

УДК 612.062-616-092.11

*А.Ю. Афинеевская***ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА
НА ФОНЕ ОТДЕЛЬНЫХ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЛЮДЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ**Сургутский государственный педагогический университет,
г. Сургут, Российская Федерация*A.Yu. Afineevskaya***PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF THE ARTERIAL BED
IN THE BACKGROUND OF SEPARATE COMORBID STATES
IN PEOPLE LIVING IN THE NORTH**

Surgut State Pedagogical University, Surgut, Russian Federation

Резюме. Введение. Атеросклероз как мультифокальное заболевание является основным фактором развития значимых патологий сердечно-сосудистой системы. Анализируя воспаление, дислипидемию и другие предикторы атеросклероза, влияющие на жесткость сосудистой стенки, современные исследователи изучают не только сложившийся механизм формирования этого состояния — эндотелиальную дисфункцию, но и новую концепцию «снаружи — внутрь», с акцентированием внимания на роли адвентиция и периваскулярной жировой ткани. **Цель:** Проанализировать данные научных источников о состоянии сердечно-сосудистой системы и коморбидных состояний при влиянии условий Среднего Приобья. **Материалы и методы.** Анализ обзора основан на данных основных наукометрических баз — Scopus, Pub Med, РИНЦ и другие. Изучено 29 отечественных статей и более 30 современных иностранных источников, преимущественно за последние пять лет. Сформулировано авторское видение поставленных вопросов в статье. **Выводы.** Роль коморбидных состояний раннего развития атеросклероза достоверно известна и представляет собой триггерный фактор. Однако сегодня практически не раскрыты вопросы воздействия природно-климатических условий Севера на динамику этих процессов. Необходимо также учитывать влияние синхронизаторов биоритмов в условиях Крайнего Севера, которые способны формировать в процессе дезадаптации гормонально-метаболическую и иммунологическую депрессию. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы под влияние вышеизложенных факторов на примере населения Среднего Приобья, поможет ответить на многие вопросы этой проблематики.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, коморбидность, дисплазия соединительной ткани

Abstract. Introduction. As a multifocal disease atherosclerosis is the basic predictor of development of pathologies of cardiovascular system. Analyzing inflammation, dyslipidemia and other predictors of atherosclerosis that effect vessel wall rigidity modern researchers are studying not only existing mechanism of forming of that condition – endothelial dysfunction – but also a new conception – “from the outside to the inside” emphasizing the role of adventitia and perivascular adipose tissue. **Objective:** To analyze data from scientific sources on the state of the cardiovascular system and comorbid conditions under the influence of the conditions of the Middle Ob region. **Materials and methods.** The review analysis is based on data from the main scientometric databases — Scopus, Pub Med, RISC, and others. Studied 29 domestic articles and more than 30 modern foreign sources, mainly in the last 5 years. The author's vision of the questions posed in the article is formulated. **Findings.** The role of comorbid conditions of early atherosclerosis development is reliably well-known and represents a trigger factor. Though the questions of impact of climatic conditions of the North on the dynamics of these processes are practically unillustrated today. It's also important to take into consideration the influence of biorhythm synchronizers in the conditions of the Far North that are able to form hormone metabolic and immunological depressions in the process of deadaptation. Studying the condition of cardiovascular system under the influence of the above-stated factor by way of example of the population of the middle Priob'ye will help to answer many questions of that range of problems.

Keywords: atherosclerosis, dyslipidemia, endothelial dysfunction, comorbidity, connective tissue dysplasia

Конфликт интересов отсутствует.

There is no conflict of interest.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Афинеевская Анна Юрьевна
afineevskayaanna@gmail.com

Contact details of the corresponding author:

Anna Yu. Afineevskaya
afineevskayaanna@gmail.com

Дата поступления 11.03.2019

Received 11.03.2019

Образец цитирования:

Афинеевская А.Ю. Физиология и патофизиология артериального русла на фоне отдельных коморбидных состояний у людей, проживающих на Севере. Вестник уральской медицинской академической науки. 2019, Том 16, № 1, с. 10–21, DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-1-10-21

For citation:

Afineevskaya A. Yu. Physiology and pathophysiology of the arterial bed in the background of separate comorbid states in people living in the North. Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2019, Vol. 16, no. 1, pp. 10–21. DOI: 10.22138/2500-0918-2019-16-1-10-21 (In Russ)

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди всех причин смертности именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) лидируют во всем мире как наиболее распространенные неинфекционные заболевания [1, 2].

Так, в России смертность от сердечно-сосудистой патологии составляет 53-56% от общей смертности и по сравнению с другими развитыми европейскими странами выше в 2-4 раза. Ежегодно в нашей стране умирает 1 миллион 200 тысяч человек с этой патологией [3]. В 80% случаев смертность обусловлена атеросклероз-ассоциированными заболеваниями [4].

Среди основных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) атеросклеротического происхождения, являющихся причиной заболеваемости и смертности во всем мире, выделяют ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт, периферический атеросклероз [3, 5, 6, 7].

Цереброваскулярная патология — одна из наиболее важных медицинских и социально-экономических проблем. На территории Российской Федерации (РФ) каждый год регистрируется более 450 тысяч инсультов. В 40% случаев среди причин первичной инвалидизации инсульт занимает первое место [8], по мнению других авторов — ИБС [9]. При этом ведущую роль в развитии этих состояний среди населения нашей страны играет атеросклероз [10].

Цель исследования

Проанализировать данные научных источников о состоянии сердечно-сосудистой системы и коморбидных состояний при влиянии условий Среднего Приобья.

Материалы и методы

Анализ обзора основан на данных основных наукометрических баз — Scopus, Pub Med, РИНЦ и других. Изучены 29 отечественных статей и более 30 современных иностранных источников, преимущественно за последние 5 лет. Сформулировано авторское видение поставленных вопросов обзора.

Результаты исследований и их обсуждение

Атеросклероз является мультифокальным заболеванием [11], которое начинается с раннего детства и прогрессирует в течение всей жизни. Уже в 20 лет можно выявить первые признаки этого процесса [1].

В настоящее время известно более 30 модифицируемых и немодифицируемых факторов риска его возникновения. Нарушение липидного обмена (ЛО) принято считать приоритетной причиной развития этого состояния [12].

Среди основных пусковых звеньев атеросклероза рассматривают как врожденное, так и приобретенное нарушение ЛО, дисфункцию эндотелия (ДЭ) при повреждении модифицированными липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), нарушение функций регуляторных систем. Итогом такого процесса является поражение не только крупных сосудов, но и микроциркуляции на периферии, которое носит название – дислипидогенная микроангиопатия [13].

В 90% случаев ССЗ обусловлены атеросклерозом, из них 70% сочетаются с проявлениями ИБС, 25% сопряжены с недостаточностью сосудов головного мозга и 4,5% ассоциируются с периферической артериальной недостаточностью [10]. У 18-54% пациентов с атеросклерозом развивается мультифокальная форма поражения сосудов [14].

В 50%, атеросклероз сопряжен с гиперлипидемией, гипертонией, курением, сахарным диабетом (СД), ожирением, отягощенной наследственностью, гиподинамией [5]. Именно ожирение и СД признают ведущими факторами риска развития смертности от ССЗ не только в России, но и в Европе, а также в Соединенных Штатах Америки [15].

