

1) Бескоровайная Т.С. Комплексная диагностика гемофилии А у Российских больных/Т.С. Бескоровайная, Т.Б. Миловидова, О.А. Щагина, О.П. Рыжкова, А. В. Поляков// Генетика, 2019, том 55, № 8, с. 944–954.

2) Воробьев, П. А. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007-2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии / П.А. Воробьев, Л.С. Краснова, А.П. Воробьев, А.Б. Зыкова, Ю.А. Жулев, Н.И. Зозуля // Проблемы стандартизации в здравоохранении, 9-10, 2018. С.15-25.

3) Всемирная федерация гемофилии [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. Режим доступа: <http://www.wfh-russian.org>, свободный.

4) Давидов, М. И. Гемофилия — неизлечимое заболевание цесаревича Алексея Николаевича Романова / М. И. Давидов // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – Санкт-Петербург, 2014. – Т. 173. – №3 – С. 98-102.

5) Зозуля Н.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии/Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свиринов П.В.//Национальное гематологическое общество 2018. С.34.

6) Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 "О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации".

7) Mannucci, P. M. Hemophilia therapy: the future has begun / P. M. Mannucci // Haematologica. – 2020. –V. 105(3) – P. 545–553.

8) Rogaev, E.I. Genotype Analysis Identifies the Cause of the “Royal Disease” / E. I. Rogaev, A. P. Grigorenko, G. Faskhutdinova, E. L. W. Kittler, Y. K. Moliaka // Science. – 2009. – Vol. 326, Issue 5954. – PP. 817.

УДК 616-008.82.46

**Широкова Е.И., Долганова А.А., Изможерова Н.В., Шамбатов М.А.,  
Бахтин В.М.**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ МАГНИЯ И  
СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Shirokova E.I., Dolganova A.A., Izmozherova N.V., Shambatov M.A.,  
Bakhtin V.M.**

## **CORRELATION OF SERUM MAGNESIUM LEVELS AND THE STATE OF CONNECTIVE TISSUE**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology  
Ural State Medical University  
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: eugenias2000@mail.ru

### **Аннотация.**

В данном обзоре литературы освещены основные аспекты взаимосвязи сывороточного уровня магния и развития патологии соединительной ткани. Молекулярный дефицит магния ассоциирован с повышением активности особых ферментов – матриксных металлопротеиназ, осуществляющих деградацию компонентов внеклеточного матрикса, что является одним из ключевых этапов ремоделирования соединительной ткани. С недостатком магния связывают снижение эффективности специфических тканевых ингибиторов металлопротеиназ, проявляющееся усиленной деградацией коллагеновых и эластических волокон соединительной ткани, ведущей к потере ее физиологических свойств. Дефицит магния как важнейшего макроэлемента, необходимого для нормального развития и функционирования соединительной ткани, способствует развитию рассматриваемой группы патологий мультифакториальной природы.

**Annotation.** The article discusses the main issues of magnesium level impact on the development of connective tissue dysplasia. Molecular magnesium deficiency is generally associated with increased activity of specific enzymes called matrix metalloproteinases that are strongly involved in degradation of all extracellular matrix components and connective tissue remodeling. Magnesium deficiency also correlates with a decrease in the effectiveness of specific tissue inhibitors of metalloproteinases, which is reflected in the intense degradation of collagen and elastin fibers of connective tissue leading to the loss of its physiological properties. The deficiency of magnesium as an essential macronutrient indispensable for normal functioning of connective tissue contributes to the development of the group of multifactorial disorders under consideration.

**Ключевые слова:** недифференцированная соединительнотканная дисплазия, дефицит магния, гипомагниемия.

**Key words:** undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium deficiency, hypomagnesemia.

### **Введение**

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – это гетерогенная группа состояний мультифакторной этиологии, не укладывающихся в современную классификацию дифференцированных соединительнотканых дисплазий, но имеющих фенотипические и клинические

симптомы дисплазии соединительной ткани [1, 2]. Клинико-морфологические проявления разнородны и обусловлены типом соединительной ткани, выраженностью ее поражения и возможными осложнениями, формирующимися в процессе онтогенеза. Широкая распространенность соединительной ткани в организме обуславливает полисиндромность данного состояния: костно-скелетные, суставные, мышечные, кожные изменения, кардиоваскулярная патология, офтальмологическая патология, патология нервной системы и широкий спектр прочих висцеральных нарушений [1, 2-4].

Встречаемость НДСТ варьирует по результатам различных исследований от 20 до 80%. При учете шести и более симптомов возрастает их клиническая значимость и закономерно снижается частота встречаемости [1].

Основа НДСТ – нарушения в соединительнотканном межклеточном матриксе, включающем матриксные белки, гликозаминогликаны, волокна эластина, коллагена и фибрина, которые приводят к изменению структурных и функциональных характеристик ткани. Этиопатогенетическими факторами НДСТ являются генетические перестройки, нарушения в обмене белков, ферментов, макро- и микроэлементов.

