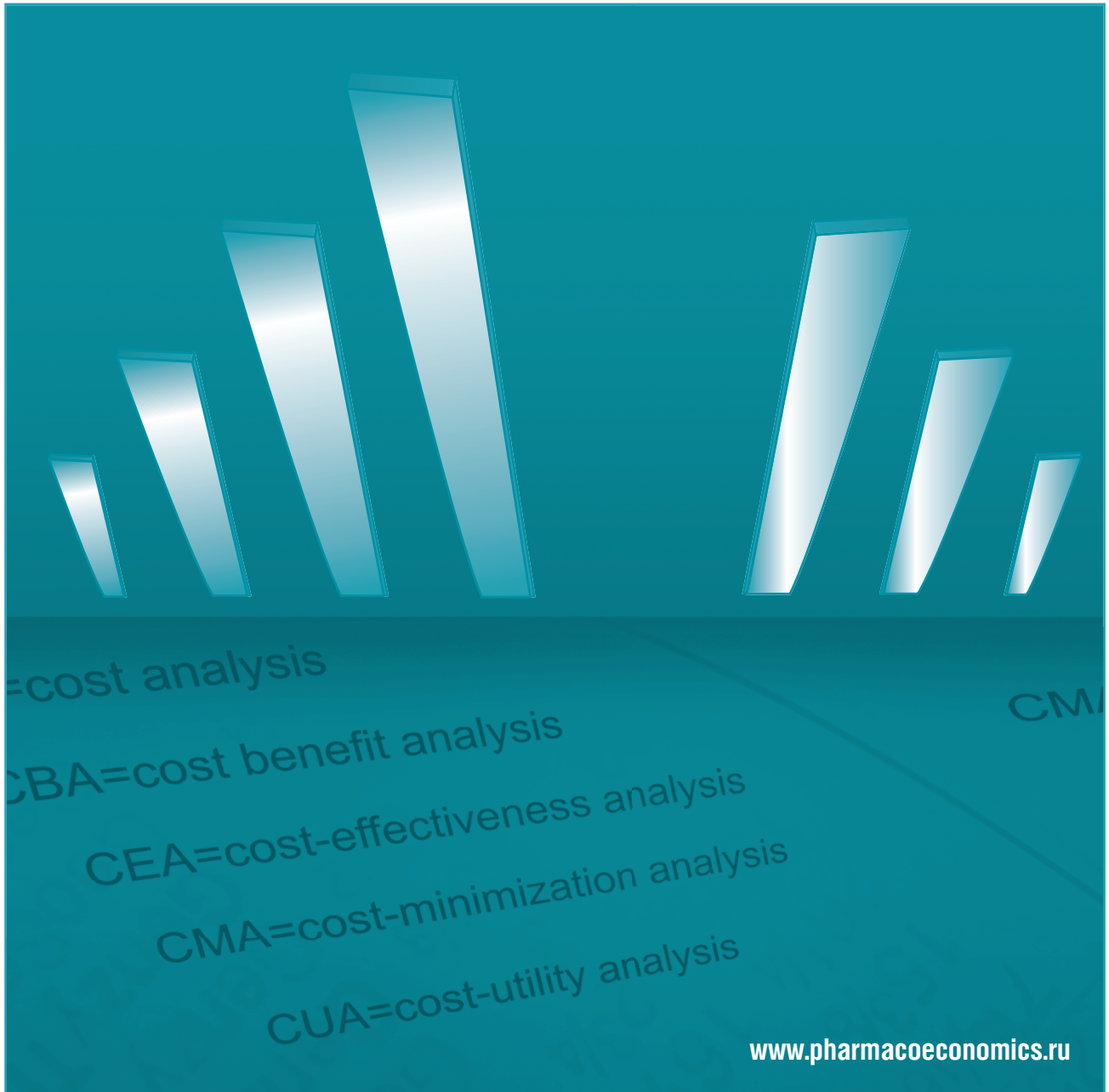


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2026 Vol. 19 No. 1

№1

Том 19

2026



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2026.361>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Системно-биологический анализ синергизма магний- и пиридоксин-зависимых белков в контексте поддержки жизнедеятельности нервной системы

И.Ю. Торшин¹, О.А. Громова¹, М.А. Рогозин², А.Н. Громов¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Магний- и пиридоксин-зависимые белки протеома человека недостаточно исследованы на системно-биологическом уровне с точки зрения их синергидного воздействия на нервную систему беременных, пациентов разных возрастных групп при применении лекарственной формы комбинации органической соли магния и пиридоксина – оригинального препарата Магне В6®.

Цель: установить механизмы воздействия магний- и пиридоксин-зависимых белков на нейрофизиологию человека и синергизма компонентов оригинального препарата, содержащего фиксированную комбинацию лактата магния и пиридоксина, на уровне протеома человека.

Материал и методы. Алгоритмы аннотации геномов/протеомов и анализа разнородных признаков описаний, разработанные в рамках топологической теории распознавания, были применены для получения наиболее полного списка магний- и пиридоксин-зависимых белков. Последующие анализы проведены с учетом следующих данных: ключевые слова аннотаций, распределение белков в тканях, другие кофакторы белков, реактомные роли белков, функциональные категории, взаимодействия белков с различными фармацевтическими препаратами (включая другие микронутриенты и нутрицевтики), а также заболевания, ассоциированные с нарушениями активности магний-зависимых белков.

Результаты. Выявлены все возможные магний-зависимые (n=1020) и пиридоксин-зависимые (n=99) белки и отобраны белки, участвующие в функционировании нервной системы. Среди различных тканей именно головной мозг характеризуется наибольшим разнообразием магний-зависимых белков (n=244). Синергизм между магнием и пиридоксином проявляется на многих уровнях: взаимодействия с другими кофакторами, функциональные категории белков, взаимодействия с различными фармацевтическими препаратами и ассоциации с заболеваниями. Многие пиридоксин-зависимые белки взаимодействуют с теми же кофакторами, что и магний-зависимые. Пиридоксин-зависимые белки относились в основном к тем же наиболее часто встречающимся функциональным категориям, что и магний-зависимые, что указывает на очевидный синергизм магния и пиридоксина в поддержании фундаментальных физиологических процессов. В реализации нейропротекторных, нейротрофических и других нейротропных эффектов иона магния участвуют по крайней мере 172 магний-зависимых белка протеома человека и 20 пиридоксин-зависимых белков. И магний, и пиридоксин-зависимые белки важны для поддержания гомеостаза нейротрансмиттеров, нейропластичности и выживания нейронов. С функцией/активностью магний-зависимых белков ассоциированы 143 лекарственных препарата (в т.ч. ряд микронутриентов и/или нутрицевтиков), включая анестетики, анксиолитики, снотворные и седативные средства, препараты против деменции, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, антиаритмические средства и другие кардиопрепараты, антидепрессанты, антипсихотики, антибиотики и т.д. Взаимодействие магний-зависимых белков с указанными группами препаратов разнонаправленно. Анализ заболеваний, связанных с нарушениями функции магний-зависимых белков протеома человека, указал по крайней мере на 80 различных заболеваний, ассоциированных с дефицитом магния (судорожные состояния, нарушения неврологического развития плода, миелинизации нервов, ухудшение зрения, слуха, адаптивного поведения, когнитивные нарушения и интеллектуальный дефицит). Большинство патологий, ассоциированных с дисфункцией магний-зависимых белков, ассоциированы с дисфункцией пиридоксин-зависимых белков. Накоплена обширная база клинических исследований применения препарата Магне В6® в неврологии и невропедиатрии.

Заключение. Комбинирование фармацевтических форм органических солей магния (цитрата, лактата или пиридоксина) с витамином В6 в линейке лекарственных препаратов Магне В6® (Магне В6® Форте, Магне В6® (таблетки), Магне В6® (питье-

вой раствор)) обеспечивает синергидный нейропротекторный и нормотимический эффект. Данные доказательной медицины подтверждают фармакологическую эффективность именно для оригинального лекарственного препарата Магне В6® в клинических исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

магний, витамин В6, биоинформатика, фармакоинформатика, протеомное исследование, нейрофизиологические функции микронутриентов, Магне В6

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Рогозин М.А., Громов А.Н. Системно-биологический анализ синергизма магний- и пиридоксин-зависимых белков в контексте поддержки жизнедеятельности нервной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2026; 19 (1): 133–156. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.361>.

Synergism of magnesium- and pyridoxine-dependent proteins in nervous system support: systems biological analysis

I.Yu. Torshin¹, O.A. Gromova¹, M.A. Rogozin², A.N. Gromov¹

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 bldg 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Ivanovo State Medical University (8 Sheremetevsky Ave., Ivanovo 153012, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. For magnesium–pyridoxine therapy (original drug Magne B6®), the systems-level proteomic synergy of magnesium and pyridoxine-dependent proteins remains to be not sufficiently characterized in the nervous systems of pregnant women and diverse age groups.

Objective: To establish the mechanisms of action of magnesium-dependent proteins on human neurophysiology and to characterize the proteomic synergy of original product components (a fixed combination of magnesium lactate and pyridoxine).

Material and methods. In order to compile the most comprehensive list of magnesium- and pyridoxine-dependent proteins, the study applied algorithms for genome/proteome annotation and heterogeneous feature analysis, developed within the topological recognition theory. Subsequent analyses were conducted using data such as annotation keywords, protein tissue distribution, other protein cofactors, roles in the reactom, functional categories, protein interactions with various pharmaceuticals (including other micronutrients and nutraceuticals), and diseases associated with impaired magnesium-dependent protein activity.

Results. The study identified a comprehensive set of magnesium- (n=1020) and pyridoxine-dependent (n=99) proteins, with a specific focus on those involved in nervous system function. Among various tissues, the brain exhibits the greatest diversity of magnesium-dependent (n=244) proteins. The synergy between magnesium and pyridoxine is manifested across many levels: cofactor interactions, protein functional categories, interactions with various pharmaceuticals, and associations with diseases. Notably, many pyridoxine-dependent proteins interact with the same cofactors as magnesium-dependent proteins. Pyridoxine-dependent proteins generally fall into the same most common functional categories as magnesium-dependent ones, indicating a clear synergism between magnesium and pyridoxine in supporting fundamental physiological processes. At least 172 magnesium-dependent proteins and 20 pyridoxine-dependent proteins in the human proteome are involved in the neuroprotective, neurotrophic, and other neurotropic effects of magnesium. These proteins play an important role in maintaining neurotransmitter homeostasis, neuroplasticity, and neuronal survival. Furthermore, a total of 143 drugs (including a number of micronutrients and/or nutraceuticals) are associated with the function/activity of magnesium-dependent proteins; these encompass anesthetics, anxiolytics, hypnotics and sedatives, antimentia drugs, calcium channel blockers, cardiac glycosides, antiarrhythmic agents and other cardiac drugs, antidepressants, antipsychotics, antibiotics, etc. The interaction of magnesium-dependent proteins with these groups of drugs is multidirectional. Analysis of diseases associated with dysfunction of magnesium-dependent proteins in the human proteome revealed at least 80 different diseases associated with magnesium deficiency (seizures; impaired fetal neurological development; myelination of nerves; impaired vision, hearing, and adaptive behavior; cognitive disorders; intellectual deficit). The majority of these pathologies linked to the dysfunction of magnesium-dependent proteins are also associated with the dysfunction of pyridoxine-dependent proteins. An extensive clinical evidence base has been established for the use of Magne B6® in neurology and neuropediatrics.

Conclusion. The combination of organic magnesium salts (citrate, lactate, or pyroglutamate) with vitamin B6 in the Magne B6® product line (Magne B6® Forte, Magne B6® tablets, and Magne B6® oral solution) provides synergistic neuroprotective and mood-stabilizing effects. Evidence-based data confirm the pharmacological efficacy of the original drug Magne B6®.

KEYWORDS

magnesium, vitamin B6, bioinformatics, pharmacoinformatics, proteomic research, neurophysiological functions of micronutrients, Magne B6

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Rogozin M.A., Gromov A.N. Synergism of magnesium- and pyridoxine-dependent proteins in nervous system support: systems biological analysis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2026; 19 (1): 133–156 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.361>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Магний и пиридоксин являются ключевыми кофакторами для множества белков протеома человека, в т.ч. отвечающих за электролитный обмен, ритм сердца, регуляцию сосудистого тонуса, нейротрансмиттерный баланс, нейропластичность и выживание нейронов
- ▶ Синергистом нейропротекторных, противосудорожных, токолитических эффектов магния является пиридоксин
- ▶ Клинические исследования оригинального препарата Магне В6® продемонстрировали его нейропротекторные и нормотимические эффекты в неврологии и нейропедиатрии, особенно при состояниях, связанных с дефицитом магния

Что нового дает статья?

- ▶ В процессе работы с базами данных протеома (NCBI Protein, UniProt, Human Proteome Map) впервые сформирован актуальный список магний- (n=1020) и пиридоксин-зависимых (n=99) белков человека с выделением категорий функциональной активности организма. Подробно рассмотрено подмножество критически важных белков для функционирования нервной системы
- ▶ Показано, что 172 магний-зависимых и 20 пиридоксин-зависимых белков опосредуют нейропротекторные эффекты магния, обеспечивая молекулярно-фармакологическое обоснование его клинического применения в неврологии на фоне недостаточной обеспеченности магнием человека с водой и пищей, при повышенных потребностях в магнии (физические и психоэмоциональные перегрузки, прием диуретиков, кофеина, алкоголя, пересоленной пищи)
- ▶ Системно-биологический анализ взаимодействий этих белков с 143 лекарственными препаратами и ассоциированными заболеваниями раскрывает новые уровни синергизма магния и пиридоксина и их фармакологических взаимодействий

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Подробное картирование магний- и пиридоксин-зависимых белков нервной системы указывает на необходимость внедрения в широкую врачебную практику определения уровня магния по опросникам диет, анализу концентрации магния в биосубстратах. Это позволит точнее отбирать пациентов с соответствующими диагнозами, а также обосновывать критическую необходимость назначения Магне В6® при неврологических и психоэмоциональных нарушениях
- ▶ Идентификация 143 препаратов, влияющих на магний-зависимые белки, задает основу для учета лекарственных взаимодействий и оптимизации схем терапии, включая комбинирование Магне В6® с психо- и нейротропными средствами
- ▶ Связь дисфункции магний-зависимых белков с по крайней мере 80 заболеваниями позволяет интегрировать терапию препаратом Магне В6® в стратегии профилактики и реабилитации при широком спектре неврологических и когнитивных расстройств

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Magnesium and pyridoxine are key cofactors for numerous proteins in the human proteome, including those responsible for electrolyte metabolism, cardiac rhythm, vascular tone regulation, neurotransmitter balance, neuroplasticity, and neuronal survival
- ▶ Pyridoxine acts as a synergist for magnesium, enhancing its neuroprotective, anticonvulsant, and tocolytic effects
- ▶ Clinical studies of the original Magne B6® confirmed its neuroprotective and mood-stabilizing effects in neurology and neuropediatrics, particularly in magnesium-deficient states

What are the new findings?

- ▶ Using proteome databases (NCBI Protein, UniProt, and Human Proteome Map), we compiled for the first time an up-to-date list of magnesium- (n=1020) and pyridoxine-dependent (n=99) human proteins. These were categorized by their functional activity with a detailed analysis of the protein subset critical to nervous system function
- ▶ The analysis identified 172 magnesium and 20 pyridoxine-dependent proteins that mediate the neuroprotective effects of magnesium, providing a molecular-pharmacological rationale for its clinical use in neurology. This is particularly relevant given widespread inadequate magnesium intake (from water and diet) and increased physiological demands due to stress, physical exertion, intake of diuretics, or lifestyle factors such as caffeine, alcohol, and high-sodium diets
- ▶ A systems biology analysis of the interactome between these proteins, 143 drugs, and associated diseases reveals novel insights into magnesium–pyridoxine synergism and their pharmacological interactions

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Detailed mapping of magnesium- and pyridoxine-dependent proteins in the nervous system indicates the need to integrate magnesium status assessments (via dietary questionnaires and biosubstrate analysis) into routine clinical practice. This will facilitate more accurate patient stratification and provide a robust rationale for prescribing Magne B6® therapy in neurological and psychoemotional disorders
- ▶ The identification of 143 drugs affecting magnesium-dependent proteins provides a basis for considering drug interactions and optimizing regimens, specifically for combining Magne B6® with psycho- and neurotropic agents
- ▶ The association between magnesium-dependent protein dysfunction and at least 80 diseases supports the integration of Magne B6® supplementation into prevention and rehabilitation strategies for a broad range of neurological and cognitive disorders

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Магний является одним из четырех важнейших катионных электролитов организма, необходимых для поддержания фундаментального четырехстороннего баланса между потоками ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} внутри и снаружи клеток. Ионы магния необходимы для стабилизации структуры двойной спирали ДНК и пространственных структур РНК. Кроме того, взаимодействия Mg^{2+} с молекулой аденозинтрифосфата (АТФ) и белками протеома отвечают за широкий круг биологических

ролей магния и принципиально важны для жизнедеятельности клеток всех типов, в т.ч. нейронов. Хорошо известным синергистом магния является пиридоксин (витамин В6).

