

УДК 616.12-008.334:612.751.3]-07(048.8)

ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ С ПОЗИЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru*

Представлен подробный анализ особенностей развития изменений эластичности сосудистой стенки, а также этиологических, запускающих и поддерживающих этот процесс факторов. Разработан интегральный подход, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменения сосудистой стенки у конкретного больного, в виде изучения клинико-биохимико-генетически-морфологического комплекса. Показано, что интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса позволяет получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменения коллагенового матрикса, так и о жесткости сосудистой стенки в целом. Уточнено, что переключение внимания с выявления жесткости сосудистой стенки на факторы, определяющие и блокирующие саму возможность ее развития, способствует изменению подходов к диагностике (персонифицированной, донозологической), лечению и разработке новых препаратов, способных воздействовать на процессы синтеза и распада коллагена, тормозить формирование коллагеновых структур, которые во многом и определяют выраженность и степень жесткости сосудистой стенки.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, клинико-биохимико-генетико-морфологический комплекс, повреждение соединительной ткани

THE STIFFNESS OF THE VASCULAR WALL AS THE DAMAGE OF THE CONNECTIVE TISSUE IN CARDIOVASCULAR DISEASES

Kats Y.A., Parckhonuk E.V., Akimova N.S.

State budget educational institution of high professional education «Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky» Ministry of health care of Russia, Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru

A detailed analysis of development of the changes in the elasticity of vascular walls, analysis of the component, launching and supporting this process factors. Designed integral approach, which allows to understand the reason for the stages of the development and severity of changes vascular walls of the specific patient, in the form of a study of clinical-biochemical -genetically-morphological complex. It is shown that the integral approach and the analysis of clinical-biochemical -genetically-morphological complex allows to get a more complete as of the state of the collagenogenesis and the change of the collagen matrix, as well as the stiffness of vascular wall as a whole. It is specified that the switching of attention with the identification of a stiffness of the vascular wall at the factors determining and blocking of the possibility of its development, promotes the change of approaches to diagnosis, treatment and development of new drugs that could impact on the processes of synthesis and degradation of collagen.

Keywords: stiffness of the vascular wall, clinical-biochemical-genetically-morphological complex, damage of connective tissue

В настоящее время следует признать, что рубцевание (фиброзирование и склерозирование) из эволюционно закрепленной реакции на повреждение, выступающей первоначально как саногенный механизм, все чаще превращается в один из основных патогенных факторов, определяющих уменьшение функциональных единиц органов и, в конечном счете, – их недостаточность: легочную, почечную, печеночную, сердечную и т.д. Отсюда – значимость понимания, контроля, ранней диагностики и профилактики нарушений в работе функциональной системы коллагенообразования или коллагенообразующей системы – ФКОС [6]. Это становится тем более очевидным, если принять во внимание, что именно ФКОС во многом определяет этапы, ход и темп чрезмерного рубцевания (формирование пороков сердца, плевральных шварт, панцирного сердца и др.), склерозирования, фиброзирования и «циррозирования».

Достаточно вспомнить последние работы по так называемому «нецирротическому фиброзу печени» [1, 16], в основе которого лежит повышение выработки коллагена чаще всего под влиянием генетически обусловленных факторов Y [31,38] или/и в связи с бактериальным и вирусным воздействием, которые приводят к деградации матричных белков соединительной ткани, повреждению сосудистых стенок с последующей иммуновоспалительной реакцией в виде повышенной выработки коллагена и развитием диффузного фибросклероза [15, 32]. В этом ряду определенное место занимает изменение жесткости сосудистой стенки (ЖСС), которая сегодня рассматривается как важнейший фактор, участвующий в нарушениях функций органов при самых различных заболеваниях: гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), системной красной

волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), системной склеродермии (ССД) и др. Доказано, что увеличение ЖСС является независимым предиктором нефатального инфаркта, фатального инсульта, смерти от любых причин у больных с АГ, сахарным диабетом II типа и др. [2, 3, 4, 5, 6, 18, 20, 30, 31, 35, 41, 43].

