

УДК 616-004:612.014(048.8)

## СКЛЕРОЗ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА

**Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А.**

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

Представлен подробный анализ интегрального подхода и изучения всех показателей клинко-биохимико-генетико-морфологического комплекса, что позволяет рассматривать склероз как результат деятельности комплекса функциональных систем организма, что способствует изменению подходов к диагностике (персонализированной, донозологической), выявлению наиболее тонких мест в патологических системах с возможностью целенаправленного лекарственного воздействия, нормализации соотношений синтеза и распада коллагена, что и определяет, в конечном счете, выраженность и степень проявлений склероза. В свете изучения данной проблемы выполнено исследование изменений обмена аргинина у больных ревматической болезнью сердца. Установлено отсутствие резких нарушений в связующем звене между функциональной коллагенообразующей системой и функциональной системой углеводного обмена у подобных пациентов.

**Ключевые слова:** Жесткость сосудистой стенки, клинко-биохимико-генетико-морфологический комплекс, склероз.

## SCLEROSIS AND FUNCTIONAL SYSTEMS OF ORGANISM.

**Kac Ya.A., Parckhonuk E.V., Akimova N.S., Korsunova E.N., Scripcova S.A.**

*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 the integral approach and consideration of all the indicators of the clinical-biochemical-genetic and morphological complex was performed. This analysis allows considered to be regarded sclerosis as a result of activity of complex functional systems. It helps to change the approaches to diagnostics. . 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. In light of this problem, the investigation of changes in metabolism of arginin in patients with rheumatic heart diseases was performed. The relationships between functional collagenoplasty system and functional system of carbohydrates metabolism were not found.

**Keywords:** stiffness of the vascular wall, clinical-biochemical-genetically-morphological complex, sclerosis.

В последние годы все более утверждает- ся мнение, что между такими различными, на первый взгляд, заболеваниями, как ревматическая болезнь сердца (РБС), дисплазия соединительной ткани (ДСТ), артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз (АТ) и системные заболевания соединительной ткани имеется общность, выражающаяся в факте единообразной трансформации поврежденных тканей с формированием органосклерозов, фиброза или рубца [1,2,3,4]. Независимо от этиологии организм отвечает на повреждение органов и тканей участием, в том или ином виде, соединительной ткани, которая, с одной стороны, – «замещающая полумку», соединяет оставшиеся функциональные единицы органа, а, с другой, – в связи избыточным разрастанием зрелой соединительной ткани, замещением ей специализированных структур и склеротическим процессом, вызывает недостаточность функций органов. Последнее определяет стремление к наиболее ранней диагностике гипер или гипофункционирования систем, составляющих основу формирования склероза. Отсюда становится понятным, что для

осуществления ранней, по возможности, донозологической диагностики, необходимо акцентировать внимание на потенциальных возможностях, состоянии и готовности функциональных систем организма (ФСО), участвующих в формировании склероза. В связи с тем, что основным компонентом соединительной ткани, фиброза и склеротической ткани является коллаген, то естественно, что, прежде всего, необходимо исследование функциональных систем, ответственных за синтез и распад коллагена: структур и звеньев коллагенообразующей (ФСКО) и коллагенолизирующей (ФСКОЛ) систем. При этом не подлежит сомнению существование «блочной» системы, когда эти функциональные системы действуют не изолированно, а в определенных взаимосвязях и взаимозависимости от целого ряда других и, прежде всего, от функциональных систем кислородного (ФСКО), гемодинамического (ФСГО) и энергетического (ФСЭО) обеспечения. Причем следует иметь в виду возможную варибельность состава «блоков» в зависимости от тех или иных клинко-патогенетических ситуаций, с включением до-

