



ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР НЕКЛЕТОЧНЫХ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОХРОНОЗЕ

С.Н. Шатохина¹, В.В. Зар¹, М.В. Зар¹, В.Н. Шабалин²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научное исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва

Цель исследования: с помощью специальных методов дегидратации выявить особенности структурной организации твердой фазы биологических жидкостей пациента с редким генетическим заболеванием — охронозом. В качестве материала для исследования были взяты три биологические жидкости: моча, сыворотка крови и синовиальная жидкость. Для перевода биологических жидкостей в твердую фазу использованы методы клиновидной и краевой дегидратации (технология «Литос-Система»). Структуру твердой фазы биологических жидкостей изучали с помощью микроскопии в белом и поляризованном свете, а также в темном поле. Установлено, что в структурах твердой фазы биологических жидкостей находят отражение основные клинические признаки охроноза, а также есть информация о сопутствующих патологических процессах. Специфические структуры твердой фазы больных охронозом могут быть использованы в качестве диагностических маркеров данного заболевания.

Ключевые слова: охроноз; артроз; твердофазные структуры биологических жидкостей; клиновидная и краевая дегидратация.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: не заявлен.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шатохина С.Н., Зар В.В., Зар М.В., Шабалин В.Н. Особенности структур неклочных тканей организма человека при охронозе // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2020;27(4):46-52. doi: <https://doi.org/10.17816/vto46934>

STRUCTURAL FEATURES OF NON-CELLULAR TISSUES OF THE HUMAN BODY DURING OCHRONOSIS

S.N. Shatokhina¹, V.V. Zar¹, M.V. Zar¹, V.N. Shabalin²

¹ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

With the help of special methods of dehydration, the features of the structural organization of the solid phase of biological fluids of a patient with a rare genetic disease — ochronosis were revealed. Three biological fluids were taken as material for the study: urine, blood serum, and synovial fluid. For the transfer of biological fluids into a solid phase, the methods of cuneiform and marginal dehydration (technology “Litos-System”) were used. The structure of the solid phase of biological fluids was studied using stereomicroscopy in white and polarized light, as well as in a dark field. It was found that the structures of the solid phase of biological fluids reflect the main clinical signs of ochronosis, and also contains information about concomitant pathological processes. Specific structures of the solid phase of patients with ochronosis can be used as diagnostic markers of this disease.

Key words: ochronosis; arthrosis; solid-phase structures of biological fluids; wedge-shaped and marginal dehydration.

Conflict of interest: n/a.

Financing source: n/a.

TO CITE THIS ARTICLE: Shatokhina SN, Zar VV, Zar MV, Shabalin VN. Structural features of non-cellular tissues of the human body during ochronosis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(4):46-52. doi: <https://doi.org/10.17816/vto46934>

Молекулярные структуры неклочных тканей — биологических жидкостей — несут в себе наиболее полную интегральную информацию о состоянии отдельных органов и организма в целом [1]. С помощью диагностической технологии «Литос-Система» (разрешение ФС № 2009/155 от 15 июня 2009 г.) были установлены особенности системной и локальной организации различных видов био-

логических жидкостей человека в норме и при ряде патологических состояний. В том числе была изучена системная организация синовиальной жидкости у здоровых людей и больных гонартрозом на различных стадиях заболевания [2], выявлены маркерные структуры синовиита инфекционного и реактивного генеза [3], описана реакция иммунологического отторжения на сплавы металлов эндопротеза [4].

В данной работе объектом исследования был пациент Х., 59 лет, с диагнозом: двусторонний медиальный гонартроз с преимущественным поражением справа. Во время эндопротезирования правого коленного сустава установлено, что хрящевая ткань бедренной и большеберцовой костей, а также обоих менисков были окрашены в черный цвет. Данный факт заставил провести более детальное обследование пациента, при котором было отмечено серо-голубое прокрашивание ушных раковин и темно-коричневая пигментация склер. Учитывая полученные данные, было высказано предположение о сопутствующем диагнозе — охроноз. Для уточнения диагноза биологические жидкости (моча, кровь и синовиальная жидкость) пациента были направлены в лабораторию для проведения морфологических исследований по технологии «Литос-Система».

Цель исследования: выявить особенности структур твердой фазы биологических жидкостей больного гонартрозом и охронозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Материалами для исследования стали моча, сыворотка крови и синовиальная жидкость больного гонартрозом и охронозом. Исследовали утреннюю порцию мочи (через час после отсаивания моча приобретала насыщенный желто-серый цвет). Общий анализ мочи не показал отклонений от референтных значений. Кровь из вены забирали без стабилизатора, натошак. После свертывания кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, сыворотку переносили в отдельную пробирку. Взятие синовиальной жидкости осуществлялось под артроскопическим контролем в газовой среде (CO_2 , 60 мм H_2O) — получено около 110 мкл жидкости.

Исследование структур биологических жидкостей проводили методами клиновидной и краевой дегидратации (технология «Литос-Система»).

