

Ендотеліальна дисфункція судин і порушення реологічних властивостей крові в патогенетичних побудовах склеродермії

Дюдюн А. Д., Романенко К. В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Дані літератури свідчать про наявність при склеродермії вираженої судинної патології, у генезі якої розглядають порушення реологічних властивостей крові (РВК) та ендотеліальної функції судин (ЕФС). Гіпотетично, визначення клініко-патогенетичної значущості порушень РВК та ЕФС буде сприяти патогенетичній терапії склеродермії, яка заснована на відновленні порушень РВК та ЕФС, буде надійно контролювати перебіг лікувальних заходів.

Ключові слова: склеродермія, ендотеліальна функція судин, реологічні властивості крові, лікування.

Ураження судин шкіри виявляється домінуючою ознакою обмеженої і системної склеродермії [7, 15, 24, 27], що вважається проявом дисфункції ендотелію [1, 3, 34, 43]. Вакуолізація і деструкція ендотеліальних клітин і стовщення стінок судин з інфільтрацією їх макрофагами і огрядними клітинами спостерігаються вже на ранніх стадіях обмеженої склеродермії (ОС) [54]. Ураження дрібних судин призводить до порушення мікроциркуляції, змін реологічних властивостей крові (РВК), збільшення судинної проникності й адгезії лейкоцитів та подальшого розвитку фіброзу [20].

Однією з важливих ланок патогенезу склеродермії вважають порушення з боку ендотелію мікросудин. Запуск запрограмованої загибелі ендотеліальних клітин – це, так би мовити, етап розвитку ОС і системної склеродермії (СС). За даними R. Sgonc *et al.* [73], апоптотичні ендотеліальні клітини виявляються на ранніх стадіях запалення при обмеженій та системній склеродермії. Істотна роль у запуску загибелі цих клітин відводиться антиендотеліальним антитілам [70]. Альфа-інтерферон також здатний викликати апоптоз в ендотелії дрібних судин дерми, що доведено в експериментах *in vitro*. Його вплив обумовлений тривалістю дії й має дозозалежний ефект [72]. Виразні об'єктивні ознаки втрати капілярів при обмеженій склеродермії були описані в дослідженні J. N. Fleming *et al.* (2008) [38]; ці автори відзначали переключення фенотипу ендотеліальних клітин у збережених судинах (втрата експресії кадгерину судинного ендотелію, гіпе-

рексресію антиангіогенного альфа-інтерферону і протеїну *RGS5*). Крім того показано, що процес втрати судин може мати зворотний характер за умови активної імуносупресивної терапії.

За останні 5-6 років стала широко обговорюватись роль ендотеліальної дисфункції судин (ЕДС) у розвитку склеродермічного синдрому Рейно та інших проявів СС [45, 76]. Ухвалено початок вивченню змін антагоністів рецепторів ендотеліну [38], фібринолітичної і антикоагуляційної активності ендотелію [6]. Ураження судин у хворих на обмежену і системну склеродермію щільно пов'язується з ЕДС, обумовленою продукцією антиендотеліальних антитіл [67]; на це ж вказує високий вміст у крові ендотеліну (*ET1*) [52].

Як ми вже зазначали, одним з важливих елементів у патогенезі склеродермії є загибель ендотеліальних клітин. У цілому, апоптотичні зміни при склеродермії можуть стосуватися різних типів клітин і виявляються за різних форм ураження. При СС у дермі відзначається підвищений рівень *p53*, *Ki67*, і більш низький рівень *bcl2* [57]. Також відзначається підвищення експресії *bcl2* у разі вогнищового ураження. У мононуклеарних клітинах запального інфільтрату при експериментально викликаній склеродермії також виявляється підвищений рівень *p53*, *p21* і *Fas*. У процесах активації апоптозу при СС бере участь система каспаз, зокрема, каспази-3. Наголошується також на шляхах включення апоптотичних програм через активність некаспазних протеаз [14]. У культивованих *CD8+* Т-лімфоцитах, отриманих від хворих на СС, знижувалася екс-

пресія ядерного фактора κB , а експресія *Bcl2* перебувала в нормі. Швидкість апоптозу мала обернену кореляційну залежність від рівня експресії κB . Зростало число спонтанних апоптозів $CD8+$, але не $CD4+$ клітин, збільшувалося співвідношення $CD4+/CD8+$ лімфоцитів, що, можливо, обумовлено апоптозом *T*-супресорів внаслідок зниження ядерного фактора κB [53].