В базах данных протеома (NCBI Protein, UniProt, Human Proteome Map и др.) представлено более 20 тыс. белков человека [1]. При этом точное количество белков протеома человека, активность которых в той или иной форме зависит от ионов магния и/или от пиридоксина, неизвестно. Такая зависимость может выражаться в прямом специфическом взаимодействии с функциональными участками определенных белков или во

влиянии на экспрессию данного белка (через взаимодействия с другими белками).

Выявление магний- и пиридоксин-зависимых белков важно для установления воздействия этих эссенциальных микронутриентов на нервно-психическое функционирование человека и комплексных механизмов неврологического синергизма между магнием и пиридоксин [2]. Молекулярные механизмы фармакологического действия, а также фармакодинамические характеристики препаратов линии Магне В6® (Sanofi, Франция) основаны на магний- и пиридоксин-зависимых белках протеома человека, особенно тех, в которые магний и пиридоксаль-5-фосфат входят как коферменты.

Цель – установить механизмы воздействия магний- и пиридоксин-зависимых белков на нейрофизиологию человека и синергизма компонентов оригинального препарата, содержащего фиксированную комбинацию лактата магния и пиридоксина, на уровне протеома человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Этапы исследования / Study stages

Исследование включало четыре основных этапа:

- реализация конструкций топологического подхода в виде оригинальных алгоритмов распознавания и классификации магний- и пиридоксин-зависимых белков протеома человека;
- применение алгоритмов для выявления магний- и пиридоксин-зависимых белков;
- отбор белков, которые участвуют в функционировании нервной системы;
- установление механизмов нейрофизиологического синергизма между магнием и пиридоксин на уровне протеома человека.

Методы аннотации генома/протеома // Genome/proteome annotation methods

Использован разработанный ранее математический формализм для анализа разрешимости, локальности и регулярности задачи аннотации [3]. На основе понятий элементарных аминокислотных мотивов, позиционной независимости мотивов, эвристической оценки информативности и разрешимости на множествах элементарных мотивов [4] разработаны алгоритмы для вычисления наборов наиболее информативных аминокислотных мотивов, которые используются для аннотации функций белков [5], в т.ч. для выявления магний- и пиридоксин-связывающих белков.

Системно-биологический анализ / Systems biology analysis

Полученные списки магний- и пиридоксин-зависимых белков анализировались с применением метода функционального связывания [6]. Этот метод, включающий анализ различных данных (о моногенных заболеваниях, кофакторах белков, клеточных ролях белков, симптоматике и критериях диагностики заболеваний и т.д.), позволяет систематически рассмотреть все возможные биологические роли магния и пиридоксина.

Источники информации о белках / Sources of information on proteins

В настоящем исследовании приняты во внимание следующие массивы информации, найденные для магний- и пиридоксин-зависимых белков в различных базах данных по протеому человека:

- ключевые слова в аннотациях [7];
- распределение в тканях [7];
- наличие других белковых кофакторов (помимо магния и пиридоксина) [7];
- реактомные роли белков (по базе данных Reactome) [8];
- функциональные категории белков по международной номенклатуре Gene Ontology (GO) [9];
- взаимодействия с различными лекарственными средствами [7];
- заболевания, ассоциированные с нарушениями активности белков [7];
- уровни экспрессии генов [10].

Для оценки вклада именно иона магния в соответствующие физиологические процессы проводили сравнения с контрольной выборкой белков протеома, которые не являются магний-связывающими. Аналогичный анализ выполнен и для пиридоксин-зависимых белков. Отметим, что отсутствие статистической значимости по сравнению с контрольной выборкой белков не означает, что ион не влияет на соответствующий нормофизиологический процесс. Статистическая значимость отличий в числах белков просто подчеркивает исключительную важность иона магния (и/или пиридоксина) для реализации данного физиологического процесса.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для статистической обработки материала использовали прикладную программу Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и электронные таблицы Microsoft Excel (Microsoft, США). Применяли методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверку статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков (в качестве признаков рассматривались наличие/отсутствие у белка той или иной функции по номенклатуре GO) проводили с помощью критерия χ^2 , критерия Вилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Оценивали статистическую значимость отличий и другие показатели (отношение шансов, 95% доверительный интервал (ДИ) и др). Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ и со значениями нижней границы 95% ДИ более 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

В результате проведенных исследований выявлены все возможные магний-зависимые ($n=1020$) и пиридоксин-зависимые ($n=99$) белки и отобраны белки, участвующие в функционировании нервной системы.

Ключевые слова в аннотациях / Keywords in annotations

Анализ наиболее частых ключевых слов в аннотациях магний-зависимых белков протеома человека показал, что подавляющее число этих белков связано с поддержанием структуры и функции РНК ($n=740$), включая тонкорегулируемые процессы альтернативного сплайсинга матричной РНК ($n=693$), являющегося подготовительной стадией к биосинтезу белка, а также связывание нуклеотидтрифосфатов АТФ ($n=428$) и гуанидинтрифосфатов (ГТФ) ($n=153$).

Существенная часть магний-зависимых белков вовлечена в различные процессы посттрансляционной модификации бел-

ков протеома, в т.ч. в ацетилирование белков (n=285), пренилирование белков (n=70) и фосфорилирование/дефосфорилирование белков: протеинкиназа (n=193), треонин-протеинкиназа (n=179), тирозин-протеинкиназа (n=24), протеинфосфатаза (n=28). Напомним, что те или иные посттрансляционные модификации важны для «тонкой настройки» функции и стабильности практически каждого из белков протеома. Фосфорилирование белков наряду с регуляцией уровней циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) (n=29) является важнейшим методом внутриклеточной передачи сигнала.

Кроме того, магний-зависимые белки протеома участвуют в функционировании митохондрий (n=139), поддержании гомеостаза электролитов (кальций, калий, литий), репарации ДНК (n=46), а также в таких важнейших внутриклеточных процессах, как гликолиз (n=15), цикл Кребса (n=6), биогенез рибосом (n=6), аутофагия (n=15), сперматогенез (n=13), врожденный иммунитет (n=25), противовирусная защита (n=14) и передача сигналов через синапсы (n=18).

Анализ наиболее частых ключевых слов в аннотациях пиридоксин-зависимых белков протеома человека показал, что пиридоксин-зависимые белки также связаны с поддержанием структуры и функции РНК (включая альтернативный сплайсинг), ацетилированием белков, функцией митохондрий, реализацией биологических функций кальция и обменом АТФ.

Распределение белков в тканях / Distribution of proteins in tissues

Для ряда тканей (головной мозг, мышцы, сердце, почки и печень, легкие, поджелудочная железа, яички, плацента) характерна высокая встречаемость магний-зависимых белков протеома – более 100 на каждую из этих тканей (рис. 1а).

От 20 до 80 магний-зависимых белков встречаются в тканях других органов (в порядке убывания числа белков: селезенка, толстая кишка, предстательная железа, тимус, тонкая кишка, яичники, лимфатическая система, мозжечок, гиппокамп, эпителий, сетчатка глаза, кость, кожа, костный мозг). Менее 20 магний-зависимых белков найдены в лимфоцитах, матке, желудке, гладкой мускулатуре, надпочечниках, щитовидной железе, лимфатических узлах, фибробластах, сперматозоидах, таламусе, жировой ткани, Т-клетках и макрофагах, волосных фолликулах.

В целом среди различных тканей именно головной мозг характеризуется наибольшим разнообразием магний-зависимых белков (n=244) (рис. 1б). Из них 35 встречаются в мозжечке, 29 – в гиппокампе, 20 – в спинном мозге и 11 – в таламусе.

Для ряда тканей (головной мозг, мышцы, сердце, почки и печень, легкие, поджелудочная железа, яички, плацента) свойственна высокая встречаемость пиридоксин-зависимых белков протеома (рис. 2а). Среди различных тканей именно головной мозг характеризуется наибольшим разнообразием пиридоксин-зависимых белков (n=29) (рис. 2б).

Другие кофакторы / Other cofactors

Многие магний-зависимые белки взаимодействуют и с другими белковыми кофакторами. Среди последних на первом месте – ион марганца Mn^{2+} (n=181), за ним следуют ионы кальция Ca^{2+} (n=126), железа Fe^{2+} (n=44), цинка Zn^{2+} (n=43) и кобальта Co^{2+} (n=13). Важно отметить, что все эти ионы двухвалентны, как и ион магния. К другим кофакторам, встречающимся вместе с ионом магния как кофактора белков, относятся тиамин (витамин В1) (n=10), гем (n=5), флавинаденин динуклеотид

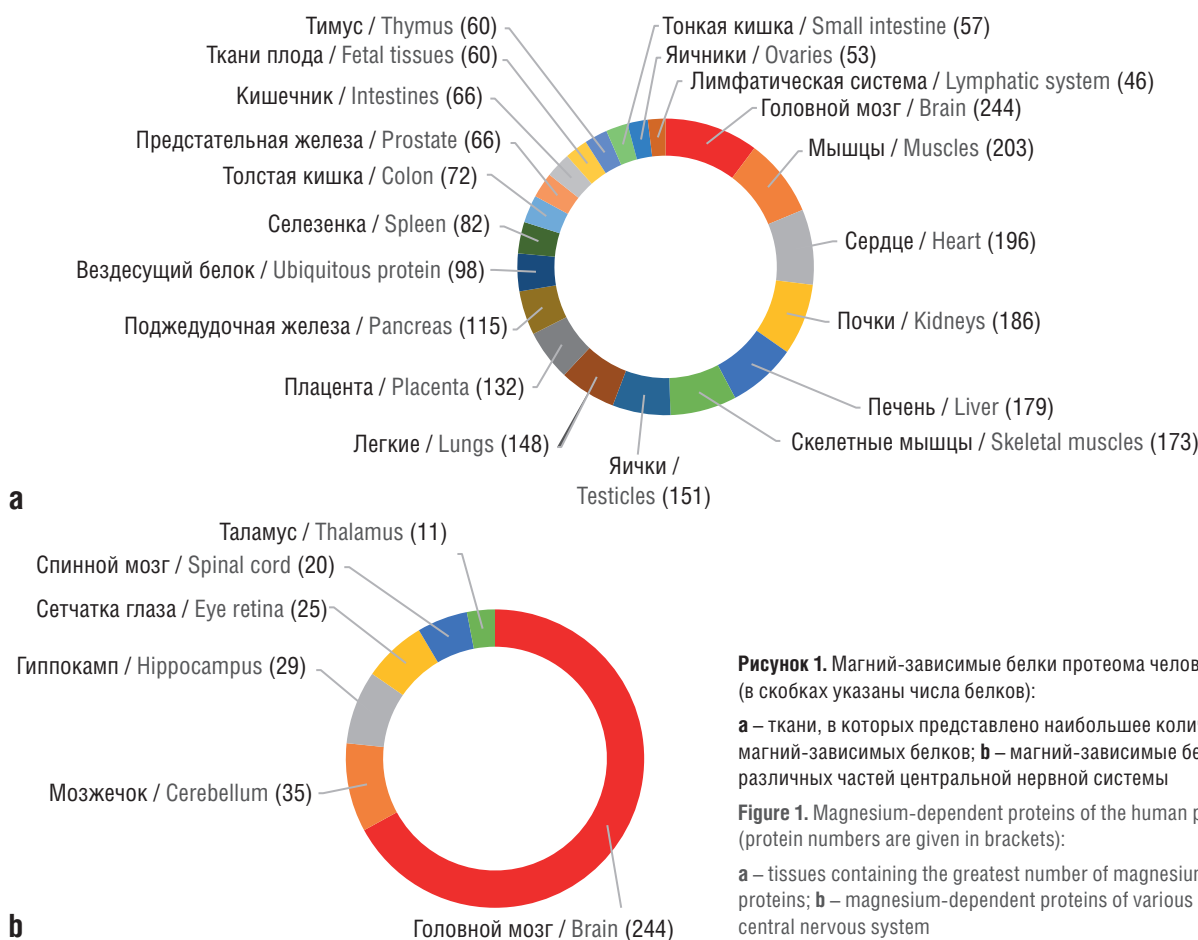


Рисунок 1. Магний-зависимые белки протеома человека (в скобках указаны числа белков):

а – ткани, в которых представлено наибольшее количество магний-зависимых белков; **б** – магний-зависимые белки различных частей центральной нервной системы

Figure 1. Magnesium-dependent proteins of the human proteome (protein numbers are given in brackets):

a – tissues containing the greatest number of magnesium-dependent proteins; **b** – magnesium-dependent proteins of various parts of the central nervous system

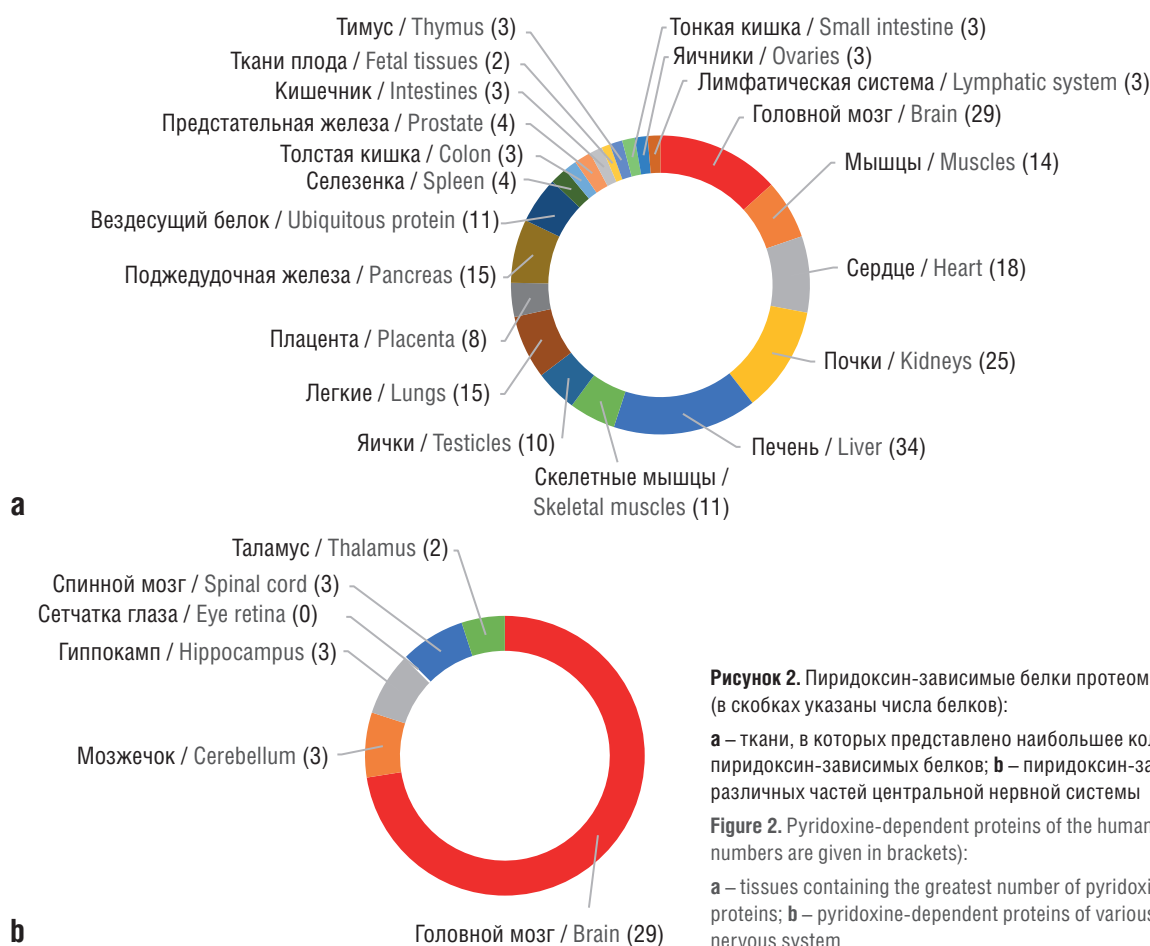


Рисунок 2. Пиридоксин-зависимые белки протеома человека (в скобках указаны числа белков):

а – ткани, в которых представлено наибольшее количество пиридоксин-зависимых белков; **б** – пиридоксин-зависимые белки различных частей центральной нервной системы

Figure 2. Pyridoxine-dependent proteins of the human proteome (protein numbers are given in brackets):

a – tissues containing the greatest number of pyridoxine-dependent proteins; **b** – pyridoxine-dependent proteins of various parts of the central nervous system

($n=4$), железосерный кластер $4\text{Fe}-4\text{S}$ ($n=4$), пиридоксаль-5-фосфат ($n=4$) и ионы меди Cu^{2+} ($n=3$). Все эти кофакторы являются синергистами магния.

Многие пиридоксин-зависимые белки взаимодействуют с теми же кофакторами, за исключением тиамина и железосерных кластеров. Эти кофакторы являются синергистами и магния, и пиридоксина одновременно.