В то же время необходимо обратить особое внимание не только на наличие ЖСС при разных патологических состояниях, но и на природу этого явления, особенности развития, состояние структур и функциональных систем, определяющих жесткость, этиологические, запускающие и поддерживающие этот процесс факторы. ЖСС может быть представлена как результат своеобразного ремоделирования сосуда, как результат воспаления – васкулита, отмечаемого как при ГБ и атеросклерозе (АТ), так и при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), и ХОБЛ [8, 17, 19, 13, 28, 29, 23, 25, 26, 34, 37, 38, 39]. Субстратной основой предболезни в этих случаях являются врожденные или приобретенные изменения различных структур соединительной ткани: волокон, межклеточного вещества, эндотелия, микроциркуляторного русла и, прежде всего, капилляров, что очень часто встречается особенно при наличии дисплазии соединительной ткани – ДСТ [10, 11]. Имеются в виду изменения, касающиеся типа коллагена, средних диаметров капилляров, разнообразия их форм, капиллярно-венозного шунтирования, утолщения тел эндотелиоцитов в ядерной зоне, в результате чего происходит сужение просвета сосуда и т.д. Когда все эти изменения касаются значительной массы капилляров, стенка которых образована 1–3 эндотелиоцитами, а нарушения их функций появляются после воздействия конкретного этиологического фактора или нескольких способствующих (факторов риска), то речь идет о своеобразном развитии эндотелиоза или капилляритов. Дальнейшее развитие событий может быть не однотипно и во многом зависит от характера этиологического фактора, вызывающего тот или иной тип воспаления (неспецифическое, аутоиммунное или специфическое). При продолжающемся воздействии повреждающих факторов, нарастает инфильтрация стенок артерий лейкоцитами, активация металлопротеиназ с разрушением эластических свойств сосудов, микроциркуляторные нарушения с гиалинозом сосудов, повышением периферического сопротивления, формированием АГ, а при вовлечении крупных артерий (или через вазо-вазорум) – появляются новые закономерности развития заболевания, харак-

терные для атеросклероза. Таким образом, ферментативно-морфологические особенности формируются и распространяются на все капиллярно-соединительнотканную структуру или клеточно-биохимические комплексы соединительной ткани (СТ). Роль последних многообразна. Во-первых, их значимость состоит в том, что через них осуществляется контроль над состоянием активности коллагенообразующей системы и биосинтезом коллагенового белка – основного компонента СТ. Во-вторых, внутриклеточные ферментные системы (киназы и фосфатазы) запускают транскрипционные факторы, а через них – на промоутеры (гены) и непосредственно после их экспрессии активируют процессы ремоделирования (РМ). Так как полной стереотипности структурно-геометрических изменений тканей нет, то в зависимости от темпа или интенсивности РМ и органа, в котором происходит «переустройство существующей структуры», развивается тот или иной вид нарушений функций со своими особенностями и закономерностями. В то же время значимость нарушений структуры и функции компонентов СТ в процессах РМ трудно переоценить, если иметь в виду не только участие СТ в виде различных структурных элементов во всех тканях, поддержание регуляции иммунологических, трофических и механических свойств тканей, но и осуществление согласованных взаимодействий с другими тканями и функциональными системами, что во многом определяет особенности того или иного патологического процесса. Отсюда становится еще более правомерным утверждение о том, что генетически обусловленные изменения биохимико-морфологических звеньев СТ, такие как, например, имеют место при ДСТ, составляют достаточно серьезную основу как для развития ДЗСТ, о чем свидетельствуют проведенные нами исследования, так и в качестве фактора риска развития АГ и АТ [11, 12, 13].