Патогенез васкулопатії при склеродерміях залишається невизначеним, але певне значення надається дисфункції ендотеліоцитів [30, 81]; остання спричиняє активацію фібробластів, що чітко доказано у хворих на СС [5, 56, 60] і тільки починає обмірковуватись при ОС [22, 26]. Патогенез капілярної і артеріолярної ангіопатії при СС тісно пов'язаний з порушеннями ендотеліозалежної вазодилатації [38], зниженим синтезом ендотеліальної оксидазотної синтетази (*NOS*) [46].

Формування ЕДС при СС визначає багато які мікро- і макроваскулярні патогенетичні побудови захворювання [2, 12, 39], що підтверджуються і експериментальними дослідженнями на тваринах [54]. Виникаюча гіпоксія веде до стимуляції активності фіброгенних фібробластів шкіри, колагену, фібронектину і молекул клітинної адгезії, замикаючи тим самим хибне коло змін реологічних властивостей крові [38].

ЕДС звичайно проявляється порушеннями продукції *ET1*, ангіотензину-II, тромбоксану (*TxA2*), простагліцину (*PgI2*), ендотеліальних факторів релаксації і гіперполяризації, фактору росту фібробластів і адреномодуліну, характеризується збільшеною ендотеліальною проникністю, експресією адгезивних молекул, прилипанням і міграцією моноцитів. У хворих на обмежену і системну склеродермію при тривалій дії ушкоджуючих факторів (імунні комплекси, медіатори запалення та ін.) діється персистуюча активація або ушкодження ендотеліоцитів, що призводить до патологічної відповіді навіть на звичайні стимули у вигляді тривалої вазоконстрикції, тромбоутворення і клітинної проліферації. Відповідною реакцією організму може бути активація циркулюючих ендотеліоцитоподібних стовбурових клітин кісткового мозку в результаті ініціації процесів їх проліферації, міграції і диференціювання в функціонально повноцінні ендотеліоцити [31].

У наявності зв'язок ЕДС у хворих на обмежену і системну склеродермію з продукцією в організмі прозапальних цитокінів [29]. Обмірковується роль *ET1*, ендотеліального судинного фактору росту ендостатину, імунорегуляторно-

го *IL4*, ангіотензину-II, ангіотензинперетворюючого ферменту і фіброгенних цитокінів у патогенезі шкірного склеродермічного процесу [13, 43, 61, 64, 71]. У таких пацієнтів реєструється підвищений апоптоз ендотеліоцитів, а їх вміст у крові відбиває рецепція на клітинах *CD31*, *CD62* і *CD106* [28].

ЕДС з гіперпродукцією *ET1* відіграє одну з провідних ролей в прогресуванні ураження шкіри у хворих на ОС і формуванні склеродермічного вазоспастичного синдрому Рейно при СС [41, 63]. Гіперендотелінемія у такої категорії хворих супроводжується високою активністю ендотелінперетворюючого ферменту [36]. ЕДС в єдиному контексті з *VEGF*, протиендотеліальними антитілами, гепатокіназою-1, *MMP9* і клітинами з рецепцією *CD34* визначають у такої категорії хворих васкулопатії – основний морфологічний субстрат захворювання [49, 58, 60]. У хворих на СС *VEGF* відіграє критичну роль у недостатній ангіогенній відповіді до хронічної ішемії [60]. За даними V. Liakouli *et al.* (2011) [59], при СС існують всілякі кореляційні зв'язки параметрів *VEGF* з показниками *TGFβ*, *PDGF*, фактору росту фібробластів 2 (*FGF2*), *ET1*, ангіопротейну-1, моноцитарного хемоатрактного протеїну-1 (*MCP1*), калікреїну, активатору плазміногену, тромбоспдину-1, ангіостатину і ендостатину. L. Mouthon *et al.* (2006) [65] виявили тісне взамовідношення *ET1* з рівнем антитіл до фактору Віллебрандта. Відсутній зв'язок вмісту *ET1* у крові хворих на СС з концентрацією гомоцистеїну, але констатується залежність від моноцитарних факторів активації фібробластів [66].

Істотним етапом у патогенезі ураження ендотелію при обмеженій і системній склеродермії вважається посилення синтезу *NO* і подальше ушкодження клітин вільними радикалами. Підвищення проникності ендотелію пов'язують переважно з дією *NO*. У відповідь на ушкодження, ендотелій судин виробляє ціле сімейство амінопептидів (так звані ендотеліни). Перші роботи, що присвячені вивченню стану системи метаболізму *NO* при СС, з'явилися приблизно десять років тому, а дослідження в цьому напрямку активно ведуться й сьогодні [33]. Під час дослідження в культурі ендотеліальних клітин, отриманих зі шкіри хворих на обмежену та системну склеродермію, виявлено різке гальмування їхнього росту в порівнянні з контролем [74]; при цьому значно знижувався синтез матриксної рибонуклеїнової кислоти ендотеліальної *NOS* за обох типів ураження.

