

**ВОЗМОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ПОМОЩЬЮ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

М.А. НОХСОРОВА, Н.В. БОРИСОВА, А.М. АММОСОВА

*ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»,
ул. Ойунского, д. 27, Якутск, 677000, Россия*

Аннотация. В статье представлен обзор современных методов и средств диагностики патологии различных органов и систем организма человека, связанной с дисплазией соединительной ткани. Дано представление о ряде биологических соединений (биомаркеров) для оценки морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани. Рассмотрены проблемы этиологии и патогенеза дисплазии соединительной ткани, представлены результаты исследований разных авторов, связанных с дисплазией соединительной ткани. Высказано мнение о необходимости комплексных исследований дисплазии соединительной ткани с позиции протеомики. Отмечается перспективность использования высокоэффективной и газо-жидкостной хроматографии с масс-селективными детекторами для разработки новых методик определения биомаркеров. Обсуждается взаимосвязь между экстремальными природно-климатическими условиями, характерными в Республике Саха (Якутия) и показателями здоровья населения. Выявлено, что комплексное воздействие природно-климатических условий и медико-социальных факторов вызывает значительно напряжение адаптивных механизмов организма человека, снижает его функциональную и иммунологическую реактивность. Отмечается, что ранняя диагностика биологических маркеров дисплазии соединительной ткани снизит процент заболеваемости детей и подростков и улучшит качество жизни на Севере и скорее всего, метаболическая коррекция и реабилитационное лечение у детей с дисплазией соединительной ткани предотвратит поражение других органов и систем.

Ключевые слова: биомаркеры, дисплазия соединительной ткани, ВЭЖХ, протеомика, белки, ранняя диагностика дисплазии соединительной ткани.

**POSSIBILITY OF DIAGNOSTICS UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA
USING BIOLOGICAL MARKERS**

M.A. NOKHSOROVA, N.V. BORISOVA, A.M. AMMOSOVA

*FSAEI HE "North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov",
Oiunsky Str., 27, Yakutsk, 677000, Russia*

Abstract. In the article, the authors present a review of modern methods and means of diagnosing the pathology of various organs and systems of the human body associated with connective tissue dysplasia (CTD). An idea of a number of biological compounds (biomarkers) for assessing the morphofunctional disorders of visceral and locomotor organs associated with CTD is given. The article discusses the problems of etiology and pathogenesis of connective tissue dysplasia, presents the results of studies of various authors on the CTD. The authors emphasize the need for comprehensive CTD studies from the standpoint of proteomics. There is a promising use of high-performance gas-liquid chromatography with mass-selective detectors for the development of new methods for determining biomarkers. The paper discusses the relationship between extreme climatic conditions typical in the Republic of Sakha (Yakutia) and population health indicators. It was revealed that the complex effect of climatic conditions and medico-social factors causes a significant tension of the adaptive mechanisms of the human body, reduces its functional and immunological reactivity. The authors note that the early diagnosis of biological markers of connective tissue dysplasia will reduce the percentage of children's and adolescent morbidity and improve the quality of life in the North. Most likely, metabolic correction and rehabilitation treatment of children with connective tissue dysplasia will prevent damage to other organs and systems.

Keywords: biomarkers, connective tissue dysplasia (CTD), proteomics, proteins, CTD early diagnosis.

Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) вызывает в последние годы особый интерес у исследователей и врачей-практиков в связи с увеличением выявляемости пациентов с данной патологией [18]. Частота выявления синдрома ДСТ достаточно велика – от 26 до 80% в зависимости от группы исследования [9, 10, 18]. Так, по данным Г.И. Нечаевой и соавт., от 74 до 85% детей школьного возраста имеют различные признаки ДСТ [18]. Значимость данной проблемы обусловлена еще широкой распространенностью ДСТ, системностью поражений, высокой вероятностью формирования различных видов

патологии [19]. Абсолютное большинство патологических изменений в функционировании клеток, тканей и органов сопровождается отклонением от физиологического белкового профиля нормального здорового организма. В современных условиях анализ и прогнозирование подобных изменений выходят на первый план при ранней диагностике дисплазии соединительной ткани.

