

Оригинальная статья

УДК: 616-007.271-018.2-053.6-055.2:543.645.6

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-3-92-100>

## Корреляции цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков

Н.А. Резниченко<sup>1</sup>, Е.В. Золото<sup>2</sup>, Э.А. Майлян<sup>2</sup>, Д.А. Лесниченко<sup>2</sup>, И.Г. Немсадзе<sup>2</sup>, А.С. Прилуцкий<sup>2</sup>,  
А.Э. Багрий<sup>2</sup>, О.А. Трунова<sup>2</sup>, Е.В. Прохоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Россия

Автор, ответственный за переписку: Денис Александрович Лесниченко, [lesnichenko.da@yandex.com](mailto:lesnichenko.da@yandex.com)

**Аннотация.** Цель: изучить корреляционные связи сывороточных уровней цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла. **Материалы и методы:** обследовано 176 девочек-подростков с нарушениями менструального цикла (НМЦ) и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) в возрасте от 11 до 17 лет и 69 здоровых девочек аналогичного возраста. В образцах сыворотки исследовались уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$ , OPG, RANKL. **Результаты:** у девочек-подростков с НДСТ с НМЦ установлено значимое повышение содержания в сыворотке крови IL-6 и RANKL ( $p < 0,01$ ), а также тенденция ( $p < 0,1$ ) к увеличению продукции OPG. При НДСТ с НМЦ корреляционные связи между исследуемыми цитокинами встречаются значительно чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,01$ ). Наиболее выраженными у девочек подростков с НДСТ являются положительные корреляции (умеренной силы) между концентрациями трёх цитокинов IL-6, RANKL и OPG. **Выводы:** полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани и свидетельствуют о развитии слабовыраженного системного воспалительного процесса при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков. Результаты исследования могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, цитокины, корреляции.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Резниченко Н.А., Золото Е.В., Майлян Э.А., Лесниченко Д.А., Немсадзе И.Г., Прилуцкий А.С., Багрий А.Э., Трунова О.А., Прохоров Е.В. Корреляции цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у девочек-подростков. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(3):92-100. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-92-100

## Correlations of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls

N.A. Reznichenko<sup>1</sup>, E.V. Zoloto<sup>2</sup>, E.A. Maylyan<sup>2</sup>, D.A. Lesnichenko<sup>2</sup>, I.G. Nemsadze<sup>2</sup>, A.S. Prilutskii<sup>2</sup>,  
A.E. Bagriy<sup>2</sup>, O.A. Trunova<sup>2</sup>, E.V. Prokhorov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

Corresponding author: Denis A. Lesnichenko, [lesnichenko.da@yandex.com](mailto:lesnichenko.da@yandex.com).

**Abstract. Objective:** to study the correlations of serum levels of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls with menstrual cycle disorders. **Materials and methods:** 176 adolescent girls aged 11 to 17 years with menstrual cycle disorders (MCD) and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) and 69 healthy girls of the same age were examined. Levels of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$ , OPG, RANKL were studied in serum samples. **Results:** a significant increase in serum IL-6 and RANKL ( $p < 0,01$ ), as well as a tendency ( $p < 0,1$ ) to increase OPG production was found in adolescent girls with UCTD with MCD. In UCTD with NMC, correlations between the studied cytokines are much more common than in the control group ( $p = 0,01$ ). The most pronounced

in adolescent girls with UCTD are positive correlations (moderate strength) between the concentrations of three cytokines IL-6, RANKL and OPG. **Conclusions:** The data obtained reflect the mechanisms of cytokine dysregulation of metabolism and remodeling of connective tissue and indicate the development of a weakly expressed systemic inflammatory process in UCTD with MCD in adolescent girls. The results of the study can be used to develop effective individualized schemes of therapeutic and preventive measures.

**Keywords:** adolescent girls, undifferentiated connective tissue dysplasia, cytokines, correlations.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Reznichenko N.A., Zoloto E.V., Maylyan E.A., Lesnichenko D.A., Nemsadze I.G., Prilutskii A.S., Bagriy A.E., Trunova O.A., Prokhorov E.V. Correlations of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescent girls. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(3):92-100. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-3-92-100.

### Введение

Многообразие клинических проявлений и полисистемность поражения при дисплазии соединительной ткани (ДСТ), высокая её распространённость среди лиц молодого возраста позволяет рассматривать данное заболевание в качестве актуальной медико-социальной проблемы. Благодаря исследованиям последних лет были уточнены многие патогенетические и фенотипические аспекты дисплазии соединительной ткани, разработаны подходы к диагностике, лечению и профилактике отдельных форм диспластических синдромов [1, 2]. В настоящее время принято разделение ДСТ на 2 группы: дифференцированные и недифференцированные. К недифференцированным формам ДСТ (НДСТ) относится генетически гетерогенная группа нозологических форм, связанных с развитием многочисленных хронических заболеваний, набор клинических признаков которых не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний [3].