Техника постановки метода клиновидной дегидратации. Биологические жидкости наносили в окна тест-карт в объеме 20 мкл в виде капель. Нативную мочу и мочу в смеси с белковым Литос-реагентом (соотношение 4:1 соответственно) наносили на пластиковую поверхность окошек тест-карты ТК1, а сыворотку крови и синовиальную жидкость — в круглые окна тест-карты ТК4 диагностического набора Литос-Система (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/02488 от 29 апреля 2008 г.). Дегидратация капель происходила в стандартных условиях (температура 20–25 °С, относительная влажность 55–60 % при неподвижности окружающего воздуха). Через 18–24 ч капли биологических жидкостей трансформировались в твердофазные структуры — фации (от лат. *facies* — лицо, образ). Для оценки общего состояния организма исследовали сыворотку свежеснятой крови (исходная фация) и через сутки ее хранения в пробирке при температуре +8 °С (суточная фация). Исследование структуры фаций биологических жидкостей прово-

дили с помощью стереомикроскопа MZ12 (фирма Leica) в белом и поляризованном свете, а также в частично-темном поле при увеличении в интервале от $\times 10$ до $\times 80$.

Техника постановки метода краевой дегидратации. Сыворотку крови и синовиальную жидкость наносили по 20 мкл в квадратные окна тест-карты ТК4 и накрывали покровными стеклами. Для каждой биологической жидкости готовили по три такие аналитические ячейки. Дегидратация проходила в стандартных условиях (см. выше) в течение 5 сут. Выявление маркерных структур твердой фазы биологических жидкостей (изоморфонов и анизоморфонов) проводили путем микроскопии в белом, частично в темном поле и при поляризованном свете (микроскоп DM2500 Leica) при увеличениях в интервале от $\times 100$ до $\times 800$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Метод клиновидной дегидратации. При микроскопии в белом свете фация нативной мочи пациента Х. имела серый цвет с просветлением по центру. Структура фации была представлена кристаллами солей различной формы, расположенными по всей площади фации (рис. 1, а). В поляризованном свете в центральной зоне фации находились компактные изотропные кристаллы, а в краевой зоне — анизотропные кристаллы вытянутой формы (рис. 1, б). Для сравнения на рис. 1, с представлена фация нативной мочи здорового пациента, которая значительно отличается по цвету и форме кристаллов солей. Центральная зона фации более насыщена кристаллами солей по сравнению с периферией.

В фациях мочи с Литос-реагентом (рис. 1, d, e) в промежуточной зоне определялись каскады темных штриховых трещин, отходящие от аркадных трещин краевой белковой зоны. Такие каскады характеризуют гипоксически-ишемическое состояние почечной ткани в результате усиленной функциональной нагрузки. Некоторые концы штриховых трещин заканчивались угловым изгибом, что указывает на носительство пациентом уреаплазмы. Все кристаллы солей были изотропными, но делились на крупные светлые (занимали центр фации) и мелкозернистые серые (прилегли к промежуточной зоне фации). В отдельных участках краевой белковой зоны определялись небольшие единичные скопления мелких структур черного цвета, что свидетельствовало о патологической кристаллизации солей в белковой среде (маркер низкой степени активности процесса камнеобразования в почках). Для сравнения представлена фация мочи с Литос-реагентом здорового человека: фация имеет чистую краевую (белковую) зону с единичными короткими аркадными трещинами и равномерно насыщенную кристаллами солей центральную область (рис. 1, f).

Фации сыворотки крови представлены на рис. 2. Обе фации (исходная и суточная) пациента Х. (рис. 2, а, б) отличались от нормы (рис. 2, с, d) дисгармоничным структуропостроением, трещины не

