

УДК 577.127 616-079.2

*Н.Ю. Кононова, Е.Г. Бутолин, В.Г. Иванов, М.В. Максимова*

## **ОЦЕНКА УРОВНЯ МАГНИЯ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Исследование уровня магния в ротовой жидкости проводят для ранней диагностики дефицита уровня магния в организме. По данным литературы известно, что дефицит магния приводит к развитию наследственных нарушений соединительной ткани – гетерогенной группы заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани, отрицательно влияя на синтез, созревание и распад полноценных коллагеновых и эластиновых волокон соединительной ткани. Цель исследования – выявить уровень магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). В исследовании приняли участие 28 женщин основной группы, средний возраст  $25,4 \pm 1,4$  лет, имеющих 8 и более признаков НДСТ, и 12 женщин контрольной группы, средний возраст  $24,9 \pm 0,8$  лет, имеющих менее 8 признаков НДСТ или не имеющие их. В группах проводили сбор анамнеза, физикальное обследование и выделение ведущих клинических синдромов НДСТ с анализом признаков соединительнотканной дисплазии кожи, ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости, ФГС при наличии жалоб. Ротовую жидкость у всех пациенток собирали в количестве 4 мл. Исследование ротовой жидкости проводили на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФк 02 БИАИ. Использовался набор для определения магния «Magnesium liquicolor» HUMAN. В результате проведенного исследования установлено значимое изменение уровня магния в ротовой жидкости у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, что может усугублять течение и тяжесть этого заболевания.

*Ключевые слова:* уровень магния, ротовая жидкость, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Известно, что магний, из присутствующих в организме макроэлементов, находится в пятерке самых распространенных [1; 2] и обладает множеством функций. Магний влияет на энергетический обмен, окислительное фосфорилирование, синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот, участвует в транскрипции ДНК, стабильности РНК. В настоящий момент известно более 290 генов и 700 белков, связывающих магний как кофактор множества ферментов, и участвующих более чем в 500 внутриклеточных биохимических реакциях. Обеспеченность организма магнием достоверно ассоциирована с продолжительностью жизни, а ионы магния жизненно необходимы для функционирования сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма [3-6]. Хронический дефицит магния способствует развитию разнообразных хронических заболеваний [7-9], в том числе его находят и среди причин развития наследственных нарушений соединительной ткани – гетерогенной группы заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани. Т.И. Кадурина с соавторами [10] насчитывает более 250 синдромов и заболеваний, которые они делят на: моногенные заболевания, представленные синдромами с известными диагностическими критериями (синдром Марфана, Элерса-Данло, несовершенные остеогенез и др.), синдромы и фенотипы полигенного мультифакториального генеза – недифференцированные дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Согласно Российским национальным рекомендациям [11], в группе НДСТ рассматривают часто встречающиеся состояния: синдром пролапса митрального клапана (ПМК), синдром гипермобильности суставов, марфаноподобный фенотип, марфаноподобную внешность, элерсоподобный фенотип, смешанный фенотип. В литературном обзоре И.Ю. Торшина и О.А. Громовой [12-14] подробно изучена роль дефицита магния в формировании недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Дефицит магния в соединительной ткани ведет к торможению синтеза структурных молекул (включая протеогликаны, гликозаминогликаны, коллагены и эластин). В результате снижения синтеза структурных молекул сами процессы восстановления также замедляются, и в дальнейшем это ведет к ослаблению механических свойств ткани. Отсюда понятны и клинические и морфологические проявления НДСТ, им сопутствуют изменения костного скелета (деформация грудной клетки, опорно-двигательного аппарата), мышечной ткани, развитие бронхолегочной патологии, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, нервной ткани, сердечно-сосудистой системы и кожи, как самого большого по площади органа, имеющего соединительную ткань. Для ранней диагностики дефицита магния используют исследование уровня магния в ротовой жидкости [15], так как проведенные ранее исследования [16] доказывают, что су-

щественное снижение уровня магния в ротовой жидкости на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных категорий пациентов. Важной особенностью анализа содержания магния в ротовой жидкости является его малая инвазивность и оперативность при различных патологических состояниях [7; 16]. Все вышеописанное и определило интерес нашего исследования. Цель исследования – выявить уровень магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

