

# АУТОИММУННЫЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ягода А.В., Гладких Н.Н.

Кафедра внутренних болезней № 1 с курсом поликлинической терапии  
ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия»

**Резюме.** Исследовано содержание аутоантител к коллагенам I, II, III, IV и V типов в плазме крови методом иммуноферментного анализа у 130 пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в возрасте от 18 до 32 лет. Обнаружена зависимость между содержанием аутоантител к отдельным типам коллагена и характером внешних и кардиальных проявлений дисплазии соединительной ткани. Зарегистрировано увеличение уровня аутоантител к коллагенам I, II типов у пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки, сколиозом, выраженным синдромом гипермобильности суставов, множественными внутрисердечными микроаномалиями, к коллагену I типа — с плоскостопием, к коллагенам I, II и V типов — у больных с миксоматозной дегенерацией пролабирующего митрального клапана. Рост уровня антиколлагеновых антител у пациентов с выраженными внешними и кардиальными диспластическими признаками свидетельствует о нарушении механизмов аутоиммунной регуляции метаболизма коллагена.

**Ключевые слова:** аутоантитела, коллаген, соединительнотканная дисплазия.

*Yagoda A.V., Gladkikh N.N.*

## AUTOIMMUNE ASPECTS OF COLLAGEN HOMEOSTASIS DISORDER IN UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

**Abstract.** The levels of autoantibodies to collagen type I, II, III, IV and V were studied in blood plasma of 130 patients (18-32 years old) with undifferentiated connective tissue dysplasia, using immunoenzyme analysis. A correlation was revealed between the levels of autoantibodies to various collagen types, and external and/or heart manifestations of connective tissue dysplasia. Increased levels of autoantibodies to collagen type I and II were shown in patients with chest deformation, scoliosis, pronounced joint hypermobility syndrome, multiple minor intracardial anomalies. Increased antibodies to type I collagen were associated with flat-footedness, whereas levels of antibodies to collagen type I, II, and V correlated with myxomatous degeneration of mitral valve prolapse. Increase in anticollagen antibody levels in cases of pronounced external and cardiac markers of connective tissue dysplasia suggests an impairment of autoimmune regulatory mechanisms of collagen metabolism. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 1, pp 61-68)

### Адрес для переписки:

355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
Тел./факс: (8652) 35-25-14  
E-mail: ngladkih@mail.ru

Проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), наиболее распространенного варианта врожденной соединительнотканной аномалии, вызывает в последнее время большой интерес клиницистов в связи

с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией. ДСТ — это полиорганный и полисистемный процесс с прогрессивным течением, в основе которого лежит генетический дефект синтеза или катаболизма соединительной ткани [3, 16], клинически проявляющийся разнообразными аномалиями опорно-двигательного аппарата, кожи, глаз, пролапсами клапанов сердца и др. [6, 20]. Нарушенный метаболизм коллагена является важнейшим компонентом органических и системных дисфункций у большинства больных ДСТ [5, 19].

Интенсивность обмена коллагена в организме чаще всего определяют по содержанию различных форм оксипролина в суточной моче [5, 7]. Однако суточная оксипролинурия не может быть отнесена к надежным лабораторным маркерам недифференцированной ДСТ [6]. Кроме того, данный показатель дает представление об обмене коллагена в целом, без учета его типоспецифической принадлежности.

Высокая информативность аутоантител к коллагену заключается не только в возможности оценки его метаболизма, но и в определении выраженности аутоиммунных процессов к белкам внеклеточного матрикса [8]. Аутоиммунные процессы, как известно, являются необходимым компонентом поддержания гомеостаза, в том числе коллагенового. Возникающий при метаболизме коллагена иммунный ответ в виде циркулирующих типоспецифических аутоантител — в целом физиологический процесс элиминации продуктов жизнедеятельности соединительнотканых структур — отражает, кроме того, уровень активности иммунной системы, ее снижение или формирование аутоиммунных феноменов и персистирующих иммунных реакций [10], указывая в условиях патологии на вовлеченность в процесс отдельных типов коллагена. До настоящего времени патогенетическая роль антиколлагеновых аутоантител при ДСТ не обсуждалась. Вместе с тем изучение аутоиммунитета к различным типам коллагена позволит уточнить некоторые механизмы формирования недифференцированной ДСТ, вероятно, обуславливающие ее клинический полиморфизм, а также внесет существенный вклад в разработку вопросов диспансеризации и медикаментозной коррекции соединительнотканых нарушений у данной категории пациентов.

