

УДК 616-018.2-007.17(470.315)

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ ИВАНОВСКИХ ВУЗОВ

© 2017 г. И. С. Сесорова, Е. В. Шниткова, Т. В. Лазоренко, *Н. В. Яковенко

Ивановская медицинская академия, г. Иваново

*Воронежский государственный университет, г. Воронеж

Статья посвящена актуальной медико-биологической проблеме – изучению накопления в человеческой популяции генетически обусловленных морфофункциональных нарушений соединительной ткани (дисплазия соединительной ткани – ДСТ), которые приводят к формированию хронических заболеваний, снижают качество жизни людей и ухудшают здоровье населения в целом. Методы исследования – скрининг-диагностика с использованием адаптированной анкеты, составленной на основании национальных рекомендаций, согласованных международных критериев диагностики ННСТ и данных оценочной таблицы Т. И. Кадуриной, Л. Н. Абакумовой. Поперечное исследование проведено путем анкетирования студентов ивановских вузов. Результаты исследования: на основании данных скрининг-диагностики студентов была проведена оценка факторов риска прогрессирования ДСТ. Распространенность ДСТ на основании анализа фенотипических признаков среди населения Ивановской области в возрасте (21 ± 2) года составила 22,6 %. У лиц данной возрастной группы пол не является существенным фактором риска развития ДСТ. Наиболее часто регистрируемые фенотипические признаки ДСТ – патологии скелета (47,0 %). Из них лидирующие места занимают сколиозы (59,0 %) и плоскостопие (43,7 %). Избыток и недостаток массы тела могут выступать в роли триггерного фактора ДСТ. У 23,0 % студентов с выраженной степенью ДСТ имеются хронические заболевания пищеварительной системы, которые могут как возникать на фоне ДСТ, так и усугублять развитие ДСТ. Выводы. Высокая частота встречаемых признаков ДСТ среди молодых людей Ивановской области в возрасте (21 ± 2) года свидетельствует о накоплении мутаций генов биогенеза соединительной ткани у жителей региона. Поэтому становится актуальной задача проведения мероприятий по ранней диагностике ДСТ и ее профилактике.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, распространенность, факторы риска

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF BIOMEDICAL RISK FACTORS FOR CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA DEVELOPMENT AMONG THE STUDENTS OF IVANOV UNIVERSITIES

I. S. Sesorova, E. V. Shnitkova, T. V. Lazorenko, *N. V. Yakovenko

Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo

*Voronezh State University of the Ministry of Education of the Russian Federation, Voronezh, Russia

The article is concerned with topical biomedical issue - study of the concentration among the population genetically deterministic morphofunctional diseases of a connective tissue (connective tissue dysplasia - CTD) that leads to the chronic illnesses' formation, lowers living standards and affects the population health in general. Research methods - screening diagnostic with the use of adapted questionnaire, made on the ground of the national recommendations, coordinated international diagnostics criteria and data of the score table of T. I. Kadurina, L. N. Abakumova. Type of the research - cohort research held by means of survey of the students of Ivanovo universities. Results of the research. The score of the risk factors of CTD progression was held on the ground of screening diagnostic among the students. Morbidity of CTD on the ground of phenotypic character analysis among the population of Ivanovo region at the age of 21 ± 2 comprised 22,6 %. In this age group gender is not an essential risk factor for development of CTD. The most common reportable symptoms of CTD - Pathology of Skeletal System (47,0 %). Where the leading positions belong to scoliosis (59,0 %) and flatfoot (43,7 %). Body weight excess or deficiency can be a trigger of CTD. 23,0 % of students with frank CTD extent have chronic illnesses of digestive system that can both arise from CTD and increase CTD development. Conclusion. High frequency of CTD symptoms occurring indicates concentration of gene-mutation of biogenesis of a connective tissue among the students of Ivanovo universities. For this reason the problem of carrying out of measures of early CTD detection and its preventive measures becomes a topical issue.

Keywords: connective tissue dysplasia, the prevalence, risk factors

Библиографическая ссылка:

Сесорова И. С., Шниткова Е. В., Лазоренко Т. В., Яковенко Н. В. Медико-биологические факторы риска развития дисплазии соединительной ткани у студенческой молодежи ивановских вузов // Экология человека. 2017. № 11. С. 51–55.

