатор Humalyzer 2000 (Германия).

В целях повышения аналитической надежности результатов с каждой серией определений проводился внутрилабораторный контроль качества исследований согласно приказу МЗ РФ № 45 от 07.02.00 [11, 15, 26].

Для контроля правильности и воспроизводимости результатов использовали контрольные сыворотки Serodos и Serodos plus фирмы HUMAN (Германия) и CORMAY SERUM HN, CORMAY SERUM HP, фирмы CORMAY (Польша).

Результаты выражали в виде $\bar{x} \pm S_x$, где \bar{x} – среднее арифметическое выборки, S_x – стандартная ошибка среднего арифметического значения. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Статистический анализ и графическое изображение полученных результатов выполнены с помощью программ Statistica 6.0 и Excel с использованием однофакторного дисперсионного анализа [7, 21].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в результате исследования показатели минерального обмена у больных хроническим остеомиелитом представлены в таблице 2.

На рисунке 1 наглядно показаны изменения концентрации изучаемых показателей минерального обмена в сыворотке крови больных остеомиелитом по сравнению со значениями контрольной группы: за 100 % принимали концентрацию изучаемых аналитов в контрольной группе, прирост или убыль концентрации в исследуемых группах больных выражали в процентах.

Общими закономерностями изменения параметров минерального обмена в сыворотке крови при хроническом остеомиелите (независимо от этиологии) явились: снижение концентрации кальция (на 6 – 7 % от контроля), железа (на 18 – 21 %), хлоридов (на 4 %), а также увеличение содержания меди (на 20 – 50 %), магния (на 7 – 12 %) и активности щелочной фосфатазы (на 29 – 33 %).

Роль кальция в метаболических процессах уникальна [20], ионы кальция выполняют функцию так называемого «вторичного посредника», с помощью которого гормоны и другие внешние для клетки сигналы передаются внутрь и запускают соответствующий физиологический ответ. Относительное снижение уровня кальция в сыворотке крови может быть результатом усиленного его расходования в процес-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Исследуемые группы	Возраст, лет	n
Контроль (доноры)	36,5 ± 2,3	23
Больные хроническим гематогенным остеомиелитом (ХГО)	39,5 ± 3,5	15
Больные хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО)	43,6 ± 2,7	16

Таблица 2

Изменение показателей минерального обмена у больных хроническим остеомиелитом

Группа	Mg, ммоль/л	P, ммоль/л	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л	Cu, мкмоль/л	Fe, мкмоль/л	Zn, мкмоль/л	ALP, МЕ/л	ACP, МЕ/л
Контроль (23 чел.)	0,886 ± 0,027	1,209 ± 0,037	2,421 ± 0,033	101,6 ± 0,59	15,06 ± 0,289	18,88 ± 0,658	14,301 ± 0,353	71,54 ± 3,03	1,127 ± 0,092
Больные ХТО (16 чел.)	0,995 ± 0,032	1,095 ± 0,062	2,247 ± 0,077	97,55 ± 2,403	18,06 ± 1,25	15,37 ± 1,151	16,164 ± 1,06	92,31 ± 5,096	1,209 ± 0,174
Больные ХГО (15 чел.)	0,951 ± 0,02	1,515 ± 0,066	2,258 ± 0,047	97,37 ± 1,072	22,87 ± 1,36	14,83 ± 0,543	12,667 ± 0,436	95,3 ± 6,192	3,089 ± 0,136