Целью исследования явилось изучение плазменных уровней аутоантител к коллагенам наиболее распространенных в организме типов (I, II, III, IV и V) и их взаимосвязи с клиническими проявлениями недифференцированной ДСТ.

## Материалы и методы

Обследовано 130 пациентов с недифференцированной ДСТ (76 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 18 до 32 лет (средний возраст  $19,9 \pm 0,3$  лет) без сопутствующей патологии. Контрольную группу составили 24 практически здоровых человека, сопоставимых по полу, возрасту, без внешних и эхокардиографических признаков ДСТ. Все обследуемые дали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями диагностики недифференцированной ДСТ являлось сочетание внешних и эхокардиографических диспластических признаков [11, 14, 15]. Наиболее часто встречались: высокое небо (56 пациентов), сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника (37), воронкообразная деформация грудной клетки (ВДГК) I степени (24), крыловидные лопатки (59), положительные тесты запястья (42) и большого пальца (37), синдром гипермобильности суставов (57), продольное плоскостопие (34). Были отмечены половые различия в распространенности диспластических признаков: женщины отличались более частой встречаемостью синдрома гипермобильности суставов, особенно его выраженной степени ( $\chi^2 = 7,4$ ,  $p = 0,006$ ), у мужчин достоверно чаще выявлялись ВДГК ( $\chi^2 = 6,0$ ,  $p = 0,014$ ) и плоскостопие ( $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,044$ ). Наиболее частыми вариантами внутрисердечных микроаномалий были пролапс митрального клапана (ПМК) I степени в сочетании с аномально расположенной хордой (АРХ) (48 пациентов) и изолированный ПМК I степени (38). Реже регистрировались изолированная АРХ (11 пациентов), сочетание ПМК I степени с пролапсом трикуспидального клапана (ПТК) (13), ПМК II степени с АРХ (10), комбинация ПМК (I или II степени) с АРХ и аневризмой межпредсердной перегородки (АМПП) или ПТК (10 больных). Эхокардиографические признаки миксоматозной дегенерации митрального клапана верифицированы в 14 случаях. Степень митральной регургитации во всех случаях не превышала II.

Уровень внешней стигматизации положительно коррелировал с числом внутрисердечных микроаномалий ( $r = +0,40$ ,  $p < 0,05$ ). Не было выявлено определенных внешних диспластических признаков или их комбинаций, свойственных конкретным сердечным микроаномалиям.

Содержание аутоантител к коллагенам I, II, III, IV и V типов в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «Имтек» (Россия) в соответствии с при-

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К КОЛЛАГЕНАМ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДСТ ( $\bar{X} \pm s_x$ )

Группы обследованных	Аутоантитела к коллагену, мкг/мл				
	I типа	II типа	III типа	IV типа	V типа
Пациенты с ДСТ (n = 130)	5,3±0,2*	3,1±0,1*	6,6±0,2	2,1±0,1	8,7±0,4
Контроль (n = 24)	3,2±0,3	2,1±0,2	6,4±0,4	2,3±0,2	10,1±0,7

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

лагаемыми инструкциями. Количественное определение аутоантител производили с помощью калибровочной кривой, выстраиваемой на основе различных концентраций положительного контроля и с учетом разведения исследуемых образцов [1]. Авторы выражают благодарность д.б.н. И.В. Жарниковой за помощь в выполнении иммуноферментного анализа.

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel 2000», «Biostat 4.0». Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка средней ( $\bar{X} \pm s_x$ ). Использовали t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса. Определяли критерий  $\chi^2$ , коэффициент корреляции Пирсона (r). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний уровень аутоантител к коллагенам I и II типа в крови при ДСТ был повышен,

концентрации аутоантител к коллагенам III, IV и V типов не отличались от нормы (табл. 1). Повышение уровня аутоантител к коллагенам при недифференцированной ДСТ носило умеренный характер и в среднем не превышало 1,6 раза.