Етапність розвитку склеродермічного ураження шкіри супроводжується різноспрямованими змінами в рівні активності ендотеліальної *NOS* та індукцйбельної *NOS* [25], що виявляється під час імуногістохімічних досліджень. За даними авторів, пік активності ендотеліальної *NOS* спостерігався в період початкових шкірних проявів СС, подальше прогресування процесу призводило до постійного зниження рівня цього ферменту. Навпаки, активність індукованої *NOS* зростала при поглибленні патологічного процесу, паралельно з посиленням експресії ендотеліального нітритрозину. Таким чином, було виявлено зміни типу синтази з конститутивного на патологічний – індукцйбельний.

При обмеженій і системній склеродермії знижується рівень нейрональної *NOS* [48]; внаслідок цього у фазу набряку при СС ініціюється ушкодження нервових закінчень у шкірі. Процес деградації нервів, що супроводжується зниженням активності цієї *NOS*, повільно прогресує в склеротичній стадії і найбільш помітний у стадії атрофії. Тож, вочевидь, експресія нейрональної *NOS* залежить від тяжкості ураження при різних формах склеродермії.

Зміни в стані системи синтезу *NO* у хворих на обмежену та системну склеродермію обумовлюють істотне підвищення рівня NO_2 (кінцевих продуктів метаболізму *NO*) у крові, оскільки індукована *NOS* активно експресується в ендотеліальних і моноклеарних клітинах, а також у фібробластах шкіри [82]. Зміни профілю *NOS* також можуть відігравати неабияку роль в ініціації фіброзу. В експериментальній моделі фіброзу шкіри на мишах знайшов підтвердження аномальний метаболізм *NO* на тлі зниження активності антиоксидантної системи [33]. У плазмі хворих на СС також істотно нижчим, у порівнянні з контролем, є співвідношення *NO/ET1*.

Ангіотензин-II (вазоконстрикторний пептид, який утворюється в результаті активації ренін-ангіотензинової системи) є одним з найбільш потужних вазоконстрикторів, що діє через ангіотензивні рецептори 1-го типу гладком'язових і ендотеліальних клітин. Він прискорює апоптоз ендотеліоцитів, чим і обумовлена його роль у патогенезі обмеженої та системної склеродермії, а також впливає на міграцію й проліферацію гладком'язових клітин. За рахунок стимуляції ендотеліальних рецепторів 2-го типу підсилюється процес утворення в ендотелії *NO*, що, у свою чергу, послабляє констрикторну реакцію, викликану ангіотензином-II, а також пригнічує

проліферацію гладких міоцитів. Ангіотензин-II має профібротичну активність. Його рівень у сироватці крові хворих на СС істотно вище, ніж при ОС [50]. Цей білок визначається в шкірі хворих на обмежену і системну склеродермію за допомогою імуногістохімічних методів. Також виявлено особливості експресії рецепторів різних типів до ангіотензину в нормі й при склеродермічному ураженні. Рецептор 1-го типу визначається в нормальних і патологічних зразках шкіри, а рецептор 2-го типу – тільки при склеродерміях. У культурі фібробластів ангіотензин-II викликає посилення синтезу проколагену I типу й *TGFβ1*.

У хворих на обмежену і системну склеродермію звичайно констатується підвищення ОВ і порушення еритроцитарно-тромбоцитарної ланки реологічних властивостей крові [11, 12], у розвитку яких важливе значення відводиться системі *NO* [16, 32] через зміни активності ендотеліальної і індукованої *NOS* [37]. Необхідно відмітити, що сироватка хворих на СС пригнічує внутрішньоклітинний синтез NO_2 (кінцевих стійких продуктів *NO*) і *cGMP* [47]. Зміни реологічних властивостей крові у таких пацієнтів прямо співвідносяться з рівнями в крові фібриногену, *IgM* і *IgG* [75].

ET1 і *IL4* у хворих на СС визивають підвищений синтез моноцитів з рецепцією *CD14+*, котрі беруть участь в процесах посиленого фіброгенезу шкіри [19]. Вазодилататор простагліцилін (*PgI2*) здатний у хворих на обмежену і системну склеродермію через пригнічення активності протеїнкази пригнічувати синтез профібротичного фактора росту (*CTGF*), індукованої *NOS* і γ -інтерферону [42].

