

И. Ю. Торшин, О. А. Громова

ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МИКРОНУТРИЕНТОВ В ПОДДЕРЖКЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Статья представляет современные данные, касающиеся физиологического функционирования соединительной ткани в организме человека в условиях баланса синтеза и деградации ее компонентов. Активность ферментативных систем, осуществляющих контроль этого баланса, невозможна на фоне низкой обеспеченности определенными микронутриентами. Магний, кальций, цинк, марганец, медь, железо, витамины С, В₂ и РР необходимы, прежде всего, как кофакторы ферментов биосинтеза/деградации компонентов соединительной ткани. Витамин D₃ является гормональным регулятором не только костной ткани, но и других разновидностей соединительной ткани.

Ключевые слова: соединительная ткань, недифференцированные дисплазии соединительной ткани, микронутриенты.

I. Yu. Torshin, O. A. Gromova

Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences

MOLECULAR MECHANISMS OF MICRONUTRIENTS ACTION IN SUPPORT OF CONNECTIVE TISSUE

The article presents modern data on the physiological functioning of connective tissue in the human body under conditions of a balance of synthesis and degradation of its components. The activity of enzymatic systems that control this balance is impossible against the background of low availability of certain micronutrients. Magnesium, calcium, zinc, manganese, copper, iron, vitamins C, B₂ and PP are necessary primarily, as cofactors of biosynthesis/degradation enzymes of connective tissue components. Vitamin D₃ is a hormonal regulator not only of bone tissue, but also of other types of connective tissue.

Key words: connective tissue, undifferentiated connective tissue dysplasia, micronutrients.

Введение

Составляя около 50 % массы тела человека, соединительная ткань (СТ) является одним из четырех основных типов ткани (в дополнение к эпителиальной, мышечной и нервной), обеспечивающей структурную поддержку для других тканей как своего рода «экзоскелет», при этом хрящ и кость являются основными разновидностями СТ, ареолярная СТ обеспечивает скрепление органов между собой, плотная СТ формирует связки и сухожилия.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ), связанная с аномалиями метаболизма СТ, приводит к нарушениям морфологии и функций органов и к разнообразным вариантам хронической патологии [1–2]. Клинико-морфологические проявления нДСТ весьма разнообразны и включают скелетные изменения, связанные с нарушением строения хряща, — арахнодактилию, деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, плоскостопие, патологию развития зубов, прикуса, кисты, патологию суставов (склонность к вывихам); изменения со стороны кожи — ее гиперэластичность, истончение, склонность к травматизации, расширение вен. Типичны также внешние признаки ее ускоренного старения (раннее формирование морщин, гравитационный птоз), бронхолегочные и реноваскулярные патологии, саркопения [3]. Разнообразны и нарушения

со стороны желудочно-кишечного тракта (например, недостаточность илеоцекального клапана [4]), сердечно-сосудистая патология (пролапс митрального клапана, венозная недостаточность, варикоз, патологии гемостаза [5]). С учетом представленности фенотипических маркеров нДСТ, ее распространение может быть сравнительно высокой среди населения (порядка 8–15 %) [6].

Молекулярные механизмы, вовлеченные в этиологию нДСТ, мало исследованы. В то же время, имеется существенный объем медицинской литературы по дисплазиям СТ. Например, в базе данных Pubmed запрос «connective tissue OR extracellular matrix» (внеклеточный матрикс — молекулярно-клеточная основа СТ) обнаруживает более полумиллиона статей (точнее, 564 202) в реферируемых академических журналах.