### Материалы и методы исследования

У всех пациенток, включенных в исследование и давших информированное согласие, были оценены предикторы НДСТ [11; 17; 18,] с анализом признаков соединительнотканной дисплазии кожи [19]. Восемь и более признаков НДСТ было диагностировано у 28 женщин, средний возраст  $25,4 \pm 1,4$  лет, которые составили основную группу, остальные пациентки, имеющие менее 8 признаков НДСТ или не имеющие их, составили группу контроля ( $n=12$ ), средний возраст  $24,9 \pm 0,8$  лет. Критерии включения: женский пол, возраст от 21 до 45 лет, индекс массы тела от 17 до 25, с кожей I – IV фототипа. Из исследования исключались: беременные, лактирующие, женщины с наступившей менопаузой для исключения влияния гормональных изменений на результаты исследования, пациентки с недавней коррекцией морщин и складок филлерами или ботулотоксином типа А (БТА). В группах проводили сбор анамнеза, физикальное обследование и выделение ведущих клинических синдромов, ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости, ФГС при наличии жалоб. Ротовую жидкость у всех пациенток собирали в количестве 4 мл после прополаскивания рта без использования раздражающих веществ. За 12 часов до сбора ротовой жидкости исключали прием пищи, алкоголя и лекарственных препаратов. Исследование ротовой жидкости проведено на биохимическом фотометрическом анализаторе АБхФк 02 БИ-АН. Использовался набор для определения магния «Magnesium liquicolor» HUMAN [15]. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ «Statistica 6,0» («Starsoft», версия 6, США) с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение показателей соответствовало нормальному, эти данные были представлены в виде средних величин и их сравнением с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$  [20].

### Результаты и их обсуждение

При физикальном исследовании костные и мышечно-суставные деформации встречались у 54 % пациенток в основной группе и лишь в 9 % в контрольной. Основные фенотипические проявления НДСТ представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Основные фенотипические проявления НДСТ в основной и контрольной группах (количество, %)

Признаки	Частота признаков, количество (%)	
	основная группа (n=28)	контрольная группа (n=12)
Пролапс митрального клапана I и II степени	9 (33,1)	0 (0)
Аномально расположенные хорды левого желудочка	5 (17,9)	0 (0)
Птозы органов брюшной полости	15 (53,6)	3 (25)
Перегиб желчного пузыря, S-образный желчный пузырь	20 (71,4)	2 (16,7)
Близорукость, астигматизм	23 (81,4)	4 (33,3)
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	6 (21,4)	1 (8,3)
Симптом запястья и большого пальца	14 (50)	1 (8,3)
Гипермобильность суставов	10 (35,7)	1 (8,3)
Синдром вегетативной дисфункции	24 (85,7)	4 (33,3)
Астенический синдром	27 (96,4)	5 (41,7)

Из табл. 1 видно, что у лиц основной группы преобладали астенический синдром и синдром вегетативной дисфункции, чаще диагностировались близорукость и астигматизм, в висцеральных проявлениях НДСТ лидировала патология желчного пузыря. Кожные проявления НДСТ и лицевые дисморфии преобладали в основной группе женщин, что наглядно представлено в табл. 2.

Таблица 2

**Частота признаков соединительнотканной дисплазии кожи у пациентов, %**

Признаки	Частота признаков у групп, %	
	основная (n=28)	контрольная (n=12)
Повышенная растяжимость кожи (более 3см)	81,8	24,0
Тонкая, просвечивающая кожа	22,7	9,9
Вялая, рыхлая текстура кожи	80,7	22,0
Легкоранимая кожа	58,7	41,3
Заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги»	36,7	0
Келоидные/гипертрофические рубцы	5,4	0
Стрии	единичные	2,2
	множественные	20,9
Мышечная гипотония и/или гипотрофия	10,4	3,7
Нарушение роста и скученность зубов	84,3	25,1

Из табл. 2 видно, что доминирующим признаком в основной группе были нарушение роста и скученность зубов. Повышенная растяжимость кожи (более 3 см) встречалась в 3,4 раза чаще, а вялая, рыхлая структура кожи в 3,6 раза чаще, чем в контрольной группе. У пациенток основной группы преобладали единичные и множественные стрии (несвязанные с беременностью) по сравнению с пациентками контрольной группы. Заживление в виде широких атрофических рубцов по типу «папиросной бумаги» и патологические рубцы встречались только у пациенток основной группы.