Следует отметить высокую актуальность дисплазии соединительной ткани в подростковом возрасте. В настоящее время к группе риска по нарушению функции репродуктивной системы относят девочек-подростков с наличием НДСТ [4–6]. Гормональные нарушения, сопровождающие течение НДСТ, способствуют формированию у данных лиц нарушений менструального цикла (НМЦ), к которым относятся раннее менархе, маточные кровотечения, гипоменструальный синдром [7].

Необходимо указать, что особенности регуляторного звена иммунной системы при дисплазиях соединительной ткани остаются мало изученными и не теряют своей актуальности. При этом одним из множества эффектов, оказываемых цитокинами на те или иные ткани и органы-мишени, является также регуляция синтеза структурных макромолекул соединительной ткани. В частности, это опосредуется путем воздействия на клетки-источники соединительнотканых волокон. Так, фактор некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) обладает антифибротической активностью, запуская понижающую регуляцию рецептора трансформирующего фактора роста- $\beta$  II типа в фибробластах кожи человека, что приводит к десенсибилизации фибробластов кожи человека к данному фактору [8]. Кроме того, показано, что фибробласты кожи и лёгких в присутствии TNF- $\alpha$  демонстрируют антифибротический ответ, что заключается в снижении синтеза коллагена I типа [9]. Интерлейкин (IL) -1 $\alpha$  индуцирует провоспалительные реакции фибробластов и подавляет выработку экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, фибронектин,

периостин), а также способность клеток восстанавливать фибриллярный коллаген I [10]. IL-6 приводит к снижению клеточной пролиферации и увеличению апоптоза и дифференцировки первичных склеральных фибробластов человека, играя роль в ремоделировании склеры в миопических глазах [11]. Следует отметить, что миопия является одним из фенотипов НДСТ [12]. С другой стороны, есть данные, что IL-6 наряду с трансформирующим фактором роста- $\beta$  может повышать уровни экспрессии коллагена первого типа и фибронектина миофибробластами, играя таким образом профибротическую роль [13]. В свою очередь несколько исследований показало, что IL-4 является основным профибротическим цитокином, который стимулирует синтез коллагена фибробластами. В ответ на *in vitro* стимуляцию интерлейкином-4 фибробластов кожи человека наблюдается повышение уровней коллагена I и III типов и фибронектина [14]. Значительно более высокие уровни IL-4 обнаружены в образцах биопсии кожи, культурах дермальных фибробластов и сыворотках пациентов с системным склерозом [15]. При заживлении кожных ран IL-4 способствует хемотаксису и пролиферации фибробластов, дифференцировке миофибробластов и продукции коллагена и макромолекул экстрацеллюлярного матрикса [16]. IL-10, не оказывая прямого влияния на фибробласты, индуцирует макрофаги M2 к секреции факторов, усиливающих пролиферацию фибробластов [17]. IL-17A также выступает в качестве профибротического цитокина и играет ключевую роль в фиброзном процессе различных органов, таких как лёгкие, почки, сердце и кожа [13]. Наконец, цитокиновая система RANK/RANKL/OPG (активатор рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B / лиганд активатора рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B / остеопротегерин) регулирует ремоделирование кости, как специализированной формы соединительной ткани, воздействуя на функции остеокластов [18].

Существуют работы, посвящённые цитокиновому статусу при ДСТ у лиц различного пола и возраста, подтверждающие одну из ключевых ролей цитокиновой регуляции в нормальном коллагеновом обмене и минерализации костного вещества [19, 20]. Тем не менее, сведений о взаимосвязи синтеза различных цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков в доступной литературе нами обнаружено не было.

**Цель исследования** — изучить корреляционные связи сывороточных уровней цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при НДСТ у девочек-подростков с НМЦ.

Таблица / Table

**Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена между значениями цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушениями менструального цикла (n=176)**

*Indicators of Spearman's rank correlation coefficients between the values of cytokines, regulating the synthesis of structural macromolecules of connective tissue, in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders (n=176)*

Показатель	IL-6	TNF-α	OPG
IL-1β	rs=0,175; p=0,0201		rs=0,160; p=0,0338
IL-6		rs=0,155; p=0,0404	
IL-10	rs=-0,159; p=0,0348		
IL-17A	rs=0,179; p=0,0172	rs=0,255; p=0,0006	
RANKL		rs=0,293; p=0,0001	
OPG		rs=0,184; p=0,0161	

**Примечание:** в таблице представлены только статистически значимые ( $p < 0,05$ ) показатели коэффициентов корреляции.

**Note:** the table shows only statistically significant ( $p < 0,05$ ) values of correlation coefficients.

#### Материалы и методы

Работа выполнена в Донецком Национальном медицинском университете. Обследовано 176 девочек-подростков с НМЦ в сочетании с НДСТ в возрасте от 11 до 17 лет (среднее значение —  $14,0 \pm 0,15$  лет), которые составили группу сравнения. В контрольную группу вошли 69 девочек-подростков аналогичного возраста без НДСТ и НМЦ (среднее значение —  $14,0 \pm 0,25$  лет).

