

УДК 615.838.7:616.7:612.751.3

О. Ю. Верб, Е. А. Курнявкина, В. Ю. Куликов

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ В ДИНАМИКЕ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ

ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск
ГУП Санаторий "Краснозерский" НСО

На базе санатория "Краснозерский" была изучена взаимосвязь между системными перестройками эндокринной системы и метаболизмом соединительной ткани у больных остеохондрозом на различных этапах пелоидотерапии. Показано, что на фоне увеличения в крови кортизола и трийодтиронина наблюдается достоверное снижение концентрации тиреотропного гормона. В период бальнеологической реакции у больных остеохондрозом на фоне увеличения в крови содержания кортизола отмечается увеличение в моче содержания сульфатированных гликозаминогликанов и снижение уроновых кислот, что свидетельствует об активации обменных процессов в основном веществе соединительной ткани в процессе пелоидотерапии. При развитии бальнеологической реакции в крови достоверно увеличивается концентрация адренокортикотропного гормона (АКТГ); к окончанию лечения его содержание не отличалось от первоначальных величин. Содержание пролактина в крови возрастало на втором этапе лечения и оставалось на достоверно повышенных цифрах до окончания пелоидотерапии. Содержание соматотропного гормона (СТГ) изменялось недостоверно.

Ключевые слова: пелоидотерапия, соединительная ткань, остеохондроз

В последние годы существенно возросло количество тяжелых осложнений остеохондроза, проявляющихся в развитии глубоких дегенеративно-дистрофических изменений межпозвонковых дисков с формированием межпозвонковых грыж. Дегенеративно-дистрофические процессы межпозвонковых дисков являются следствием достаточно универсальных и глубоких структурно-метаболических изменений соединительной ткани, возникающих в результате ещё не достаточно хорошо изученных стромально-паренхиматозных взаимодействий, играющих ключевую роль как при развитии хронической патологии, так и процессов репарации [2].

При остеохондрозе имеют место биохимические изменения соединительной ткани, сходные с теми, которые были найдены в пролабированных дисках, что позволяет рассматривать остеохондроз как своеобразную общепатологическую модель хронического патологического процесса, локализующегося в первую очередь в системе соединительной ткани [7, 11]. Эти изменения, проявляющиеся в увеличении количества коллагена и снижении концентрации гликозаминогликанов (ГАГ) (гексозамины и гексуроновые кислоты), напоминают процессы, наблюдаемые при преждевременном старении [12]. Избыточная выработка свободных радикалов и продук-

Таблица 2

Содержание сульфатированных гликозаминогликанов и уроновых кислот в крови и моче больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии (в целом по группе) (M±m)

№ п.п.	Показатели	Кол-во	Этапы		
			1-й	2-й	3-й
1	Креатинин мочи	28	8,5±0,7	6,0±0,9	7,6±0,6
2	ГАГ S (моча), мг/мл	28	17,2±2,3	31,1±3,7*	25,8±3,0
3	ГАГ S/креатинин (моча)	28	2,45±0,4	8,11±1,6*	4,28±1,0
4	Уроновые к-ты (моча), мг/мл	28	38,37±4,7	23,80±3,5	42,79±6,3**
5	ГАГ S/уроновые к-ты (моча)	27	0,67±0,12	1,77±0,26	2,23±1,35
6	ГАГ S (кровь), мг/мл	26	19,85±0,98	12,38±1,21*	27,01±2,5**
7	Уроновые к-ты (кровь)	27	25,12±1,0	32,4±3,3	25,6±1,09
8	ГАГ S/уроновые к-ты (кровь)	26	1,36±0,29	0,49±0,06*	1,11±0,14**

Примечание. Уровни достоверности – $p < 0,05$. * – между показателями на первом и втором этапах, ** – между показателями на втором и третьем этапах.

тов перекисного окисления липидов (ПОЛ) потенцируют процессы радикальной сополимеризации, итогом которой является избыточное формирование коллагена [14]. Существенная роль в физиологии и патологии соединительной ткани, опосредуемой антиоксидантным статусом организма [4], отводится и факторам генетической природы [17], в частности нарушению механизмов посттрансляционной регуляции экспрессии гена протеогликана [15] и процессов фиброгенеза в целом.

Вышеизложенное определило поиск новых, более эффективных методов лечения этого заболевания за счет направленной регуляции структурно-метаболических свойств соединительной ткани с использованием пелоидотерапии. Последняя рассматривается не только как фактор локального воздействия, но и как фактор, влияющий на системные регуляторные процессы и саногенетические механизмы.

