



УКРАЇНА

(19) UA (11) 65806 (13) U  
(51) МПК  
G01N 33/68 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, ПОЄДНАНУ З ОСТЕОАРТРОЗОМ

1

2

(21) u201108509

(22) 07.07.2011

(24) 12.12.2011

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) НИКУЛА ТАРАС ДЕНИСОВИЧ, БИЧКОВ ОЛЕГ  
АНАТОЛІЙОВИЧ, БИЧКОВА НІНА ГРИГОРІВНА,  
МОЙСЕЄНКО ВАЛЕНТИНА ОЛЕКСІЇВНА, БИЧКО-  
ВА СВІТЛАНА АНАТОЛІЇВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на есенціальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, що включає дослідження крові, який **відрізняється** тим, що до та після лікування досліджують сироватку крові, визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, зокрема до терапії, кардіології, ревматології, клінічної імунології, і призначена для оцінки ефективності лікування есенціальної гіпертензії, поєднаної з остеоартрозом.

Численними дослідженнями встановлено, що високий артеріальний тиск є причиною хронічного запалення [1, 2]. Хворі на есенціальну гіпертензію (ЕГ) мають підвищений рівень прозапальних цитокінів [3, 4], таких як інтерлейкін (ІЛ) ІЛ-6, ІЛ-8, адгезивні молекули, ФНП- $\alpha$ , С-реактивний протеїн (СРП). Визначений вплив цих факторів на стан мікроциркуляції, периферичну та каротидну гемодинаміку, розвиток атеросклерозу [3, 4].

В експериментальних дослідженнях доведено, що підвищення артеріального тиску є достатнім стимулом для підвищення ендогенної продукції ФНП- $\alpha$ , а короточасне гемодинамічне перенавантаження тиском, а також пасивне розтягнення міокарда обумовлюють підвищення біосинтезу ФНП- $\alpha$  кардіоміоцитами [3].

Серце є органом-мішенню для ФНП- $\alpha$ , що підтверджується підвищенням рівня цитокіну при патологічних станах, які супроводжуються дисфункцією лівого шлуночка. Кардіальне ураження високим артеріальним тиском активує імункомпетентні клітини - макрофаги, лімфоцити, які починають продукувати надмірну кількість цитокінів, у тому числі ФНП- $\alpha$ . Підвищена концентрація цього цитокіну може впливати як на гіпертрофію кардіоміоцитів, так і на стан екстрацелюлярного матриксу

серця. Підвищення рівнів ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  потенціює ефекти СРП на пружність судин [4, 5].

Для хворих на есенціальну гіпертензію характерне підвищення утворення мононуклеарами ІЛ-1, посилення запальних процесів судин, підвищення ризику появи атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [4, 6].

За даними чисельних досліджень встановлена роль ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 в перебігу та виникненні ускладнень при ЕГ, що сприяють розвитку атеросклерозу судин; підвищений сироватковий рівень прозапальних цитокінів - ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  з високою достовірністю сприяє погіршенню перебігу та виникненню ускладнень ЕГ з розвитком вторинної імунної недостатності. Підвищення рівнів СРП, ФНП- $\alpha$  та лейкоцитів сприяє переходу передгіпертензивного стану в ЕГ [4, 7, 8].

При прогресуванні есенціальної гіпертензії запальні процеси в судинах сприяють ураженню органів-мішеней [1].

Аналогічні зміни в імунній системі відбуваються і за наявності остеоартрозу (ОА), оскільки в останні роки доведена його імунологічна концепція. Поєднання ж остеоартрозу, особливо поліостеоартрозу, із есенціальною гіпертензією викликає досить значні зміни функціонального стану імункомпетентних клітин синавії та імунорегуляторні розлади, зокрема дисбаланс імунних факторів захисту та агресії, в тому числі про- та протизапальних цитокінів у хрящі та синавіальній оболонці. На даний час не встановлено, що саме стимулює хондроцити продукувати надмірну кількість проза-

(19) UA (11) 65806 (13) U

пальних цитокінів, а також характер цієї стимуляції, проте відомо, що при остеоартрозі виникає гіперпродукція IL-1 та, меншою мірою, ФНП- $\alpha$  - як в хрящі, так і в синовіальній оболонці. Зазначені цитокіни стимулюють синтез хондроцитами "мінорних" колагенів (I та III типу) та гальмують синтез колагенів II та X типу, і в такий спосіб призводять до неповноцінної репарації та подальшої деградації хряща. IL-1 відіграє роль в активації проліферативних процесів, тобто утворенні остеофітів при ОА [9, 10, 11]. Цитокін IL-6 не впливає безпосередньо на синтез протеаз, ПГ і матриксних білків, але стимулює утворення TIMPs у синовії та синтез гострофазових білків у печінці [9, 12].

