

УДК 575.1:546.46:612.014.46
© Коллектив авторов

ГОМЕОСТАЗ МАГНИЯ: МЕХАНИЗМЫ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ

В.Н. Зиновьева, И.Н. Иежица, А.А. Спасов*

НИИ фармакологии и кафедра фармакологии Волгоградского государственного
медицинского университета, пл. Павших Борцов, 1, 400131 Волгоград;
эл. почта: vzinovjeva@yandex.ru

Рассмотрены механизмы магниевого гомеостаза, которые интенсивно исследуются последние 10-15 лет с применением как патофизиологических, так и молекулярно-генетических подходов. Нарушение магниевого гомеостаза ведет к развитию магний-дефицитных состояний, которые обнаружены при многих распространенных заболеваниях (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, синдром хронической усталости, алкоголизм, психические и неврологические заболевания и др.), при стрессе, при воздействии некоторых внешнесредовых факторов или лекарственных средств. Особое внимание уделено наследственным гипомagneзиемиям, вызванным генетическими дефектами систем, прямо или косвенно контролирующим содержание магния в организме. Приведена клиническая и биохимическая характеристика 12 таких заболеваний, рассмотрены механизмы их развития. Очевидно, что углубленное понимание механизмов регуляции магниевого гомеостаза позволит разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению магний-дефицитных состояний.

Ключевые слова: магний, гомеостаз, гены контролирующие транспорт магния, наследственные нарушения гомеостаза, гипомagneзиемия.

ВВЕДЕНИЕ. В последнее время резко возрос интерес к проблемам изучения биологической роли магния, который по праву считается эссенциальным элементом внутриклеточной среды большинства, если не всех, организмов [1-3]. В соответствии со своими физико-химическими характеристиками магний определяет функциональное состояние различных клеточных процессов [4, 5]. Он входит в состав кофакторов более чем 350 ферментов, которые контролируют энергетический обмен и пул макроэргических компонентов в клетках [6-8]. Магний участвует, в частности, в активации АТФаз, регулирует активность некоторых ионных каналов и, обладая свойством образовывать устойчивые трехкомпонентные комплексы с нуклеотидами, участвует в процессах синтеза нуклеиновых кислот, транскрипции и трансляции [4, 7, 9].

Значимость магния для организма определяет необходимость поддержания его гомеостаза [10]. Магний поступает в организм человека с пищей; по данным ряда авторов, ежедневная потребность в магнии составляет 265 и 350 мг для взрослых женщин и мужчин соответственно [11]. Обычная диета среднего североамериканца или европейца может поддерживать нормальный уровень магния в организме [12], хотя при быстром росте в грудном возрасте и

* - адресат для переписки

пубертатном периоде, а также во время беременности и лактации потребности в магнии увеличиваются [13]. Тем не менее, явный алиментарный дефицит магния сам по себе встречается не часто. Дефицит магния возникает в результате изменения функционального состояния организма, например, при некоторых патологических состояниях (сахарный диабет [14, 15], алкоголизм [16], сердечно-сосудистые заболевания [17-19], болезни почек [20-22], синдром хронической усталости [23], психические [24] и неврологические заболевания [25], тяжелая форма диареи и рвоты [26]), при стрессе [27], под воздействием ряда экологических факторов или как следствие применения некоторых лекарственных средств (петлевые и дистальные диуретики [28, 29], сердечные гликозиды [30], аминогликозиды [31], цисплатин [32], амфотерицин В [33]). К нарушению гомеостаза магния ведут и генетические дефекты транспортирующих магниевых систем, которые функционируют в клетках кишечного и почечного эпителия [34-37].

Результаты клинических исследований, проведенных с использованием предложенных в последние годы методов оценки магниевых гомеостазов, свидетельствуют о широком распространении магниевых дефицитных состояний и указывают на необходимость разработки новых подходов к их диагностике, профилактике и лечению, что возможно только при понимании механизмов регуляции магниевых гомеостазов [38-41]. В настоящем обзоре рассмотрены наследственные нарушения гомеостаза магния, выяснение молекулярно-генетических основ которых, наряду с патофизиологическим изучением магниевых обменов, способствовало расшифровке контролирующих гомеостаз магния механизмов.