При постановке диагноза НДСТ руководствовались критериями Т. Милковска-Димитровой. Диагноз выставлялся при наличии двух больших критериев (гипермобильность суставов, артралгии более 3 месяцев невоспалительного и нетравматического характера) или одного большого и двух малых. К малым критериям относятся марфаноидный фенотип, повторяющиеся вывихи в одном суставе или вывих/подвывих более чем 1 сустава, характерные изменения кожи (симптом «папиросной бумаги», «растяжимая кожа», «тонкая кожа»). У обследуемых отмечались нарушения менструального цикла, которые заключались в раннем наступлении менархе, гипоменструальном синдроме, симптомах дисменореи, а также маточных кровотечениях пубертатного периода.

Из исследования исключали лиц с наличием эндокринных и метаболических расстройств (тиреозит, сахарный диабет и др.), хронических заболеваний печени и почек, гематологических и психических заболеваний, неопластических состояний, аутоиммунной патологии (системные заболевания соединительной ткани, ревматизм и др.), хронических воспалительных заболеваний, а также лиц, принимающих противовоспалительные и иммуносупрессивные средства (глюкокортикостероидные препараты и др.), или характеризующихся опережением или отставанием полового развития.

Для лабораторных исследований биологическим материалом служила сыворотка периферической крови, забор которой производили в утренние часы вакуумными системами для внутривенного забора крови. В образцах сыворотки при помощи иммуноферментных тест-систем

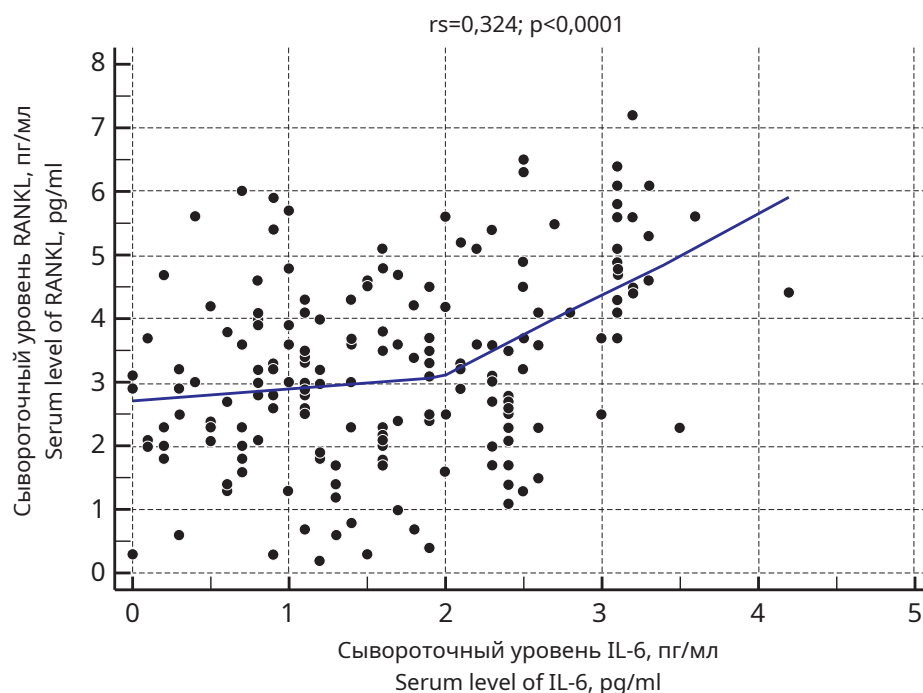
исследовали уровни IL-1β, -4, -6, -10, TNF-α (Вектор-Бест, РФ, Новосибирская обл., п. Кольцово), интерлейкина 17A (eBiosciences, San Diego, CA, USA), остеопротегерина – OPG, лиганда активатора рецептора ядерного фактора κB – RANKL (Biomedica Medizinprodukte, GmbH & Co KG, A-1210 Wien).

С помощью пакетов прикладных программ «MedStat» и MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021) проводили статистический анализ данных. На начальном этапе математической обработки количественных признаков с помощью критерия  $\chi^2$  проводилась оценка вариационных рядов на нормальность распределения данных. Принимая во внимание то, что для большинства исследуемых показателей распределение было отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me), интерквартильный размах (Q1-Q3). Парные сравнения центров независимых выборок проводили с использованием U-теста Манна-Уитни. Сравнение частот признака в двух группах осуществляли при помощи углового преобразования Фишера с учётом поправки Йейтса. Силу связи показателей определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Оценку тесноты связи проводили с использованием шкалы Чеддока, считая значения коэффициента меньше 0,3 признаком слабой силы связи, значения более 0,3, но менее 0,5 — признаком умеренной силы связи, значения более 0,5, но менее 0,7 — признаком заметной силы связи, значения более 0,7, но менее 0,9 — признаком высокой силы связи, а значения 0,9 и более — признаком весьма высокой силы связи [21].