Відповідно у хворих на системну і обмежену склеродермію спостерігаються загальні і локальні порушення РВК, що, у першу чергу, обумовлено підвищеним синтезом колагенів II і IV типів і імунними запальними змінами в стінках судин. Зміни реологічних властивостей крові при СС визначають зміни агрегації і деформованості еритроцитів і тромбоцитів, підвищення ОВ крові, гіперліпідемію, високі рівні в плазмі С-реактивного протеїну, імуноглобулінів і фібриногену [79]. До важливих факторів розвитку обмеженої і системної склеродермії відносяться порушення мікроциркуляції, обумовлені змінами судинної стінки зі змінами інтраваскулярних і плазмених властивостей крові. У результаті відмічається ушкодження ендотелію, заміщення його гладком'язовими колаген-синтезуючими клітинами і гіперплазія внутрішньої оболонки судин [44].

У хворих на ОС і в більшій мірі у хворих, що страждають на СС, спостерігаються значні зміни реологічних властивостей крові [51]. Підвищення ОВ при незмінній кесонівській в'язкості вказує на те, що порушення виникають у судинах мікроциркуляторного русла [6]. У той же час підвищення ОВ з'являється інтегральним показником гіперагрегаційного синдрому, тоді як інші гемореологічні параметри розкривають природу цих змін. Виникають посилення спонтанної агрегації еритроцитів і висока гідродинамічна міцність агрегатів як основні фактори синдрому підвищеної ОВ [34]. СС взагалі розглядається як хвороба, що супроводжується гіперв'язким синдромом, який спричиняє різноманітні судинні розлади [6, 23].

На відміну від обмеженої, при СС констатовано активацію кисень-незалежних метаболічних функцій циркулюючих фагоцитів, що підсилює склерогенез [9]. Специфічних для СС антитіл до топоізомерази-І або центромірів при ОС частіше за все не знаходять. Значно рідше у хворих на ОС виявляють гіпергамаглобулінемію (*IgA*, *IgG*, *IgM*), підвищений рівень ревматоїдного фактора та ЦК [4]. Розроблено уніфікований спосіб оцінки ступеня тяжкості обмеженої і системної склеродермії, що включає [8, 10]:

- бальну оцінку діагностично значущих показників, які відображають скарги;
- анамнез хвороби;
- об'єднану характеристику патологічного процесу на шкірі;
- спільні клініко-лабораторні дослідження.

На закінчення слід відмітити, що на АРВК при обмеженій і системній склеродермії можуть чинити вплив підвищені рівні в даній біологічній рідині [62]:

- ліпідів (фосфоліпідів, холестерину, три-

гліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, аполіпопротеїдів-В);

- протеїнів (фібриногену, фібронектину, *IgG*, β 2-мікроглобуліну);

- активності ферментів (карбоангідраза, мурамідаза, рибонуклеаза, хімотріпсин), небілкових азотистих продуктів (NO_2 , сечовини, сечової кислоти), пептидів, полісахаридів.

Обмежену і системну форми склеродермії об'єднує спільність у патогенетичних побудовах;

- аутоімунний характер запалення, дисбаланс *T*-системи імунітету, диспропорція синтезу *IL4*, *IL17A* і *IL22* [40, 55];

- посилена продукція *TGF β* , γ -інтерферону, ядерного фактора *kB* [18].

Спільністю в ланках патогенезу обмеженої і системної склеродермії виявляються підвищені активності поверхневого фактора росту і ферменту протеїн-тирозин-фосфатази-1*B*, що беруть участь з шкірними фібробластиами, антиоксидантом тіолом і *N*-ацетилцистеїном у процесах фосфорилування [78]. Певну значимість у розвитку уражень шкіри як при СС, так і ОС приписують гіперпродукції антинуклеарних антитіл [80] і високій активності в організмі таких хворих матриксної металопротеїнази (*MMP1*), котра має тісні взаємовідношення з синтезом *TNF α* , *IL13* і молекул клітинної адгезії [21]. У свою чергу, С. Toledano *et al.* (2009) [77] вважають, що, на відміну від СС, для ОС цілком не характерна наявність у крові протиядерних антитіл і ревматоїдного фактора. Типовим тільки для СС виявляється гіперпродукція антитіл до циклічного цитрулінового пептиду [68]. У порівнянні з ОС, для СС є характерним також високий рівень клітин з рецепцією *CD36*, що корелює з тяжкістю судинної патології [17].

Висновки

патогенетичної значущості порушень реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин буде сприяти розробленню патогенетичної терапії захворювання, заснованій на відбудуванні порушень реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин, надійно контролювати хід лікувальних заходів.