История непосредственного изучения атеросклероза насчитывает более 150 лет. Само понятие “атеросклероз” было введено в клиническую практику в 1883 году Жаном Лобштейном. Ещё в 1761 году французский учёный Морганьи описал характерные уплотнения артерий при аутопсии. Известно, что наша сосудистая сеть защищена мощными антиоксидантными

ми ферментными системами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, параоксоназа), детоксифицирующими свободные радикалы. Но такие факторы риска, как гиперхолестеринемия, гипертония, СД способствуют нарушению функционирования защитных механизмов организма и приводят к окислительному стрессу [16].

Что же лежит в основе развития атеросклероза: дислипидемия или воспаление, повреждение эндотелия или адвентиция? Единого мнения на этот счёт нет и сегодня.

Концепция атеросклероза как хронического воспалительного заболевания доказана и широко обсуждается в течение десятилетий [1, 5, 17, 18, 19]. Интересно, что воспаление признано одним из предикторов феномена быстрого прогрессирования атеросклероза, который характеризуется стенозом просвета сосудов от 10% до полной окклюзии за счёт образующихся атеросклеротических бляшек в период от нескольких месяцев до трех лет [12].

Традиционно многие авторы рассматривают воспаление сосудистой стенки в контексте “изнутри — снаружи”, подчеркивая незаменимую роль интимы. В последние годы представлены убедительные доказательства новой парадигмы, иного механизма развития атеросклероза — “снаружи — внутрь”. Так, ранее адвентиция рассматривалась в качестве инертного физического барьера. Сегодня ряд исследований подтвердили тесную корреляцию тяжести атеросклеротических бляшек с лимфоцитарной инфильтрацией её толщи, способность фибробластов адвентиция дифференцироваться в миофибробласты и приводить к повышению местной экспрессии провоспалительных цитокинов [19].

Периваскулярная жировая ткань также считалась ранее барьером, выполняющим структурную функцию [20, 21]. Сегодня доказана её метаболическая роль в продуцировании лептина и адипонектина, интерлейкина 6 и интерлейкина 8 [22], стимуляции воспалительной реакции с активацией моноцитарно-макрофагального звена [19, 23].

Несмотря на то, что до конца не изучен механизм взаимодействия моноцитов-макрофагов с другими сосудистыми клетками во время воспаления, особенно при атерогенезе и ожирении [24], согласно многим исследованиям, именно макрофаги учувствуют в хронизации воспалительных процессов [25]. Немаловажная роль в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) отводится и моноцитарно-тромбоцитарному взаимодействию. На всех стадиях развития атеросклероза отмечается участие факторов гемостаза. В свою очередь, гемостаз является частью воспалительной реакции [17].

Исторически ЭД считается инициатором развития атеросклероза, длительное время протекающая бессимптомно, так как интима и внутренняя часть средней оболочки артерий не иннервируются. Следует понимать, что эндотелий представляет собой гигантский

орган, пронизывающий всё человеческое тело. Однослойная выстилка специализированных клеток эндотелия представляет его в роли крупной железы с эндокринными, аутокринными и паракринными свойствами [19]. При воздействии самых различных неблагоприятных факторов риска (генетических, гемодинамических, состояния гипергликемии и гипергомоцистеинемии, эндогенной и экзогенной интоксикации) происходит дисбаланс выработки основных vasoактивных веществ эндотелием, регулирующих процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеточных элементов. В частности, снижение продукции оксида азота приводит к повреждению эндотелиоцитов избыточным образованием активных форм кислорода, повышению проницаемости сосудистой стенки для макрофагов, активации системной иммуновоспалительной реакции, к повышению проницаемости липопротеидов [26].

Так, при инсулинорезистентности ЭД уже более 10 лет считают первичным звеном в развитии процесса атеросклероза посредством снижения транспорта инсулина через эндотелий. Другие авторы признают дислипидемию ключевым фактором развития атеросклероза и считают пусковым звеном развития этого заболевания липоидоз [27]. Липоидоз представляет собой хроническое поражение интимального слоя артерий эластического и мышечно-эластического типа [28] при дефиците полиеновых жирных кислот (ЖК), с последующим вовлечением в процесс всех слоев сосудистой стенки за счёт адгезии на её внутренней поверхности белково-липидного комплекса, с образованием бляшек и стенозом просвета сосуда. Доказано, что большое содержание свободных ЖК, высвобождающихся из адипоцитов жировой ткани посредством липотоксичности, инициируют провоспалительные реакции и способствуют развитию ЭД [10].

Отдельная группа исследователей признает равнозначное влияние ЭД и дислипидемии на развитие атеросклероза, отмечая тот факт, что, как активация воспалительной реакции приводит к избыточной продукции цитокинов, продукции активных форм кислорода и дальнейшему развитию дислипидемии, так и хроническая гиперлипидемия приводит к угнетению физиологических функций эндотелия [29].

В целях формирования единого понимания патогенетической цепочки развития атеросклероза мы задались вопросом: есть ли какой-либо связующий фактор, систематизирующий хронологию возникновения дислипидемии, воспаления и ЭД? Вероятно, одним из таких связующих факторов можно считать скорость распространения пульсовой волны (ПВ), которая косвенно характеризует состояние эндотелия и зависит от эластических свойств магистральных сосудов.

Многие авторы [10, 30] признают повышение жесткости сосудистой стенки (ЖСС) и снижение её эластичности одним из вариантов развития дислипидемии, что непосредственно и влияет на характер ПВ

и угнетение функций эндотелия. Профессором А.С. Парфеновым были систематизированы накопленные ранее знания о характере ПВ, а также изучены новые свойства.

Сегодня различают три основных типа ПВ в зависимости от интервала её основных составляющих — между прямой (от центра к периферии) и отраженной волнами (от периферии к сердцу). Тип волны С представляет собой вариант нормы — отраженная волна достигает сердца в конце сердечного сокращения или в начале фазы расслабления. При типе А и В отраженные волны возвращаются к сердцу в период ранней систолы, что является прямым доказательством увеличения ЖСС и скорости распространения ПВ [31].

Скорость ПВ напрямую влияет на эндотелиальные клетки, вызывая их деформацию. В цитоплазме ионных каналов эндотелия увеличивается содержание кальция. Хроническое изменение характеристики ПВ приводит к дисбалансу основных вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов клеток эндотелия, характеризующих ЭД в целом. Такое изменение равновесия постепенно формирует стойкое нарушение синтеза оксида азота, процесса вазоконстрикции, агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) [30].

На основе материалов научной литературы мы акцентируем внимание на цепочке формирования отдельных механизмов атерогенеза, представляющих наибольший интерес в ходе нашей дальнейшей исследовательской работы: дислипидемия; нарушение характеристики ПВ как связующее звено между нормой и начальными проявлениями ЭД; последующий дисбаланс медиаторов воспаления, изменения в системе гемостаза, пролиферация ГМК; грубые нарушения эластичности сосудистой стенки; атеросклеротическое поражение.

Все этапы представленного варианта патогенеза атеросклероза тесно взаимосвязаны, и зачастую, отдельные его звенья могут усугублять процесс этого заболевания в самых различных комбинациях и генерировать потенциал действия. Следует отметить, что ввиду многогранности патогенеза атеросклероза, такая очередность степеней значимости не является универсальной для всей человеческой популяции.

Многие исследовательские работы посвящены изучению атеросклероза в зависимости от области проживания. Связано это с неоднородностью характеристик климатических широт РФ. Особый интерес представляют северные регионы.