Прежде всего необходимо понять характер ЖСС в каждом конкретном случае, так как не подлежит сомнению, что участие и изменения структурных элементов, определяющих ЖСС, могут быть не однотипными. Следовательно, выявленная «индивидуальная структурная основа жесткости» во многом может указывать на особенность этиологии и патогенеза у конкретного больного, что, в свою очередь, определяет как направленность развития, так и потенциальную тропность поражения. Последние не могут не найти отражения в клинике, фазах процесса и др. Особое значение характеристика ЖСС приобретает при коморбидных

состояниях, когда каждая нозология может иметь особый структурный «отпечаток» в элементах, определяющих жесткость: характере эластинового и/или коллагенового каркаса, содержании и соотношениях мукополисахаридных комплексов, хеллатов и т.д. Отсюда становится понятной значимость изменений и изучения, в частности, соотношений типов коллагена в сосудистой стенке (СС). Особенно это касается коморбидных состояний, развившихся у больных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), ГБ, АТ, ревматическими или системными заболеваниями соединительной ткани [10, 12, 13] и т.д. Здесь, как, впрочем, при изучении состояния ЖСС при любом заболевании, имеет огромное значение выявление особенностей обмена коллагена и эластина, их характеристика, соотношение и др. Специфичность выявленных изменений даст возможность установить правильный диагноз: морфологический и клинический. Таким образом, можно увидеть в коморбидности – единство или общность «в лице СС», а в единстве – разное (специфичное): фазность изменений СС, ее компонентов, характерное для каждого из заболеваний, входящих в коморбидность.

Касаясь некоторых вопросов методологии изучения ЖСС, хотелось бы акцентировать внимание на необходимости применения интегрального подхода в виде изучения клинико-биохимико-генетически-морфологического комплекса – КБГМК, который дает возможность получить наиболее полный объем информации, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменения СС у конкретного больного. Остановимся вкратце на каждой из составляющих КБГМК.

Клиника. Клиническая составляющая в виде определенной органопатопотографии – это одна из основных причин, которая заставляет врача обратить особое внимание на состояние и характер изменений сосудов, определяет необходимость самого тщательного целенаправленного обследования сердечнососудистой системы.

Биохимическая часть КБГМК требует более подробного описания, так как она включает определенный комплекс методических приемов, с помощью которых возможно изучение основных биохимических реакций, характеризующих состояние структур соединительнотканного матрикса, от которого собственно и зависит жесткость сосудистой стенки. Для более детального анализа состояния соединительнотканного сосудистого матрикса может быть применена методика изучения функционального состояния коллагенообразующей и коллагене-

нолитической систем [7, 11, 12, 14], эластинообразования и эластинолизиса. Не касаясь клеточных звеньев указанных систем, которые входят в морфологическую часть КБГМП, укажем лишь на теснейшую их взаимосвязь через биохимические продукты обмена и прежде всего – коллагена. На коллагеновый белок приходится 6% массы тела, от 25 до 33% общего белка в организме составляет основу матрикса сосудистой стенки, входит в структуру коллагеновых волокон [21]. Отсюда становится понятной значимость получения информации о состоянии обмена коллагена. Пластическим материалом, необходимым для биосинтеза коллагенового белка, является глюкоза, гликоген и ряд важнейших аминокислот, составляющих молекулу коллагена. Причем коллаген относится к категории гликопротеинов, поскольку содержит различные количества галактозы или галактозилглюкозы, ковалентно связанной с определенными остатками гидроксизина. Типы коллагена во многом различаются составом углеводного компонента. Например, в коллагене I и IV типов значительно больше гидроксизина и углеводного компонента, чем в коллагене I и II типов [24]. Особенностью биосинтеза коллагена является гидроксирование пролина и лизина, превращение их в окипролин и оксизин, причем оксипролин является своеобразной меткой коллагена. Особая значимость пролина состоит в том, что более 80% этой аминокислоты в организме человека идет на биосинтез коллагенового белка. Причем в коллагене более трети аминокислотных остатков приходится на пролин и гидроксипролин, которые стабилизируют тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз [22]. Известно, что пролин в человеческом организме синтезируется из орнитина, а у бактерий основным предшественником пролина является глутамат. В то же время нами было обнаружено [7], что в условиях нарушения функций коллагено-образующей системы, связанной со снижением активности реакций в орнитин-цитруллиновом цикле или утилизации в фибробластах, биосинтез пролина происходит не из орнитина, а прежде всего из глутамата. Путь из глутамата через глутамат-у-семиальдегид и продукт его спонтанной циклизации – P5C – был впервые описан Вогелем и Девисом в 1952 году [34].

