

УДК 616-004-036.12(045)

## ХРОНИЧЕСКАЯ СКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

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

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: ele7230@yandex.ru*

При любой болезни независимо от этиологии повреждение каждого органа и системы в целом завершается образованием соединительной ткани, степень выраженности этого ответа различна – иногда чрезмерна, иногда недостаточна. Для оценки возможной реакции организма на повреждение необходим системный подход с выявлением состояния ее звеньев, принимающих участие в синтезе и деградации коллагена. Подобный подход позволит установить причинно-следственную связь между выделенными звеньями функциональной системы организма (ФСО), обеспечивающими адекватность образования соединительной ткани. Звеньями ФСО выбраны функциональная система кислородного обеспечения (ФСКО), функциональная система гемодинамического обеспечения (ФСГО), функциональная система энергетического обеспечения (ФСЭО). Тесное взаимодействие этих систем приводит к развитию соединительной ткани, формирование которой рассматривается в свою очередь как результат взаимодействия функциональных систем — коллагенообразующей (ФСКО) и коллагенлизирующей (ФСКЛ).

Ключевые слова: коллаген, функциональная система организма, соединительная ткань, склероз, гипертоническая болезнь, системные заболевания соединительной ткани, пролин, оксипролин

## CHRONIC SCLEROTIC DISEASE

Kats Y.A., Parkhonyuk E.V., Korsunova E.N., Skriptsova S.A.

*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B.Kazachya, 112), e-mail: ele7230@yandex.ru*

With any disease, regardless of the etiology of damage to every organ and system culminates in the formation of connective tissue, severity of the response varies - sometimes excessive, sometimes insufficient. To assess the possible reaction to the injury requires a systematic approach to identify the state of its units involved in the synthesis and degradation of collagen. Such an approach would establish a causal link between the selected units of the functional system of the body (FSB), provides an adequate education connective tissue. FSB units selected functional system of oxygen supply (FSOS), functional system hemodynamic support (FSHS), a functional system of energy supply (FSSES), close interaction which lead to the development of connective tissue, the formation of which input a word, in turn, as a result of the interaction of functional systems – collagenforming (FSCF) and collagenlysing (FSCL).

Keywords: collagen, functional system of the body, connective tissue, sclerosis, hypertension, systemic connective tissue diseases, proline, hydroxyproline.

Наиболее актуальной проблемой для современного здравоохранения является борьба с нарастающей распространенностью хронических заболеваний. При всем разнообразии клинических проявлений и течения большинство из них сопровождается поражениями органов, заканчивающимися формированием органосклерозов, которые обуславливают не только ухудшение качества жизни больных, но и летальность. Во многом это определяется тем, что для большинства заболеваний, имеющих хроническое течение, остается неизвестным основной этиологический фактор, что не позволяет проводить ни эффективную профилактику, ни качественную терапию. Исходя из понимания этапов и фазности течения заболеваний (предболезнь, преморбидный период, фазы разгара, репарации, выздоровления или переход в хроническую форму) наиболее продуктивными следует ожидать

профилактические мероприятия, осуществляемые на этапе предболезни — периода, начинающегося от зарождения до действия этиологического фактора [12, 13, 18]. Развитие генетической науки позволяет надеяться на получение в ближайшем будущем информации о каждом пациенте, где будет указана вероятность возникновения тех или иных конкретных заболеваний, что даст возможность проводить целенаправленные действия для предотвращения их развития. В целом ряде институтов проводятся экзомные исследования, направленные на получение представлений о «нормальных изменениях молекулярных параметров» структурной части генома (экзом), как определенный шаг к переходу на персонафицированный этап медицины, когда человек может получить довольно большой объем информации о своих рисках заболеть тем или иным заболеванием. На это направлен и проект ENCODE, результаты которого найдут когда-нибудь применение в области персональной геномики, когда для получения персональной медицинской помощи каждый человек будет располагать собственным секвенированным геномом и индивидуальной генетической картой, что будут применяться для оценки индивидуального риска развития тех или иных болезней и для разработки индивидуальной схемы лечения. Однако в настоящее время применимо к нашей тематике сделаны лишь первые шаги в этом направлении, причем наибольшее число молекулярно-генетических исследований склероза относится к изучению фиброза печени, который встречается по данным секционного материала патологоанатомов «в 45% случаев в разных странах» [25, 39, 40]. Несмотря на немногочисленность прямых данных о генетической предрасположенности к развитию фиброза, создается впечатление, что в определенных случаях чрезмерный характер реакции на повреждение в виде склерозирования обусловлен именно генетически. Так, при одних и тех же заболеваниях степень выраженности, темп развития и распространенность склерозирования значительно различаются, что может быть обусловлено различием в экспрессии генов, определяющих тканевую реакцию на повреждение. В частности, получены данные о действии некоторых генов на темп развития апоптоза, изменения регенераторной способности клеток, способности усиливать или уменьшать повреждение [8, 25, 48]. Все это позволяет считать влияние генетических факторов весьма влияющим как на развитие повреждения, так и на ответную реакцию. Взаимодействие определенных генов и генетических структур, ответственных за тот или иной генотип, с регуляторными белками, участвующими в фиброгенезе, определяет возможность ускорения или торможения процесса склерозирования. Данные об открытии таких генов и знание определенных генотипов, влияющих на темпы прогрессирования фиброза, могут служить основой их использования для прогнозирования данного процесса и поиска принципиально новых подходов к решению проблем склероза [29, 43, 48].

Учитывая невозможность или запаздывание проведения наших мероприятий по блокированию закономерностей хронического процесса в доклиническую фазу и/или при первых признаках хронизации, предлагается обратить особое внимание на разработку методов, которые позволили бы тормозить развитие и прогрессирование болезни, вмешиваясь на последующих этапах. Одним из возможных путей воздействия в этом направлении следует назвать мероприятия, которые следуют из концепции о хронической склеротической болезни (ХСБ) [16]. Прежде чем детально представить ее содержание, следует дать определение ХСБ, рассмотреть общие положения, особенности и обоснование необходимости ее выделения, соотношение фаз основного заболевания с периодами формирования ХСБ.