Sesorova I. S., Shnitkova E. V., Lazorenko T. V., Yakovenko N. V. Comprehensive Assessment of Biomedical Risk Factors for Connective Tissue Dysplasia Development among the Students of Ivanovo Universities. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2017, 11, pp. 51-55.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически обусловленная морфофункциональная неполноценность ткани, свидетельствующая о наличии патологии, но не укладывающаяся ни в один из известных в настоящий момент наследственных синдромов (Марфана, Элерса-Данло и др.). Актуальность данной проблеме придают прежде всего: большая частота встречаемости ДСТ в популяции

человека; высокий риск развития хронических болезней у людей с ДСТ; формирование различных ассоциированных патологий, а также увеличение экологических нагрузок, способствующих прогрессированию ДСТ. Особая значимость проблемы состоит в том, что ранняя диагностика и профилактика ДСТ может значительно снизить риск развития патологий и сохранить на более длительный период

качество жизни пациентов. В основе развития ДСТ лежат генные мутации или полиморфизмы, ведущие к дефектам строения компонентов соединительной ткани или дефектам компонентов системы синтеза, разрушению или реструктуризации компонентов соединительной ткани [8]. Признаки ДСТ чаще всего можно проследить у членов одной семьи, однако не исключено развитие мутации *de novo*. Кроме того, при ДСТ, как правило, наблюдаются мутации большого количества генов, а перекомбинация их аллелей может привести к формированию нового фенотипа [16]. Поэтому клинико-морфологические проявления ДСТ необычайно разнообразны.

Еще одной особенностью ДСТ является прогрессирующее течение морфофункциональных изменений органов и систем [2]. При ДСТ, в отличие от моногенных дифференцированных наследственных синдромов, реализация генетических детерминант может проявиться не при рождении ребенка, а в более поздний период жизни и в значительной степени определяться внешними условиями [16]. При этом совокупное воздействие разных экзогенных факторов при отсутствии профилактических мероприятий будет способствовать появлению и усугублению признаков ДСТ и развитию хронических заболеваний и сопутствующих патологий [3]. Поэтому не менее важны не только ранняя диагностика и профилактика, но и понимание факторов и возможных причин усугубления признаков дисплазии. Оценке медико-биологических факторов и возможных причин развития ДСТ на основе анализа скрининг-диагностики студенческой молодежи ивановских вузов посвящена данная статья.

Методы

Проведено поперечное исследование путем анкетирования студентов г. Иваново. Распространенность признаков ДСТ среди студентов оценивалась по данным опроса с использованием адаптированной анкеты [10], составленной на основании национальных рекомендаций, согласованных международных критериев диагностики ННСТ [11, 12, 18] и данных оценочной таблицы Т. И. Кадуриной, Л. Н. Абакумовой [3]. В анкету включено информированное согласие на обработку и анализ представленных данных. В исследовании участвовали 800 человек, средний возраст которых составил (21 ± 2) года. Данные анкет верифицировались экспертным анализом. Экспертизу проводили три специалиста в области наследственных нарушений соединительной ткани. Показатель массы тела оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ, индекс Кетле).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 с учетом вычислительных методов, рекомендуемых для биологии и медицины. Для доли признака рассчитывался 95% доверительный интервал. Для оценки различий между признаками использовался критерий χ^2 . Уровень статистической значимости различий $p < 0,05$.

Результаты

Анализ встречаемости фенотипических маркеров у студентов ивановских вузов показал, что у 22,6 % испытуемых могут присутствовать 6–8 внешних признаков ДСТ с вовлеченностью 2–3 систем (органов), что соответствует выраженным нарушениям структуры и функции соединительной ткани. Нормальные показатели в популяции человека или легкую степень ДСТ имеют 61,3 % студентов вузов г. Иваново, у которых могут присутствовать до 3–4 признаков и/или 2–3 малых аномалий развития.

Из признаков «вовлеченности кожи», которые занимают 33,2 % всех случаев проявлений ДСТ, наиболее часто встречаются: многочисленные родинки (55,0 %), гиперэластичности кожи (53,0 %), тонкая и легкоранимая кожа (43,0 %). Кроме того, 38,0 % опрошенных указывали на мягкие, слоющиеся ногти, 19,0 % – на маленькие или сросшиеся мочки ушей, 31,0 % – на частые носовые кровотечения; 15,0 % – на наличие когда-либо грыж и опущения органов, 8,0 % – на наличие атрофических стрий.