По уровню магния пациентки различались разительно. В основной группе уровень магния в ротовой жидкости был  $0,33 \pm 0,10$  ммоль/л, а в контрольной группе –  $0,59 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

В результате проведенного исследования можно отметить, что исследуемые основной группы чаще всего имели костные и мышечно-суставные деформации, патологию зубов и различные кожные проявления НДСТ. Известно, что НДСТ – распространенное состояние, которое имеет различные фенотипические и висцеральные проявления, а также это системная патология с прогрессирующим течением, основную роль в которой играет генетический дефект синтеза или катаболизма элементов внеклеточного матрикса [10; 11; 21]. В биохимическом аспекте высокая степень организованности и упорядоченности межклеточного матрикса выражается специфическими количественными соотношениями образующих его биополимеров. Известно, что дефицит магния приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул (включая протеогликаны, глюкозаминогликаны, коллагены и эластин). Поскольку синтез структурных молекул, столь необходимых для восстановления («ремонта») соединительной ткани, замедляется, то процессы восстановления также тормозятся, и это приводит к ухудшению механических характеристик ткани [14; 22; 21]. С другой стороны, возможно предположить, что низкая концентрация магния в ротовой жидкости является фактором риска дефицита других макро- и микроэлементов, таких как цинк, медь, калий, кремний и др., что еще больше усугубляет ситуацию. Известно также, что магний уравнивает поступление кальция и препятствует его выведению [23; 24]. Участие магния в синтезе и катаболизме соединительной ткани в случае дефицита иона приводит к созреванию неполноценного коллагена, утрачивающего свойства нормальных волокон [14; 21; 22; 25; 26].

**Заключение**

Установлено значимое изменение уровня магния в ротовой жидкости у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, что может усугублять течение и тяжесть этого заболевания.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния. М.: Медпрактика, 2006. 94 с.
2. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Биологическая роль макроэлементов – Mg, Ca, P (лекция 3) // Сибирский мед. журн. 2004. № 6. С.96-99.

3. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике // РФК. 2012. № 4 С. 545-553.
4. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders // Clin Biochem Rev. 2003. Vol. 24 (2). P. 47-66.
5. Шейбак М.П. Магний в клинической практике // Журн. ГрГМУ. 2003. Т. 4. № 4. С.25-27.
6. Есенова И.И. В центре внимания препараты магния // РФК. 2011. № 4. С. 487-491.
7. Громова О.А., Калачёва А.Г., Торшин И.Ю., Грустливая У.Е., Прозорова Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.Р., Суханова Т.Ю., Белинская А.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 1 // Архив внутренней медицины. 2014. № 2. С. 5-11.
8. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 2. С. 6-14.
9. Низовцева О.А. Комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний и дефицит магния // Трудный пациент. 2014. Т. 12, № 7. С. 37-41.
10. Кадурина Т.И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби, 2009. 714 с.
11. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Всероссийское научное общество терапевтов // Медицинский сестник Северного Кавказа. 2016. № 1. С. 2-76.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // РМЖ. 2008. Т. 16, № 4. С. 230-238.
13. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А., Прозорова Н.В., Суханова Т.Ю., Белинская А.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 2 // Архив внутренней медицины. 2014. № 3. С. 6-11.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Рудаков К.В. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия магния на дисплазии соединительной ткани // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009. Т. 2, № 1. С. 35-49.
15. Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. Основы биохимии тканей и органов полости рта: учеб. пособие. Ставрополь: ООО «Издательско-информационный центр "Фабула"», 2012. 104 с.
16. Тихонова О.В., Дрокина О.В., Моисеева Н.Е., Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани // Архив внутренней медицины. 2014. №1. С. 19-24.
17. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 22-28.
18. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Типог. БЛАНКОМ, 2007. 188 с.
19. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф., Бочкарев Ю.М. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-дерматолога и косметолога: учеб.-метод. пособ. для системы послевузовского профессионального образования врачей. Екатеринбург: УГМА, 2012. 48 с.
20. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
21. Чурилина А.В., Москалюк О.Н., Чалая Л.Ф., Якубенко Е.Д., Эрлихман К.М. Роль магния в формировании дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // Современная педиатрия. 2009. № 5(26). С. 44-48.
22. Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Дисплазия соединительной ткани. 2008. №1. С. 23-32.
23. Янковская Л.В. Риск развития и возможности коррекции ряда заболеваний при дефиците микроэлементов: акцент на магний и калий // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. №6 (18). С. 23-36.
24. Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана // Кардиология. 2011. Т. 51, № 6. С. 60-63.
25. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression // Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol. 1994. Vol. 47. P. 29-80.
26. Persicov A.V., Brodsky B. Unstable molecules form stable tissues // Proc. Natl. Acad. Sci. 2002. Vol. 99(3). P. 1101-1103.