В данном обзоре мы обратим внимание лишь на общие закономерности гормонально-метаболической адаптации под влиянием неблагоприятных условий природно-климатических факторов и отдельные характеристики, свойственные первому и второму поколениям пришлого населения Среднего Приобья.

Ханты-Мансийский автономный округ — Югра (ХМАО — Югра) располагается в центральной ча-

сти Западно-Сибирской равнины и относится к дискомфортно-экстремальным территориям, приравненным к Крайнему Северу, с умеренно суровым континентальным климатом. Отмечается высокий уровень и рост как общей заболеваемости в округе, так и ССЗ в частности [32]. Известно, что резервные возможности адаптации пришлого населения ниже, чем у коренного населения северных широт, которые проявляются в снижении адаптационных возможностей вегетативной и нейроэндокринной системы, дисбалансе между полушариями мозга [33]. Так, среди факторов риска артериальной гипертонии у пришлого населения ХМАО — Югры гиперхолестеринемия составляет 26,7% [32].

Немаловажное влияние на здоровье населения в условиях Крайнего Севера оказывают синхронизаторы биоритмов, в роли которых выступают сезонные изменения показателей температуры внешней среды, фотопериодичность, факторы питания [34]. Выраженные изменения не только сезонных, но и суточных показателей, способны привести к десинхронизации физиологических процессов организма, развитию метаболических нарушений. В частности, происходит нарушение регуляции синтеза, всасывания и секреции липидов [35]. Резкие перепады атмосферного давления, колебания магнитного поля, высокий уровень космической радиации также усиливают неблагоприятное воздействие на состояние организма человека [36].

Так, на клеточном уровне наиболее значимые изменения в зависимости от сезона года претерпевают мембраны. Под действием низких температур происходит изменение их вязкости за счёт избыточного накопления липидов. В частности, меняется соотношение фракций фосфатидилхолина, фосфатидилсерина, а также уровень триглицеридов (ТГ) [37].

Происходят изменения и в обменных процессах организма. Согласно концепции Л.Е. Панина, в условиях Севера формируется особый метаболический тип. В частности, как проявление адаптации в экстремальных условиях внешней среды — активируется ЛО. Интересно, что, несмотря на повышение уровня общего холестерина (ОХ), сохраняется баланс между его фракциями за счёт пропорционального повышения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП, о чём также свидетельствуют низкие показатели коэффициентов атерогенности плазмы крови [38].

Одной из фундаментальных проблем Севера, обусловленной влиянием факторов гелиобиофизики, признают высокий риск возникновения сердечно-сосудистых катастроф в ответ на вариации геомагнитной активности. Эти опасения подтверждают и результаты эксперимента, в ходе которых было доказано, что минутные колебания значений частоты сердечных сокращений (ЧСС) в значительной степени синхронизованы с колебаниями вектора геомагнитного поля. Так, при активации нейрогуморальных механизмов во время магнитных бурь происходит повышение секреции

кортизола и тиреоидных гормонов, что приводит к изменениям ритмичности ЧСС [34].

Перестройка нейрогуморальной регуляции происходит и на фоне адаптации к низким температурам. Увеличивается не только продукция кортизола, но и адреналина. В целом, в зимний период активация метаболической активности происходит за счёт усиления активности симпатно-адреналовой системы. Под влиянием гормонально-метаболической адаптации происходят сезонные изменения и биохимических параметров пришлого населения — дислипидемия, активация процессов перекисного окисления липидов, преобладание глюконеогенеза [37]. Также характерно смещение уровня сывороточного аполипопротеина Е (структурного компонента большинства сывороточных липопротеинов) в сторону более низких значений, что приводит, с одной стороны, к нарушению метаболизма липопротеинов и гомеостаза липидов, а с другой стороны — является адаптивным приспособлением, обеспечивающим возможность осуществления метаболических перестроек. Замечено, что концентрация аполипопротеинов А, В (апоА и апоВ) и соотношение апоВ/апоА в сыворотке крови пришлого населения Севера достоверно выше в сравнении с жителями южных территорий [39].

Помимо сезонных влияний на организм, немалое воздействие на активность углеводного, жирового, белкового, электролитного, нуклеинового обменов, отдельные звенья эндокринной системы несут суточные колебания. Установлен факт влияния циркадных ритмов на чувствительность гормональных рецепторов, изменение концентрации гормонов в крови. Происходит изменение соотношения их свободных и связанных форм, скорость метаболизма и выведения [35].

Согласно одной из теорий, влияние полярной гипоксии обусловлено большей потребностью тканей в кислороде. Как следствие, в организме происходит повышение энергетического обмена и его переключение (с углеводного типа на липидный). Этот процесс при нарушении адаптации пришлого населения, способен привести к метаболической иммунодепрессии, которая представляет собой снижение иммунитета на фоне гиперлипидемии. Установлено, что диета, богатая жирами, приводит к синтезу ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые и способны ингибировать ряд функций лимфоцитов. А избыточное потребление полиненасыщенных жирных кислот приводит к более выраженной иммуносупрессии [40].

Развитие атеросклероза существенно изменяет тимус-зависимое звено иммунной системы, ввиду вероятных тимус-независимых антигенных свойств ЛПНП.

ЛПНП — это сложная частица, состоящая из высокомолекулярных белков, аполипопротеина В-100 (АпоВ-100), нейтральных и полярных липидов [2]. Было замечено, что на фоне атеросклероза период полураспада ЛПНП увеличивается. Длительная циркуляция этой

фракции в крови приводит к их перекисному окислению. Как следствие — повышается продукция аутоантител к ЛПНП. Избыток циркулирующих комплексов «ЛПНП + аутоантитело» в крови провоцирует поддержание гиперлипидотемии [7, 41].

В одном из исследований была выявлена функциональная перестройка иммунной системы в экстремальных экологических условиях ХМАО — Югры у пришлого населения (абсолютное количество всех изучаемых субпопуляций Т-лимфоцитов было сдвинуто к верхней границе нормы). В ходе другого исследования на данной территории было доказано, что в процессе адаптации происходит гиперактивация иммунной системы, а при длительном течении — срыв ее функций, который проявляется снижением Т-клеточного звена иммунитета. Такие данные подтверждают данные о росте заболеваемости пришлого населения ХМАО — Югры [42].

Одно из грозных проявлений атеросклероза — облитерирующие заболевания сосудов. Именно при этом состоянии поражения носят мультифокальный и системный характер с неблагоприятным прогнозом течения этого процесса, а показатели атерогенных факторов крови повышены. Так, в отличие от Европейского Севера, на территории ХМАО — Югры облитерирующему атеросклерозу нижних конечностей подвержены лица более молодого возраста, средний возраст которых составляет $37,3 \pm 12,7$ лет [43]. Такие данные несомненно приводят к выводу о ранних дезадаптационных процессах организма под влиянием факторов внешней среды ХМАО — Югры.

В настоящее время, практически не раскрыты вопросы развития атеросклероза с учетом коморбидных состояний в северных условиях. Учитывая высокую частоту заболеваемости пришлого населения этих регионов на фоне действия экстремальных климатогеографических факторов, можно высказать предположение о значимости роли коморбидности в усугублении процесса атеросклероза при хроническом северном стрессе.