ДСТ – нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением [19]. В настоящее время частота патологических состояний, связанных с ДСТ, неуклонно растет. Однако, по данным Г.И. Нечаева и др. [19], А.В. Аксенова и др. [1] и Т.И. Кадуриной [11] врачи недостаточно информированы о современных средствах диагностики патологии, в частности, с использованием биомаркеров. Так, пептиды в сыворотке крови, являющиеся результатом метаболизма коллагена типа 1 или 3, и фрагменты их деградации, а также металлопротеиназы используются в качестве биомаркеров для неинвазивной оценки фиброза [28]. *Pentosidine* и гомоцистеин в моче и плазме крови служат информативными маркерами для оценки рисков перелома кости независимо от минерального обмена и плотности костной ткани [26]. Предикторами ранней диагностики перелома может также служить факт наличия поперечных связей *N-telopeptides* коллагена типа 1 [24].

Актуален поиск ранних (в т.ч. метаболических) маркеров риска формирования различных заболеваний у детей с ДСТ. К настоящему времени известно, что содержание свободных и эфирносвязанных *жирных кислот* (ЖК) в сыворотке крови служит дополнительным диагностическим тестом [6].

Результаты исследований [14], дают представление о вероятной связи патологии мембран с липидным и ЖК-составом в патогенезе артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, увеличение содержания олеиновой кислоты характеризует состояние артериальной гипертензии и связано с наследственно обусловленными нарушениями в метаболических превращениях моноеновых ЖК. Дефицит полиненасыщенных ЖК омега-3 лежит в основе возникновения кардиогенных заболеваний. Выявлены отличительные особенности структурного перераспределения отдельных ЖК у детей с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца [14]. Заболевания сердечно-сосудистой системы у детей занимают одно из ведущих мест в структуре патологии детского возраста [8]. К числу недостаточно изученных анатомических изменений архитектоники сердца и магистральных сосудов относятся так называемые малые аномалии сердца или малые аномалии развития сердца, приводящие к выраженным нарушениям функции сердечно-сосудистой системы.

Некоторые авторы связывают появление малой аномалии сердца у детей, студентов с нарушением липидного обмена [15]. Было обнаружено, что у студентов с малой аномалией сердца уровень холестерина липопротеидов высокой плотности был достоверно выше, чем у студентов с отсутствием малой аномалии сердца ($p < 0,05$), а уровень холестерина липопротеидов низкой плотности достоверно ниже, чем у лиц без малой аномалии сердца ($p < 0,05$). Для изучения липидного спектра у детей исследовалась липидограмма с определением концентрации общего холестерина сыворотки крови, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности [15, 4].

При ДСТ в таких субстратах как волосы, эритроциты, ротовая жидкость обнаружен дефицит Mg^{2+} (магния), что позволяет предположить патогенетическое значение гипомagneмии [18]. Обсуждаются молекулярные механизмы гомеостаза магния [5, 20, 27]. Наиболее вероятное воздействие дефицита Mg^{2+} на соединительную ткань – это усиление деградации коллагеновых и, возможно, эластиновых волокон, а также полисахаридных нитей гиалуроновой кислоты. Гипомagneзия приводит также к изменению механических свойств артерий [27].

Интенсивность процесса распада коллагена можно охарактеризовать с помощью определения содержания оксипролина, гидроксипролина, галактозилосилизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина, гидроксизилпиридинолина, т.е. продуктов распада коллагена типа 1 в сыворотке крови и пирилинкса-*D* в суточной моче. Оксипролин является одной из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать ее биомаркером, отражающим катаболизм этого белка. Примерно 20% оксипролинсодержащих пептидов, высвобождаемых из коллагеновых молекул, экскретируются с мочой, а 80% метаболизируются в печени. Около 90% оксипролина мочи является компонентом белков низкой молекулярной массы, а около 9% – большой (преимущественно фрагментов *N*-концевых телопептидов проколлагена типа 1). Только 1% оксипролина находится в свободном виде, поэтому увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня, связанного оксипролина – может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [7].

