

УДК 611.018.2:616

Л. Б. Ким

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
ул. Академика Тимакова, 2, Новосибирск, 630117, Россия
E-mail: lenkim@soramn.ru

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ И ПРОБЛЕМА СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Интерес к проблеме соединительной ткани (СТ) существенно возрастает, о чем свидетельствует рост числа публикаций, так или иначе затрагивающих ее состояние, роль в развитии и течении многих заболеваний. Клинические аспекты СТ нашли отражение в монографии Л. И. Слуцкого «Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани» [1]. В последние годы ряд авторов стал выделять отдельно клиническую биохимию нормальной и патологически измененной соединительной ткани как один из наиболее интенсивно развивающихся разделов среди клинических дисциплин [2]. Другой группой исследователей предложена концепция соединительно-тканной недостаточности, в которой имеют место фазы течения и формы ее проявления в разные этапы онтогенеза [3].

По современным представлениям, СТ в организме составляет более 50 % массы тела. Она представляет собой ткань животного организма, развивающуюся из мезенхимы, выполняя опорно-двигательную, трофическую, защитную и репаративную функции [4]. В зависимости от строения и предназначения ткани выделяют рыхлую неоформленную (строма паренхиматозных органов, межорганные и межмышечные фасциальные прослойки, подкожная клетчатка), плотную оформленную (костная и хрящевая ткани, сухожилия и связки, фасции и апоневрозы), специализированную (кровотворная ткань, кровь, лимфа, базальная мембрана сосудов) и патологическую СТ (грануляционно-фиброзная ткань, костная мозоль, фиброзная ткань при склерозе и циррозе органов) [1; 2; 4; 5]. Любая ткань

в организме формируется в результате специфической адгезии клеточных ансамблей, их связей с внутренним цитоскелетом и взаимодействий с внеклеточным матриксом (ВМ). ВМ – это сложный комплекс различных макромолекул, которые образуют поддерживающий каркас клеток и тканей [6], представленный волокнистыми (различные типы коллагена, эластин, ретикулин) и неволокнистыми (протеогликаны, гликозаминогликаны, адгезивные белки и гликопротеиды) структурами [1; 5–7]. Известно, что 50 % коллагена сосредоточено в скелете, 40 % – в коже, и 10 % – во внутренних органах [1]. Характерной особенностью СТ является малое количество клеток – резидентов (фибробласты, гладкомышечные, тучные клетки, остео- и хондробласты) и мигрантов (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты) относительно ВМ.

Интерес к СТ вызван в первую очередь с необходимостью решения ряда остро назревших медицинских проблем, связанных с обменом компонентов ВМ. В данном обзоре мы не обсуждаем вопросы, связанные с большой группой аутоиммунных заболеваний СТ, объединенных условно в большие и малые коллагенозы.

В *кардиологии* актуальной является проблема ремоделирования сердца и сосудов при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Начиная с середины 1990-х гг., активно обсуждается концепция ремоделирования сосудов и сердца при инфаркте миокарда (ИМ), артериальной гипертензии, миокардиопатиях. Концепция объединила усилия кардиологов, патофизиологов, врачей функциональной диагностики в изучении структурно-функциональных особен-

ностей этих органов, проводимое, как правило, с использованием ультразвуковых методов диагностики. В основе постинфарктного ремоделирования левого желудочка (структурно-функциональной перестройки сердца) лежит репаративный фиброз с образованием рубцовой ткани, который может протекать либо по адаптивному варианту – с максимальным приближением к прежним размерам полостей и стенок желудочка, либо по патологическому – с развитием сердечной недостаточности, дилатации сердца, аневризмы левого желудочка, разрывом миокарда и внезапной смертью. Для более глубокого изучения этого процесса и прогнозирования осложнений целесообразно определение биохимических маркеров фиброза – компонентов ВМ, непосредственно участвующих в формировании рубцовой ткани.