В качестве вероятного фактора патогенеза развития дисплазии соединительной ткани рассматривают дефицит ионов магния [3]. В последние десятилетия возрос интерес к роли этого макроэлемента в организме человека, в частности, к его участию в синтезе компонентов матрикса соединительной ткани.

Актуальность работы определяется недостаточным освещением в научной литературе проблемы взаимосвязи недифференцированной дисплазии соединительной ткани со сниженным количеством магния в организме.

**Цель исследования** – обзор научной литературы, посвященной недифференцированной соединительнотканной дисплазии, роли дефицита магния в ее этиопатогенезе и участии магния в нормальном развитии соединительной ткани.

#### **Магний и клеточные элементы соединительной ткани**

Магний – один из наиболее значимых элементов, участвующих в реализации клеточных процессов. В частности, магний способствует миграции клеток, их адгезии на различных макромолекулярных субстратах с помощью интегринов, а также транскрипции ДНК, синтезу белка [4].

Некоторые исследователи предполагают, что выраженность клинической симптоматики у пациентов с НДСТ зависит от уровня ионов магния в организме. В условиях устойчивого дефицита катионов магния фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген. В первую очередь недостаток  $Mg^{2+}$  сказывается на активности  $Mg^{2+}$ -зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена. Это предопределяет хаотичность расположения коллагеновых волокон, что является основным морфологическим признаком НДСТ [3].

Кроме того, ионы  $Mg^{2+}$  принимают участие в стабилизации третичной структуры РНК и ДНК, связывая отрицательно заряженные фосфатные группы  $[-PO_4^-]$  в полинуклеотидных цепях [4]. В частности, значимую роль катион магния играет в процессах, стабилизирующих конформацию тРНК, псевдокнота, третичную структуру РНК, присутствующей в мРНК, рРНК, РНК-трансфер-мессенджере, каталитической самосплайсирующейся РНК и других молекулах [4, 5].

Исследования, идентифицирующие молекулярные медиаторы пролиферации  $Mg^{2+}$ -зависимых клеток, лежат в основе концепции модели мембранного магниевых митоза (МММ). Модель МММ предполагает, что после связывания фактора роста  $Mg^{2+}$  попадает в клетку или высвобождается из фосфолипидов в клеточных мембранах. Повышенные уровни цитозольного  $Mg^{2+}$  способствуют рибосомной активности и синтезу белка, что в конечном итоге приводит к репликации ДНК и митозу [5].

Мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) является ключевым компонентом модели МММ, поскольку она является главным регулятором прогрессирования и пролиферации клеточного цикла. Факторы роста, связывающиеся с ее рецепторами, приводят к фосфорилированию фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которое активирует комплекс mTOR. Активация mTOR зависит от содержания магниевых комплекса аденозинтрифосфата (АТФ), и уровень АТФ был предложен в качестве основного регулятора активности mTOR. Однако его содержание не изменяется при стимуляции фактором роста, но изменяется уровень  $Mg^{2+}$ . Поэтому модель МММ предлагает  $Mg^{2+}$  в качестве основного регулятора динамики mTOR и пролиферации клеток [5].

### **Магний и внеклеточный матрикс соединительной ткани**

Нормальный метаболизм соединительной ткани невозможен без магния. Этот макроэлемент воздействует на структурные элементы внеклеточного матрикса, такие как фибриллярные компоненты (коллагеновые, эластические волокна) и нефибриллярные составляющие (протеогликаны, структурные гликопротеины). Равновесие между синтезом и деградацией перечисленных структурных элементов межклеточного вещества является определяющим условием в сохранении целостности ткани.

Внеклеточная деградация матрикса крайне значима для ремоделирования соединительной ткани. Она осуществляется при обязательном участии в процессе особых ферментов – металлопротеиназ (ММП) [6]. Их активность находится в обратной зависимости от уровня магния в организме.

Матриксные металлопротеиназы относятся к группе металлоферментов, характеризующихся наличием цинк-протеазного домена и включающих коллагеназы-1, -2 и -3 (ММП-1, -8, -13 соответственно), которые расщепляют фибриллярный коллаген типов I, II и III; желатиназы (ММП-2 и -9), повреждающие коллаген базальных мембран и фибронектин; стромелизины (ММП-3, -10 и -11), влияющие на отдельные структуры внеклеточного матрикса,

в т. ч. протеогликаны, ламинин, фибронектин и аморфные коллагены; семейство мембраносвязанных металлопротеиназ ADAM [7].

MMP вырабатываются фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, синовиальными клетками и частью эпителиальных клеток. Стимуляция секреции MMP осуществляется посредством факторов роста (PDGF, FGF), цитокинов (интерлейкин 1 – IL-1, фактор некроза опухоли альфа – TNF- $\alpha$ ), фагоцитоза в макрофагах, а замедляется с помощью фактора роста опухоли бета (TGF- $\beta$ ) и стероидов [7].