полнительных систем регуляций. Именно поэтому для ранней диагностики необходим интегральный подход и целенаправленные исследования ФСО у конкретного пациента в период предболезни или в фазу преморбидного (инкубационного) периода, тем более, что такой подход полностью отвечает сегодняшним принципам развивающегося предиктивно-превентивно-персонализирующего направления медицины [5,6,7,8]. Значимость подобного подхода была нами показана при сравнительном изучении количества фенов неспецифической дисплазии соединительной ткани у больных разных нозологий (контрольная группа) и у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ). Статистически значимое преобладание числа фенов у больных с ДЗСТ позволило сделать вывод, что наличие неспецифической дисплазии соединительной ткани (НДСТ) является фактором риска развития ДЗСТ, что должно учитываться при исследовании больного на этапе сбора информации из анамнеза жизни, периода предболезни [9]. Эффективность интегрального подхода может быть продемонстрирована на примерах изучения особенностей формирования органосклерозов при ревматической болезни сердца (РБС), развитии жесткости сосудистой стенки (ЖСС) при атеросклерозе (АТ), гипертонической болезни (ГБ), метаболическом синдроме (МС) и др. При этом за отправную точку в периодах предболезни или формирования склероза берется анализ состояния ФСКО. Причем следует признать, что фаза предболезни интересующих нас процессов формируется, как правило, в раннем детстве и связана либо с наследственно обусловленной несостоятельностью сосудистого русла или/и систем регуляции сосудистого тонуса, либо с генными мутациями, либо с нарушениями экспрессии или функционирования генов. Субстратную основу предболезни в этом случае составляют изменения структур сосудов, особенно капиллярно-соединительно-тканного звена или/и клеточно-биохимические комплексы соединительной ткани (СТ). Роль последних многообразна. Во-первых, их значимость состоит в том, что через них осуществляется контроль за состоянием активности коллагенообразующей системы и биосинтеза коллагенового белка – основного компонента СТ. Во-вторых, – внутриклеточные ферментные системы (киназы и фосфатазы) запускают транскрипционные факторы, гены, вызывая их экспрессию и активируя процессы ремоделирования (РМ) структур органов и, в частности, сосудистой стенки, обуславливая склеротические изменения с

формированием ЖСС. В ходе «переустройства существующей структуры», развивается тот или иной вид нарушений функций, со своими особенностями и закономерностями. При этом значимость нарушений структуры и функции компонентов СТ в процессах РМ трудно переоценить, если иметь в виду не только присутствие 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.

Нарастающий интерес к пониманию процессов, приводящих к ЖСС, отмечаемый в последнее десятилетие, позволил установить большое количество причинно-следственных связей, определяющих конечный результат. Изменение ЖСС 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 волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (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. [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21].

Однако сегодня особое значение приобретает не столько факт наличия ЖСС, сколько причина и механизмы ее формирования [22]. Субстратной основой предболезни в этих случаях являются врожденные или приобретенные изменения различных структур соединительной ткани, 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. Оценка ЖСС, особенно путем определения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) каротидно-фemorальным методом («золотой стандарт»), позволяет диагностировать поражение артерий на доклинической стадии, выявить группы людей с высоким сердечно-сосудистым риском. Методы определения локальной жесткости сосудов дают возможность прямого измерения ЖСС, но большинство из них ограничены в точности измерений, так как в них используется анализ видеоизображения. Недостатком определения любой СПВ являет-