Такие заболевания как системный склероз (СС), системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), антифосфолипидный синдром (АФС) непосредственно связаны с ранним и ускоренным развитием атеросклероза, высоким риском ССЗ. А преждевременное развитие атеросклероз-ассоциированных ССЗ при СКВ и РА — описаны в зарубежных источниках как основная причина смертности [44, 45].

По-видимому, именно иммуноопосредованный воспалительный процесс сосудистой сети способствует атерогенезу [46], а процесс васкулита, как известно, часто им сопровождается. Связано это с патогенезом васкулитов, при которых происходит развитие иммунных реакций, также вызывающих ЭД, окисление циркулирующих ЛПНП, накопление ЛПНП в субэндотелиальной области сосудов и как следствие — более раннее системное атеросклеротическое поражение. Кроме того, прием стероидов при аутоиммунных

заболеваниях, может способствовать увеличению риска ССЗ [47].

При артериите Такаясу патологические особенности включают в себя лимфоцитарную инфильтрацию сосудистой стенки, которая в конечном итоге приводит к интимальному фиброзу со стенозом просвета и даже тромбозом. Хотя этиология этого заболевания остается неизвестной, ведущими звеньями патогенеза являются опять же воспаление и хронический фиброз [48].

В качестве фактора риска развития ССЗ, и атеросклероза в частности, рассматривают и атопический дерматит, связывая это иммуновоспалительное заболевание с развитием пожизненного системного воспаления [49].

В ноябре 2013 года в Бостоне, Массачусетс, был проведен семинар, в отчете которого участники отметили коморбидные связи между псориазом и различными кардиометаболическими синдромами ввиду потенциально общих патогенетических механизмов и генетических связей [50].

В ходе исследований была установлена прямая взаимосвязь между аутоиммунными расстройствами, повышением уровня липопротеина (а) и развитием атеросклероза. Так, аномально высокий уровень липопротеина (а) был выявлен при СКВ и склеродермии, у больных АФС [51].

Прогрессирование атеросклероза при СКВ было ассоциировано и с повышением уровня окисленных ЛПНП, ТГ, ОХ, гомоцистеина, снижением ЛПВП, наличием анти-фосфолипидных антител, остеопорозом. При системной склеродермии было отмечено нарушение процесса фибринолиза, гиперкоагуляции, с последующим повреждением эндотелия [45]. Доказано, что у пациентов с СС наблюдается более чем четырехкратный повышенный риск инфаркта миокарда и трёхкратно повышенный риск развития инсульта по сравнению с общей популяцией, зарегистрировано злокачественное течение атеросклероза [46]. Учитывая общие основы патогенеза ревматических и ССЗ, именно с-реактивный белок (СРБ) считают независимым предиктором ССЗ [52]. А у больных с РА было доказано быстрое прогрессирование атеросклероза (в течение 2,8 лет), ассоциированное с повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [53].

Одним из важнейших коморбидных состояний в связи с атеросклерозом многие авторы рассматривают дисплазию соединительной ткани (ДСТ) [54, 55].

ДСТ — генетически детерминированное состояние, приводящее к нарушению формообразования органов и систем вследствие дефекта волокнистых структур и уменьшения содержания отдельных видов коллагена (чаще IV–VII типов), дефекта основного вещества соединительной ткани (СТ) [56], аномалии синтеза и обмена белков СТ (эластина, фибриллина, тенасцина). Ещё в эмбриональном и постнатальном периодах ДСТ приводит к снижению прочности СТ органов и систем, имеет прогрессивное течение морфофунк-

циональных нарушений [57].

Проблема ДСТ рассматривается врачами самых различных специальностей. Связано это с большой распространенностью данной патологии в популяции человека, её системностью, а также с формированием многоуровневого процесса поражения, который может проявляться на генном уровне, уровне нарушения гомеостаза в виде дисбаланса ферментативного и белкового обмена [58].

Если при аутоиммунных состояниях поражение эндотелия происходит через активацию воспалительной реакции, то при ДСТ этот процесс активируется ещё на этапе нарушения структуры и функций коллагена сосудистой стенки с последующим каскадом реакций. Таким образом, коморбидные состояния при атеросклерозе влияют не столько на развитие процесса дислипидемии, сколько на звенья, ускоряющие и усугубляющие её течение через повреждение эндотелия. Одним из триггерных факторов, влияющих на ускорение развития ДСТ, считают отрицательные влияния внешней среды [56]. Доказано, что фенотипические проявления дисплазии наблюдаются чаще у лиц, проживающих в условиях влияния субэкстремальных природно-климатических факторов Севера, что обусловлено напряжением адаптационно-приспособительных механизмов организма под влиянием экзогенных факторов. Так, у населения Среднего Приобья, преобладают такие стигмы, как сколиоз, астеническое телосложение [59].

Немаловажная роль в усугублении этого состояния отводится дефициту макро- и микроэлементов. Северные регионы принадлежат к тем биогеохимическим провинциям, для которых характерен недостаток микроэлементов в природных средах. Так, для поверхностных вод северных регионов характерным является низкая минерализация с недостаточным содержанием катионов магния. Доказано, что гипомagneзия способна приводить к изменению механических свойств артерий. Дефицит этого катиона при ДСТ носит мультифакторный характер, способствующий повышению симпатической активности, мобилизации ренин-альдостероновой системы и его потере с мочой. К такому же исходу приводят генетические мутации или сопутствующий стрессовый фактор с формированием стойких признаков гиперкатехолемии и мобилизацией внутриклеточного магния. В условиях хронического дефицита этого элемента снижается активность магний-зависимой аденилатциклазы, снижаются возможности удаления дефектного коллагена на клеточном уровне. В таких условиях фибробласты оказываются неспособны вырабатывать полноценный коллаген, волокна которого располагаются в итоге хаотично. Данный факт можно рассматривать как один из возможных патогенетических механизмов развития ДСТ [56].

Учитывая, что коллаген в составе внеклеточного вещества СТ определяет механические свойства сосудов,

можно считать ДСТ наиболее значимым коморбидным состоянием при атеросклерозе. В данном обзоре мы уделяем особое внимание ранее изученным вопросам механизмов влияния ДСТ на развитие патологии сосудистой стенки. В частности, при ДСТ происходит повышение проницаемости эндотелия на фоне снижения резистивных свойства сосудистой стенки, возникающее вследствие патологии эластического каркаса сосудов. А большое содержание гликозамингликанов в совокупности с дегенеративными изменениями коллагена при ДСТ способны к ремоделированию сердечных клапанов (как следствие, происходит формирование пролапса митрального клапана (ПМК)) и выступают в роли протектора в формировании атеросклеротической бляшки. Это происходит из-за накопления большого количества гликозамингликанов в основном веществе интимы артерий, имеющих большое сродство к апоВ (интима способна накапливать липопротеины в значительных концентрациях) [55].

ДСТ рассматривают одним из независимых предикторов повышения ЖСС. Вследствие измененного эластического каркаса артерий, даже при отсутствии атеросклероза, определяется увеличение скорости распространения ПВ, нарушение вазомоторной функции эндотелия. Лицам с ДСТ свойственен и дисбаланс вегетативной нервной системы, чаще в сторону симпатической нервной системы, выраженный иммунодефицит. Учитывая одно из проявлений иммунодефицита, проявляющееся в хроническом воспалении, можно сделать вывод, что риск более тяжелого течения атеросклеротического процесса повышается [57].