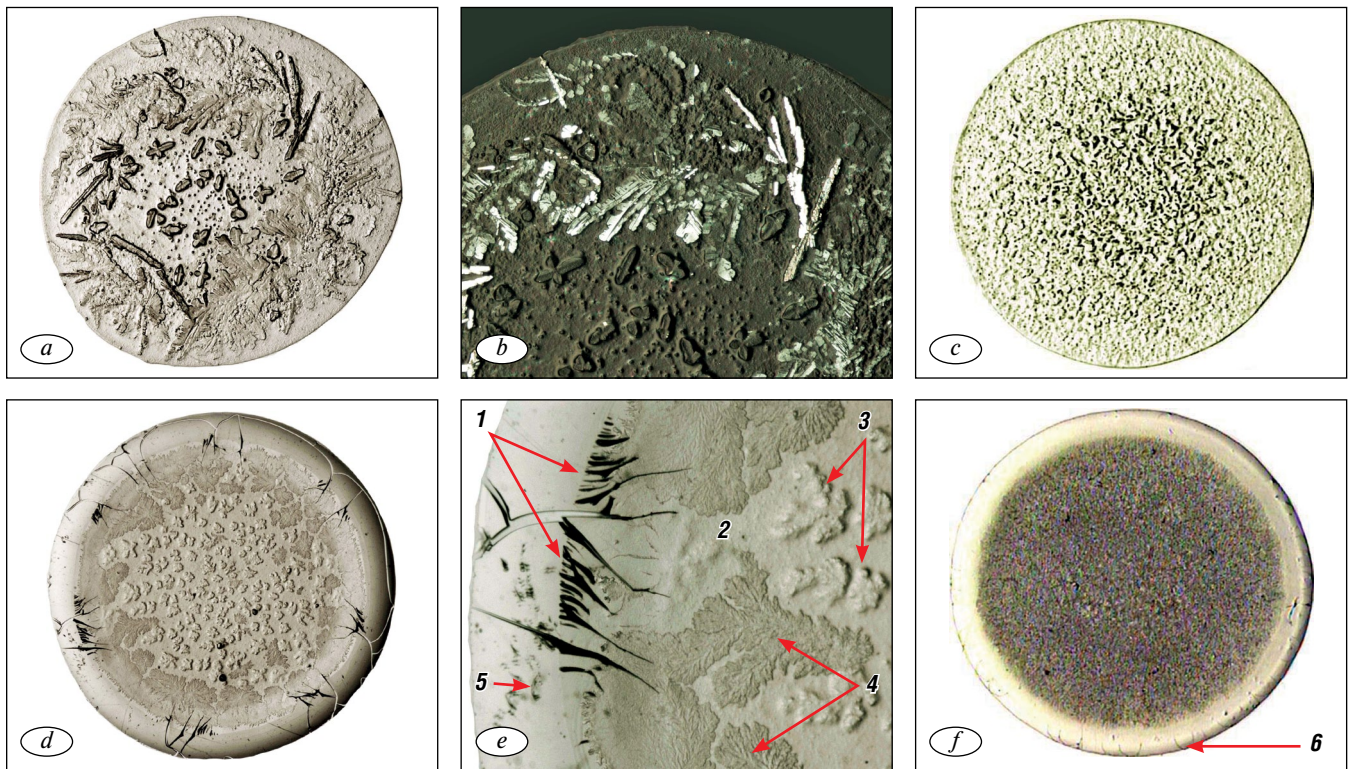


Рис. 1. Фации мочи и их фрагменты пациента X.: *a, b* — нативной мочи; *d, e* — мочи с Литос-реагентом. Стрелки: 1 — каскады штриховых трещин; 2 — угловой изгиб трещины (маркер уреаплазмы); 3 — светлые кристаллы; 4 — серые кристаллы; 5 — скопления мелких структур черного цвета; 6 — короткие аркадные трещины; *a, c, d, e, f* — микроскопия в белом свете. Фации мочи здорового человека: *c* — нативной; *f* — с Литос-реагентом; *a, c, d, f* — увел. $\times 12$; *b* — увел. $\times 40$ (микроскопия в поляризованном свете); *e* — увел. $\times 80$

Fig 1. Facies of urine and their fragments of patient X.: *a, b* — native urine; *d, e* — urine with Lithos reagent. Arrows: 1 — cascades of dashed cracks; 2 — angular bending of a crack (ureaplasma marker); 3 — light crystals; 4 — gray crystals; 5 — clusters of small black structures; 6 — short arcade cracks; *a, c, d, e, f* — microscopy in white light. The facies of a healthy person's urine: *c* — native; *e* — with Lithos reagent; *a, c, d, f* — $\times 12$; *b* — $\times 40$ (microscopy in polarized light); *d* — $\times 80$

имели радиальной направленности. Большую часть центральной зоны исходной фации пациента X. занимают поля мелкозернистых структур светлого-серого цвета. Суточная фация представлена в частично темном поле, ее структура имеет признаки хронической эндогенной интоксикации: частичное раздвоение фации и токсические бляшки.

Фации синовиальной жидкости больного X. (рис. 3, *a*) значительно отличались от фаций пациентов с гонартрозом (*b*) и здоровых людей (*c*).

Фация синовиальной жидкости пациента X. имеет интенсивно серый цвет с просветлениями, в то время как фации пациентов без патологии суставов и с гонартрозом имеют желтоватый цвет. В то же