Активация ендогенних хондропротекторів (TIMPs, PAI, IL-4 та IL-10, IGF-1, TGF- $\beta$ , FGF) не компенсує впливу агресивних факторів. До того ж, чутливі до IL-1 клітини при ОА є гіперреактивними: на хондроцитах артрозних хрящів і на синовіальних фібробластах зростає кількість рецепторів I типу до IL-1, а продукція антагоністів цих рецепторів не є адекватною для гальмування наведених ефектів IL-1.

Всі прозапальні цитокіни стимулюють каскад реакцій гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. До того ж, IL-1 та IL-6 активують продукцію кортикотропіну гіпофізом і безпосередньо, як і ФНП- $\alpha$ , посилюють синтез глюкокортикостероїдів (ГК) наднирниками. Реалізація ефектів IL-1, IL-6, ФНП- $\alpha$  та металопротеїназ блокується ГК на великій кількості рівнів, причому вплив залежить від дози і типу гормонів, субтипу рецепторів до них та часу експозиції. Протизапальна дія ГК також реалізується через нормалізацію співвідношення Т1/Т2 лімфоцитів - хелперів (зниження рівня прозапальних Т1-клітин), антагоністичний вплив на диференціювання макрофагів, гальмування експресії антигенів гістосумісності II класу, активності фосфоліпази А2, компонентів комплексу, стабілізацію лізосомальних мембран, зменшення проникності капілярів та міграції нейтрофілів у вогнище запалення [9, 10, 12].

Наявність від'ємного зворотного зв'язку імунної та нейроендокринної систем свідчить про те, що дефіцит гормонів чи порушення їх регуляції може бути фактором підвищеної схильності до розвитку синовітів при ОА [10, 11]. Враховуючи опосередковане прозапальними цитокінами співіснування запальних та деструктивних явищ при ОА, можна розглядати дисфункцію гормональної регуляції утворення IL-1, IL-6, ФНП- $\alpha$  як чинник хронізації та резистентності синовітів до терапії.

Отже, проблема поєднаної патології, а саме ЕГ та ОА, є надзвичайно актуальною. Це зумовлено тим, що при ЕГ, обтяженій різними факторами ризику, зокрема наявністю хронічних вогнищ запалення, спостерігається потенціювання порушень ліпідного та вуглеводного обміну, ризик розвитку атеросклерозу, активация системи прозапальних цитокінів. В результаті поєднання патологічних процесів відбувається пошкодження ендотелію, який втрачає протизапальні, антиоксидантні, антитромбогенні властивості, внаслідок чого порушується перфузія крові та розвивається гіпоксія тканин. Існуючі на даний час способи оцінки

ефективності лікування хворих на есенціальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, відсутні, а лише есенціальна гіпертензія або остеоартроз без їх поєднання не дозволяють повною мірою оцінити результат проведеного лікування.

Так, відомий спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби, що включає біохімічне дослідження крові в процесі лікування, при якому як біохімічні критерії використовують активність хімази і  $\alpha$ -1-інгібітора протеаз ( $\alpha$ -1-ІП) у сироватці крові, за значенням яких до лікування прогнозують ефективність призначення інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту при активності хімази менше 11,3 % і/або  $\alpha$ -1-ІП більше 7,4 г/л, про ефективність лікування судять при досягненні активності хімази нормального значення ( $11,3 \pm 2,3$  %) [13].

Проте даний спосіб лише забезпечує можливість прогнозувати ефективність призначення і-АПФ до лікування хворих на гіпертонічну хворобу, але не дозволяє адекватно оцінити ефективність лікування хворих на есенціальну гіпертензію при її поєднанні з остеоартрозом.

Відомий також і спосіб оцінки ефективності терапевтичного лікування при остеоартрозі [14], який включає забір крові з ліктьової вени хворих на щесерце, і за яким в сироватці крові визначають вміст оксипроліну методом амінокислотного аналізу під час терапевтичного лікування остеоартрозу і при вмісті оксипроліну 0,25-0,35 % роблять висновок про ефективність терапевтичного лікування, при вмісті оксипроліну 0,35-0,50 % роблять висновок про недостатню ефективність терапевтичного лікування, при вмісті оксипроліну від 0,50 % та вище роблять висновок про неефективність терапевтичного лікування.