Для удобства систематизации был сформирован ряд синдромов при ДСТ, мы представляем синдромы, связанные с патологией ССС. При врожденной дисплазии СТ выраженные изменения происходят прежде всего в клапанном аппарате, затем в сосудистой стенке. ПМК, малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, дополнительные створки или их отсутствие, множественность аномальных хорд, расширение корня аорты, легочного ствола, аневризмы синусов Вальсальвы — все эти патологические состояния объединены в клапанный синдром при ДСТ, выраженность изменения которых зависит от возраста. В 78% ПМК сочетается с патологией венозной системы [54]. Аналогичный клапанному синдрому — синдром диспластического сердца, был выделен ещё в 1987 году ассоциацией кардиологов из Нью-Йорка К 45–60 годам у пациентов с ДСТ развиваются атеросклеротические изменения сосудов эластического и мышечно-эластического типов [56].

В подавляющем большинстве сосудистый синдром манифестирует в подростковом возрасте [54] и представлен идиопатическим расширением артерий эластического типа, аневризмами, патологической извитостью сосудов, аномалиями их отхождения и гипоплазией, более низкой скоростью кровотока, локальным расширением артерий, ранним варикозным рас-

ширением вен [56], телеангиоэктазией, “капельным” сердцем. По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, у лиц с ДСТ был зафиксирован меньший диаметр брюшной аорты, сосудов чревного ствола, воротной вены, ввиду конституционных особенностей. При этом более часто патологическая S-образная извитость и гипоплазия сосудов является при сочетании артериальной гипертензии и ДСТ. Пациенты с ДСТ подвержены развитию геморагического инсульта, более выраженной патологии брахиоцефальных сосудов. А у больных с аневризмой аорты была замечена ассоциативная связь с развитием хронического диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови [54].

Необратимые осложнения клапанного, сосудистого, аритмического синдромов при ДСТ объединены в общий синдром — синдром внезапной смерти (СВС). На территории России смерть от сердечных осложнений с внезапной потерей сознания, наступившая в течение 24 часов от первых симптомов, считают внезапной. В 80% случаев, в средней и старшей возрастной категории, основной причиной этого состояния является атеросклеротическое поражение сосудов крупного и среднего калибра с развитием стеноза или обструкции. В молодом возрасте СВС напрямую связан с ДСТ, проявляющийся патологией эластического каркаса сосудов. Среди молодой группы людей с этим синдромом, у 10% единственной патологией сердца был именно ПМК. Непосредственной причиной СВС при ПМК наиболее вероятно можно считать желудочковую тахикардию. В иных случаях диагностируют поражение сосудов различных локализаций (аорта, легочная артерия, артерии мозга), с развитием острой недостаточности кровообращения. Также при СВС достаточно часто выявляют дистрофические изменения кровеносных сосудов [60].

Патогенетически аневризма, как одно из грозных проявлений ДСТ, формируется вследствие нарушения строения сосудистой стенки при врожденном повреждении мышечного слоя и внутренней эластической мембраны. Так как сосудистая патология является основной причиной СВС у лиц молодого возраста с признаками ДСТ, риск её возникновения значительно повышается при занятиях спортом, психоэмоциональных изменениях. По результатам секционных исследований, среди стигм ДСТ — воронкообразная деформация грудной клетки III степени, килевидная деформация, кифосколиоз III–IV степени — являются маркерами ранней и внезапной смерти [54]. «Скандинавская» щель, как одна из стигм ДСТ, формирует высокий риск СВС среди лиц молодого возраста. В популяции населения Крайнего Севера, в частности ХМАО — Югры, диагностически значимые признаки ДСТ встречаются в 17,5% случаев [59].

Выводы

На основании обзора литературы можно сделать заключение, что ввиду многогранности процесса атеро-

склероза в человеческой популяции выделить первоначально значимые предикторы было бы неправильным.

Однако следует отметить, что и сегодня наиболее дискуссионными остаются вопросы воспаления и дислипидемии. Среди механизмов развития атеросклероза большое число исследовательских работ обращено к изучению исторически сложившегося процесса эндотелиальной дисфункции и концептуально новой парадигме «снаружи — внутрь», роли адвентиция и периваскулярной жировой клетчатки в патогенезе атеросклероза.

Интерес исследователей, обращенный к коморбидным состояниям при раннем развитии атеросклероза неслучаен, ведь роль их триггерного воздействия уже достоверно доказана. Так, преждевременное развитие атеросклероз-ассоциированных ССЗ при аутоиммунных состояниях описаны в зарубежных источниках как основная причина смертности, а ДСТ признается наиболее значимым коморбидным состоянием

при атеросклерозе.

Анализируя научную литературу, стало ясно, что сегодня практически не раскрыты вопросы воздействия природно-климатических факторов Севера на развитие коморбидных состояний атеросклероза. Известно лишь, что фенотипические проявления наблюдаются чаще у лиц, проживающих в среде воздействия субэкстремальных природно-климатических детерминант, что обусловлено напряжением адаптационно-приспособительных механизмов организма. А, учитывая высокую частоту заболеваемости пришлое населения северных регионов, можно высказать предположение об их значимости в условиях хронического северного стресса.

Таким образом, мы считаем целесообразным и актуальным изучение вопросов, связанных с влиянием отдельных предикторов, механизмов атеросклеротического процесса, воздействия коморбидных состояний атеросклероза на ремоделирование ССС населения Среднего Приобья.

ЛИТЕРАТУРА

- Rodríguez-Saldaña J., Rodríguez-Flores M., Cantú-Brito C., Aguirre-García J. A Pathological Study of the Epidemiology of Atherosclerosis in Mexico City. *Cardiology Research and Practice*. 2014; 8: 2014.
- Samson S., Mundkur L., Vijay V.K. Immune Response to Lipoproteins in Atherosclerosis. *Cholesterol*. 2012; 1-12.
- Авалиани В.М., Чернов И.И., Шонбин А.Н., Тунгусов Д.С. Распространенность мультифокального атеросклероза на Европейском севере. *Экология человека*. 2005; 7: 22-27.
- Aziz M., Yadav K.S. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Med Clin Rev*. 2016; 2 (3:22): 1-6. 5. Kovacic S., Bakran Stroke M. Genetic Susceptibility to Atherosclerosis. *Research and Treatment*. 2012; 5: 2012.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133 (4): 38–360.
- Sobenin I.A., Salonen J.T., Zhelankin A.V., Melnichenko A.A., Kaikkonen J., Bobryshev Y.V. et al. Low Density Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes: Role in Atherosclerosis and Diagnostic Value. *BioMed Research International*. 2014; 1-7.
- Левшакова А.В., Домашенко М.А. Острое нарушение мозгового кровообращения: диагностические и организационные аспекты. *Радиология-практика*. 2014; 1: 48-57.
- Аргунов В.А. Возрастная динамика атеросклероза аорты и коронарных артерий у мужчин г.Якутска и его эволюция за 40 лет. *Атеросклероз*. 2010; 6 (1): 20-25.
- Куранов А.А., Балеев М.С., Митрофанова Н.Н., Мельников В.Л. Некоторые аспекты атеросклероза и факторы риска развития сердечно-сосудистых забо-