Хроническая склеротическая болезнь – наднозологическое понятие, включающее в себя гетерогенную группу состояний и заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повреждением органов и тканей, с формированием склероза (фиброза, цирроза, рубца), вторичным развитием органных и организменных дисфункций вплоть до терминальных состояний [16]. Таким образом, формулируется значимость фиброгенеза, занимающего центральное место в патогенезе ХСБ и определяющего конечный этап хронического повреждения органов и тканей в виде образования склероза [26, 32, 45].

Основанием для разработки концепции ХСБ является представление о наличии общих, генетически обусловленных механизмов и реакций на повреждение с формированием рубцовой (склероз, фиброз, цирроз) ткани. Чрезмерный фиброгенез может быть следствием изменения метаболических процессов в соединительной ткани системного характера, возникающих из-за изменений генетической и/или нейрогормональной регуляции обмена коллагена, превалированием его синтеза над распадом [49]. Кроме того, следует признать, что при ХСБ в случае развития процесса склерозирования даже в одном органе при дальнейшем прогрессировании процесса формируются как полиорганные дисфункции, так и дисфункции «интегративно-регуляторной мегасистемы организма – нейро-эндокринно-иммунной системы» [29]. Считаем необходимым привести формулировки понятий, которые мы будем использовать в дальнейшем изложении, так как для некоторых из них в литературе существует несколько отличающихся определений.

В частности, склерозом (от греч. *sklerosis* — «уплотнение») называют патологический процесс, развивающийся в ответ на гибель элементов паренхимы (на почве воспаления, расстройств кровообращения, нарушений обмена веществ, возрастных изменений), ведущий к диффузному или очаговому уплотнению сосудов, соединительно-тканых структур и органов в связи с замещением и избыточным разрастанием зрелой плотной соединительной ткани; склерозирование – процесс формирования склероза.

Умеренный склероз с накоплением преимущественно коллагеновой, жесткой волокнистой (рубцовой) ткани, но без выраженного уплотнения называют фиброзом. Именно накопление коллагена и других белков вызывает разрастание нефункциональной соединительной ткани с замедлением деградации коллагена и нарушением равновесия между фиброгенезом (синтезом) и фибролизом (распадом), в связи с чем коллагеновая рубцовая ткань разрастается быстрее, чем разрушается, что и определяет формирование фиброза.

Наиболее выраженный склероз с деформацией и полной перестройкой архитектоники органа обозначается как «цирроз», наличие локального очага склероза называют рубцом.

К одной из особенностей ХСБ относится специфика этапности ее развития. Это касается прежде всего этапа предболезни, состоящего из нескольких фаз. Если при обычных нозологиях этап предболезни определяется границами от зарождения до действия этиологического фактора, то при ХСБ в этап предболезни входит период начальных проявлений генетически обусловленных механизмов, определяющих большие или малые потенциальные возможности репаративных процессов, чрезмерного или недостаточного склерозирования (рубцевания). Во второй период предболезни, когда отмечается собственно повреждение, входят фазы продромы и разгара с особенностями репаративных процессов. Именно в этот период можно ожидать оживление генетически обусловленных потенций — проявлений способностей тканей к регенерации или замещению повреждений соединительной тканью с формированием склероза. Понятно, что на разных этапах развития основного заболевания будут изменяться чувствительность и информативность показателей склерозирования, так как механизмы патогенеза, проявления, степень выраженности, масштаб поражения и распространенность склероза будут разными в зависимости от периода и фаз основного заболевания, частоты обострений и длительности хронического процесса. Однако после развития повреждений начинают действовать общие, часто не зависящие от нозологических форм закономерности склерозирования и прогрессирования органосклерозов. Часто к предикторам фиброгенеза относят, кроме повреждения, стимуляцию ангиогенеза, эндотелиальную дисфункцию, активацию фиброз-продуцирующих клеток и некоторые другие факторы, стимулирующие рост соединительной ткани [50]. Именно наличие в патогенезе склерозирования общих, часто не зависящих от основного заболевания механизмов и закономерностей развития органосклерозов (и их разновидностей) послужило основой разработки концепции хронической склеротической болезни.

Кроме того, одной из причин, повлекших за собой необходимость выдвинуть концепцию о ХСБ, является возможность на ее основе провести унификацию подходов к диагностике и лечению состояний и заболеваний, исходом которых является формирование тканевых и органных склерозов. Общеизвестно, что большинство хронических заболеваний в

морфологическом выражении заканчиваются формированием органосклерозов и развитием хронической недостаточности их функций (сердечной, почечной, печеночной, легочной и др.), приводящими к печальному финалу. В то же время наши вмешательства в этот процесс сводятся чаще всего к фиксации (верификации, визуализации) факта склерозирования, клиническому наблюдению за проявлениями, темпом развития, стадиями и малоэффективным попыткам лечения. При этом исчезают из поля зрения *суть* самого процесса склерозирования, общие и частные закономерности его развития. В обычной врачебной практике при хронических заболеваниях внимание врачей ориентировано на выявление признаков, характера и степени выраженности склероза, тогда как наиболее важным для поиска путей его торможения и возможностей обратного развития является выяснение состояния механизмов и особенностей формирования склероза в каждом конкретном случае. Отсюда появляется необходимость переориентации врачей с позиции выявления склероза на изучение общих и местных закономерностей его развития, что будет способствовать появлению новых подходов к профилактике и лечению.

Обоснованием необходимости выделения ХСБ может служить и возможность на основе понимания общих и местных закономерностей развития склероза разработать классификацию ХСБ с выделением заболеваний и состояний, имеющих:

- 1) разную степень потенциальной угрозы развития чрезмерного рубцевания, формирования фиброзов и циррозов;
- 2) разные стадии и степени выраженности склероза (фиброза, цирроза, рубца).