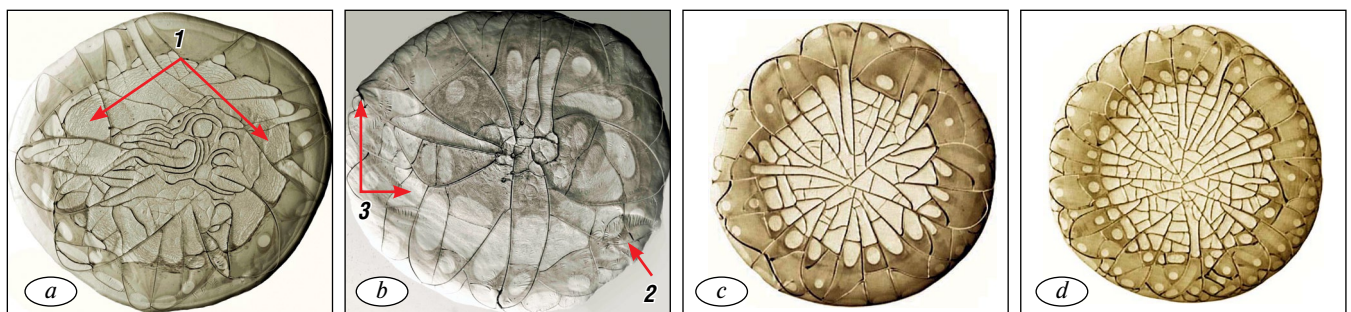


Рис. 2. Фации сыворотки крови пациента X.: *a* — исходная с полями мелкозернистых структур серого цвета; *b* — суточная (микроскопия в частично темном поле). Стрелки: 1 — поля зернистых структур серого цвета; 2 — граница частичного раздвоения фации; 3 — токсические бляшки. Фации сыворотки крови здорового человека — гармоничное строение (*c* — исходная; *d* — суточная). Микроскопия в белом свете. Увел. $\times 15$

Fig. 2. Blood serum facies of patient X.: *a* — initial with fields of fine-grained gray structures; *b* — in a day (microscopy in a partially dark field). Arrows: 1 — fields of gray granular structures; 2 — boundary of partial facies bifurcation; 3 — toxic plaques. The facies of the blood serum of a healthy person are harmonious structure (*c* — initial; *d* — in a day). White light microscopy. $\times 15$

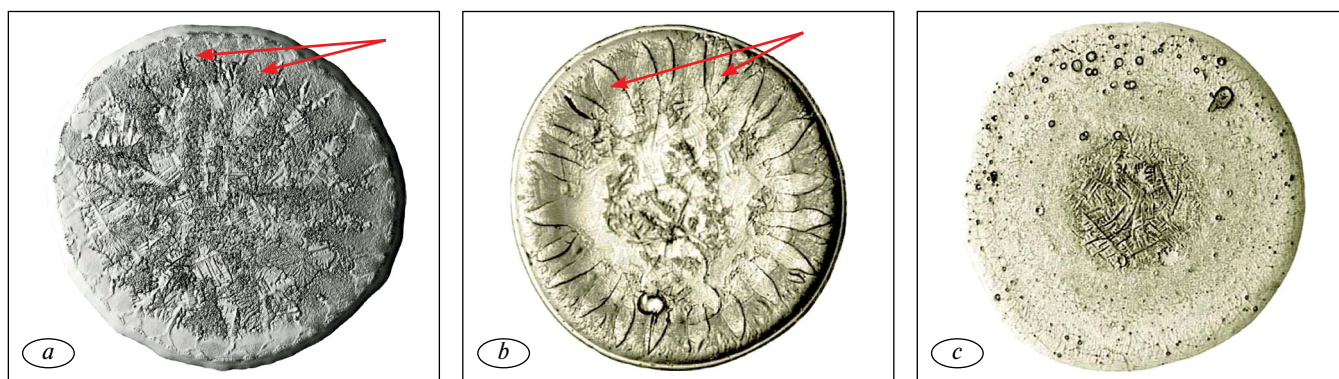


Рис. 3. Фации синовиальной жидкости пациентов: *a* — с охронозом и гонартрозом; *b* — с гонартрозом, *c* — без патологии суставов. Стрелками показаны веретеновидные образования — маркеры гонартроза. Микроскопия в белом свете. Увел. $\times 15$

Fig. 3. The facies of the synovial fluid of patients: *a* — with ochronosis and gonarthrosis; *b* — with gonarthrosis, *c* — without joint pathology. Arrows show spindle-shaped formations — markers of gonarthrosis. White light microscopy. $\times 15$

время, фация синовиальной жидкости пациента с охронозом имеет структурное сходство с фацией пациента с гонартрозом: по всей окружности промежуточной зоны расположены веретеновидные образования (рис. 3, *a* и *b*) — маркеры дегенеративно-дистрофического процесса — артроза [2].

Особенность структуры фации синовиальной жидкости пациента с охронозом состояла и в том, что ее краевая (органическая) зона была значительно шире по сравнению с таковой у пациента без охроноза и фрагментарно простиралась в промежуточную зону, что указывало на значительное накопление органических масс в синовиальной жидкости.

Веретеновидные образования в фации больного охронозом были импрегнированы мелкозернистыми массами светло-серого цвета (рис. 4, *a*). У пациента без охроноза веретеновидные образования не имели такой импрегнации (рис. 4, *b*).

Метод краевой дегидратации. В аналитических ячейках сыворотки крови состав анизотропных

структур (анизоморфонов), был представлен широким спектром. На рис. 5, *a* показан типичный анизоморфон сыворотки крови здорового человека — сферолит. Подобные сферолиты у пациента с охронозом отсутствовали. Анизоморфон, представленный на рис. 5, *b*, описан нами ранее у больных остеохондрозом шейно-грудного отдела позвоночника в сочетании с хронической ишемией головного мозга [5]. Этот сферолит как бы разломан на фрагменты. Мелкие темные точки на его поверхности — признак ишемии головного мозга. Анизоморфоны, которые представлены на рис. 5, *c–f*, мы не наблюдали ранее ни при каких патологических состояниях. Так, в сферолите (рис. 5, *c*) видно крупное включение черного цвета в центре и хаотично разбросанные черные пятна.