Реактомные роли / Reactome roles

Анализ магний-зависимых белков в соответствии с их участием в реактоме человека (т.е. в совокупности всех химических и комплексообразовательных реакций в организме человека) указал на 320 реактомных путей. Наибольшие числа магний-зависимых белков (от 10 и более) найдены в следующих сегментах реактома человека:

- посттрансляционные модификации и секреция белков (Rab-геранилирование, посттрансляционные модификации карбоксиконцевого участка тубулина, транспортировка с помощью белкового комплекса оболочки I);

- воспаление (дегрануляция нейтрофилов) и иммунитет (презентация антигена главного комплекса гистосовместимости класса II);

- внутриклеточные сигнальные каскады (сигнальные события G-альфа (s), G-альфа (i), G-альфа (z), состояние «выключено» hedgehog, взаимодействие интегринов на поверхности клеток, сборка щелевых соединений, шапероны HSP90 для рецепторов стероидных гормонов, путь ингибирования аденилатциклазы, активация сигнального каскада RAF киназно-неактивным BRAF, заякоривание базального тела к плазматической мембране в сигнальном каскаде интерлейкинов (ИЛ) 4 и 13);

- обмен углеводов (транслокация GLUT4 на плазматическую мембрану, гликолиз, сигнальный каскад глюкагона, активация протеинкиназы A в сигнальном пути глюкагона, регуляция секреции инсулина);

- нейропротекторные и нейротрофические эффекты (путь рециркуляции L1, регулирование вазопрессинем почечного водного гомеостаза через аквапорины, старение, индуцированное окислительным стрессом, активация митоген-активируемой протеинкиназы (англ. mitogen-activated protein kinase, MAPK), опосредованная рецептором FCER1, активация калиевых каналов, управляемых G-белком);

- деление клеток (направление фактора NuMA в митотические центросомы, роль белка GTSE1 в прогрессировании фазы G2/M деления клетки после контрольной точки G2, кинезины, набор митотических белков и комплексов центросомы).

Важно отметить, что практически для всех указанных каскадов реактома человека число магний-зависимых белков было статистически достоверно выше, чем число белков в контрольной группе. Немногочисленные исключения составили каскады передачи сигнала от G-альфа-(i)-белков, ИЛ-4/ИЛ-13, набор митотических белков и комплексов центросомы, активация MAPK. Преобладание именно магний-зависимых белков в указанных каскадах реактома свидетельствует о том, что дефицит магния в первую очередь негативно скажется на функционировании именно этих каскадов реактома. В результате при дефиците магния существенно снижается ресурс организма относительно столь важнейших физиологических процессов, как регуляция посттрансляционных модификаций/секреции белков, воспаления и иммунитета, внутриклеточных сигнальных

каскадов, обмена углеводов, деления клеток, нейропротекторных и нейротрофических эффектов.

Анализ пиридоксин-зависимых белков в соответствии с их участием в реактоме человека указал на существенное отличие от описанных выше компонентов реактома, в которых участвуют магний-зависимые белки. За исключением участия в компоненте реактома «сигнальные события G-альфа (q)», пиридоксин-зависимые белки входили в другие компоненты:

- биосинтетические пути (биосинтез сфинголипидов, ацил-кофермент А производных с жирными кислотами, метаболизм фолата и птеринов, катаболизм аминокислот с разветвленной цепью и пиримидинов, пентозофосфатный путь, метаболизм пирувата, синтез селеноцистеина и инозитол-зависимых гликозилфосфатидинозитол-якорных белков, синтез фосфатидилэтаноламинов);

- процессы регуляции транскрипции генов, биосинтеза и секреции белков (импорт митохондриального белка, активация экспрессии генов *SREBF* и *PPARA*, транскрипционная активация митохондриального биогенеза, регуляция экспрессии метаболических генов *TP53* и *ChREBP*);

- сигнальные каскады (сигнальный каскад тромбина, активируемый PAR-протеиназами, рецепторы пептидных лигандов).

Таким образом, реактомные роли пиридоксина существенно дополняют реактомные роли магния, тем самым расширяя спектр нейрофизиологического воздействия сочетания «магний + пиридоксин» по сравнению с просто магнием или пиридоксином.

Функциональные категории / Functional categories

Анализ функциональных категорий магний-зависимых белков по международной номенклатуре GO показал, что в целом с биологическими функциями магния ассоциировано 1503 категории GO. Наибольшие числа белков выявлены в категориях GO «цитозоль», «связывание АТФ», «связывание ионов металлов», «цитоплазма», «плазматическая мембрана» и «ядро клетки»: в каждой представлено более 300 «магневых» белков. От 100 до 250 магний-зависимых белков представлено в функциональных категориях GO «нуклеоплазма», «клеточная мембрана», «внеклеточная экзосома», «митохондрия», «протеинсерин/треонинкиназы», «связывание ГТФ», «внутриклеточная передача сигналов» и «аппарат Гольджи».

В случае белков, связанных с функционированием нервной системы (рис. 3), наиболее представленными были категории, описывающие структурные компоненты нейронов и их соединений: «дендрит» (n=47), «тело нейрона» (n=43), «аксон» (n=36), «синапс» (n=32), «рецепторный комплекс» (n=31), «синаптический везикул» (n=19), «постсинаптическая мембрана» (n=18). От 10 до 24 белков выявлено в категориях, связанных с развитием центральной нервной системы (ЦНС) и нейропротекцией: «рост нейритов» (n=24), «аксоногенез» (n=16), «развитие мозга» (n=15), «ингибирование апоптоза нейронов» (n=11).

Менее 10 магний-зависимых белков входило в каждую из функциональных категорий GO белков, связанных с морфогенезом и миграцией нейронов (конус роста аксонов, дифференцировка нейронов, окончание аксона, миелинизация, аксонома, развитие нервно-мышечных соединений, потенциал нейронного действия, направление роста аксонов, развитие сетчатки глаза, регуляция аксоногенеза, регуляция развития проекций нейронов, положительная регуляция удлинения аксонов), а также с синаптической передачей сигналов (глута-

матергическая синаптическая передача, синаптическая мембрана, долговременная синаптическая пластичность, активация возбуждающего постсинаптического сигнала, регуляция синаптической пластичности, метаболизм дофамина, регуляция сокращения миокарда кальцием).

Анализ функциональных категорий пиридоксин-зависимых белков по международной номенклатуре GO показал, что в целом с биологическими функциями пиридоксина ассоциировано 670 категорий GO. За исключением отдельных категорий (активность протеинсерин/треонинкиназы, связывание ГТФ, фосфорилирование белков, внутриклеточная передача сигналов), пиридоксин-зависимые белки относились к тем же наиболее частым функциональным категориям, что и магний-зависимые, что указывает на очевидный физиологический синергизм магния и пиридоксина в поддержании фундаментальных физиологических процессов («цитозоль», «связывание АТФ», «ядро клетки», «клеточная мембрана», «митохондрия» и др.).

В случае белков, связанных с функционированием нервной системы, по крайней мере некоторые из функциональных категорий магний-зависимых белков также содержали и пиридоксин-зависимые белки: категории «аксон», «окончание аксона», «дендрит», «тело нейрона», «ингибирование апоптоза нейронов». Очевидно, что все эти функциональные категории GO относятся к поддержанию пластичности нейронов, а также к реализации нейропротекторного и нейротрофического эффектов и магния, и пиридоксина.

О нейротропных функциях магний-зависимых белков / Neurotropic functions of magnesium-dependent proteins

В целом анализ функциональных категорий белков показал, что в реализации нейропротекторных, нейротрофических и других «нейротропных» эффектов иона магния участвуют по крайней мере 172 магний-зависимых белка протеома человека. Очевидно, что детальное рассмотрение структуры и функции каждого из них выходит за рамки любой статьи. Поэтому рассмотрим 40 белков, магний-зависимая активность которых, на наш взгляд, оказывает наибольшее воздействие на нервную систему человека. Эти белки участвуют в гомеостазе нейротрансмиттеров, нейропластичности и выживании нейронов. Некоторые из них могут одновременно участвовать во всех этих трех группах нейрофизиологических процессов, поэтому деление рассматриваемых белков на данные группы достаточно условно.

Гомеостаз нейротрансмиттеров

В таблице 1 приведен список основных магний-зависимых белков, участвующих в реализации эффектов ионов магния на гомеостаз нейротрансмиттеров: глутамата, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ацетилхолина и др.

Прежде всего следует рассмотреть участие ионов магния в регуляции глутаматергической нейротрансмиссии. Оно включает не только взаимодействия с глутаматными рецепторами различных типов рецепторов (N-метил-D-аспартата (англ. N-methyl-D-aspartate, NMDA), альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (англ. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)), но и со вспомогательными белками, способствующими экспрессии и функционированию глутаматных рецепторов. Как известно, L-глутамат действует как возбуждающий нейромедиатор во многих синапсах ЦНС.

Таблица 1. Магний-зависимые белки, участвующие в реализации эффектов ионов магния на гомеостаз нейротрансмиттеров

Table 1. Magnesium-dependent proteins involved in the effects of magnesium ions on neurotransmitter homeostasis

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция / Function	nGO*
<i>SNCA</i>	Альфа-синуклеин / Alpha-synuclein	Транспорт синаптических везикул, высвобождение нейромедиаторов, регуляция дофаминовой нейротрансмиссии / Transport of synaptic vesicles, release of neurotransmitters, regulation of dopamine neurotransmission	5
<i>COMT</i>	Катехол-О-метилтрансфераза (EC 2.1.1.6) / Catechol-O-methyltransferase (EC 2.1.1.6)	Инактивация катехоламинов, противодействие стрессу / Inactivation of catecholamines, counteraction to stress	4
<i>GRIA1</i>	Глутаматный рецептор GluR-1 (AMPA-селективный глутаматный рецептор 1) / Glutamate receptor GluR-1 (AMPA-selective glutamate receptor 1)	Глутаматный AMPA-рецептор / Glutamate AMPA receptor	4
<i>RAB8A</i>	Ras-связанный белок Rab-8A / Ras-related protein Rab-8A	Пузырьки для транспорта нейротрансмиттеров, аутофагия, экспорт нейропептидов / Vesicles for neurotransmitter transport, autophagy, neuropeptide export	4
<i>GRIN3A</i>	Ионотропный глутаматный рецептор NMDA3A / Ionotropic glutamate receptor NMDA3A	Глутаматный NMDA-рецептор, рост дендритных шипиков / Glutamate NMDA receptor, dendritic spine growth	4
<i>CHRNA10</i>	Субъединица альфа-10 нейронального ацетилхолинового рецептора / Neuronal acetylcholine receptor alpha-10 subunit	Ацетилхолиновый рецептор симпатических нейронов, модуляция слуховой активности, защита от гиперacusis / Acetylcholine receptor of sympathetic neurons, modulation of auditory activity, protection against hyperacusis	3
<i>GRIA4</i>	Глутаматный рецептор GluR4 (AMPA4) / Glutamate receptor GluR4 (AMPA4)	Ионотропный глутаматный AMPA-рецептор / Ionotropic glutamate AMPA receptor	3
<i>GRIN1</i>	Ионотропный глутаматный рецептор NMDA1 / Ionotropic glutamate receptor NMDA1	Глутаматный NMDA-рецептор / Glutamate NMDA receptor	3
<i>GRIN2B</i>	Ионотропный глутаматный рецептор NMDA2B / Ionotropic glutamate receptor NMDA2B	Глутаматный NMDA-рецептор / Glutamate NMDA receptor	3
<i>KCNC2</i>	Калиевый канал, управляемый напряжением KCNC2 (Kv3.2) / Voltage-gated potassium channel KCNC2 (Kv3.2)	Регуляция быстрой реполяризации потенциала действия, синаптическая передача в ГАМКергических нейронах / Regulation of fast action potential repolarization, synaptic transmission in GABAergic neurons	3
<i>MINK1</i>	Киназа Misshapen-1 (MAPK/ERK киназа MEKKK6) / Misshapen like kinase 1 (MAPK/ERK kinase MEKKK6)	Транспорт AMPA-глутаматных рецепторов, регуляция синаптической плотности и сложности дендритов / AMPA-glutamate receptor transport, regulation of synaptic density and dendritic complexity	3
<i>CHRNA9</i>	Субъединица альфа-9 ацетилхолинового рецептора / Alpha-9 acetylcholine receptor subunit	Нейрональные рецепторы ацетилхолина, слуховая и вестибулярная системы / Neuronal acetylcholine receptors, auditory and vestibular systems	2
<i>GRIN2A</i>	Ионотропный глутаматный рецептор NMDA2A / Ionotropic glutamate receptor NMDA2A	Глутаматные NMDA-рецепторы, синаптическая пластичность, обучение и память / Glutamate NMDA receptors, synaptic plasticity, learning and memory	2
<i>HTR3A</i>	5-гидрокситриптаминный рецептор 3A / 5-hydroxytryptamine receptor 3A	Серотониновый рецептор / Serotonin receptor	2
<i>LMTK3</i>	Серин/треонин-протеинкиназа LMTK3 // Serine/threonine protein kinase LMTK3	Транспорт NMDA-рецепторов / NMDA receptor transport	2
<i>P2RX3</i>	Пуринорецептор P2X3 / Purinoreceptor P2X3	Вкусовые, ноцицептивные реакции / Taste and nociceptive reactions	2
<i>ITGB3</i>	Интегрин бета-3 (GPIIIa, CD61) / Integrin beta 3 (GPIIIa, CD61)	Синаптическая передача и пластичность, серотониновая нейротрансмиссия, эндоцитоз глутаматных AMPA-рецепторов / Synaptic transmission and plasticity, serotonin neurotransmission, endocytosis of glutamate AMPA receptors	2

Примечание. AMPA (англ. *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) – альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; NMDA (англ. *N-methyl-D-aspartate*) – N-метил-D-аспартат; MAPK (англ. *mitogen-activated protein kinase*) – митоген-активируемая протеинкиназа; ERK (англ. *extracellular-regulated kinase*) – внеклеточно регулируемая киназа; LMTK3 (англ. *lemur tyrosine kinase 3 (human)*) – тирозинкиназа-3 лемура человека; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота. * nGO – число «нейрологических» категорий Gene Ontology, по которым рубрицирован данный белок (белки упорядочены по убыванию чисел).

Note. AMPA – *alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*; NMDA – *N-methyl-D-aspartate*; MAPK – *mitogen-activated protein kinase*; ERK – *extracellular-regulated kinase*; LMTK3 – *lemur tyrosine kinase 3 (human)*; GABA – *gamma-aminobutyric acid*. * nGO – number of “neurological” Gene Ontology categories into which a given protein was categorized (proteins are sorted in descending order of numbers).

Рассмотрим наиболее известный случай – воздействие магния на регуляцию активности NMDA-рецепторов глутамата. Например, ионотропный глутаматный рецептор NMDA3A (ген *GRIN3A*) – компонент NMDA-рецепторов, функционирующих как гетеротетрамерные лиганд-управляемые катионные каналы с низкой проницаемостью для кальция и низкой напряжением-зависимой блокадой ионом Mg^{2+} . Каждая субъединица тетрамера рецептора придает каналу различные свойства, включая кинетику активации, деактивации и десенсibilизации,

чувствительность к pH, проницаемость для Ca^{2+} и связывание с аллостерическими модуляторами [1].