При этом более 60 000 публикаций в той или иной форме затрагивают вопросы взаимодействия, в т.ч. на молекулярном уровне, между обеспеченностью микронутриентами и состоянием СТ (табл. 1). В частности, по взаимосвязям структуры и функции СТ с различными витаминами найдено 12 504 публикации, из которых 7 376 рассматривают роль витамина D. Наибольшее число публикаций посвящено роли кальция, включая его участие в формировании костной ткани и в качестве кофактора ферментов

метаболизма СТ (табл. 2), а также с сигнальными функциями иона кальция (передача сигналов от рецепторов ростовых факторов СТ). Кальций и его синергисты важны для поддержки структуры соединительной и костной ткани [7]. Другими значимыми кофакторами ферментов метаболизма СТ выступают магний, цинк, железо, медь и марганец. В целом в метаболизм СТ вовлечены, по меньшей мере, 24 микронутриента (табл. 1).

Таблица 1. Число публикаций по взаимосвязям между состоянием соединительной ткани и обеспеченностью микронутриентами

Микронутриент	Число публикаций в базе данных Pubmed
Кальций	29540
Витамины	12504
Витамин D	7376
Хондроитина сульфат	5857
Цинк	3226
Витамин А	2824
Магний	2422
Железо	2362
Омега-3 ПНЖК	2153
Витамин С	1829
Медь	1544
Йод	1407
Глюкозамина сульфат	1204
Витамин РР	965
Витамин Е	881
Марганец	620
Хром	521
Селен	413
Витамин В ₉ (фолаты)	395
Витамин В ₁₂	166
Витамин В ₂	164
Молибден	157
Витамин В ₆	137
Витамин В ₁	124
Витамин В ₅	45

Примечание: строки таблицы ранжированы по убыванию числа публикаций.

Молекулярные механизмы вовлечения различных микронутриентов в метаболизм СТ существенно различаются. Витамины А и D являются гормональными факторами, действие которых осуществляется через соответствующие рецепторы (витамина D и ретиноидов), которые непосредственно воздействуют на экспрессию сотен генов в клеточном ядре [8]. Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, помимо того, что они являются материалами для синтеза гелевой основы СТ, также являются специфическими ингибиторами провоспалительного сигнального каскада NF-κB, реализующего эффекты

фактора некроза опухоли (ФНОα), ряда интерлейкинов и других провоспалительных цитокинов. Витамины группы В необходимы, в частности, для биосинтеза АТФ, что является важным фактором в процессах роста и репарации СТ.

Многие из перечисленных в таблице 1 микронутриентов либо являются кофакторами ферментов метаболизма СТ либо необходимы для синтеза соответствующих кофакторов. Запрос «connective tissue OR extracellular matrix and reviewed: yes and organism: «Homo sapiens (Human)» в базу данных Uniprot показал, что существует, по крайней мере, 906 белков протеома человека, так или иначе связанных с метаболизмом СТ. При этом для 111 из этих 906 необходимы микронутриентные кофакторы (табл. 2), при недостатке которых активность соответствующих белков будет резко снижаться, приводя к нарушениям метаболизма СТ и, как следствие, к формированию нДСТ. Среди этих кофакторов наиболее типичны упоминаемые ранее ионы цинка, кальция, магния, железа, меди, марганца и производные витаминов С, В₂, РР и В₆ (табл. 2).

Таблица 2. Число белков в протеоме человека, вовлеченных в метаболизм соединительной ткани, активность которых невозможна без микронутриентных кофакторов

Кофактор белков протеома человека	Число белков протеома человека
Цинк	61
Кальций	40
Магний	20
Марганец	10
Железо	5
Медь	5
Хинон	4
Аскорбат-анион (витамин С)	4
Флавинаденин динуклеотид (витамин В ₂)	3
Гем	2
Никотинамид аденин динуклеотид (витамин РР)	1
Пиридоксальфосфат (витамин В ₆)	1

Примечание: строки таблицы ранжированы по убыванию числа белков протеома человека.

Молекулярная структура соединительной ткани и механизмы формирования нДСТ. В то время как сам термин «соединительная ткань» относится преимущественно к сфере биомедицины, молекулярная структура СТ описывается молекулярно-биологическими терминами («внеклеточная матрица», «адгезия матрица-клетка», «протеогликань» и др.). Внеклеточная матрица (или «внеклеточный матрикс», ВКМ) определена как сложная сеть, сформированная структурными макромолекулами различных типов (протеогликань, коллагены, эластин).