Кроме того, видимо, имеет смысл выделить группы состояний и заболеваний, при которых процесс склерозирования развивается в результате:

- 1) травм, инфекций, онкопроцесса, системных заболеваний соединительной ткани, коморбидных состояний или сочетанных поражений;
- 2) заболеваний с генетически обусловленными:
  - а) тенденцией к превалированию темпа синтеза коллагена над его лизисом;
  - б) мутацией генов, ответственных за формирование определенных типов коллагена и их соотношений;
  - в) нарушениями обмена некоторых аминокислот (прежде всего пролина), участвующих в биосинтезе коллагена;
- 3) заболеваний с приобретенными свойствами к повышенной или пониженной способности к склерозированию.

Исходя из представлений о склерозировании как о сложном и многокомпонентном генетически обусловленном процессе, развивающемся в ответ на повреждение, нам представляется целесообразным рассматривать его с системных позиций, в которых

принимает участие ряд функциональных систем организма (ФСО). При этом необходимо различать ФСО, непосредственно связанные с формированием склероза, и так называемые функциональные системы обеспечения (кровью, энергетикой, субстратами и т.д.). Одним из основных субстратов, без которых невозможен склероз, как и само существование соединительной ткани, является коллаген, что дает основание придавать функциональной системе коллагенообразования (ФКОС) особое значение. В то же время наряду с ФКОС существует и функциональная система, ответственная за деградацию или лизис коллагена (ФСКЛ), что в норме определяет равновесие между процессами синтеза и распада, соотношение определенных типов коллагенового белка и т.д. [11, 16, 19]. Особенности синтеза и распада различных изоформ коллагена имеют существенное значение для морфогенеза. Было доказано, что различие интенсивности его синтеза и распада является необходимым условием скорости формирования различных органов и тканей. В случае повреждения органа и малоспособности его паренхиматозных клеток к физиологической регенерации быстрее всего восстанавливается и гипертрофируется разрушенная коллагеновая «сеть». Тем самым как бы ограничивается зона и исполняется роль защиты от дальнейшего повреждения, но при чрезмерном разрастании коллагеновых полей и фиброзировании изменяется не только часть структуры органа, но и его функции, что при значительных повреждениях приводит к формированию диффузного органосклероза с развитием функциональной недостаточности (сердечной, почечной, легочной и т.д.). Таким образом, характер, распространенность и темп развития склеротических процессов связаны, видимо, с изменением свойств коллагеновых структур, которые отражают степень и характер повреждений тканей и в значительной степени детерминированы и «зафиксированы» в генотипе организма.

Смещение коллагенообразования в сторону чрезмерного биосинтеза, не адекватного потребностям (повреждению), создает условия для трансформации нормальной реакции на повреждение в патологический процесс, опережающий и тормозящий нормальную репарацию, приобретая закономерности генерализации и напоминая тем самым неопластический процесс. Возникающая в зоне наибольшего повреждения относительная автономность процесса, не связанная напрямую с этиологией заболевания, определяет возможность развития активного склерозирования вне зависимости от характера первичной нозологии. Поэтому, например, хронические заболевания сердца с развитием кардиосклероза и хронической сердечной недостаточности могут быть разной этиологии и связаны как с ишемической кардиомиопатией при ИБС, так и с ревмомиосклерозом при ревматизме. Аналогично этому к развитию диффузного пневмосклероза и легочной недостаточности могут привести различные хронические заболевания легких, а фиброз и цирроз печени

являются результатом развития склерозирования как при гепатитах, застойных явлениях в печени, так и других причин. Особое место среди подобных состояний занимают структурные и функциональные изменения почек длительностью 3 месяца и более, имеющие общие механизмы склероза и прогрессирования нефропатий независимо от того, какие заболевания к ним привели. Такие состояния предложено называть хронической болезнью почек — ХБП [36, 46]. Во всех подобных случаях заболевание в целом начинает прогрессировать в соответствии с закономерностями развития склероза, часто вне связи с этиологией основного заболевания, т.е., по сути, развивается новое наднозологическое состояние, названное нами хронической склеротической болезнью.

В то же время вне зависимости от распространенности склероза (ограниченный или генерализованный) в общих закономерностях его развития есть обязательное «частное»: наличие единого генно-биохимико-морфологического субстрата (ЕГБМС). ЕГБМС – это набор генов и каскад биохимических реакций на плацдарме околоклеточных и субклеточных структур клеток фибробластического ряда, определяющих анаболизм и катаболизм коллагена. Системный подход к разработке концепции единого генно-биохимико-морфологического субстрата сделал необходимым включить в ее структуру, кроме элементов генетического контроля, две функциональные системы: ФСКО и ФСКЛ [11].

В то же время становится очевидным, что в связи со сложностью строения и другими особенностями коллагена и процесса фиброобразования в целом положительный результат деятельности ФСО может быть достигнут лишь при объединении нескольких ФСО, которые, образуя более крупную, «интегральную ФСО», выполняют при этом роль «функциональных подсистем». Закономерности образования и роль интегральных функциональных систем (ИФС) с единым межсистемным центром управления, их свойства и связующие звенья подсистемных и межсистемных взаимодействий в настоящее время не изучены.

В процессе развития генерализованных форм склероза принимает участие ИФС, состоящая из указанных ранее ФКОС, ФКЛС и «функциональных систем обеспечения»: функциональной системы энергетического (ФСЭО), функциональной системы кислородного (ФСКО) и функциональной системы гемодинамического (ФСГО) обеспечений. Для выявления общих закономерностей развития склероза был предложен интегральный метод, который предполагал включение в системный анализ показателей, получаемых при проведении программного обследования: клинического, генетического, биохимического и морфологического [14].

Интегральный подход и системный анализ всех показателей составленного таким способом клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса (КБГМК) позволяют

рассматривать склероз как реакцию на повреждение в виде «общей» суммарной деятельности определенных механизмов с конкретным «частным» приложением, обусловленным особенностями макроорганизма и патологического процесса, приведшего к повреждению. Другими словами, суть склероза может быть обозначена как результат местной и/или общей реакции на повреждение с вовлечением определенных групп функциональных систем, ответственных за ход склеротического процесса, в котором центральное место занимает единый генно-биохимико-морфологический субстрат – ЕГБМС, стержень которого составляет коллагеновый белок как обязательный компонент склерозирования [11].