Методика. Для решения поставленных задач было обследовано 100 больных межпозвоночным остеохондрозом, находившихся на лечении в санатории “Краснозерский” НСО (табл. 1). Из них 77 человек составили основную группу, которым, наряду с традиционными санаторно-курортными методами лечения, проводилась пелоидотерапия. К традиционным методам лечения относились диетотерапия, массаж, лечебная физкультура, ингаляции. 23 человека составили контрольную группу, отличавшуюся тем, что им не проводилось грязелечение. По своим характеристикам группы полностью соответствовали друг другу, что подтверждено результатами клинического, лабораторного обследования, данными анализа санаторно-курортных карт.

Неврологические проявления шейного остеохондроза были диагностированы у 9,1% пациентов, поясничного – у 13%, а распространенного – у 77,9%. У всех больных при поступлении констатирован период относительной стабилизации (ремиссии). У подавляющего большинства больных имело место хронически рецидивирующее непрогредиентное течение. Длительность заболевания составляла: 1–5 лет – у 18,2%; 6–10 лет – у 40,2%; свыше 10 лет – у 41,6%. Кратность

обострений у длительно болеющих – в среднем 1–2 раза в год, чаще 2-х раз в год – наблюдалась у 5 пациентов.

Больным в условиях санатория проводилось комплексное клинико-функциональное и лабораторное обследование, включающее объективный осмотр; ЭКГ; УЗИ органов брюшной полости; электронейромиографию (ЭНМГ); общий анализ крови, мочи; специальные исследования.

Пациентам основной группы в течение 21 дня пребывания в санатории через день в утренние часы назначались грязевые аппликации (9–11 – на курс) температурой 38–41°C, длительностью 15 мин на область позвоночника и по ходу нервов пораженных конечностей. Величина грязевой нагрузки во всех случаях была одинаковой. Таким образом, отличие лечебных мероприятий в основной и контрольной группах заключалось в применении пелоидотерапии, которая использовалась лишь в лечении пациентов основной группы.

В процессе пелоидотерапии у 57 больных (74,1%) основной группы наблюдалась бальнеологическая реакция, клиническим проявлением которой были суставно-мышечный болевой и вегетативно-сосудистый синдромы. В среднем бальнеореакция наступала на 7–8-е сут (57,9%), однако у 33,3% она развивалась раньше (3-и – 4-е сутки), а у 8,8% позже (9–10-е сут). Бальнеореакция выражалась в обострении основных симптомов заболевания, ухудшении сна и т. д.

Определение содержания сульфатированных гликозаминогликанов и урановых кислот в крови и моче проводилось на базе лаборатории клинической биохимии НИИТО под руководством канд. мед. наук Т.В. Русовой по оригинальным методам [3, 6, 8, 10]; оценка содержания гидроксипролина и малонового диальдегида (МДА) проводилась на базе лаборатории клинической биофизики НЦКЭМ СО РАМН (Зав. лаб. д-р мед. наук Л.Б. Ким) в три этапа: до лечения, в процессе лечения и после лечения. Содержание промежуточных продуктов ПОЛ в сыворотке крови оценивалось по уровню МДА, определяемого по реакции с тиобарбитуровой кислотой [18]. Содержание гормонов проводилось методами радиоиммунного анализа на базе радиоизо-

Таблица 3

Содержание кортизола, иммунореактивного инсулина, Т₃, Т₄, ТТГ у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии (М±m)

Показатели	Контроль	1-й этап	2-й этап	3-й этап
Кортизол, нм/л	544,0±31,9	581,9±88,6	533,8±83,0	664,7±87,2*
ИРИ, Мкед/мл	12,8±1,44	12,5±0,71	10,6±0,68	9,7±0,75*
Т ₃ , нм/л	2,18±0,07	2,03±0,09	2,33±0,08	2,45±0,07*
Т ₄ , нм/л	109,3±10,3	110,8±7,5	103,5±9,4	103,3±6,6
ТТГ, мЕ/мл	2,37±0,13	1,04±0,2	0,39±0,059*	0,52±0,16

Примечание. * – достоверные данные (p < 0,05) по отношению к первому этапу.

