

DOI: 10.38095/2181-466X-20251192-138-143

УДК 616.1-007.17-018-092-053.2-07:616.831-00515:43

## НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ЕЁ СВЯЗЬ С СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ У ДЕТЕЙ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

C. P. Tashmatova<sup>1</sup>, Sh. X. Saidazizova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университетская клиника АКФА Medline, Ташкент,

<sup>2</sup>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, сосудистая патология, неврология, фактор роста эндотелия сосудов, инсульт, дети.

**Tayanch soʻzlar:** biriktiruvchi toʻqima differentsiallashtirishmagan displaziyasi, qon tomir patologiyasi, nevrologiya, qon tomir endoteliysi oʻsish omili, insult, bolalar.

**Key words:** undifferentiated connective tissue dysplasia, vessels pathology, neurology, vascular endothelial growth factor, stroke, children.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) представляет собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся нарушениями в функционировании различных органов. В данной статье исследуется связь НДСТ с сосудистой патологией и неврологическими расстройствами у детей. Обсуждаются молекулярные механизмы, включая роль фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в ангиогенезе и нейропротекции. Подчеркивается повышенный риск инсульта у детей с НДСТ, что требует дальнейшего изучения и разработки клинических критериев для ранней диагностики и лечения сосудистых заболеваний. Необходимы комплексные подходы к мониторингу здоровья детей с НДСТ для улучшения клинической практики и качества жизни пациентов.

## BIRIKTIRUVCHI TOʻQIMA DIFFERENTSIALASHMAGAN DISPLAZIYASI VA UNING BOLALARDAGI QON TOMIR PATOLOGIYASI BILAN BOGʻLIQLIGI: DOLZARB MUAMMOLAR VA IZLANISHLAR ISTIQBOLI

S. R. Tashmatova<sup>1</sup>, Sh. X. Saidazizova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>AKFA Medline Universitet klinikasi, Toshkent,

<sup>2</sup>Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent, Oʻzbekiston

Biriktiruvchi toʻqima differenziyallanmagan displaziyasi (BTDD) turli organlarning funktsiyalariga salbiy taʼsir koʻrsatadigan geterogen kasalliklar guruhini ifodalaydi. Ushbu maqolada BTDD ning qon tomir patologiyasi va bolalardagi nevrologik kasalliklar bilan aloqasi oʻrganiladi. Unda molekulyar mexanizmlar, jumladan, qon tomirlari endoteliy oʻsish faktori (VEGF-A) ning angiogenez va neyroproteksiyaidagi oʻrni muhokama qilinadi. BTDD ga ega bolalarda insult xavfning oshgani taʼkidlanadi, bu esa qon tomir kasalliklarining erta tashxisi va davolash uchun klinik mezonlarni ishlab chiqish zaruratini koʻrsatadi. BTDD ga ega bolalarning salomatligini monitoring qilish uchun kompleks yondashuvlar klinik amaliyotni va bemorlarning hayot sifatini yaxshilash uchun muhimdir.

## UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND ITS RELATIONSHIP WITH VASCULAR PATHOLOGY IN CHILDREN: CURRENT ISSUES AND RESEARCH PROSPECTS

S. R. Tashmatova<sup>1</sup>, Sh. Kh. Saidazizova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>AKFA Medline University Hospital, Tashkent,

<sup>2</sup>Center for the development of professional qualification of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

Undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) represents a heterogeneous group of disorders characterized by dysfunction in various organs. This article explores the relationship between UCTD and vascular pathology, as well as neurological disorders in children. It discusses the molecular mechanisms involved, including the role of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in angiogenesis and neuroprotection. The increased risk of stroke in children with UCTD is emphasized, highlighting the need for further research and the development of clinical criteria for early diagnosis and treatment of vascular diseases. Comprehensive approaches to monitoring the health of children with UCTD are essential for improving clinical practice and patients' quality of life.