В норме ВМ миокарда создает благоприятные условия для жизнедеятельности кардиомиоцитов, выполняет трофическую, защитную, барьерную, структурную функции. При патологических состояниях, в частности при ИМ, призван осуществлять репаративно-заместительную роль. Надо полагать, что от полноценности образовавшегося рубца, его размеров, а также соотношения типов коллагена и форм гликозаминогликанов (ГАГ), составляющих рубцовую ткань, зависит течение заболевания, развитие осложнений, в конечном счете качество жизни и выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда.

Однако до последнего времени биохимические аспекты ремоделирования сердца, связанные с метаболизмом компонентов ВМ, оставались вне поля зрения исследователей. Изучение основных компонентов ВМ в динамике госпитального этапа реабилитации больных с ИМ показало, что репаративный фиброз носит фазовый характер и зависит от многих факторов [8; 9]. «Классические» факторы риска ИБС оказались значимыми не только в развитии заболевания, но они существенно влияли на течение заместительного фиброза. Показано, что к модифицирующим репаративный фиброз факторам следует относить также наличие сопутствующих заболеваний и синдромов, в частности артериальную гипертензию [10], недифференцированную дисплазию соеди-

нительной ткани [9], требующих коррекции в схемах лечения.

Выделение раннего и позднего этапов постинфарктного ремоделирования сердца представляется вполне обоснованным, поскольку диагностика на этапах существенно отличается по объему и подходам. На раннем этапе постинфарктного ремоделирования, охватывающего госпитальный период, наиболее информативны маркеры репаративного фиброза, которые адекватно отражают интенсивность и выраженность процесса. Фазовый характер выявлен при изучении динамики ГАГ [11] и белков внеклеточного матрикса – фибронектина [12], коллагена по его маркеру – гидроксипролину [13]. Важно отметить, что динамика изменения содержания ГАГ в сыворотке крови у обследованных больных была сопоставима с данными экспериментальных работ, выполненных на собаках при окклюзии у них коронарных сосудов [14].

Результаты продемонстрировали, что формирование рубцовой ткани начинается в первые сутки ИМ, а содержание фибронектина в сыворотке крови отражает обширность и глубину повреждения миокарда: низкие значения обнаружены при трансмуральном ИМ, самые высокие – при мелкоочаговом. Данное обстоятельство можно объяснить переходом сывороточного фибронектина в ткань, поскольку известно, что фибронектин тканей и фибронектин в сыворотке крови представляют собой единую замкнутую систему, быстро реагирующую на повреждение и гемодинамические сдвиги. Пока не известно, какие сигналы и механизмы обеспечивают перераспределение фибронектина, но предположить участие тромбоцитов как посредников, которые устремляются к месту повреждения, вполне вероятно, поскольку они являются носителями наибольшего количества рецепторов к фибронектину. Это предположение подтверждают результаты экспериментальных исследований [15]. На модели ИМ, индуцированного путем перевязки левой коронарной артерии у крыс, исследователи наблюдали аккумуляцию в периинфарктной зоне α -1 и α -5 субъединиц интегрин, коллагена и фибронектина, выявленных иммуногистохимическими методами. Известно, что передача механических сигналов вне-

клеточной среды осуществляется в строгой последовательности: внеклеточный белок фибронектин через связанный с ним мембранный белок – интегрин, внутриклеточный белок – винкулин (спектрин, α -актинин), погруженный в цитоскелет, и далее на мембрану ядра кардиомиоцитов [16]. Такая взаимосвязь предполагает, что увеличение фибронектина и интегрина в очаге повреждения миокарда должно сопровождаться увеличением коллагеновой сети, что и показано в работе J. Nawata и соавт. [15], подтверждающей важную роль белков ВМ в заживлении и процессе постинфарктного ремоделирования сердца.