Изолированные или сочетанные черепно-лицевые аномалии имеют 15,9 % испытуемых с признаками ДСТ. Чаще других встречаются аномалии зубочелюстной системы. Так, на нарушения, связанные с формой и размерами зубов, а также их прорезыванием, указывают 35,0 % респондентов и 33,0 % – на нарушения прикуса в настоящий момент или в прошлом. Асимметрия носовой перегородки была зарегистрирована в 18,0 % случаев, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава – в 20,0 %, «готическое» небо – в 8,0 % случаев.

Анализ половых особенностей встречаемости признаков ДСТ показал, что нормальные показатели и «легкую» степень ДСТ, которая может приниматься как вариант нормы, имеют 45,5 % женщин и 52,0 % мужчин. В группе женщин выраженные нарушения соединительной ткани имеют 28,5 %, в группе мужчин – 24,2 %. Среди качественных различий у женщин преобладают эктодермальные признаки; у мужчин – костно-суставные.

Одним из фенотипических маркеров ДСТ является астенический тип телосложения. Мы оценили у испытуемых ИМТ, и оказалось, что среди молодых людей с выраженной степенью ДСТ избыток массы тела отмечался у 10,8 % обследуемых и 3 человека (1,6 %) имели ожирение. Напротив, среди студентов без признаков ДСТ избыток массы тела имели 6,3 %, в группе с легкой степенью ДСТ – 4,1 %, умеренной степенью – 5,8 %. Ожирения в этих группах отмечено не было, а недостаток массы тела имели в среднем 1,5 % молодых людей. При этом в группе с выраженной степенью ДСТ у 13 девушек (7,1 %) регистрировался недостаток массы тела.

У 80,0 % молодых людей с избытком массы тела обнаружены сколиоз 2-й степени и выше или иные патологические изменения позвоночника (в группе с выраженной степенью ДСТ в среднем 59,0 %),

у 73,3 % отмечались боли в области позвоночника (среди студентов с нормальной массой тела в среднем 41,0 %), а у 40,0 % — периодически возникающие боли в суставах.

Мы оценили у испытуемых частоту встречаемости хронических заболеваний. Так, по нашим данным, студенты с легкой степенью ДСТ или без признаков дисплазии имеют хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 2 раза реже, чем молодые люди с выраженной степенью ДСТ. В целом 41,6 % молодых людей с комплексом фенотипических признаков, соответствующих выраженной степени ДСТ, имеют хронические заболевания, из них: пищеварительной системы — 23,0 %; дыхательной системы — 21,0 %; офтальмологические патологии — 14,0 %, патологии почки — 11,0 %.

Обсуждение результатов

Данные о распространенности ДСТ в популяции человека сильно разнятся — от 13,0 до 85,0 % [3, 4, 15, 17], что чаще всего объясняется разными методологическими подходами и классификациями, используемыми авторами. Однако немаловажную роль в оценке встречаемости ДСТ играет высокая генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм дисплазии. Тем не менее большинство авторов придерживаются мнения о том, что около 20 % популяции человека имеют ДСТ. Используя в своих исследованиях оценочные таблицы Т. И. Кадуриной [3], мы получили сопоставимый результат — 22,6 % молодых людей в Ивановской области в возрасте (21 ± 2) года имеют выраженные нарушения структуры и функции соединительной ткани.

Встречаемость фенотипических признаков ДСТ зависит от возраста обследованных лиц. Если в 1-й год жизни ребенка с ДСТ чаще всего обнаруживаются рахит, гипермобильность суставов, то в дошкольном возрасте часто развивается миопия и плоскостопие, в подростковый период — сколиоз, деформации грудной клетки, пролапс митрального клапана [16]. В 18–20 лет периоды активного роста и полового созревания заканчиваются, и фенотипические признаки ДСТ максимально выявляются. Поэтому встречаемость ДСТ в этом возрасте, как мы считаем, максимально точно отражает встречаемость в популяции человека. В дальнейшем, в течение жизни человека, ДСТ может усугубляться под действием экзогенных факторов и при отсутствии профилактических мероприятий. Поэтому важным является факт высокой распространенности патологий скелета, а именно сколиозов и плоскостопия, развитие которых со временем может привести не только к тяжелым хроническим заболеваниям, но и инвалидизации. Увеличение за последние годы среди детей и подростков аномалий зубочелюстной системы, в частности нарушений прикуса, может также быть следствием накопления мутаций генов биогенеза соединительной ткани в популяции человека. Кроме того, настораживает