топной лаборатории ЦНИЛ НГМА (Зав. лаб. канд. мед. наук. А.Г. Таранов)

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась по общепринятым методикам, пакетом прикладных компьютерных программ "Statistica 6.0 for Win, 98".

При анализе результатов определялось среднее арифметическое (M), ошибка средней (m); проводилась оценка значимости различий двух средних арифметических по t -критерию Стьюдента; высчитывался коэффициент линейной корреляции и его достоверность. Различия сравниваемых показателей принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты. Для оценки эффективности пелоидотерапии была разработана специальная анкета с перечнем вопросов, позволяющих оценить эффективность терапевтических мероприятий по субъективному и объективному состоянию пациентов [5]. Полученные данные, представленные в баллах, показали, что до лечения (на основании балльной оценки) не выявлялось достоверных отличий в выраженности основных клинических симптомов между контрольной и опытной группами больных остеохондрозом. Так, интегральный показатель субъективного состояния до лечения в основной группе составил $25,7 \pm 0,74$; в контрольной – $25,3 \pm 0,84$ ($p > 0,05$).

К концу лечения в основной группе интегральный показатель субъективного состояния достоверно снизился ($18,59 \pm 0,49$), тогда как в контрольной группе его снижение было недостоверным ($21,8 \pm 0,84$), при $p < 0,05$.

При оценке объективных клинических симптомов (в баллах) у больных остеохондрозом в основной и контрольной группах до и после лечения было показано, что у больных, леченых с использованием пелоидов, интегральный показатель выраженности объективной клинической симптоматики достоверно снизился к концу терапии (до лечения он был равен $9,92 \pm 0,21$, после лечения – $7,09 \pm 0,13$; $p < 0,05$), тогда как в контрольной группе его изменения были недостоверны ($8,39 \pm 0,3$ – до лечения и $7,35 \pm 0,27$ – после лечения; $p > 0,05$).

Следует подчеркнуть, что эффективность пелоидотерапии проявлялась не только в уменьшении симптомов локального характера, отражающего снижение активности патологического процесса, но и в существенном улучшении общего состояния пациентов. У подавляющего большинства из них уменьшилась слабость, улучшился сон, возросла физическая активность, уменьшились головные боли.

Таким образом, при оценке субъективного и объективного состояния больных остеохондрозом с использованием специально разработанных методических подходов было показано, что

при применении пелоидов отмечалось достоверное улучшение как субъективного состояния пациентов, так и уменьшение выраженности основных клинических симптомов заболевания.

Проведенные исследования показали, что в процессе пелоидотерапии больных остеохондрозом в объединенной группе отмечаются характерные изменения в содержании сульфатированных гликозаминогликанов и уроновых кислот как в крови, так и в моче (табл. 2).

Достоверно увеличилась экскреция сульфатированных ГАГов (ГАГ S) на втором этапе обследования, т. е. во время развития бальнеологической реакции. В отличие от изменения сульфатированных ГАГов мочи, в крови их содержание достоверно снизилось на втором этапе обследования и достоверно возросло к окончанию пелоидотерапии. Аналогичная зависимость прослеживается и по содержанию уроновых кислот в моче и крови. Действительно, если на втором этапе пелоидотерапии их содержание в моче достоверно снижается, то в крови отмечается обратная зависимость. Показателем и баланс между содержанием сульфатированных ГАГов и уроновых кислот в крови. Так, если в процессе пелоидотерапии он сдвигается явно в сторону преобладания уроновых кислот, то к окончанию пелоидотерапии коэффициент – сульфатированные ГАГ/уроновые кислоты – приобретает положительное значение, отражая, по нашему мнению, начало реакции восстановления и активацию биосинтетических процессов в соединительной ткани.

Поскольку главными структурными белками соединительной ткани, включая сосудистую стенку артерий и перикапиллярных структур, являются коллаген и эластин, представляется важной оценка их метаболизма в условиях пелоидотерапии, которая проводилась по оценке содержания гидроксипролина в моче.

Для анализа были привлечены пациенты, обследованные как до, так и после пелоидотерапии, причем если в целом по группе содержание гидроксипролина было недостоверным, то при выделении маргинальных групп выявлялись типичные варианты реагирования. Так, если при высоком начальном уровне МДА в крови его концентрация после пелоидотерапии достоверно снизилась, то при низком начальном уровне содержания МДА в моче после пелоидотерапии наблюдался достоверный рост концентрации. Аналогичная закономерность была выявлена и по изменению концентрации гидроксипролина.

