

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ДИСБАЛАНСА МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ЦЕЛЛЮЛИТЕ

PATHOGENETIC ROLE OF TRACE ELEMENTS IMBALANCE IN CELLULITE

*М.Г. Скальная **

*M.G. Skalnaya **

АНО «Центр биотической медицины», Москва
ANO Centre for Biotic Medicine, Moscow, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: целлюлит, минеральный обмен, микроэлементы, цинк, медь, марганец.

KEYWORDS: cellulite, mineral metabolism, trace elements, zinc, copper, manganese.

РЕЗЮМЕ. В обзорной статье приведено краткое изложение накопленных сведений о роли нарушений элементного обмена в возникновении и развитии целлюлита. Описаны подходы к лечению целлюлита путем коррекции элементного обмена.

ABSTRACT. The review article shortly summarizes accumulated information about the role of elemental exchange violations in the origin and development of cellulite. The approaches to the treatment of cellulite by correcting element exchange are described.

ВВЕДЕНИЕ

подавляющее число женщин после периода полового созревания сталкивается с такой проблемой, как целлюлит. Распространенность этого состояния по данным литературы достигает 80–90%. Однако до настоящего времени специалисты не достигли консенсуса по вопросам возникновения, патогенеза и методам коррекции целлюлита (Pereira de Godoy, Guerreiro de Godoy, 2011). Считается, что целлюлит – это в большей степени эстетическое нарушение архитектоники подкожно-жирового слоя, чем выраженный патологический процесс. Разнообразие патогенетических механизмов развития целлюлита без выделения ведущего нарушения приводит к расхождениям в выборе тера-

певтического воздействия, в том числе наружной терапии. Поэтому ни один из известных методов лечения не является полностью эффективным (Rawlings, 2006).

Анализ литературных данных позволяет выделить несколько ведущих механизмов возникновения целлюлита у женщин, среди которых дисбаланс микроэлементов и его влияние на функционирование женской эндокринной системы.

В развитии целлюлита предполагается ведущая роль женских половых гормонов, которые оказывают влияние на тонус лимфатических и венозных сосудов, с последовательным развитием локальной отечности, лимфостаза, воспалительного процесса и накоплением высокоактивных биологических веществ в интерстициальной ткани. В пользу этого подхода свидетельствует то, что такое состояние встречается исключительно у женщин. Женские половые гормоны стимулируют своеобразное, свойственное только женщинам распределение жировой ткани (ягодицы, бедра, живот). При этом проявления целлюлита совпадают с этими зонами жировых накоплений. По нашим наблюдениям группу риска в основном формируют женщины с нарушением соотношения между эстрогенами и прогестероном, которое протекает на фоне как относительного, так и абсолютного дефицита прогестерона. Особенно этот процесс становится заметным после беременности. Хорошо известно, что прогестерон относится к гормонам, сохраняющим беременность, тогда как после родов уровень этого гормона резко падает. Определенный вклад в соз-

* Адрес для переписки:
Скальная Маргарита Геннадиевна
E-mail: skalnaya@yandex.ru

дании гормонального дисбаланса вносит и локальная трансформация андрогенов в эстрогены. Фермент ароматаза относится к семейству цитохрома P-450 и участвует в периферической конверсии 17 β -эстрадиола и эстрона из тестостерона и андростендиона. В предыдущих наших работах было показано нарушение этого механизма в патогенезе развития андрогенной алопеции у женщин (Skalnaya, Tkachev, 2011).

Известно, что гиперэстрогения (относительный или абсолютный избыток эстрогенов), развивающаяся в результате нарушения продукции гормонов яичниками (гонадная) и/или их внегонадной выработки за счет дисбаланса конвертирующих ферментов, повышает активность провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF- α и др. Активация аутовоспалительного процесса сопровождается дополнительными местными нарушениями микроциркуляции, отеком интестиниции и, как результат, развитием фиброза подкожной клетчатки. Кроме того, высокий уровень продукции цитокинов приводит к активации реакции перекисного окисления, накоплению продуктов ROS (reactive oxygen species), истощению антиоксидантной защиты организма.

Роль микроэлементов как активаторов многих биохимических реакций в организме трудно переоценить. Сложная система гомеостаза макро- и микроэлементов в организме поддерживается как адекватным уровнем их поступления, так и экскрецией, что определяется текущими потребностями организма, уровнем метаболической активности, состоянием регуляторных систем (ЦНС, эндокринная система, иммунитет и др.), генетической предрасположенностью.