Поступила в редакцию 07.07.17

*N.Yu. Kononova, E.G. Butolin, V.G. Ivanov, M.V. Maximova*

#### **EVALUATION OF MAGNESIUM LEVEL IN ORAL LIQUID OF WOMEN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

A study of magnesium level in oral fluid is performed for early diagnosis of a deficiency of a body in magnesium. According to the literature, it is known that a deficiency of magnesium leads to the development of genetic disorders of connective tissue, a heterogeneous group of diseases caused by mutations of genes of extracellular matrix proteins or genes of proteins involved in connective tissue morphogenesis. This adversely affects synthesis, maturation and disinte-

gration of valuable collagen and elastin fibers of connective tissue. The aim of this work was to evaluate magnesium level in oral liquid of women with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). The main group consisted of 28 women (median age  $25,4 \pm 1,4$ ) with 8 or more UCTD phenes; control group – of 12 women (median age  $24,9 \pm 0,8$ ) with less than 8 UCTD phenes. Anamnesis was collected, physical examination was performed and leading clinical syndromes of UCTD were defined with the use of electrocardiography, echocardiography, abdominal organs ultrasonography, esophagogastroduodenoscopy in the presence of complaints. Oral liquid was collected from all patients in the amount of 4 ml. Oral fluid was examined on a biochemical photometric analyzer АБхФк 02 БИАН. A magnesium test kit «Magnesium liquicolor» HUMAN was used. As a result of the study, a significant change in the magnesium level in the oral liquid of patients with UCTD was confirmed, which can aggravate the course and severity of this disease.

*Keywords:* magnesium level, oral liquid, undifferentiated connective tissue dysplasia.

#### REFERENCE

1. Gorodeckij V.V. and Talibov O.B. *Preparaty magnija v medicinskoj praktike. Malaja enciklopedija magnija* [Magnesium preparations in medical practice. Small encyclopedia of magnesium], M.: Medpraktika; 2006, 94 p. (in Russ.).
2. Kolesnichenko L.S., Kulinskij V.I. [The biological role of macroelements – Mg, Ca, P (Lecture 3)], in *Sibirskij med. Zhurn*, 2004, no. 6, pp. 96-99 (in Russ.).
3. Trisvetova E.L. [Magnesium in clinical practice], in *RFK*, 2012, no. 4, pp. 545-553 (in Russ.).
4. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders, in *Clin Biochem Rev*, 2003, vol. 24 (2), pp. 47-66.
5. Shejbak M. P. [Magnesium in Clinical Practice], in *Zhurn. GrGMU*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 25-27 (in Russ.).
6. Esenova I.I. [The focus of magnesium preparations], in *RFK*, 2011, no. 4, pp. 487-491 (in Russ.).
7. Gromova O.A., Kalachjova A.G., Torshin I.Ju., Grustlivaja U.E., Prozorova N.V., Egorova E.Ju., Grishina T.R., Suhanova T.Ju. and Belinskaja A.Ju. [On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 1], in *Arhiv' vnutrennej mediciny*, 2014, no. 2, pp. 5-11. (in Russ.).
8. Dadak K. [Magnesium deficiency in obstetrics and gynecology], in *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija*, 2013, no. 2, pp. 6-14 (in Russ.).
9. Nizovceva O.A. [Complex therapy of cardiovascular diseases and magnesium deficiency], in *Trudnyj pacient*, 2014, vol. 12, no. 7, pp. 37-41 (in Russ.).
10. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displazija soedinitel'noj tkani* [Dysplasia of connective tissue], SPb, Elbi, 2009, 714 p. (in Russ.).
11. [National recommendations of the Russian scientific medical society of therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with dysplasia of connective tissue. All-Russian Scientific Society of Physicians], in *Medicinskij Vestnik Severnogo Kavkaza*, 2016, no. 1, pp. 2-76 (in Russ.).
12. Torshin I.Ju. and Gromova O.A. [Dysplasia of connective tissue, cellular biology and molecular mechanisms of magnesium exposure], in *RMZh*, 2008, vol. 16, no. 4, pp. 230-238 (in Russ.).
13. Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Ju., Judina N.V., Egorova E.Ju., Grishina T.R. and Semenov V.A., Prozorova N.V., Suhanova T.Ju., Belinskaja A.Ju. [On the diagnosis of magnesium deficiency. Part 2], in *Arhiv' vnutrennej mediciny*, 2014, no. 3, pp. 6-11 (in Russ.).
14. Torshin I.Ju., Gromova O.A. and Rudakov K.V. [A systematic analysis of the molecular mechanisms of magnesium exposure to connective tissue dysplasia], in *Klinicheskaja farmakologija i farmakoeconomika*, 2009, vol. 2, no. 1, pp. 35-49 (in Russ.).
15. Karakov K.G., El'bek'jan K.S. and Markarova G.V. *Osnovy biohimii tkanej i organov polosti rta: Uchebnoe posob.* [Fundamentals of biochemistry of tissues and oral cavity: Training aid.], Stavropolj: OOO "Izdatel'sko-informacionnyj centr "Fabula", 2012, 104 p. (in Russ.).
16. Tihonova O.V., Drokina O.V., Moiseeva N.E., Nechaeva G.I. and Martynov A.I. [Evaluation of the informative value of methods for determining the magnesium content in the body by the example of patients with signs of connective tissue dysplasia], in *Arhiv' vnutrennej mediciny*, 2014, no. 1, pp. 19-24 (in Russ.).
17. Nechaeva G.I., Jakovlev V.M. and Konev V.P. [Connective tissue dysplasia: the main clinical syndromes, the diagnosis formulation, treatment], in *Lechaschij vrach*, 2008, no. 2, pp. 22-28 (in Russ.).
18. Nechaeva G.I. and Viktorova I.A. *Displazija soedinitel'noj tkani: terminologija, diagnostika, taktika vede-nija pacientov* [Dysplasia of connective tissue: terminology, diagnosis, tactics of patients], Omsk: Tipog. BLANKOM, 2007, 188 p. (in Russ.).
19. Ljahoveckij B.I., Glazkova L.K., Peretolchina T.F. and Bochkarev Ju.M. *Displazii soedinitel'noj tkani v praktike vracha-dermatologa i kosmetologa: Uchebno-metodicheskoe posob. dlja sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovanija vrachej* [Dysplasia of connective tissue in the practice of a dermatologist and cosmetologist: Educational and methodological assistance. For the system of post-graduate professional education of doctors], Ekaterinburg: UGMA, 2012, 48p. (in Russ.).