Таким образом, состояние цепочки орнитин-пролин-оксипролин составляет биохимическую основу в коллагенообразующей системе организма (КОСО), изменения функционирования которой могут вызвать дезорганизацию соединительнотканного

матрикса сосудов, жесткость сосудистой стенки.

1. Представление о состоянии морфологической части клеточно-биохимического комплекса КОСО может быть получено при изучении характера коллагенового белка и клеточных структур, с которыми связан биосинтез коллагена. Доказано, что «гидроксипирование коллагена является важным фактором выведения его из клетки», так как при ингибировании процесса, протоколлаген (или «атипичный коллаген») накапливается в цитоплазме, нарушается самосборка микрофибрилл и последующие этапы фибриллогенеза. Отсюда ясно, что необходим анализ состояния ультраструктур клеток (фибробластов), ответственных за биосинтез (полисомальный аппарат фибробластов) и выведение коллагенового белка (аппарат Гольджи и цитоплазматический ретикулум). В настоящее время, кроме того, доказано, что проникновение в кровяное русло проколлагена после его созревания в межклеточном пространстве идет с отщеплением N и C-концевых пропептидов проколлагена I типа (NC – КПП-I). Причем количество молекул NC-КПП-I равно (тождественно) количеству синтезированного коллагена. Несмотря на определенную спорность этого положения, (учитывая вышеописанные стадии формирования белковой молекулы), количество NC-КПП-I признано маркером активности синтеза коллагена I типа, наиболее значимого при изучении ДСТ. Доказано, что из 3-х основных типов (всего более 20) коллагенового белка, более 90% всего коллагена составляет именно I тип, представленный в сосудах, сердце, коже, костях, связках и др. [21]. Проведенное нами изучение состояния коллагенообразующей системы [7] свидетельствует, что одно из важнейших мест при морфологическом исследовании (особенно фибробластов, перicyтов, эндотелия сосудов и др.) должно быть отведено электронной микроскопии клеток с морфометрическим анализом удельных площадей полисом, цистерн цитоплазматического ретикула, ядерно-цитоплазматического соотношения и т.д. Кроме того, необходимо применение гистохимических методов, обращая внимание не только на соотношение типов коллагена, но и на общее содержание мукополисахаридов, особенно количество хондроитин-сульфата «В», который оказывает «ориентирующее и стабилизирующее влияние» при формировании соединительнотканного матрикса и при «развитии рубцовой ткани». В морфологической части клеточно-биохимического комплекса следует предусмотреть изучение, кроме кол-

лагеновых, и других волоконных структур: ретикулярных и эластиновых.

Эластиновые волокна – это элементы соединительной ткани, основу которых составляет эластин, состоящий из мономеров тропоэластина, в состав которого входит более 850 аминокислот. Заслуживает особого внимания тот факт, что аминокислоты преимущественно представлены, как и в коллагеновом белке пролином, кроме которого имеются в значительном количестве глицин, валин и аланин [24]. Демпфирующий эффект сосудистой стенки во многом связан с состоянием эластинового каркаса, разрушение которого приводит к «повреждению сосудов с последующим формированием аневризм при васкулитах». Критерием деградации эластина служит нарастание концентрации в моче десмозина, участвующего вместе с изодесмозином в формировании эластиновых (тропоэластиновых) волокон. Предлагаемые в настоящее время доступные методики исследования эластиновых волокон позволяют получить лишь косвенные представления об их структуре. Эластин метаболически и функционально достаточно инертный субстрат, что, в частности, определяет относительную значимость попыток иммунологического подхода к его изучению.