Участие микроэлементов в обмене жиров, белков, витаминов и гормонов достаточно подробно описано в научной литературе (Авцын и др., 1991; Оберлис и др., 2008). Механизм действия химических элементов на эндокринную систему включает в себя как прямое воздействие на выработку гормона, так и опосредованно через регулирующие механизмы (гипоталамо-гипофизарный), а также влияет на клеточный метаболизм через рецепторные механизмы действия гормонов. Можно предположить, что влияние микроэлементов на развитие целлюлита происходит в основном через влияние на выработку и обмен гормонов.

ЦИНК

Цинк принимает активное участие в активации большого количества металлоферментов (более 300), которые участвуют в широком спектре метаболических процессов. Так, коллагеназа и щелочная фосфатаза, цинксодержащие ферменты, участвуют в синтезе и ремоделировании коллагена. Ряд ферментов, активность которых зависит от присутствия цинка, относятся к факторам транскрипции и экспрессии ДНК (креатинкиназа мРНК-, ДНК-полимераза и тимидинкиназа). Ак-

тивность последнего фермента определяет скорость синтеза ДНК и репликации клеток. Приблизительно 1% генов человека содержит цинк-фингерные белки, основной функцией которых является контроль транскрипции генов. Кроме того, цинк-фингерные белки содержатся в активных центрах многих гормональных рецепторов, таких как рецепторы к андрогенам, эстрогенам, прогестерону и кортизолу (Оберлис и др., 2008). Участие цинка в нарушениях углеводно-жирового обмена широко изучено. В этом обмене принимают участие фосфоглюкомутаза, альдолаза и многие другие. Как в экспериментальных, так и в клинических работах показано, что цинк оказывает влияние на содержание лептина, инсулина, а его уровень коррелирует со степенью ожирения (Skalnaya et al., 2008).

Цинк обладает антиоксидантными свойствами и оказывает противовоспалительное действие. Так, цинк регулирует продукцию TNF- α , IL-1 β и IL-8. Известно, что назначение цинксодержащих препаратов и у детей, и у взрослых сопровождается снижением уровня оксидативного стресса и выработки провоспалительных цитокинов. Показано, что избыточная выработка цитокинов под действием различных воспалительных агентов сопровождается снижением уровня цинка в биосредах организма. В этих условиях быстрее всех истощаются внутриклеточные запасы цинка (Prasad, 2008; Yalçın et al., 2011).

Таким образом, комплекс биохимических нарушений при развитии дефицита цинка в организме способствует формированию метаболического синдрома, локальному отложению жира, нарушению выработки инсулина и лептина. Цинк-фингерные белки регулируют рецепторные механизмы действия гормонов, включая женские половые гормоны. Кроме того, дефицит этого элемента сопровождается снижением иммунной защиты организма, увеличением частоты инфекционных заболеваний, накоплением цитокинов. В конечном счете описанные выше нарушения в обмене веществ в определенной степени предрасполагают к развитию целлюлита.

МЕДЬ

Известно не менее двух десятков ферментов, содержащих медь в своем активном центре или использующих ее в качестве катализатора биохимических реакций (Оберлис и др., 2008). Все эти специфические ферменты чувствительны к истощению запасов меди в организме. Так, в образовании поперечных связей между цепями протоколлагена и тропоэластина принимает участие лизилоксидаза. Образующийся коллаген и эластин формируют упругость и эластичность внеклеточного матрикса, органического компонента кости, сосудистой стенки, кожи и др. Как следствие, снижение активности лизилоксидазы сопровождается изменением тургора и эластичности кожи, сосудов и др. Известно,

что апоптоз (программированная клеточная гибель) инициируется выходом цитохрома С в цитоплазму клетки. Изменение скорости транспорта цитохрома С влияет на наступление апоптоза. В результате задержки апоптоза повышается вероятность накопления мутаций в геноме и увеличивается вероятность перерождения клеток. В этом процессе принимает участие медьсодержащий фермент – цитохром-С-оксидаза. Основная роль Cu,Zn-супероксиддисмутазы (Cu,Zn-СОД, СОД-1) заключается в иммунной защите организма, в том числе антиоксидантной системы. При накоплении супероксид-иона в организме атом меди в этом ферменте то восстанавливается, то окисляется (Cu^{2+} и Cu^+), действуя по принципу «пинг-понга».