ся то, что она зависит не только от ЖСС, обусловленной изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе во время определения СПВ (уровень растягивающего давления), так как упруго-эластические свойства артериальных стенок зависят от уровня АД в артериях. При низком уровне давления эластичность сосудистой стенки определяется только эластином, а при высоком АД и коллагеном [23,15,24]. Именно поэтому, наибольшее значение имеет не выявление ЖСС, а изучение причин и основных звеньев систем, участвующих в ее формировании. Предлагаемая нами методология [25,26,27] основана на применении интегрального подхода к изучению ЖСС и представлена в виде клинико-биохимико-генетически-морфологического комплекса – КБГМК, который дает возможность получить наиболее полный объем информации, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменения сосудистой стенки (СС) у конкретного больного [22,28]. Особое значение при этом отводится изучению состояния ФСКО, его биохимического и морфологического звеньев. Биохимическое звено ФСКО представлено субстратами, участвующими в биосинтезе орнитина и пролина (аргинин, аргиназа, орнитинкарбамойлтрансфераза и др. составляющие орнитинциструлинового цикла – ОЦЦ), а морфологическое – субклеточными структурами, непосредственно участвующими в биосинтезе коллагенового белка (полисомы, цитоплазматический ретикулум) [29]. Генетическое звено КБГМК содержит группу генов, ответственных, как за синтез пролина, так и за биосинтез коллагена [30]. 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 [31]. 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, в последние годы открыт новый 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 нам не встретилось. 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 [29]. Представление о состоянии морфологической части клеточно-биохимического комплекса ФСКО может быть получено при изучении характера коллагенового белка и клеточных структур, с которыми связан биосинтез коллагена. Доказано, что «гидроксирование 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 фибрилlogenеза. Отсюда ясно, что необходим анализ состояния ультраструктур клеток (фибробластов), ответственных за биосинтез (полисомальный аппарат фибробластов), и выведение коллагенового белка (аппарат Гольдджа и цитоплазматический ретикулум). После созревания проколлагена, которое происходит в межклеточном пространстве, сопровождается отщеплением N и C-концевых пропептидов проколлагена I типа (NC – КПП-I), после чего проколлаген поступает в кровяное русло. Считается, что количество молекул NC-КПП-I соответствует (равно) количеству синтезированного коллагена. Несмотря на определенную спорность этого положения, (учитывая стадии формирования белковой молекулы), количество NC-КПП-I признано маркером активности синтеза коллагена I типа, наиболее значимого при изучении состояния СТ. Доказано, что из 3-х основных типов коллагена (всего более 20) более 90 % составляет именно I тип, представленный в сосудах, сердце, коже, костях, связках и др. [32]. Проведенное нами изучение состояния коллагенообразующей системы [29] свидетельствует, что одним из важнейших методов морфологического исследования является электронная микроскопия клеток, ответственных за биосинтез коллагена и, прежде всего, фибробластов. Однако их изучение должно носить

не только описательный характер, а обязательно – морфометрический, с подсчетом удельных площадей полисом, цистерн цитоплазматического ретикулула, ядерно-цитоплазматического соотношения и т.д. Кроме того, необходимо получить представление о характере энергетического потенциала клеток по степени окраски митохондрий («светлые и темные») и определению соотношения удельной площади митохондрий к удельной площади крист. Данные о состоянии матрикса могут быть получены при гистохимических исследованиях, 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 коллагеновых, 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 [32, 33]. 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, возможно, связано с наличием в эластиновых волокнах все того же коллагена, что лишний раз подтверждает значимость изучения состояния функциональной системы коллагенообразования. В то же время представляется, что в соответствии с нашей концепцией, наряду с ведущей значимостью функциональной системы коллагенообразования (ФСКО), в организации склеротических изменений органов и тканей принимают участие определенные функциональные ком-

плексы (блоки) с четкой регуляцией подключения в нужный момент необходимой функциональной системы или функциональных групп местного или/и центрального подчинения. Например, известно, что развитие эксцентрического ремоделирования сосудов при ГБ сопровождается определенной структурной перестройкой, характеризующейся дегенеративными изменениями медиа с повышением в ней уровня коллагена, фиброэластическим утолщением интимы, фрагментацией эластической мембраны с вторичным фиброзом и изменениями экстрацеллюлярного матрикса, составной частью которого также является коллаген. Структурные изменения при этом связаны с участием целого ряда ФСО, воздействием биологически активных веществ: катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста,  $\beta$ 1-трансформирующего фактора и некоторые других. Катехоламины, обладая трофической функцией, стимулируют гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов. Трофический эффект катехоламинов реализуется через увеличение секреции тромбоцитарного ростового и  $\beta$ 1-трансформирующего факторов, паракриновым регулятором которых является ангиотензин II. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина положительно влияют на эластичные свойства артерий за счет блокады негативных эффектов ангиотензина II. Блокаторы рецепторов ангиотензина (кандесартан) способны уменьшать уровень пропептида проколлагена III типа и повышать уровень стромелизина-1 в сыворотке крови, а, действуя на внеклеточный матрикс, могут «предупреждать развитие цереброваскулярных заболеваний у пациентов с выраженной АГ». В то же время антагонисты альдостерона предупреждают накопление коллагена при отсутствии АГ, а терапия блокаторами рецепторов ангиотензина улучшает артериальную растяжимость, уменьшает вазопрессорные реакции [34]. Эти данные лишний раз подчеркивают сложность взаимосвязей и взаимодействий различных ФСО с ФСКО. В настоящее время в клинике все чаще фиксируются коморбидные состояния, при которых в основе поражения сосудов лежит резистентность к инсулину, которая является основным патогенетическим звеном, приводя к гиперинсулинемии и гипергликемии. Гиперинсулинемия в свою очередь ведет к возбуждению симпатической нервной системы, повышению реабсорбции натрия, гипертрофии гладкомышечных волокон и накоплению коллагена в сосудистой стенке, что обуславливает ее