Статистически значимыми отличия принимали при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Установлено, что сывороточное содержание большинства цитокинов в группе сравнения не отличалось ( $p > 0,05$ ) от аналогичных показателей здоровых лиц и



**Рисунок 1. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между концентрацией IL-6 и RANKL в сыворотке крови у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и нарушениями менструального цикла.**

**Figure 1. Scattering diagrams of Spearman's rank correlation between IL-6 and RANKL serum concentrations in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders.**

для IL-1 $\beta$  составило 2,15 (1,40–2,85) пг/мл, для IL-4 — 1,95 (1,30–2,65) пг/мл, для IL-10 — 3,10 (2,10–4,25) пг/мл, для IL-17A — 1,90 (1,10–2,80) пг/мл, для TNF- $\alpha$  — 0,00 (0,00–0,30) пг/мл. В то же время лица с НДСТ и НМЦ характеризовались значимым повышением уровней IL-6 (1,60 (0,90–2,40) пг/мл против 1,05 (0,40–1,55) пг/мл в контрольной группе;  $p=0,002$ ) и RANKL (3,20 (2,25–4,25) пг/мл против 2,50 (1,55–3,20) пг/мл в контрольной группе;  $p=0,003$ ). Также в группе сравнения нами была зарегистрирована тенденция ( $p=0,064$ ) к повышению содержания остеопротегерина до значений 81,10 (62,75–100,30) пг/мл против 78,15 (53,35–78,85) пг/мл у здоровых лиц.

Изучение корреляционных связей между уровнями цитокинов позволило установить наличие значимых положительных ассоциаций как в группе здоровых лиц, так и в группе девочек-подростков с НДСТ и НМЦ. В частности, в контрольной группе были зарегистрированы две прямые корреляционные связи слабой силы из 29 возможных. Содержание TNF- $\alpha$  коррелировало с концентрацией OPG ( $rs=0,247$ ,  $p=0,041$ ), а уровень IL-6 — с концентрацией IL-17A ( $rs=0,263$ ,  $p=0,029$ ). В свою очередь в группе сравнения мы зарегистрировали 11 значимых корреляционных связей слабой и умеренной силы между содержанием различных цитокинов, что было значимо чаще ( $p=0,010$ ), чем в контрольной группе. Показатели коэффициентов ранговой корреляции Спирмена слабой силы между содержанием цитокинов в группе девочек-подростков с НДСТ представлены в таблице.

Наиболее выраженными (умеренной силы) были корреляции содержания IL-6 с концентрацией RANKL и OPG, а также содержания RANKL и OPG между собой. Так, значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена при оценке силы связи уровней IL-6 и RANKL (рис. 1) составило 0,324 ( $p<0,0001$ ).

Аналогичным образом нами была зарегистрирована умеренной силы положительная связь содержания IL-6 с концентрацией OPG (рис. 2). Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,341 ( $p<0,0001$ ).

В свою очередь концентрация RANKL положительно коррелировала с концентрацией OPG (рис. 3). Значение коэффициента ранговой корреляции Спирмена составило 0,320 ( $p<0,0001$ ).

### Обсуждение

Выполненные исследования позволили установить взаимосвязи синтеза цитокинов, регулирующих синтез структурных макромолекул соединительной ткани, при НДСТ у девочек-подростков с НМЦ, которые чаще встречались в данной группе обследованных в сравнении со здоровыми лицами аналогичного пола и возраста ( $p=0,01$ ). У данных лиц на фоне значимого повышения содержания в сыворотке IL-6 и RANKL ( $p<0,01$ ), а также тенденции ( $p<0,1$ ) к повышению уровня OPG в 11 случаях были зарегистрированы корреляционные связи между уровнями ряда исследуемых цитокинов ( $p<0,05$  –  $p<0,0001$ ). При этом наиболее выраженные