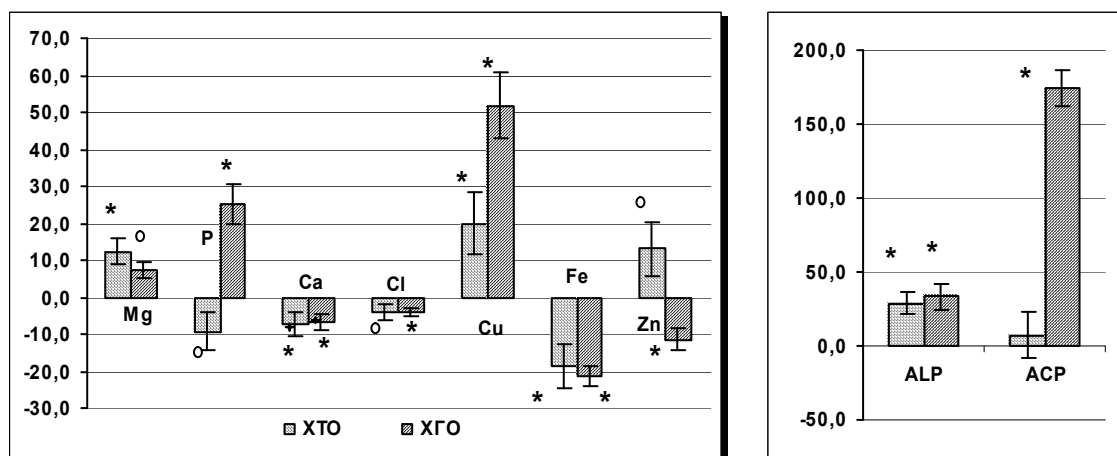


Рис. 1. Изменение показателей минерального обмена у больных остеомиелитом в % от контроля. Примечание: различия с контролем: * – $p < 0,05$, Л% – $p < 0,1$.

се измененного метаболизма, в связи с чем необходимо восполнение его относительного дефицита, развивающегося при хроническом остеомиелите.

Клиническая оценка исследуемых групп позволяет предположить, что увеличение концентрации магния в сыворотке крови может свидетельствовать о выходе его из клеток, что в свою очередь может вызвать снижение их метаболической активности и вести к обострению процесса, поскольку ионы магния необходимы для протекания 7 из 11 реакций гликолиза, являющегося центральным путем катаболизма глюкозы и сопровождающегося запасанием энергии в форме АТФ [12]. Магний в клетке ингибирует β -блокаторы, простагландин Е, может блокировать развитие воспаления. Возрастание магния в плазме как результат его выхода из клеток может способствовать прогрессированию воспалительных процессов.

Как микроэлемент, имеющий отношение к кроветворению, железо может в определенной степени являться косвенным показателем степени васкуляризации костной ткани или регенерата, а также служить показателем степени нарушения компенсаторно-адаптационных возможностей организма [23]. Железо постоянно обнаруживается в костной ткани, играя, очевидно, немаловажную роль в обменных процессах, протекающих в местах остеогенеза. Известно, что железо непосредственно влияет на систему цитохромоксидаз, играющих важную роль в метаболизме организма. Вероятно, действие железа в этом отношении не является специфичным и оказывает такой же эффект на остальную массу клеток организма.

Известно, что железо отлагается в местах энхондрального и периостального костеобразования. Поскольку выявлено, что железо активно отлагалось на развивающихся костных структурах, в литературе высказаны предположения о благотворном влиянии железа на отложение кальций-фосфорного апатита в остеонидной субстанции [23].

Медь принимает активное участие в процессах кроветворения, роста и размножения, она оказывает регулирующее влияние на гипофизарные гормоны,

содержание тироксина, адреналина и других гормонов в крови. Кроме того, медь играет важную роль в физиологии костной ткани, катализируя ряд весьма существенных ферментных систем в остеогенных клетках, способствуя тем самым поддержанию уровня дифференциации, принимает участие в процессах минерализации белковых матриц костей. Благоприятное действие меди на остеобластические элементы проявляется только при оптимальных дозах. Их повышение вызывает обратный эффект — торможение жизнедеятельности остеобластов и подавление их роста.

Кроме того, ионы меди активируют кокарбоксиласу, биологически активную форму витамина В₁, которая участвует в процессах декарбоксилирования пировиноградной кислоты и превращения ее в цитрат, который используется при окостенении. Остается неясным, каким образом ионы меди участвуют в процессах оссификации. Возможно, что усиление оссификации происходит за счет влияния на энзиматические системы и скорость синтеза костного белка — коллагена, который, как известно, способен в особых условиях обывествляться [23].

Установлена прямая связь между балансом микроэлементов (в том числе меди) и активностью ПОЛ [28]. Основным метаболитом, обеспечивающим в плазме антирадикальный эффект, является церулоплазмин — медьсодержащий белок [22].