В *кардиохирургии* существует проблема рестенозирования сосудов после оперативного вмешательства [17–19]. Рестеноз – это реакция заживления сосудистой стенки после повреждения, возникающего при проведении эндоваскулярных процедур. При этом показано, что частота этого процесса зависит от характера вмешательства: рестеноз после стентирования развивается значительно реже, чем после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики. Тем не менее необходимость в повторных эндоваскулярных вмешательствах по поводу рестеноза внутри стента, развивающегося как следствие гиперплазии неоинтимы, составляет 60–80 % [20; 21]. В последние годы для предупреждения рестеноза стенты стали покрывать лекарственными препаратами, подавляющими деление и миграцию клеток гладкой мускулатуры. Наиболее изученными признаны пока два препарата: рапамицин (сиролимус) – иммунодепрессант, блокирующий клеточный цикл в фазе G1, и паклитаксель (таксол) – противоопухолевый препарат, подавляющий деление клеток в фазах G0 / G1 – G2 / M. Получены обнадеживающие результаты: наблюдение в течение 6 мес. [22] и 2 лет [23] не выявило развития рестеноза.

Доказана важная роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в процессах ремоделирования сосудов после чрескожных коронарных вмешательств у больных со стабильной стенокардией [17]. У больных с рестенозом значения ММП-2 и ММП-9 были статистически значимо выше, чем у пациентов без рестеноза. Многофакторный анализ показал, что уровень ММП-9 высту-

пает в роли независимого предиктора рестеноза. Актуальным является в этой ситуации поиск новых диагностических и прогностических маркеров данного процесса, а также лекарственных препаратов, предупреждающих рестенозирование.

Несмотря на последние достижения в *диабетологии*, диабетическая нефропатия (ДН) остается серьезной угрозой для жизни больных с сахарным диабетом (СД) не только в России, но и в странах Европы, США и Японии. По данным Российского государственного регистра СД, уремия является причиной летального исхода 18 % больных с СД 1 типа [24].

Известно, что фиброз интерстиция почек считается основной причиной развития хронической почечной недостаточности, так как обнаружена четкая корреляция между степенью выраженности фиброза интерстиция и снижением скорости клубочковой фильтрации [25]. В частности, достоверные изменения ВМ в виде увеличения мезангиального матрикса с умеренной пролиферацией мезангиальных клеток, утолщения базальной мембраны клубочков обнаружены на начальной стадии структурных изменений почек (2-я стадия, по классификации С. Е. Mogensen и соавт. [26], или нормальбуминурия) у больных с ДН. Однако уже на стадии гиперфункции почек (1-я стадия) у 40 % больных с СД выявляется гипертрофия почек, формирование которой связывают с предполагаемым нарушением метаболизма клеточных и внеклеточных белков, влиянием различных факторов роста [27]. Поскольку морфологическое исследование биопсийного материала почек не рекомендовано в качестве обычной диагностической процедуры, а показано только в тех случаях, когда имеются подозрения на наличие поражения почек недиабетического генеза, то выявление структурных изменений на ранних стадиях ДН из-за их обратимости, представляет большую значимость для клиницистов [28].

Для поиска адекватных диагностических критериев на ранних стадиях ДН и изучения механизмов ее развития проводится оценка основных компонентов ВМ (различные типы коллагена и фибронектина, формы ГАГ). Как правило, в качестве маркера коллагена, основного фибриллярного белка соедини-

тельной ткани, используют гидроксипролин (ГОП), которого много именно в коллагене, что позволяет судить об интенсивности процесса коллагенообразования [6]. Продемонстрирована активация метаболизма коллагена у больных с СД 1 типа и ДН [29; 30]. Показано, что уровень экскреции пептидно-связанной формы ГОП с мочой зависит от стадии нефропатии. Если в стадии нормальбуминурии показатель достоверно не отличался относительно контроля, то в стадии микроальбуминурии его величина превышала контрольные значения в среднем в 1,8 раза ($p < 0,01$), а в стадии клинически выраженной нефропатии (протеинурии) – в 2 раза ($p < 0,03$). Содержание свободной формы ГОП не зависело от стадии нефропатии, в связи с чем увеличение общего ГОП можно объяснить увеличением пептидносвязанной формы ГОП. Наряду с этим обнаружена тенденция к повышению коллагенолитической активности сыворотки у больных с нормальбуминурией, в стадии микроальбуминурии активность оказалась максимальной, тогда как у пациентов с выраженной нефропатией среднее значение коллагенолитической активности сыворотки было несколько ниже, чем в стадии микроальбуминурии. Корреляционный анализ выявил отрицательную взаимосвязь между коллагенолитической активностью сыворотки и экскрецией пептидносвязанной формы ГОП ($r = -0,49$, $p < 0,05$). Поскольку коллагенолитическая активность сыворотки крови отражает активность матриксных металлопротеаз (коллагеназы, желатиназы), можно полагать, что ее увеличение является предиктором развития ДН. Исследование биопсийного материала показало, что ДН сопровождается избыточной аккумуляцией в клубочках почек коллагена IV и VI типов, а также появлением коллагена III типа.