Результаты исследования аутоантител к коллагенам I-V типов в плазме крови с учетом внешних диспластических признаков

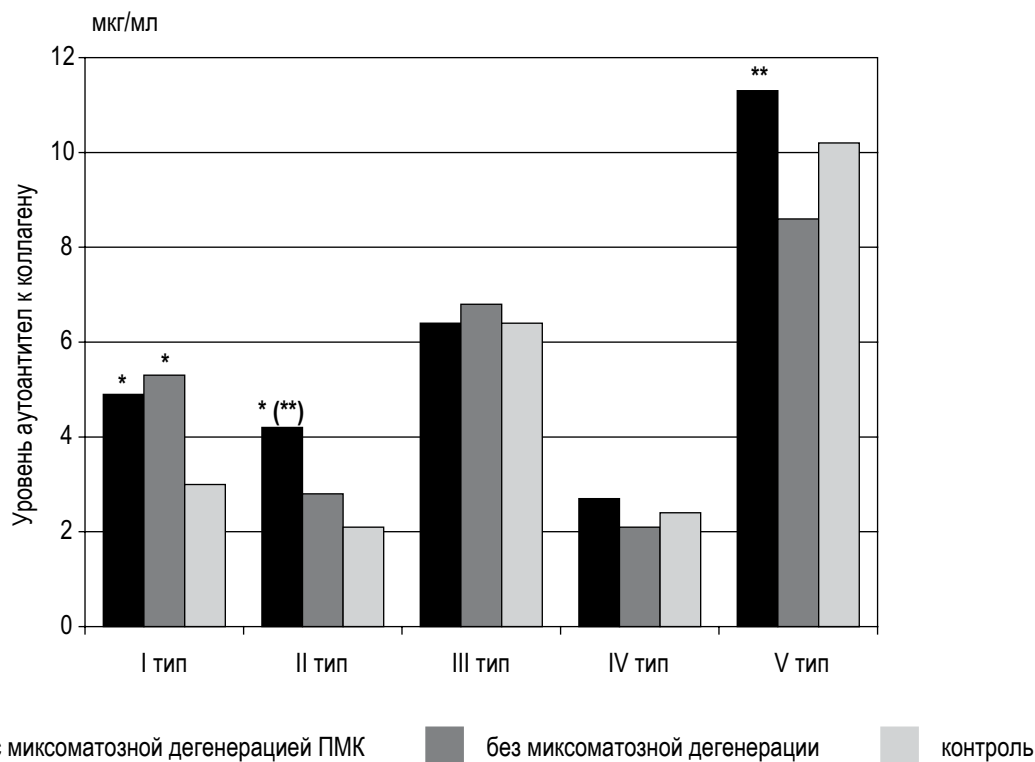
Корреляционный анализ между значениями аутоантител к коллагенам I-V типов и количеством стигм дисморфогенеза выявил лишь слабую прямую зависимость между уровнем внешней стигматизации и показателями аутоантител к коллагену I типа ( $r = +0,20$ ,  $p < 0,05$ ).

Для изучения уровня аутоантител к коллагенам различных типов с учетом качественной характеристики маркеров ДСТ были сформированы группы с внешними диспластическими признаками, имеющими не только диагностическую, но и самостоятельную клиническую значимость, проявляющуюся в том числе в возможности коррекции либо предупреждения прогрессирования — сколиоз, ВДГК, плоскост-

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К КОЛЛАГЕНАМ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ДСТ ПРИ УЧЕТЕ КАЧЕСТВЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИСПАЗИЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА ( $\bar{X} \pm s_x$ )

Группы обследуемых	Уровень аутоантител к коллагену, мкг/мл				
	I типа	II типа	III типа	IV типа	V типа
С ВДГК (n = 24)	5,6±0,7*	3,5±0,3*	6,8±0,7	2,8±0,3**	11,0±1,1
Со сколиозом (n = 37)	5,9±0,3*	3,5±0,3*	6,8±0,4	2,0±0,1	8,7±0,8
С плоскостопием (n = 34)	5,2±0,6*	3,2±0,4	6,5±0,4	2,1±0,2	8,7±1,0
С синдромом гипермобильности суставов (n = 57)	5,4±0,4*	3,1±0,2	6,4±0,3	2,1±0,1	8,7±0,6
Без ВДГК, сколиоза, плоскостопия, гипермобильности суставов (n = 25)	4,8±0,8	3,1±0,3	6,4±0,4	1,9±0,2	7,3±1,0
Контроль (n = 24)	3,2±0,3	2,1±0,2	6,4±0,4	2,3±0,2	10,1±0,7

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с другими группами больных ДСТ.



