

# КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.728.2–002:616–008.9

Оригинальная статья

## МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ КОКСАРТРОЗЕ

**Г. В. Коршунов** — ФГБУ Саратовский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук; **С. Г. Шахмартова** — ФГБУ Саратовский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, врач отделения клинической лабораторной диагностики; **Д. М. Пучиньян** — ФГБУ Саратовский НИИ травматологии и ортопедии Минздрава России, заместитель директора по науке, профессор, доктор медицинских наук.

## MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN COXARTHROSIS

**G. V. Korshunov** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Department of Fundamental and Clinical Experimental Research, Chief Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Science; **S. G. Shakhmartova** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Department of Clinical Laboratory Diagnostics; **D. M. Puchinyan** — Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 19.06.2013 г.

Дата принятия в печать — 25.11.2013 г.

**Коршунов Г. В., Шахмартова С. Г., Пучиньян Д. М.** Маркеры системного воспалительного ответа при коксартрозе // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 679–683.

**Цель:** определить у больных коксартрозом маркеры синдрома системного воспалительного ответа путем оценки состояния системы гемостаза, функции эндотелия и выраженности воспаления. **Материал и методы.** Исследовали показатели плазменного гемостаза, уровни VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1, VEGF-A, неоптерина. **Результаты.** Установлено, что среди больных коксартрозом тазобедренных суставов следует различать группу пациентов (47%) с эндотелиальной дисфункцией, активацией клеточного иммунитета, повышенным содержанием РФМК и D-димеров и группу больных (53%) без нарушения этих параметров. **Заключение.** Среди больных коксартрозом можно выделить группу с признаками синдрома системного воспалительного ответа (наличием эндотелиальной дисфункции, активации клеточного иммунитета, повышенного содержания РФМК и D-димеров) и группу больных с референтными значениями этих параметров. Маркерами синдрома системного воспалительного ответа при остеоартрозе тазобедренного сустава являются РФМК и D-димеры, высокие уровни молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), сосудисто-клеточной адгезии-1 (sVCAM-1), клеточной адгезии E-селектина-1 (ELAM-1) и неоптерина (Np).

**Ключевые слова:** маркеры ССВО, коксартроз, гемокоагуляция, клеточный иммунитет.

**Korshunov G. V., Shakhmartova S. G., Puchinyan D. M.** Markers of systemic inflammatory response in coxarthrosis // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 679–683.

**Objective:** to detect markers of the systemic inflammatory response syndrome in patients with coxarthrosis by means of assessment of the status of the hemostasis system, endothelium function and inflammation intensity. **Material and Methods.** The indices of the plasmatic hemostasis, levels of VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1, VEGF-A, neopterin were analyzed. **Results.** It has been found that among the patients with hip coxarthrosis a group of patients (47%) with endothelium dysfunction, cellular immunity activation, a high content of Soluble Fibrin Monomer Complex and D-dimers and a group of patients (53%) without any abnormalities in these parameters should be differentiated. **Conclusion.** Among the patients with hip coxarthrosis a group with signs of a systemic inflammatory response syndrome (occurrence of endothelium dysfunction, cellular immunity activation, a high content of Soluble Fibrin Monomer Complex and D-dimers) and a group of patients with reference values of these parameters can be determined. The markers of the systemic inflammatory response syndrome in cases with hip osteoarthrosis are Soluble Fibrin Monomer Complex and D-dimers, high levels of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), vascular cell adhesion molecule-2 (sVCAM-1), cell adhesion E-selectin-1 (ELAM-1) and Neopterin (Np).

**Key words:** markers of systemic inflammatory response syndrome, coxarthrosis, hemocoagulation, cellular immunity.

**Введение.** Высокая медико-социальная значимость остеоартроза (ОА) обусловлена неуклонным ростом заболеваемости среди трудоспособного населения [1]. ОА является самой распространенной формой суставной патологии, которой страдает болеет 10–20% населения; при этом одно из первых мест занимает коксартроз — деформирующий остеоартроз тазобедренного сустава. Значительную роль,

как в деструкции суставных структур, так и в формировании клиники ОА играет воспаление [1].