У больных в стадии нормальбуминурии и микроальбуминурии, повышенное по сравнению с контролем содержание ГАГ в сыворотке крови, статистически значимо не различалось, тогда как в стадии протеинурии было выше в 2 раза относительно начальных стадий [31]. В другом исследовании [32] обнаружены различия в содержании ГАГ в стадиях норм- и микроальбуминурии. Установлено усиление корреляционной связи между ГАГ и уровнем

продуктов перекисного окисления липидов в динамике прогрессирования ДН [31].

ДН – это тяжелое, прогностически неблагоприятное осложнение сахарного диабета. Ранняя диагностика этого состояния и разработка способов (лекарственной и нелекарственной) регуляции механизмов нефросклероза могли бы снизить частоту развития осложнений и улучшить качество жизни больных. Диагностическими маркерами могут служить такие показатели, как ГАГ на стадии нормальбуминурии, формы ГОП на стадии микроальбуминурии. Возможности лекарственной коррекции пациентов с ДН продемонстрированы в ряде работ. В частности, применение ингибитора АПФ (фозиноприла) в комплексной терапии больных СД 1 типа в стадии микроальбуминурии сопровождалось угнетением синтеза и активацией деградации коллагена [33]. Об этом свидетельствовали снижение соотношения пептидносвязанного ГОП к свободному ГОП и отсутствие динамики пептидносвязанного ГОП при умеренном увеличении свободной формы ГОП. При длительном применении (6 мес.) наблюдали также антиальбуминурический эффект. Положительный эффект получен при лечении сулодексидом, содержащим два типа ГАГ – гепариноид и дерматансульфат. По данным А. Abdellatif и соавт. [34], прием сулодексида больными с ДН приводил к уменьшению альбуминурии на 35 % через 6 мес. и на 60 % через 1 год лечения.

В *гастроэнтерологии* существует проблема долго незаживающих язв, когда рубцевание язвенного дефекта слизистой оболочки, несмотря на интенсивность лечения, замедляется. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, на долю которой приходится 15–18 % случаев заболевания [35]. Наблюдаются ежегодные рецидивы заболевания у 46–82 % больных, характеризуясь увеличением скорости биологического оборота коллагена и преобладанием процессов его деградации. Процесс рубцевания язвенного дефекта сопровождается восстановлением динамического равновесия между синтезом и деградацией коллагена как основного механизма саногенеза. Замедление процесса рубцевания вызывается несколькими при-

чинами, среди них: недостаточное образование клетками ГАГ и протеогликанов, нарушение метаболизма коллагена, наличие эндотелиальной дисфункции в стенке желудка и кишечника. Но, как правило, наблюдается сочетание этих факторов.

Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ). По мнению Р. Veigton и соавт. [36], к данному состоянию относятся заболевания, клинические проявления которых характеризуются нарушением синтеза и функционирования производных коллагеновых и эластических белков. Более полное определение представлено Т. И. Кадуриной и В. Н. Горбуновой [37; 38]: ДСТ – это полиорганный и полисистемный патология с прогрессивным течением, в основе которой лежит генетический дефект синтеза или катаболизма компонентов ВМ. Значительно чаще встречается ДСТ приобретенного генеза, которая возникает в результате различных неблагоприятных воздействий на плод в период его внутриутробного развития при наличии генетической предрасположенности к нарушению нормального эмбриогенеза. Авторы считают обоснованным деление ДСТ на две группы: дифференцированные формы и недифференцированные дисплазии (НДСТ). Дифференцированные ДСТ характеризуются определенным типом наследования, отчетливой клинической картиной, часто установленным и хорошо изученным генным или биохимическим дефектом. НДСТ – это генетически гетерогенная группа заболеваний мультифакториальной природы с прогрессивным течением, в основе которых лежат нарушения синтеза, распада или морфогенеза компонентов ВМ в периоде раннего эмбриогенеза или постнатального развития под действием неблагоприятных факторов внешней среды.