**Рисунок. Уровень аутоантител к коллагену в плазме крови у пациентов с ПМК с учетом миксоматозной дегенерации его створок**

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем, \*\* –  $p < 0,05$  в сравниваемых группах с ПМК.

топие, синдром гипермобильности суставов. Значения аутоантител у пациентов с ДСТ при различных диспластикозависимых изменениях опорно-двигательного аппарата представлены в таблице 2. Выявлено повышение концентрации аутоантител к коллагену I типа в группах

с ВДГК, сколиозом, плоскостопием и суставной гипермобильностью, II типа – с ВДГК и сколиозом. У пациентов с ДСТ, в фенотипе которых отсутствовали указанные дисплазии опорно-двигательного аппарата, значимых отклонений в уровнях плазменных аутоантител не уста-

**ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К КОЛЛАГЕНАМ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ВНУТРИСЕРДЕЧНЫХ МИКРОАНОМАЛИЙ ( $\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$ )**

Группы обследуемых	Уровень аутоантител к коллагену, мкг/мл				
	I типа	II типа	III типа	IV типа	V типа
АРХ (n = 11)	5,8±0,8	3,3±0,8	7,0±0,4	2,0±0,2	9,5±0,9
ПМК I степени (n = 38)	4,6±0,5	2,9±0,5	6,0±0,5	1,7±0,1	6,7±1,1
ПМК I степени + ПТК (n = 13)	5,9±1,1	2,9±0,5	7,2±0,7	2,4±0,3	7,4±1,3
ПМК I степени + АРХ (n = 48)	6,5±0,4*	3,9±0,2*	6,9±0,3	2,4±0,1	10,6±0,8
ПМК II степени + АРХ (n = 10)	6,9±1,1*	4,4±0,2*	7,9±0,2	2,1±0,2	8,2±1,0
ПМК I (или II) степени + АРХ + АМПП или ПТК (n = 10)	4,1±1,1	5,1±0,6*	6,8±0,8	1,5±0,6	9,3±4,2
Контроль (n = 24)	3,2±0,3	2,1±0,2	6,4±0,4	2,3±0,2	10,1±0,7

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем.

новлено. Максимальные значения аутоантител к коллагену IV типа в сравниваемых группах регистрировались при наличии ВДГК.

Сравнительная оценка уровня аутоантител при различных комбинациях локомоторных диспластикозависимых признаков: сколиоз+ВДГК ( $n = 6$ ), сколиоз+синдром гипермобильности суставов ( $n = 10$ ), сколиоз+плоскостопие+синдром гипермобильности суставов ( $n = 7$ ), сколиоз+плоскостопие ( $n = 7$ ), ВДГК+синдром гипермобильности суставов ( $n = 5$ ), синдром гипермобильности суставов+плоскостопие ( $n = 8$ ) — позволила установить более высокие концентрации аутоантител к коллагену I, II и III типов ( $8,8 \pm 1,0$ ,  $4,3 \pm 0,3$  и  $9,2 \pm 0,3$  мкг/мл соответственно) у больных с сочетанием ВДГК и сколиоза, а также к коллагенам I и II типов ( $7,5 \pm 1,1$  и  $4,2 \pm 0,3$  мкг/мл соответственно) при сочетании сколиоза, плоскостопия и синдрома гипермобильности суставов.