На рис. 5, *d* концевой фрагмент дендрита содержит яркие цветные вставки, расчерченные в виде мелкой сеточки. Подобный фрагмент представлен и на рис. 5, *e*, при этом вся масса анизоморфона насыщена множественными точечными вкрапле-

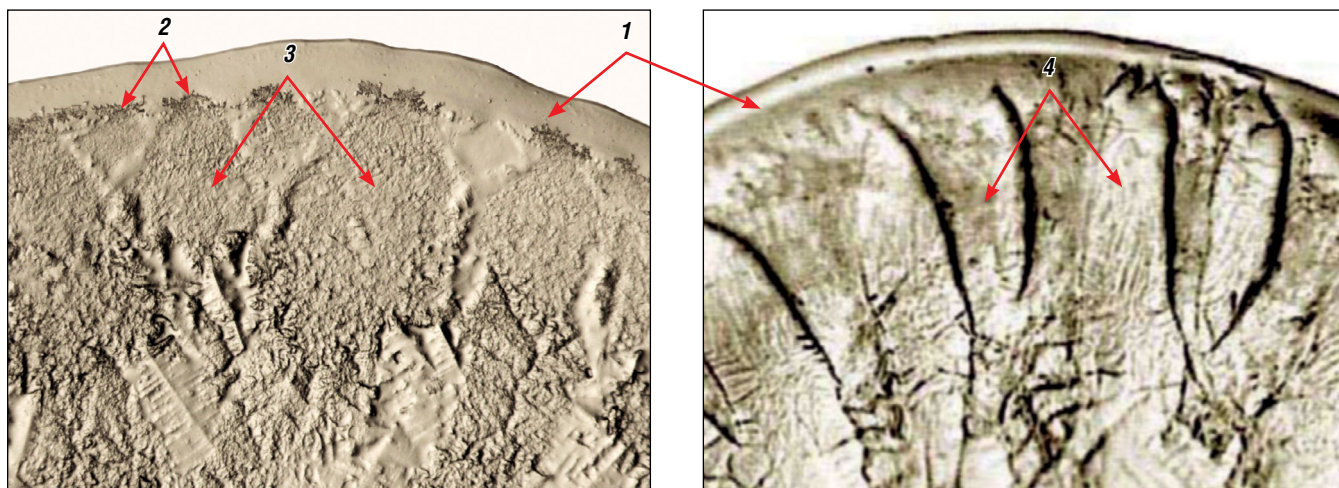


Рис. 4. Фрагменты фаций синовиальной жидкости пациентов с гонартрозом: *a* — в сочетании с охронозом; *b* — без охроноза. Стрелки: 1 — краевые зоны органической субстанции; 2 — отложения темно-серых зернистых масс; 3 — веретеновидные образования с наложением мелкозернистых масс светло-серого цвета; 4 — веретеновидные образования. Увел. $\times 80$

Fig. 4. Fragments of facies of synovial fluid of patients with gonarthrosis: *a* — in combination with ochronosis; *b* — without ochronosis. Arrows: 1 — marginal zones of organic substance; 2 — deposits of dark gray granular masses; 3 — fusiform formations with superimposed fine-grained masses of light gray color; 4 — fusiform formations. $\times 80$