1. Генетическое звено КБГМК представлено группой генов, ответственных как за синтез пролина, так и за биосинтез коллагена [22]. В настоящее время известно более 20 генов, участвующих в формировании и кодировании различных цепей коллагена. Установлено, что эти гены содержат кодирующие последовательности (экзоны), разделенные большими некодирующими последовательностями (интронами). ДНК считывается с образованием мРНК-предшественницы, которая переводится в функциональную мРНК путем расщепления и сращивания, что сопровождается удалением части мРНК, закодированной интронами. Обработанная мРНК покидает ядро и транспортируется к полирибосомам в эндоплазматическом ретикулуме, где образуются полипептидные цепи [22]. Однако следует помнить, что по пути от ДНК к матричной РНК часть генных продуктов (РНК) может подвергаться альтернативному сплайсингу, в результате чего может синтезироваться белок с измененной структурой. Кроме того, известно, что существует класс рибонуклеиновых кислот – микроРНК или малые РНК, которые могут связываться с матричной РНК и блокировать синтез с них белков, в том числе, видимо, и коллагеновых. Однако данных, подтверждающих наше предположение, в доступной литературе не встретилось.

2. Морфологический компонент КБГМП представлен клеточным звеном, участвующим в биосинтезе коллагена и, прежде всего, фибробластами, на плацдарме полисом которых осуществляется утилизация пролина и др. аминокислот, участвующих в синтезе молекулы коллагена. Нами была разработана методика оценки функциональной активности фибробластов с морфометрическим анализом удельных площадей ультраструктур, ответственных за биосинтез коллагена [7].

Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса позволяет получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменения коллагенового матрикса, так и о жесткости сосудистой стенки в целом.

Таким образом, переключение внимания с выявления жесткости сосудистой стенки на факторы, определяющие и блокирующие саму возможность ее развития, способствует изменению подходов к диагностике (персонифицированной, донозологической), лечению и разработке новых препаратов, способных воздействовать на процессы синтеза и распада коллагена, тормозить формирование коллагеновых структур, которые во многом и определяют выраженность и степень жесткости сосудистой стенки.

Список литературы

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Нецирротический фиброз печени // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 21–23.
2. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзоров В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 45–50.
3. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и соав. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений // Тер. арх. – 2012. – № 9. – С. 53. – 57.
4. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой и взаимосвязь с почечным кровотоком / Н.В. Зеленева, Л.О. Глазун, Э.Н. Оттева, Т.В. Попова // Дальневосточный мед. журнал. – 2009. – №3. – С. 6–9.
5. Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных системной склеродермией // Тер. архив. – 2011. – № 5. – С. 38–41.
6. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клин. мед. – 2012. – № 9. – С. 39–42.
7. Кац Я.А. Состояние коллагенообразующей системы у больных ревматизмом до и после введения гидрокортизона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1974. – 12 с.
8. Кац Я.А. Гипертоническая болезнь и атеросклероз – васкулит. Одно или два заболевания? // 1-ая Всероссийская национальная ассамблея кардиологов. – М., 1998. – С. 45–46.
9. Кац Я.А. Эволюция ревматизма. – Саратов, 2002. – 243 с.

10. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний // Человек и лекарство: XIV Российский национальный конгресс. – М., 2007. – С. 365.
11. Кац Я.А. Концептуально-методологическая модель изучения системности дисплазии соединительной ткани // Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики в кардиологии: сб. научных трудов. – Саратов, 2005. – С. 65–67.
12. Кац Я.А. Артериальная гипертония, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней // Кардиология 2007: материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2007. – С. 124–125.
13. Кац Я.А., Скрипцова А.Я. Генез васкулярных заболеваний: гипертоническая болезнь и атеросклероз // Настоящее и будущее кардиологии: материалы 2-го съезда кардиологов Приволжского Федерального округа. – Саратов, 2008. – С. 53–54.
14. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики: монография. – Саратов, 2012. – 358 с.
15. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. – М., 1985. – 240 с.
16. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М., 1987. – 272 с.
17. Насонов Е.Л. Ревматоидный процесс как общемедицинская проблема // Тер. арх. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
18. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. – 2006. – № 5(2). – С. 65–69.
19. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. Болезни сердца и сосудов, 2010, 2: 46-53.
20. Ребров А.П., Никитина Н.М. и соавт. Жесткость сосудов в зависимости от факторов риска развития сердечнососудистых заболеваний // Тер. арх. – 2009. – № 3. – С. 54–55.
21. Стерин Дж. Вест Секреты ревматологии // Бином. – М., 1999. – С. 758.
22. Фомина С.А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центрального путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 102 с.
23. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Существует ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «инфекционным грузом» и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью сердца? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3(6), ч. II. – С. 55–59.
24. Хаким А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – С. 560.
25. Чазов Е.И. Взгляд из прошлого в будущее // Тер. арх. – 2004. – № 6. – С. 8–15.
26. Показатели воспаления, Chlamydia pneumoniae и дисперсия интервала QT у больных с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / Ю.Г. Шварц, Н.В. Маршалкина, Д.В. Елисеев, Э.А. Федотов, Е.Е. Коц // Вестник аритмологии. – 2001. – № 23. – С. 15–19.
27. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией // Сердечная недостаточность. – 2005. – № 1. – С. 22 – 24.
28. Шилкина Н.П., Дряженкова И.В. Системные васкулиты и атеросклероз // Тер. арх. – 2007. – № 3. – С. 84–92.
29. Артериальная гипертония и системный воспалительный процесс: современное состояние проблемы /

Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, С.А. Столярова, Э.В. Михайлова // Тер. Арх. – 2008. – № 5. – С. 91–96.

30. Шилкина Н.П., Савина Ж.Е., Юнонин И.Е. и соав. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с системной красной волчанкой и гипертонической болезнью // Клини. фармакол. и терапия. – 2012. – № 21 (3). – С. 54–57.

31. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е. и др. Маркеры активации эндотелия при ревматоидном артрите. Тер. арх 2012, 8: 29-32.

32. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference // Hepatology. – 1990. – Vol. 11. 3. – P. 488–498.

33. De Vos M., Baruer F., Cuveher C. Congenital hepatic fibrosis // J. Hepatol. – 1988. – Vol. 6. 2. – P. 222–228.

34. Kaplan N.M., Clinical Hypertension. – 9th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – № 3. – 86 p.

35. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur Heart J. – 2006. – № 27. – P. 2588–2605.

36. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? // J Nephrol. – 2007. – № 20 (Suppl 12). – P. 45–50.

37. Libby P., Ridker P., Maseri A., Inflammation and atherosclerosis // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 1135–1147.

38. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead // Cell. – 2001. – № 104. – P. 503–511.

39. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. – 1999. – № 340. – P. 115–126.

40. Sarin S., Mehra N., Agarwal A. et al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: A report of four families // Am J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 82, 11. – P. 1130–1133.

41. Soltesz P., Der H., Kerekes G. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment // Autoimmun Rev. – 2011. – № 10 (7). – P. 416–425.

42. Vogel, H.J., B.D. Davis. Glutamic γ -semialdehyde and Δ^1 -pyr- roline-5-carboxylic acid, intermediates in the biosynthesis of proline // J. Am. Chem. Soc. – 1952. – № 74. – P. 109–112.

43. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders // Cardiovascular Med. J. – 2010. – № 4. – P. 83–88.

References

1. Valenkevich L.N., Jahontova O.I. Necirroticheskij fibroz pečeni. Rossijskij gast-rojenterologicheskij zhurnal 2000, 4:21–23.