На концентрацию хлоридов в сыворотке крови могут повлиять повышенные концентрации неорганического фосфора, поскольку анионы фосфатов могут вытеснять анионы хлора; помимо этого возможен и сдвиг кислотно-основного состояния в сторону алкалоза из-за накопления бикарбонатов. Кроме того, снижение концентрации хлоридов в сыворотке крови может быть компенсаторной реакцией — для сдвига реакции в сторону метаболического алкалоза, поскольку ацидоз прямо активирует ПОЛ, которое в свою очередь угнетает транспорт Ca^{2+} и активность АТФазы. Эта реакция должна быть направлена на повышение связывания ионов Са с белками (алкалоз повышает связывание Са с белками) [5, 16, 32].

Таким образом, уменьшение уровня хлоридов при хроническом остеомиелите может быть связано как с острой фазой процесса, так и с хронизацией гнойного процесса и длительностью его течения, а также снижением Са и другими изменениями.

В связи с вышесказанным можно предположить некоторую тенденцию больных остеомиелитом к развитию метаболического алкалоза, поскольку считается, что гиперхлоремия наблюдается на фоне метаболического ацидоза, а гипохлоремия — при метаболическом алкалозе [5]. Кроме того, поскольку связывание Са с белками зависит от рН (ацидоз способствует переходу кальция в ионизированную форму, а алкалоз повышает связывание с белками, что важно для транспорта, т.е. снижает концентрацию ионизированного кальция), то в совокупности данные биохимические сдвиги минерального обмена могут усугублять тяжесть состояния больного, хотя не исключено что, наоборот, являются проявлениями его состояния [5, 16, 32].

Известна тесная взаимосвязь активности щелочной фосфатазы с ионами Zn^{2+} и Mg^{2+} . Каждый мономер ЩФ содержит три металлосвязывающих центра, расположенных близко друг к другу. Два центра связаны с Zn^{2+} , а один — с Mg^{2+} . Лишенный ионов металла фермент теряет активность, но восстанавливается ее после их добавления. Активность полностью восстанавливается после занятия двух центров цинком. Присоединение магния оказывает меньшее влияние на активность ЩФ [29]. Полагают, что Zn^{2+} повышает активность фермента, вызывая конформационные изменения и облегчая, таким образом, фосфолипаз [31]. Механизм активации щелочной фосфатазы ионами магния не вполне выяснен, но полагают, что они способствуют такому размещению субъединиц фермента, которое облегчает доступ субстрата в активный центр [19, 34].

Однако, при повышенных дозах цинка минерализация и рост костей, а также обмен кальция, фосфора и магния нарушаются. Кальций тормозит всасывание и выведение цинка. Высокие дозы цинка тормозят рост, нарушают развитие скелета и минерализацию костей за счет снижения более чем в 2 раза содержания кальция и фосфора [14, 23].

Цинк угнетает активность железосодержащих ферментов — цитохромоксидазы и каталазы, которые, как известно, играют важную роль в повышении способности остеобластов к синтезу коллагена [23], с другой стороны повышение уровня цинка в определенной степени может тормозить свободно-радикальное окисление в клетках (особенно в гепатоцитах), обеспечивать обратимость повреждений ДНК [30].

Возрастание активности щелочной фосфатазы с определенной долей уверенности может свидетельствовать только об активизации метаболизма костной ткани, так как оно «происходит не только в условиях интенсивного роста костной ткани, но и при ее разрушении» [9].

У больных хроническим гематогенным остеомиелитом по сравнению с группой пациентов с ХТО выявлено возрастание уровня неорганических

фосфатов в сыворотке крови, более выраженное увеличение меди (в 1,3 раза), значимое уменьшение концентрации цинка. Особо следует отметить выраженное увеличение активности кислой фосфатазы у больных ХГО (в среднем на 167%), что свидетельствует о преобладании процессов резорбции. Выявленные нами изменения согласуются с данными литературы: зарубежными учеными при изучении остеомиелита выявлено специфическое взаимодействие *St. aureus* с костным сиалопротеином внеклеточного матрикса, которое дозозависимо стимулирует остеокластогенез, что сопровождается возрастанием активности тартратрезистентной кислой фосфатазы [33, 36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Для хронического остеомиелита независимо от этиологии характерно увеличение концентрации Са, активности щелочной фосфатазы и снижение уровня Са, Cl и Fe в сыворотке крови.