**Введение.** Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) является патологией, которая включена в гетерогенную группу заболеваний, где ключевым моментом являются патологические изменения в различных органах и системах. В данной обзорной статье мы уделили особое внимание молекулярным механизмам и патогенезу, которые лежат в основе сосудистой патологии и изменениям неврологического статуса у детей с НДСТ. Финальная цель этого обзора - более детальное и глубокое изучение корреляции вышеуказанных процессов, что является гарантом своевременной диагностики НДСТ, терапии и реабилитации. Однако, наибольший научный практический интерес для нас является проблема высокого риска развития сосудистых заболеваний, в частности инсульта у детей с НДСТ.

**Методы и результаты.** Изучены научные материалы отечественных и зарубежных авторов по данным PubMed, Medline, cyberleninka, ziyomed, посвященных проблеме НДСТ у детей и коморбидных с ней сосудистых нарушений.

**Актуальность проблемы.** С позиции современной клинической медицины НДСТ представляет собой спектр состояний, связанных с патофизиологическими изменениями коллагена, фибриллина и матричных белков. Клинические проявления варьируются от патологии опорно-двигательного аппарата, кожи, глаз и внутренних органов до смертельного исхода от острой сосудистой недостаточности. Так, к примеру, дифференциация детальных различий в симптомах жизненно важна для клинициста при подтверждении диагноза и определения его формы течения. Многолетние наблюдения и клиническая практика доказали, что аномальная эластичность кожи и рубцевание, гипермобильность суставов и хроническая артралгия являются непосредственными предикторами – подсказками, которые должны направить специалиста к конечному заключению о развитии в данном случае патологии, связанной с НДСТ [16].

Патология НДСТ проявляется присутствием клинических симптомов системного аутоиммунного заболевания в подтверждение к лабораторным доказательствам аутоиммунитета, где при обследовании пациентов не находят ни одного соответствия критериям классификации классических аутоиммунных заболеваний [21].

Как указано в многочисленных работах заболевание соединительной ткани является патогенетическим пусковым механизмом для широкого спектра заболеваний. Для каждого из них существуют диагностические критерии. В случаях когда признаки и симптомы пациента не соответствуют ни одному из этих диагностических критериев, как правило устанавливается диагноз недифференцированного заболевания соединительной ткани [18].

#### *Морфологические изменения при НДСТ.*

Соединительная ткань участвует в формировании стромы органов, являясь также связующей между тканями, кожей и костями. Полисистемность и глобальность нарушений характерна для диспластических нарушений соединительной ткани. Экспрессивность и пенетрантность отдельных генов меняется при нарушении формирования генного комплекса и определяет его морфофункциональные проявления [2, 12]. Болезнь запускается в тот период, когда происходит торможение или остановка выработки достаточного количества правильно функционирующего коллагена.

Определены 3 наиболее важные причины диспластических нарушений: 1) Нарушение накопления может подавить функцию эндоплазматического ретикулаума с кумуляцией внутриклеточного коллагена, что запускает хронический клеточный стресс и апоптоз. 2) Недостаточная продукция функционального коллагена с нарушением фолдинга (сборки третичной структуры молекулы) или влияние на активность шаперонов (белков, участвующих в формировании третичной структуры белка); 3) бесконтрольная выработка нефункционального коллагена из клетки с разрушением структуры матрикса или взаимодействие с другими компонентами внеклеточного.

Механические нагрузки становятся большим испытанием для нарушенных спиралей коллагенового волокна. Актуальным остается вопрос изучения морфофункциональных изменений при дисплазии соединительной ткани, акцент при этом ставится на изменения коллагеновых и эластических волокон, гликопротеинов и протеогликанов, что отражено в многочисленных работах. [17, 18]. Помимо этого, существует еще один немаловажный фактор, в частности, дефицит витамина D и цитокиновый баланс, дефицит микроэлементов, особенно магния, является причиной снижения выработки коллагеновых, эластиновых волокон и гиалуроновой кислоты. Подавление синтеза структурных молекул преобразовывает эластические свойства соединительной ткани, а это в свою очередь может стать причиной повышенного снижения выработки коллагеновых, эластиновых волокон и гиалуроновой кислоты. В процессе синтеза и деградации соединительной ткани, а также в регуляции морфогенетики активно изучается роль цитокинов [12, 16].