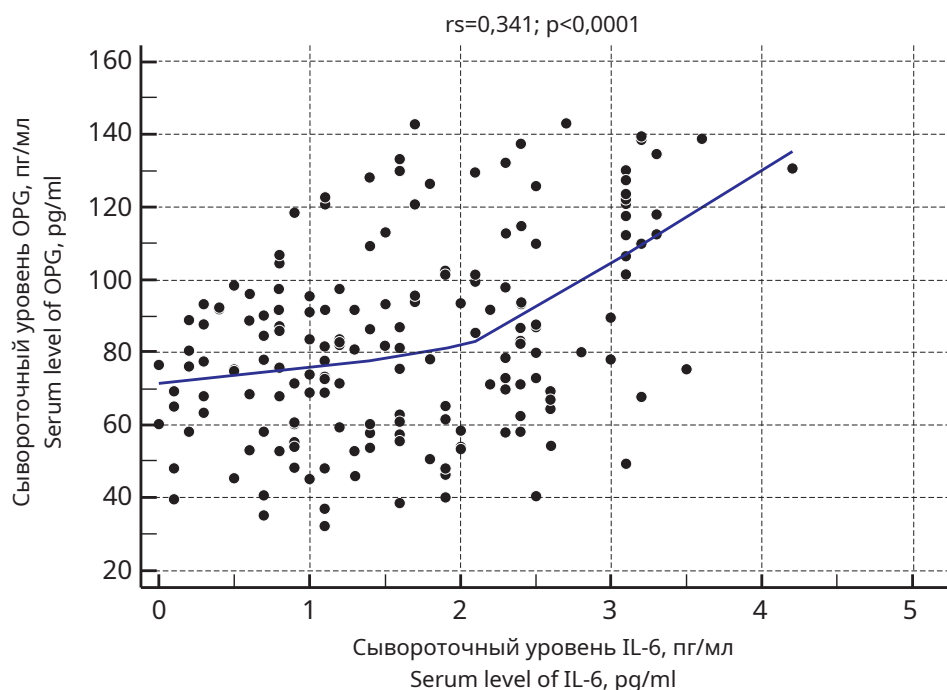


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между концентрацией IL-6 и OPG в сыворотке крови у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и НДСТ.

Figure 2. Scattering diagrams of Spearman's rank correlation between IL-6 and OPG serum concentrations in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders.

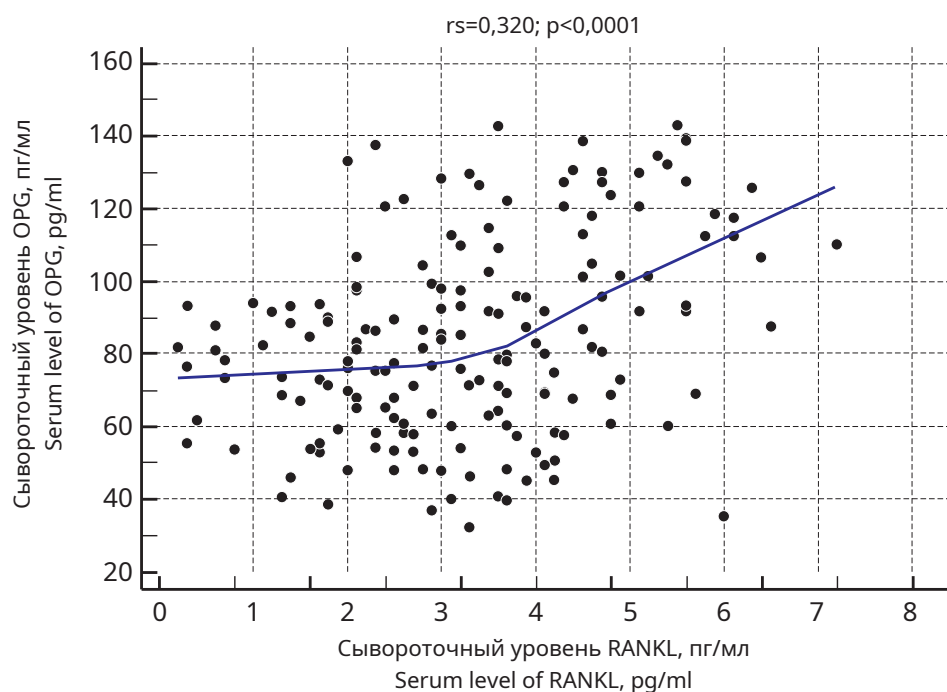


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния ранговой корреляции Спирмена между концентрацией RANKL и OPG в сыворотке крови у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла и НДСТ.

Figure 3. Scattering diagrams of Spearman's rank correlation between RANKL and OPG serum concentrations in adolescent girls with undifferentiated connective tissue dysplasia and menstrual cycle disorders.

корреляционные связи (умеренной силы) были зарегистрированы между сывороточным содержанием трёх цитокинов — IL-6, RANKL и OPG. Так, значения сывороточной концентрации IL-6 имели прямые корреляционные связи со значениями сывороточных концентраций RANKL и OPG ( $p < 0,0001$ ). Известно, что RANKL является ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов, а OPG известен как остеокластингибирующий фактор, связывающий RANKL [18, 22]. Необходимо отметить, что нами была установлена значимая прямая связь и между уровнями RANKL и OPG ( $p < 0,0001$ ).

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о значении иммунной системы, в том числе регуляторов функции фибробластов и остеокластов, в развитии НДСТ. Как известно, кость является специализированной формой соединительной ткани, которая минерализована и в состав которой входит около 28% коллагена I типа и 5% белков неколлагенового матрикса [23]. В свою очередь в основе развития дисплазии соединительной ткани лежат качественные и количественные изменения продукции и сборки коллагена и эластина, синтез незрелого коллагена, дефекты структуры волокон соединительной ткани [24].