Ион магния в поре рецептора регулирует степень ответа рецептора на действие глутаминергических агонистов и отсутствие иона магния (рис. 4). Отсутствие ионов Mg^{2+} в структуре глутаматных рецепторов приводит к гиперактивности глутаматергической нейротрансмиссии, что способствует усилению воздействия стресса на ЦНС и стимулирует эксайтотоксичность глутамата. В процессе развития нейронных сетей активирован-

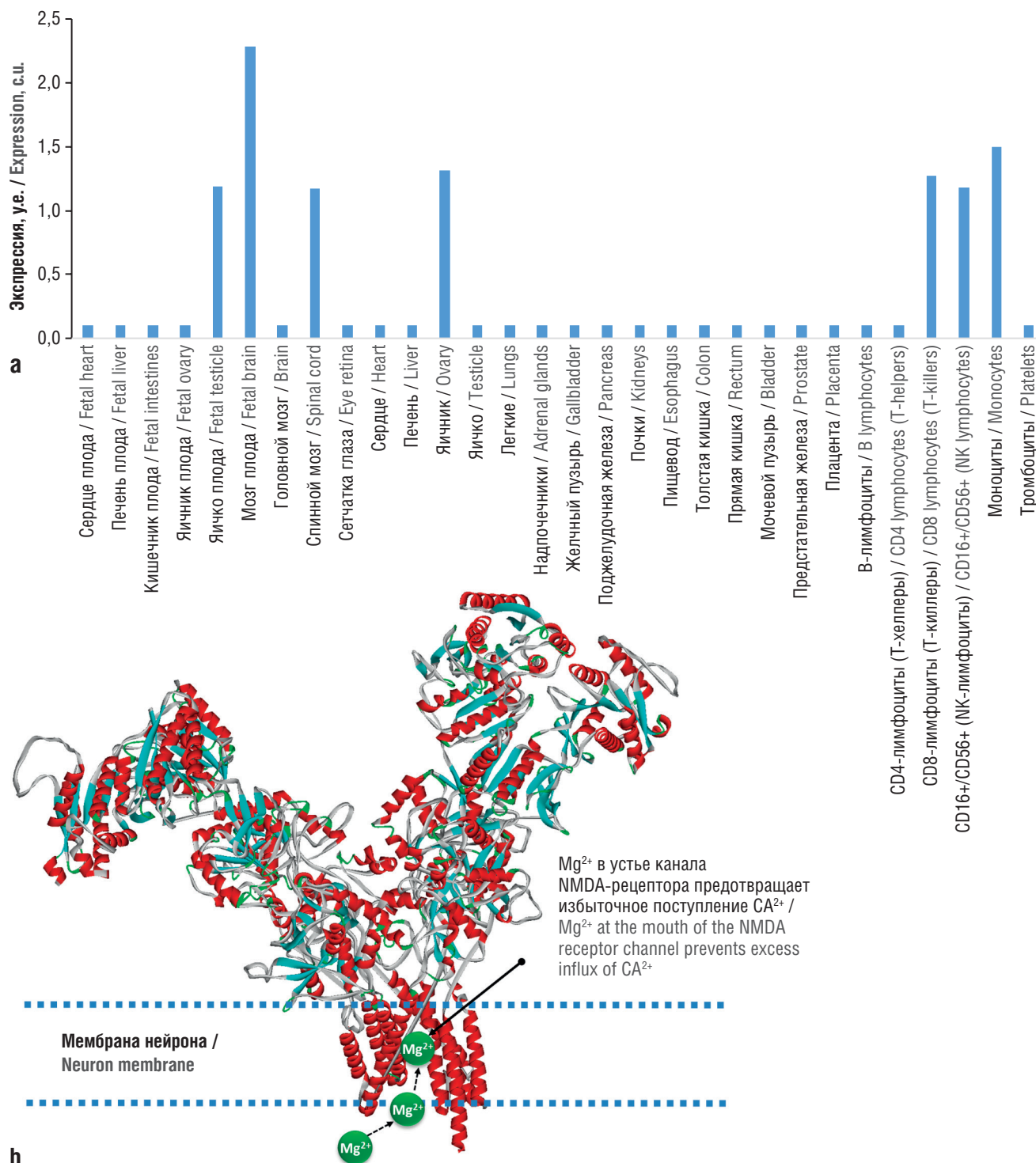


Рисунок 4. Ионотропный глутаматный рецептор NMDA3A (ген *GRIN3A*):

а – экспрессия в тканях; **б** – пространственная структура (показан сайт связывания иона магния (зеленые сферы), модель на основе файла PDB 8usx)

Figure 4. Ionotropic glutamate receptor NMDA3A (*GRIN3A* gene):

a – tissue expression; **b** – spatial structure (the magnesium ion binding site is shown (green spheres); model based on PDB file 8usx)

ный агонистами NMDA3A рецептор участвует в ограничении созревания и росте дендритных шпиков. С клинической точки зрения избыточная активность NMDA-рецепторов на фоне дефицита магния выражается в гиперактивности и эмоциональной лабильности поведения [1].

Ионотропный глутаматный рецептор NMDA2A (ген *GRIN2A*) – компонент NMDA-рецепторов [11], участвует в синаптической пластичности для обучения и формирования памяти, способствуя медленной фазе возбуждающего постсинаптического тока, долговременной синаптической потенциации и обучению. Активация канала NMDA2A требует связывания нейромедиатора L-глутамата с субъединицей GluN2, связывания глицина или D-серина с субъединицей GluN1, а также деполяризации мембраны для устранения ингибирования канала Mg^{2+} [12]. Рецептор участвует в регуляции синаптической пластичности посредством активации L-глутаматом, высвобождаемым BEST1 в синаптическую щель [13]. Все это относится не только к глутаматному рецептору NMDA3A, но и к другим разновидностям глутаматных рецепторов, перечисленных в таблице 1 (NMDA2B, GRIN1, AMPA и др.).

Вспомогательные магний-зависимые белки, участвующие в регуляции глутаматергической нейротрансмиссии, включают, в частности, киназу MEKKK6, интегрин бета-3 и серин/треонин-протеинкиназу LMTK3.

Магний-зависимая киназа Misshapen-1 (MAPK/ERK киназа MEKKK6, ген *MINK1*) – серин/треонинкиназа, которая контролирует структуру нейронов и транспорт AMPA-глутаматных рецепторов посредством сигнального каскада Ras/Rap2 [14]. Она необходима для поддержания нормальной синаптической плотности нейронных сетей, сложности дендритов, а также экспрессии AMPA-рецепторов на поверхности нейронов гиппокампа. Активирует сигнальные пути JNK и MAPK14/p38 и опосредует стимуляцию стресс-активированной протеинкиназы MAPK14/p38 в каскаде Raf/ERK. Также активирует сигнальный путь Nippro, который играет ключевую роль в контроле размера органов и подавлении опухолей, ограничивая пролиферацию и способствуя апоптозу опухолевых клеток [15]. Напомним, что для нормального функционирования памяти и когнитивных способностей необходима достаточная синаптическая плотность нейронов, особенно в центральной коре и гиппокампе. И наоборот, сниженная плотность синапсов связана с психическими и когнитивными нарушениями при ожирении [16].

Магний-зависимая субъединица интегрин бета-3 (гликозилфосфатидилинозитол IIa, CD61, ген *ITGB3*) участвует в образовании интегринов альфа-V/бета-3 и альфа-IIb/бета-3, которые играют роль в синаптической передаче, пластичности головного мозга и серотониновой нейротрансмиссии [17]. Адекватная работа серотониновых рецепторов необходима для профилактики тревожных состояний, расстройств настроения и сна [18].

Серин/треонин-протеинкиназа LMTK3 (ген *LMTK3*) – еще один магний-зависимый белок, участвующий во внутриклеточном транспорте NMDA-рецепторов в нейронах. LMTK3 фосфорилирует эстрогеновый рецептор ESR1, защищает его от протеасомной деградации, а также регулирует уровни эстрогеновых рецепторов через сигнальный путь PKC-AKT-FOXO3 [19].

Магний-зависимый белок катехол-O-метилтрансфераза (КОМТ) (ген *COMT*) катализирует O-метилирование и, следовательно, инактивацию катехоламиновых нейромедиаторов, избыточно образующихся при стрессе и перевозбуждении. КОМТ также регулирует время полувыведения (T1/2) некото-

рых нейроактивных препаратов (леводопа, изопротеренон) [20]. Хорошо известно, что ион магния в активном центре КОМТ принципиально необходим для поддержания активности фермента (рис. 5), что является одним из основных механизмов противодействия магния воздействию катехоламинового стресса на ЦНС [1].

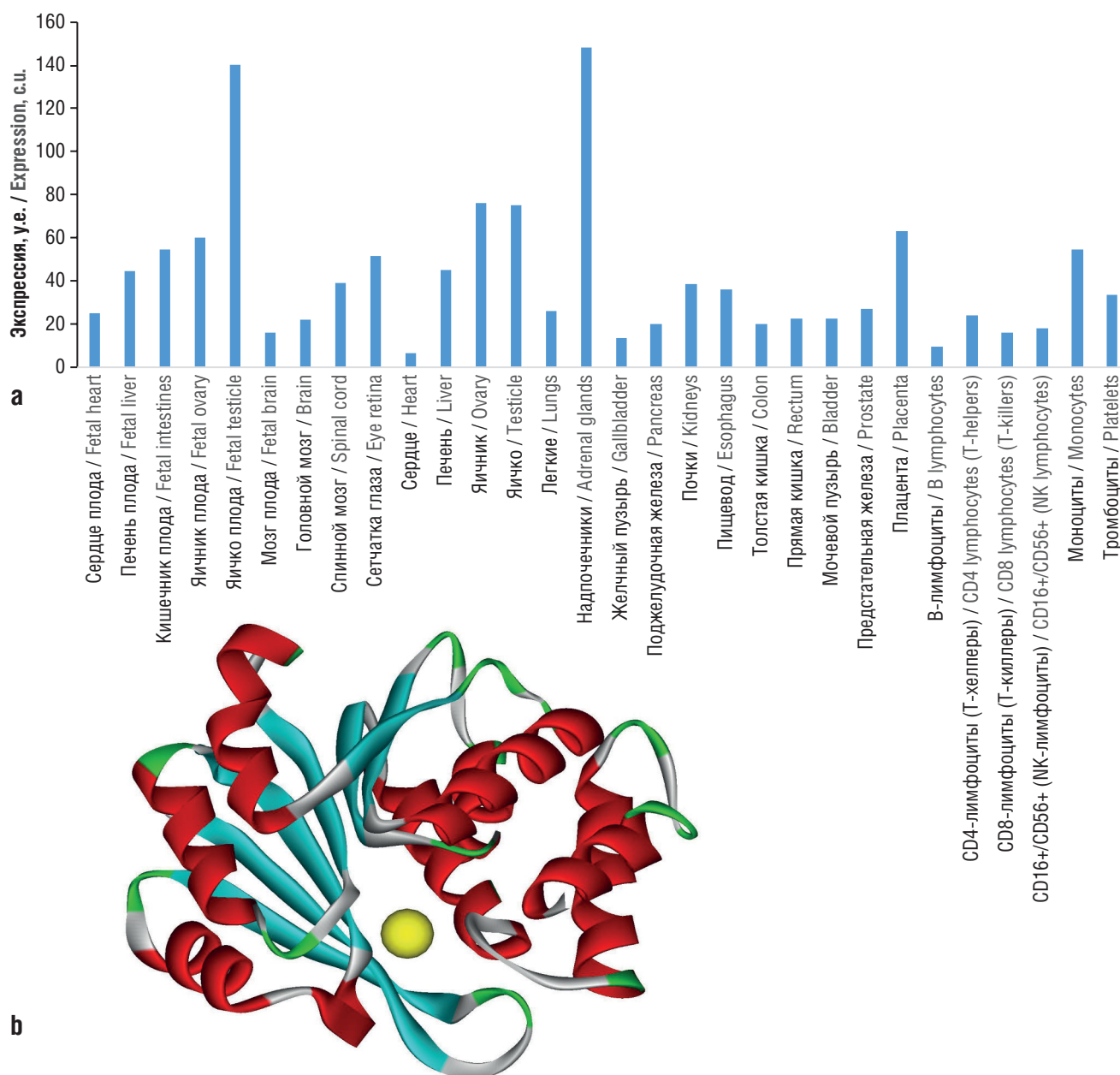
Магний необходим и для поддержания нормофизиологических уровней холинергической нейротрансмиссии, в т.ч. через специфические взаимодействия с субъединицами холинергических рецепторов типа альфа-9 и альфа-10. Субъединица альфа-10 нейронального ацетилхолинового рецептора (ген *CHRNA10*) входит в состав нейрональных ацетилхолиновых рецепторов (АХР), которые функционируют как пентамерные, лиганд-управляемые катионные каналы с высокой проницаемостью для кальция. Каждая субъединица АХР придает каналу различные свойства, включая кинетику активации, деактивации и десенсibilизации, чувствительность к рН, проницаемость для катионов и связывание с аллостерическими модуляторами. Субъединицы альфа-9 и альфа-10 АХР экспрессируются во внутреннем ухе, симпатических нейронах и участвуют в регулировании слуховой активности [21].

Для регуляции ГАМКергической нейротрансмиссии важна активность магний-зависимых калиевых каналов. Калиевый канал Kv3.2, управляемый напряжением (ген *KCNC2*), опосредует трансмембранный транспорт калия в нейронных мембранах и способствует регуляции быстрой реполяризации потенциала действия и поддержанию высокочастотной активности нейронов ЦНС. Свойства канала модулируются ассоциацией со вспомогательными субъединицами KCNE1, KCNE2, KCNE3 или с оксидом азота (NO) через сигнальный каскад, опосредованный циклическим ГМФ и протеинкиназой G, замедляя активацию канала и деактивацию задержанных выпрямляющих калиевых каналов. Канал KCNC2 способствует генерации устойчивых серий импульсов с высокой частотой в ганглиозных клетках сетчатки, нейронах таламокортикального и супрахиазматического ядер, а также в интернейронах гиппокампа и неокортекса [22].

Магний-зависимый 5-гидрокситриптаминный рецептор 3A (ген *HTR3A*) образует активируемые серотонином (5-гидрокситриптамином) катион-селективные рецепторные комплексы, которые при активации вызывают быстрые деполяризующие реакции в нейронах [23].

Пуринорецептор P2X3 (ген *P2RX3*) – внеклеточный АТФ-активируемый неселективный катионный канал, который играет важную роль в сенсорных нейронах, где его активация имеет решающее значение для вкусовых, ноцицептивных реакций, висцеральных рефлексов и сенсорной гиперчувствительности [24]. При гипомagneмии снижается порог вкусовой чувствительности к соленой пище, что может приводить к избыточному потреблению поваренной соли и стимулировать повышение артериального давления [1].

В таблице 1 приведены примеры вспомогательных магний-зависимых белков, важных для нейротрансмиссии разных типов, в т.ч. альфа-синуклеин и Ras-связанный белок Rab-8A. Оба эти белка важны для везикулярного (пузырькового) транспорта нейротрансмиттеров различных типов. Так, альфа-синуклеин (ген *SNCA*) – белок нейронов, участвующий в поддержке транспорта синаптических везикул (пузырьков) и высвобождения из них нейромедиаторов. Альфа-синуклеин участвует в экзоцитозе синаптических везикул, включая их подготовку, слияние и расширение [25]. Ras-связанный белок



Риснок 5. Катехол-О-метилтрансфераза (ген *COMT*):

а – экспрессия в тканях; **б** – пространственная структура (показан сайт связывания иона магния (желтая сфера), модель на основе файла PDB 3a7e)

Figure 5. Catechol-O-methyltransferase (*COMT* gene):

a – tissue expression; **b** – spatial structure (the magnesium ion binding site is shown (yellow sphere); model based on PDB file 3a7e)

Rab-8A (ген *RAB8A*) является регулятором внутриклеточного мембранного транспорта, участвует в образовании везикул для транспорта нейротрансмиттеров и их слияния с синаптическими мембранами. Кроме того, RAB8A и другие белки группы Rab играют роль в индуцированном инсулином транспорте к плазматической мембране транспортера глюкозы GLUT4 и, следовательно, в гомеостазе глюкозы [26].

Поддержание нейропластичности

В **таблице 2** перечислены магний-зависимые белки с наибольшими числами «неврологических» категорий GO, участвующие в реализации эффектов ионов магния на нейропластичность. Эти белки влияют на образование и поддержку структуры синапсов, дифференцировку нейронов, рост дендритов и многие другие аспекты нейропластичности.

Многие белки нейропластичности участвуют в везикулярном (пузырьковом) транспорте в нейронах, в т.ч. в синапсах. Эти процессы тесно взаимосвязаны с ростом нейритов и другими факторами нейропластичности. Например, серин/треонин-протеинкиназа 2 с лейциновыми повторами (дардарин, ген *LRRK2*) фосфорилирует белки (например, RAB3A, RAB3B, RAB3C, RAB3D, RAB5A, RAB5B, RAB5C, RAB8A и др.), участвующие в нейрональной пластичности, врожденном иммунитете, аутофагии и транспорте синаптических везикул [27]. Через фосфорилирование белков RAB8A и RAB10 она способствует нейротрофической передаче сигналов каскада SHH (англ. sonic hedgehog – «сверхзвуковой ежик») в головном мозге [28], поддерживая целостность морфологии ЦНС при эмбриональном развитии [29]. LRRK2 активирует аутофагию дисфункциональных белков посредством кальций-зависимой активации

Таблица 2. Магний-зависимые белки, участвующие в реализации эффектов ионов магния на нейропластичность

Table 2. Magnesium-dependent proteins involved in the effects of magnesium ions on neuroplasticity

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция / Function	nGO*
<i>LRK2</i>	Серин/треонин-протеинкиназа 2 с лейциновыми повторами (дардарин) // Serine/threonine protein kinase 2 with leucine repeats (dardarin)	Нейрональная пластичность, транспорт синаптических пузырьков, SHH-опосредованный нейротрофический эффект, аутофагия / Neuronal plasticity, synaptic vesicle transport, SHH-mediated neurotrophic effect, autophagy	6
<i>CIB1</i>	Кальций- и интегрин-связывающий белок 1 (кальмирин) / Calcium- and integrin-binding protein 1 (calmyrin)	Дифференцировка нейронов, ангиогенез, апоптоз, кроветворение / Neuronal differentiation, angiogenesis, apoptosis, hematopoiesis	4
<i>MAST1</i>	Серин/треонин-протеинкиназа 1, ассоциированная с микротрубочками // Microtubule-associated serine/threonine protein kinase 1	Развитие мозга / Brain development	4
<i>TUBB3</i>	Бета-3 цепь тубулина / Beta-3 tubulin chain	Направление роста и поддержание структуры аксонов / Direction of growth and maintenance of axon structure	4
<i>KIF1A</i>	Кинезиноподобный белок KIF1A / Kinesin-like protein KIF1A	Транспорт синаптических везикул к дендритным шипикам и аксонам / Transport of synaptic vesicles to dendritic spines and axons	3
<i>ADCY8</i>	Аденилатциклаза-8, активируемая кальмодулином / Calmodulin-activated adenylate cyclase 8	Синаптическая пластичность, обучение, память, нейротрансмиттерные везикулы / Synaptic plasticity, learning, memory, neurotransmitter vesicles	2
<i>BRSK1</i>	Серин/треонин-протеинкиназа-1, селективная для мозга // Brain-selective serine/threonine protein kinase 1	Поляризация нейронов, синаптические везикулы, высвобождение нейротрансмиттеров / Neuronal polarization, synaptic vesicles, neurotransmitter release	2
<i>SEPTIN4</i>	Септин-4 (брадеион бета, мозговой белок H5) / Septin-4 (brain protein H5, bradeion beta)	Миграция кортикальных нейронов, формирование отростков нейронов, дофаминергический метаболизм / Cortical neuron migration, neuronal process formation, dopaminergic metabolism	2
<i>BRSK2</i>	Серин/треонин-протеинкиназа-2, селективная для мозга // Brain-selective serine/threonine protein kinase 2	Поляризация нейронов, аксоногенез, регуляция апоптоза нейронов / Neuronal polarization, axonogenesis, neuronal apoptosis regulation	2
<i>CCND1</i>	G1/S-специфический циклин-D1 (BCL-1) / G1/S-specific cyclin D1 (BCL-1)	Деление нейрональных клеток-предшественников / Division of neuronal progenitor cells	2
<i>ROR2</i>	Нейротрофическая тирозин-протеинкиназа ROR2 / Neurotrophic tyrosine-protein kinase ROR2	Wnt-опосредованный нейротрофический эффект / Wnt-mediated neurotrophic effect	2

Примечание. SHH (англ. *sonic hedgehog*) – «сверхзвуковой ежик»; nGO – число «неврологических» категорий Gene Ontology, по которым рубрицирован данный белок (белки упорядочены по убыванию чисел).