REFERENCES

- Rodríguez-Saldaña J., Rodríguez-Flores M., Cantú-Brito C., Aguirre-García J. A Pathological Study of the Epidemiology of Atherosclerosis in Mexico City. *Cardiology Research and Practice*. 2014; 8: 2014.
- Samson S., Mundkur L., Vijay V.K. Immune Response to Lipoproteins in Atherosclerosis. *Cholesterol*. 2012; 1-12.
- Avaliani V.M., Chernov I.I., Shonbin A.N., Tungusov D.S. Rasprostranennost' mult'ifokal'nogo ateroskleroza na Yevropeyskom severe. *Ekologiya cheloveka*. 2005; 7: 22-27. (in Russ)
- Aziz M., Yadav K.S. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Med Clin Rev*. 2016; 2 (3:22): 1-6. 5. Kovacic S., Bakran Stroke M. Genetic Susceptibility to Atherosclerosis. *Research and Treatment*. 2012; 5: 2012.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133 (4): 38–360.
- Sobenin I.A., Salonen J.T., Zhelankin A.V., Melnichenko A.A., Kaikkonen J., Bobryshev Y.V. et al. Low Density Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes: Role in Atherosclerosis and Diagnostic Value. *BioMed Research International*. 2014; 1-7.
- Levshakova A.V., Domashenko M.A. Ostroye narusheniye mozgovogo krovoobrashcheniya: diagnosticheskiye i organizatsionnyye aspekty. *Radiologiya-praktika*. 2014; 1: 48-57. (in Russ)
- Argunov V.A. Vozrastnaya dinamika ateroskleroza aorty i koronarnykh arteriy u muzhchin g.Yakutska i yego evolyutsiya za 40 let. *Ateroskleroz*. 2010; 6 (1): 20-25. (in Russ)
- Kuranov A.A., Baleyev M.S., Mitrofanova N.N., Mel'nikov V.L. Nekotoryye aspekty ateroskleroza i

леваний. Фундаментальные исследования. 2014; 10-6: 1234-1238.

11. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Medicine*. 2011;17 (11): 1410–1422.

12. Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M., Shamoof F. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis*. 2015; 6: 2015.

13. Ballinger M.L., Osman N., Hashimura K. Imatinib inhibits vascular smooth muscle proteoglycan synthesis and reduces LDL binding in vitro and aortic lipid deposition in vivo. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010; 14 (6B): 1408–1418.

14. Коков А.Н., Семенов С.Е., Масенко В.Л., Силонова А.А., Барбараш О. Л. Оценка кальциноза сосудистого русла у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Сиб. мед. журн.* 2011; 26 (1): 110-114.

15. Nemetz N., Smith C.Y., Bailey K.R., Roger V.L., Edwards W.D., Leibson C.L. Trends in Coronary Atherosclerosis: A Tale of Two Population Subgroups Peter. *The American Journal of Medicine*. 2016; 129 (3): 307–314.

16. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis(Review). *Atherosclerosis*. 2014; 237: 208-219.

17. Громов А.А., Кручинина М.В., Шварц Я.Ш., Кручинин В.Н., Рыхлицкий С.В. Система гемостаза и атеросклероз. *Атеросклероз*. 2016; 3: 39-60.

18. Sadat U., Jaffer F.A., Zandvoort M.A., Nicholls S.J., Ribatti D., Gillard J.H. Inflammation and neovascularization intertwined in atherosclerosis: imaging of structural and molecular imaging targets. *Circulation*. 2014; 130 (9): 786–794.

19. Wang D., Wang Zh., Zhang L., Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*. 2017; 9: 2017.

20. Szasz T., Webb R.C. Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clinical Science (London, England)*. 2012; 122 (1): 1–12.

21. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214 (1): 3–10.

22. Miao C.Y., Li Z.Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165 (3): 643–658.

23. Salgado-Somoza A., Teixeira-Fernández E., Fernández Á.L., González-Juanatey J.R., Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2010; 299 (1): 202–209.

24. Qin Z. The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature(Review). *Atherosclerosis*. 2012; 221: 2-11.

25. Stöger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Manca M., van der Loos C.M., Biessen E.A. et al. Distribution of

faktery riska razvitiya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Fundamental'nyye issledovaniya*. 2014; 10-6: 1234-1238. (in Russ)

11. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature Medicine*. 2011;17 (11): 1410–1422.

12. Shah P., Bajaj S., Virk H., Bikkina M., Shamoof F. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis*. 2015; 6: 2015.

13. Ballinger M.L., Osman N., Hashimura K. Imatinib inhibits vascular smooth muscle proteoglycan synthesis and reduces LDL binding in vitro and aortic lipid deposition in vivo. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010; 14 (6B): 1408–1418.

14. Kokov A.N., Semenov S.Ye., Masenko V.L., Silonova A.A., Barbarash O. L. Otsenka kal'tsinoza sosudistogo rusla u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. *Sib. med. zhurn.* 2011; 26 (1): 110-114. (in Russ)

15. Nemetz N., Smith C.Y., Bailey K.R., Roger V.L., Edwards W.D., Leibson C.L. Trends in Coronary Atherosclerosis: A Tale of Two Population Subgroups Peter. *The American Journal of Medicine*. 2016; 129 (3): 307–314.

16. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis(Review). *Atherosclerosis*. 2014; 237: 208-219.

17. Gromov A.A., Kruchinina M.V., Shvarts YA.SH., Kruchinin V.N., Rykhlicskiy S.V. Sistema gemostaza i ateroskleroz. *Ateroskleroz*. 2016; 3: 39-60. (in Russ)

18. Sadat U., Jaffer F.A., Zandvoort M.A., Nicholls S.J., Ribatti D., Gillard J.H. Inflammation and neovascularization intertwined in atherosclerosis: imaging of structural and molecular imaging targets. *Circulation*. 2014; 130 (9): 786–794.

19. Wang D., Wang Zh., Zhang L., Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*. 2017; 9: 2017.

20. Szasz T., Webb R.C. Perivascular adipose tissue: more than just structural support. *Clinical Science (London, England)*. 2012; 122 (1): 1–12.

21. Verhagen S.N., Visseren F.L. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214 (1): 3–10.

22. Miao C.Y., Li Z.Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165 (3): 643–658.

23. Salgado-Somoza A., Teixeira-Fernández E., Fernández Á.L., González-Juanatey J.R., Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2010; 299 (1): 202–209.

24. Qin Z. The use of THP-1 cells as a model for mimicking the function and regulation of monocytes and macrophages in the vasculature(Review). *Atherosclerosis*. 2012; 221: 2-11.