Двухцепочечная РНК-зависимая протеинкиназа (PKR) представлена постоянно экспрессируемой серинтреонинкиназой. После того, как PKR стимулируется димеризацией и аутофосфорилированием, происходит фосфорилирование  $\alpha$ -субъединицы эукариотического фактора инициации трансляции 2 (eIF2 $\alpha$ ). PKR при этом координирует обусловленную TNF- $\alpha$  деградацию протеогликанов. Как доказано некоторыми исследованиями, PKR предопределяет TNF- $\alpha$ -индуцированную активацию MMP-2 и -9 [6].

TNF- $\alpha$ , в свою очередь, активирует деградацию внеклеточного матрикса, стимулируя экспрессию фибробластами MMP-1 и стромелизина-1 (MMP-3). Вместе с тем, TNF- $\alpha$  тормозит экспрессию гена коллагена I типа фибробластами и подавляет экспрессию генов эластина и декорина на транскрипционном уровне. Клеточные эффекты TNF- $\alpha$  опосредуются двумя мембранными рецепторами: TNF-RI (TNF-R55) и TNF-RII (TNF-R75), оба из которых экспрессируются фибробластическими клетками [8].

В частности, действие TNF- $\alpha$  на экспрессию MMP-1, MMP-3 и коллагена I типа в дермальных фибробластах прежде всего предопределяется TNF-R55. Соединение TNF- $\alpha$  с TNF-R55 стимулирует нейтральную сфингомиелиназу, связанную с клеточной мембраной фосфолипазу, которая гидролизует структурный фосфолипид сфингомиелина клеточной мембраны до фосфохолина и церамида, липидного вторичного мессенджера [8]. Церамид усиливает экспрессию мРНК для MMP-1 и MMP-3. Помимо этого, начало церамидного пути в кератиноцитах человека вызывает сверхэкспрессию MMP-9 [6].

В ряде исследований было установлено, что при тяжелом дефиците магния специфические тканевые ингибиторы металлопротеиназ неэффективны. Сообщалось о единой локализации интегринов, функционирующих как трансмембранные рецепторы, и металлопротеиназ, в связи с чем можно сделать предположение о влиянии на функциональную активность металлопротеиназ зависимых от двухвалентных катионов конформационных изменений интегринов. Было отмечено, что адгезия кератиноцитов и фибробластов к коллагену I типа и к гликопротеинам-ламелинам базальной мембраны усиливалась магнием и снижалась катионами кальция [9].

#### **Выводы:**

1. Магний принимает участие в реализации фундаментальных клеточных функций, таких как адгезия, миграция и синтез белка;

2. Роль магния в нормальном развитии соединительной ткани заключается в стабилизации фибробластов, синтезирующих белки матрикса соединительной ткани, и обеспечении их нормального функционирования и пролиферации;

3. Исследована ключевая роль магния в синтезе матриксных металлопротеиназ, отвечающих за ремоделирование соединительной ткани и разрушение аномальных матриксных волокон.

**Список литературы:**

1. Бен Салха М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н.Б. Репина // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – Т.24. – №4. – С. 164-172.

2. Творогова Т.М. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дизэлементоза у детей и подростков / Т.М. Творогова, А.С. Воробьева // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т.20. – №24. – С. 1215-1221.

3. Тихонова О.В. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани / О.В. Тихонова, О.В. Дрокина, Н.Е. Моисеева и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – Т.1. – №15. – С. 19-24.

4. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16. – №4. – Р. 230-238.

5. De Baaij J.H. Magnesium in man: implications for health and disease / J.H. De Baaij, J.G. Hoenderop, R.J. Bindels // Physiological Reviews. – 2015. – V.95. – №1. – Р. 1-46.

6. Gilbert S.J. Does protein kinase R mediate TNF-alpha- and ceramide-induced increases in expression and activation of matrix metalloproteinases in articular cartilage by a novel mechanism? / S.J. Gilbert, V.C. Duance, D.J. Mason // Arthritis Research&Therapy. – 2004. – V.6. – №1. – Р. 46-55.

7. Kumar V. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease / V. Kumar, A. Abbas, N. Fausto, et al. – Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier Inc., 2009. – 1456 p.

8. Reunanen N. Enhancement of fibroblast collagenase (matrix metalloproteinase-1) gene expression by ceramide is mediated by extracellular signal-regulated and stress-activated protein kinase pathways / N. Reunanen, J. Westermarck, L. Hakkinen, et al. // The Journal of biological chemistry. – 1998. – V.273. – №9. – Р. 5137–5145.

9. Pagès N. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9) / N. Pagès, B. Gogly, G. Godeau, et al. // Magnesium Research. – 2003. – V.16. – №1. – Р. 43-48.