2. Gel'cer B.I., Brodskaja T.A., Nevzorov V.A. Ocenka arterial'noj rigidnosti u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. Pul'monologija 2008, 1: 45–50.

3. Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V., Titov V.N. i soav. Nespecificcheskoe vospalenie i strukturnye izmenenija arterij u muzhchin s gipertonicheskoj bolezni'ju srednego i vysokogo riska razvitiija serdechno-sosudistyh oslozhnenij. Ter. arh 2012, 9: 53–57.

4. Zeleneva N.V., Glazun L.O., Otteva Je.N., Popova T.V. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh sistemoj krasnoj volchankoj i vzaimosvjaz' s poचेchnym krovotokom. Dal'nevostochnyj med. zhurnal, 2009, 3: 6–9.

5. Karoli N.A., Rebrov A.P. Zhestkost' arterij u bol'nyh sistemoj sklerodermiej. Ter. arhiv 2011, 5: 38–41.

6. Karoli N.A., Dolishnjaja G.R., Rebrov A.P. Arterial'naja rigidnost' u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. Klin. med. 2012, 9: 39–42.

7. Kac Ja.A. Sostojanie kollagenobrazujushhej sistemy u bol'nyh revmatizmom do i posle vvedeniija gidrokortizona: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 1974. 12 p.

8. Kac Ja.A. Gipertonicheskaja bolezni' i ateroskleroz – vaskulit. Odno ili dva zaboleva-nija? // V kn.: 1-aja Vserossijskaja nacional'naja assambleja kardiologov. Moskva. 1998; 45–46.

9. Kac Ja.A. Jevoljucija revmatizma. Saratov. 2002. 243 p.

10. Kac Ja.A. Displazija soedinitel'noj tkani – predbolezni' nekotoryh revmaticheskikh zabolevanij. XIV Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2007, pp. 365.

11. Kac Ja.A. Konceptual'no-metodologicheskaja model' izuchenija sistemnosti displazii soedinitel'noj tkani // V kn.: Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i profilaktiki v kardiologii. Sb. nauchnyh trudov. Saratov, 2005. pp. 65–67.

12. Kac Ja.A. Arterial'naja gipertonija, displazija soedinitel'noj tkani, ateroskleroz, sistemye zabolevanija soedinitel'noj tkani i edinyj biohimiko-morfologicheskij sub-strat boleznej. Materialy 9-go Vserossijskogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Kardio-logija 2007». Moskva. 2007. pp. 124–125.

13. Kac Ja.A., Skripčova A.Ja. Genez vaskuljarnyh zabolevanij: gipertonicheskaja bolezni' i ateroskleroz. //V sb. materialov 2-go sezda kardiologov Privolzhskogo Federal'nogo okruga «Nastojashhee i budushhee kardiologii», Saratov, 2008, pp. 53–54.

14. Kac Ja.A. Diagnostika: osnovy teorii i praktiki: Monografija. – Saratov. 2012. 358 p.

15. Loginov A.S., Aruin L.I. Klinicheskaja morfologija pečeni. M. 1985. 240 p.

16. Loginov A.S., Blok Ju.E. Hronicheskie gepatity i cirrozy pečeni. M. 1987. 272 p.

17. Nasonov E.L. Revmatoidnyj process kak obshhe-meditsinskaja problema. Ter. Arh. 2004, 5: 5–7.

18. Orlova Ja.A., Ageev F.T. Zhestkost' arterij kak integral'nyj pokazatel' serdechno-sosudistogo riska fiziologija, metody ocenki i medikamentoznoj korrekcii. Serdce 2006, 5(2): 65–69.

19. Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Kardiovaskuljarnye faktory riska pri revmaticheskikh zabolevanijah: svjaz' s vospaleniem. Bolezni serdca i sosudov, 2010, 2: 46–53.

20. Rebrov A.P., Nikitina N. M. i soav. Zhestkost' sosudov v zavisimosti ot faktorov riska razvitiija serdechnososudistyh zabolevanij. Ter. arh. 2009, 3: 54–55.