25. Stöger J.L., Gijbels M.J., van der Velden S., Manca

- macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 461-468.
26. Park K.H., Park W.J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *Journal of Korean Medical Science*. 2015; 30 (9): 1213-1225.
27. Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016; 18 (11): 101-104.
28. Аладинский В.А., Никифоров Н.Г., Темченко А.В., Котьяшова С.Ю., Горлова О.Ю., Азарова И.Н. и др. Молекулярно-клеточные изменения при атеросклерозе. *Клин. мед.* 2015; 93 (6): 14-19.
29. Денисенко М.Н., Генкель В.В., Шапошник И.И. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий. *Казан. мед. журн.* 2016; 95 (5): 691-695.
30. Гурфинкель Ю.И., Каце Н.В., Парфенова Л.М., Иванова И.Ю., Орлов В.А. Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 2: 38-43.
31. Метод Парфенова. URL: <https://www.angioscan.ru/ru/p-method> (дата обращения: 20.09.2017).
32. Нифонтова О.Л. Экологогеографическая характеристика Среднего Приобья. *Экология человека*. 2006; 9: 3-7.
33. Попова Е.А., Андронов С.В., Попов А.И. Изменения физиологических показателей жителей Крайнего Севера под влиянием астрономических возмущений. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2014; 13 (342): 74-78.
34. Бороноев В.В. Иерархия биоритмов в организме человека. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 11-1: 37-40.
35. Соболевская И.С., Мяделец О.Д., Пашинская Е.С. Циркадные ритмы и метаболизм липидов в животных клетках. Часть II. Влияние циркадных ритмов на общий покров и жировую ткань. Десинхроноз и липидный обмен. Вкстсі нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. *Серыя біялагічных навук*. 2017; 3: 104-116.
36. Попова Е.А., Андронов С.В., Попов А.И. Изменения физиологических показателей жителей Крайнего Севера под влиянием астрономических возмущений. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2014; 13 (342): 74-78.
37. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (1): 93-100.
38. Климова Т.М., Федорова В.И., Балтахинова М.Е., Кривошапкина В.Г. Содержание холестерина и риск атеросклероза у сельского коренного населения республики Саха (Якутия). *Экология человека*. 2014; 4: 22-27.
39. Бичкаева Ф.А., Кокоев Т.И., Джиева Ц.Г., Джабиева З.А., Волкова Н.И., Третьякова Т.В. и др. Содержание холестерина и риск атеросклероза у сельского коренного населения республики Саха (Якутия). *Экология человека*. 2014; 4: 22-27.
40. van der Loos C.M., Biessen E.A. et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 225: 461-468.
41. Park K.H., Park W.J. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *Journal of Korean Medical Science*. 2015; 30 (9): 1213-1225.
42. Afonasyeva T.M. Endotelial'naya disfunktsiya. Vozmozhnosti ranney diagnostiki. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke*. 2016; 18 (11): 101-104. (in Russ)
43. Aladinskiy V.A., Nikiforov N.G., Temchenko A.V., Kotyashova S.YU., Gorlova O.YU., Azarova I.N. i dr. Molekulyarno-kletochnyye izmeneniya pri ateroskleroze. *Klin. med.* 2015; 93 (6): 14-19. (in Russ)
44. Denisenko M.N., Genkel' V.V., Shaposhnik I.I. Endotelial'naya disfunktsiya u patsiyentov s arterial'noy gipertenziyey i aterosklerozaom perifericheskikh arteriy. *Kazan. med. zhurn.* 2016; 95 (5): 691-695. (in Russ)
45. Gurfinkel' YU.I., Katse N.V., Parfenova L.M., Ivanova I.YU., Orlov V.A. Sravnitel'noye issledovaniye skorosti rasprostraneniya pul'sovoy volny i endotelial'noy funktsii u zdorovykh i patsiyentov s serdechno-sosudistoy patologiyey. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 2: 38-43. (in Russ)
46. Metod Parfenova. URL: <https://www.angioscan.ru/ru/p-method> (data obrashcheniya: 20.09.2017). (in Russ)
47. Nifontova O.L. Ekologogeoграфическая характеристика Среднего Приобья. *Ekologiya cheloveka*. 2006; 9: 3-7. (in Russ)
48. Popova Ye.A., Andronov S.V., Popov A.I. Izmeneniya fiziologicheskikh pokazateley zhiteley Kraynego Severa pod vliyaniyem astronomicheskikh vozmushcheniy. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 13 (342): 74-78. (in Russ)
49. Boronoyev V.V. Iyerarkhiya bioritmov v organizme cheloveka. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 11-1: 37-40. (in Russ)
50. Sobolevskaya I.S., Myadelets O.D., Pashinskaya Ye.S. Tsirkadnyye ritmy i metabolizm lipidov v zhivotnykh kletkakh. Chast' II. Vliyaniye tsirkadnykh ritmov na obshchiy pokrov i zhirovuyu tkan'. *Desinkhronoz i lipidnyy obmen. Vkstsi natsyyanal'nay akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk*. 2017; 3: 104-116. (in Russ)
51. Popova Ye.A., Andronov S.V., Popov A.I. Izmeneniya fiziologicheskikh pokazateley zhiteley Kraynego Severa pod vliyaniyem astronomicheskikh vozmushcheniy. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014; 13 (342): 74-78. (in Russ)
52. Sevost'yanova Ye.V. Osobennosti lipidnogo i uglevodnogo metabolizma cheloveka na Severe. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2013; 12 (1): 93-100. (in Russ)
53. Klimova T.M., Fedorova V.I., Baltakhinova M.Ye., Krivoshapkina V.G. Soderzhaniye kholesterina i risk ateroskleroza u sel'skogo korennoy naseleniya respublik Sakha (Yakutiya). *Ekologiya cheloveka*. 2014; 4: 22-27. (in Russ)

жание в сыворотке крови аполипопротеинов А, В и параметры обмена липидов у жителей приполярных регионов Севера и южных регионов Кавказа. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 1: 25-27.

40. Нагибович О.А., Уховский Д.М., Жекалов А.Н., Ткачук Н.А., Аржавкина Л.Г., Богданова Е.Г. и др. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016; 2 (54): 202-205.

41. Ivanova E.A., Orekhov A.N. Monocyte Activation in Immunopathology: Cellular Test for Development of Diagnostics and Therapy. Journal of Immunology Research. 1-9. 2016.

42. Нененко Н.Д. Особенности иммунного статуса коренного и пришлого населения ХМАО-Югры. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015; 12-9: 1644-1645.

43. Дрожжин Е.В., Лущенко И.В., Зорькин А.А. Динамика измерений внутрисердечной гемодинамики у больных с синдромом критической ишемии и ИБС при многоуровневых артериальных окклюзиях в зависимости от особенностей комплексной терапии. Вестн. новых мед. технологий. 2015; 9 (2): 11.

44. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Archives of Cardiovascular Diseases. 2010; 103 (4): 253–261.

45. Missala I., Kassner U., Steinhagen-Thiessen E.A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. International Journal of Rheumatology. 2012; 10: 2012.

46. Aviña-Zubieta J.A, Man A., Yurkovich M., Huang K., Sayre E.C., Choi H.K. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. The American Journal of Medicine. 2016; 129 (3): 324–331.

47. Crowson C.S., Liao K.P., Davis III J.M., Solomon D.H., Matteson E.L., Knutson K.L. et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. American Heart Journal. 2013; 166: 622-628.

48. Rogers R.K., Sakhuja R., Margey R., Stone J.H., Rosenfield K., Jaff M.R. Transient Ischemic Attacks in a 22-Year-Old. The American Journal of Medicine. 2012; 125 (2): 148–154.

49. Hjuler K.F., Böttcher M., Vestergaard Ch., Deleuran M., Raaby L., Bøtker H.E. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. The American Journal of Medicine. 2015; 128 (12): 1325–1334.