#### *Основные диспластические синдромы.*

Наиболее частое проявление дисплазий соединительной ткани -кардиальная патология, в частности пролапс митрального клапана (ПМК) в сочетании с другими патологическими состояниями миокарда, так называемые малые аномалии сердца. Как проявление не-

дифференцированной дисплазией соединительной ткани также анализируется такая патология, как дополнительная хорда, то есть аномальное ее расположение. Аномально расположенные хорды прикрепляются не к створкам клапанов, а к стенкам желудочков, в отличие от истинных хорд, которые в свою очередь представлены фиброзными или смешанными фиброзно-мышечными компонентами. А створки клапанов в свою очередь, в своем составе имеют фиброзные или смешанные фиброзно-мышечные компоненты. Согласно статистическим данным многих авторов, в 5% случаев аномально расположенные хорды располагаются в полости правого желудочка, но наибольший процент - 95% случаев, располагаются в полости левого желудочка [5].

Как самый частый клинический признак, морфофункционального характера является марфаноподобный фенотип пациентов. И более того, самый часто выявляемый симптом при клиническом осмотре, обращающий на себя внимание, это повышенная лабильность суставов, диспластическая стигматизация. Отдельной группой выделены малые аномалии соединительной ткани: нарушения осанки (синдром прямой спины, нарушения осанки (небольшой сколиоз, синдром прямой спины), повышенная гибкость мелких суставов, пониженное питание, слабое развитие мускулатуры, плоскостопие, миопия, высокорослость, астеническое телосложение. Другие дисморфические признаки, которые также определяют часто при осмотре пациентов и выделенные исследователями в этой области - врожденная дисплазия тазобедренных суставов, общая мышечная гипотония, уплощение грудной клетки, воронкообразная ее деформация, нарушения опорно-двигательного аппарата, паховые и пупочные грыжи, варикоцеле, неправильный рост зубов, голубизна глазных яблок, светловолосость, лопухость, обилие родинок и веснушек [5]. Таким образом, авторы указывают, что смешанные формы дисплазии соединительной ткани могут вызвать разнообразные симптомы у взрослого или ребенка, что в конечном итоге приводит к снижению качества и продолжительности жизни [2].

#### *Неврологические аспекты НДСТ.*

Достаточно актуальная с позиции практической медицины патологические изменения в нервной системе у пациентов с НДСТ. Огромное количество исследований проведено по изучению патологии нервной системы при дифференцированных формах (синдромы Марфана, Элерса-Данлоса и др.). Обсуждается частота различных сосудистых аномалий, связанных с НДСТ, а также клиническим проявлениям со стороны вегетативной нервной системы, при этом преобладают симпатико-тонические проявления. Имеются данные о связи головных болей, мышечно-скелетных болей и дисплазии соединительной ткани как у детей, так и у взрослых [17].

Авторами отмечен тот факт, что частота таких жалоб как головная боль, головокружение, болевые синдромы, мышечная слабость, повышенная утомляемость, сосудистые нарушения, подтверждает частоту неврологических проявлений НДСТ. Длительные ноющие, колющие боли в области сердца, - как часто клиницист сталкивается с подобными жалобами? Статистика показала, что более 50% жалоб таковыми являются. Это можно объяснить эмоциональными нагрузками, которые часто встречаются в данной возрастной группе пациентов. Психо-эмоциональный статус у детей с ДСТ отличается большим разнообразием. Зачастую у определенного числа пациентов наблюдается более выраженная симптоматика - артериальная гипотензия с ортостатическим реакциями, что выражается даже в виде спонтанных синкопальных состояниях [17, 18]. Головокружение, цефалгии, повышенная утомляемость, общая слабость, нарушения сна, а также дисфункции органов и систем — сосудистые и желудочно-кишечные дискинезии, логоневрозы, энурез, неврозы, депрессии, эмоциональная лабильность [6].

Особое место занимает проблема цефалгий, как одно из проявлений НДСТ, как у взрослых, так и у детей. По данным одноцентрового ретроспективного исследования 140 пациентов с признаками диспластичности соединительной ткани показало, что 49 (53%) из них сообщили о наличии жалоб на головную боль и боль в шее, а 93 (66%) пациента сообщили о головной боли, и несвязанной с ней боли в шее. Частой находкой у пациентов с шейной болью был шейный спондилез (61%), а наиболее частым типом головной боли — была мигрень (83%). Во многих исследованиях также обсуждается роль НДСТ в клинических проявлениях головной боли напряжения [20].