Соединения гидроксипролина с глюкозой и галактозой находятся преимущественно в коже. Гидроксипролин в сочетании с галактозой – галактозилосилизин – представлен, главным образом, в костном коллагене и поэтому может служить специфическим маркером его деградации. Он не метаболизируется в печени и практически в неизменном виде экскретируется с мочой. Для количественной диагностики

гликозидов гидроксилизина весьма перспективен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с хромато-масс-спектрометрией.

По содержанию производных пиридина – лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина и гидроксилизилпиридинолина, возможно оценить также процесс распада коллагена. Высвобождение производных пиридина из костной ткани – достоверный показатель распада зрелого коллагена. Дезоксипиридинолин встречается исключительно в коллагене костной ткани, а пиридинолин – в структуре хрящевого коллагена. На их экскрецию не влияет поступление коллагена с пищей. Пиридинолиновые сшивки обнаруживают в гидролизованной моче хроматографическим методом.

Для характеристики биохимических процессов, происходящих в соединительной ткани, важна оценка процесса распада протеогликанов. О катаболизме межклеточного вещества соединительной ткани судят по величине экскреции гликозаминогликанов в суточной моче. Гликозаминогликаны определяют методом Д. П. Косягина [12]. У пациентов с различными клиническими вариантами дисплазии соединительной ткани наблюдается, как правило, повышенное выведение гликозаминогликанов с мочой.

При изучении показателей кальций-фосфорного обмена и биохимических маркеров ремоделирования костной ткани у здоровых детей и подростков [23] интенсивность костеобразования оценивали по уровню активности щелочной фосфатазы, по содержанию остеокальцина и общего аминотерминального пропептида проколлагена типа I. Остеокальцин – специфический для костной ткани кальций-связывающий белок, характеризующий процессы остеосинтеза. Он продуцируется остеобластами и связывается с микрокристаллами гидроксиапатита во внеклеточном пространстве. В комплекс биохимических методик, используемых при оценке особенностей метаболизма при ДСТ, входит определение свободных аминокислот методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. По данным *Laurant et al.* [25], для большинства незаменимых и заменимых аминокислот отмечено увеличение числа больных со сниженным уровнем свободных аминокислот в сыворотке крови. Сходные результаты получены в [12] при определении свободных аминокислот в сыворотке крови взрослых, больных ДСТ.

Существенно дополняет представление об особенностях протекания биохимических процессов в соединительнотканых структурах организма в присутствии ДСТ информация о содержаниях ионов кальция, фосфора, кальций регулирующих гормонов. В работе [17] «Комплексное патогенетическое, фармако-экономическое и клиничко-организационное обоснование системы ранней диагностики, профилактики и этапного лечения кариеса у детей» содержание ионов кальция определяли с помощью ионоселективных электродов на аппарате микролит «Конелаб», паратиреоидного гормона – с помощью тест-системы.

В работе [13] посвященной диссекции магистральных артерий головы, одной из главных причин ишемического инсульта в молодом возрасте, автор, предполагает, что патогенетической основой развития диссекции является слабость артериальной стенки, обусловленная ее дисплазией. Так, у больных с диссекцией выявлены статистически значимые изменения показателей крови, отвечающих за гомеостаз и повреждение соединительной ткани (повышение матриксной металлопротеиназы-9, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, сульфатированных гликозаминогликанов, орозомукоида) и установлены их пороговые значения. Выявлено повышение уровня факторы роста фибробластов-21 – чувствительного биомаркера первичной митохондриальной цитопатии, что подтверждает гипотезу митохондриальных нарушений как причины дисплазии артериальной стенки, предрасполагающей к диссекции.