Учитывая важную роль в реализации адаптивных реакций, регуляции гуморального иммунитета, метаболизме соединительной ткани, кортизола, инсулина и гормонов щитовидной железы, мы изучили их содержание в процессе пелоидотерапии.

Полученные данные, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что в процессе пеллоидотерапии у больных остеохондрозом на фоне достоверного увеличения в крови содержания T_3 отмечается снижение концентрации ТТГ. Этот эффект сопровождается также повышением содержания в крови кортизола и снижением концентрации инсулина. Динамика содержания инсулина закономерно отражает изменение концентрации кортизола, являющегося, как известно, контринсулярным гормоном. Характер взаимоотношений между кортизолом и инсулином носит реципрокный характер. Так, если на втором этапе пеллоидотерапии отмечается увеличение кортизола, то к окончанию пеллоидотерапии на фоне увеличения содержания инсулина концентрация кортизола достоверно снижается (табл. 3).

Наблюдаемые перестройки носят несомненно адаптивный характер и, по-видимому, являются следствием влияния биологически активных соединений пеллоидов на биосинтетические процессы в железах внутренней секреции, а наиболее наглядный эффект торможения содержания ТТГ к середине пеллоидотерапии реализуется по механизму обратной связи. Важно заметить, что снижение содержания ТТГ в крови у больных остеохондрозом проявляется уже в самом начале пеллоидотерапии, очевидно, в результате либо первоначального увеличения концентрации T_3 , либо специфического влияния кортизола. Примечательно, что повышение содержания кортизола носит фазовый характер, который, по-видимому, отражает развитие в середине лечения бальнеологической реакции как необходимой фазы индукции реакции восстановления. Эта реакция восстановления характеризуется определенной специфической структурой межсистемных и межгормональных взаимоотношений, которые наиболее наглядно проявляются в рамках гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, с одной стороны, и гипоталамо-надпочечниковой, с другой. Реципрокные взаимоотношения между этими системами хорошо известны. Они прослеживаются в условиях стресса, вызывающего мобилизацию эндогенного АКТГ и кортикостероидов, а также при введении экзогенных гормонов. Кортикостероиды тормозят секрецию ТТГ, действуя на гипоталамические центры, и понижают включение радиоактивного йода в щитовидную железу. И, наоборот, при повышенной функции щитовидной железы активность коры надпочечников относительно снижена. Следовательно, наличие прямой корреляции между увеличением в крови кортизола и трийодтиронином не может быть проявлением классической стресс-реакции, при которой торможение синтеза ТТГ, осуществляемое кортизо-

лом, должно сопровождаться снижением концентрации трийодтиронином.

С целью оценки роли центральных механизмов эндокринной регуляции при пеллоидотерапии нами определялась также концентрация АКТГ, СТГ и пролактина. Исследования показали, что во время лечения (период бальнеологической реакции) в крови достоверно увеличивается концентрация АКТГ. Так, если до пеллоидотерапии его содержание было равно $1,775 \pm 0,228$ пг/мл (в процессе пеллоидотерапии оно увеличилось до $3,616 \pm 0,390$ (при $p < 0,04$)), то к окончанию лечения содержание АКТГ практически не отличалось от первоначальных величин ($1,940 \pm 0,390$). Это снижение концентрации АКТГ к окончанию лечения было достоверным по отношению к периоду бальнеореакции ($p < 0,03$) и недостоверно – к начальной точке.

Изменение содержания пролактина носило иной характер – его содержание в крови возрастало на втором этапе лечения и оставалось на достоверно повышенных цифрах до окончания пеллоидотерапии. Так, если его концентрация до лечения равнялась 270 мМЕ/л, то к третьему этапу обследования она увеличилась до 412 мМЕ/л при $p < 0,05$. Содержание СТГ изменялось недостоверно.

Проведенный корреляционный анализ полученных данных показал наличие зависимости между исследуемыми показателями, структура которых не является стабильной, а определяется временем обследования пациентов. Анализируя выявленные коэффициенты корреляции, следует, во-первых, отметить, что количество достоверных корреляций между исследуемыми показателями существенно возросло в середине пеллоидотерапии, т. е. в период бальнеореакции.

Так, оценивая коэффициенты корреляции возраста больных с изученными показателями, следует обратить внимание на тот факт, что до пеллоидотерапии выявляются достоверные отрицательные корреляции между возрастом и содержанием в моче креатинина и уоновых кислот. В процессе пеллоидотерапии формируются положительные корреляции между возрастом и ТТГ ($r = 0,59$), возрастом и содержанием сульфатированных ГАГ в моче ($r = 0,62$).