На стадии глубокого изучения находится оценка коморбидных состояний, связанных с расслоением сонных артерий, внутричерепной гипотензией, мальформацией Арнольда-Киари 1-го типа, заболеваниями сосудов брахиоцефального бассейна- особенно спонтанная диссекция сосудистой стенки, аномалии строения шейного отдела позвоночника [20].

*Сосудистые нарушение при НДСТ, связь с VEGF-A.*

Общеизвестно, что ЦНС наряду со всеми другими системами, нуждается в хорошем кровоснабжении как в процессе онтогенеза, так и дальнейшем развитии во взрослом возрасте. Потребность в кровеносных сосудах в развивающейся ЦНС, обусловлена повышенной необходимостью доставки кислорода и питательных веществ, столь важных для нейропластичности быстрорастущей, а следовательно, метаболически активной ткани ЦНС.

Важнейшей причиной инвалидизации и смертности больных с наследственными генетически обусловленными дисплазиями соединительной ткани (ДСТ) остаются факторы риска сосудистой патологии головного мозга. Актуальной проблемой современной неврологии является изучение патогенеза, совершенствование диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний. Эта область еще достаточно не изучена, ведутся многочисленные работы [4].

При анализе литературы были рассмотрены местные и системные этиопатогенетические причины, как факторы риска развития цереброваскулярной патологии у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани. К локальным относятся морфологические изменения магистральных артерий головы, сердца, артерий мозга. К системным- нарушения дыхательной функции крови, нарушения гемодинамики, коагулопатии. Морфофункциональные изменения церебральных сосудов, аорты, почек встречаются при синдромах Элерса-Данло, Марфана, фибромышечной дисплазии. Эти указанные наследственные дисплазии соединительной ткани могут детерминироваться проявлениями аневризматической дилатации аорты, разрывом её или диссекцией (расслоением) [24].

*Роль VEGF-A при сосудистых нарушениях.*

Современная наука, выделяя ангионеврологию, как значимую часть медицины, немало внимания уделяет инсультам, в частности их диагностике, дифференциации от других состояний так как острые нарушения мозгового кровообращения являются «виновниками» глобальной смертности и инвалидизации. Сложности составляют дифференциальная диагностика его типов, методов контроля заболевания на разных фазах, а также прогнозирование исхода. Современная медицина на сегодняшний день проявляет интерес к изучению фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), его патогенетической роли в сосудистых нарушениях и осложнениях при дисплазии соединительной ткани. При ишемическом генезе инсульта снижение оксигенации тканей играет пусковую роль, а это в свою очередь приводит к достаточно выраженному энергетическому дефициту и последующей гибели нейронов. При неполном прерывании кровотока, как правило остается зона полутени-зона пенумбры, где поврежденные клетки находятся в состоянии неполного некробиоза. Таким образом обеспечивается механизм эксайтотоксичности, вызывающий разрушение цитозольных структур. Выброс и секреция VEGF - ключевого регулятора ангиогенеза, нейропротекции и нейрогенеза, реализуется за счёт ишемии, которая и влияет на состояние микроциркуляции [3]. Многочисленные исследования, указывающие на причинную связь дисбаланса регуляции VEGF с последующим развитием нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний, подтвердили данный факт [14].

Как правило, уровни циркулирующего VEGF обычно достаточно низкие у здоровых людей и регулируют жизнеспособность эндотелия и процесс транспортировки через эндотелиальный барьер. Основными локусами хранения циркулирующего VEGF являются  $\alpha$ 2-макроглобулин, sVEGFR-1 (sFlt-1) и тромбоциты, благодаря активности которых выделяется VEGF при активации *in vivo* или *in vitro* [15].

Гипоксия, воспаление и иммунопатологические процессы способствуют увеличению уровня циркулирующего VEGF [3].

Так, китайский учёные изучали увеличение уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который способствует неоваскуляризации во время гипоксии. В исследовании обсуждалось защитное действие экзогенного VEGF на клетки в условиях гипоксии

в эндотелиальных клетках микрососудов мозга, имитирующих ишемический инсульт в условиях гипоксии. Нарушения коагуляции и фибринолиза наряду с сосудистой ишемией также играют важную роль в запуске продукции VEGF [21].