ВКМ состоит из трех существенных компонентов: гелеобразной среды, волокон и клеток [9].

Наиважнейшим компонентом внеклеточной матрицы является гелеобразная среда, формируемая протеогликанами — чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов, присоединенных посредством ковалентных связей (рис. 1). Цепи протеогликанов прикрепляются к особому виду

глюкозаминогликана — полимеру гиалуроновой кислоты, называемому гиалуронатом. Нити гиалуроната скрепляют структуру геля в единое целое, и этот полисахаридный «гель» может противостоять сжатию и растяжению ВКМ и в то же время обеспечивает быструю диффузию питательных веществ, строительных материалов и гормонов между кровью и клетками СТ.

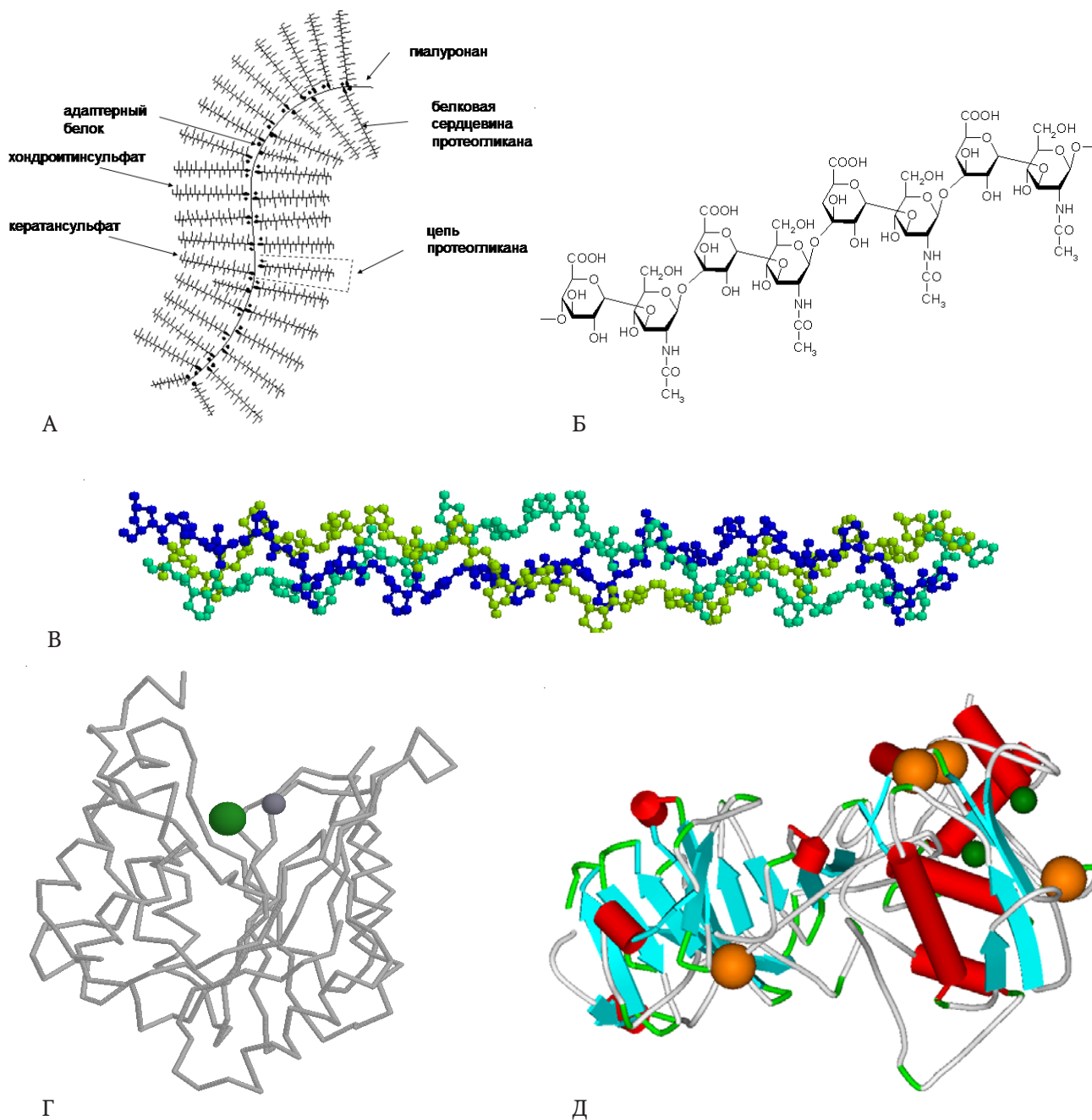


Рис. 1. Основные компоненты ВКМ и примеры ферментов метаболизма СТ с соответствующими микронутриентными кофакторами: А — общая структура протеогликанов гелеобразной среды СТ. Б — фрагмент цепи гиалуронана, молекулярной основы протеогликанов. В — тройная спираль коллагена, основного компонента коллагеновых волокон (PDB код 1cag). Г — структура профермента металлопротеиназы MMP1 человека (PDB код 1su3), преобразующей коллагеновые волокна ВКМ. Структура MMP1 включает N-концевой каталитический домен (справа) и С-концевой регулирующий домен (слева). С-концевой домен взаимодействует с TIMP-белками, ингибирующими MMP1. Четыре иона Ca^{2+} (большие сферы) и два иона Zn^{2+} (малые темные сферы) необходимы для катализа и стабилизации глобулы фермента. Д — структура гиалуронансинтазы-1 (PDB 1qgq) — центрального фермента биосинтеза цепи гиалуронана. Показаны ион магния (большая, более темная сфера) и ион марганца (меньшая сфера) размещенные в активном центре фермента