Анализ концентраций аутоантител к коллагену в плазме крови пациентов с синдромом гипермобильности суставов с учетом его балльной оценки [11] показал высокие уровни аутоантител к коллагену I типа с максимальными значениями при выраженной суставной гипермобильности ( $4,9 \pm 0,5$  и  $6,2 \pm 0,7$  мкг/мл соответственно при легком и выраженном синдроме). У больных с выраженным синдромом гипермобильности суставов также определялись увеличенные показатели аутоантител и к коллагену II типа ( $3,5 \pm 0,3$  мкг/мл) по сравнению как с контролем, так и легким синдромом гипермобильности ( $2,7 \pm 0,3$  мкг/мл). Содержание аутоантител к коллагенам III, IV и V типов у пациентов с различной градацией суставной гипермобильности было идентичным и не отличалось от контрольных величин.

#### Результаты исследования аутоантител к коллагенам I-V типов в плазме крови при различных вариантах малых аномалий сердца

Изучение уровня антиколлагеновых аутоантител в зависимости от различных вариантов сердечных микроаномалий позволило установить более высокие значения аутоантител к коллагену I и II типов при ПМК в сочетании с АРХ. Повышенная плазменная концентрация аутоантител к коллагену II типа отмечена в случаях трех внутрисердечных микроаномалий. Концентрации аутоантител к коллагену III, IV и V типов у больных с различными вариантами малых аномалий сердца достоверно не отличались от контрольных значений (табл. 3).

Данные анализа аутоантител к коллагену у пациентов с ПМК с учетом признаков его миксоматозной дегенерации представлены на рисунке. В случаях миксоматозной дегенерации

клапанов наблюдалось увеличение содержания аутоантител к коллагену I и II типов. При этом концентрация аутоантител к коллагену II типа была выше как по сравнению с контролем, так и пациентами без эхокардиографических признаков миксоматозной дегенерации ПМК. Содержание аутоантител к коллагенам III и IV типов в обеих группах с пролабированием митрального клапана не отличалось от контрольных показателей. Концентрация аутоантител к коллагену V типа при наличии миксоматозной дегенерации ПМК была выше, чем при отсутствии эхокардиографических признаков миксоматозного перерождения.

## Обсуждение

В организме здорового человека в малых количествах постоянно циркулируют аутоантитела, которые являются частным механизмом иммунорегуляции и осуществляют «санитарную» функцию, связывая и транспортируя продукты метаболизма. Задержка или недостаточное образование аутоантител вызывают нарушение гомеостатических механизмов [10]. Дисплазия соединительной ткани, как известно, часто ассоциируется с расстройствами гомеостаза на тканевом и органном уровнях [3]. В этом аспекте повышение уровней аутоантител к коллагенам I и II типов при недифференцированной ДСТ не только характеризует интерстициальные коллагены как преимущественно вовлеченные в процесс формирования диспластических изменений опорно-двигательного аппарата и сердца, но и свидетельствует о «напряженности» аутоиммунитета — процесса, пограничного между нормальным самораспознаванием и аутоиммунной патологией.

Выявление у пациентов с ДСТ повышенных уровней аутоантител к коллагену и эластину наряду с активным антителообразованием к тканям внутренних органов подтверждает тесную связь иммунных механизмов с синдромом дисплазии соединительной ткани, сопряженность морфогенетической и иммунной функций соединительнотканых структур [4, 15].

Отсутствие в нашем исследовании повышенного уровня аутоантител к коллагену III типа, аномальный биосинтез и деградация которого наиболее часто фиксируются при ДСТ [15, 21], по-видимому, объясняется более слабыми иммунными свойствами данного типа коллагена [8]. Нормальные средние показатели аутоиммунитета к коллагенам IV и V типов у больных ДСТ позволяют предположить менее активное участие структур, составляющих основу базальных мембран и перичеллюлярных коллагенов в фор-

мировании диспластикозависимого процесса. При этом не исключена возможность их патогенетической роли при более выраженной степени ДСТ.

Условный порог количественного диапазона стигм, свидетельствующий об отклонении конституционального развития в сторону диспластического статуса, в современных исследованиях очень вариабелен и может влиять на гипо- или гипердиагностику ДСТ [14]. Отсутствие четкой взаимосвязи между уровнем аутоантител к коллагенам и количественным диапазоном внешних стигм при ДСТ в определенной мере подтверждает мнение о том, что значительная часть микроаномалий не имеет самостоятельного клинического значения и не влияет на прогноз [12].