В последние годы наблюдается заметное увеличение частоты НДСТ в популяции. По данным разных авторов [13; 39; 40; 41], она составляет от 25 до 86 %. Замечено более тяжелое течение основного заболевания, протекающего на фоне НДСТ. При этом отсутствие алгоритмов ведения и разработанных подходов к коррекции НДСТ вызывают серьезную обеспокоенность врачей [42; 43].

НДСТ имеют высокую медико-социальную значимость, так как ее наличие при-

водит к ограничению профессионального выбора, неблагоприятному течению беременности и родов, определяет непригодность к службе в армии, высокую инвалидизацию, а также случаи ранней и внезапной смерти [44]. Лица детского возраста с НДСТ составляют группу риска «часто и длительно болеющих детей». Показано, что из-за многочисленности фенотипических проявлений и отсутствия преемственности медицинской помощи пациенты с НДСТ получают порой несовместимые схемы лечения, отмечены случаи «злоупотребления» медикаментозными средствами, вплоть до полипрагмазии. Выявлено, что дистрофические, склеротические, геморрагические изменения в проводящей системе сердца, миокарде, а также аномально расположенные хорды, трабекулы и сосочковые мышцы являлись факторами риска возникновения эктопических нарушений ритма с фатальными исходами. К сожалению, до настоящего времени ДСТ не отражены отдельной нозологической единицей в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-Х), однако некоторые патологические состояния дифференцированной и НДСТ представлены в отдельных ее рубриках XIII и XVII классов [38; 39]. В связи с этим сложившаяся классификационная и диагностическая неопределенность побуждает клиницистов создавать рабочие классификации ДСТ, основанные на клинических, генетических, патоморфологических проявлениях. Наиболее часто используются классификации ДСТ по фенотипическим признакам, которые условно разделяют на внешние (визуализируемые) и внутренние (висцеральные) проявления. К внешним признакам относят астенический тип конституции, характерные изменения костно-мышечной системы (форма и размеры головы, верхних и нижних конечностей, позвоночника, грудной клетки, кожных покровов). Висцеральные фенотипические проявления ДСТ в функциональных системах весьма разнообразны [39; 42; 44]. Со стороны ЦНС это различные нарушения речи, энурез, вегето-сосудистые дистонии. Вовлеченность системы внешнего дыхания приводит к поликистозу, спонтанным пневмотораксам неясной этиологии, трахео-

бронхиальным дисфункциям, гипервентиляционному синдрому. Признаками НДСТ для мочевыделительной системы являются нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почек или мочевыводящих путей, ортостатическая протеинурия. В желудочно-кишечном тракте она проявляется в виде висцероптоза, аномалий желчного пузыря, склонности к воспалительным заболеваниям слизистой оболочки желудка и кишечника. Повышенная кровоточивость, гемоглобинопатии, тромбоцитопатии признаны фенотипическими проявлениями НДСТ системы крови. Наиболее изученными являются стигмы НДСТ сердечно-сосудистой системы: это пролапсы клапанов сердца, ложные хорды, дистопия папиллярных мышц, расширение корня аорты, артериальные, венозные и смешанные ангиодисплазии – надрывы и разрывы аорты, артерий внутренних органов, недостаточность клапанного аппарата вен нижних конечностей. К проявлениям дисплазии со стороны репродуктивной системы относят аномалии развития и расположения половых органов, варикоцеле, евнухоидизм, ювенильные маточные кровотечения, самопроизвольные выкидыши, бесплодие у женщин.