факт увеличения частоты встречаемости признаков «вовлеченности кожи», а именно многочисленных родинок, что увеличивает риск развития онкологических заболеваний.

Известно, что признаки ДСТ у мальчиков и девочек могут иметь разную выраженность в разные возрастные периоды. Так, в 11–14 лет, в период полового созревания, у подростков появляются различия в частоте признаков ДСТ [7], обусловленные влиянием половых гормонов. У девушек быстрее нарастают признаки ДСТ по сравнению с юношами, например быстрее прогрессирует сколиоз. В дальнейшем частота и выраженность признаков ДСТ нарастает медленнее. Мы проанализировали встречаемость признаков ДСТ в разных половых группах и не нашли значимых количественных различий фенотипических признаков ДСТ. Поэтому мы считаем, что у лиц в возрасте от 19 до 23 лет пол не является существенным фактором риска развития ДСТ.

Астеническое телосложение и долихостеномелия — одни из первых признаков, на которые обращает внимание врач во время клинической диагностики ДСТ. Тем не менее, мы считаем, что как избыток массы тела, так и ее недостаток могут выступать в роли триггерного фактора ДСТ с дальнейшим развитием хронических заболеваний. Очевидно, что лишний вес создает большую нагрузку на опорно-двигательный аппарат, которая при несостоятельности соединительной ткани может привести к развитию остеохондрозов, сколиозов, подвывихам суставов, плоскостопию и другим патологиям.

Избыток массы тела и ДСТ могут иметь общий фактор риска — дефицит магния [1, 2]. Ионы магния являются кофактором многочисленных ферментов, участвующих как в синтезе компонентов соединительной ткани, так и в обмене углеводов и жиров. Экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что достаточное потребление магния из пищи и прием препаратов магния способствует нормализации чувствительности клеток и тканей к инсулину, а гипомагниемия приводит к снижению содержания липопротеинов высокой плотности, повышению уровня холестерина и индекса массы тела.

Электронно-микроскопические исследования изменений соединительной ткани при недостатке магния в организме, связанные именно с ДСТ, нам неизвестны, однако есть данные, что гипомагниемия приводит к изменению механических свойств артерий [13, 14]. В частности, у мышей с искусственно вызванным дефицитом магния регистрировались существенные изменения коллагена и эластина стенки аорты, которые коррелировали с повышением общей активности матричных металлопротеиназ MMP2 и MMP9 [14]. Существуют и другие вероятные механизмы действия магния на соединительную ткань, подробно описанные в ряде обзоров [2, 5], основной результат которых — деградация коллагеновых и, возможно, эластических волокон и изменение механических свойств соединительной ткани.

Таким образом показано, что у обследованных при выраженной степени ДСТ и недостатке массы тела изменения в опорно-двигательном аппарате выражены сильнее, чем у студентов с избыточной и нормальной массой тела. К тому же при недостатке массы тела (по нашим данным) чаще регистрируются хронические гастроэнтерологические заболевания, а также простудные и инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Усугубление ДСТ в этой группе девушек (все они имеют более 8 признаков с вовлеченностью 2–3 систем и более) возможно под действием совокупности экзогенных факторов, прежде всего ограничений и нарушения режима питания, частых инфекционных заболеваний, а также, возможно, под действием высоких психических и умственных нагрузок.

Кроме того, гастроэнтерологические заболевания могут как сами усугублять ДСТ, так и возникать на фоне ДСТ. Это доказывает как частое обнаружение признаков ДСТ у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями (по данным ряда авторов, от 30 до 72 %), так и высокая частота встречаемости патологии пищеварительного тракта на фоне данного синдрома (57–88 %) [6]. При этом наблюдается закономерность — чем больше фенотипических маркеров у ребенка, тем чаще встречается и тяжелее протекает патология пищеварительной системы [9]. По нашим данным, студенты с легкой степенью ДСТ или без признаков дисплазии имеют хронические заболевания ЖКТ в 2 раза реже, чем молодые люди с выраженной степенью ДСТ.