В мозге млекопитающих и у нормальных взрослых людей нейрогенезу подвергаются две области: субвентрикулярная зона боковых желудочков, которая снабжает обонятельную луковицу новыми нейронами, которым суждено стать интернейронами; и зубчатая извилина, которая снабжает гиппокамп новыми нейронами, которые будут участвовать в формировании памяти. В обеих областях нейрогенез происходит в непосредственной близости от растущих кровеносных сосудов. Это наблюдение привело к концепции «ангиогенной ниши нейрогенеза». [19].

В исследованиях авторов на лабораторных мышах было доказано, что абляция экспрессии VEGF-A из нейрональных предшественников и их потомства ухудшает васкуляризацию мозга и приводит к широко распространенному нейрональному апоптозу у эмбриона мыши. Исследования, описанные в этом обзоре, демонстрируют, что VEGF-A играет множественную роль в развивающейся и взрослой нервной системе, воздействуя как на кровеносные сосуды, так и на нейроны. Были проведены опыты на трансгенных мышах, которые сверхэкспрессируют VEGF-A, и было выявлено что у последних увеличивается не только нейрогенез, но и миграция вновь образованных нейронов в перинфарктную кору. Что стало предметом изучения нейрогенеза, вызванный VEGF-A, и были предоставлены данные о том, что VEGF-A может заменить некоторые нейроны, которые погибают во время инсульта [13].

Результаты исследований китайских специалистов показывают, что введение экзогенного VEGF подопытным мышам при искусственно вызванной ишемии мозга во-первых, обеспечивает ранний нейропротекторный эффект, и при этом уменьшает размер инфаркта, обеспечивая лучший неврологический исход максимально на 3 день; во-вторых, выживание зарождающихся нейронов проградентно увеличивается; и в-третьих, усиление стимуляция ангиогенеза в зоне ишемической полутени приводит к восстановлению кровотока в зоне пенумбры.

Также проведены работы, где авторы указывают, что влияние VEGF на нейрогенез и ангиогенез как правило взаимосвязаны. В то время как другие исследователи наблюдали, что ангиогенез, вызванный ишемией, его появление в ишемической полутени может способствовать нейрогенезу из устойчивых нейрональных клеток-предшественников. Эти результаты могут иметь значение для возможной роли VEGF как терапевтического агента при инсульте, как одного из осложнений при сосудистой патологии у детей с НДСТ [13, 19, 23].

Таким образом, VEGF-A является важными регулятором ангиогенеза, нейропротекции и нейрогенеза, что было подтверждено исследованиями, указывающими на следственную связь дисрегуляции VEGF с развитием нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний [11, 14, 22].

#### **Обсуждение и Заключение.**

Важно отметить, что анализ литературы подтверждает генетическую предрасположенность к НДСТ, а именно подчеркивает необходимость ранней диагностики и целенаправленного лечения сосудистых заболеваний. Актуальность этих вопросов возрастает на фоне наблюдаемого повышения риска инсульта у детей с НДСТ по сравнению с их здоровыми сверстниками.

Работы многочисленных авторов подчеркивают роль VEGF в неоваскуляризации и его потенциальную защитную функцию для эндотелиальных клеток микрососудов мозга. Наличие корреляции между НДСТ и уровнем VEGF-A у детей представляет собой перспективное направление для дальнейших исследований. Учитывая высокую степень риска сосудистых заболеваний и неврологических расстройств, необходима разработка мониторинга здоровья пациентов с НДСТ на уровне первичного звена. А также решение вопроса разработки клинических и лабораторных критериев риска развития ОНМК у детей с НДСТ. Дискутабельным остаётся вопрос терапии, профилактики и реабилитации при данной патологии. Таким образом, исследование в данном направлении, а именно изучение патогенетических механизмов развития сосудистых нарушений на фоне НДСТ у детей, мы находим актуальным с практической и научной позиции.