Згідно з даними літератури, характерною ознакою обмеженої склеродермії і системної склеродермії вважається розвиток тяжкої судинної патології, у генезі якої розглядають порушення реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин. Можна висловити гіпотезу, згідно якій визначення клініко-

- ЛІТЕРАТУРА**
1. Амосова К. М., Ковганич Т. О., Тер-Вартаньян С. Х. Системная склеродермия и атеросклероз // Укр. ревматол. журн. - 2007. - Т. 27, № 1. - С. 3-7.
 2. Бевзенко Т. Б., Синяченко О. В., Романенко К. В. Изменения плазменного звена реологиче-

ских свойств крови у больных системной склеродермией // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. - 2008. - № 2 (29). - С. 40-43.

3. Бевзенко Т. Б., Синяченко О. В., Романенко К. В. Изменения эндотелиальной функции сосудов у больных системной склеродермией //

- Арх. клин. эксперимент. мед. – 2008. – Т. 17, № 1. – С. 48-51.
4. Бутов Ю. С., Тогузов Р. Т. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и терапии склеродермии // Рос. журн. кожн. вен. болезней. – 2002. – № 4. – С. 15-19.
 5. Волков А. В., Мач Е. С., Гусева Н. Г. Эндотелиальная дисфункция при системной склеродермии: клинико-патогенетическая корреляция // Тер. арх. – 2008. – Т. 80, № 10. – С. 68-72.
 6. Кароли Н. А., Орлова Е. Е., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция у больных системной склеродермией // Клин. мед. – 2006. – Т. 84, № 7. – С. 28-31.
 7. Ковганич Т. А. Сравнительная оценка состояния микроциркуляторного русла ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы у больных системной склеродермией с различными вариантами клинического течения // Укр. ревматол. журн. – 2006. – Т. 23, № 1. – С. 11-15.
 8. Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В., Носовська Т. Д. Спосіб оцінки ступеня тяжкості обмеженої склеродермії // Дерматол. венерол. – 2010. – № 3 (49). – С. 19-23.
 9. Романова Н. В., Шилкина Н. П., Ильиной Н. Ю. Интерлейкины 1 β , 4, 6 и фактор некроза опухоли α у больных с ограниченной и системной формами склеродермии // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 1. – С. 101-104.
 10. Савенкова В. В. Морфофункциональные особенности кожи при очаговой распространенной склеродермии // Дерматовенерол. косметол. сексопатол. – 2008. – № 1-2. – С. 93-96.
 11. Синяченко О. В. (ред.). Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / Донецк: Донеччина, 2011. – 286 с.
 12. Синяченко О. В., Бевзенко Т. Б. Реологические свойства крови и эндотелиальная функция сосудов при лечении больных системной склеродермией // Укр. мед. альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 8-10.
 13. Abraham D., Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis // Arthr. Res. Ther. – 2007. – Vol. 9, suppl. 2. – S. 2. 138
 14. Ahmed S. Human dermal endothelial cell apoptosis induced by scleroderma serum is mediated by non-caspase-3 mechanisms // Scleroderma. – 2005. – Vol. 2, No 2. – P. 27-28.
 15. Allanore Y., Batteux F., Avouac J. Levels of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2007. – Vol. 25, No 1. – P. 60-66.
 16. Assassi S., Mayes M. D., McNearney T. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118, No 8. – P. 907-911.
 17. Babilas P., Szeimies R. M. The use of photodynamic therapy in dermatology // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2010. – Vol. 145, No 5. – P. 613-630.
 18. Beauchef G., Bigot N., Kypriotou M. The p65 subunit of NF- κ B inhibits COL1A1 gene transcription in human dermal and scleroderma fibroblasts through its recruitment on promoter by protein interaction with transcriptional activators (c-Krox, Sp1, and Sp3) // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 287, No 5. – P. 3462-3478.
 19. Binai N., O'Reilly S., Griffiths B. et al. Differentiation potential of CD14+ monocytes into myofibroblasts in patients with systemic sclerosis // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No 3. – E. 33508.
 20. Bonner J. C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases // Cytokine Growth Factor Review. – 2004. – Vol. 15. – P. 255-273.
 21. Brown M., Postlethwaite A. E., Myers L. K., Hasty K. A. Supernatants from culture of type I collagen-stimulated PBMC from patients with cutaneous systemic sclerosis versus localized scleroderma demonstrate suppression of MMP-1 by fibroblasts // Clin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 31, No 6. – P. 973-981.
 22. Carrai V., Miniati I., Guiducci S. et al. Evidence for reduced angiogenesis in bone marrow in SSc: immunohistochemistry and multiparametric computerized imaging analysis // Rheumatology. – 2012. – Vol. 51, No 6. – P. 1042-1048.
 23. Cecchi E., Mannini L., Abbate R. Role of hyperviscosity in cardiovascular and microvascular diseases // G. Ital. Nefrol. – 2009. – Vol. 26, suppl. 46. – P. 20-29.
 24. Cipriani P., Guiducci S., Miniati I. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, No 6. – P. 1994-2004.
 25. Cotton S. A., Herrick A. L., Jayson M. I., Freemont A. J. Endothelial expression of nitric oxide synthases and nitrotyrosine in systemic sclerosis skin // J. Pathol. – 2009. – Vol. 189, No 2. – P. 273-278.
 26. Cutolo M., Sulli A., Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management // Nat. Rev. Rheumatol. –