Note. SHH – *sonic hedgehog*; nGO – number of “neurological” Gene Ontology categories into which a given protein was categorized (proteins are sorted in descending order of numbers).

сигнального пути CaMKK/AMPK [30] и рецепторов никотинаденин-динуклеотидфосфата.

Кинезиноподобный белок KIF1A (ген *KIF1A*) – кинезиновый мотор на микротрубочках нейронов, который необходим для anterograde аксонального транспорта синаптических везикул [31] и для доставки нейрональных везикул к аксонам и дендритным шипикам.

Ионы магния принципиально необходимы для активности ферментов-аденилатциклаз (которых более 10 в протеоме человека). Несмотря на участие в передаче сигнала от рецепторов, общее для всех аденилатциклаз, каждая из них характеризуется особой ролью в нервной системе. Например, аденилатциклаза-8, активируемая кальмодулином (ген *ADCY8*), катализирует образование цАМФ в ответ на поступление кальция, что приводит к активации цАМФ-сигналикации, влияющей на синаптическую пластичность. ADCY8 задействован во многих функциях мозга (обучение, память, модуляция тревожности) посредством регуляции синаптической пластичности путем модуляции долговременной памяти и долговременной потенциации через модуляцию активности транскрипционного

фактора CREB. ADCY8 также играет центральную роль в секреции инсулина, контролируя гомеостаз глюкозы через глюкагоноподобный пептид-1 и сигнальный путь глюкозы, и поддерживает секрецию инсулина посредством кальций-зависимой активации протеинкиназы A, приводящей к пополнению пула нейротрансмиттерных везикул.

Кальций- и интегрин-связывающий белок 1 (кальмирин, ген *CIB1*) регулирует деление и дифференцировку нейронов, ангиогенез, гемостаз и апоптоз. Он функционирует как негативный регулятор сигнальных путей стресс-активированной MAPK, а также участвует в транслокации сфингозин-киназы SPHK1 к плазматической мембране зависимым от N-миристоилирования образом, предотвращая апоптоз нейронов, индуцированный фактором некроза опухоли альфа. Кальмирин играет роль в динамике самосборки и саморазборки микротрубочек во время развития нейронов, нарушает активность деполимеризации микротрубочек STMN2, регулируя рост нейритов, индуцированный нейротрофическим фактором роста нервов. При ишемически-индуцированном ангиогенезе кальмирин стимулирует пролиферацию, миграцию и образование микрососу-

дистого русла мозга посредством активации сигнальных путей PAK1 и ERK1/ERK2 [32, 33]. Кроме того, кальмирин участвует в дифференцировке мегакариоцитов костного мозга, регулируя сигнальный путь, опосредованный тромбopoэтином [34].

Серин/треонин-протеинкиназа-1, ассоциированная с микротрубочками (ген *MAST1*), – микротрубочко-ассоциированный белок, необходимый для развития мозга в эмбриональном периоде, т.к. связывает сеть дистрофина/утрофина с микротрубочковыми филаментами посредством синтрофинов и путем фосфорилирования белков DMD и UTRN [35].

G1/S-специфический циклин BCL-1 (ген *CCND1*) – регуляторный компонент комплекса «циклин D1-CDK4», который фосфорилирует/ингибирует сигнальный белок RB1 и регулирует цикл клеточного деления нейрональных предшественников. Фосфорилирование белка RB1 позволяет диссоциировать транскрипционный фактор E2F из комплекса RB/E2F и последующую транскрипцию целевых генов E2F, ответственных за прогрессирование деления нейронов [36].

Септин-4 (брадеион-бета, мозговой белок H5, ген *SEPTIN4*) участвует в миграции кортикальных нейронов и формировании ведущих отростков нейронов во время эмбрионального развития. Он необходим для дофаминергического метаболизма в пресинаптических окончаниях нейронов [37].

Нейротрофическая тирозин-протеинкиназа ROR2 (ген *ROR2*) действует как рецептор для лиганда Wnt WNT5A, что приводит к ингибированию WNT3A-опосредованной сигнализации и оказывает нейротрофический эффект [38].

Серин/треонин-протеинкиназа-2, селективная для мозга (ген *BRSK2*), играет ключевую роль в поляризации нейронов и аксоногенезе, прогрессе цикла клеточного деления нейронов, фосфорилирует CDK16, CDC25C, MAPT/TAU, PAK1 и WEE1. Участвует в регуляции секреции инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы посредством фосфорилирования CDK16 и PAK1 [39]. BRSK2 тормозит апоптоз нейронов при ишемическом стрессе [40].

Выживание нейронов

Магний-зависимые белки, участвующие в реализации эффектов ионов магния на выживание нейронов (табл. 3), связаны, в частности, с выживанием нейронов (включая антиоксидантное действие и восстановление/ремонт ДНК), торможением эксайтотоксичности и поддержанием энергетического метаболизма нейронов.

Как было показано ранее, магний-зависимые белки могут содержать и другие кофакторы – в частности, ионы меди. Например, магний-зависимая медь-транспортирующая АТФаза-1 (медный насос 1, ген *ATP7A*) – АТФ-зависимый медьсодержащий ионный насос [41], важный для функционирования и выживания нейронов. Он регулирует отток меди и передачу сигнала в синапсах, а также обеспечивает поступление ионов Cu^+ к антиоксидантному ферменту супероксиддисмутазе и медь-зависимым ферментам, участвующим в биосинтезе дофамина и других нейромедиаторов [42]. При низкой концентрации меди в цитозоле этот белок локализуется в транс-Гольджи сети, где он переносит ионы Cu^+ к медьсодержащим ферментам секреторного пути [41]. При повышении концентрации меди в цитозоле АТФ7А перемещается к плазматической мембране, где экспортирует избыток ионов Cu^+ [43].

Тирозин-протеинкиназа Абельсона 1 (ген *ABL1*) – нерецепторная тирозин-протеинкиназа, необходимая для роста и выживания нейронов, которая регулирует подвижность и адгезию

клеток, эндоцитоз рецепторов, аутофагию, апоптоз и ответ на повреждение ДНК (рис. 6). Она координирует ремоделирование актина посредством тирозинового фосфорилирования белков, контролирующей динамику цитоскелета (DBN1, DBNL, CTTN, RAPH1 и ENAH) и участвующих в сигнальных каскадах нейронов. Фосфорилируя белки BCAR1, CRK, CRKL, DOK1, EFS, MUSK, NEDD9 [44], киназа ABL1 способствует формированию нервно-мышечных синапсов. ABL1 участвует в аутофагии, положительно регулируя транспорт и функцию лизосомальных компонентов. Многие субстраты ABL1-киназы (DDB1, DDB2, ERCC3, ERCC6, RAD9A, RAD51, RAD52, WRN) являются медиаторами репарации повреждений ДНК [44].

Калиевый потенциал-зависимый канал A1 (Kv1.1, ген *KCNA1*) – субъединица A1 калиевого канала, управляемого напряжением, опосредует трансмембранный транспорт калия в нейронах [45]. К-канал способствует регуляции мембранного потенциала и нервной сигнализации, а также предотвращает нейрональную гипервозбудимость и последствия эксайтотоксичности [46]. Субъединица A1 образует тетрамерные калий-селективные каналы, через которые ионы калия проходят в соответствии с их электрохимическим градиентом. Канал чередуется между открытой и закрытой конформациями в ответ на разность потенциалов на мембране [47]. Рецепторные комплексы, содержащие различные пропорции субъединиц KCNA1, KCNA2, KCNA4, KCNA5, KCNA6, KCNA7 и цитоплазматических бета-субъединиц, различаются по свойствам результирующих К-каналов, включая скорость открытия и закрытия/инактивации канала [46]. Канал необходим для нормального постнатального развития мозга и нормального деления нейрональных клеток-предшественников в мозге [45].

Серин/треонин-протеинкиназа PAK1 (ген *PAK1*) – протеинкиназа, участвующая во внутриклеточных сигнальных путях, связанных с интегринами и рецепторными киназами, регулирующими динамику цитоскелета нейронов, клеточную адгезию, миграцию, апоптоз, деление клеток и процессы везикулярного транспорта [48]. PAK1 напрямую фосфорилирует проапоптотический белок BAD и защищает нейроны от апоптоза. Играет роль в регуляции секреции инсулина в ответ на повышенный уровень глюкозы. Тройной комплекс, содержащий белки PAK1, DVL1 и MUSK, важен для регуляции кластеризации АХР во время формирования нервно-мышечных соединений. Сниженная активность фермента ассоциирована с клетками, подвергающимися апоптозу, потенциально из-за связывания CDC2L1 и CDC2L2 [49]. В ответ на повреждение ДНК фосфорилирует MORC2, который активирует его АТФазную активность и способствует ремоделированию хроматина [50]. Фермент необходим для регуляции синаптической стабильности рецептора GABAA и, следовательно, ГАМКергической ингибиторной синаптической передачи благодаря своей роли в стабилизации F-актина. В нейронах гиппокампа он важен для формирования дендритных шипиков и возбуждающих синапсов [51], тем самым играя значимую роль и в нейропластичности.

Серин/треонин-протеинкиназа PINK1 (ген *PINK1*) – сенсор повреждения митохондрий, способствующий защите клеток от митохондриальной дисфункции во время клеточного стресса в нейронах. Она фосфорилирует митохондриальные белки для координации механизмов контроля качества митохондрий, которые необходимы для поддержания структуры и функции митохондрий [52]. В зависимости от степени повреждения митохондрий активность PINK1 варьируется от предотвращения апоптоза и стимуляции митохондриального биогенеза до

Таблица 3. Магний-зависимые белки, участвующие в реализации эффектов ионов магния на выживание нейронов

Table 3. Magnesium-dependent proteins involved in the effects of magnesium ions on neuronal survival

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция / Function	nGO*
<i>ATP7A</i>	Транспортирующая медь АТФаза-1 (медный насос 1) / Copper transporter ATPase-1 (copper pump 1)	Выживание нейронов, регуляция уровня меди, передача сигнала в синапсах, биосинтез дофамина и других нейромедиаторов, синаптические пузырьки / Neuronal survival, copper regulation, synaptic signaling, dopamine and other neurotransmitter biosynthesis, synaptic vesicles	7
<i>ABL1</i>	Тирозин-протеинкиназа Абельсона 1 / Abelson tyrosine-protein kinase 1	Рост и выживание нейронов, аутофагия, ответ на повреждение ДНК, сигнальные каскады нейронов, формирование нервно-мышечных синапсов / Neuronal growth and survival, autophagy, DNA damage response, neuronal signaling cascades, formation of neuromuscular synapses	5
<i>KCNA1</i>	Калиевый потенциал-зависимый канал A1 (Kv1.1) / Potassium voltage-gated channel A1 (Kv1.1)	Регуляция мембранного потенциала, предотвращение нейрональной гипервозбудимости, регуляция высвобождения ГАМК, слух / Regulation of membrane potential, prevention of neuronal hyperexcitability, regulation of GABA release, hearing	4
<i>PAK1</i>	Серин/треонин-протеинкиназа PAK1 // Serine/threonine protein kinase PAK1	Динамика цитоскелета нейронов, защита нейронов от апоптоза, формирование нервно-мышечных соединений, ГАМКергическая нейротрансмиссия / Neuronal cytoskeleton dynamics, protection of neurons from apoptosis, formation of neuromuscular junctions, GABAergic neurotransmission	3
<i>PI4K2A</i>	Фосфатидилинозитол-4-киназа типа 2-альфа // Phosphatidylinositol 4-kinase type 2-alpha	Выживание нейронов, фосфатидилинозитоловые сигнальные каскады нейрорецепторов / Neuronal survival, phosphatidylinositol signaling cascades of neuroreceptors	3
<i>PINK1</i>	Серин/треонин-протеинкиназа PINK1 // Serine/threonine protein kinase PINK1	Сенсор повреждения митохондрий, митофагия / Mitochondrial damage sensor, mitophagy	3
<i>MAPK8</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа-8 / Mitogen-activated protein kinase 8	Дифференцировка и апоптоз нейронов, ответ на окислительный стресс / Neuronal differentiation and apoptosis, response to oxidative stress	2
<i>MARK4</i>	Митоген-активируемая протеинкиназа / киназа 4, регулирующая сродство к микротрубочкам // Mitogen-activated protein kinase / microtubule affinity-regulating kinase 4	Удлинение аксоны, деление нейронов, энергетический гомеостаз, ингибирование mTOR / Axoneme elongation, neuronal division, energy homeostasis, mTOR inhibition	2
<i>NMNAT3</i>	Аденилилтрансфераза мононуклеотида никотинамида-3 / Nicotinamide 3 mononucleotide adenylyltransferase	Целостность аксонов / Axonal integrity	2
<i>ATP13A2</i>	Полиамин-транспортирующая АТФаза 13A2 / Polyamine transporting ATPase 13A2	Защита нейронов от токсичности полиаминов, гомеостаз цинка, аутофагия / Protection of neurons from polyamine toxicity, zinc homeostasis, autophagy	2
<i>NMNAT2</i>	Аденилилтрансфераза мононуклеотида никотинамида-2 / Nicotinamide 2 mononucleotide adenylyltransferase	Выживание аксонов, репарация поврежденных аксонов / Axonal survival, repair of damaged axons	2

Примечание. АТФ – аденозинтрифосфат; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; mTOR (англ. mammalian target of rapamycin) – мишень рапамицина у млекопитающих; nGO – число «неврологических» категорий Gene Ontology, по которым рубрицирован данный белок (белки упорядочены по убыванию чисел).

Note. ATP – adenosine triphosphate; DNA – deoxyribonucleic acid; GABA – gamma-aminobutyric acid; mTOR – mammalian target of rapamycin; nGO – number of “neurological” Gene Ontology categories into which a given protein is categorized (proteins are sorted in descending order of numbers).

устранения сильно поврежденных митохондрий посредством PINK1/PRKN-зависимого каскада сигналов митофагии [53].

Когда клеточный стресс приводит к необратимому повреждению митохондрий, магний-зависимая киназа PINK1 накапливается на внешней митохондриальной мембране, где фосфорилирует уже существующие полиубиквитиновые цепи по Ser-65, активируя белок PRKN, который инициирует митофагию митохондрий с нарушенной структурой [54]. Дополнительно PINK1 регулирует подвижность поврежденных митохондрий, способствуя убиквитинированию и последующей деградации MIRO1 и MIRO2. В двигательных нейронах это ингибирует внутриклеточный anterograde транспорт

поврежденных митохондрий вдоль аксонов, что способствует их замене на функциональные митохондрии [55].

Никотинамид/никотинат-нуклеотид аденилилтрансфераза-2 (ген *NMNAT2*) катализирует образование NAD⁺ из никотинамид-мононуклеотида и АТФ [56]. Действует как фактор выживания аксонов, необходимый для поддержания здоровых аксонов, замедляя дегенерацию аксонов при механических повреждениях [57].