Изучение уровня аутоантител к коллагенам в зависимости от характера диспластических проявлений позволило выявить ряд закономерностей: повышение содержания аутоантител к коллагену I («костного») и II («хрящевого») типов у больных с ВДГК, сколиозом, плоскостопием, суставной гипермобильностью и отсутствие нарушений аутоиммунитета к изучаемым типам коллагенов у пациентов ДСТ без указанных дисплазий опорно-двигательного аппарата. Можно предположить, что нормальный уровень аутоантител при клинически незначимых дисплазиях опорно-двигательного аппарата отражает отсутствие выраженных нарушений метаболизма соединительной ткани и «дефектов» иммунной системы.

В спектре аутоиммунного ответа у больных с ВДГК присутствует также относительно повышенная концентрация аутоантител к коллагену IV типа, а в случаях сочетания ВДГК со сколиозом — достоверное увеличение аутоантител к коллагену III типа. Как известно, коллаген IV типа является компонентом широкой сети микрофиламентов, оплетающих толстые коллагеновые волокна, а коллаген III типа входит в состав соединительной ткани опорных органов [9]. Повышенные уровни аутоантител к коллагенам различных типов при отдельных диспластических признаках могут косвенно подтверждать вариабельность характера и степени выраженности клинического фенотипа коллагеновых мутаций [17, 22].

Имеются сведения о влиянии суставной гипермобильности на возникновение и течение ряда ревматологических заболеваний, в развитии которых аутоиммунные процессы играют ключевую роль [8, 11]. В этом аспекте представляют интерес высокие уровни аутоантител к коллагенам I и II типов при выраженной суставной гипермобильности по сравнению с ее легкой степенью,

что может использоваться в качестве диагностического и прогностического признака при ДСТ.

Отражением общей генетически детерминированной патологии соединительной ткани является миксоматозная дегенерация клапанов сердца [4, 18]. В нашем наблюдении случаи эхокардиографически верифицированной миксоматозной дегенерации ПМК сопровождались увеличением плазменных концентраций аутоантител к коллагенам I и II типов, а также более высоким, по сравнению с пациентами без миксоматозной дегенерации, уровнем аутоантител к коллагену V типа, характеризующими в целом дефекты аутоиммунных механизмов как одну из возможных причин повреждения эндотелия [13]. Особенности локализации V типа коллагена, образующего экзоцитоскелет вокруг эндотелиальных клеток [9], обеспечивает ему в случаях нарушений аутоиммунитета возможность влияния на формирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с миксоматозной дегенерацией ПМК [2] и участие в нарушениях регуляции фибриллогенеза коллагена I типа [23].

Увеличение аутоантител к коллагенам I и II типов у большинства больных с множественными нарушениями архитектоники сердца соответствует максимальному уровню расстройств метаболизма соединительной ткани, установленному в случаях сочетанных сердечных микроаномалий [7].

Представленные данные отражают сопряженность клинических проявлений ДСТ с показателями аутоантител к коллагену. Рост уровня антиколлагеновых антител у пациентов с выраженными внешними и кардиальными диспластическими признаками позволяет предположить значение аутоиммунного компонента в патогенезе ДСТ. Установленные факты необходимо учитывать при разработке методов системной курации пациентов с проявлениями соединительнотканной дисплазии.

## Выводы

1) При недифференцированной ДСТ установлены особенности аутоиммунитета к коллагену, проявляющиеся повышением в крови уровней аутоантител преимущественно к коллагенам I и II типов.

2) Фенотипическими признаками ДСТ, ассоциированными с повышенным уровнем аутоантител к коллагену, являются: воронкообразная деформация грудной клетки, сколиоз, сочетанные внутрисердечные микроаномалии (I, II типы коллагена), синдром гипермобильности суставов, плоскостопие (I тип), миксома-

тозная дегенерация ПМК (I, II, V типы). Спектры концентрации аутоантител увеличиваются в случаях сочетания сколиоза с ВДГК (I, II, III типы коллагена), сколиоза с плоскостопием и суставной гипермобильностью (I, II типы), выраженного синдрома гипермобильности суставов (I, II типы).

3) Нарушения аутоиммунной регуляции коллагенового гомеостаза могут использоваться для целей дифференциального диагноза в гетерогенной группе пациентов с недифференцированной ДСТ.