ригидность. Кроме того, гипергликемия и гиперинсулинемия в комплексе увеличивают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и экспрессии рецептора ангиотензина I в сосудистой ткани, что приводит к гипертрофии сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и фиброзным изменениям. Длительно существующая гипергликемия вызывает изменения типа и структуры коллагена и/или эластина в сосудистой стенке. В результате действия глюкозы и ее метаболитов формируются поперечные «сшивки» между волокнами коллагена и эластина, необратимые связи в молекулах коллагена и накапливаются устойчивые к гидролизу молекулы [35, 36, 37]. Наряду с вышеизложенным, происходит повреждение клеток эндотелия, подавление генерации оксида азота и повышение продукции активного кислорода и его соединений, таких как пероксинитрит. При этом активируются процессы воспаления и перекисного окисления, определяется повышенное содержание факторов роста, цитокинов и молекул, повышающих адгезию в сосудах. Эти медиаторы в свою очередь могут увеличивать ригидность сосудов, тонус ГМК, ухудшать заживление сосудистых повреждений и ангиогенез, стимулировать развитие склеротических изменений. Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса (КБГМК) позволяет получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменения коллагенового матрикса при различных патологических состояниях (включая ЖСС), так и о процессах склерозирования в целом. Посредниками и связующими звеньями межсистемных взаимосвязей часто выступают сложные сигнальные системы, нейрогуморальные механизмы, а в некоторых случаях достаточно простые, но поливалентные (многофункциональные) органические соединения или даже отдельные химические элементы: магний, железо, аргинин и аргиназа, NO, NO-синтаза, гамма-семиальдегид глутамат, орнитин, пролин, и др. Относительно последнего следует заметить, что пролин является одним из важнейших субстратов, необходимых для биосинтеза коллагена, так как на его долю приходится 30 % аминокислот в коллагеновой молекуле. Кроме того, его окисленная форма – оксипролин отражает степень распада коллагена. В предыдущих работах нам уже приходилось останавливаться на методологии изучения ФКОС [38]. Однако с сегодняшних позиций целый ряд положений может быть уточнен и дополнен. В частности, это касается межсистемных взаимосвя-