**Использованная литература:**

1. Акимова А.В., Гончарова Д.А., Дроздова А.В. и др. Оценка симптомов, признаков дисплазии соединительной ткани и морфоанатомических Akademicheskoy Nauki. 2018;15(4):513-520. (In Russ.).
2. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Врожденные заболевания соединительной ткани как конституциональный фактор мультиорганных болезней у детей. СПб: «СпецЛит», 2014.
3. Бабкина, АС; Ядгаров, МЮ; Острова, ИВ; Захарченко, ВЕ; Кузовлев, АН; Гречко, АВ; Любомудров, МА; Голубев, АМ Содержание VEGF-A и его рецепторов в сыворотке крови у больных в различные фазы геморрагического и ишемического инсультов. Curr. Issues Mol. Biol. 2022 , 44 , 4888-4901.
4. Кадурина, В. Н. Горбунова. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. - 704 с.: ил. - ISBN 978-5-93979-215-8 (в пер.) : 9200.00 Тг, 9660.00 Тг
5. Котляров В.Л., Калинина М.А., Козловская Г.В., Шимонова Г.Н. Врожденная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии развития сердца у детей как фактор риска развития психической патологии. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):346-350.
6. Кречмер Э. Стрессоры тела и характер. М.: Педагогика-пресс 1995. Сомато-психические расстройства: сб. трудов Ин-та психиатрии АМН. Под ред. В.А. Гиляровского. М.; 1946.
7. Мансуров Д.М., Хайбуллина Д.Х. Некоторые особенности головной боли напряжения у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Российский журнал боли. 2020;18(S):28-29.
8. Смирнова Т.Л., Герасимова Л.И. Особенности клинических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Доктор.Ру. 2018;8(152):40-44.
9. Сомато-психические расстройства: сб. трудов Ин-та психиатрии АМН. Под ред. В.А. Гиляровского. М.; 1946.
10. Akimova AV, Goncharova DA, Drozdova AV, et al. Assessment of symptoms, signs of connective tissue dysplasia and morphoanatomical features of cerebral vascular lesions in patients with intracranial aneurysms. Vestnik Ural'skoj Medicinskoj Akademii
11. Baron J.-C., Yamauchi H., Fujioka M., Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2014;34:2-18.
12. Bodolay E, Szegedi G. Nem differenciált collagenosis 2009-ben [Undifferentiated connective tissue disease]. Orv Hetil. 2009 May 10;150(19):867-72. Hungarian.
13. Breier, G., Albrecht, U., Sterner, S., & Risau, W. (1992). Expression of vascular endothelial growth factor during embryonic angiogenesis and endothelial cell differentiation. Development, 114, 521-532
14. Geiseler SJ, Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. Int J Mol Sci. 2018 May 4;19(5):1362.
15. Jelkmann, W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. Clin. Chem. 2001, 47, 617-623.
16. Hakim AJ, Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. Clin Dermatol. 2006 Nov-Dec;24(6):521-33.
17. Khaibullina DK, Esin RG. Nevrologicheskie aspekty displazii soedinitel'noi tkani [Neurological aspects of connective tissue dysplasia]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2023;123(7):7-11. Russian.
18. Marwa K, Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease. 2023 Apr 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan
19. Namiecinska M., Marciniak K., Nowak J.Z. VEGF as an angiogenic, neurotrophic, and neuroprotective factor. Postepy Hig. Med. Dosw. 2005;59:573-583Л
20. Neilson D, Martin VT. Joint hypermobility and headache: understanding the glue that binds the two together--part 1. Headache. 2014 Sep;54(8):1393-402.
21. Rubio, J., Kyttaris, V.C. Undifferentiated Connective Tissue Disease: Comprehensive Review. Curr Rheumatol Rep 25, 98-106 (2023).
22. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, Greenberg DA. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. J Clin Invest. 2003 Jun;111(12):1843-51.
23. Thau-Zuchman O., Shohami E., Alexandrovich A.G., Leker R.R. Vascular endothelial growth factor increases neurogenesis after traumatic brain injury. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2010;30:1008-1016.
24. Westerland O, Frigiola A, Robert L, Shaw A, Blakeway L, Katsanos K, Kiesewetter C, Chung N, Karunanithy N. Vascular manifestations of syndromic aortopathies: role of current and emerging imaging techniques. Clin Radiol. 2015 Dec;70(12):1344-54.