Республика Саха (Якутия) расположена в районе Крайнего Севера и относится к регионам Российской Федерации, имеющий крайне неблагоприятные показатели здоровья населения. Это связано, как с экстремально природно-климатическими условиями, так и с особенностями условий и образа жизни населения [2, 3]. Комплексное воздействие природно-климатических условий и медико-социальных факторов вызывает значительно напряжение адаптивных механизмов организма человека, снижает его функциональную и иммунологическую реактивность. Структуре и клиничко-инструментальным характеристикам малой аномалии сердца была посвящена работа [16], согласно автору распространенность малых аномалий сердца у детей Республики Саха (Якутия) в возрасте до 15 лет составляет 32,8%. Наибольший удельный вес приходится на аномально расположенные трабекулы левого желудочка. В работе отмечается, что малые аномалии сердца регистрируются во всех этнических группах, однако частота их превалирует в якутской популяции. Согласно полученным данным, малые аномалии сердца у детей сопровождались внекардиальными и кардиальными проявлениями. Осложненное течение различных малых аномалий сердца у детей, представлено у большей их части нарушениями ритма сердца и проводимости. Показатели центральной гемодинамики, сократительной способности миокарда левого желудочка у детей с малыми аномалиями сердца имели достоверные отличия по сравнению с контрольной группой.

В [22] изучены фенотипические признаки ДСТ, проявляющихся в зубочелюстной системе у детей школьного возраста Якутии. Среди зубочелюстных аномалий наиболее часто встречался глубокий прикус, далее по частоте идут прямой, перекрестный, открытый и мезиальный прикусы. Полученные данные в этой работе диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на профилактику ДСТ. Работы, посвященные ранней диагностики ДСТ у детей, проживающих в Республике Саха (Якутия) с помощью биологических маркеров в настоящее время отсутствуют в литературе. Поиск, оп-

ределение, разделение, количественное и качественное определение белковых молекул, играющих роль в обеспечении чувствительности либо непосредственно в формировании заболевания, являются основными задачами протеомики. Протеомика (*англ. proteomics*) — наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также структурно-функциональные свойства белковых молекул. Ее задачей является идентификация и количественное определение совокупных индивидуальных белков, которые содержатся в биологических образцах (сыворотка крови, спинномозговая жидкость, моча, биоптаты и др.) на разных стадиях развития заболевания, а также на фоне проводимой терапии. Совокупность всех белков организма, т.е., по сути, его белковый профиль, носит название «протеом» [21]. Протеомика, будучи наукой фундаментальной, тем не менее, незаменима при решении ряда практических медицинских и прикладных научных задач. Исследование различных биологических жидкостей организма с применением современных технологических приемов протеомики может предоставить врачу-диагносту достаточные объемы информации, необходимые для однозначной постановки диагноза либо оценки рисков определенного заболевания у конкретного пациента. Построение алгоритмов доклинического и клинического мониторинга больных с использованием конгломератов лабораторно-диагностических процедур, включающих геномные, транскриптомные и протеомные методы анализа, а также биоинформационные приемы обработки и анализа данных, является залогом успешного выявления патологического состояния в стадии скрытого течения, верификации диагноза, определения и возможной предикции типа и характера течения болезни, а также мониторинга реакций организма пациента в ответ на применяемый вид терапии.

Таким образом, несмотря на широкую распространенность ДСТ, до настоящего времени не существует единого мнения по вопросам терминологии, дифференциально-диагностических тестов, оценки риска развития, подходов к профилактике данной патологии. Проведение комплексной оценки органов и систем и метаболических процессов у детей и подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани вне зависимости от клинического варианта его течения позволит дифференцировано подойти к назначению обоснованной метаболической терапии, с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования процесса, развития жизнеугрожающих состояний и повышения качества жизни данной группы пациентов. Ранняя диагностика биологических маркеров дисплазии соединительной ткани снизит процент заболеваемости детей и подростков и улучшит качество жизни на Севере. Метаболическая коррекция и реабилитационное лечение у детей с дисплазией соединительной ткани предотвратит поражение других органов и систем. С учетом персонализированного подхода клинико-фенотипические проявления, метаболические изменения в зависимости от возраста обследуемых могут быть рекомендованы для уточнения диагноза, прогноза дальнейшего развития процесса и назначения патогенетического лечения.