2010. – Vol. 6, No 10. – P. 578-587.
27. *D'Andrea A., Stisi S., Caso P.* Associations between left ventricular myocardial involvement and endothelial dysfunction in systemic sclerosis: noninvasive assessment in asymptomatic patients // *Echocardiography*. – 2008. – Vol. 24, No 6. – P. 587-597.
28. *Del Papa N., Cortiana M., Maglione W.* Raised levels of circulating endothelial cells in systemic sclerosis // *Reumatismo*. – 2005. – Vol. 57, No 1. – P. 29-35.
29. *Derk C. T., Jimenez S. A.* Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? // *Autoimmun. Rev.* – 2006. – Vol. 5, No 1. – P. 25-32.
30. *Dimitroulas T., Sarafidis P., Roma V. et al.* Scleroderma renal crisis accompanied by new-onset pulmonary arterial hypertension: an acute systemic endothelial injury? Case report and literature // *Inflamm. Allergy Drug. Targets*. – 2010. – Vol. 9, No 4. – P. 313-318.
31. *Distler J. H., Kalden J. R., Gray S., Distler O.* Vascular changes in the pathogenesis of systemic sclerosis // *Z. Rheumatol.* – 2004. – Bd. 63, H. 6. – S. 446-450.
32. *Dooley A., Gao B., Bradley N. et al.* Nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 45, No 6. – P. 676-684.
33. *Dooley A., Low S. Y., Holmes A. et al.* Nitric oxide synthase expression and activity in the tight-skin mouse model of fibrosis // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47, No 3. – P. 272-280.
34. *Dragagna G., Sapanaro A., Valentini F.* Cutaneous microcirculation in systemic sclerosis; morpho-functional research using capillaroscopy and laser-Doppler // *Minerva Cardiol.* – 2008. – Vol. 41, No 11. – P. 493-499.
35. *Fabri M., Krieg T.* Pathogenesis of systemic sclerosis // *Hautarzt*. – 2007. – Bd. 58, H. 10. – S. 838-843.
36. *Farina G., York M., Collins C., Lafyatis R.* dsRNA activation of endothelin-1 and markers of vascular activation in endothelial cells and fibroblasts // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70, No 3. – P. 544-550.
37. *Fatini C., Mannini L., Sticchi E.* Hemorheologic profile in systemic sclerosis: role of NOS3 -786T > C and 894G > T polymorphisms in modulating both the hemorheologic parameters and the susceptibility to the disease // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, No 7. – P. 2263-2270.
38. *Fleming J. N., Nash R. A., McLeod D. O. et al.* Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype // *Plos One*. – 2008. – Vol. 3, No 1. – P. 1452-1454.
39. *Foeldvari I.* Methotrexate in juvenile localized scleroderma: adding to the evidence // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, No 7. – P. 1779-1781.
40. *Furuzawa-Carballeda J., Ortíz-Avalos M., Lima G. et al.* Subcutaneous administration of polymerized type I collagen downregulates interleukin (IL)-17A, IL-22 and transforming growth factor- β 1 expression, and increases Foxp3-expressing cells in localized scleroderma // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2012. – Vol. 37, No 6. – P. 599-609.
41. *Giordano N., Papakostas P., Pecetti G., Nuti R.* Cytokine modulation by endothelin-1 and possible therapeutic implications in systemic sclerosis // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. – 2011. – Vol. 25, No 4. – P. 487-492.
42. *Gruhle S., Sauter M., Szalay G. et al.* The prostacyclin agonist iloprost aggravates fibrosis and enhances viral replication in enteroviral myocarditis by modulation of ERK signaling and increase of iNOS expression // *Basic. Res. Cardiol.* – 2012. – Vol. 107, No 5. – P. 287-288.
43. *Guiducci S., Fatini C., Rogai V.* Angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis: from endothelial injury to a genetic polymorphism // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1069. – P. 10-19.
44. *Hachulla E., Coghlan J. G.* A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 63, No 9. – P. 1009-1014.
45. *Herrick A. L.* Pathogenesis of Raynaud's phenomenon // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44, No 5. – P. 587-596.
46. *Hofstee H. M., Voskuyl A. E., Vonk Noordegraaf A. et al.* Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis is associated with profound impairment of microvascular endothelium-dependent vasodilatation // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39, No 1. – P. 100-105.
47. *Hulshof M. M., Bouwes-Bavinck J. N., Bergman W. et al.* Double-blind placebo-controlled of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1017-1023.
48. *Ibba-Manneschi L., Niissalo S., Milia A. F. et al.* Variations of neuronal nitric oxide synthase in systemic sclerosis skin // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54, No 1. – P. 202-213.