зей и взаимодействий, участия многих ФСО: функциональной системы коллагенолизиса (ФСКЛ), функциональной системы углеводного (ФСУО), жирового (ФСЖО) и энергетического обменов [35,38,39,40,41, 42]. В этом отношении весьма показательными могут быть результаты изучения значимости аргинина как связующего звена между ФСКО и ФСУО. Следует учитывать, что продукты гликирования и гликотоксинов не только непосредственно влияют на обмен коллагена, волокнообразование и жесткость сосудистой стенки (ЖСС), но и на межклеточный матрикс с нарушением синтеза NO, единственным донатором которого является L-аргинин. Кроме того, L-аргинин участвует в реакциях орнитинцитруллинового цикла (ОЦЦ), в процессе которого через орнитин образуется пролин – основная аминокислота коллагена. Показатели состояния обмена аргинина и активности аргиназы, ключевого фермента орнитинцитруллинового цикла (ОЦЦ), важны, как с позиции возможного фибротического действия аргинина и уменьшении генерация NO, который считается ингибитором синтеза коллагена, так и их участия в обмене орнитина и особенно пролина, 80 % которой идет на синтез коллагенового белка. Изучение характера изменений обмена аргинина у больных РБС [29,38] позволяет сделать заключение об отсутствии резких нарушений в связующем звене между функциональной коллагенообразующей системой (ФСКО) и функциональной системой углеводного обмена. Такой вывод был нами сделан после получения результатов обследования 75 больных РБС (37 мужчин и 38 женщин) с разной степенью недостаточности кровообращения (Н<sub>I</sub> и Н<sub>II</sub>). По оригинальной методике [29] изучено состояние коллагенообразующей системы. Определялись субстраты орнитинцитруллинового цикла (ОЦЦ) в крови и уровень их экскреции с мочой. Акцент сделан на изучении концентрации пролина, орнитина и орнитинкарбмоилтрансферазы («вход в ОЦЦ»), аргинина, аргиназы и мочевины («выход» из ОЦЦ). Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей. Полученные данные были обработаны методами статистического анализа, входящими в пакет Statistica 7.0. Сравнение данных о концентрации аргинина в крови и моче у больных РБС вне зависимости от пола и недостаточности кровообращения (аргинин крови 6,2±0,81; мочи 0,79±0,18) позволяет сделать заключение об отсутствии резких нарушений в обмене аргинина. В то же время у женщин с Н<sub>II</sub> статистически достоверное снижение мочевого экскреции аргинина при одновременной

тенденции к снижению его уровня в крови может свидетельствовать об усиленной утилизации. Кроме того, более низкое содержание аргинина в моче у женщин ( $0,60 \pm 0,20$ ) по сравнению с мужчинами ( $1,10 \pm 0,40$ ) при практически одинаковой концентрации его в крови также дает возможность предполагать более выраженную у них утилизацию аргинина. Активность аргиназы у больных РБС ниже, чем у здоровых ( $649 \pm 49$ ;  $1153 \pm 203$ , соответственно) при  $p < 0,05$ , причем это снижение не зависит от пола. Являясь ключевым ферментом ОЦЦ, аргиназа свидетельствует об активности реакций на «выходе» из цикла, если при этом имеется увеличение количества содержания орнитина как в крови, так и в моче, то можно предполагать, что имеется несоответствие темпа его продукции с уровнем утилизации, что при наличии увеличения содержания в крови и моче пролина свидетельствует о его биосинтезе помимо ОЦЦ, через  $\gamma$ -семиальдегидглутамат. Увеличение количества пролина в крови и моче могут быть обусловлены отсутствием его утилизации на биосинтез коллагена в фибробластах, что сделало необходимым исследовать их коллагеносинтезирующую функцию, которая оказалась значительно выше, чем в контроле, что создает благоприятные предпосылки для активации биосинтеза коллагена и склерозирования [29]. Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса позволяет рассматривать склероз как результат деятельности комплекса функциональных систем организма, что способствует изменению подходов к диагностике (персонифицированной, донозологической), выявлению наиболее тонких мест в патологических системах с возможностью целенаправленного лекарственного воздействия, нормализации соотношений синтеза и распада коллагена, что и определяет, в конечном счете, выраженность и степень проявлений склероза.