Литература

1. Аксенов А.В. Антропатия на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017. № 2 (17). С. 61–63.
2. Борисова Н.В. Петрова П.Г., Апросимов Л.А. Состояние здоровья населения Республики Саха (Якутия): фундаментальные и прикладные исследования // Экономика Востока России. 2015. С. 54–62.
3. Борисова Н.В. Петрова П.Г., Маркова С.В., Туркебаева Л.К., Степанова Л.А. Влияние экологических факторов среды на состояние здоровья детей города Якутска // Вестник СВФУ (медицинские науки). 2016. №2(03). С. 12–19.
4. Гнусаев С.Ф., Белозеров Ю.М., Виноградов А.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2008. № 2. С. 39–43.
5. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М.: ПротоТип, 2006. 234 с.
6. Дисплазия соединительной ткани: Материалы симпозиума / Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск: ОГМА, 2005. 250 с.
7. Долгов В.В., Ермакова И.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена минералов и заболеваний костей: учебное пособие. М.: РМАПО, 1998. 64 с.
8. Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // Кардиология. 2005. Т. 45, №3. С. 76–81.
9. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: ТОО «Политекст-Норд-Вест», 2000. 115 с.
10. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: «Невский диалект», 2000. 271 с.
11. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Медицинский Вестник северного Кавказа. 2008. №2. С. 15–18.
12. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. 704 с.
13. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Корепина О.С., Губанова М.В., Тимирясова А.А. Анамнестическая головная боль у больных с диссекцией магистральных артерий головы: клинические особенности и механизмы развития // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. С. 4–11.

14. Козычева Е. В., Слезка И.Е. Липидкорригирующее действие морских полиненасыщенных жирных кислот в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у мальчиков // Вопросы питания. 1998. №4. С. 27–31.
15. Козычева Е.В., Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А. Влияние жира сельди «Иваси» на эритроцитарные полиненасыщенные ω -6 и ω -3 жирные кислоты при реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // Вопросы питания. 1998. № 5-6. С. 29–33.
16. Корякина Н.А. Малые аномалии сердца у детей: структура и клинико инструментальная характеристика: автореф. ... дис. к.м.н. М., 2006. 23 с.
17. Кузьмина Д.А. Комплексное патогенетическое, фармако-экономическое и клинико-организационное обоснование системы ранней диагностики, профилактики и этапного лечения кариеса у детей : дисс ... д.м.н.. Санкт-Петербург, 2011. 285 с.
18. Нечаева Г.И., Темникова Е.А., Викторова И.А., Стражев С.В., Семченко В.М. Применение вентонического препарата «Детралекс-500» в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани // Паллиативная медицина и реабилитация. 2001. №1. С.25–28.
19. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П., Друк И.В., Морозов С.Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 22–25.
20. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. Волгоград, 2000. 272 с.
21. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 1. С. 65–71.
22. Ушницкий И.Д., Никифорова Е.Ю., Аммосова А.М., Черемкина А.С., Агафонова Е.Ю. Стоматологический статус детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в Республике Саха (Якутия) // Вестник СВФУ (медицинские науки). 2015. № 12 (2). С. 124–128.
23. Фаламеева О.В., Рзаев М.М. Прогностическая значимость факторов риска остеопороза у лиц мужского пола // Хирургия позвоночника. 2012. С. 84–88.
24. Ishikawa T, Sakuraba K. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone metabolism movement in various sports and physical activities // Clin Calcium. 2009. Vol. 19. No. 8. P. 1125–1131.
25. Laurant P., Hayoz D., Brunner H., Berthelot A. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery // Br J Nutr. 2000. Vol. 84, №5. P. 757–764.
26. Saito M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality // Clin Calcium. 2009. Vol. 19, №8. P. 1110–1117.
27. Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue // Magnes Res. 2003. Vol. 16, №1. P. 70–74.
28. Zannad F., Pitt B. Biomarkers of extracellular matrix turnover // Heart Fail Clin. 2009. Vol. 5, №4. P. 589–599.