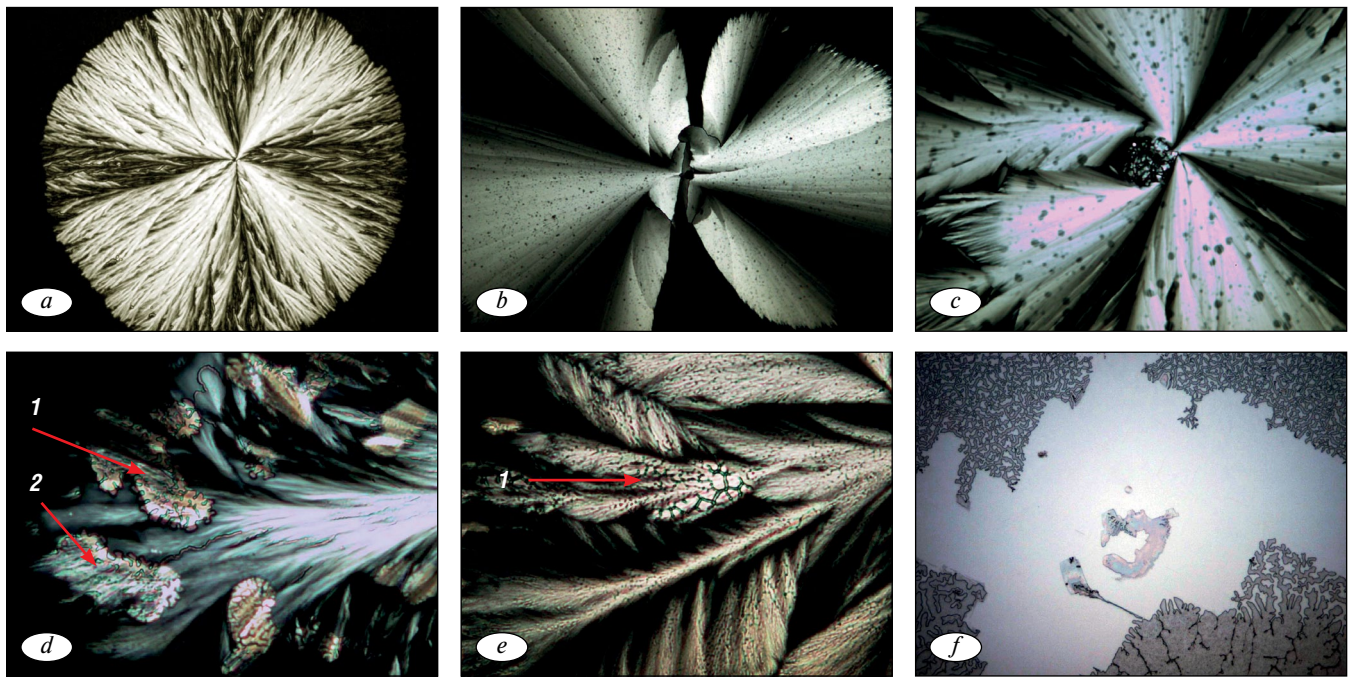


Рис. 5. Анизоморфоны сыворотки крови: *a* — здорового человека, $\times 100$; *b–e* — пациента с охронозом: *b, c* — увел. $\times 400$; *d, e* — увел. $\times 800$. Стрелка 1 — сетчатые структуры. Пластинчатый изоморфон сыворотки крови: *f* — пациента с охронозом, увел. $\times 200$. Стрелка 2 — отложения масс серого цвета; *a–e* — микроскопия в поляризованном свете; *f* — в частично-темном поле

Fig. 5. Anisomorphones of blood serum: *a* — healthy person, $\times 100$; *b–e* — patient with ochronosis: *b, c* — $\times 400$; *d, e* — $\times 800$. Arrow 1 — mesh structures. Serum plate isomorphone: *f* — patient with ochronosis, $\times 200$. Arrow 2 — gray mass deposits; *a–e* microscopy in polarized light; *f* — in a partially dark field

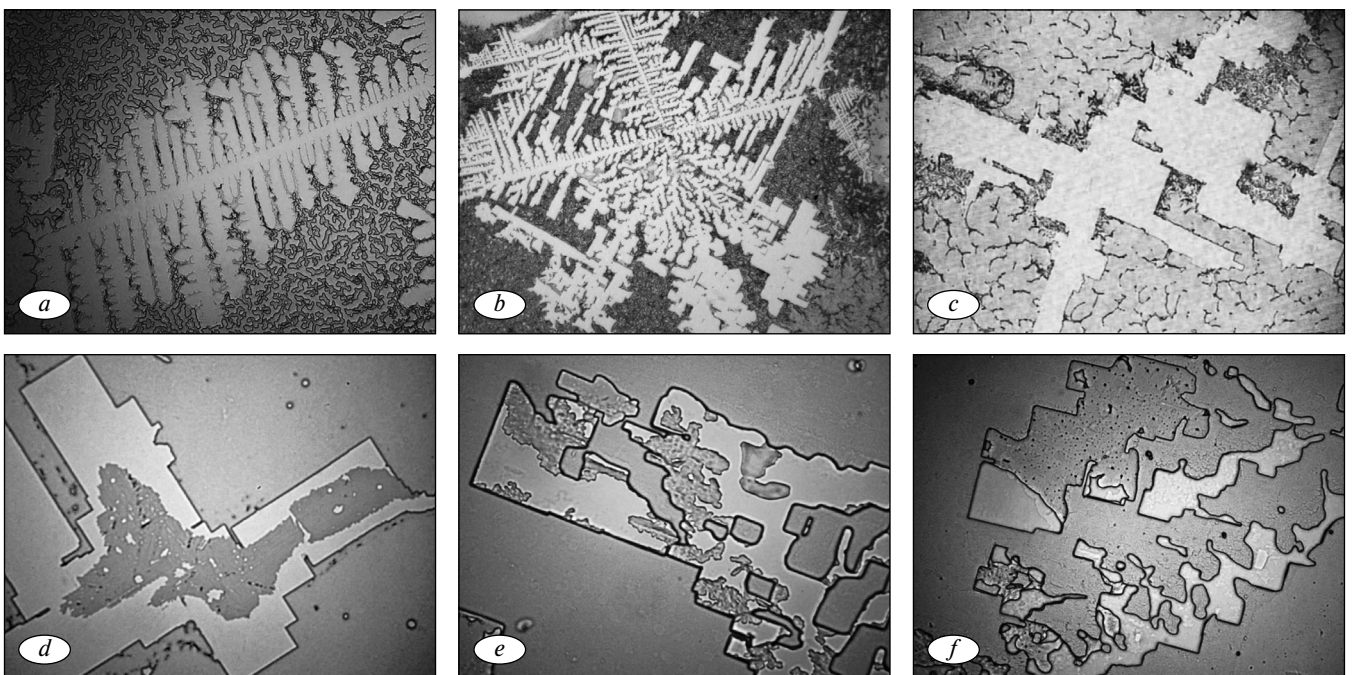


Рис. 6. Изоморфоны синовиальной жидкости: *a* — папоротникообразный; *b* — переходный; *c* — пластинчатый; *d–f* — пластинчатые с включением масс серого цвета и фрагментацией. Увел. $\times 100$