#### Список литературы

1. Кац Я.А. Артериальная гипертония, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней: материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». – Москва, 2007. – С. 124-125.
2. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2007. – С. 365.
3. Кац Я.А., Скрипцова А.Я. Дисплазия соединительной ткани и коморбидные состояния: мат. VI конгресса терапевтов России. – Москва, 2011. – С. 103.
4. Кац Я.А., Скрипцова С.А. Новый подход к фармакотерапии хронических воспалительных заболеваний сосудов с позиции изменений соединительнотканного континуума. XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2013.
5. Кац Я.А. Интегрализм как методическая основа современной медицины и менеджмента: сб. стат. Всерос. научно-практ. конф. «Интегративные исследования в медицине». – Саратов, 2009. – С.112-114.
6. Auffray C., Charron D., Hood L. Predictiv, preventive, personalized and participatory medicine: back and the future // *Genom Med.* – 2010. 2(8): 57.
7. Beaudet A. Making genomic medicine a reality // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – V. 64. – P. 1-13.
8. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики // *Клин. мед.* – 2013; 6: 75-77.
9. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – 2007. – С.365.
10. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзоров В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2008, 1: 45-50.
11. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и соавт. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений // *Тер. Арх.* – 2012. 9: 53-57.
12. Зеленева Н.В., Глазун Л.О., Оттева Э.Н., Попова Т.В. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой и взаимосвязь с почечным кровотоком // *Дальневосточный мед. журнал.* – 2009, 3: 6-9.
13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных системной склеродермией // *Тер. Архив.* – 2011, 5: 38-41.
14. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клин. мед.* – 2012, 9: 39-42.
15. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // *Сердце.* – 2006, 5(2): 65-69.
16. Ребров А.П., Никитина Н. М. и соавт. Жесткость сосудов в зависимости от факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Тер. арх.* – 2009, 3: 54 – 55.
17. Шилкина Н.П., Савина Ж.Е., Юнонин И.Е. и соавт. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с системной красной волчанкой и гипертонической болезнью // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2012; 21 (3): 54-57.
18. 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.
19. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders // *Cardiovascular Med. J.* – 2010, 4: 83-88.
20. 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): 416-425.
21. Илюхин О.В., Атаманчук Н.М., Шульгина О.А. и др. Эластичность артерий у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом // *ЮжноРоссийский Медицинский журнал.* – 2004; 2: 29-33.
22. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – №11. – С. 189-195.
23. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости

распространения пульсовой волны // Функциональная диагностика. – 2004; 1: 33-39

24. Shirai K., Utino J., Otsuka K., et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J Atheroscler Thromb* – 2006;13:101-107.

25. Кац Я.А. Интегрализм как методологическая основа изучения патологии внутренних органов. // Аллергия, иммунитет и патология внутренних органов: сб. науч. тр. – Рязань, 1995. – С. 58.

26. Кац Я.А. Интегрализм как методологическая основа современной медицины и менеджмента // Интегративные исследования в медицине: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Саратов, 2009. – С. 112-114.

27. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики: Монография. – Саратов. 2012. – 358 С.

28. Кац Я.А. Концептуально-методологическая модель изучения системности дисплазии соединительной ткани. В кн.: Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики в кардиологии: сб. научных трудов. – Саратов, 2005. – С. 65-67.

29. Кац Я.А. Состояние коллагенообразующей системы у больных ревматизмом до и после введения гидрокортизона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1974. – С. 12.

30. Фомина С.А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центрального путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli*. Автореф. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 102 с.

31. Стерин Дж. Вест Секреты ревматологии. – М.: Бинном, 1999. – С. 758.

32. Хахим А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. ГЭОТАР – Медиа. – 2010. – С. 560.

33. Adams E., and Frank L. Metabolism of proline and the hydroxyprolines. *Annu. Rev. Biochem.* – 1980; 49:1005-1061.

34. Ganne S., Winer N. Эластичность сосудов при кардиометаболическом синдроме State University of New York Health Science Center. *ale J Cardiometab. Syndr.* – 2008, 3: 35-39.

35. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // *Клин. мед.* – 2013; 3:15-24.

36. Wagenseil J.C., Mecham R.P. Elastin in large artery stiffness and hypertension // *J. Cardiovasc Transl Res.* – 2012; 5 (3): 264-273.

37. Hartog H.W., Voors A.A., bakker s.j. et al. Advancend glycation endproducts (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J. Heart Fail.* – 2007; 9 (12): 1146-1155.

38. Кац Я.А. Эволюция ревматизма. – Саратов: изд-во Саратовского медицинского университета, 2002. – 243 с.

39. Lin L., Lakatta E.G. RAGE signaling in inflammation and arterial aging. *Front. Biosci.* – 2009;14: 1403-1413.

40. Uribarri J., Cai W., Peppia M. et al. Circulating glyco-toxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to in flammatory response, oxidative stress? And aging. *J.Gerontol. A: Biol.Sci. Med. Sci.* - 2007; 62: 427-433.