Первая зависимость, которая сохраняется и после окончания пеллоидотерапии, отражает фундаментальный характер регуляции функции щитовидной железы в онтогенезе, когда снижение продукции трийодтиронином компенсируется увеличением ТТГ. Эта известная закономерность является лишь частным вариантом более общего принципа по соотношению центральных и периферических звеньев эндокринно-метаболических механизмов регуляции основного обмена и активности биосинтетических процессов в целом. Показательным является формиро-

вание отрицательной корреляции между возрастом и содержанием сульфатированных ГАГ мочи после окончания пелоидотерапии ($r=-0,64$).

Если в процессе пелоидотерапии в условиях максимальной концентрации кортизола положительная корреляция между возрастом и сульфатированными ГАГами мочи отражает онтогенетические особенности катаболической реакции, то отрицательная корреляция после окончания терапии свидетельствует о том, что с возрастом замедляются биосинтетические процессы в соединительной ткани. Подтверждением этому служит и наличие достоверных отрицательных корреляций между возрастом и коэффициентами – сульфатированные ГАГ/креатинин и сульфатированные ГАГ/уроновые кислоты. Показательной является структура корреляций между содержанием креатинина и балансом между выделением сульфатированных ГАГ и уроновых кислот с мочой. Эти взаимоотношения особенно важны, поскольку содержание креатинина в моче является важным показателем выраженности катаболических процессов, которые можно оценить не только по абсолютному выделению креатинина с мочой, но и по характеру корреляционных отношений между сульфатированными ГАГами и уроновыми кислотами.

Важным элементом такой реакции является достоверное повышение к окончанию лечения содержания пролактина, механизмы действия которого на систему соединительной ткани во многом напоминают, но не подменяют, таковые известные для СТГ. По-видимому, наиболее чувствительными к пелоидотерапии являются хронические процессы, сопровождающиеся нарушением коллагеносинтетической и коллагенорезорбтивной функций соединительной ткани с вовлечением в эти процессы клеточных и генных механизмов [16].

Не вызывает сомнения тот факт, что лечебные свойства пелоидов определяются не столько локальными эффектами, сколько системными процессами, обусловленными влиянием составляющих основу пелоидов биологически активных веществ на регуляторные и гомеостатические системы организма. Локальные эффекты пелоидотерапии, обусловленные их рефлекторным влиянием за счет действия в первую очередь температурного фактора, несомненно имеют место, хотя в ряде как отечественных, так и зарубежных исследований обращается внимание на то, что лечебные эффекты низкотемпературных пелоидов существенно не отличаются от клинической эффективности высокотемпературных пелоидов [13].

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в процессе пелоидоте-

рапии определенная структура эндокринно-метаболических отношений [4] “запускает” комплекс ката- и анаболических реакций, имеющих саногенетическое значение. Можно выделить несколько узловых механизмов, которые могут объяснить выявленные нами эффекты. С одной стороны, это, конечно, влияние кортизола, катаболическое влияние которого на структуру соединительной ткани связывают с активацией ферментов катаболизма коллагена [7]. С другой – это системные перестройки антиоксидантного статуса организма, выступающего в качестве модулятора гормональной и иммунной систем [1]. Так, оценивая противовоспалительное действие пелоидов, ряд авторов [9] обращает внимание на то, что в процессе пелоидотерапии в сыворотке крови изменяется содержание ряда цитокинов, участвующих в регуляции метаболизма хрящевой ткани и играющих важную роль в патогенезе остеоартритов. Наблюдается снижение IL-1 и TNF-alpha, вовлекаемых в воспаление и деструкцию хрящевой ткани, и увеличение IGF-1, обладающего протективными свойствами. Кроме того, эти же авторы показали снижение в сыворотке крови в процессе пелоидотерапии концентрации PGE(2) и LTB4, которые коррелировали между собой.

Заключение. Одним из основополагающих положений в обосновании терапевтической эффективности пелоидотерапии является понимание тех механизмов, которые стимулируют наступление бальнеологической реакции, имеющей системный и фазовый характер и потенцирующей последующее наступление реакции восстановления, имеющей саногенный характер. Наиболее чувствительными к пелоидотерапии являются хронические процессы, сопровождающиеся нарушением коллагеносинтетической и коллагенорезорбтивной функций соединительной ткани с вовлечением клеточных и эндокринно-метаболических систем регуляции.