При увеличении содержания эстрогенов (заместительная гормональная терапия, беременность) отмечается нарастание уровня церулоплазмينا и меди в сыворотке крови. Гиперэстрогения может развиваться и на фоне дефицита выработки прогестерона, а также за счет интрадермальной конверсии из андрогенов. В последнем случае она носит локальный характер. В клинических исследованиях было показано, что длительный прием меди (8 мг Cu/день в течение 6 мес.) приводит к увеличению уровня меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, изменению соотношения эстрогены/прогестерон и повышению уровня ГСПГ (глобулина, связывающего половые гормоны) (Ayala et al., 2008). Аналогично этому, введение эстрадиола также сопровождается изменением содержания меди во всем организме. Показано, что эстрадиол приводит к нарастанию внутриклеточного содержания меди, регулируя активность транспортеров меди внутрь клетки (CTR1, DMT1) (Arredondo et al., 2010). Кроме этого, в присутствии эстрогенов повышается выработка эндотелиального оксида азота (NO) путем стимуляции NO-синтетазы. Ранее NO относили к медиаторам, способствующим расслаблению эндотелия, в том числе сосудов. В последнее время накопившиеся сведения об эффектах NO позволяют отнести его к одним из ключевых медиаторов, регулирующих нейроэндокринные, нейроиммунные взаимоотношения. Так, IL-1, IL-2, IL-6 и TNF- α оказывают влияние на выработку АКТП-рилизинг и ЛГ-рилизинг гормонов через активацию выработки NO (Rettori et al., 2009).

В условиях избыточного накопления эстрогенов и активации воспалительного процесса создаются благоприятные условия для локального накопления меди. При этом увеличение внутриклеточного содержания меди может не сопровождаться изменениями содержания меди и ее основного белка-носителя церулоплазмينا в крови. Известно, что поступление меди в высоких дозах стимулирует выработку TNF- α и смещает редокс-потенциал в сторону преобладания прооксидантов (Bar-Or et al., 2003).

Итак, как избыток, так и дефицит меди сопровождается серьезными метаболическими сдвигами в организме. Под влиянием воспалительного

процесса содержание меди резко возрастает, приводит к сдвигу редокс-потенциала. Между содержанием меди и уровнем эстрогенов существует прямая корреляционная связь. Под влиянием воспаления усиливается выработка коллагена и эластина, что сопровождается утолщением межклеточного матрикса, нарушением микроциркуляции, а также развитием отека интестинциального пространства. При этом дефицит меди также наблюдаются нарушение выработки эстрогенов, развитие ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Все эти нарушения обмена веществ могут повлиять на возникновение целлюлита.

МАРГАНЕЦ

Число марганецсодержащих металлоферментов крайне ограничено (Оберлис и др., 2008). Один из них аргиназа – фермент, гидролизующий L-аргинин до L-орнитина и мочевины, особенно востребованная в период максимального роста, тяжелого стресса и повреждения. Орнитин является предшественником пролина – аминокислоты, необходимой для синтеза коллагена и полиаминов, ключевых компонентов клеточного роста и дифференцировки. Известно, что аргиназа модулирует и иммунный ответ. Марганец активирует сульфотрансферазу и гликозилтрансферу, ферменты необходимые для синтеза глюкозаминогликанов (хондроитин сульфата) и коллагеновых мостиков. Марганец принимает участие в обмене глюкозы (глюконеогенез) и холестерина путем активации такого фермента, как пируваткарбоксилаза и др.

К группе антиоксидантных ферментов относится Mn-супероксиддисмутазы (Mn-СОД, СОД-2). Вместе с другими антиоксидантными ферментами она защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов.

Назначение прогестерона (заместительная гормональная терапия) сопровождается изменением содержания марганца в организме. Показано, что назначение медроксипрогестерон ацетата приводит к усилению активности Mn-СОД, увеличению содержания инсулинподобного фактора роста (IGF-1), а также протеина-1, связывающего инсулинподобный фактор роста (IGFBP-1) (Sugino et al., 2002). Максимальный уровень этого фермента наблюдается в позднюю секреторную фазу и раннюю фолликулярную фазу. Время выработки Mn-СОД совпадает с выбросом цитокинов (Sugino et al., 2000). Выработка СОД-2 и выброс макрофагами значительного числа провоспалительных агентов совпадает с моментом формирования желтого тела. Напротив, на фоне высокого содержания прогестерона уровень СОД-1 (Cu-Zn-СОД) снижается, а ее увеличение наблюдается в фолликулярную фазу (Wassmann et al., 2005). В экспериментальных работах показано, что активация TNF- α приводит к увеличению выработки

СОД-2, однако активированная таким образом Mn-зависимая СОД не поддается коррекции введением прогестерона (Tamura et al., 2011). Марганец влияет не только на выработку прогестерона в яичниках, но и действует опосредованно, повышая уровень лютеотропного гормона (ЛГ) в гипофизе (Rettori et al., 2009).