Следует отметить, что наличие НДСТ у девочек-подростков с нарушениями месячного цикла сопровождается риском развития остеопенического синдрома [25]. Также в единичных работах указывается на наличие у лиц детского возраста с НДСТ дисбаланса в цитокиновой системе RANK/RANKL/OPG, который сопровождается активацией остеокластогенеза и повышением резорбции костной ткани [26].

Можно предположить, что в ответ на повышение продукции RANKL развивается компенсаторное увеличение продукции OPG, направленное в конечном итоге на нивелирование резорбтивного эффекта указанного лиганда и предотвращение чрезмерной активации остеокластов. Повышенные значения содержания IL-6 могут

свидетельствовать о развитии компенсаторной реакции, которая направлена на стимуляцию синтеза коллагена и ускорение созревания фибробластов, что в определенной мере способствует предупреждению развития выраженных диспластических изменений костной ткани [27].

Вместе с тем параллельное с RANKL и OPG увеличение уровня IL-6 может также свидетельствовать о развитии слабовыраженного воспаления, которое обусловлено рядом механизмов. Во-первых, НДСТ сопровождается нарушением перекисного окисления липидов с развитием окислительного стресса, который провоцирует воспалительную реакцию [28]. Во-вторых, при НДСТ повышается риск возникновения воспалительных процессов в различных системах организма как результат нарушения структуры соединительнотканного каркаса [29, 30]. В совокупности указанные механизмы обуславливают увеличение синтеза различных как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

### Закключение

Установлено, что при недифференцированной дисплазии соединительной ткани с нарушением менструального цикла у девочек-подростков повышены сывороточные концентрации IL-6 ( $p = 0,002$ ) и RANKL ( $p = 0,003$ ). Эти изменения сопровождаются увеличением количества корреляционных связей между изученными цитокинами с 2 до 11 из 29 возможных ( $p = 0,010$ ). При этом наиболее выраженные корреляционные связи (умеренной силы) регистрируются между сывороточными уровнями IL-6, RANKL и OPG. Полученные данные отражают механизмы цитокиновой дисрегуляции метаболизма и ремоделирования соединительной ткани и свидетельствуют о развитии слабовыраженного системного воспалительного процесса при НДСТ с НМЦ у девочек-подростков. Результаты исследования могут быть использованы для разработки эффективных индивидуализированных схем лечебно-профилактических мероприятий.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ягода А.В., Гладких Н.Н., Гладких Л.Н. Особенности адгезивной функции эндотелия при различных клинических вариантах первичного пролапса митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(1):45-50.
2. Yagoda A.V., Gladikh N.N., Gladikh L.N. The specifics of adhesion function of endothelium in various clinical variants of primary mitral valve prolapse. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(1):45-50. (In Russ.)  
<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-45-50>
3. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Клинико-визуальная диагностика клапанных синдромов и подклапанных аномалий развития наследственной соединительнотканной дисплазии сердца. Ставрополь: СтГМУ; 2014.
4. Yakovlev V.M., Martynov A.I., Yagoda A.V. Kliniko-visualnaya diagnostika klappannyh sindromov i podklappannyh anomaliiy rasvitiya nasledstvennoy soyedinitelnotkannoy displasii serdca. Stavropol: StGMU; 2014. (In Russ.).
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009.
6. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazija soeditelnoy tkani. Rukovodstvo dlja vrachej*. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb; 2009. (in Russ.).
7. Дума С.Н., Щербак Л.В. Болевые синдромы у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и подходы к их коррекции. *Лечебное дело*. 2019;3(3):23-33.
8. Duma S.N., Shcherbakova L.V. Pain Syndromes in Patients with Undifferentiated Connective Tissue Disease and Approaches to their Correction. *Medical Care*. 2019;3:23-33. (in Russ.).  
<https://doi.org/10.24411/2071-5315-2019-12137>
9. Луценко Ю.А., Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Ледяев М.Я., Макухина Л.П. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019;3(71):58-61.
10. Lutsenko Yu.A., Cherkasov N.S., Davydova O.V., Ledyayev M.Ya., Makukhina L.P. Clinical and Instrumental Assessment of Forms and Syndromes Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia in Children. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2019;3(71):58-61. (in Russ.).