Таким образом, высокая частота встречаемости признаков ДСТ у молодого населения Ивановской области может свидетельствовать о накоплении мутаций генов биогенеза соединительной ткани у жителей региона. Косвенно этот факт подтверждается данными заболеваемости населения Ивановской области по классу болезней «врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения», которые в 2 раза выше, чем показатели Центрального федерального округа. На развитие и течение ДСТ могут оказывать существенное влияние экология питания, режим труда и отдыха и другие факторы, существенным образом зависящие от социально-экономического благополучия населения. Поэтому необходимы мероприятия по ранней диагностике ДСТ и ее профилактике.

Основные профилактические мероприятия должны быть направлены на устранение управляемых факторов риска усугубления ДСТ, среди которых коррекция массы тела, профилактика гастроэнтерологических и инфекционных заболеваний, ограничение тяжелых физических и психических нагрузок. На развитие заболевания, особенно среди детей и молодого населения, могла бы существенно повлиять рациональная диетотерапия, метаболическая терапия, а также лечебная физкультура и плавание.

Профилактике распространения ДСТ в популяции человека и формирования новых генотипов заболева-

ния может также способствовать проведение медико-генетического консультирования семей, имеющих высокий риск развития наследственных нарушений соединительной ткани.

Поддержано грантом ГРНФ № 15-16-37001.

Список литературы

1. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Семенов В. А. Диагностика дефицита магния и измерения концентрации магния в биосубстратах в норме и при различных патологиях // Кардиология. 2014. Т. 54, № 10. С. 63–71.
2. Громова О. А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, № 1. С. 20–30.
3. Кадурина Т. И., Абакумова Л. Н. Алгоритм диагностики дисплазии соединительной ткани у детей // Сборник научных трудов с международным участием «Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы», Тверь; СПб., 2010. С. 32–39.
4. Капелько В. И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца // Кардиология. 2000. № 9. С. 78–90.
5. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П., Дубилей Г. С., Викторова И. А., Готов А. В., Новак В. Г. Клиника, диагностика, прогноз и реабилитация пациентов с кардиогемодинамическими синдромами при дисплазии соединительной ткани // Международный журнал иммунореабилитации. 1997. № 4. С. 129–131.
6. Рахматуллина З. А. Соединительнотканная дисплазия у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 34 с.
7. Сидорович О. В., Горемыкин В. И., Елизарова С. Ю., Королева И. В. Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, у детей пубертатного возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 1, № 7. С. 123–126.
8. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Российский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 263–269.
9. Трутнева Л. А. Клинико-анамнестическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей школьного возраста с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 24 с.
10. Чемоданов В. В., Сесорова И. С., Шниткова Е. В., Краснова Е. Е., Лазоренко Т. В., Лигова И. Н. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/122-18829> (дата обращения: 29.04.2015).
11. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Journal of the American College of Cardiology, 2006. Vol. 48, N 3. P. 141–148.
12. Beighton P., De Paep A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 // Am J Med Genet. Mar. 1988. Vol. 29, N 3. P. 581–594.
13. 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, N 5. P. 757–764.

14. Pages N., Gogly B., Godeau G., et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) // *Magnes Res.* 2003. Vol. 16, N 1. C. 43–48.

15. Sesorova I. S., Lazorenko T. V., Chemodanov V. V., Yakovenko N. V. Early detection of connective tissue functional disorders // 5th International Conference on Science and Technology. 2015. N 3. P. 155–163.

16. Steinmann B., Royce P. M., Superti-Furga A. Connective tissue and its heritable disorders. Molecular, genetic and medical aspects. New York, 2002. 432 p.

17. Yakovenko N. V., Sesorova I. S., Lazorenko T. V. Ecological and social wellbeing of the population and connective tissue dysplasia (screening diagnostics by a questioning method) // *Problems of regional ecology.* 2015. N 4. P. 54–59.