Коллагеновый белок является основным компонентом коллагеновых волокон соединительной ткани и составляет более 30% общей массы белков человека. Причем 50% его приходится на костную и сухожильно-мышечную ткань, более 40% содержится в коже, остальная часть находится во внутренних органах [26, 32]. Коллагеновый белок обладает рядом особенностей, которые выражаются как в специфичности химического состава, так и в его биосинтезе. Индивидуальность процесса биосинтеза коллагена проявляется в специфическом кодировании m-РНК, в отсутствии ферментов, обеспечивающих включение оксипролина, и, наконец, в работе системы, гидроксимирующей пролин после включения в полипептидную цепь. Одним из естественных и особых механизмов регулирования биосинтеза коллагена является обнаруженное угнетение синтеза пролин t-РНК свободным оксипролином [42]. Кроме того, к особенностям коллагена можно отнести:

- 1) содержание ряда важнейших аминокислот, образующихся из кетокислот цикла Кребса и частично из продуктов пути Эмбдена—Мейергофа;
- 2) наличие гликопротеинов, поскольку содержит различные количества галактозы или галактозилглюкозы, ковалентно связанной O-галактозидными связями с определенными остатками гидроксизина. Именно по составу углеводного компонента во многом различают типы коллагена. Например, в коллагене I и IV типов значительно больше гидроксизина и углеводного компонента, чем в коллагене I и II типов [37].

Несмотря на наличие не менее 27 типов коллагена, коллагеновый белок – это постоянное и преимущественное присутствие трех аминокислот: пролина, глицина и лизина, причем 80% всего пролина, находящегося в организме человека, идет на синтез коллагенового белка. Кроме того, известно, что в коллагене более трети аминокислотных остатков приходится на пролин и гидроксипролин; именно эти аминокислоты стабилизируют тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз [2, 26, 38].

Однако признано, что окисленная форма пролина — оксипролин, которая не встречается в других белках, является своеобразной «меткой» коллагена. Поэтому, рассматривая склероз



с единых позиций «биохимического звена» КБГМК, необходимо получить данные о наличии этих субстратов и характере обмена пролина в организме больного. Биосинтез пролина непосредственно связан с функционированием орнитин-цитруллинового цикла (ОЦЦ), так как орнитин, образующийся в цикле, является основным субстратом для биосинтеза пролина. Таким образом, для анализа состояния биохимического звена функциональной системы коллагенообразования необходимо получить представление о функционировании ОЦЦ, путях обмена и состоянии «цепочки» аминокислот: орнитин — пролин — окипролин, которые составляют основу биохимического комплекса коллагенообразующей системы организма [15, 17]. Неожиданное подтверждение значимости пролина для нормального хода процесса склерозирования получено в 2012 г. учеными Гарвардского Университета, которые опубликовали статью в журнале *Nature Chemical Biology* с результатами изучения галофугинона из экстракта тибетского растения, который блокирует один из ферментов аминоксил-тРНК-синтетазы, ответственной за присоединение пролина к соответствующей тРНК, что изменяет биосинтез коллагенового белка. При этом доказано, что «галофугинон подавляет склеротизацию и рубцевание тканей, тормозит развитие рассеянного склероза и даже рака» [30].

Генетическое звено в КБГМК представлено группой генов, ответственных как за синтез пролина, так и за биосинтез коллагена [27, 33]. Учитывая особую значимость пролина в структуре коллагенового белка, можно ожидать значительных изменений его обмена при различных заболеваниях соединительной ткани и процессах, связанных с активацией или торможением склеротических процессов. Особое значение приобретает изучение влияния уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина на продукцию L-пролина при различных заболеваниях соединительной ткани и процессах, связанных с активацией или торможением склероза. Ранее нами было высказано предположение [15], что при ревматизме может включаться альтернативный путь биосинтеза пролина через у-семиальдегид глутамат, о существовании которого для *Neurospora* («путь из глутамата через глутамат-у-семиальдегид и продукт его спонтанной циклизации — P5C) впервые сообщили Вогель и Девис в 1952 г. [52]. Если признать, что «путь биосинтеза пролина в разных группах живых организмов имеет лишь незначительные отличия», то особую значимость для понимания генной регуляции биосинтеза пролина приобретает работа С.А. Фоминой [33], в которой изучено влияние «уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центральных путей метаболизма на продукцию L-пролина». О большом значении пролина для структурной стабильности не только коллагена, но и других фибриллярных белков и межучного вещества свидетельствуют данные о значительных изменениях в названных структурах при мутациях гена *FBN1* при синдроме Марфана. При этом происходит замена в

молекуле фибриллина пролина на аргинин, увеличивается интенсивность биосинтеза коллагена III типа и уменьшается продукция коллагена I типа, что приводит к резкому нарушению соотношений типов коллагена. Если в норме соотношение I типа к III типу = 6/4, то при синдроме Марфана — 3/7. Кроме того, исследованиями Н.П. Шилкиной, И.Е. Юнонина и иных показано, что при ряде заболеваний имеет место «повышение выработки коллагена» чаще всего под влиянием «генетически обусловленных факторов Y» [44]. Доказана значимость генетических факторов при формировании склероза при различных заболеваниях [3, 45]. 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 [34]. 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 – микро-РНК (или малые РНК), которые могут связываться с матричной РНК и блокировать синтез в них белков, в том числе, видимо, и коллагеновых. В то же время данных, подтверждающих наше предположение, в доступной литературе нам не встретилось.