21. Sterin Dzh. Vest Sekrety revmatologii. Binom, M. 1999. pp. 758.

22. Fomina S.A. Vlijanie urovnja jekspressii genov puti biosinteza L-prolina i genov central'nyj putej metabolizma na produkciju L-prolina kletkami Escherichia coli. Avto-ref. ...kand. med. nauk. Moskva. 2005. 102 p.

23. Forster O.V., Shvarc Ju.G. Sushhestvuet li vzaimosvjaz' mezhdju stepen'ju displazii soedinitel'noj tkani, «infekcionnym gruzom» i fibrilljaciej predserdij u bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca? // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2004, 3(6), ch. II. pp. 55–59.

24. Hakim A., Kluni G., Hak I. Spravochnik po revmatologii. GJeOTAR –Media. 2010. p. 560.

25. Chazov E.I. Vzglyad iz proshlogo v budushhee. Ter. arh. 2004; 6: 8–15.

26. Shvarc Ju.G., Marshalkina N.V., Eliseev D.V., Fedotov Je.A., Koc E.E. Pokazateli vospalenija, Chlamydia pneumonia i dispersija intervala QT u bol'nyh s ishemicheskoj bolezni'ju serdca i paroksizmal'noj fibrilljaciej predserdij. Vestnik aritmologii. 2001, 23: 15–19.

27. Shvarc Ju. G., Marshalkina N. A., Fedotov Je. A. Infekcionnye faktory riska u bol'nyh ishemicheskoj bolezni'ju serdca v sochetanii s serdechnoj nedostatochnost'ju i paro-ksizmal'noj mercatel'noj aritmiej // Serdechnaja nedostatochnost'. 2005, 1: 22–24.

28. Shilkina N.P., Drjazhenkova I.V. Sistemnye vaskulity i ateroskleroz. *Ter. arh.* 2007, 3: 84–92.
29. Shilkina N.P., Junonin I.E., Stoljarova S.A., Mihajlova Je.V. Arterial'naja giper-tonija i sistemnyj vospalitel'nyj process: sovremennoe sostojanie problemy. *Ter. Arh.* 2008, 5: 91–96.
30. Shilkina N.P., Savina Zh.E., Junonin I.E. i soav. Parametry zhestkosti sosudistoj stenki u pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj i gipertonicheskoj bolezni'ju. *Klin. farmakol. i terapija* 2012; 21 (3): 54–57.
31. Shilkina N.P., Junonin I.E. i dr. Markery aktivacii jendotelija pri revmatoidnom artrite. *Ter.arh* 2012, 8: 29–32.
32. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference *Hepatology* 1990. Vol. 11. 3: 488–498.
33. De Vos M., Baruer F., Cuveher C. Congenital hepatic fibrosis *J. Hepatol* 1988. Vol. 6. 2: 222–228.
34. Kaplan N.M., *Clinical Hypertension*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2006, 3: 86.
35. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.*, 2006, 27: 2588–2605.
36. Laurent S., Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007, 20 (Suppl 12): 45–50.
37. Libby P., Ridker P., Maseri A., Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002, 105: 1135–1147.
38. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001, 104: 503–511.
39. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999, 340: 115–126.
40. Sarin S., Mehra N., Agarwal A. et. al. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: A report of four families *Am J. Gastroenterol.* 1987 (Vol. 82), 11: 1130–1133.
41. Soltész P., Der H., Kerekes G. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.*, 2011, 10 (7): 416–425.
42. Vogel, H.J., B.D. Davis. Glutamic γ -semialdehyde and D1-pyr- roline-5-carboxylic acid, intermediates in the biosynthesis of proline. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74:109–112.
43. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Cardiovascular Med. J.*, 2010, 4: 83–88.

Рецензенты:

Козлова И.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Пензенского государственного университета, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 04.04.2013.