49. *Kajihara I., Jinnin M., Honda N. et al.* Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling // *Mod. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 28, No 6. – P. 225-229.
50. *Kawaguchi Y., Takagi K., Hara M. et al.* Angiotensin II in the lesional skin of systemic sclerosis patients contributes to tissue fibrosis via angiotensin II type 1 receptors // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, No 1. – P. 216-226.
51. *Kazakov V. N., Knyazevich V. M., Syniachenko O. V. et al.* Interfacial rheology of biological liquids: application in medical diagnostics and treatment monitoring / *Interfacial rheology* / Eds.: R. Miller, L. Liggieri. – Brill. Leiden-Boston, 2009. – P. 519-566.
52. *Kazzam E., Waldenstrom A., Hedner T.* Endothelin may be pathogenic in systemic sclerosis of the heart // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 60, No 1. – P. 31-39.
53. *Kessel A., Rosner I., Rozenbaum M. et al.* Increased CD8+ T cell apoptosis in scleroderma is associated with low levels of NF- κ B // *J. Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 24, No 1. – P. 30-36.
54. *Koch A. E., Distler O.* Vasculopathy and disordered angiogenesis in selected rheumatic diseases: rheumatoid arthritis and systemic sclerosis // *Arthr. Res. Ther.* – 2007. – Vol. 9, suppl. 2. – S. 3.
55. *Kurzinski K., Torok K. S.* Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features // *Cytokine.* – 2011. – Vol. 55, No 2. – P. 157-164.
56. *Kuwana M., Okazaki Y.* Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, No 4. – P. 617-620.
57. *Kwong O. S., Chung J. H., Kim J. A. et al.* Apoptosis in scleroderma: differences with regard to clinical subsets and duration // *Korean. J. Invest. Dermatol.* – 1999. – Vol. 4, No 2. – P. 166-173.
58. *Lewandowska K., Ciurzynski M., Gorska E. et al.* Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 756. – P. 147-153.
59. *Liakouli V., Cipriani P., Marrelli A. et al.* Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis // *Autoimmun. Rev.* – 2011. – Vol. 10, No 10. – P. 590-594.
60. *Manetti M., Guiducci S., Matucci-Cerinic M.* The origin of the myofibroblast in fibroproliferative vasculopathy: does the endothelial cell steer the pathophysiology of systemic sclerosis? // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, No 8. – P. 2164-2167.
61. *Manetti M., Neumann E., Milia A. F.* Severe fibrosis and increased expression of fibrogenic cytokines in the gastric wall of systemic sclerosis patients // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, No 10. – P. 3442-3447.
62. *Mathian A., Parizot C., Dorgham K. et al.* Activated and resting regulatory T cell exhaustion concurs with high levels of interleukin-22 expression in systemic sclerosis lesions // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71, No 7. – P. 1227-1234.
63. *Michaelis T., Andretta M., Albers C. et al.* Evaluation of the capillaroscopy using endothelin-1 as a marker of endothelial activation in microvascular injury and cutaneous ulcerations // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2012. – Vol. 39, No 2. – P. 126-132.
64. *Mouthon L., Mehrenberger M., Teixeira L. et al.* Endothelin-1 expression in scleroderma renal crisis // *Hum. Pathol.* – 2011. – Vol. 42, No 1. – P. 95-102.
65. *Mouthon L., Poiraudeau S., Guillevin L.* Therapeutic management of systemic sclerosis // *Presse Med.* – 2006. – Vol. 35, No 12, Pt. 2. – P. 1975-1982.
66. *Peterlana D., Puccetti A., Caramaschi P.* Endothelin-1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 35, No 2. – P. 133-137.
67. *Pignone A., Scaletti C., Matucci-Cerinic M.* Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo-capillary impairment // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 16, No 5. – P. 527-532.
68. *Polimeni M., Feniman D., Skare T. S., Nisihara R. M.* Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in scleroderma patients // *Clin. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 31, No 5. – P. 877-880.
69. *Riemekasten G.* Endothelin receptor antagonism in routine clinical care // *Kran-kenpfl. J.* – 2005. – Bd. 43, H. 7-10. – S. 245-246.
70. *Riley S. E., Pearson J. D.* The role of anti-endothelial cell antibodies in the pathogenesis of systemic sclerosis // *Scleroderma.* – 2005. – Vol. 2, No 2. – P. 31-32.
71. *Sfikakis P. P., Papamichael C., Stamatelopoulos K. S.* Improvement of vascular endothelial function using the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 56, No 6. – P. 1985-1993.
72. *Sgonc R., Fuerhapter C., Boeck G. et al.* Induction of apoptosis in human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas

- by interferon- α // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 1998. – Vol. 117. – P. 209-214.
73. Sgonc R., Wick G. Pro- and anti-fibrotic effects of TGF- β in scleroderma // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 5-7.
74. Soldano S., Montagna P., Villaggio B. et al. Endothelin and sex hormones modulate the fibronectin synthesis by cultured human skin scleroderma fibroblasts // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, No 4. – P. 599-602.
75. Spengler M. I., Svetaz M. J., Leroux M. B. Association between capillaroscopy, haemorheological variables and plasma proteins in patients bearing Raynaud's phenomenon // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2004. – Vol. 30, No 1. – P. 17-24.
76. Szucs G., Szekanecz Z., Kerekes G. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis – relevance for prevention of vascular complications // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 46, No 5. – P. 759-762.
77. Toledano C., Rabhi S., Kettaneh A. et al. Localized scleroderma: a series of 52 patients // *Eur. J. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 20, No 3. – P. 331-336.
78. Tsou P. S., Talia N. N., Pinney A. J. et al. Effect of oxidative stress on protein tyrosine phosphatase 1B in scleroderma dermal fibroblasts // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64, No 6. – P. 1978-1989.
79. Vaya A., Todoli J., Calvo J. et al. Haemorheological profile in patients with systemic sclerosis // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2008. – Vol. 40, No 3. – P. 243-248. 272
80. Weibel L. Localized scleroderma (morphea) in childhood // *Hautarzt.* – 2012. – Bd. 63, H. 2. – S. 89-96.
81. Yamaguchi Y., Okazaki Y., Seta N. et al. Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12, No 6. – P. 205.
82. Yokoyama E. Immunohistochemical evaluation of dermal mesenchymal cells in relation to the development of scleroderma // *Bull. Yamaguchi Med.* – 2005. – Vol. 52, No 3-4. – P. 43-53.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ СОСУДОВ И НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОСТРОЕНИЯХ СКЛЕРОДЕРМИИ

Дюдюн А. Д., Романенко К. В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

Данные литературы свидетельствуют о наличии при склеродермии выраженной сосудистой патологии, в генезе которой рассматривают нарушения реологических свойств крови (РСК) и эндотелиальной функции сосудов (ЭФС). Гипотетически, определение клинко-патогенетической значимости нарушений РСК и ЭФС будет способствовать патогенетической терапии склеродермии, основанной на восстановлении нарушений РСК и ЭФС, будет надежно контролировать ход лечебных мероприятий.

Ключевые слова: склеродермия, эндотелиальная функция сосудов, реологические свойства крови, лечение.

THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF VESSELS AND THE IMPAIRMENTS OF BLOOD RHEOLOGIC PROPERTIES IN PATHOGENIC STRUCTURES OF SCLERODERMA

Dyudyun A.D., Romanenko K. V.

State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine"

The literature data are evidence of the presence of expressed vascular pathology under the scleroderma. In genesis of the vascular pathology are impairments of the rheological properties of blood (RPB) and endothelial function of vessels (EFV). Hypothetically, determination of the clinic-pathogenic importance of the RPB and EFV impairments will contribute to pathogenic therapy of scleroderma which is based on restoration of the RPB and EFV impairments and will control reliably the course of medical actions.

Keywords: scleroderma, endothelial function of vessels, rheological properties of blood, treatment.

Дюдюн Анатолий Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины».

Романенко Кирилл Всеволодович – доктор медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии. doctorkvr@mail.ru