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — ключевое патогенетическое звено критических состояний, обусловленное гиперпродукцией и несбалансированным взаимодействием про- и противовоспалительных медиаторов, среди которых основную роль играют цитокины, обладающие альтерирующим действием на эндотелий [2, 3]. Повреждение эндотелиальной выстилки приводит к ее дисфункции. Различают вазомоторную (нарушение образования вазомоторных веществ), гемостатическую (изменение образования тромбогенных и атромбогенных

**Ответственный автор** — Коршунов Геннадий Васильевич  
Адрес: 410002, г.Саратов, ул.Чернышевского, 148  
Тел.: +79172195467; 8 (8452) 393–202  
E-mail: Gkors@mail.ru

факторов), адгезионную (изменение содержания и активности эндотелиальных молекул адгезии) и ангиогенную (избыточное образование ангиогенных факторов) формы дисфункции эндотелия [4]. О форме дисфункции эндотелия судят по преимущественному вовлечению в патологический процесс того или иного заинтересованного механизма.

Для гемостатической формы характерна существенная активация системы гемостаза, что наблюдается у больных коксартрозом [5]. Одним из чувствительных маркеров эндотелиальной дисфункции при гемостатической форме является D-димер, повышенный уровень которого в крови свидетельствует об активации фибринолиза, чему предшествуют тромбинемия и усиленное образование нерастворимого фибрина [6].

Адгезионная форма дисфункции эндотелия проявляется нарушением межклеточных взаимодействий, опосредуемых адгезивными молекулами. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления и иммунологических расстройств [7], в том числе и при коксартрозе [8]. Молекулы адгезии участвуют в формировании и регуляции иммунного ответа, обеспечивают первичный контакт клеток, который позволяет передавать сигналы, ингибирующие или активирующие их функции [2].

В качестве интегрального маркера активации клеточного иммунитета рассматривают неоптерин, экспрессия которого является результатом комплексного взаимодействия клеток (Т-лимфоцитов, макрофагов / моноцитов). При патологических состояниях, сопровождающихся активацией клеточного иммунитета, повышение продукции неоптерина сопряжено с «оксидативным взрывом» моноцитов / макрофагов. Неоптерин регулирует степень «оксидативного взрыва» за счет способности ингибировать активность макрофагальных ферментов, генерирующих активные формы кислорода, и в то же время оказывать прооксидантное действие, индуцируя экспрессию генов, вовлеченных в реакции клеточного иммунитета (цитокинов, молекул адгезии) [9, 10].

**Цель:** определить у больных остеоартрозом тазобедренного сустава маркеры синдрома системного воспалительного ответа путем оценки состояния системы гемостаза, функции эндотелия и выраженности воспаления.

**Материал и методы.** У 70 больных коксартрозом III стадии по Н.С. Косинской (32 мужчины и 38 женщин) в возрасте 40–55 лет (средний возраст  $48,3 \pm 2,7$  года) изучали состояние систем свертывания крови и фибринолиза с помощью гемокоагулометра «Thrombotimer-4» (Германия) и тромбозластографа «ТЕГ 5000» (США). Биохимические исследования включали следующие показатели: активированное парциальное тромбoplastинное время (АПТВ, с); протромбиновое время (ПВ, с); содержание фибриногена (ФГ, г/л); растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови (РФМК, г/л $\times 10^{-2}$ ), фибринолитическую активность плазмы крови по активности XIIIa-калликреинзависимого фибринолиза (XIIIa-3Ф, мин.), уровень D-димера. В работе использовали наборы фирм «Ренам» (Москва) и «РОШ-диагностика». Тромбозластографическая оценка коагуляционнолитических свойств плазмы крови основывалась на показателях: МА — максимальная амплитуда, К — время образования сгустка фиксированной прочности, угол  $\alpha$  — скорость роста сгустка, CI — величина коагуляционного индекса, LY30 — фи-

бринолитическая активность на 30-й минуте регистрации тромбозластограммы (ТЭГ).