Механически структура геля ВКМ усилена посредством трех основных типов волокон: 1) коллагеновых волокон, состоящих, главным образом, из коллагена I и формирующих скелет СТ; 2) гибких волокон, состоящих, в основном, из эластина и фибриллин, которые придают СТ эластичность; 3) сетчатых (ретикулярных) волокон коллагена III, образующих перекрестные связи между всеми другими волокнами и удерживающих вместе все остальные компоненты ткани.

В синтезе коллагеновых волокон участвуют, в частности, ферменты биотрансформаций лизина — лизилоксидазы и лизингидроксилазы. Лизилоксидазы (гены LOX, LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4) осуществляют поперечную сшивку полипептидных цепей коллагена, таким образом, усиливая механическую прочность фибрилл. Коферментами лизилоксидаз являются ионы меди, кальция и магния. Дефицит активности LOX обнаруживался у пациентов с синдромом характерной дисплазии СТ — синдрома Элерса — Данло [10]. Лизилгидроксилазы (PLOD1, PLOD2 и PLOD3) — многофункциональные ферменты, необходимые для гликозилирования, упаковки в секреторные пузырьки и секреции тройных спиралей коллагенов. Кофакторами лизилоксидаз являются ионы железа, марганца и аскорбат-анион. В частности, цинга (которая, как известно, связана с глубоким дефицитом витамина С) может рассматриваться как разновидность дисплазии СТ, возникающей именно вследствие сниженной активности лизилгидроксилаз.

Все перечисленные макромолекулы, образующие структуру ВКМ, и ферменты их синтеза/деградации синтезируются клетками СТ. В большинстве СТ матричные макромолекулы синтезируются фибробластами, а в специализированных ее типах, таких как, например, хрящ и кость, хондробластами и остеобластами.