Проте даний спосіб дозволяє визначати лише ефективність терапевтичного лікування ОА по аналізу процесів катаболізму колагену за дослідженням оксипроліну в сироватці крові хворих з ОА, але не дає можливості оцінити ефективність лікування хворих на остеоартроз при його поєднанні з есенціальною гіпертензією.

З огляду на вищезазначене очевидно, що вирішення проблеми оцінки ефективності лікування хворих на есенціальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, є надзвичайно актуальним.

Відомий також спосіб прогнозування відновлення втрачених функцій у хворих з наслідками ішемічного інсульту, обраний як прототип [15].

Даний спосіб базується на визначенні в сироватці крові хворих з наслідками ішемічного інсульту рівнів фактора некрозу пухлин, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6 і при зниженні фактора некрозу пухлин нижче  $52,02 \pm 4,7$ , інтерлейкіну-1 нижче  $45,02 \pm 4,6$ , інтерлейкіну-6 нижче  $7,0 \pm 0,96$  та підвищенні вмісту протизапального інтерлейкіну-4 від  $137,02 \pm 9,1$  і вище - оцінюють ефективність лікування та прогнозують можливість відновлення втрачених функцій. Проте даний спосіб не може бути використаний для оцінки ефективності лікування хворих на есенціальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, оскільки дає можливість оцінити цитокіновий статус лише у

хворих на есенціальну гіпертензію, а саме на одне із її ускладнень - ішемічний інсульт.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у створенні ефективного способу оцінки ефективності лікування хворих на есенціальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, який би був швидким, точним, інформативним та дозволив отримати найбільш достовірні дані, які б сприяли адекватній оцінці результатів проведеного лікування.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі, полягає у підвищенні точності оцінки ефективності лікування за рахунок дослідження в сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 та можливості призначення в подальшому адекватної терапії хворим на поєднану патологію, а саме ЕГ та ОА.

За доступними літературними даними такий спосіб оцінки лікування есенціальної гіпертензії, поєднаної з остеоартрозом, не відомий.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає дослідження крові, згідно корисної моделі досліджують до та після лікування сироватку крові, визначають сироватковий вміст прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і при зниженні їх концентрації після лікування до значень, які не відрізняються від норми, оцінюють лікування як ефективне.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином:

Для проведення дослідження у хворого беруть кров (венозну) до та після лікування в кількості 5мл. Кров центрифугують при 1500 об/хв. протягом 10 хвилин і після цього - знімають сироватку крові. В досліджуваній сироватці крові до та після лікування визначають вміст ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$  та ІЛ-6 за допомогою сертифікованих в Україні наборів реагентів для імуноферментного аналізу Pro Con TOB "Протеиновый контур" (Росія).

Стандартний протокол аналізу.

1. В лунки планшета А1-Д1 вносять по 100 мкл стандартів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 із відомою концентрацією, в лунку Е1 вносять 100 мкл буфера (нульовий стандарт, в решту лунок вносять по 100мкл сироваток для тестування.

2. Інкують 1 годину при  $t+37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

3. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

4. В кожну лунку вносять по 100 мкл розчину вторинних антитіл.

5. Інкують 1 годину при  $t+37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

6. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою.

7. В кожну лунку планшета вносять по 100 мкл розчину кон'югату стрептавідину з пероксидазою хрину. Інкують 30 хвилин при  $t+37^{\circ}\text{C}$  при безперервному струшуванні.

8. Видаляють рідину із лунок, промивають лунки тричі біфосфатним буфером та двічі дистильованою водою. Осушують планшет.

9. В усі лунки вносять розчин субстрату із фарбником. Інкують 20 хвилин при кімнатній температурі в місці, захищеному від прямих сонячних променів.

10. Зупиняють реакцію внесенням в кожну лунку по 50 мкл розчину сірчаної кислоти.

11. Виконують облік реакції за допомогою автоматичного фотометра при довжині хвилі 450 нм.

Конкретні приклади виконання.

Приклад 1. Хвора М, 68 років. Перебувала на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Есенціальна гіпертензія II стадії. Остеоартроз, безвузлова форма, з переважним ураженням крупних суглобів, ФНС II ступеня. Хворіє на есенціальну гіпертензію протягом 14 років. У пацієнтки спостерігався 2 ступінь підвищення АТ - (САТ-175 мм. рт. ст., ДАТ - 105 мм. рт. ст.). У даної хворої спостерігалася патологія судин сітківки - генералізоване звуження артерій та гіпертрофія лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 12,7 мм, ТЗСЛШ - 12,1мм). Остеоартроз у пацієнтки носив клінічно маніфестний характер, уражались великі суглоби нижніх кінцівок - колінні суглоби обох нижніх кінцівок. У хворої спостерігалась безвузликова форма ОА, рентгенологічна стадія III, ФНС - II ступеня. Тривалість захворювання на ОА у даної пацієнтки складала 9 років. Пацієнтка не могла чітко назвати точну причину захворювання і його загострень, але як можливі причини вказувала переохолодження або механічне перенавантаження суглобів.