Fig. 6. Isomorphones of synovial fluid: *a* — fern-like; *b* — transitional; *c* — lamellar; *d–f* — lamellar with the inclusion of gray masses and fragmentation. $\times 100$

ниями. В аналитической ячейке сыворотки крови больного охронозом редко встречались пластинчатые изоморфоны, при этом их особенность состояла в том, что они включали серые массы в небольшом количестве (рис. 5, *f*).

В аналитических ячейках синовиальной жидкости обнаружены только изоморфоны (рис. 6). Известно [6], что состав изоморфонов синовиальной жидкости в норме представлен двумя типами: папоротникообразными и переходными (рис. 6, *a*, *b*). При гонартрозе пластинчатые изоморфоны составляют до 75 % общего состава изоморфонов и не имеют каких-либо включений (рис. 6, *c*).

У пациента с охронозом аналитические ячейки содержали только пластинчатые изоморфоны. Все они включали пигментные массы серого цвета. Эти массы могли не выходить за границы пластины (рис. 6, *d*), но чаще всего пластинчатые изоморфоны становились фрагментированными (*e*) и теряли свою основную форму (*f*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Охроноз (синоним — алкаптонурия) — редкое заболевание (1 случай на 100 000–1 000 000 человек), обусловленное мутацией гена, ответственного за выработку фермента гомогентизат-1,2-диоксигеназы [7–9]. Мутация гена приводит к снижению активности этого фермента, что вызывает накопление в организме гомогентизиновой кислоты, которая трансформируется в пигмент алкаптон. Алкаптон лишь частично выводится через систему мочеиспускания, а его остаточное количество постепенно накапливается в хрящевой и других видах соединительной ткани, что вызывает их потемнение и повышенную хрупкость. Наиболее значительные изменения происходят в опорно-двигательном аппарате, которые клинически начинают проявляться в возрасте 30 лет и старше. Накопление в организме алкаптона сопровождается различными воспалительными процессами, образованием камней в почках и предстательной железе, а также другими изменениями.

Следует отметить, что у курируемого нами пациента Х. было выявлено наличие серого пигмента в различных структурных элементах твердой фазы всех исследованных биологических жидкостей. Это указывает, что алкаптон имеет высокую тропность к белково-липидным структурам биологических жидкостей. Данный факт объясняет его способность активно внедряться в различные ткани организма.

Анализ мочи методом клиновидной дегидратации показал наличие в ее фациях с Литос-реакгентом значительного количества кристаллов, окрашенных в серый цвет, что указывает на присутствие в моче алкаптона. Кроме того, в структурах твердой фазы мочи выявлены маркеры ряда патологических состояний: высокого риска хронической болезни почек, гипоксически-ишемического процесса в почечной ткани с признаками повреждения гранулярного аппарата, высокого риска развития нефролитиаза,

а также носительства уреаплазмы. Безусловно, появление данных видов патологии связано с постоянно высокой функциональной нагрузкой на почки в результате выведения алкаптона — основного метаболита при охронозе.

Вместе с тем, почки не могут обеспечить полный клиренс алкаптона из организма. Остаточный фермент циркулирует в крови, его присутствие проявляется в структуре фаций сыворотки крови пациента Х. наличием признаков хронической эндогенной интоксикации (двойная фация сыворотки крови и токсические бляшки), а также в виде полей, окрашенных в серый цвет. Однако более четкие признаки охроноза были выявлены в анизоморфных сыворотки крови — структурах, образующихся при краевой дегидратации. В анизоморфных определялись полихромные включения с признаками деструкции базисной белково-липидной матрицы анизоморфона, а также точечные вкрапления черного цвета по всей его площади. То есть присутствующий в сыворотке крови алкаптон не только внедряется в структуры растворенных в ней веществ, но и вызывает их деструкцию.

Весь комплекс сложных взаимодействий, происходящих в синовиальной оболочке при остеоартрозе и охронозе, наиболее ярко отражается в морфологической картине фации синовиальной жидкости. Так, в фациях синовиальной жидкости пациента Х. выявлены специфические маркеры в виде веретеновидных образований, выполненных мелкозернистыми массами серого цвета. Данный маркер указывает на артроз, связанный с массивным отложением алкаптона в хрящевой ткани сустава.