41. Dulce R.A., Schulman I.H., Hare J.M. S-glutathionylation: a redox-sensitive switch participating in nitroso-redox balance. *Circ Res.* – 2011; 108 (5): 531-533.

42. Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling. *Fronires Immunol.* – 2013; 4: 111.

## References

1. Кац Я.А. Arterial hypertension, connective tissue dysplasia, atherosclerosis, six-dark diseases of connective tissue and the common biochimica-morphological sub-strata of diseases. *Materialy 9-go Vserossijskogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Kardiologija 2007».* Moskva. 2007. (Materials of the 9th all-Russia scientific-educational forum «Cardiology – 2007». Moscow. 2007. s. 124-125.

2. Кац Я.А. Connective tissue dysplasia – predpoleisie some rheumatic for-illnesses. XIV Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2007, (XIV Russian national Congress «Man and medicine». Moscow. 2007) s. 365.

3. Кац Я.А., Skripцова A. Ja. Connective tissue dysplasia and comorbid conditions. mat. VI kongressa terapevtov Rossii. Moskva. 2011. (VI Congress of physicians of Russia. Moskva) S. 103.

4. Кац Я.А., Skripцова S.A. New approach to pharmacotherapy of chronic inflammatory diseases of vessels from the perspective changes of connective tissue continuum. XVI Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2013g. (XVI Russian national Congress «Man and medicine». Moscow. 2013).

5. Кац Я.А. Integralism as methodological basis of modern medicine and management. Sb.stat. Vseros. Nauchno-prakt. konf. «Integrativnye issledovaniya v medicine». Saratov. 2009. S.112-114.

6. Auffray C., Charron D., Hood L. Predictiv, preventive, personalized and participatory medi-cine: back and the future. *Genom Med.* 2010. 2; 2(8): 57.

7. Beaudet A. Making genomic medicine a reality // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 64. P. 1–13.

8. Кац Я.А., Parhonjuk E.V. Periody i fazy bolezni v svete prediktivno-preventivnoj mediciny. Znachenie i principy integrativnoj diagnostiki. *Klin. med.* 2013; 6: 75-77.

9. Кац Я.А. Displazija soedinitel'noj tkani – predbolezny' nekotoryh revmaticeskikh zabo-levanij. XIV Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo» 2007. s. – 365.

10. 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.

11. Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V., Titov V.N. i soav. Nespecificeskoe vospalenie i struk-turnye izmeneniya arterij u muzhchin s gipertonicheskoj bolezni'ju srednego i vysokogo riska razvitija serdechno-sosudistyh oslozhnenij. *Ter. arh* 2012, 9: 53-57.

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

13. Karoli N.A., Rebrov A.P. Zhestkost' arterij u bol'nyh sistemnoj sklerodermiej. *Ter. arhiv* 2011, 5: 38-41.

14. Karoli N.A., Dolishnjaja G.R., Rebrov A.P. Arterial'naja rigidnost' u bol'nyh hroniche-skoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. *Klin. med.* 2012, 9: 39-42.

15. 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.

16. Rebrov A.P., Nikitina N. M. i soavt. Zhestkost' osudov v zavisimosti ot faktorov ris-ka razvitija serdechnososudistyh zaboлевanij. *Ter. arh.* 2009, 3: 54 – 55.

17. 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.

18. 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.

19. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Cardiovas-cular Med. J.*, 2010, 4: 83-88.

20. 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): 416-425.

21. Iljuhin O. V., Atamanchuk H. M., Shul'gina O. A. i dr. Jelastichnost' arterij u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej v sochetanii s ishemicheskoj bolezni'ju serdca i metaboлическим sindromom. *JuzhnoRossijskij Medicinskij Zhurnal* 2004; 2: 29-33.