Предложенная генетическая классификация [37] признана наиболее обоснованной, поскольку отражает эндогенные механизмы НДСТ с выявлением генетического дефекта в синтезе и деградации коллагена. Однако, учитывая, что к сегодняшнему дню идентифицировано уже 27 типов коллагена и 20 типов цинксодержащих металлопротеиназ, такой, безусловно, перспективный классифицирующий подход требует доработки, поскольку не может удовлетворять интересы исследователей. Тем более что генетические нарушения могут быть выявлены при синтезе и распаде протеогликанов и ГАГ, других компонентов ВМ, которые могут быть не только врожденными, но и приобретенными.

Следует отметить, что в последние годы благодаря высоким диагностическим возможностям ультразвуковой техники, разработке молекулярно-генетических и биохимических методов исследования, диагностика НДСТ становится более качественной. По всей вероятности, с этим связана большая выявляемость лиц с проявлениями

НДСТ, а значит, пациентов с осложненным течением основных соматических заболеваний, которые требуют несколько иных подходов к лечению и профилактике многообразных осложнений.

В *травматологии* остается нерешенной проблема замедленной консолидации переломов костей, развитие ложных суставов как варианты патологического ремоделирования костей, требующие повторного оперативного вмешательства. В основе этих осложнений лежат нарушения микроциркуляции, иммунного ответа [45] и метаболизма ГАГ на фоне низкой активности водорастворимых антиоксидантов [46].

В литературе в последние годы вновь обсуждается гипотеза, согласно которой *лейкозы* рассматриваются как патология стромы кроветворной ткани, а в метастазировании опухолей важную роль отводят таким компонентам ВМ, как фибронектин и фибулины 3 и 6 [47].

Таким образом, в представленном обзоре приведены результаты исследований, отражающие участие СТ в развитии, течении ряда заболеваний. Обязательное ее участие в патогенезе известных общепатологических процессов, таких как повреждение, воспаление, регенерация, новообразование, грануломатоз, склероз и фиброз, свидетельствует о высокой реактивности клеточных и внеклеточных компонентов СТ, которая в итоге определяет течение, осложнения и исход заболевания. Обсуждаются диагностическая и прогностическая значимость отдельных маркеров постинфарктного репаративного фиброза, особенности метаболизма коллагена и гликозаминогликанов в зависимости от стадии диабетической нефропатии. Для решения этих проблем необходимо уточнение роли отдельных компонентов внеклеточного матрикса при патологических состояниях организма, изучение ее резервных возможностей, что позволит разработать новые способы лекарственной и нелекарственной коррекции нарушенного метаболизма СТ.

Список литературы

1. *Слуцкий Л. И.* Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. М.: Л., 1969.