References

1. Aksenov AV. Antropatija na fone displazii soedinitel'noj tkani u detej [Anthropathy on the background of connective tissue dysplasia in children]. Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov Cheljabinskoy oblasti. 2017;2 (17): 61-3. Russian.
2. Borisova NV Petrova PG, Aprosimov LA. Sostojanie zdorov'ja naselenija Respubliki Saha (Jakutija): fundamental'nye i prikladnye issledovanija [The state of health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia): basic and applied research]. Jekonomika Vostoka Rossii. 2015:54-62. Russian.
3. Borisova NV, Petrova PG, Markova SV, Turkebaeva LK, Stepanova LA. Vlijanie jekologicheskikh faktorov srede na sostojanie zdorov'ja detej goroda Jakutsk [The influence of environmental factors on the health of children in the city of Yakutsk]. Vestnik SVFU (medicinskie nauki). 2016;2(03):12-9. Russian.
4. Gnusaev SF, Belozеров JuM, Vinogradov AF. Klinicheskoe znachenie malyh anomalij serdca u detej [The clinical significance of minor heart anomalies in children]. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2008;2:39-43. Russian.
5. Gromova OA. Magnij i piridoksin: osnovy znanij [Magnesium and pyridoxine: knowledge bases]. Moscow: ProtoTip; 2006. Russian.
6. Displazija soedinitel'noj tkani: Materialy simpoziuma [Dysplasia of the connective tissue: Materials of the symposium]. Pod red. GI. Nechaevoj. Omsk: OGMA; 2005. Russian.
7. Dolgov VV, Ermakova IP. Laboratornaja diagnostika narushenij obmena mineralov i zabojevanij kostej: uchebnoe posobie [Laboratory diagnosis of metabolic disorders of minerals and bone diseases: a training manual]. Moscow: RMAPO; 1998. Russian.
8. Domnickaja TM, D'jachenko AB, Kuprijanova OO, Domnickij MV. Klinicheskoe znachenie primenenija magnija orotata u podrostkov s sindromom displazii soedinitel'noj tkani serdca [The clinical significance of the use of magnesium orotate in adolescents with dysplasia of the connective tissue of the heart]. Kardiologija. 2005;45(3):76-81. Russian.
9. Zemcovskij JeV. Soedinitel'notkannye displazii serdca [Connective tissue dysplasia of the heart]. Sankt-Peterburg: TOO «Politekst-Nord-Vest»; 2000. Russian.