- [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-3\(71\)-58-61](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2019-3(71)-58-61)
6. Pope MK, Ratajska A, Johnsen H, Rypdal KB, Sejersted Y, Paus B. Diagnostics of Hereditary Connective Tissue Disorders by Genetic Next-Generation Sequencing. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019;23(11):783-790. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0064>
  7. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Avcin T, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4(Suppl 1):e000786. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000786>
  8. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Jinnin M, Tamaki K. Antagonistic effects of TNF-alpha on TGF-beta signaling through down-regulation of TGF-beta receptor type II in human dermal fibroblasts. *J Immunol*. 2003;171(7):3855-62. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.171.7.3855>
  9. Gonzalez Rodriguez A, Schroeder ME, Grim JC, Walker CJ, Speckl KF, et al. Tumor necrosis factor-α promotes and exacerbates calcification in heart valve myofibroblast populations. *FASEB J*. 2021;35(3):e21382. <https://doi.org/10.1096/fj.202002013RR>
  10. Osei ET, B Mostaçõ-Guidolin L, Hsieh A, Warner SM, Al-Fouadi M, et al. Epithelial-interleukin-1 inhibits collagen formation by airway fibroblasts: Implications for asthma. *Sci Rep*. 2020;10(1):8721. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65567-z>
  11. Liu L, Zhou W, Fan Y, Zhang L, Liu S, et al. Effect of Interleukin 6 on Scleral Fibroblast Proliferation, Differentiation, and Apoptosis Involved in Myopic Scleral Remodeling. *Ophthalmic Res*. 2022;65(5):529-539. <https://doi.org/10.1159/000524502>
  12. Yuan J, Wu S, Wang Y, Pan S, Wang P, Cheng L. Inflammatory cytokines in highly myopic eyes. *Sci Rep*. 2019;9(1):3517. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39652-x>
  13. Wei L, Abraham D, Ong V. The Yin and Yang of IL-17 in Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:885609. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.885609>
  14. Gillery P, Fertin C, Nicolas JF, Chastang F, Kalis B, et al. Interleukin-4 stimulates collagen gene expression in human fibroblast monolayer cultures. Potential role in fibrosis. *FEBS Lett*. 1992;302(3):231-4. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80448-p](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80448-p)
  15. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum levels of interleukin 4 (IL-4), IL-10, and IL-13 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1997;24(2):328-32. PMID: 9034992.
  16. Borthwick LA, Wynn TA, Fisher AJ. Cytokine mediated tissue fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(7):1049-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.09.014>
  17. Jung M, Ma Y, Iyer RP, DeLeon-Pennell KY, Yabluchanskiy A, et al. IL-10 improves cardiac remodeling after myocardial infarction by stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(3):33. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0622-5>
  18. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Мирович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., и др. Роль цитокинов в ремоделировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(2):6-18. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18>
  19. Hofbauer LC, Kühne CA, Viereck V. The OPG/RANKL/RANK system in metabolic bone diseases. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2004;4(3):268-75. PMID: 15615494.
  20. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Состояние аутоиммунитета к коллагену и цитокиновый профиль у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2008;2:30-33. Yagoda A.V., Gladkikh N.N. Condition of Autoimmunity to Collagen and Cytokine Structure in Patients with Mitral Valve Prolapse. *Medical news of North Caucasus*. 2008;2:30-33. (in Russ.). eLIBRARY ID: 15287240
  21. Жукова А.А., Минец М.Л. *Биометрия: пособие*. В 3 ч. Ч. 3. Корреляция и регрессия. Минск: БГУ; 2021 Zhukova A.A., Minets M.L. *Biometriya: posobie*. V 3 ch. Ch. 3. Korrelyatsiya i regressiya. Minsk: BGU; 2021. (In Russ.)
  22. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Игнатенко Г.А. Сывороточные уровни цитокинов при постменопаузальном остеопорозе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2018;8(1):36-42. Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Ignatenko G.A. Cytokines serum levels in postmenopausal osteoporosis. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2018;8(1):36-42. (In Russ.) eLIBRARY ID: 35310840
  23. Vammi S, Bukyya JL, Ck AA, Tejasvi MLA, Pokala A, et al. Genetic Disorders of Bone or Osteodystrophies of Jaws-A Review. *Glob Med Genet*. 2021;8(2):41-50. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724105>
  24. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016;24(4):164-172. Ben Salha M., Repina N.B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(4):164-172. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20164164-172>
  25. Чайка А.В., Золото Е.В. Особенности минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, нарушением менструального цикла и дерматопатиями. *Торсыевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии*. 2018;4(22):27-31. Chaika A.V., Zoloto E.V. Features of Bone Mineral Density in Adolescent Girls with Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia and Menstrual Disorders. *Torsuyevskie Chteniya: Scientific and Practical Journal on Dermatology, Venereology and Cosmetology*. 2018;4(22):27-31. (in Russ.). eLIBRARY ID: 36931680
  26. Pavlov S.B., Pavlova G.B. Study the role of intercellular mediators in the metabolism of connected tissue in children with cardiomyopathy and osteopeny. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016;6(9):902-916. <https://doi.org/10.5281/zenodo.163528>
  27. Choy E., Rose-John S. Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis. *J Scleroderma Relat*. 2017;2:S1-5. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000265>
  28. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Доктор.Ру*. 2018;8(152):40-44. Smirnova T.L., Gerasimova L.I. Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome. *Doctor.Ru*. 2018;8(152):40-44. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44>
  29. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества те-

рапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):137-209.