50. Shlyankevich J., Mehta N.N., Krueger J.G., Strober B., Johann E.G., Qureshi A.A. et al. Accumulating Evidence for the Association and Shared Pathogenic Mechanisms Between Psoriasis and Cardiovascular-related Comorbidities. The American Journal of Medicine. 2014; 127: 1148–1153.

in Russ)

39. Bichkayeva F.A., Kokoyev T.I., Dzhioyeva T.S.G., Dzhabiyeva Z.A., Volkova N.I., Tpet'yakova T.V i dr. Soderzhaniye v syvorotke krovi apolipoproteinov A, V i parametry obmena lipidov u zhitel'ey pripolyarnykh regionov Severa i yuzhnykh regionov Kavkaza. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 1: 25-27. (in Russ)

40. Nagibovich O.A., Ukhovskiy D.M., Zhekalov A.N., Tkachuk N.A., Arzhavkina L.G., Bogdanova Ye.G. i dr. Mekhanizmy gipoksii v Arkticheskoy zone Rossiyskoy Federatsii. Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii. 2016; 2 (54): 202-205. (in Russ)

41. Ivanova E.A., Orekhov A.N. Monocyte Activation in Immunopathology: Cellular Test for Development of Diagnostics and Therapy. Journal of Immunology Research. 1-9. 2016.

42. Nenenko N.D. Osobennosti immunnogo statusa korenogo i prishlogo naseleniya KHMAO-Yugry. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015; 12-9: 1644-1645. (in Russ)

43. Drozhzhin Ye.V., Lushchenko I.V., Zor'kin A.A. Dinamika izmereniy vnutriserdechnoy gemodinamiki u bol'nykh s sindromom kriticheskoy ishemii i IBS pri mnogourovnevnykh arterial'nykh okklyuziyakh v zavisimosti ot osobennostey kompleksnoy terapii. Vestn. novykh med. tekhnologiy. 2015; 9 (2): 11. (in Russ)

44. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. Archives of Cardiovascular Diseases. 2010; 103 (4): 253–261.

45. Missala I., Kassner U., Steinhagen-Thiessen E.A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. International Journal of Rheumatology. 2012; 10: 2012.

46. Aviña-Zubieta J.A, Man A., Yurkovich M., Huang K., Sayre E.C., Choi H.K. Early Cardiovascular Disease After the Diagnosis of Systemic Sclerosis. The American Journal of Medicine. 2016; 129 (3): 324–331.

47. Crowson C.S., Liao K.P., Davis III J.M., Solomon D.H., Matteson E.L., Knutson K.L. et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. American Heart Journal. 2013; 166: 622-628.

48. Rogers R.K., Sakhuja R., Margey R., Stone J.H., Rosenfield K., Jaff M.R. Transient Ischemic Attacks in a 22-Year-Old. The American Journal of Medicine. 2012; 125 (2): 148–154.

49. Hjuler K.F., Böttcher M., Vestergaard Ch., Deleuran M., Raaby L., Bøtker H.E. et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. The American Journal of Medicine. 2015; 128 (12): 1325–1334.

50. Shlyankevich J., Mehta N.N., Krueger J.G., Strober B., Johann E.G., Qureshi A.A. et al. Accumulating Evidence for the Association and Shared Pathogenic

51. Bećarević M., Singh S., Majkić-Singh N. Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in primary antiphospholipid syndrome. *Clinical Biochemistry*. 2007; 40 (5-6): 317–320.
52. Cavagna L., Boffini N., Cagnotto G., Inverardi F., Grosso V. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More Than a Simple Association. *Caporali Mediators of Inflammation*. 2012; 8: 2012.
53. Rincón del I., Polak J.F., O'Leary D.H. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74 (6): 1118–1123.
54. Доценко Н.Я., Герасименко Л.В., Боев С.С., Шехунова И.А., Дедова В.О. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз. Украинский ревматологический журнал. 2012; 47: 19-23.
55. Каргаполова М.П., Сорокин А.В. Распространенность факторов риска каротидного атеросклероза при дисплазии соединительной ткани у лиц с нормальным артериальным давлением и артериальной гипертонией. *Врач-аспирант*. 2012; 50 (1.2): 238-244.
56. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Journal of Siberian medical sciences*. 2011; 2: 6.
57. Дрокина О.В., Семенкин А.А., Нечаева Г.И., Гюнтер С.Ф., Туморина Н.Н. Роль дисплазии соединительной ткани (наследственных нарушений соединительной ткани) в изменении эластических свойств артерий. *Архив внутренней медицины*. 6 : 40-44. 2012.
58. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Рос. мед.-биол. вестн*. 2016; 24 (4): 164-172.
59. Онуфрийчук Ю.О., Рагозин О.Н., Радыш И.В., Журавлева Ю.С. Дисплазия соединительной ткани: распространенность и спектры фенотипических проявлений в различных климатических поясах. *Экология человека*. 2009; 1: 29-33.
60. Сметанин М.Ю. Дисплазия соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 9-3: 405-408.
- Mechanisms Between Psoriasis and Cardiovascular-related Comorbidities. *The American Journal of Medicine*. 2014; 127: 1148–1153.
51. Bećarević M., Singh S., Majkić-Singh N. Lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) in primary antiphospholipid syndrome. *Clinical Biochemistry*. 2007; 40 (5-6): 317–320.
52. Cavagna L., Boffini N., Cagnotto G., Inverardi F., Grosso V. Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis: More Than a Simple Association. *Caporali Mediators of Inflammation*. 2012; 8: 2012.
53. Rincón del I., Polak J.F., O'Leary D.H. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74 (6): 1118–1123.
54. Dotsenko N.YA., Gerasimenko L.V., Boyev S.S., Shekhunova I.A., Dedova V.O. Proyavleniya neklassifitsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani v zavisimosti ot vozrasta. Prognoz. *Ukrainskiy revmatologicheskij zhurnal*. 2012; 47: 19-23. (in Russ)
55. Kargapolova M.P., Sorokin A.V. Rasprostranennost' faktorov riska karotidnogo ateroskleroza pri displazii soyedinitel'noy tkani u lits s normal'nym arterial'nym davleniyem i arterial'noy gipertoniiyey. *Vrach-aspirant*. 2012; 50 (1.2): 238-244. (in Russ)
56. Dedova V.O., Dotsenko N.YA., Boyev S.S., Shekhunova I.A., Gerasimenko L.V. Rasprostranennost' displazii soyedinitel'noy tkani (obzor literatury). *Journal of Siberian medical sciences*. 2011; 2: 6 (in Russ).
57. Drokina O.V., Semenkin A.A., Nechayeva G.I., Gyunter S.F., Tumorina N.N. Rol' displazii soyedinitel'noy tkani (nasledstvennykh narusheniy soyedinitel'noy tkani) v izmeneniy elasticheskikh svoystv arteriy. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 6 : 40-44. 2012. (in Russ)
58. Ben Salkha M., Repina N.B. Klinicheskaya diagnostika nedifferentsirovannoy displazii soyedinitel'noy tkani. *Ros. med.-biol. vestn*. 2016; 24 (4): 164-172. (in Russ)
59. Onufriyчук YU.O., Ragozin O.N., Radysh I.V., Zhuravleva YU.S. Displaziya soyedinitel'noy tkani: rasprostranennost' i spektry fenotipicheskikh proyavleniy v razlichnykh klimaticheskikh poyasakh. *Ekologiya cheloveka*. 2009; 1: 29-33. (in Russ)
60. Smetanin M.YU. Displaziya soyedinitel'noy tkani i vnezapnaya serdechnaya smert'. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 9-3: 405-408. (in Russ)

Автор

Афинеевская Анна Юрьевна
Сургутский государственный педагогический университет.
Российская федерация, 628417, Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ 10/2
afineevskayaanna@gmail.com

Author

Anna Yu. Afineevskaya
Surgut State Pedagogical University
Postgraduate student
Russia Federation, 628417, Surgut, 50 Let VLKSM st., 10/2
afineevskayaanna@gmail.com