## Список литературы

1. Буйлова Т.В., Пученкина Е.В., Лебедев М.Ю. Исследование аутоантител к коллагену различных типов в сыворотке крови больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренных суставов // Вестн. травматол. и ортопед. — 2003. — № 1. — С. 73-77.
2. Гладких Н.Н. Уровень эндотелина-1 у пациентов с малыми аномалиями сердца // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации — М., 2006. — С. 45.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Вопросы терминологии и классификации дисплазии соединительной ткани // Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани — Омск, 2005. — С. 3-8.
4. Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимова Г.Ф., Артамонова В.А., Делягин В.М. Дисплазия соединительной ткани и уровень противорганов антител у детей с нарушениями ритма сердца // Педиатрия. — 1998. — № 6. — С. 26-29.
5. Ким Л.Б., Петерсон В.Д., Минина Н.Г., Скосырева Г.А., Коржавина О.А. Метаболизм коллагена и гликозаминогликанов у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Перспективы российской кардиологии — М., 2005. — С. 157.
6. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: Монография. — М., 2005. — 136 с.
7. Одинец Ю.В., Панфилова Е.А. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2005. — № 5. — С. 28-31.
8. Рассказов Н.И., Колокольцев В.В., Рассказов Д.Н. Перспективы изучения аутоантител к коллагенам в дерматологии // Вестн. дерматологии. — 1994. — № 3. — С. 12-15.
9. Руководство по гистологии / Под ред. Р.К. Данилова, В.Л. Быкова, И.А. Одинцова. — СПб.: Специальная литература, 2001. — Т. 1. — 495 с.
10. Руководство по клинической иммунологии и аллергологии, иммуногенетике, иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) / Под ред. В.И. Покровского. — М.: Трида, 2005. — 1072 с.
11. Спивак Е.М. Синдром гипермобильности суставов у детей и подростков: Монография. — Ярославль, 2003. — 128 с.
12. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана // Сердечная недостаточность. — 2001. — № 6. — С. 287-290.
13. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П. Предназначение иммунной системы: выполнение физиологических функций, обеспечивающих генетическое постоянство внутренней среды организма // Физиология и патология иммунной системы. — 2004. — № 8. — С. 3-14.
14. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца: Монография. — Ставрополь, 2005. — 248 с.
15. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани: Монография. — Ставрополь, 2005. — 234 с.
16. Cole W.G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue disease // J. Pediatr. Orthop. — 1993. — Vol. 13. — P. 392-403.
17. Dalgleish R. The human type I collagen mutation database // Nucleic Acids Res. — 1997. — Vol. 25. — P. 181-187.
18. Disse S., Abergel E., Berrebi A., Houot A-M., Le Heuzey J-Y., Diebold B., Guize L., Carpentier A., Corvol P., Jeunemaitre X. Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1 // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 65. — P. 1242-1251.
19. Dombrowski K.E., Vogel B.E., Prockop D.J. Mutations that alter the primary structure of type I procollagen have long-range effects on its cleavage by procollagen N-proteinase // Biochemistry. — 1989. — Vol. 22-28. — P. 7107-7112.
20. Glesby M.J., Pyentz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // J. Am. Med. Assoc. — 1989. — Vol. 262. — P. 523-528.
21. Handler C.E., Child A., Light N.D., Dorrance D.E. Mitral valve prolapse, aortic complicate, and skin collagen in joint hypermobility syndrome // Brit. Heart J. — 1985. — Vol. 54. — P. 501-508.
22. Henney A.M., Tsipouras P., Schwartz R.C., Child A.H., Devereux R.B., Leech G.J. Genetic

evidence that mutations in the COL1A1, COL1A2, COL3A1, or COL5A2 collagen genes are not responsible for mitral valve prolapse // Brit. Heart J. — 1989. — Vol. 61. — P. 292-299.

23. Wenstrup R.J., Florer J.B., Brunskill E.W., Bell S.M., Chervoneva I., Birk D.E. Type V collagen

controls the initiation of collagen fibril assembly // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 53331-53337.

*поступила в редакцию 09.01.2007*

*отправлена на доработку 15.01.2007*

*принята к печати 19.01.2007*