2. Закономерностями изменений минерального обмена при гематогенном остеомиелите, являются: снижение концентрации в сыворотке крови Са, Fe, Cl, Zn, увеличение уровня неорганических фосфатов и повышение активности кислой и щелочной фосфатаз; при хроническом травматическом остеомиелите характерно увеличение Mg, Cu и активности щелочной фосфатазы, а также уменьшение концентрации Са и Fe в сыворотке крови.

3. При хроническом гематогенном остеомиелите в отличие от хронического травматического остеомиелита характерно возрастание в сыворотке крови неорганических фосфатов и активности кислой фосфатазы, а также снижение концентрации цинка.

4. Выявленные изменения показателей минерального обмена служат подтверждением различий в патогенезе хронического гематогенного и хронического травматического остеомиелита, что требует различного подхода к лечению, в частности при гематогенном остеомиелите целесообразна более интенсивная противовоспалительная и антирезорбтивная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян В.В. Иммунология и хирургия в лечении гнойных артритов / В.В. Агаджанян, В.С. Кожевников. — Новосибирск: Б.и., 1996. — 344 с.
2. Барабаш А.П. Постагрессивные системные реакции организма при переломах длинных костей / А.П. Барабаш, В.П. Гордиенко, Ю.А. Барабаш. — Иркутск: РИГ ИТО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2000. — 129 с.
3. Бышевский А.Ш. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. — Екатеринбург: Издательско-полиграфическое предприятие «Уральский рабочий», 1994. — 384 с.
4. Гематологические и биохимические методы прогнозирования течения репаративного процесса у больных с посттравматическим остеомиелитом костей нижних конечностей / Ю.П. Баддин, К.С. Десятниченко, А.М. Аранович и др. // Гений ортопедии. — 1995. — № 1. — С. 29 — 32.

5. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М: Практика, 1998. — 459 с.
6. Житницкий Р.Е. Хронический травматический остеомиелит длинных костей / Р.Е. Житницкий, В.Г. Виноградов, Д.Г. Шапурма. — Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1989. — 108 с.
7. Иммунопатология и морфология хронического воспаления / В.С. Пауков, В.К. Гостищев, Н.Г. Ермакова и др. // *Арх. патологии.* — 1996. — Вып. 58. — № 1. — С. 28—33.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. / В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 1. — 495 с.; Т. 2. — 463 с.
9. Каплан А.В. Гнойная травматология костей и суставов / А.В. Каплан, Н.Е. Махсон, В.М. Мельников. — М.: Медицина, 1985. — 384 с.
10. Лабораторная служба. Нормативные документы по аккредитации КДЛ ЛПУ: Сб. документов. — М.: Изд-во Московского отделения РАМЛАД, 2001. — 344 с.
11. Ленинджер А. Основы биохимии / А. Ленинджер. — М.: Мир, 1985. — Т.2. — 368 с.
12. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / Д.Н. Маянский. — М.: Медицина, 1991. — 272 с.
13. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии: В 2-х т. / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — 656 с.
14. Меньшиков В.В. Обеспечение качества лабораторных исследований. Преаналитический этап / В.В. Меньшиков. — М.: Лабинформ, 1999. — 318 с.
15. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. — М.: Медицина, 2000. — 544 с.
16. Особенности врачебно-трудовой экспертизы при травматическом остеомиелите длинных костей / И.П. Вернигора, Н.П. Грицай, В.Ф. Захарченко и др. // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 1992. — № 3. — С. 56—60.
17. Пехливанов Б. Щелочная фосфатаза: современное состояние вопроса (обзор литературы) / Б. Пехливанов, Т. Цветкова // *Лаб. дело.* — 1989. — № 11. — С. 4—7.
18. Рожинская Л.Я. Остеопороз: диагностика нарушений метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена / Л.Я. Рожинская // *Клин. лаб. диагностика.* — 1998. — № 5. — С. 61—63.
19. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 256 с.
20. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы сыворотки крови при экспериментальной инфекции / В.Г. Сидоркин, М.А. Старикова, С.И. Пылаева и др. // *Травматология и ортопедия России.* — 1996. — № 4. — С. 102—104.
21. Скоблин А.П. Микроэлементы в костной ткани / А.П. Скоблин, А.М. Белоус. — М.: Медицина, 1968. — 232 с.
22. Стецула В.И. Циркуляторная концепция патогенеза посттравматического остеомиелита / В.И. Стецула, Ю.Г. Гунько // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 1990. — № 1. — С. 3—6.
23. Сулейманова С.Г. Состояние перекисного окисления липидов при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / С.Г. Сулейманова, О.С. Сеидбеков, Н.В. Алекперова // *Стоматология.* — 1992. — № 1. — С. 36—37.
24. Управление качеством клинических лабораторных исследований: Нормативные документы / Под ред. проф. В.В. Меньшикова. — М.: Лаб-пресс, 2000. — 152 с.
25. Управляемый чрескостный остеосинтез в лечении больных с хроническим остеомиелитом (обзор) / А.М. Аранович, Н.М. Ключин, К.С. Десятниченко и др. // *Гений ортопедии.* — 1999. — № 1 — С. 88—93.
26. Хронический остеомиелит / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник и др. — Л.: Медицина, 1990. — 200 с.
27. A bone sialoprotein-binding protein from *Staphylococcus aureus*: a member of the staphylococcal Sdr family / H.S. Tung, B. Guss, U. Hellman et al. // *Bioch. J.* — 2000. — Vol. 345. — Pt. 3. — P. 611—709.
28. Bui L.M. Comparative effects of 6-week nicotine treatment on blood pressure and components of the antioxidant system in male spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar Kyoto (WKY) rats / L.M. Bui, C.L. Keen, M.A. Dubick // *Toxicology.* — 1995. — Vol. 98. — N 1—3. — P. 57—63.
29. Coleman J.E. Zinc (II), cadmium (II), cobalt (II) and magnesium (II) binding to alkaline phosphatase of *Escherichia coli* structural and functional effects / J.E. Coleman, N. Nakamura, J.F. Chelbowski // *J. Biol. Chem.* — 1983. — Vol. 258, N 1. — P. 386—395.
30. Imaging experimental osteomyelitis using radiolabeled liposomes / V. Awasthi, B. Goins, R. Klipper et al. // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39, N 6. — P. 1089—1094.
31. Dubick M.A., Bui L.M., Carpenter L.G., Keen C.L. // *Circ. Shock.* — 1993. — Suppl. 2. — P. 47.
32. Gettins P. Chloride binding to alkaline phosphatase. ¹¹³Cd and ³⁵Cl NMR / P. Gettins, J.E. Coleman // *J. Biol. Chem.* — 1984. — Vol. 259, N 17. — P. 11036—11040.
33. *Harper's Biochemistry* / R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes et al. — Appleton & Lange. — Stanford, Connecticut. — 2000. — 927 p.
34. Surface-associated protein from *Staphylococcus aureus* stimulates osteoclastogenesis: possible role in *S. aureus*-induced bone pathology / S. Meghji, S.J. Crean, P.A. Hill et al. // *British J. of rheumatology.* — 1998. — Vol. 37, N 10. — P. 1095—1101.
35. Navarathan N. Modulation of activity of human alkaline phosphatases by Mg²⁺ and thiol compounds / N. Navarathan, R.A. Stinson // *Biochim. Biophys. Acta.* — 1986. — Vol. 869, N 1. — P. 99—105.
36. Roesgen M. Посттравматический остеомиелит: Патофизиология и лечение: Пер. с англ. / M. Roesgen. — Киев: Изд-во мед. ин-та, 1990. — 12 с.
37. *Staphylococcus aureus* causing osteomyelitis binds to a nonapeptide sequence in bone sialoprotein / C. Ryden, H.S. Tung, V. Nikolaev et al. // *Bioch. J.* — 1997. — Vol. 327 (Pt 3). — P. 825—829.