В імунограмі рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові до лікування - 148 пг/мл, після лікування - 50 пг/мл, рівень ІЛ-1 $\beta$  до лікування - 132 пг/мл, після - 43пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 113 пг/мл, після лікування - 15 пг/мл.

Приклад 2. Хвора П., 49 роки. Перебувала на стаціонарному лікуванні з діагнозом: Есенціальна гіпертензія I стадії. Остеоартроз, безвузлова форма, з переважним ураженням крупних суглобів, ФНС I-II ступеня. Хворіє на есенціальну гіпертензію протягом 5 років. У пацієнтки спостерігався 1 ступінь підвищення АТ - (САТ-155 мм. рт. ст., ДАТ - 95 мм. рт. ст.). Ураження органів-мішеней у даної хворої не спостерігалось: було відсутнє генералізоване звуження артерій сітківки, відсутня гіпертрофія лівого шлуночка (ТМШП за даними Ехо-КГ складала 9,7 мм, ТЗСЛШ - 9,4 мм), рівень креатиніну складав 82,2 мкмоль/мл, а швидкість клубочкової фільтрації - 79,0 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Остеоартроз у пацієнтки носив клінічно маніфестний характер, уражались великі суглоби нижніх кінцівок - колінний суглоб зліва. У хворої спостерігалась безвузликова форма ОА, рентгенологічна стадія II, ФНС - I-II ступеня. Тривалість захворювання на ОА у даної пацієнтки складала 3 роки. Пацієнтка не могла чітко назвати точну причину захворювання і його загострень. В імунограмі рівень ФНП- $\alpha$  в сироватці крові до лікування - 127 пг/мл, після лікування - 44пг/мл, рівень ІЛ-1 $\beta$  до лікування - 118 пг/мл, після - 41 пг/мл, сироваткова концентрація ІЛ-6 до лікування - 95 пг/мл, після лікування - 13 пг/мл.

Проведені дослідження після етапу лікування показали достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів в групі хворих на ЕГ, поєднану із ОА.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP "Excel".

По запропонованому способу було обстежено 105 хворих на есенціальну гіпертензію, поєднану з остеоартрозом, і отримані результати виявили високу інформативність запропонованого способу в порівнянні зі способами-прототипами (табл. 1). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Діагноз есенціальної гіпертензії та її стадію встановлювали згідно з Наказом № 436 від 03.07. 2006 року та згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2008, 2010 рр. [16]. Діагноз остеоартрозу виставлявся у відповідності до діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2000 р.) та згідно з Наказом № 676 від 12.10. 2006 р. [17]. Рентгенологічну стадію остеоартрозу визначали за критеріями Kellgren та Lawrence. Хворі на есенціальну гіпертензію приймали антигіпертензивну терапію, яка включала інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту або блокатор рецепторів до ангіотензину II в поєднанні з  $\beta$ -адреноблокаторами та сечогінними. Терапія остеоартрозу включала застосування нестероїдних протизапальних препаратів - селективних та специфічних інгібіторів ЦОГ-2 та

хондропротекторів курсами по 2-3 місяці, 2-3 рази на рік. Імунологічне обстеження проводилося двічі: до лікування та через 4-6 місяців постійної терапії. Отримані дані співпадають з відомими даними літератури [11, 18], які показують, що застосування хондропротекторів глюкозаміну (ГА) та хондроїтин сульфату (ХС) поряд з нестероїдними протизапальними препаратами має виражений протизапальний ефект, який при сумісному застосуванні з нестероїдними протизапальними препаратами дозволяє знизити дозу останніх та сприяє зменшенню прогресування ОА. Так, ХС пригнічує стимульований ІЛ-1 синтез РГ синовіальними фібробластами, відмінняє залежне від ІЛ-1 інгібування синтезу гіалуронової кислоти та колагенази, тим самим, збільшує продукцію компонентів матрикса хряща. ГА пригнічує прозапальну та судиноруйнівну дію ІЛ-1, послідовно знижує обумовлений ІЛ-1 синтез MMP в клітинах. Також встановлена позитивна дія ХС та ГА на динаміку рівня САТ. Проведені дослідження показують зниження рівня САТ в середньому на 7,3 мм рт. ст., що може бути пояснено їх протизапальною дією, більш ефективним зменшенням больового синдрому та покращенням функціонального стану пацієнтів. Зміни рівня прозапальних цитокінів в динаміці лікування наведено в табл.