Митоген-активированная протеинкиназа 8 (JNK1, ген *MAPK8*) участвует в дифференцировке, миграции, трансформации и регуляции апоптоза нейронов. Внеклеточные стимулы, такие как провоспалительные цитокины или физический стресс,

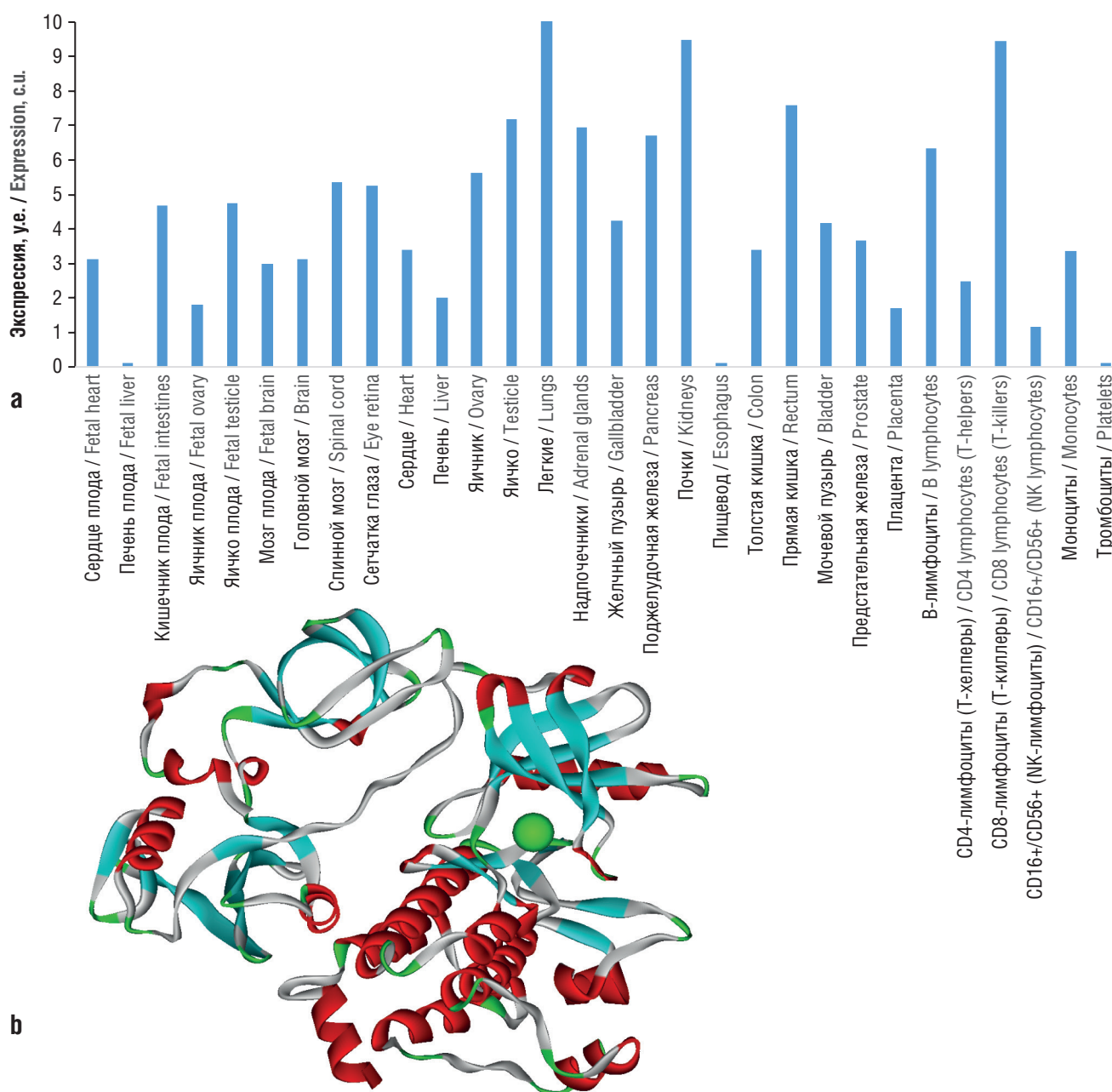


Рисунок 6. Тирозин-протеинкиназа Абельсона 1 (ген *ABL1*):

а – экспрессия в тканях; **б** – пространственная структура (показан сайт связывания ионов магния (зеленая сфера), модель на основе файла PDB 2F00)

Figure 6. Abelson tyrosine-protein kinase-1 (*ABL1* gene):

a – tissue expression; **b** – spatial structure (magnesium binding site is shown (green sphere); model based on PDB file 2F00)

стимулируют сигнальный путь стресс-активированной протеинкиназы/c-Jun N-концевой киназы (SAP/JNK) [58]. MARK8 фосфорилирует STMN2 и, следовательно, регулирует динамику микротрубочек, контролируя удлинение нейритов в корковых нейронах. В развивающемся мозге благодаря своей цитоплазматической активности на STMN2 она отрицательно регулирует скорость выхода из мультиполярной стадии и радиальной миграции из желудочковой зоны. Фосфорилирует SIRT6 как часть ответа нейрона на окислительный стресс [59].

МАР/киназа 4, регулирующая сродство к микротрубочкам (ген *MARK4*), фосфорилирует ассоциированные с микротрубочками белки MAPT/TAU, MAP2 и MAP4, участвует в регуляции сети микротрубочек нейронов, вызывая реорганизацию микротрубочек в пучки [60]. Она необходима для инициации

удлинения аксонемы [61]. Играет роль в прогрессировании цикла деления нейронов, особенно при эмбриогенезе, в энергетическом гомеостазе, регулируя насыщение и скорость метаболизма. Кроме того, MARK4 фосфорилирует белок RPTOR комплекса mTORC1 и действует как негативный регулятор комплекса mTORC1 из-за нарушения взаимодействия между фосфорилированным RPTOR и гетеродимером RAGA/RRAGC, которое необходимо для активации mTORC1 [62].

Аденилилтрансфераза мононуклеотида никотинамида-2 (ген *NMNAT3*) катализирует образование NAD⁺ из никотинамидмононуклеотида и АТФ [63]. Участвует в поддержании целостности аксонов, а также функционирует как белок-шаперон стрессового ответа, предотвращающий токсическую агрегацию белков [64].

Полиамин-транспортующая АТФаза 13A2 (ген *ATP13A2*) защищает нейроны от токсичности полиаминов (азотистых продуктов жизнедеятельности клеток), стимулируя их всасывание и внутриклеточную переработку. Она играет роль во внутриклеточном катионном гомеостазе и поддержании целостности нейронов [65], в т.ч. через поддержание гомеостаза цинка [66]. АТФ13A2 регулирует аутофагию посредством контроля экспрессии киназы SYT11 [67].

Взаимодействия с фармацевтическими препаратами / Interactions with pharmaceuticals

Анализ магний-зависимого сегмента протеома человека показал, что с функцией/активностью магний-зависимых белков ассоциированы 143 лекарственных средства (включая ряд микронутриентов и/или нутрицевтиков). Они формируют весьма широкий круг препаратов из рубрикатора анато-терапевтико-химической (АТХ) классификации, включая:

- анестетики;
- анальгетики (в т.ч. опиоиды) и жаропонижающие средства;
- анксиолитики, снотворные и седативные средства;

- антидепрессанты, антипсихотики;
- препараты, используемые при расстройствах зависимости;
- препараты против деменции и ноотропы;
- блокаторы кальциевых каналов;
- сердечные гликозиды;
- бета-блокаторы;
- антиаритмические средства;
- антитромботические средства;
- противоопухолевые средства;
- противовоспалительные средства (в т.ч. нестероидные);
- препараты, снижающие уровень глюкозы в крови;
- микроэлементы и нутрицевтики;
- противовирусные препараты;
- антибиотики (в т.ч. тетрациклины) и другие противомикробные средства.

Отметим, что данный список включает нутрицевтики (глицин, метионин, ресвератрол, ацетилцистеин, циннаризин, кверцетин) и витамины (D, C и витамины группы В – пиридоксин, биотин, тиамин, холин). Примеры конкретных препаратов приведены на **рисунке 7**.

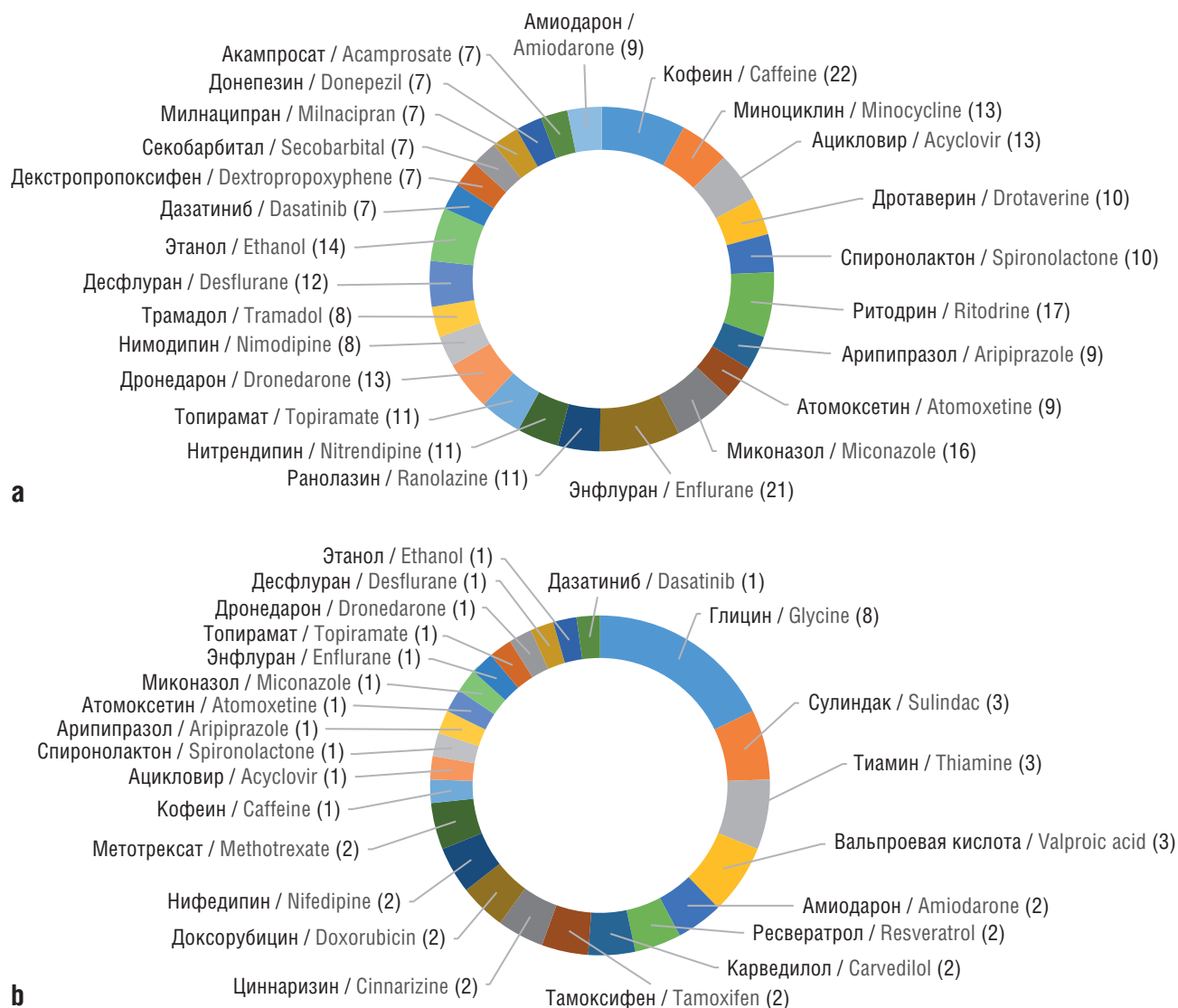


Рисунок 7. Примеры препаратов, ассоциированных с изменением функции магний- и пиридоксин-зависимых белков (в скобках указаны числа белков):

а – магний-зависимые белки; **б** – пиридоксин-зависимые белки

Figure 7. Examples of drugs associated with changes in the function of magnesium- and pyridoxine-dependent proteins (protein numbers are given in brackets):

a – magnesium-dependent proteins; **b** – pyridoxine-dependent proteins

Взаимодействие магний-зависимых белков с указанными группами препаратов разнонаправленно. Некоторые из переносимых групп лекарственных средств очевидным образом негативно сказываются на гомеостазе магния, приводя к потерям магния организмом (анестетики, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, антипсихотики, анальгетики, жаропонижающие, противоопухолевые, противовоспалительные, противовирусные препараты, антибиотики и противомикробные средства). Детальный анализ антимагнийевых свойств всех препаратов рубриката АТХ представлен в работе [68].

Магний, воздействуя на рецепторные сигнальные каскады, может улучшать отклик на терапию рядом препаратов, включая анксиолитики, снотворные и седативные средства, препараты против деменции, антиаритмические средства, антидепрессанты, препараты, используемые при расстройствах зависимости, антитромботические средства, бета-блокаторы, препараты, снижающие уровень глюкозы в крови. Нутрицевтики и витамины (включая витамин В6 – пиридоксин) являются физиологическими синергистами магния.

Анализ пиридоксин-зависимого сегмента протеома человека показал, что с функцией/активностью пиридоксин-зависимых белков ассоциирован механизм действия 52 лекарственных препаратов (включая ряд микронутриентов). Некоторые из них ассоциированы с магний-зависимыми белками: кофеин, ацикловир, амиодарон, а также спиронолактон, арипипразол, атомoksetин, миконазол, топирамат, дазатиниб.

В то же время пиридоксин-зависимые белки в большей степени (судя по количеству белков протеома) ассоциированы с реализацией эффектов тиамина, ресвератрола, циннаризина. Пиридоксин активно выводится вальпроатами, сулиндаком, карведилолом, нифедипином и рядом противоопухолевых препаратов (тамоксифен, доксорубин, метотрексат), что негативно сказывается на функции всех пиридоксин-зависимых белков.

Заболевания, ассоциированные с нарушениями активности белков / Diseases associated with disturbances in protein activity

Анализ заболеваний, связанных с нарушениями функции магний-зависимых белков протеома человека, указал по крайней мере на 80 различных заболеваний, ассоциированных с дефицитом магния. Очевидно, что к магний-дефицитным патологиям относятся:

- судорожные состояния (судороги мышц и др., спастичность мышц, начало судорожного приступа, контрактуры);
- другие нарушения тонуса мышц (мышечная гипотония, желудочковые аритмии сердца, дыхательная недостаточность (бронхоспазм), спастические нарушения желудочно-кишечного тракта и др.);
- кардиопатологии (гипертрофическая кардиомиопатия, кальцификация артерий);
- неврологические нарушения (дисфункция мозжечка, нарушения неврологического развития плода, миелинизации нервов, зрения, адаптивного поведения, когнитивные расстройства, интеллектуальный дефицит);
- другие нарушения развития плода (дисморфизм головы/лица, скелетные аномалии);
- остеопороз;
- мультисистемные расстройства (в т.ч. связанные с нарушениями структуры соединительной ткани);
- опухолевые заболевания (злокачественные новообразования, аденокарцинома толстого кишечника);

- метаболические расстройства (ожирение, диабет);
- усиление интоксикации организма свинцом;
- формирование камней в почках.

Следует отметить, что результаты настоящего исследования протеома человека подтверждены существенным массивом экспериментальных и клинических данных [1, 2].

Анализ заболеваний, ассоциированных с нарушениями функции пиридоксин-зависимых белков протеома человека указал по крайней мере на 45 различных заболеваний, связанных с дефицитом В6. Большинство патологий, ассоциированных с дисфункцией магний-зависимых белков, оказались ассоциированы и с дисфункцией пиридоксин-зависимых белков:

- судороги (спастичность, начало судорожного приступа (повышенная судорожная готовность));
- усиление интоксикации свинцом;
- пороки развития (нарушения неврологического развития плода, дисфункция мозжечка, черепно-лицевой дисморфизм, нарушения миелинизации нервов, скелетные аномалии, нарушения зрения);
- метаболические расстройства;
- камни в почках;
- нарушения желудочно-кишечного тракта;
- гипотония;
- гипертрофическая кардиомиопатия.

Добавим, что с дисфункцией пиридоксин-зависимых белков также были ассоциированы потеря сенсорных ощущений (нарушения тактильной чувствительности), нефрокальциноз, гипогликемия, метаболический ацидоз, нарушения состояния/качества желчи (в т.ч. желчнокаменная болезнь), дефекты/дисплазия клапанов и перегородок сердца, задержка роста плода, психомоторные аномалии плода.

Практическое применение Магне В6® в неврологии / Practical applications of Magne B6® in neurology

Представленные выше результаты протеомного анализа магний- и пиридоксин-зависимых белков подтверждаются результатами фундаментальных и клинических исследований. Отметим, что препарат Магне В6® характеризуется наиболее детальной и обоснованной доказательной базой, включая метаанализы [1]. По нему проведен комплекс клинических исследований, показавших перспективность его использования в детской и взрослой неврологии.

Прежде всего следует отметить положительное влияние терапии Магне В6® на женское здоровье и течение беременности (что, безусловно, важно для поддержки неврологического состояния плода и ребенка). Препарат успешно используется в коррекции психовегетативных расстройств у женщин [69]. Показана эффективность профилактического применения Магне В6® у беременных с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих невынашиванием [70]. Прием препарата беременными с признаками дисплазии соединительной ткани (n=500) положительно сказывался на течении беременности, способствуя родоразрешению в срок, предотвращая прерывание беременности и формирование преэклампсии второй половины беременности, а также был сопряжен с профилактикой асфиксии и гипотрофии новорожденного, приводящей к неврологическим нарушениям [71].