Не менее ярким маркером охроноза выступает пластинчатый изоморфон. Ранее нами установлено, что пластинчатый изоморфон в биологических жидкостях является маркером деструкции, который представлен структурами холестерина, высвободившегося из мембран погибших клеток [6]. У пациента с охронозом алкаптон входит в состав всех пластинчатых изоморфонов синовиальной жидкости. Морфологическая картина этого сочетания демонстрирует факт агрессии алкаптона. Его внедрение вызывает фрагментацию пластинчатых структур, что, по-видимому, может быть дополнительным признаком хрупкости тканей суставных поверхностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование твердофазных структур не клеточных тканей больного охронозом позволяет выявить специфические маркеры для данной патологии. Это дает возможность: уточнить диагноз, определить степень активности патологического процесса, выявить осложнения и сопутствующие заболевания, прогнозировать риски дальнейшего развития патологии, контролировать результаты проводимой поддерживающей терапии больного, а также быть основой в поиске средств активного воздействия на это заболевание.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. *Функциональная морфология неклочных тканей человека*. М.: РАН; 2019. 356 с. [Shabalin VN, Shatohina SN. *Funktsional'naya morfologiya nekletochnykh tkanei cheloveka*. Moscow: RAN; 2019. 356 p. (In Russ).]
2. Шатохина С.Н., Зар В.В., Волошин В.П., Шабалин В.Н. Маркеры артроза в морфологической картине дегидратированной синовиальной жидкости. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2010;17(2):20–24. [Shatohina SN, Zar VV, Voloshin VP, Shabalin VN. Diagnosis of arthrosis by morphologic picture of synovial fluid. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2010;17(2):20–24. (In Russ).]
3. Зар В.В., Шатохина С.Н. К дифференциальной диагностике синовита крупных суставов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2016;23(1):67–71. [Zar VV, Shatohina SN. Differential diagnosis of large joints chronic synovitis. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2016;23(1):67–71. (In Russ).]
4. Шатохина С.Н., Зар В.В., Зар М.В., Шабалин В.Н. Оценка иммунологической реакции организма на сплавы металлов эндопротеза по маркерным структурам сыворотки крови. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2020;27(2):30–34. [Shatohina SN, Zar VV, Zar MV, Shabalin VN. Serum markers for immunological response to metal alloys of endoprotheses. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(2):30–34. (In Russ).] doi: 10.17816/vto2020272.
5. Шатохина С.Н., Александрин В.В., Шатохина И.С., и др. Маркер ишемии головного мозга в твердофазных структурах сыворотки крови. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(9):351–355. [Shatohina SN, Aleksandrin VV, Shatohina IS, et al. Marker ishemii golovno-mozga v tverdofaznykh strukturakh syvorotki krovi. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2017;164(9):351–355. (In Russ).]
6. Зар В.В., Волошин В.П., Шатохина С.Н., и др. Морфологические структуры синовиальной жидкости в диагностике остеоартроза: состояние и перспективы. *Альманах клинической медицины*. 2012;(27):57–62. [Zar VV, Voloshin VP, Shatohina SN, et al. Morphologic structures of synovial fluid in diagnosis of osteoarthritis: condition and perspectives. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2012;(27):57–62. (In Russ).]
7. La Du BN. *Alkaptonuria*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 2109–2123.
8. Троценко В.В., Нухдин В.И., Попова Т.П., и др. Алкаптонурия и окронотическая артропатия. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2002;(1):63–65. [Trocenko VV, Nuzhdin VI, Popova TP, et al. Alkaptonuriya i okhronoticheskaya artropatiya. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2002;(1):63–65. (In Russ).]
9. Башкова И.Б., Кичигин В.А., Шаипов Р.Ш., и др. Окроноз как причина вторичного остеоартроза. *РМЖ*. 2017;(7):474–480. [Bashkova IB, Kichigin VA, Shaipov RSh, et al. Okhronoz kak prichina vtorichnogo osteoartroza. *RMZh*. 2017;(7):474–480. (In Russ).]

Информация об авторах:

Светлана Николаевна Шатохина — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва. E-mail: sv_n@list.ru.

Вадим Владимирович Зар — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения травматологии и ортопедии, доцент кафедры травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва. E-mail: vzar@list.ru.

Михаил Вадимович Зар — ординатор кафедры травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва. E-mail: vzar@list.ru.

Владимир Николаевич Шабалин — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник лаборатории биокристалломики. ФГБНУ «НИИОПП», Москва. E-mail: shabalin.v2011@yandex.ru.

Information about the authors:

Svetlana N. Shatkhina — PhD, professor, Head of the Department of clinical laboratory diagnostics. M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia. E-mail: sv_n@list.ru.

Vadim V. Zar — MD, leading researcher of the Department of traumatology and orthopedics, associate professor of the Department of traumatology and orthopedics. M.F. Vladimirsky Moscow regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia. E-mail: vzar@list.ru.

Mikhail V. Zar — clinical resident of the Department of traumatology and orthopedics. M.F. Vladimirsks Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia. E-mail: vzar@list.ru.

Vladimir N. Shabalin — PhD, professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief scientific officer of the biocrystalloamics laboratory. Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia. E-mail: shabalin.v2011@yandex.ru.