Морфологический компонент КБГМК представлен клеточным звеном, участвующим в биосинтезе коллагена, прежде всего – фибробластами, на плацдарме полисом которых осуществляется утилизация пролина и других аминокислот, участвующих в синтезе молекулы коллагена [2]. Нами была разработана методика оценки функциональной активности фибробластов с морфометрическим анализом удельных площадей ультраструктур, ответственных за биосинтез коллагена [15]. 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, нарушаются 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 Гольджа и цитоплазматический ретикулум). После созревания проколлагена, которое происходит в межклеточном пространстве, происходит отщепление 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), многими исследователями признано, что количество NC-КПП-I является маркером активности синтеза коллагена I типа, наиболее значимого при изучении состояния СТ. Доказано, что из 3 основных типов коллагена (всего более 20) более 90% составляет именно I тип, представленный в сосудах, сердце, коже, костях, связках и др. Проведенное нами изучение состояния коллагенообразующей системы [15] свидетельствует, что одним из важнейших методов морфологического исследования является электронная микроскопия клеток, ответственных за биосинтез коллагена, прежде всего фибробластов. Однако их изучение должно носить не столько описательный, сколько морфометрический характер, с подсчетом удельных площадей ультраструктур: полисом, цистерн цитоплазматического ретикула, ядерно-цитоплазматического соотношения и т.д. Кроме того, можно получить представление о характере энергетического потенциала клеток по степени окраски митохондрий («светлые» и «темные») и определению соотношения удельной площади митохондрий к удельной площади крист. Состояние матрикса выявляется при гистохимических исследованиях. При этом обращается 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 соединительно-тканного матрикса и при «развитии рубцовой ткани» [22]. В морфологической части клеточно-биохимического комплекса ФСКО следует предусмотреть изучение, кроме коллагеновых, и других волоконных структур: ретикулярных и эластиновых. С наличием эластических волокон в соединительной ткани связывают ее эластичность и растяжимость, но по прочности они значительно уступают коллагеновым. Структурной основой эластических волокон является глобулярный гликопротеин – эластин, который, как и коллагеновый белок, синтезируется фибробластами и другими клетками фиброзирующего ряда. Для нас важно подчеркнуть, что для эластина характерно большое содержание пролина и глицина, что лишний раз подчеркивает значимость получения информации о характере функционирования ОЦЦ и других путях биосинтеза пролина.

Таким образом, изучение показателей состояния ФКОС позволяет не только получить представление о наличии или отсутствии дефицита основных субстратов биосинтеза

коллагена (и в определенной степени эластина), анаболическом характере его метаболизма, но и частично — и о его деградации. В частности, по уровню оксипролина, связанного с коллагеноподобным белком плазмы, и его экскреции с мочой в сопоставлении с результатами морфологических исследований о функциональной активности фибробластов и состоянием их полисомального аппарата можно судить о темпе его распада. Морфометрический анализ удельной площади цистерн эндоплазматического ретикулула (ЭПР) позволяет получить представление о темпе выделения коллагенового белка и его участии в фибриллообразовании в формировании внеклеточного матрикса.

Для оценки состояния внеклеточного матрикса, баланса между процессами фиброгенеза и фибролиза было предложено объединить показатели, отражающие состояние процессов лизиса и распада коллагена. Суммация данных о состоянии функциональных систем коллагенолизиса (ФСКЛ) и ФСКО позволяет провести системный анализ с интеграцией данных биохимического, генетического и морфологического исследований. ФСКЛ изучена в меньшей степени и содержит: показатели деградации коллагена (оксипролин крови и мочи, проколлагеновые пептиды, N-терминальный пептид проколлагена III — продукт расщепления коллагена, медиаторы и компоненты внеклеточного матрикса (коллаген I, III, IV и VI типов, хрящевой гликопротеин YKL-40, участвующий в расщеплении экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ), матриксные металлопротеиназы (ММП), семейство ферментов, вызывающие деградацию (фибролиз) белков ЭКМ (коллагеназы, желатиназы, стромолизины), тканевые ингибиторы ММП – (ТИМП) [1, 47]. Секретируемые цитокины, такие как TNF $\alpha$ , интерлейкин-1, факторы роста тромбоцитов и фибробластов, вызывают деградацию аморфного вещества соединительной ткани и лизис коллагена. Антифибротическое действие при этом оказывает группа веществ, прежде всего ингибиторы пролингидрооксилазы, интерлейкин-10, ингибиторы тканевых протеаз, глюкокортикостероиды, TGF- $\beta$ 1 и др. Коллаген является достаточно «твердой» структурой, поэтому процесс деградации проходит, как правило, в несколько этапов. В начальный период факторы, участвующие в альтерации коллагена, секретируются в неактивной фазе (проферменты), а при ферментной атаке (острый период) сдерживаются ингибиторами металлопротеиназ, активность которых постепенно уменьшается, а протеолитических ферментов — усиливается, смещая равновесие систем в пользу альтерации [29].

Морфологический компонент ФСКЛ включает изучение строения коллагеновых фибрилл и участков фиброза в биопсийном материале (коже, печени, почках, сердце, легких). Например, при фиброзе печени нарушение равновесия между фибротическими и антифибротическими факторами ведет к 3–10-кратному увеличению компонентов внеклеточного матрикса [22]. При изучении гистопатологического субстрата при различных

формах фибрилляции предсердий в биоптатах миокарда предсердий выявлены наличие пятнистого фиброза, интерстициальный фиброз и накопление коллагена, что свидетельствует о нарушениях соотношений активности ФСКО и ФСКЛ [9, 45].

В сложных взаимоотношениях функциональных систем синтеза и деградации коллагена, фиброгенеза и фибролизиса существенная роль принадлежит непосредственным и опосредованным факторам управления, систем регуляции воспаления и реакций на повреждения. Известны стимуляторы фиброгенеза различного происхождения: моноцитарный хемотаксический белок, фактор роста TGF- $\beta$ 1, митогены, цитокины, интерлейкины и др.

Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса (КБГМК) позволяют выявить общие и частные закономерности склерозирования, получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменении коллагенового матрикса при отдельных патологических состояниях (например, о жесткости сосудистой стенки — ЖСС), так и о процессах склерозирования в целом [11, 19, 24]. Существуют определенные посредники, ответственные за внутрисистемные и межсистемные взаимосвязи. При этом связующими звеньями часто выступают как сложные сигнальные системы, нейрогуморальные механизмы, так и достаточно простые, но поливалентные (многофункциональные) органические соединения или даже отдельные химические элементы: магний, железо, аскорбиновая кислота, аргинин и аргиназа, NO, NO-синтаза, гамма-семиальдегид глутамат, орнитин, пролин и др. В определенных условиях каждое из названных веществ может вносить существенные изменения в работу систем, интенсивность процесса склерозирования. Например, дефицит магния вызывает нарушения микроциркуляции, пролиферации фибробластов, усиленный синтез коллагена и при эндомикардиальной кардиомиопатии — развитие эндомикардиального фиброза. Имеются данные, свидетельствующие о возможной роли дефицита магния (из-за низкого содержания магния в мягкой воде) в развитии пролапса митрального клапана (ПМК). Известно, что дефицит магния снижает активность магнийзависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [7], и влияет на способность фибробластов продуцировать коллаген [21].

Развитие патологии органа, связанного с нарушениями в системах «коллагенообразование—коллагенолизис», может быть обусловлено не только смещением равновесия в сторону чрезмерного синтеза коллагена, но и превалированием распада коллагена над синтезом. Было доказано, что при дилатационной кардиомиопатии в результате активации энзимов, лизирующих соединительно-тканый каркас миокарда, который поддерживает нормальное расположение мышечных волокон, развивается

дилатация полостей сердца [41]. Подобными изменениями соединительно-тканного каркаса может объясняться наблюдаемое в некоторых случаях длительное незаживление ран после операций, лучевых поражений и т.д.

Таким образом, формирование ХСБ происходит в условиях сложных взаимоотношений многих ФСО при активном участии многочисленных систем регуляции воспаления и реакций на повреждения, с активацией ангиогенеза, чрезмерным развитием и накоплением соединительной ткани, развитием склероза.

Несмотря на сложность трактовки и участие многих факторов в формировании ХСБ, необходимость и целесообразность ее выделения в отдельное наднозологическое понятие может быть продемонстрировано сравнением с утвердившимся в настоящее время наднозологическим понятием «хроническая болезнь почек» [46], которое следует расценивать как частный случай ХСБ, точно так же как «хроническая болезнь печени», «хроническая болезнь сердца» и др. Объединение данных хронических заболеваний в отдельные группы может быть обосновано зависимостью их развития, прогрессирования и неблагоприятного прогноза от единого универсального процесса – склероза (фиброза, цирроза, рубца). Именно поэтому предложена концепция ХСБ, которая предполагает сосредоточение внимания на выявлении общих закономерностей и частных (индивидуальных) особенностей развития склероза, зависящего во многом как от формы патологии основного заболевания, так и от генетически обусловленной реакции на повреждение (генотипа). В любом случае, для возможно ранней диагностики ХСБ рекомендуется использовать интегративный метод, который позволяет на основе данных изучения особенностей предболезни и системного подхода к анализу состояния ФКОС и ФКЛС выявить наиболее поврежденное звено (звенья) или/и патологию межсистемных связей с нарушением регуляции и смещением равновесия «коллагенообразование—коллагенолизис». Одной из закономерностей ХСБ является переход типовых реакций от хронического воспаления к хроническому склерозированию. При этом важной фазой является «накопление в зоне воспаления мононуклеаров, что является сигналом к запуску программы репаративной регенерации, которая проявляется в росте соединительной ткани и формировании рубца». Причем интересно, что удлинение нейтрофильной фазы воспаления и торможение поступления в очаг мононуклеарных фагоцитов нередко бывают сопряжены с торможением фиброгенеза [23].

В настоящее время вместо анализа состояния систем, ответственных за склерозирование, предлагается обилие методов выявления и оценки фиброза, в том числе серологические, гистологические, ультразвуковые, компьютерная и магнитно-резонансная томография, эластография, разнообразные тест-системы: APRI, Model 3, FibroIndex, Fibrotest,

FibroMaxTest, MP3, ELF test, SHASTA, FIBROSpect II, Fibrometer, Hepascore и др. [4, 5, 6, 9, 22, 28]. Все эти методы направлены на выявление и уточнение стадий фиброза, т.е. разных стадий при уже имеющемся склерозировании. В отличие от такого подхода предлагаемая концепция ХСБ имеет целью внедрение методов диагностики досклеротического периода, основанных на анализе показателей напряженности работы функциональных систем, ответственных за коллагенообразование и коллагенолизис, при учете потенциальных генетически обусловленных возможностей склерозирования (рубцевания). Задачи диагностики ХСБ могут быть разными: а) прогнозирование ее развития, б) диагностика сформировавшегося процесса, в) диагностика фаз, степени выраженности и вероятного темпа развития.

Критерии и методы диагностики ХСБ также могут быть разными в зависимости от периода развития основного заболевания.

1. В периоде предболезни (донозологическом) используются методы генетического контроля: прогностические методы с целью выявления потенциальной возможности развития чрезмерного склерозирования (рубцевания).
2. В преморбидном периоде (до органических повреждений) применяются физикальные и инструментально-биохимические методы оценки состояния, нарушений структуры и функций органов.
3. В период разгара — методы преморбидного периода с обязательным анализом состояния ИФС, включая ФКОС, ФСКЛ и функциональных систем обеспечения (в зависимости от формы патологии).
4. В период репарации и ремиссии исследуются состояние компенсации поврежденных систем и органов, соотношение активности ФКОС и ФСКЛ.

Критерии диагностики ХСБ у конкретного больного должны соответствовать этапу развития хронического заболевания, а при остром заболевании — учитывать вероятность его хронизации и т.д. На этапе предболезни с учетом данных анамнеза и молекулярно-генетических исследований можно прогнозировать характер возможных заболеваний (например, наибольшую вероятность инфекционной или неинфекционной патологии, онкологического процесса и др.), что определяет и степень риска формирования ХСБ. Предлагаемая методология и методики, а также полученные с их помощью данные определяют возможность выявлять группы риска, планировать направление и объем проведения обследования (по полной или сокращенной программе). Имеет значение оценка потенциальных возможностей, вероятного темпа, интенсивности и скорости развития регенераторных или склеротических процессов. Если получены данные о наличии, например, недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что является фактором

риска развития диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ) [13], то естественно ожидать более выраженных нарушений со стороны ФСКО и/или ФСКЛ, что, безусловно, должно отразиться на процессах склерозирования.