20. Rebrova O.Ju. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh program, STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package], M.: MediaSfera, 2002, 312 p. (in Russ.).
21. Churilina A.V., Moskaljuk O.N., Chalaja L.F., Jakubenko E.D. and Erlihman K.M. [The role of magnesium in the formation of connective tissue dysplasia (a review of the literature)], in *Sovremennaja pediatrija*, 2009, vol. 5, no. 26, pp. 44-48. (in Russ.).
22. Gromova O.A. [Molecular mechanisms of magnesium action on connective tissue dysplasia], in *Displazija soedinitel'noj tkani*, 2008, no. 1, pp. 23-32 (in Russ.).
23. Jankovskaja L.V. [The risk of development and the possibility of correction of a number of diseases with micronutrient deficiency: an emphasis on magnesium and potassium], in *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaja praktika i zdorov'e*, 2015, vol. 6, no. 18, pp. 23-36 (in Russ.).
24. Martynov A.I. and Akatova E.V. [Experience of fifteen-year use of magnesium preparations in patients with prolapse mitral valve], in *Kardiologija*, 2011, vol. 51, no. 6, pp. 60-63 (in Russ.).
25. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression, *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.*, 1994, vol. 47, pp. 29-80.
26. Persicov A.V. and Brodsky B. Unstable molecules form stable tissues, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2002, vol. 99(3), pp. 1101-1103.

Кононова Наталья Юрьевна,  
кандидат медицинских наук,  
генеральный директор-главный врач

АО санаторий «Металлург»  
420009, Россия, г. Ижевск, ул. Курортная, д.2  
E-mail: conon.nata@yandex.ru

Kononova N.Yu.,  
Candidate of Medical Sciences,  
General Director – Chief Physician, Dermatologist

JSC Sanatorium "Metallurg"  
Kurortnaya st., 2, Izhevsk, Russia, 426009  
E-mail: conon.nata@yandex.ru

Бутолин Евгений Германович,  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
клинической биохимии и лабораторной диагностики  
ФПК и ПП  
E-mail: butoline@mail.ru, kld.igma@mail.ru

Butolin E.G.,  
Doctor of Medical Sciences, Professor  
at Department of Clinical Biochemistry  
and Laboratory Diagnostics  
E-mail: butoline@mail.ru, kld.igma@mail.ru

Иванов Вадим Геннадьевич,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
клинической биохимии и лабораторной диагностики  
ФПК и ПП  
E-mail: kld.igma@mail.ru

Ivanov V.G.,  
Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor  
at Department of Clinical Biochemistry  
and Laboratory Diagnostics  
E-mail: kld.igma@mail.ru

Максимова Марина Владимировна,  
интерн кафедры клинической биохимии и лабораторной  
диагностики ФПК и ПП  
E-mail: kld.igma@mail.ru

Maximova M.V.,  
Intern of the Department of Clinical Biochemistry  
and Laboratory Diagnostics  
E-mail: kld.igma@mail.ru

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная  
медицинская академия» МЗ РФ  
426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281

Izhevsk State Academy of Medicine  
Kommunarov st., 281, Izhevsk, Russia, 426034