Дефицит марганца сопровождается развитием инсулиновой резистентности, нарушением соотношения эстрогены/прогестерон, ослаблением контроля гипоталамо-гипофизарной системы. Развитие местного воспалительного процесса повышает потребности организма в марганце.

ХРОМ И ДРУГИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

Хром и ванадий в основном оказывают влияние на углеводно-жировой обмен (Оберлис и др., 2008). Хром входит в состав инсулинстабилизирующего фактора, который необходим для взаимодействия инсулина с инсулинчувствительными рецепторами клеток (жировая ткань, мышцы). При этом ванадий участвует в выработке гипоталамического нейропептида Y, который влияет на аппетит, а также повышает выработку лептина жировыми клетками.

Селен влияет на синтез кератина и состояние кожи, участвует в антиоксидантной системе защиты организма, обмене фосфолипидов клеточных мембран, жирных кислот, принимает участие в углеводно-жировом обмене (Голубкина и др., 2002). Исходя из этого, дефицит селена также может играть существенную роль в патогенезе развития целлюлита.

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ЦЕЛЛЮЛИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

Разнообразные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития целлюлита, не способствуют выработке единых подходов в вопросах лечения. С одной стороны, широкое распространение получили аппаратные методы лимфодренажа, улучшающие микроциркуляцию и снижающие отечность тканей. С другой стороны, используется большое число кремов для лечения целлюлита, которые улучшают микроциркуляцию, влияют на синтез коллагена, обладают противовоспалительными свойствами, снижают липогенез и повышают термогенез. К сожалению, наружная терапия дает временный эффект, так как оказывает влияние в основном на последствия этого процесса. Основные патогенетические механизмы связаны с нарушением внутреннего метаболизма, в том числе гормонального статуса, что нуждается в длительном лечении. При этом методам диагностики причин возникновения целлюлита, таким как гормональный статус, количественное определение продуктов перекисного окисления и другим отводится второстепенная роль.

Исходя из приведенных данных о возможной роли микроэлементов в патогенезе целлюлита, можно предположить перспективность использования микроэлементов в комплексном лечении этого состояния. Однако назначение микроэлементов для лечения целлюлита требует строго индивидуального подхода. Для оценки баланса макро- и микроэлементов в организме используются количественные методы их определения в разных биосредах. Кроме того, оценка баланса химических элементов в организме требует, по возможности, определения активности так называемых металлоферментов. Перспективным для диагностики нарушений минерального обмена является применение мультиэлементного анализа волос, крови и других биосубстратов, позволяющих определять дисбаланс химических элементов в организме.

Среди методов лечения нарушений обмена химических элементов можно выделить следующие. Использование поливитаминных и полиэлементных препаратов находит применение в лечении разных заболеваний. Однако недостаточные для достижения терапевтического эффекта дозировки, нахождение макро- и микроэлементов в плохо усваиваемых соединениях и отсутствие учета их синергистического и антагонистического влияния друг на друга снижают эффективность витаминно-минеральных комплексов. Трудности применения могут возникать и в результате избыточного накопления микронутриентов, уровень которых в организме до начала лечения был нормальным. Поэтому проведение точной количественной оценки содержания химических элементов в организме человека позволяет сузить фармацевтическую нагрузку, отдавая предпочтение в лечении только тем элементам, уровень которых был низким или субоптимальным. Исходя из полученного анализа содержания макро- и микроэлементов в биообразцах, производят коррекцию монопрепаратами, содержащими один химический элемент в достаточно высокой дозе (на уровне суточной потребности) в биологически усвояемой форме с последующим контролем изменений.

Кроме этого, при наличии избыточной массы тела рекомендуется гипокалорийная диетотерапия, направленная на снижение веса, в ходе которой могут возникать дисбалансы тех или иных микронутриентов. При выборе пищевых продуктов следует отдавать предпочтение тем, которые богаты химическими элементами, находящимися в дефиците.