С учетом вышеизложенного строится и алгоритм диагностики, который может включать:

1) диагностику вероятности развития ХСБ в преморбидный период острого заболевания (до повреждения органов): выявление признаков потенциального или начального формирования хронизации процесса с возможным развитием склерозирования как этапа возникновения ХСБ. В этих случаях проводятся:

- а) анализ предболезни (от зарождения до настоящего заболевания);
- б) анализ органопатотопографии и выявление клинических признаков, характеризующих потенции склерозирования (возраст, состояние кожи, морщин, рубцов, скорость и характер заживления ран, рост ногтей, волос, фен дисплазии СТ и др.);
- в) построение начального плана обследования с учетом клинической картины, генеалогических сведений и результатов изучения показателей биохимической стратегии (биохимического компонента ЕГБМС), которые определяют дальнейший ход обследования и его объем;

2) диагностику ХСБ при наличии хронического заболевания, которая включает:

- а) методологию диагностики вероятности развития ХСБ в преморбидный период острого заболевания (см. выше);
- б) диагностику основного заболевания и/или коморбидных состояний;
- в) состояние ФСКО и ФСКЛ и оценку соотношения их активности;
- г) оценку состояния ЕГБМС, что определяет возможность планировать целенаправленное лечение.

Отсутствие единой трактовки и самого понятия ХСБ, унифицированных теоретических представлений о формировании органосклерозов и их клинических проявлениях объясняет ситуацию, при которой до настоящего времени каких-либо стандартов или единых подходов к лечению ХСБ не разработано. В то же время известны попытки некоторых исследователей сформулировать положения об идеальной антифибротической терапии (касающейся чаще всего того или иного органа), при которой препараты должны оказывать действие на все патогенетические факторы фиброгенеза. Значительное число работ посвящено лечению фиброза и цирроза, печени, нефросклероза, фиброза легких, кардиосклероза и т.д. [1, 4, 8, 10, 22, 35, 43, 51]. Понятно, что попытки лечения склероза отдельных органов не могут иметь большую эффективность, так как необходимо лечить сам процесс, а не отдельные его



проявления. На основе разработанной концепции о ХСБ нами предлагаются следующие принципы лечения ХСБ в активную и неактивную фазы основных заболеваний.

1. Устранение этиологических и постоянно действующих патогенных факторов. Особое внимание при наличии хронических заболеваний должно быть обращено на ремиссию, межприступный период, его преактивную фазу, раннее активное лечение в которой может предупредить вспышку, рецидив, что, естественно, затормозит прогрессирование основного заболевания и процесс склерозирования в этот период [12, 15, 20].

2. Выравнивание соотношения активности системы «коллагенообразование—коллагенолизис» путем воздействия на:

- 1) выявленные поврежденные звенья ФСКО и/или ФСКЛ;
- 2) генетические или нейрогормональные системы регуляции обмена коллагена;
- 3) устранение нарушений ФС обеспечений;

3. Составление базовой терапии основного заболевания и плана поддерживающей терапии антифиброзирующего процесса.

Таким образом, подводя итог вышеприведенным данным, представляется достаточно убедительным, что ХСБ следует рассматривать с позиции наднозологической формы патологии, так как процесс склерозирования является конечным этапом большинства хронических заболеваний и его закономерности начинают проявляться и превалировать в наибольшей степени в период окончания повреждающих действий этиологического и патогенных факторов основного заболевания.

Клиницистам хорошо известен факт прогрессирования хронических заболеваний, несмотря на отсутствие явных признаков активности. С позиции ХСБ это обусловлено не столько закономерностями основного заболевания, сколько закономерностями прогрессирования органосклерозов, нарастанием стадий склерозирования (фиброза и цирроза печени, кардиосклероза, ревмомиосклероза, фиброза и пневмосклероза легких и т.д.). Предлагаемая концепция и методология диагностики ХСБ не только позволяют определиться с выявлением самых начальных форм склерозирования, но и помогают сориентироваться в группе риска и планировать антифибротическую терапию на самых ранних этапах.

Если объединяющим началом самых различных хронических заболеваний является склероз, то его ЕГБМС следует признать коллагеновый белок, без которого склероз невозможен. От активности биосинтеза и распада коллагена, соотношений различных его типов зависят клиника и особенности развития ХСБ. Формат статьи не позволяет детально описывать системные патологические процессы, сопутствующие хроническим заболеваниям, и ряд положений, касающихся сложных межклеточных взаимодействий и интимных

механизмов развития склеротического процесса на молекулярно-генетическом, биохимическом и морфологическом уровнях [31, 40, 49]. Однако даже приведенные данные позволяют привлечь внимание клиницистов и исследователей к проблемам ХСБ. Успех их решения не только даст возможность прервать активность процесса склерозирования, что вызовет торможение прогрессирования основного заболевания, но и позволит наметить пути целенаправленного лечения и обратного развития склероза, что в принципе изменит угрожающую тенденцию распространения и увеличивающуюся летальность от хронических заболеваний, существующих в настоящее время.

### Список литературы

1. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Тактика ведения больных с фиброзом легких // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 92, № 2. – С. 17–23.
2. Биохимия человека // Под ред. Р. Марри. – Т. 2. – М.: Мир, 1993. – С. 347–349.
3. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Нецирротический фиброз печени // Рос. гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 2123.
4. Вариабельность ритма сердца и функциональная активность тромбоцитов у больных с мерцательной аритмией/ В.Ф. Киричук, А.Ю. Хороводов, Н.А. Железнякова, Ю.Г. Шварц // Вестник аритмологии. – 2002. – № 30. – С. 39–42.
5. Вельков В.В. Сывороточные биомаркеры фиброза печени: до свидания, биопсия? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.eurolab.md/professionalam/bibliotekavrach/gastroehnterologiya/syvorotochnye-biomarkery-fibroza-pecheni-do-svidaniya-biopsiya/>.
6. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени // Архив внутренней медицины. – 2012. – Т. 3, № 5. – С. 48–57.
7. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Дисплазия соединит. ткани. – 2008. – № 1. – С. 25–34.
8. Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты: монография // Под ред. Л.П. Хорошиной. – М.: ООО «Концепт Дизайн». – 2014. – 346 с.
9. Изменение сывороточного маркера кардиального фиброза и воспаления при фибрилляции предсердий / Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, Е.А. Ратанова и др. // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 10. – С. 34–37.
10. Кароли Н.А., Долишня Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 39–42.
11. Кац Я.А. Артериальная гипертензия, 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.

12. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики: Монография. – Саратов, 2012. – 358 с.

13. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2007. – 365 с.

14. Кац Я.А. Интегрализм как методическая основа современной медицины и менеджмента // «Интегративные исследования в медицине»: сб. стат. Всерос. Научно-практ. конф. – Саратов, 2009. – С. 112–114.

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

16. Кац Я.А. Хроническая склеротическая болезнь // IX Национальный конгресс терапевтов. – М., 2014. – С. 49.

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

18. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики // Клин. мед. – 2013. – № 6. – С. 75–77.

19. 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.

20. Кац Я.А., Скрипцова С.А. Новый подход к фармакотерапии хронических воспалительных заболеваний сосудов с позиции изменений соединительно-тканного континуума // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2013.

21. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. – М., 2005. – 136 с.

22. Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее // РМЖ. –2010. –Том 18, № 28. – С. 1713–1716.

23. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление / АМН СССР. – М.: Медицина, 1991. –222 с.

24. Олейников В.Э. Роль определения аортального давления и ригидности аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями /Тер. Архив. – 2014. - № 4. – С. 91–95.

25. Павлов Ч.С. Молекулярные механизмы развития фиброза [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya\\_500.html](http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_500.html).

26. Серов В.В., Шахтер А.Б. Соединительная ткань – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

27. Синтез и обмен коллагена [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.ruhirurg.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=236:2009-11-13-13-46-29&catid=62:2009-11-12-12-10-57&Itemid=102](http://www.ruhirurg.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=236:2009-11-13-13-46-29&catid=62:2009-11-12-12-10-57&Itemid=102) С. 12–13.
28. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Клин.мед. – 2005. – Т. 83, № 12. – С. 58–60.
29. Современные представления о фиброзе и методах его коррекции / С.Н. Мехтиев, В.В. Степаненко, Е.Н. Зиновьева, О.А. Мехтиева // Фармотека. – 2014. – Т. 5, № 279. – С. 80–87.
30. Стасевич К. Древнекитайское лекарство подавляет аутоиммунные заболевания на генетическом уровне [Электронный ресурс] // Биотехнологии и медицина, 2012.– Режим доступа: <http://compulenta.computerra.ru/archive/biotechnology/660863/>.
31. Сторожаков Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени // Клин.перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. – № 2. – С. 3-10.
32. Стрелкова Т.Н. Клиническое значение оценки метаболитов обмена коллагена при пиелонефритах у детей // Журн. медицинский альманах. – 2012.– № 2 (21) – С. 216–217.
33. Фомина С.А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центральный путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli*: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – 102 с.
34. Хаким А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 560 с.
35. 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 // Журнал «Сердечная недостаточность». – 2004. – № 5. – 22 с.
36. Шутов А.М. Хроническая болезнь почек – глобальная проблема XXI века // Клин. мед. – 2014. – № 5– С. 5–10.
37. Default Parallels Plesk Panel Page <http://www.ruhirurg.ru/index>.
38. Adams E. Metabolism of proline and the hydroxyprolines / E. Adams, L.Frank // Annu. Rev. Biochem. – 1980. – Vol.49. – P. 1005-1061.
39. Bataller R. Liver fibrosis / R.Bataller, D.A. Brenner //J. Clin. Invest. 2005. – Vol. 115(2). — P. 209-218.
40. Beaudet A. Making genomic medicine a reality // Am. J. Hum. Genet. – 1999. – Vol. 64. – P. 1–13.
41. Caulfield J.B. Myocardial connective tissue alterations /J.B. Caulfield, P.E. Wolkowicx // Toxicol. Pathol. – 1990. - Vol.18,№3. – P.488-496.

42. Fraser M.J. Partial purification and properties of prolyl-rna synthetase of rat liver / M.J. Fraser, D.B. Klass // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1963. Vol. 41, №10. – P. 2123–2140.
43. Fridman S. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications // *Nat. Clin. Prac. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol.1. – P. 98–105.
44. Glass C.K. Atherosclerosis: the road ahead / C.K. Glass, J.L. Witztum // *Cell*, 2001. – Vol. 104. – P. 503–515.
45. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans / B. Nguyen, M. Fihbein, I. Chen et al. // *Heart Rhythm.*, 2009. – Vol.6, № 4. – P. 454–60.
46. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl):S1-266.
47. Nogase H. Zinc Metalloproteinases in Health Health and Disease // Ed. N.V. Hooper. L.: Taylor & Francis Ltd., 1966. – P. 895–904.
48. Papthanassoglou E.D.E. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework / E.D.E. Papthanassoglou, J.A. Moynihan, M.H. Ackerman // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 537–549.
49. Parsons C.J. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis / C.J. Parsons, M.Tackashima, R.A. Rippe // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 79–84.
50. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load / U. Ploeje, H.Yang, P.Curto, A.Casini, et al. // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol.130. – P. 678–86.
51. Rockey D.C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 95–107.
52. Vogel H. J. Glutamic  $\gamma$ -semialdehyde and  $\Delta^1$ -pyrroline-5-carboxylic acid, intermediates in the biosynthesis of proline / H. J.Vogel, B.D. Davis // *J. Am. Chem. Soc.*, 1952. – Vol. 74. – P. 109–112.

**Рецензенты:**

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

Довгалецкий Я.П. д.м.н., заместитель директора по лечебной работе ГУЗ «СКЦК» Минздрава Саратовской области, г. Саратов.