У 36 пациентов, страдающих коксартрозом, исследовали уровни межклеточных молекул адгезии-1 (sICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия I типа (sVCAM-1), молекулы клеточной адгезии E-селектина-1 (ELAM-1), неоптерина (Np) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови методом конкурентного иммуноферментного анализа с использованием ридера «Anthos 2020» (Австрия) и наборов фирмы «Bender Med Systems» (Австрия) и «IBL» (Германия). Среди больных коксартрозом были выделены две группы, отличающиеся по уровням sICAM-1 и Np: 1-я группа пациентов (n=18) с содержанием sICAM-1, не превышающим верхнего референтного предела — 300 нг/мл, и Np в пределах  $6,1 \pm 0,6$  нмоль/л; 2-я группа (n=16) с уровнем sICAM-1 выше 300 нг/мл и концентрацией Np в пределах  $8,5 \pm 0,9$  нмоль/л.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых людей в возрасте от 40 до 52 лет.

Полученные числовые результаты исследований были статистически обработаны: использовали параметрические методы извлечения средних величин (M), а также соответствующих им значений стандартных отклонений. При нормальном типе распределения признака для оценки достоверности различий средних величин использовали t-критерий Стьюдента.

**Результаты.** Обследования лиц контрольной группы и больных коксартрозом, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что значения биохимических коагулологических тестов и показателей тромбозластографии находятся в основном в пределах референтных величин, за исключением увеличения содержания маркеров тромбинемии — РФМК ( $p < 0,001$ ) и D-димера у пациентов, страдающих остеоартрозом тазобедренного сустава. Следует отметить, что уровень D-димера у 54% пациентов не превышал верхнего референтного предела ( $\leq 0,05$  мкг/мл), у 33,3% был умеренно повышен ( $0,5$ – $3,0$  мкг/мл) и у 12,7% больных значительно повышен ( $\geq 3,0$  мкг/мл).

Значения показателей тромбозластограммы как в контрольной группе, так и в группе больных находились в пределах референтных границ.

Концентрации молекул адгезии sICAM-1, sVCAM, VEGF-A и ELAM-1 в сыворотке крови в контрольной группе соответствовали референтным значениям, в группе больных уровни sICAM-1, VEGF-A и ELAM-1 превышали значения референтных и контрольных величин.

У больных коксартрозом отмечалось статистически достоверное повышение уровня C-реактивного белка до  $6,5 \pm 1,1$  мг/л и неоптерина до  $7,8 \pm 0,7$  нмоль/л. Количество лейкоцитов, уровень фибриногена и скорость оседания эритроцитов были в пределах референтных величин.

Сравнительный анализ результатов, полученных при обследовании пациентов двух групп, показал следующее (табл. 2).

У больных обеих групп было отмечено статистически значимое повышение содержания РФМК и D-димеров. По величинам показателей тромбозластограммы между группами больных различия были статистически незначимы.

У больных коксартрозом 1-й группы по сравнению с контрольной были повышены уровни VEGF-A и ELAM-1, у пациентов 2-й группы — sVCAM-1 и ELAM-1. Однако между группами статистически значимые различия касались содержания sICAM-1 и sVCAM-1 в