10. Kadurina TI. Nasledstvennyye kollagenopatii (klinika, diagnostika, lechenie i dispanserizacija) [Hereditary collagenopathies (clinic, diagnosis, treatment and clinical examination)]. Sankt-Peterburg: «Nevskij dialekt»; 2000. Russian.
11. Kadurina TI, Abbakumova L. Ocenka stepeni tjazhesti nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani u detej [Assessment of the severity of undifferentiated connective tissue dysplasia in children]. Medicinskij Vestnik severnogo Kavkaza. 2008;2:15-8. Russian.
12. Kadurina TI, Gorbunova VN. Displazija soedinitel'noj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej [Connective tissue dysplasia]. Sankt-Peterburg: Jelbi-SPb; 2009. Russian.
13. Kalashnikova LA, Dobrynina LA, Korepina OS, Gubanova MV, Timirjasova AA. Anamnesticheskaia golovnaia bol' u bol'nyh s dissekciej magistral'nyh arterij golovy [Anamnestic headache in patients with dissection of the main arteries of the head: clinical features and mechanisms of development]: klinicheskie osobennosti i mehanizmy razvitiia. Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. SS. Korsakova; 2018. Russian.
14. Kozycheva EV, Slezka IE. Lipidkorririrujushhee dejstvie morskikh polinenasysyhennykh zhirnykh kislot v profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanij u mal'chikov [Lipid-corrective action of marine polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases in boys]. Voprosy pitaniia. 1998;4:27-31. Russian.
15. Kozycheva EV, Novgorodceva TP, Jendakova JeA. Vliianie zhira sel'di «Ivasi» na jeritocitarnye polinenasysyhennye ω -6 i ω -3 zhirnye kisloty pri reabilitacii bol'nyh serdechno-sosudistykh zabolevanijami [The effect of herring fat "Ivasi" on erythrocyte polyunsaturated ω -6 and ω -3 fatty acids in the rehabilitation of patients with cardiovascular diseases]. Voprosy pitaniia. 1998;5-6:29-33. Russian.
16. Korjakina NA. Malye anomalii serdca u detej: struktura i kliniko instrumental'naja harakteristika [Small anomalies of the heart in children: structure and clinical and instrumental characteristics][dissertation]. Moscow; 2006. Russian.
17. Kuz'mina DA. Kompleksnoe patogeneticheskoe, farmako-jekonomicheskoe i kliniko-organizacionnoe obosnovanie sistemy rannej diagnostiki, profilaktiki i jetapnogo lechenija kariessa u detej [Comprehensive pathogenetic, pharmaco-economic and clinical-organizational rationale for the system of early diagnosis, prevention and staged treatment of caries in children][dissertation]. Sankt-Peterburg; 2011. Russian.
18. Nechaeva GI, Temnikova EA, Viktorova IA, Strazhev SV, Semchenko VM. Primenenie venotonicheskogo preparata «Detraleks-500» v programme reabilitacii pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani [Use of the venotonic drug "Detraleks-500" in the program of rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia]. Palliativnaja medicina i reabilitacija. 2001;1:25-8. Russian.
19. Nechaeva GI, Jakovlev VM, Konev VP, Druk I., Morozov SL. Displazija soedinitel'noj tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: main clinical syndromes, diagnosis formulation, treatment]. Lechashhij vrach. 2008;2:22-5.
20. Spasov AA. Magnij v medicinskoj praktike [Magnesium in medical practice]. Volgograd; 2000. Russian.
21. Suchkov CV, Gnatenko DA, Kostjushev D, Krynskij SA, Pal'cev MA. Proteomika kak fundamental'nyj instrument doklinicheskogo skrininga, verifikacii analizov i ocenki prime-njaemoj terapii [Proteomics as a fundamental tool for preclinical screening, verification of analyzes and evaluation of applied therapy]. Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2013;1:65-71. Russian.
22. Ushnickij ID, Nikiforova EJ, Ammosova AM, Cheremkina AS, Agafonova EJu. Stomatologicheskij status detej s displaziej soedinitel'noj tkani, prozhivajushhij v Respublike Saha (Jakutija) [Dental status of children with connective tissue dysplasia living in the Republic of Sakha (Yakutia)]. Vestnik SVFU (medicinskie nauki). 2015;12 (2):124-8. Russian.
23. Falameeva O, Rzaev MM. Prognosticheskaja znachimost' faktorov riska osteoporoza u lic muzhskogo pola. Hirurgija pozvonochnika. 2012;84-8. Russian.
24. Ishikawa T, Sakuraba K. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone metabolism movement in various sports and physical activities. Clin Calcium. 2009;19(8):1125-31.
25. Laurant P, Hayoz D, Brunner H, Berthelot A. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery. Br J Nutr. 2000;84(5):757-64.
26. Saito M. Biochemical markers of bone turnover. New aspect. Bone collagen metabolism: new biological markers for estimation of bone quality. Clin Calcium. 2009;19(8):1110-7.
27. Senni K, Foucault-Bertaud A, Godeau G. Magnesium and connective tissue. Magnes Res. 2003;16(1):70-4.
28. Zannad F, Pitt B. Biomarkers of extracellular matrix turnover. Heart Fail Clin. 2009;5(4):589-99.

Библиографическая ссылка:

Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. №4. Публикация 3-3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-3.pdf> (дата обращения: 19.07.2019). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16435.*

Bibliographic reference:

Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. Vozmozhnost' diagnostiki nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani s pomoshh'ju biologicheskikh markerov [Possibility of diagnostics undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019 [cited 2019 July 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-3.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16435.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/e2019-4.pdf>