В целом, термин «дисплазия» обозначает абнормальный рост/развитие ткани или органа. Краткое описание молекулярной структуры ВКМ СТ позволяет утверждать, что дисплазия (т.е. абнормальный рост) может происходить вследствие: 1) абнормального синтеза или сборки коллагена; 2) синтеза абнормального коллагена; 3) чрезмерной деградации коллагена; 4) нарушений структуры коллагеновых волокон вследствие недостаточной поперечной сшивки; 5) аналогичных аномалий, связанных с эластиновыми волокнами; 6) разрушения ткани посредством аутоиммунных реакций и др.

Возможные роли магния в метаболизме соединительной ткани. Совместное рассмотрение молекулярной биологии ВКМ и физиологических механизмов гомеостаза магния позволило сформулировать специфические молекулярные механизмы, через которые может осуществляться взаимосвязь нДСТ и дефицита магния [11]: снижение синтеза белка (вследствие дестабилизации транспортных РНК), усиление деградации коллагеновых/эластиновых волокон, полисахаридных нитей гиалоуронана, усиление поперечных сшивок волокон (рис. 2). При этом нДСТ, ассоциированная с дефицитом магния, многократно повышает риск развития плацентарной недостаточности и задержки развития плода у беременных [12]. При достаточной концентрации Mg^{2+} секреция/активность металлопротеиназ снижается, что приводит к уменьшению деградации и ускорению белкового синтеза новых молекул коллагенов. Интересным частным случаем является взаимосвязь между аутоиммунными реакциями (антиген Bw35 системы лимфоцитарной гистосовместимости HLA-B) и дефицитом магния: аутоиммунные реакции ускоряют деструкцию СТ и выведение магния, а его недостаток способствует усилению воспаления при аутоиммунных реакциях.



Рис. 2. Механизмы воздействия дефицита магния на формирование нДСТ

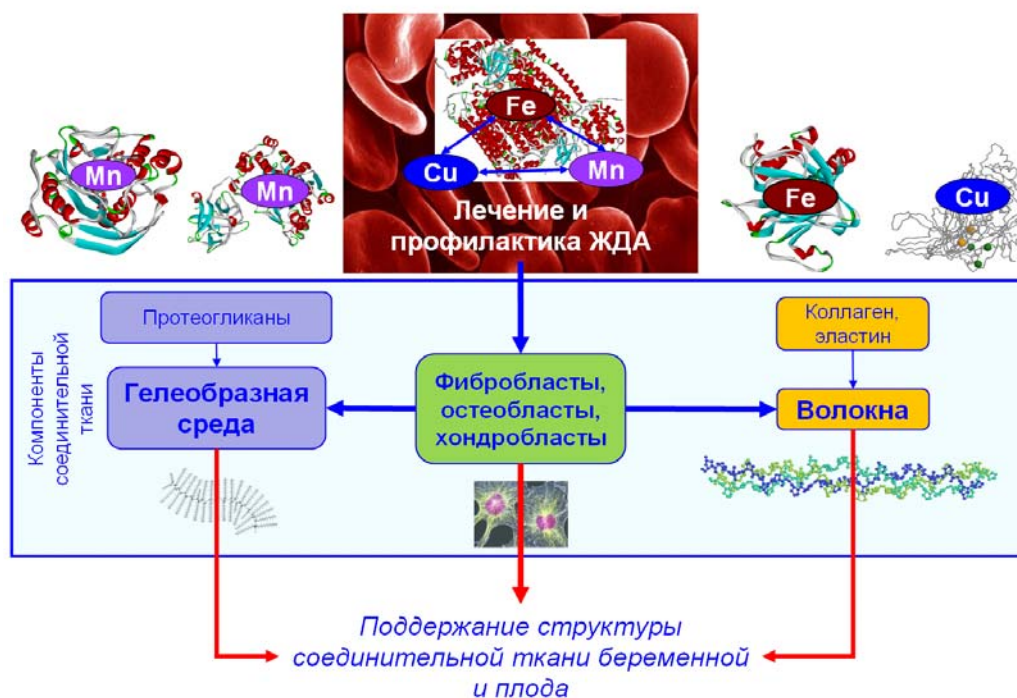


Рис. 3. Синергидные эффекты железа, меди и марганца в поддержании структуры соединительной ткани