Наиболее изученными направлениями применения препарата Магне В6® в детской неврологии являются терапия у детей с синдромом дефицита внимания (СДВ) и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), лечение астении

и противодействие стрессу. В лечении СДВ/СДВГ используются немедикаментозные (Монтессори-терапия, оперантный тренинг родительской компетентности, групповая психотерапия, тренинг социальных навыков, транскраниальная микрополяризация, биологическая обратная связь и др.) и медикаментозные методы, одним из которых служит прием препаратов магния. Недостаточная обеспеченность магнием создает условия для кумуляции свинца в организме человека. Хорошо известно, что клинические признаки отравления свинцом у детей схожи с проявлениями СДВ/СДВГ.

Показано, что структура отклонений элементного спектра и гиповитаминозы у детей с СДВГ имеют характерные особенности, из которых наиболее распространена и ярко выражена недостаточная обеспеченность и магнием, и пиридоксином [72, 73]. Эффективность применения Магне В6® у детей с СДВ/СДВГ подтверждена комплексным клинико-нейропсихологическим и биохимическим обследованием данной категории пациентов [74].

Установлено влияние препарата Магне В6® на цереброваскулярную реактивность у детей с СДВ [75]. Анализ содержания магния в волосах у 96 детей 3–10 лет с СДВГ (54 мальчика и 46 девочек) показал наличие у всех обследованных полиэлементных отклонений состава волос (до 12 различных химических элементов). Во всех случаях дефицит магния сочетался с дефицитом эссенциальных и избытком нейротоксичных элементов (в частности, свинца). Для оценки церебральной гемодинамики проводилась ультразвуковая транскраниальная доплерография. Начиная с 4-кратного отклонения магния от нормы у подавляющего большинства детей отмечались нарушения цереброваскулярной реактивности по гиперконстрикторному типу. Все дети, у которых была выявлена низкая концентрация магния в волосах, получали Магне В6® ежедневно (10 мг/кг/сут) в течение 2 мес. Препарат хорошо переносился всеми пациентами. Применение Магне В6® у детей с СДВГ на фоне недостаточной обеспеченности магнием приводило к позитивной модификации поведения, цереброваскулярной реактивности, что является доказательством вазоактивного воздействия препарата. В результате лечения у всех 70 детей, получавших в течение 2 мес терапию магнием, наблюдалась положительная клиническая динамика СДВГ [76].

Применение препарата Магне В6® для лечения астенических состояний и расстройств ночного сна у детей в возрасте 9–17 лет (n=154) курсом 1–2 мес продемонстрировало, что на фоне терапии происходила нормализация всех показателей по тесту САН (самочувствие, активность, настроение). Концентрация 6-сульфатоксимелатонина в моче имела тенденцию к повышению у всех пациентов, что указывает на нормализацию метаболизма мелатонина («гормона сна»). В целом прием Магне В6® позволил купировать астенический синдром и магниевый дефицит при астении, улучшить самочувствие, активность и настроение детей на фоне нормализации содержания магния в организме, нормализовать ночной сон у 74,1% пациентов с инсомнией [77].

В ходе изучения клинической эффективности 30-дневного курса Магне В6® для коррекции психоэмоционального статуса школьников в период интенсивного обучения (14–17 лет, n=30) наблюдалась положительная динамика самочувствия, активности, настроения, показателей вегетативной и сердечно-сосудистой систем у 97% обследованных. У 50% установлено достоверное повышение уровня адаптации. Показана

хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов препарата [78]. Результаты рандомизированного исследования антистрессорных и антидепрессантных эффектов препарата Магне В6®, применяемого у добровольцев 18–23 лет (n=89) в течение 8 нед, продемонстрировали достоверное уменьшение симптоматики дефицитов магния и пиридоксина и, как следствие, выраженности стрессовых реакций, а также достижение лучших результатов в учебе [79].

Магне В6® может являться эффективным способом коррекции психоэмоционального статуса при прохождении той или иной фармакотерапии неврологического характера. Например, назначение препарата пациентам с различными формами эпилепсии (n=25) в течение 4 нед на фоне терапии антисудорожными средствами способствовало улучшению их самочувствия. Во всех случаях психический статус больных характеризовался наличием депрессии и тревожности. Препарат применялся в средней терапевтической дозе в течение 28 дней. Оценки по шкале Занга для самооценки тревоги (англ. Zung Anxiety Rating Scale, ZARS), методике симптоматического опросника (англ. Symptom Checklist-90, SCL-90) и шкале общего клинического впечатления (англ. Clinical Global Impression, CGI) показали достоверное положительное неспецифическое действие Магне В6® на психическое состояние пациентов, наиболее выраженное в отношении аффективных расстройств к 28-му дню. Более эффективным препарат был при церебрастеническом и субдепрессивном синдромах, эффективность оказалась меньше при энцефалопатическом синдроме. Магне В6® хорошо переносился и не вызывал каких-либо побочных явлений [80].

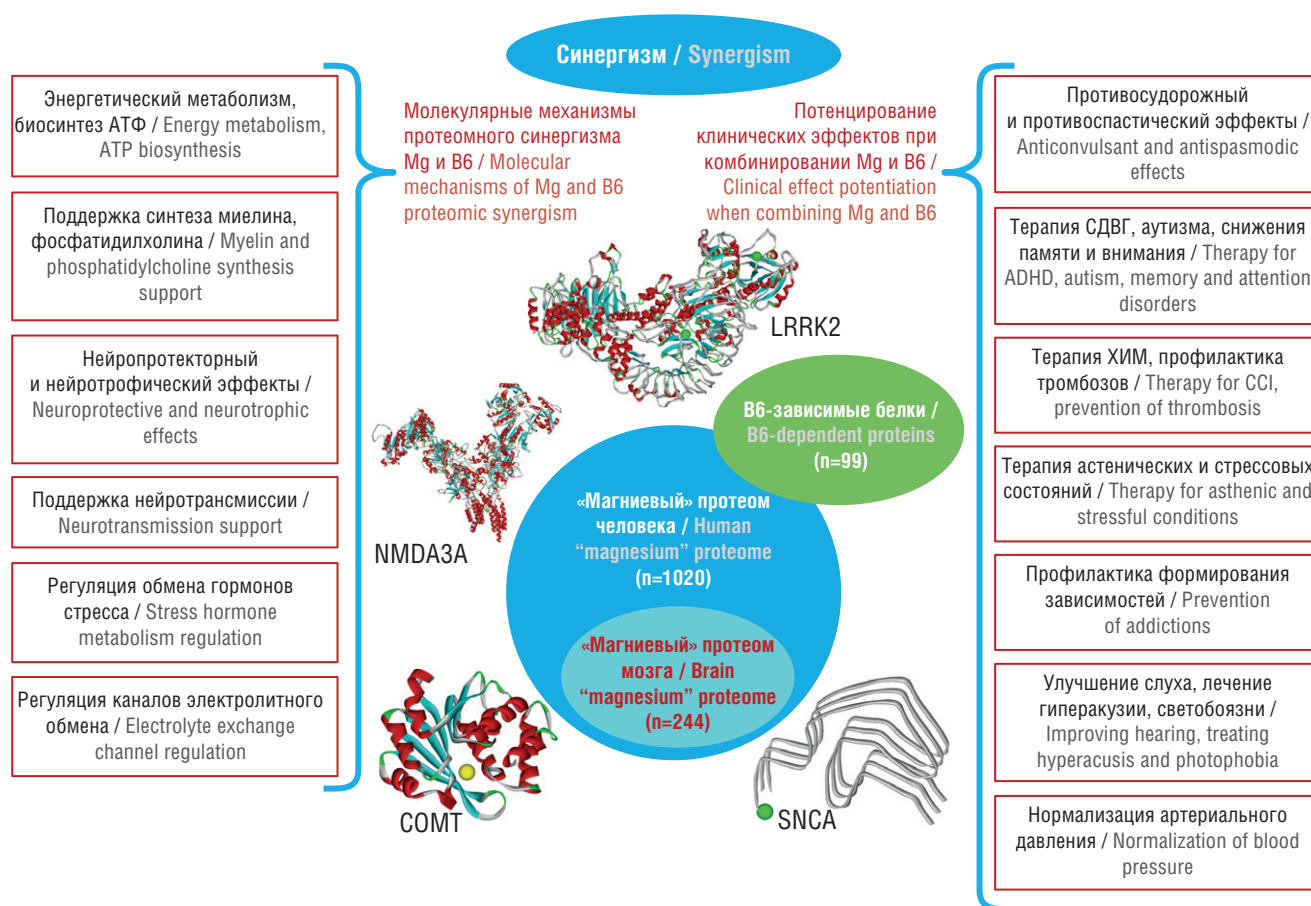
В целом в работе детально описаны механизмы воздействия магния на нейрофизиологию человека и синергизма между магнием и пиридоксином на уровне протеома человека (рис. 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Молекулярные механизмы фармакологического действия, а также фармакодинамические характеристики препаратов линии Магне В6® (Sanofi, Франция) основаны на магниевых и пиридоксин-зависимых белках протеома человека (особенно тех, в которые магниевый и пиридоксаль-5-фосфат входят как коферменты).

Заметим, что в течение последних 30 лет в разных публикациях по фармакологии магниевых препаратов (причем из разных стран) можно встретить фразу (очевидно, копируемую из статьи в статью без всякого критического рассуждения), что «биологические функции магния реализуются посредством 300 ферментов». Действительно, в белковых базах данных начала 1990-х гг. можно было найти всего две-три сотни магниевых белков. Однако за 30–35 лет массив информации о магниевых белках (и, заметим, о пиридоксин-зависимых белках) был существенно пополнен новыми данными. В настоящее время таких белков насчитывается более 1000, а вовсе не 300.

В настоящем исследовании проведен системно-биологический анализ синергизма магниевых и пиридоксин-зависимых белков в контексте поддержки жизнедеятельности нервной системы. Анализ выполнен с использованием современных математических методов топологической теории распознавания. Выявлены все возможные магниевые (n=1020) и пиридоксин-зависимые (n=99) белки, отобраны участвующие в функционировании нервной системы, поддержке на-



Поддержка физиологии нервной системы / Nervous system physiology support

Терапия стресса, астении, депрессии, нарушений памяти и внимания, судорог / Therapy for stress, asthenia, depression, memory and attention disorders, seizures

Рисунок 8. Молекулярные и клинические аспекты протеомного синергизма магния (Mg) и пиридоксина (B6).

АТФ – аденозинтрифосфат; LRRK2 (англ. leucine-rich repeat kinase 2) – обогащенная лейциновыми повторами киназа-2; NMDA3A (англ. N-methyl-D-aspartate 3A) – N-метил-D-аспартат 3A; COMT (англ. catechol-O-methyltransferase) – катехол-O-метилтрансфераза; SNCA (англ. synuclein alpha) – альфа-синуклеин; СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; ХИМ – хроническая ишемия мозга

Figure 8. Molecular and clinical aspects of proteomic synergism of magnesium (Mg) and pyridoxine (B6).

ATP – adenosine triphosphate; LRRK2 – leucine-rich repeat kinase 2; NMDA3A – N-methyl-D-aspartate 3A; COMT – catechol-O-methyltransferase; SNCA – synuclein alpha; ADHD – attention deficit hyperactivity disorder; CCI – chronic cerebral ischemia

строения и эмоциональной сферы. Среди различных тканей именно головной мозг характеризуется наибольшим разнообразием магний-зависимых белков (n=244). Синергизм между магнием и пиридоксином проявляется на многих уровнях: взаимодействия с различными белковыми кофакторами, общие функциональные категории белков, схожие взаимодействия с рядом фармацевтических препаратов и сопоставимые ассоциации дефицитов магния/пиридоксина с различными заболеваниями. Многие пиридоксин-зависимые белки взаимодействуют с теми же кофакторами, что и магний-зависимые. Пиридоксин-зависимые белки относились в основном к тем же наиболее часто встречающимся функциональным категориям, что и магний-зависимые, что указывает на очевидный синергизм магния и пиридоксина в поддержании фундаментальных физиологических процессов. В реализации нейропротекторных, нейротрофических и других нейротропных эффектов иона магния участвуют по крайней мере 172 магний-зависимых белка протеома человека и 20 пиридоксин-зависимых белков. И магний-,

и пиридоксин-зависимые белки важны для поддержания гомеостаза нейротрансмиттеров, нейропластичности и выживания нейронов.

С функцией/активностью магний-зависимых белков ассоциированы 143 лекарственных препарата (включая ряд микронутриентов и/или нутрицевтиков) – анестетики, анксиолитики, снотворные/седативные средства, препараты для лечения деменции, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, антиаритмические средства и другие кардиопрепараты, антидепрессанты, антипсихотики, антибиотики, диуретики и др. Анализ заболеваний, ассоциированных с нарушениями функции магний-зависимых белков протеома человека, указал на 80 различных патологий, связанных с дефицитом магния (судорожные состояния, нарушения неврологического развития плода, миелинизации нервов, зрения, адаптивного поведения, когнитивные нарушения и интеллектуальный дефицит). Большинство заболеваний, ассоциированных с дисфункцией магний-зависимых белков, ассоциированы и с дисфункцией пиридоксин-зависимых белков.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 18.02.2026 В доработанном виде: 14.03.2026 Принята к печати: 23.03.2026 Опубликована: 30.03.2026</p>	<p>Received: 18.02.2026 Revision received: 14.03.2026 Accepted: 23.03.2026 Published: 30.03.2026</p>
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Проект осуществлен без внешнего финансирования	The project was implemented without external funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 800 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and the “diseases of civilization”. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 800 pp. (in Russ.).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты в неврологии. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2026: 984 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients in neurology. Manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2026: 984 pp. (in Russ.).
3. Torshin I.Yu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. *Pattern Recognit Image Anal.* 2010; 20: 386–95. <https://doi.org/10.1134/S1054661810030156>.
4. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Анализ информативности мотивов на основе критерия разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка. *Информатика и ее применения.* 2012; 6 (1): 79–90.
Rudakov K.V., Torshin I.Yu. Analysis of the informativeness of motifs based on the solvability criterion in the problem of protein secondary structure recognition. *Informatics and Applications.* 2012; 6 (1): 79–90.
5. Torshin I.Yu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal.* 2011; 21: 652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
6. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Science Pub Inc.; 2012: 366 pp.
7. UniProt Consortium. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51 (D1): D523–31. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>.
8. Griss J., Viteri G., Sidiropoulos K., et al. ReactomeGSA – efficient multi-omics comparative pathway analysis. *Mol Cell Proteomics.* 2020; 19 (12): 2115–25. <https://doi.org/10.1074/mcp.TIR120.002155>.
9. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet.* 2000; 25 (1): 25–9. <https://doi.org/10.1038/75556>.
10. Kim M.S., Pinto S., Getnet D., et al. A draft map of the human proteome. *Nature.* 2014; 509 (7502): 575–81. <https://doi.org/10.1038/nature13302>.
11. Ende S., Rosenberger G., Geider K., et al. Mutations in GRIN2A and GRIN2B encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet.* 2010; 42 (11): 1021–6. <https://doi.org/10.1038/ng.677>.
12. Carvill G.L., Regan B.M., Yendle S.C., et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet.* 2013; 45 (9): 1073–6. <https://doi.org/10.1038/ng.2727>.
13. Gao K., Tankovic A., Zhang Y., et al. A de novo loss-of-function GRIN2A mutation associated with childhood focal epilepsy and acquired epileptic aphasia. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0170818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170818>.
14. Nicke B., Bastien J., Khanna S.J., et al. Involvement of MINK, a Ste20 family kinase, in Ras oncogene-induced growth arrest in human ovarian surface epithelial cells. *Mol Cell.* 2005; 20 (5): 673–85. <https://doi.org/10.11016/j.molcel.2005.10.038>.
15. Meng Z., Moroiishi T., Mottier-Pavie V., et al. MAP4K family kinases act in parallel to MST1/2 to activate LATS1/2 in the Hippo pathway. *Nat Commun.* 2015; 6: 8357. <https://doi.org/10.1038/ncomms9357>.
16. Asch R.H., Holmes S.E., Jastreboff A.M., et al. Lower synaptic density is associated with psychiatric and cognitive alterations in obesity. *Neuropsychopharmacology.* 2022; 47 (2): 543–52. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01111-5>.
17. Whyte A., Jessen T., Varney S., Carneiro A.M. Serotonin transporter and integrin beta 3 genes interact to modulate serotonin uptake in mouse brain. *Neurochem Int.* 2014; 73: 122–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.09.014>.
18. Beliveau V., Ganz M., Feng L., et al. A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J Neurosci.* 2017; 37 (1): 120–8. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016>.
19. Giamas G., Filipović A., Jacob J., et al. Kinome screening for