2. *Шараев П. Н., Стрелков Н. С., Кильдиярова Р. Р., Буталин Е. Г., Ожегов А. М.* Соединительная ткань в детском возрасте. Ижевск, 2005.
3. *Алексеев А. А., Ларионова И. С., Дудина Н. А.* Мезодермальная и альтернативная медицина. М., 2001.
4. *Старостин В. И., Хрушов Н. Г., Виноградов В. В., Шехтер А. Б., Серов В. В., Слуцкий Л. И.* Соединительная ткань // Большая медицинская энциклопедия. М., 1984. Т. 23. С. 481–486.
5. *Серов В. В., Шехтер А. Б.* Соединительная ткань. М., 1981.
6. *Фаллер Д. М., Шилдс Д.* Молекулярная биология клетки: Пер. с англ. М., 2004.
7. *Schwartz N. V.* Biosynthesis and regulation of expression of proteoglycans // *Frontiers in Bioscience*. 2000. № 5. P. 649–655.
8. *Ким Л. Б., Куликов В. Ю., Лайвин А. Н., Цыба Л. П., Минина Н. Г., Калмыкова Е. Ю., Труфанова Н. В., Котова И. И., Коржавина О. А.* Диагностика репаративного фиброза при остром инфаркте миокарда. Новосибирск, 2005.
9. *Ким Л. Б., Куликов В. Ю., Минина Н. Г., Верба О. Ю.* Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2005. Т. 3, вып. 3. С. 53–63.
10. *Ким Л. Б., Минина Н. Г., Цыба Л. П., Котова И. И., Лайвин А. Н., Калмыкова Е. Ю., Труфанова Н. В., Коржавина О. А.* Значимость факторов риска и сопутствующих заболеваний в течении острого инфаркта миокарда, ассоциированного с артериальной гипертонией // *Рос. кардиол. журн*. 2007. № 2. С. 47–52.
11. *Ким Л. Б., Лайвин А. Н., Березовская Г. А., Цыба Л. П., Куликов В. Ю.* Динамика содержания гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا у больных ишемической болезнью сердца в процессе раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка // *Бюл. СО РАМН*. 2003. № 3. С. 24–28.
12. *Ким Л. Б., Березовская Г. А., Лайвин А. Н., Цыба Л. П., Калмыкова Е. Ю., Котова И. И., Куликов В. Ю.* Динамика содержания фибронектина у больных в процессе раннего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка // *Бюл. СО РАМН*. 2002. № 4. С. 63–66.
13. *Ким Л. Б.* Значимость маркеров заместительного фиброза и клинические особенности течения острого инфаркта миокарда, развившегося на фоне дисплазии сердца // *Омский научн. вестн*. 2005. № 5. С. 58–60.
14. *Мыш Г. Д., Непомнящих Л. М.* Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. Новосибирск, 1980.
15. *Nawata J., Ohno I., Isoyama S., Suzuki J., Miura S., Ikeda J., Shirato K.* Differential expression of alpha 1, alpha 3 and alpha 5 integrin subunits in acute and chronic stages of myocardial infarction in rats // *Cardiovasc. Res*. 1999. Vol. 43, № 2. P. 371–381.
16. *Gerdes A. M., Capasso J. M.* Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1995. Vol. 27. P. 849–856.
17. *Землянская О. А., Панченко Е. П., Самко А. Н., Добровольский А. Б., Левицкий И. В., Масенко В. П., Тутаева Е. В.* Матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок и маркеры тромбинемии у больных со стабильной стенокардией и рестенозами после чрескожных коронарных вмешательств // *Кардиология*. 2004. № 11. С. 4–12.
18. *Hoffman R., Mintz G. S.* Coronary in-stent restenosis-predictors, treatment and prevention // *Eur. Heart J*. 2000. Vol. 21. P. 1739–1749.
19. *Park S., Shim W., Ho D., Raizner A. E., Park S. W., Hong M. K., Lee C. W., Choi D., Jang Y., Lam R., Weissman N. J., Mintz G. S.* A paclitaxel-eluting stent for prevention of coronary restenosis // *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 348, № 16. P. 1537–1545.
20. *Араблинский А. В., Захарова О. В., Кононов А. В.* Рестеноз внутри стента: лечение и предупреждение // *Клиническая медицина*. 2004. № 9. С. 10–13.
21. *Mach F.* Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000. Vol. 20. P. 1699–1700.
22. *Morice M. C., Serruys P. W., Sousa J. E., Fajadet J., Van Hayashi E., Perim M., Colombo A., Schuler G., Barragan P., Quaglium G., Molnar F., Falotico R.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a

standard stent for coronary revascularization // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, № 23. P. 1773–1780.

23. *Sousa J. E., Costa M. A., Abizaid A. C., Seixas A. C., Abizaid A. S., Feres F., Mattos L. A., Falotico R., Jaeger J., Popma J. J., Seruys P. W.* Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stent in human coronary arteries // *Circulation.* 2003. Vol. 107, № 3. P. 381–383.

24. *Шестакова М. В.* Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века // *Сахарный диабет.* 2000. № 1. С. 15–18.

25. *Bohle A.* Change of paradigms in nephrology a view back and forward // *Nephrol. Dial. Translant.* 1998. Vol. 13. P. 556–563.

26. *Mogensen C. E., Christensen C., Vittinghus E.* The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy // *Diabetes.* 1983. Vol. 32. P. 64–78.

27. *Rabkin R., Fervenza F. C.* Renal hypertrophy and kidney disease in diabetes // *Diab. Metab. Rew.* 1996. Vol. 12. P. 217–241.

28. *Дедов И. И., Шестакова М. В.* Диабетическая нефропатия. М., 2000.