Широкое распространение в эстетической медицине получил метод интердермального введения различных биологически активных веществ. Введение химических элементов с использованием мезотерапии также может изменять их баланс, усиливать активность провоспалительных цитокинов на местном уровне. Показано, что у пациентов с дефицитом меди и цинка возможно использование трансдермального введения этих элемен-

тов методом электрофореза с помощью прибора Galvanic Spa. В проведенных исследованиях было показано, что их сочетанное введение снижает уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-2, NO, TNF- α) в кератиноцитах (Kaur et al., 2011).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основной задачей лечения целлюлита является использование средств наружной и внутренней терапии с учетом патогенетических механизмов его возникновения. Наш многолетний опыт свидетельствует о необходимости более широкого использования методов лабораторной диагностики, включая анализ на содержание химических элементов в различных средах организма. При применении корректирующих средств, как внутренних, так и наружных, а также аппаратных методик необходимо контролировать изменения в гормональном фоне, уровне метаболитов перекисного окисления и рутинных лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови и т.д.), исходя из выявленных или предполагаемых отклонений в обмене веществ.

Проведение коррекции макро- и микроэлементов направлено на компенсацию выявленных дефицитов, активацию обменных процессов, улучшению работы иммунной и эндокринной систем. В конечном счете включение в комплекс терапевтических мероприятий макро- и микроэлементов может существенно повысить эффективность лечения целлюлита. Общим для выделенных нами элементов является то, что они тесно связаны в обмене друг с другом, оказывают влияние на углеводно-жировой обмен, синтез соединительной ткани, иммунные реакции, антиоксидантную систему защиты организма, участвуют в регуляции гормонального статуса.

ЛИТЕРАТУРА

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.

Голубкина Н.А., Скальный А.В., Соколов Я.А., Щелкунов Л.Ф. Селен в экологии и медицине. М.: КМК, 2002. 134 с.

Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. 544 с.

Arredondo M, Núñez H, López G, Pizarro F, Ayala M, Araya M. Influence of estrogens on copper indicators: in vivo and in vitro studies // Biol Trace Elem Res. 2010, 134(3):252–264.

Ayala M, Pizarro F, Méndez M.A. Copper and liver function indicators vary depending on the female hormonal cycle and serum hormone binding globulin (SHBG) con-

centration in healthy women // Biol Trace Elem Res. 2008, 121(1):9–15.

Bar-Or D., Thomas G.W., Yukl R.L., Rael L.T., Shimonkevitz R.P., Curtis C.G., Winkler J.V. Copper stimulates the synthesis and release of interleukin-8 in human endothelial cells: a possible early role in systemic inflammatory responses // Shock. 2003, 20(2):154–158.

Kaur S., Lyte P., Garay M., Liebel F., Sun Y., Liu J.C., Southall M.D. Galvanic zinc-copper microparticles produce electrical stimulation that reduces the inflammatory and immune responses in skin // Arch Dermatol Res. 2011, 303(8):551–562.

Pereira de Godoy J.M., Guerreiro de Godoy M. de F. Treatment of cellulite based on the hypothesis of a novel physiopathology // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011, 4:55–59.

Prasad A.S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells // Mol Med. 2008, 14(5–6):353–357.

Rawlings A.V. Cellulite and its treatment // Int J Cosmet Sci. 2006, 28(3):175–190.

Rettori V., Fernandez-Solari J., Mohn C. Nitric oxide at the crossroad of immunoneuroendocrine interactions // Ann NY Acad Sci. 2009, 1153:35–47.

Skalnaya M.G., Demidov V.A., Skalny A.V. Using of hair multielement analysis for evaluation of macro- and trace element provision in women with obesity and type 2 diabetes // Abstr. Int. Conf. «Effects of iodine deficiency and trace elements on human health», June 5–6, 2008, New Delhi. P. 17.

Skalnaya M.G., Tkachev V.P. Trace elements content and hormonal profiles in women with androgenetic alopecia // J Trace Elem Med Biol. 2011, 25S1:50–53.

Sugino N., Karube-Harada A., Kashida S. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells // Mol Hum Reprod. 2002, 8(1):68–74.

Sugino N., Takiguchi S., Kashida S. Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy // Mol Hum Reprod., 2000, 6(1):19–25.

Tamura I., Taketani T., Lee L., Kizuka F., Taniguchi K., Maekawa R., Asada H., Tamura H., Sugino N. Differential effects of progesterone on COX-2 and Mn-SOD expressions are associated with histone acetylation status of the promoter region in human endometrial stromal cells // J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96(7):1073–1082.

Wassmann K., Wassmann S., Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function // Circ Res. 2005, 97(10):1046–1054.

Yalçın S.S., Engür-Karasmav D., Alehan D., Yurdakök K., Ozkutlu S., Coşkun T. Zinc supplementation and TNF- α levels in vaccinated cardiac patients // J Trace Elem Med Biol. 2011, 25(2):85–90.