References

1. Gromova O. A., Kalacheva A. G., Torshin I. Ju., Grishina T. R., Semenov V. A. Diagnostics of Magnesium Deficiency and Measurements of Magnesium Concentrations in Biosubstrates in Norm and in Various Pathologies. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2014, 54 (10), pp. 63-71. [in Russian]

2. Gromova O. A. Magnesium deficit as a modern nutritional issue in children and adolescents. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric pharmacology]. 2014, 11 (1), pp. 20-30. [in Russian]

3. Kadurina T. I., Abakumova L. N. Algorithm for the diagnosis of connective tissue dysplasia in children. In: *Sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem «Pediatricheskie aspekty displazii soedinitel'noy tkani. Dostizheniya i perspektivy* [Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Progress and prospects]. Tver, Saint Petersburg, 2010, pp. 32-39.

4. Kapel'ko V. I. Myocardial extracellular matrix and its changes in heart diseases. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2000, 9, pp. 78-90. [in Russian]

5. Nechaeva G. I., Yakovlev V. M., Konev V. P., Dubiley G. S., Viktorova I. A., Glotov A. V., Novak V. G. Clinic, diagnostics, prognosis and rehabilitation of the patients with cardiohaemodynamic syndromes in cases of connective tissue dysplasia. *Mezhdunarodnyi zhurnal immunoreabilitatsii* [International magazine of immunorehabilitation]. 1997, 4, pp. 129-131. [in Russian]

6. Rahmatullina Z. A. *Soedinitel'notkannyye displazii u detey s hronicheskimi zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta i organov mochevoi sistemy. Avtoref. kand. diss.* [Connective-tissue dysplasias in children with chronic gastrointestinal disease and illnesses of urogenital system. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2009. 34 p.

7. Sidorovich O. V., Goremykin V. I., Elizarova S. Yu., Koroleva I. V. Development and clinical course of diseases accompanied by connective tissue dysplasia in children of puberty age. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*

[Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2011, 7, pp. 123-126. [in Russian]

8. Toroshin I. Ju., Gromova O. A. Connective tissue dysplasia, cellular biology and molecular mechanisms of action of magnesium. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Magazine]. 2008, 4, pp. 263-269. [in Russian]

9. Trutneva L. A. *Kliniko-anamnesticheskaya kharakteristika vospalitel'nykh zabolevanii zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u detey shkol'nogo vozrasta s displaziey soedinitel'noi tkani. Avtoref. kand. diss.* [Clinical anamnestic features of inflammatory diseases of gaster and dodecadactylon in school-aged children with connective tissue dysplasia. Author's Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2007. 24 p.

10. Chemodanov V. V., Sesorova I. S., Shnitkova E. V., Krasnova E. E., Lazorenko T. V., Ligova I. N. Surveys people for the detection of connective tissue displaia. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia* [Modern problems of science and education]. 2015, 2. Available at: <http://www.science-education.ru/122-18829> (accessed: 29.04.2015).

11. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006, 48, iss. 3, pp. 141-148.

12. Beighton P., De Paepe A., Danks D. et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet. Mar.* 1988, 29, iss. 3, pp. 581-94.

13. Laurant P., Hayoz D., Brunner H., Berthelot A. Dietary magnesium intake can affect mechanical properties of rat carotid artery. *Br. J. Nutr.* 2000, 84, iss. 5, pp. 757-764.

14. Pages N., Gogly B., Godeau G. et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnes Res.* 2003, 16, iss. 1, pp. 43-48.

15. Sesorova I. S., Lazorenko T. V., Chemodanov V. V., Yakovenko N. V. Early detection of connective tissue functional disorders. *5th International Conference on Science and Technology.* 2015, 3, pp. 155-163.

16. Steinmann B., Royce P. M., Superti-Furga A. Connective tissue and its heritable disorders. *Molecular, genetic and medical aspects.* New York, 2002, 432 p.

17. Yakovenko N. V., Sesorova I. S., Lazorenko T. V. Ecological and social wellbeing of the population and connective tissue dysplasia (screening diagnostics by a questioning method). *Problems of regional ecology.* 2015, 4, pp. 54-59.

Контактная информация:

Яковенко Наталья Владимировна — доктор географических наук, профессор кафедры ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394068, г. Воронеж, ул. Хользунова, д. 40, к. 303^а
E-mail: n.v.yakovenko71@gmail.com