Таблица 1

## Показатели гемостаза, функции эндотелия и активности воспаления у больных коксартрозом (M±m)

Изучаемые показатели		Референтные величины	Контрольная группа	Больные коксартрозом
Коагулограмма	АЧТВ, с	30±5	28,3±0,7	27,5±0,8
	ПВ, %	100±30	92,2±2,3	87,1±2,9
	ТВ, с	16±2	17,3±0,5	16,5±0,4
	ФГ, г/л	3,0±1,0	2,9±0,3	3,1±0,2
	XIIa-3Ф, мин.	8±4	5,8±1,1	6,5±1,2
	РФМК, г/л×10 <sup>-2</sup>	4,0±0,5	4,1±0,3	7,3±0,6; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
	D-Димер (% > 3,0 мкг/мл)	0	0	9,4±1,9; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
ТЭГ	К	1–3	2,2±0,2	2,1±0,1
	Угол α	55–78	58,9±1,3	60,8±0,9
	МА	51–69	61,5±1,2	64,1±1,0
	СI	-3 – +3	-1,2±0,5	-1,6±0,4
	LY30	0–8	1,7±0,4	1,5±0,3
Дисфункция эндотелия	sICAM-1, нг/мл	213,7±5,2	254,2±16,7	313,7±11,2; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,01
	sVCAM-1, нг/мл	1090±237	1018±60,2	1011,3±57,3
	VEGF-A, пг/мл	29,3±4,9	25,4±3,8	42,8±6,1; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
	E-селектин, нг/мл	52,8±17,4	38,0±4,1	69,4±5,7; p <sub>2</sub> <0,001
Активность воспаления	СРБ, мг/л	<5,0	1,9±0,3	6,5±1,1; p <sub>2</sub> <0,001
	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,5±2,5	6,2±0,5	6,8±0,3
	СОЭ, мм/ч	11,5±3,5	9,2±1,3	10,8±2,4
	Неоптерин, нмоль/л	<10,0	3,8±1,9	7,8±0,7; p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – различие между референтными величинами и данными группы больных коксартрозом; p<sub>2</sub> – различие между данными контрольной группы и группы больных коксартрозом.

Таблица 2

## Показатели гемостаза, функции эндотелия и воспаления у больных коксартрозом 1-й и 2-й групп (M±m)

Изучаемые показатели		Контрольная группа	Больные коксартрозом	
			1-я группа (sICAM-1 <300нг/мл)	2-я группа (sICAM-1 >300нг/мл)
Коагулограмма	АЧТВ, с	28,3±0,7	28,3±1,0	26,4±1,4
	ПВ, %	92,2±2,3	85,8±3,9	88,9±5,8
	ТВ, с	17,3±0,5	16,7±0,6	16,2±0,5
	ФГ, г/л	2,9±0,3	3,2±0,2	3,1±0,3
	XIIa-3Ф, мин.	5,8±1,1	5,5±0,7	6,1±1,7
	РФМК, г/л×10 <sup>2</sup>	4,1±0,3	9,9±1,9; p <sub>1</sub> <0,001	9,4±2,9; p <sub>1</sub> <0,001
	D-Димер (% >3,0 мкг/мл)	0	8,3±3,2; P <sub>1</sub> <0,001	11,0±2,5; p <sub>1</sub> <0,001

Изучаемые показатели		Контрольная группа	Больные коксартрозом	
			1-я группа (sICAM-1 <300нг/мл)	2-я группа (sICAM-1 >300нг/мл)
ТЭГ	К	2,2±0,2	1,9±0,1	2,3±0,1
	Угол α	58,9±1,3	62,5±1,2	57,9±1,5; p <sub>2</sub> <0,05
	МА	61,5±1,2	65,6±0,8; p <sub>1</sub> <0,05	64,3±1,6
	СI	-1,2±0,5	-0,9±0,5	1,1±0,5; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001
	LY30	1,7±0,4	1,5±0,4	1,1±0,5
Дисфункция эндотелия	sICAM-1, нг/мл	254,2±16,7	254,4±8,7	374,5±17,6; p <sub>2</sub> <0,001
	sVCAM-1, г/мл	1018±60,2	913,8±12,03	1209,8±62,3; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001
	VEGF-A, пг/мл	25,4±3,8	39,8±7,4; p <sub>1</sub> <0,05	32,5±10,9
	E-селектин, нг/мл	38,0±4,1	65,1±6,3; p <sub>1</sub> <0,001	74,7±9,6; p <sub>1</sub> <0,001
Активность воспаления	СРБ, мг/л	1,9±0,3	7,6±1,6; p <sub>1</sub> <0,001	4,5±1,3; p <sub>1</sub> <0,001
	Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,2±0,5	6,5±0,4	6,8±0,9
	СОЭ, мм/ч	9,2±1,3	8,9±2,0	9,0±1,2
	Неоптерин, нмоль/л	3,8±1,9	5,1±0,8	8,4±0,8; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – различие между данными контрольной группы и больных коксартрозом 1-й или 2-й группы, p<sub>2</sub> – различие между группами больных коксартрозом.