22. Kac Ja.A., Parhonjuk E.V., Akimova N.S. Zhestkost' sosudistoj stenki s pozicij povrezh-denija soedinitel'noj tkani pri serdechno-sosudistyh zabojevanijah. / Fundamental'nye issledovanija». – №11 – Penza, 2013. S. 189-195.
23. Miljagin V.A., Miljagina I.V., Grekova M.V. i dr. Novyj avtomatizirovannyj metod op-redelenija skorosti rasprostranjenija pul'sovoj volny. Funkcional'naja diagnostika. 2004; 1: 33-39
24. Shirai K., Utino J., Otsuka K., et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) J Atheroscler Thromb, 2006;13:101-107.
25. Kac Ja.A. Integratizm kak metodologicheskaja osnova izuchenija patologii vnutrennih or-ganov. //Allergija, immunitet i patologija vnutrennih organov: Sb. nauch. tr. – Rjazan', 1995. – S. 58.
26. Kac Ja.A. Integratizm kak metodologicheskaja osnova sovremennoj mediciny i mendlzh-menta // Integrativnye issledovanija v medicine: Materialy Vseros. nauch.- prakt. konf. – Saratov, 2009. – S. 112-114.
27. Kac Ja.A. Diagnostika: osnovy teorii i praktiki: Monografija. – Saratov. 2012. 358 S.
28. Kac Ja.A. Konceptual'no-metodologicheskaja model' izuchenija sistemnosti displazii so-edinitel'noj tkani. V kn.: Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i profilaktiki v kardiologii. Sb. nauchnyh trudov. Saratov, 2005, s. 65-67.
29. Kac Ja.A. Sostojanie kollagenoobrazujushhej sistemy u bol'nyh revmatizmom do i posle vvedenija gidrokortizona: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 1974. – 12.
30. Fomina S.A. Vlijanie urovnja jekspressii genov puti biosinteza L-prolina i genov cen-tral'nyj putej metabolizma na produkciju L-prolina kletkami Escherichia coli. Avto-ref. ...kand. med. nauk. Moskva. 2005. – 102 s.
31. Sterin Dzh. Vest Sekrety revmatologii. Binom, M. 1999. S. 758.
32. Hakim A., Kluni G., Hak I. Spravochnik po revmatologii. GJeOTAR –Media. 2010. S. 560.
33. Adams, E., and L. Frank. Metabolism of proline and the hydroxyprolines. Annu. Rev. Biochem. 1980; 49:1005-1061.
34. Ganne S., Winer N. Jelastichnost' sosudov pri kardio-metabolicheskom sindrome State University of New York Health Science Center.ale J Cardiometab. Syndr. 2008, 3: 35-39.
35. V.N. Titov, N.V. Hohlova, Ju.K. Shirjaeva Gljukoza, glikotoksiny i produkty glikirova-nija proteinov: rol' v patogeneze.Klin. med. 2013; 3:15-24.
36. Wagenseil J.C., Mecham R.P. Elastin in large artery stiffness and hypertension. J. Cardiovasc Transl Res 2012; 5 (3): 264-273.
37. Hartog H.W., Voors A.A., bakker s.j. et al. Advancend glycation endproducts (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. Eur J. Neart Fail 2007; 9 (12): 1146-1155.
38. Kac Ja.A. Jevoljucija revmatizma. Saratov: izd-vo Saratovskogo medicinskogo universi-teta, 2002. – 243 s.
39. Lin L., Lakatta E.G. RAGE signaling in inflomation and arterial aging. Front. Biosci.2009;14: 1403-1413.
40. Uribarri J., Cai W., Peppia M. et al. Circulating glyco-toxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to in flammatory response, oxidative stress? And aging. J.Gerontol. A: Biol.Sci. Med. Sci. 2007; 62: 427-433.
41. Dulce R.A., Schulman I.H., Hare J.M. S-glutathionylation: a redox-sensitive svitch participating in nitroso-redox balance. Circ Res 2011; 108 (5): 531-533.
42. Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling. Fronires Immunol 2013; 4: 111.

#### Рецензенты:

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Терапия» Медицинского факультета Пензенского Государственного университета, г. Пенза;

Клочков В.А., д.м.н., заведующий лабораторией Артериальной гипертонии ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.