Таблиця

Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ЕГ, поєднану з ОА, в динаміці комплексної терапії ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування (n=105)	Після лікування (n=105)	Контрольна група (n=30)
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	113,54 $\pm$ 6,28*	48,71 $\pm$ 2,49**	42,31 $\pm$ 2,12
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	105,97 $\pm$ 5,38*	42,86 $\pm$ 2,45**	39,42 $\pm$ 1,97
ІЛ-6, пг/мл	86,35 $\pm$ 4,47*	12,54 $\pm$ 1,16**	10,31 $\pm$ 0,52

Примітки: \* - достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою ( $p < 0,01$ );

\*\* - достовірність різниці показників до та після лікування ( $p < 0,01$ ).

Перевагою запропонованого способу є те, що він дозволяє чітко оцінити зменшення запального процесу, підтверджує покращення клінічного стану пацієнтів, є точним, високоінформативним завдяки використанню сертифікованих в Україні та доступних за ціною наборів реагентів виробництва ТОВ "Протеїновий контур" (РФ-СПб), дозволяє оцінити клініко-імунологічну ефективність лікування пацієнтів.

Джерела інформації:

1. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. -1404с.
2. Ковалева О. Н. Фактор некроза опухолей -  $\alpha$ . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии / О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // Имунология та алергология.-2002. - № 4. - С. 64-66.
3. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study / C Chrysoschoou, C Pitsavos, D. B. Panagiotakos [et al.] // Am. J. Hypertens.-2004. - Vol. 17, № 7. - P. 568-573.
4. Кулішов С. К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С. К. Кулішов, Є. О. Воробйов, Л. В. Соло-

матина // Укр. Мед. Часопис - 2007. - № 4 (60). - С 53-55.

5. Simvastatin reduces interleukin-1beta secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension / S. Zhao, Q. Li, L. Liu [et al.] // Clin. Chim. Acta.-2004. - Vol. 344, № 1-2. - P. 195-200.

6. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension / S. Cottone, G. Mule, E. Nardi [et al.] // Am. J. Hypertens.-2006. - Vol. 19, № 3. - P. 313-318.

7. Соломатина Л. В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л. В. Соломатина // Вісник проблем біології і медицини.-2005. - № 4. - С. 98-104.

8. Соломатина Л. В. Особливості фагоцитарної реактивності нейтрофілів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Л. В. Соломатина // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.-2005. - Т. 5, № 4 (12). - С. 42-44.

9. Ревматичні хвороби та синдроми / А. С. Сви́нцицький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова, Н. І. Хомченкова. - К.: Книга плюс, 2006.-680с.

10. Коваленко В. Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. - К.: Морион, 2003.-448с.

11. Шуба Н. М. Пути оптимизации терапии остеоартроза нестероидными противовоспалительными препаратами: в центре внимания влияние на метаболизм хряща / Н. М. Шуба // Здоров'я України.-2009. - № 17 (222). - С. 40-43.

12. Bonnet C. S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C. S. Bonnet, D. A. Walsh // Rheumatology.-2005. - Vol. 44, № 1. - P. 7-16.

13. Патент № 38056, А G 01 N33/48, Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування гіпертонічної хвороби / Самохіна Л. Н., Гольдрін Є. М.; заявник та патентовласник Самохіна Л. Н., Гольдрін Є. М. № 2000052922; заявл. 23.05.2000; опубл. 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001.-6с.

14. Патент № 84971, C2 МПК(2006) А 61В10/00 G01 N33/50, Спосіб оцінки ефективності терапевтичного лікування при остеоартрозі / Лисенко І. В.;

заявник та патентовласник Національний науковий центр "Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска АМН України" № а200703123; заявл. 23.03.2007; опубл. 10.12.2008, Бюл. № 23, 2008.-6с.

15. Патент № 12248, G01 N33/48, А 61 В5/1455 Спосіб прогнозування відновлення втрачених функцій у хворих з наслідками ішемічного інсульту / Бровченко М. С., Цимбалюк В. І.; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця № u2005 09779; заявл. 18.10.2005; опубл. 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006.-8с.

16. Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги кардіологічним хворим.

17. Наказ МОЗ України № 676 від 12.10. 2006 р. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ревматологія".

18. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева [и др.] // Український ревматологічний журнал.-2010. - № 3 (41). - С. 68-73.