Возможные роли железа, марганца и меди в метаболизме соединительной ткани. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на СТ показал, что эти три элемента оказывают синергидное воздействие на эффективную компенсацию железодефицитной анемии, что весьма важно для выживания фибробластов и других типов клеток, синтезирующих компоненты и поддерживающих структуру СТ. Специфические эффекты воздействия железа и меди на СТ включают синтез и сборку коллагена (образование поперечных швов коллагеновых полипептидов), а марганца — синтез глюкозаминогликанов, образующих гелеобразную основу СТ (рис. 3). Крупномасштабные клинические исследования подтвердили взаимосвязь между железодефицитной анемией и остеопенией/остеопорозом [13].

Клинико-гистологическое исследование течения беременности у женщин с нДСТ и железодефицитной анемией ($n = 47$, средний возраст 29 ± 6 лет) позволило выявить комплекс взаимосвязей между состоянием беременных и содержанием железа, меди и марганца в тканях плаценты. Наиболее высокие показатели железа, меди и марганца в плаценте, соответствующие верхним квартилям содержания этих микроэлементов (и, соответственно, наиболее полной обеспеченности беременной этими микроэлементами), были достоверно ассоциированы с меньшим числом осложнений беременности, родов и патологических изменений плаценты. В частности, у женщин этих групп не отмечались такие особенности состояния плаценты, как фибриноидный некроз ($p = 0,00005$), аномалии сосудов плаценты и пуповины ($p = 0,001$), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ($p = 0,04$), гиперплазия и гипоплазия плаценты ($p < 0,05$). При родоразрешении данной группы пациенток не возникло показаний к проведению операции кесарева сечения

($p < 0,041$). Состояние детей при рождении было удовлетворительным (оценка по шкале Апгар не менее 9 баллов, $p < 0,001$) [12, 14].

Возможная роль витамина D в метаболизме соединительной ткани. Практическим врачам хорошо известно, насколько важна обеспеченность организма кальцием и его синергистом витамином D3 для поддержания структуры костей. Менее известен тот факт, что витамин D3 необходим для поддержки структуры и других видов СТ (связки, дерма, опорные капсулы органов). Биоинформационный анализ молекулярных механизмов воздействия витамина D3 на структуру СТ [15] позволил впервые систематизировать общую картину взаимосвязей. В сочетании с фактором роста фибробластов 23 и белком «клото» витамин D3 участвует в регуляции уровня фосфата, кальция, процессов клеточного деления фибробластов. Стимулируя экспрессию гена, кодирующего трансформирующий фактор роста бета, витамин D3 принципиально необходим для клеточного деления и дифференцировки остеоцитов, хондроцитов, фибробластов, кератиноцитов. Стимуляции витамином D3 экспрессии интегринов важна для связывания коллагена на мембране клеток СТ, моторики эндотелиальных клеток и ангиогенеза.

Возможная роль хондроитина сульфата в метаболизме соединительной ткани.

Одним из перспективных подходов к формированию микронутриентного фона, противодействующего прогрессии нДСТ, является использование хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Препараты, содержащие ХС/ГС, обладают противовоспалительной активностью и стимулируют синтез протеогликанов. Их применение целесообразно в долговременной профилактике формирования осложнений нДСТ.

Систематический компьютерный анализ 922 публикаций по взаимосвязи нДСТ и ХС показал, что ХС является материалом для реконструкции СТ, но также повышает активность факторов роста и снижает воспалительную деструкцию СТ. Экзогенные ХС проявляют специфические фармакологические свойства: 1) прямое противовоспалительное действие (через рецепторы CD44, TLR4, ICAM1, инактивацию сигнальных путей JAK/STAT и NF-κB); 2) опосредованное противовоспалительное действие (регуляция миграции лейкоцитов через снижение активности провоспалительных хемокинов); 3) снижение секреции гистамина; 4) усиление активности факторов роста фибробластов [16].