сыворотке крови, при этом высокие показатели были во 2-й группе.

Из показателей активности воспалительного процесса наблюдали высокое содержание в сыворотке крови СРБ и Np; при этом уровень СРБ был повышенным у пациентов обеих групп, а Np – только 2-й группы (табл. 2).

**Обсуждение.** Результаты тромбоэластограммы не всегда дают возможность диагностировать нарушения гемокоагуляции у больного коксартрозом. В пользу тромбофилического состояния, как правило, свидетельствует повышенное содержание РФМК и D-димеров при проведении скрининговой биохимической коагулограммы.

Анализ результатов проведенных исследований позволил выделить среди больных коксартрозом две отличающиеся друг от друга группы. Значения изучаемых показателей больных 1-й группы практически соответствовали таковым контрольной группы, что позволяет предположить отсутствие явной активации эндотелия и стимуляции клеточного иммунитета. Пациенты 2-й группы отличались более высоким содержанием в сыворотке крови молекул адгезии и неоптерина, что свидетельствовало об активации эндотелия и клеточного иммунитета.

Молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и молекулы сосудисто-клеточной адгезии-1 (sVCAM-1) экспрессируются на эндотелии под влиянием медиаторов воспаления, цитокинов, а также тромбина. Поскольку процессы воспаления и коагуляции тесно связаны между собой, повреждение эндотелия приводит к нарушению регуляции коагуляционного

каскада и снижению антикоагулянтной активности эндотелиоцитов. Снижение тромборезистентности сосудистой стенки ведет к избыточному образованию тромбина, который, в свою очередь, индуцирует экспрессию клеточных молекул адгезии и поддерживает воспаление.

Во 2-й группе больных остеоартрозом тазобедренного сустава изменения изучаемых параметров свидетельствуют о наличии системного воспалительного ответа.

Поскольку растворимые молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) практически не синтезируются эндотелием в нормальных условиях, повышенное их содержание у 53% больных остеоартрозом (2-я группа) позволяет предположить у них наличие эндотелиальной дисфункции. У больных первой группы (47% больных) признаков дисфункции эндотелия сосудов нет, о чем свидетельствует нормальный уровень молекул межклеточной адгезии-1.

Известно, что активация процесса гемокоагуляции сопровождается усилением функциональной способности тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиоцитов.

Межклеточная молекула адгезии ICAM-1 участвует в лимфоцитарно-тромбоцитарном контакте, в результате чего усиливается генерация тромбина [7].

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с деформирующим остеоартрозом сопровождается снижением тонуса венозной стенки и является дополнительным фактором, предрасполагающим к развитию тромбоза глубоких вен после эндопротезирования [5]. Полученные нами результаты обследования

больных коксартрозом подтверждают наличие групп пациентов с «компенсированным» и «субкомпенсированным» иммунодефицитными состояниями [11], что имеет значение в оценке риска развития тромбоза тазобедренного сустава.

**Заключение.** Среди больных коксартрозом можно выделить группу с признаками синдрома системного воспалительного ответа — наличием эндотелиальной дисфункции, активации клеточного иммунитета, повышенного содержания РФМК и D-димеров — и группу больных с референтными значениями этих параметров. Маркерами синдрома системного воспалительного ответа при остеоартрозе тазобедренного сустава являются РФМК и D-димеры, высокие уровни молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), сосудисто-клеточной адгезии-1 (sVCAM-1), клеточной адгезии Е-селектина-1 (ELAM-1) и неоптерина (Np).

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено согласно плану диссертации С. Г. Шахмартовой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Клиническая лабораторная диагностика».