29. *Бондарь И. А., Климонтов В. В., Надеев А. П., Ким Л. Б.* Экскреция гидроксипролина с мочой и локализация коллагенов III, IV и VI типа коллагена в клубочках почек у больных сахарным диабетом 1 типа с нефропатией // *Проблемы эндокринологии.* 2005. Т. 51, № 4. С. 6–10.

30. *Klimontov V. V., Bondar I. A., Nadeev A. P., Kim L. B., Korjavina O. A.* Serum collagenolytic activity, urinary hydroxyproline excretion and glomerular accumulation of type III, IV and VI collagens in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48, suppl. 1. P. A28–A29.

31. *Ким Л. Б., Куликов В. Ю., Асламова С. А., Галенок В. А., Верба О. Ю.* Активность реакций перекисного окисления липидов и содержание гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом первого типа с диабетической нефропатией // *Бюл. СО РАМН.* 2005. № 3. С. 83–86.

32. *Казакова И. А., Трусов В. В., Черемскина И. Б.* Клиническое значение оценки обмена биополимеров соединительной тка-

ни у больных сахарным диабетом типа 1 с диабетической нефропатией // *Клинич. лабор. диагностика.* 2003. № 10. С. 19–21.

33. *Бондарь И. А., Климонтов В. В., Ким Л. Б., Пауль Г. А.* Влияние терапии фозиноприлом на обмен коллагена и протеогликанов у больных сахарным диабетом 1 типа с начальными стадиями нефропатии // *Бюл. СО РАМН.* 2007. № 3. С. 180–186.

34. *Abdellatif A., Maha K., Kamel D., Skhiri Habib.* One year course of oral sulodexide in management of diabetic nephropathy // *J. Nephrol.* 2005. Vol. 18, № 5. P. 568–574.

35. *Корепанов А. М., Шкляев А. Е., Шарпаев П. Н.* Особенности метаболизма коллагена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Клинич. лабор. диагностика.* 2005. № 5. С. 14–16.

36. *Beighton P., Graham R., Bird Y.* *Hypermobility of joints.* Berlin, 1983.

37. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* Вопросы терминологии и классификации дисплазии соединительной ткани // *Омский научн. вестн.* 2005. № 5. С. 5–7.

38. *Кадурина Т. И., Горбунова В. Н.* *Дисплазия соединительной ткани.* СПб., 2009.

39. *Яковлев В. М., Карпов Р. С., Швецова Е. В.* Соединительно-тканная дисплазия митрального клапана. Томск, 2004.

40. *Друк И. В., Нечаева Г. И.* Особенности течения бронхиальной астмы, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани // *Омский научн. вестн.* 2005. № 5. С. 36–39.

41. *Смольнова Т. Ю., Адамян Л. В., Ляшко Е. С.* Ассоциированная патология органов малого таза и тазового дна у больных с дисплазией соединительной ткани // *Омский научн. вестн.* 2005. № 5. С. 83–85.

42. *Земцовский Э. В.* Соединительно-тканная дисплазия сердца. СПб., 2000.

43. *Мартынов А. И., Степура О. Б., Шехтер А. Б., Мельник О. О., Пак Л. С., Ушакова Т. И.* Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // *Терапевтический архив.* 2000. № 9. С. 67–70.

44. *Викторова И. А.* Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2004.

45. *Базарный В. В.* Лабораторный мониторинг дистракционного костеобразования // *Клинич. лабор. диагностика.* 1999. № 6. С. 16–17.

46. *Ким Л. Б., Бауэр И. В., Сахаров А. М., Березовская Г. А.* Метаболиты соединительной ткани и свободно-радикальные процессы при переломах длинных трубчатых костей // *Интенсивная медицинская по-*

мощь: проблемы и решения: Материалы II Всерос. науч.-практ. конф. Ленинск-Кузнецкий, 2004. С. 34–35.

47. *Морозова В. Т.* Лейкозы болезни стромы кроветворных органов (гипотеза) // *Клинич. лабор. диагностика.* 1999. № 6. С. 3–13.

Материал поступил в редколлегию 23.09.2009