PECULIARITIES OF REACTION OF CONNECTIVE TISSUE IN PATIENTS WITH OSTEOCHONDROSIS AT PELOTHERAPY

O.Yu. Verba, E.A. Kurnyavkina, V.Yu. Kulikov

The correlation between the systemic endocrine changes and metabolism of connective tissue in patients with osteochondrosis at the different stages of pelotherapy has been studied. It has been shown that on the background of an increased blood cortisol and triiodothyronine there is a significant decreased thyrotropin concentration. The increase of sulfated glycosaminoglycans and decrease of uronic acids in urine of the patients at the increased blood cortisol are observed during a balneological reaction. It points to metabolism activation in a principal substance of connective tissue at pelotherapy. At development of the balneological reaction concentration of adrenocorticotrophic hormone in blood increases significantly. Towards termination of treatment its content doesn't differ

from the initial values. Blood prolactin content increases at the second stage of treatment and remains the increased up to ending of pelotherapy. Somatotropin content isn't significantly changed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Верба О.Ю.* Особенности эндокринно-метаболической регуляции у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии: Автореф. дис ... канд. мед. наук, Новосибирск, 2001. 106 с.
2. *Казначеев В.П., Непомнящих Г.И.* Мысли о проблемах общей патологии на рубеже XXI века. Новосибирск, 2000. 46 с.
3. *Карякина Е.А., Косыгин Д.В.* Определение глюкозаминогликанов сыворотки крови // Лабораторное дело. 1982. № 10. С. 15–16.
4. *Куликов В.Ю.* Адаптогенные и лечебные свойства пелоидов. Новосибирск, 2001. 219 с.
5. *Курнявкина Е.А.* Саногенетические механизмы пелоидотерапии при остеохондрозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999.
6. *Пауль Г.А., Русова Т.В.* Количественное определение сульфатированных гликозаминогликанов мочи // Клиническая лабораторная диагностика. 1995. № 2. С. 13–14.
7. *Слуцкий Л.И.* Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л., 1969. 375 с.
8. *Bartold P.M., Page R.C.* A microdetermination method for assaying glycosaminoglycans and proteoglycans // Analytical Biochemistry. 1985. Vol. 150. P. 320–324.
9. *Belometti S., Galzigna L.* Serum level of prostaglandin and a leukotriene after thermal mud pack therapy // J. Invest Med., 1998. Vol. 46. №. 4. P. 1081.
10. *Bitter T., Muir H.M.* A modified uronic acid carbazole reaction // Ann. Biochem. 1962. Vol. 4. P. 330–334.
11. *Davis W.M.* The role of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of arthritis // Drug Topic. 1998. April(suppl.). P. 3–13.
12. *de Camara C.C., Dowless G.V.* Glucosamine sulfate for osteoarthritis // Ann. Pharmacol. 1998. Vol. 32. P. 557–569.
13. *Grigor'eva V.D., Mamiliaeva D.R.* The use of low-temperature peloids in treating patients with rheumatoid arthritis (II) // Vopr-Kurortol-Fizioter-Lech-Fiz-Kult. 1995. Jan-Feb (1). P. 20–23.
14. *Harman D., Eddy D.E., Noffsinger J.* Free radical theory of aging: inhibition of amyloidosis in mice by antioxidants; possible mechanism // J. Am. Geriatr. Soc. 1996. Vol. 24. P. 203–210.
15. *Isso R., Danielson K.G.* Transcriptional and posttranscriptional regulation of proteoglycan gene expression // Prog. Nucleic Acid Mol. Biol. 1999. Vol. 62. P. 19–53.
16. *Parola M., Pinzani M., Casini A. et al.* Stimulation of lipid peroxidation or 4-hydroxynonenal treatment increases procollagen alpha 1 (I) gene expression in human liver fat-storing cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. Vol. 194. P. 1044–1050.
17. *Schwartz N.B.* Biosynthesis and regulation of expression of proteoglycans // Frontiers in Bioscience. 2000. 5, July 1. P. 649–655.
18. *Staucliff R.S., Williams M.A., Utsumi K., Packer L.* Essential fatty acid deficiency and mitochondrial function // Arch. Biochem. Biophys. 1969. Vol. 131. P. 629–642.