#### Библиографический список

1. Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф., Насонова В.А. Ревматические заболевания у населения Российской Федерации в начале XXI века // *Терапевтический архив*. 2007. № 12. С. 5–12.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С. В. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве. М., 2006. 448 с.
3. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans // *Inflamm. res*. 2003. Vol. 52. P. 313–321.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия: Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция. СПб., 2003. 184 с.
5. Молекулярные маркеры активации гемостаза после эндопротезирования крупных суставов на фоне антитромботической профилактики низкомолекулярным гепарином / И.П. Антропова, А.В. Осипенко, Е.В. Рейно [и др.] // *Материалы II съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа*. Курган, 2008. С. 126–127.
6. Орел Е.Б., Виноградов В.П., Андреева А.С., Васильев С. А. D-димер — маркер диагностики, мониторинга и прогнозирования тромбозов // *Тромбоз, гемостаз, реология*. 2012. № 4. С. 33–40.
7. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с.
8. Цвингер С. М., Говорин А. В., Алексеенко Е. Ю. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2009. № 3. С. 9–11.
9. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете // *Успехи биологической химии*. 2005. Т. 45. С. 355–390.
10. Шевченко О.П., Олефриенко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин. М., 2003. 64 с.
11. Дмитриева Л.А. Роль иммунных и эндокринных механизмов в патогенезе диспластического коксартроза и закономерности их изменений при эндопротезировании тазобедренного сустава: дис. ... д-ра мед. наук. Чита, 2009. 43 с.

#### Translit

1. Folomeeva O.M., Jerdes Sh.F., Nasonova V.A. Revmaticheskie zabojevanija u naselenija Rossijskoj Federacii v nachale XXI veka // *Terapevticheskiy arhiv*. 2007. № 12. S. 5–12.
2. Makacarija A.D., Bicadze V.O., Akin'shina S. V. Sindrom sistemnogo vospalitel'nogo otveta v akusherstve. M., 2006. 448 s.
3. Hoffmann G., Wirleitner B., Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans // *Inflamm. res*. 2003. Vol. 52. P. 313–321.
4. Petrishhev N.N., Vlasov T.D. Disfunkcija jendotelija: Prichiny, mehanizmy. Farmako-logicheskaja korrekcija. SPb., 2003. 184 s.
5. Molekuljarnye markery aktivacii gemostaza posle jendoprotezirovanija krupnyh sus-tavov na fone antitromboticheskoj profilaktiki nizkomolekuljarnym geparinom / I.P. Antropova, A.V. Osipenko, E.V. Rejno [i dr.] // *Materialy II s#ezda travmatologov-ortopedov Ural'skogo federal'nogo okruga*. Kurgan, 2008. S. 126–127.
6. Orel E.B., Vinogradov V.P., Andreeva A.S., Vasil'ev S. A. D-dimer — marker diagno-stiki, monitorirovanija i prognozirovanija trombozov // *Tromboz, gemostaz, reologija*. 2012. № 4. S. 33–40.
7. Kuznik B.I. Kletochnye i molekuljarnye mehanizmy reguljacii gemostaza v norme i pa-tologii. Chita: Jekspress-izdatel'stvo, 2010. 832 s.
8. Cvinger S. M., Govorin A.V., Alekseenko E. Ju. Markery jendotelial'noj disfunkcii pri osteoartroze // *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2009. № 3. S. 9–11.
9. Sviridov E.A., Telegina T.A. Neopterin i ego vosstanovlennye formy: biologiche-skaja rol' i uchastie v kletochnom immunitete // *Uspehi biologicheskoi himii*. 2005. T. 45. S. 355–390.
10. Shevchenko O.P., Olefrienko G.A., Orlova O.V. Neopterin. M., 2003. 64 s.
11. Dmitrieva L.A. Rol' immunnyh i jendokrinnyh mehanizmov v patogeneze displasti-cheskogo koksartroza i zakonomenosti ih izmenenij pri jendoprotezirovanii tazobedrennogo sustava: dis. ... d-ra med. nauk. Chita, 2009. 43 s.