- regulators of the estrogen receptor identifies LMTK3 as a new therapeutic target in breast cancer. *Nat Med.* 2011; 17 (6): 715–9. <https://doi.org/10.1038/nm.2351>.
20. Dawling S., Roodi N., Mernaugh R.L., et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms. *Cancer Res.* 2001; 61 (18): 6716–22.
21. Peng H., Ferris R.L., Matthews T., et al. Characterization of the human nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha (α) 9 (CHRNA9) and alpha (α) 10 (CHRNA10) in lymphocytes. *Life Sci.* 2004; 76 (3): 263–80. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.05.031>.
22. Yan L., Herrington J., Goldberg E., et al. Stichodactyla helianthus peptide, a pharmacological tool for studying Kv3.2 channels. *Mol Pharmacol.* 2005; 67 (5): 1513–21. <https://doi.org/10.1124/mol.105.011064>.
23. Niesler B., Walstab J., Combrink S., et al. Characterization of the novel human serotonin receptor subunits 5-HT3C, 5-HT3D, and 5-HT3E. *Mol Pharmacol.* 2007; 72 (1): 8–17. <https://doi.org/10.1124/mol.106.032144>.
24. Li M., Wang Y., Banerjee R., et al. Molecular mechanisms of human P2X3 receptor channel activation and modulation by divalent cation bound ATP. *Elife.* 2019; 8: e47060. <https://doi.org/10.7554/eLife.47060>.
25. Logan T., Bendor J., Toupin C., et al. α -Synuclein promotes dilation of the exocytotic fusion pore. *Nat Neurosci.* 2017; 20 (5): 681–9. <https://doi.org/10.1038/nn.4529>.
26. Sellier C., Campanari M.L., Julie Corbier C., et al. Loss of C9ORF72 impairs autophagy and synergizes with polyQ Ataxin-2 to induce motor neuron dysfunction and cell death. *EMBO J.* 2016; 35 (12): 1276–97. <https://doi.org/10.15252/embj.201593350>.
27. Zach S., Felk S., Gillardon F. Signal transduction protein array analysis links LRRK2 to Ste20 kinases and PKC zeta that modulate neuronal plasticity. *PLoS One.* 2010; 5 (10): e13191. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013191>.
28. Steger M., Diez F., Dhekne H.S., et al. Systematic proteomic analysis of LRRK2-mediated Rab GTPase phosphorylation establishes a connection to ciliogenesis. *Elife.* 2017; 6: e31012. <https://doi.org/10.7554/eLife.31012>.
29. MacLeod D., Dowman J., Hammond R., et al. The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology. *Neuron.* 2006; 52 (4): 587–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.10.008>.
30. Gómez-Suaga P., Luzón-Toro B., Churamani D., et al. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates autophagy through a calcium-dependent pathway involving NAADP. *Hum Mol Genet.* 2012; 21 (3): 511–25. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr481>.
31. Boyle L., Rao L., Kaur S., et al. Genotype and defects in microtubule-based motility correlate with clinical severity in KIF1A-associated neurological disorder. *HGG Adv.* 2021; 2 (2): 100026. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100026>.
32. Lizcano J.M., Göransson O., Toth R., et al. LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1. *EMBO J.* 2004; 23 (4): 833–43. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600110>.
33. de Jong S.J., Créquer A., Matos I., et al. The human CIB1-EVER1-EVER2 complex governs keratinocyte-intrinsic immunity to β -papillomaviruses. *J Exp Med.* 2018; 215 (9): 2289–310. <https://doi.org/10.1084/jem.20170308>.
34. Wu C.J., Li X., Sommers C.L., Kurima K., et al. Expression of a TMC6-TMC8-CIB1 heterotrimeric complex in lymphocytes is regulated by each of the components. *J Biol Chem.* 2020; 295 (47): 16086–99. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.013045>.
35. Tripathy R., Leca I., van Dijk T., et al. Mutations in MAST1 cause mega-corpora syndrome with cerebellar hypoplasia and cortical malformations. *Neuron.* 2018; 100 (6): 1354–68.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.044>.
36. Santra M.K., Wajapeyee N., Green M.R. F-box protein FBXO31 mediates cyclin D1 degradation to induce G1 arrest after DNA damage. *Nature.* 2009; 459 (7247): 722–5. <https://doi.org/10.1038/nature08011>.
37. Lotan R., Rotem A., Gonen H., et al. Regulation of the proapoptotic ARTS protein by ubiquitin-mediated degradation. *J Biol Chem.* 2005; 280 (27): 25802–10. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501955200>.
38. Bainbridge T.W., DeAlmeida V.I., Izrael-Tomasevic A., et al. Evolutionary divergence in the catalytic activity of the CAM-1, ROR1 and ROR2 kinase domains. *PLoS One.* 2014; 9 (7): e102695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102695>.
39. Chen X.Y., Gu X.T., Saiyin H., et al. Brain-selective kinase 2 (BRSK2) phosphorylation on PCTAIRE1 negatively regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic β -cells. *J Biol Chem.* 2012; 287 (36): 30368–75. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.375618>.
40. Li R., Wan B., Zhou J., et al. APC/C(Cdh1) targets brain-specific kinase 2 (BRSK2) for degradation via the ubiquitin-proteasome pathway. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e45932. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045932>.
41. Petris M.J., Strausak D., Mercer J.F. The Menkes copper transporter is required for the activation of tyrosinase. *Hum Mol Genet.* 2000; 9 (19): 2845–51. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.19.2845>.
42. Skjørringe T., Amstrup Pedersen P., Salling Thorborg S., et al. Characterization of ATP7A missense mutants suggests a correlation between intracellular trafficking and severity of Menkes disease. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 757. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00618-6>.
43. Lasorsa A., Nardella M.I., Rosato A., et al. Mechanistic and structural basis for inhibition of copper trafficking by platinum anticancer drugs. *J Am Chem Soc.* 2019; 141 (30): 12109–20. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b05550>.
44. Gu J.J., Lavau C.P., Pugacheva E., et al. Abl family kinases modulate T cell-mediated inflammation and chemokine-induced migration through the adaptor HEF1 and the GTPase Rap1. *Sci Signal.* 2012; 5 (233): ra51. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002632>.
45. van der Wijst J., Glaudemans B., Venselaar H., et al. Functional analysis of the Kv1.1 N255D mutation associated with autosomal dominant hypomagnesemia. *J Biol Chem.* 2010; 285 (1): 171–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.041517>.
46. Imbrici P., D'Adamo M.C., Kullmann D.M., Pessia M. Episodic ataxia type 1 mutations in the KCNA1 gene impair the fast inactivation properties of the human potassium channels Kv1.4-1.1/Kvbeta1.1 and Kv1.4-1.1/Kvbeta1.2. *Eur J Neurosci.* 2006; 24 (11): 3073–83. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05186.x>.
47. Ramaswami M., Gautam M., Kamb A., et al. Human potassium channel genes: molecular cloning and functional expression. *Mol Cell Neurosci.* 1990; 1 (3): 214–23. [https://doi.org/10.1016/1044-7431\(90\)90004-n](https://doi.org/10.1016/1044-7431(90)90004-n).
48. Slack-Davis J.K., Eblen S.T., Zecevic M., et al. PAK1 phosphorylation of MEK1 regulates fibronectin-stimulated MAPK activation. *J Cell Biol.* 2003; 162 (2): 281–91. <https://doi.org/10.1083/jcb.200212141>.
49. Chen S., Yin X., Zhu X., et al. The C-terminal kinase domain of the p34cdc2-related PITSLRE protein kinase (p110C) associates with p21-activated kinase 1 and inhibits its activity during anokis. *J Biol Chem.* 2003; 278 (22): 20029–36. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300818200>.
50. Li D.Q., Nair S.S., Ohshiro K., et al. MORC2 signaling integrates phosphorylation-dependent, ATPase-coupled chromatin remodeling during the DNA damage response. *Cell Rep.* 2012; 2 (6): 1657–69. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2012.11.018>.
51. Sells M.A., Knaus U.G., Bagrodia S., et al. Human p21-activated kinase (Pak1) regulates actin organization in mammalian cells. *Curr Biol.* 1997; 7 (3): 202–10. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(97\)70091-5](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(97)70091-5).
52. Koyano F., Okatsu K., Kosako H., et al. Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin. *Nature.* 2014; 510 (7503): 162–6. <https://doi.org/10.1038/nature13392>.
53. Valente E.M., Abou-Sleiman P.M., Caputo V., et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science.* 2004; 304 (5674): 1158–60. <https://doi.org/10.1126/science.1096284>.
54. Schulz L.O., Nyomba B.L., Alger S., et al. Effect of endurance

- training on sedentary energy expenditure measured in a respiratory chamber. *Am J Physiol.* 1991; 260 (2 Pt 1): E257–61. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.260.2.E257>.
55. Liu S., Sawada T., Lee S., et al. Parkinson's disease-associated kinase PINK1 regulates Miro protein level and axonal transport of mitochondria. *PLoS Genet.* 2012; 8 (3): e1002537. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002537>.
56. Sorci L., Cimadamore F., Scotti S., et al. Initial-rate kinetics of human NMN-adenyltransferases: substrate and metal ion specificity, inhibition by products and multisubstrate analogues, and isozyme contributions to NAD⁺ biosynthesis. *Biochemistry.* 2007; 46 (16): 4912–22. <https://doi.org/10.1021/bi6023379>.
57. Challa S., Khulpatee B.R., Nandu T., et al. Ribosome ADP-ribosylation inhibits translation and maintains proteostasis in cancers. *Cell.* 2021; 184 (17): 4531–46.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.005>.
58. Song N., Liu Z.S., Xue W., et al. NLRP3 phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation. *Mol Cell.* 2017; 68 (1): 185–97.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.08.017>.
59. Van Meter M., Simon M., Tomblin G., et al. JNK phosphorylates SIRT6 to stimulate DNA double-strand break repair in response to oxidative stress by recruiting PARP1 to DNA breaks. *Cell Rep.* 2016; 16 (10): 2641–50. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.006>.
60. Rovina D., Fontana L., Monti L., et al. Microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase 4 (MARK4) plays a role in cell cycle progression and cytoskeletal dynamics. *Eur J Cell Biol.* 2014; 93 (8–9): 355–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2014.07.004>.
61. Kuhns S., Schmidt K.N., Reymann J., et al. The microtubule affinity regulating kinase MARK4 promotes axoneme extension during early ciliogenesis. *J Cell Biol.* 2013; 200 (4): 505–22. <https://doi.org/10.1083/jcb.201206013>.
62. Li L., Guan K.L. Microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase 4 (MARK4) is a negative regulator of the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1). *J Biol Chem.* 2013; 288 (1): 703–8. <https://doi.org/10.1074/jbc.C112.396903>.
63. Ruan K., Zhu Y., Li C., et al. Alternative splicing of Drosophila Nmnat functions as a switch to enhance neuroprotection under stress. *Nat Commun.* 2015; 6: 10057. <https://doi.org/10.1038/ncomms10057>.
64. Zhai R.G., Zhang F., Hiesinger P.R., et al. NAD synthase NMNAT acts as a chaperone to protect against neurodegeneration. *Nature.* 2008; 452 (7189): 887–91. <https://doi.org/10.1038/nature06721>.
65. Ramonet D., Podhajka A., Stafa K., et al. PARK9-associated ATP13A2 localizes to intracellular acidic vesicles and regulates cation homeostasis and neuronal integrity. *Hum Mol Genet.* 2012; 21 (8): 1725–43. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr606>.
66. Kong S.M., Chan B.K., Park J.S., et al. Parkinson's disease-linked human PARK9/ATP13A2 maintains zinc homeostasis and promotes α -Synuclein externalization via exosomes. *Hum Mol Genet.* 2014; 23 (11): 2816–33. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu099>.
67. Bento C.F., Ashkenazi A., Jimenez-Sanchez M., Rubinsztein D.C. The Parkinson's disease-associated genes ATP13A2 and SYT11 regulate autophagy via a common pathway. *Nat Commun.* 2016; 7: 11803. <https://doi.org/10.1038/ncomms11803>.
68. Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Громова О.А., Рогозин М.А. Оценка препаратов рубрикатора АТХ методом хемореактивного скрининга для профилактики дефицитов магния и пиридоксина. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025; 3: 21–9. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-21-29>.
- Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Gromova O.A., Rogozin M.A. Evaluation of ATX rubricator drugs by chemoreactome screening method for prevention of magnesium and pyridoxine deficiencies. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2025; 3: 21–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-21-29>.
69. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Место Магне В6 в коррекции психовегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе. *Фарматека.* 2004; 15: 1–4.
- Smetnik V.P., Butareva L.B. The role of magnesium B6 in the correction of psychovegetative disorders in postmenopausal women with climacteric syndrome. *Farmateka.* 2004; 15: 1–4 (in Russ.).
70. Кошелева Н.Г., Никологорская Е.В. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающих невынашиванием беременности. *Гинекология.* 2010; 12 (3): 35–8.
- Kosheleva N.G., Nikologorskaya E.V. Prophylactic use of Magne-B6 in pregnant women with arterial hypertension and obesity suffering from miscarriage. *Gynecology.* 2010; 12 (3): 35–8 (in Russ.).
71. Грачева О.Н. Анализ взаимосвязей приема препарата Магне-В6; с течением беременности и состоянием плода у женщин с дисморфизмом соединительной ткани. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2012; 5–6: 152–5.
- Gracheva O.N. Analysis of the relationship between Magne-B6 intake and the course of pregnancy and fetal condition in women with connective tissue dysmorphism. *Postgraduate Bulletin of the Volga Region.* 2012; 5–6: 152–5 (in Russ.).
72. Скоромец А., Андрищенко Н., Семичева И., Шигашов Д. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: подходы к диагностике и лечению. *Врач.* 2011; 1: 9–13.
- Skoromets A., Andryushchenko N., Semicheva I., Shigashov D. Attention deficit hyperactivity disorder: approaches to diagnosis and treatment. *Vrach.* 2011; 1: 9–13 (in Russ.).
73. Громова О.А., Авдеев Т.В., Бурцев Е.М. и др. Дефицит магния в контексте концепции элементарного гомеостаза у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне-В6. *Клиническая фармакология и терапия.* 1998; 7 (3): 52–8.
- Gromova O.A., Avdeenko T.V., Burtsev E.M., et al. Magnesium deficiency in the context of the concept of elementary homeostasis in children with minimal brain dysfunction and its correction with Magne-B6. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 1998; 7 (3): 52–8 (in Russ.).
74. Ноговицина О.Р. Изучение эффективности применения Магне В6 в лечении детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. *Медицинская наука и образование Урала.* 2006; 7 (4): 66–9.
- Nogovitsyna O.R. A study of the efficacy of Magne B6 in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Medical Science and Education of Ural.* 2006; 7 (4): 66–9 (in Russ.).
75. Громова О.А., Андреев А.В., Скальный А.В. и др. Влияние препарата Магне В6 на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания. *Клиническая фармакология и терапия.* 2000; 9 (5): 31–4.
- Gromova O.A., Andreev A.V., Skalny A.V., et al. The effect of Magne B6 on cerebrovascular reactivity in children with attention deficit disorder. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2000; 9 (5): 31–4 (in Russ.).
76. Федотова Л.Э., Краснощекова Л.И., Громова О.А. и др. Дефицит магния у детей с минимальной мозговой дисфункцией и его коррекция препаратом Магне-В6. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2005; 10 (1-2): 91.
- Fedotova L.E., Krasnoshchekova L.I., Gromova O.A., et al. Magnesium deficiency in children with minimal brain dysfunction and its correction with Magne-B6. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 2005; 10 (1-2): 91 (in Russ.).
77. Марушко Ю.В., Гишак Т.В. Эффективность применения Магне-В6 при астеническом синдроме и нарушениях ночного сна у детей. *Современная педиатрия.* 2013; 5: 37.
- Marushko Yu.V., Gishchak T.V. Efficacy of Magne-B6 in asthenic syndrome and nocturnal sleep disorders in children. *Modern Pediatrics.* 2013; 5: 37 (in Russ.).
78. Нагорная Н.В., Бордюгова Е.В., Четверик Н.А. и др. Эффективность препарата Магне-В6 форте в коррекции психоэмоционального статуса школьников в период интенсивного обучения. *Современная педиатрия.* 2011; 4: 53.
- Nagornaya N.V., Boryugova E.V., Chetverik N.A., et al. Efficacy of Magne-B6 forte in correcting the psychoemotional status of schoolchildren during intensive learning. *Modern Pediatrics.* 2011; 4: 53.

79. Калачева А.Г., Сатарина Т.Е., Гришина Т.Р. и др. Изучение антистрессорной и мнестической эффективности витаминно-минерального комплекса Магне-В6 у студентов-медиков. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009; 14 (1): 17–22.

Kalacheva A.G., Satarina T.E., Grishina T.R., et al. Study of the antistress and memory efficacy of the vitamin-mineral complex Magne-B6 in medical students. *Bulletin of Ivanovo Medical Academy*. 2009; 14 (1): 17–22 (in Russ.).

80. Калинин В.В., Железнова Е.В., Рогачева Т.А. и др. Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004; 104 (8): 51–5.

Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Rogacheva T.A., et al. Use of Magne-B6 for the treatment of anxiety-depressive states in patients with epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2004; 104 (8): 51–5 (in Russ.).

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / *Ivan Yu. Torshin*, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / *Olga A. Gromova*, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Рогозин Михаил Александрович / *Mikhail A. Rogozin* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>. eLibrary SPIN-code: 2931-6812.

Громов Андрей Николаевич / *Andrey N. Gromov* – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910.