Заключение

Важность СТ для целостности всех тканей нельзя переоценить — ведь ее основной функцией является структурная поддержка любой другой ткани организма. Будучи в значительной степени зависима от обеспеченности организма макро- и микронутриентами, структура СТ определяет функцию всех органов. Недифференцированная дисплазия СТ способствует развитию коморбидных патологий. Она представляет собой серьезную проблему в акушерстве и гинекологии, поскольку беременность является своего рода тестом на качество и механическую прочность СТ. Репаративные способности СТ принципиально важны для заживления ран и ожогов, реабилитации после оперативных вмешательств, пилингов, мезотерапии и др. Данные молекулярно-биологических, экспериментальных и клинических исследований указывают на важность использования препаратов органических магния, железа, меди, марганца в профилактике и терапии пациентов с патологией СТ.

Литература/References

1. Филипенко П. С., Малоокая Ю. С. Роль дисплазии соединительной в формировании пролапса митрального клапана. Клиническая медицина. 2006; 84 (12): 13–19.
2. Земцовский Э. В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург: Издательство «Ольга». 2007: 80.
3. Маколкин В. И., Подзолков В. И., Родионов А. В., Шеянов М. В., Самойленко В. В., Напалков Д. А. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии. Терапевтический архив. 2004; 76 (11): 77–80.
4. Клеменов А. В., Мартынов В. Л., Торгушина Н. С. Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Терапевтический архив. 2003; 75 (4): 44–46.
5. Калинкина О. М. Структура заболеваний и признаки дисплазии соединительной ткани при подозрении на ишемическую болезнь сердца. Кардиология. 1988; 28 (9): 52–57.
6. Головской Б. В., Усольцева Л. В., Ховаева Я. В., Иванова Н. В. Особенности клинического проявления дисплазии соединительной ткани у лиц трудоспособного возраста. 2002; 80 (12): 39–41.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры

соединительной и костной ткани. Лечащий врач. 2014; 5: 69.

8. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е издание, переработанное и дополненное (ред. Е. И. Гусев, И. Н. Захарова). Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2021: 736.
9. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell. W.W. : Norton & Company. 2007: 1392. doi: 10.1201/9780203833445.
10. Di Ferrante N., Leachman R.D., Angelini P., Donnelly P.V., Francis G., Almazan A. Lysyl oxidase deficiency in Ehlers-Danlos syndrome type V. Connect Tissue Res. 1975; 3 (1) : 49–53. doi: 10.3109/03008207509152341.
11. Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. Российский медицинский журнал. 2008; 16 (4): 230–238.
12. Керимкулова Н. В., Серов В. Н., Никифорова Н. В., Торшин И. Ю., Громова О. А., Перетятко Л. П., Кузнецов Р. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. Земский врач. 2013; 20 (3): 28–31.
13. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Серов В.Н., Никифорова Н.В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. Гинекология. 2012; 14 (6): 51–60.
14. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимиров И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский врач. 2013; 19 (2): 34–38.
15. Торшин И. Ю., Гилельс А. В., Керимкулова Н. В. Активные формы витамина D и структура соединительной ткани: биоинформационный анализ молекулярных механизмов. Эстетическая медицина. 2013; 3: 3.
16. Торшин И. Ю., Громова О. А., Нечаева Г. И., Рейер И. А., Загородний Н. В. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 154–162. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162.

Торшин Иван Юрьевич (контактное лицо) — к.ф.м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» Российской академии наук (ФИЦ ИУ РАН); 119333, Москва, улица Вавилова, 44, корп. 2; Тел. +7 (499) 135-62-60; e-mail: frccsc@frccsc.ru.

Поступила 19.05.2022.