Nechaeva G.I., Martynov A.I. Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1-2):137-209 (in Russ.).  
<https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>

#### Информация об авторах

**Наталья Анатольевна Резниченко**, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия; [professorreznichenko@mail.ru](mailto:professorreznichenko@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

**Елена Викторовна Золото**, д.м.н., доцент, директор НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [elginas.i@mail.ru](mailto:elginas.i@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0009-7809-4362>

**Эдуард Апетнакович Майлян**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [maylyan.ea@yandex.com](mailto:maylyan.ea@yandex.com); <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

**Денис Александрович Лесниченко**, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [lesnichenko.da@yandex.com](mailto:lesnichenko.da@yandex.com); <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

**Илона Гурамовна Немсадзе**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [inemsadze@bk.ru](mailto:inemsadze@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

**Александр Сергеевич Прилуцкий**, д.м.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [aspr@mail.ru](mailto:aspr@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>

**Андрей Эдуардович Багрий**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [bagriyae@mail.ru](mailto:bagriyae@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

**Ольга Арнольдовна Трунова**, д.м.н., профессор, профессор кафедры организации высшего образования, управления здравоохранением и эпидемиологии, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [olgatrunov@yandex.ru](mailto:olgatrunov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>

**Евгений Викторович Прохоров**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии №1, Донецкий государственный медицинский университет, Донецк, Россия; [evg-pro-17@yandex.ua](mailto:evg-pro-17@yandex.ua); <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>

30. Москоуленко Н.В., Безнощенко Г.Б., Андриухин М.И. Особенности гормонального статуса пациенток репродуктивного возраста с хроническим циститом и недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Доктор.Ру*. 2017;7(136):46-50.

Moskovenko N.V., Beznoshchenko G.B., Andryukhin M.I. The hormonal status of female patients of reproductive age with chronic cystitis and undifferentiated connective tissue dysplasia. *Doctor.Ru*. 2017;7(136):46-50 (in Russ.).  
eLIBRARY ID: 29824953

#### Information about the authors

**Natalia A. Reznichenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of obstetrics, gynecology and perinatology No 1, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia; [professorreznichenko@mail.ru](mailto:professorreznichenko@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

**Elena V. Zoloto**, Dr. Sci. (Med.), associate Professor, director of the Research Institute of Reproductive health of children, adolescents and youth, assoc. prof of the Department of obstetrics, gynecology, perinatology, pediatric and adolescent gynecology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [elginas.i@mail.ru](mailto:elginas.i@mail.ru); <https://orcid.org/0009-0009-7809-4362>

**Edward A. Maylyan**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of microbiology, virology, immunology and allergology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [maylyan.ea@yandex.com](mailto:maylyan.ea@yandex.com); <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

**Denis A. Lesnichenko**, Cand. Sci. (Med.), associate Professor, assoc. prof of the Department of microbiology, virology, immunology and allergology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [lesnichenko.da@yandex.com](mailto:lesnichenko.da@yandex.com); <https://orcid.org/0000-0003-4465-261X>

**Ilona G. Nemsadze**, Cand. Sci. (Med.), assoc. prof. of the Department of obstetrics and gynecology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [inemsadze@bk.ru](mailto:inemsadze@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

**Aleksandr S. Prilutskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of microbiology, virology, immunology and allergology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [aspr@mail.ru](mailto:aspr@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>

**Andrey E. Bagriy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of internal medicine No 2, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [bagriyae@mail.ru](mailto:bagriyae@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

**Olga A. Trunova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of higher education organization, health management and epidemiology, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [olgatrunov@yandex.ru](mailto:olgatrunov@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0125-1349>

**Evgeniy V. Prochorov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of pediatrics No 1, Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia; [evg-pro-17@yandex.ua](mailto:evg-pro-17@yandex.ua); <https://orcid.org/0009-0005-5675-1529>



#### Вклад авторов

Н.А. Резниченко — разработка концепции и дизайна исследования;

Е.В. Золото, И.Г. Немсадзе — ведение пациентов, получение и интерпретация данных;

Э.А. Майлян — координация выполнения исследования, написание текста статьи;

Д.А. Лесниченко — проведение лабораторных исследований, получение и интерпретация данных, составление базы данных;

А.С. Прилуцкий — проведение лабораторных исследований, проверка критически важного интеллектуального содержания;

Э.А. Багрий — обзор публикаций по теме статьи;

О.А. Трунова — развитие методологии, статистическая обработка данных;

Е.В. Прохоров — ведение пациентов, доработка текста, итоговые выводы.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Authors contribution

N.A. Reznichenko — development of the concept and design of the study;

E.V. Zoloto, I.F. Nemsadze — patient management, data acquisition and interpretation;

E.A. Maylyan — coordination of research, writing the text of the article;

D.A. Lesnichenko — conducting laboratory studies, obtaining and interpreting data, compiling a database;

A.S. Prilutskii — conducting laboratory studies, verification of critical intellectual content;

A.E. Bagriy — review of publications on the topic of the article;

O.A. Trunova — development of methodology, statistical data processing;

E.V. Prochorov — patient management, revision of the text, final conclusions.

#### Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interests.

Поступила в редакцию / *Received*: 12.05.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 29.06.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 12.07.2023