1. Гомеостаз магния и его регуляция.

Организм взрослого человека содержит приблизительно 15 ммоль магния на кг массы тела, из них 50% общего пула магния содержится в костях, менее 50% обнаружено в мышечной и других мягких тканях, при этом содержание в поперечно-полосатой мускулатуре составляет приблизительно 28% [42-44]. Примерно 1% магния содержится в экстрацеллюлярной жидкости, около 0,3% общего магния в ионизированной форме находится в сыворотке крови [45], в физиологических пределах – 0,75-1 ммоль/л. Из общего сывороточного магния приблизительно одна треть связана с белками крови, преимущественно с альбуминами, в меньшей степени с глобулинами [46, 47]. У здорового человека средняя концентрация магния в сыворотке весьма стабильна, тогда как концентрация общего магния, судя по всему, имеет небольшую циркадную изменчивость, в которой самые низкие значения наблюдаются между 6 и 10 часами утра [48, 49].

Приведенные сведения свидетельствуют о некоторых трудностях, возникающих при оценке уровня магния в организме. Большинство литературных данных относительно магниевых статусов базируется на концентрациях сывороточного магния [44, 45]. При этом даже выраженный внутриклеточный дефицит магния может иметь место без сопутствующих изменений уровня магния в сыворотке [47, 50-52]. Магний сыворотки может перераспределяться в костную и мягкие ткани, что делает невозможным использование заниженных значений сывороточного магния в качестве индикатора его системного дефицита. Вероятно, это также справедливо и для патологических состояний, связанных с высокой концентрацией сывороточных катехоламинов, например, при остром инфаркте миокарда и других стресс-реакциях [47, 53, 54]. Видимо, наиболее информативным является измерение концентрации магния в тканях, лейкоцитах и тромбоцитах. Поскольку данная процедура весьма трудоемка, распространенной моделью для измерения внутриклеточного магния служат эритроциты [55, 56]. Из многочисленных методов определения ионизированного магния наиболее информативными являются ядерно-магнитный резонанс и спектрофлуориметрия [56]. Кроме того, для оценки скрытого дефицита магния используются различные нагрузочные тесты магнием ($MgSO_4$), основанные на определении количества выделившегося с мочой магния [39].

Несмотря на большую “разнородность” методов оценки магниевого статуса и очевидные проблемы, связанные с точностью определения концентрации магния в различных органах и тканях, получены довольно четкие представления о регуляции его гомеостаза.

Поглощение магния кишечным эпителием является критически важным для гомеостаза магния у всех позвоночных. У человека оно происходит в основном в подвздошной и толстой кишке. При этом через желудочно-кишечный тракт адсорбируется не более 30% вводимого магния. Процесс адсорбции обеспечивается пассивными (парацеллюлярными) и активными (трансцеллюлярными) транспортными механизмами [57].

Главным регулятором магниевого гомеостаза являются почки. Снижение поступления магния в организм у пациентов с нормальной почечной функцией приводит к уменьшению экскреции магния почками [58], тогда как увеличение поступления магния с пищей приводит к увеличению экскреции магния с мочой без изменения его концентрации в сыворотке [59]. Однако имеются значительные внутригрупповые, суточные и циркадные изменения этого показателя [60, 61].

Контроль гомеостаза магния во всем организме в основном осуществляется на уровне отдельных сегментов нефрона в почках (рис. 1). Около 80% общего магния сыворотки фильтруется через гломерулярную мембрану [62, 63]. При гломерулярной скорости фильтрации 125 мл/мин объемы отфильтрованного магния составляют примерно 140 ммоль в день. Из этого количества почка реабсорбирует примерно 80-99%, а 1-20% отфильтрованного магния экскретируется с конечной мочой [57].

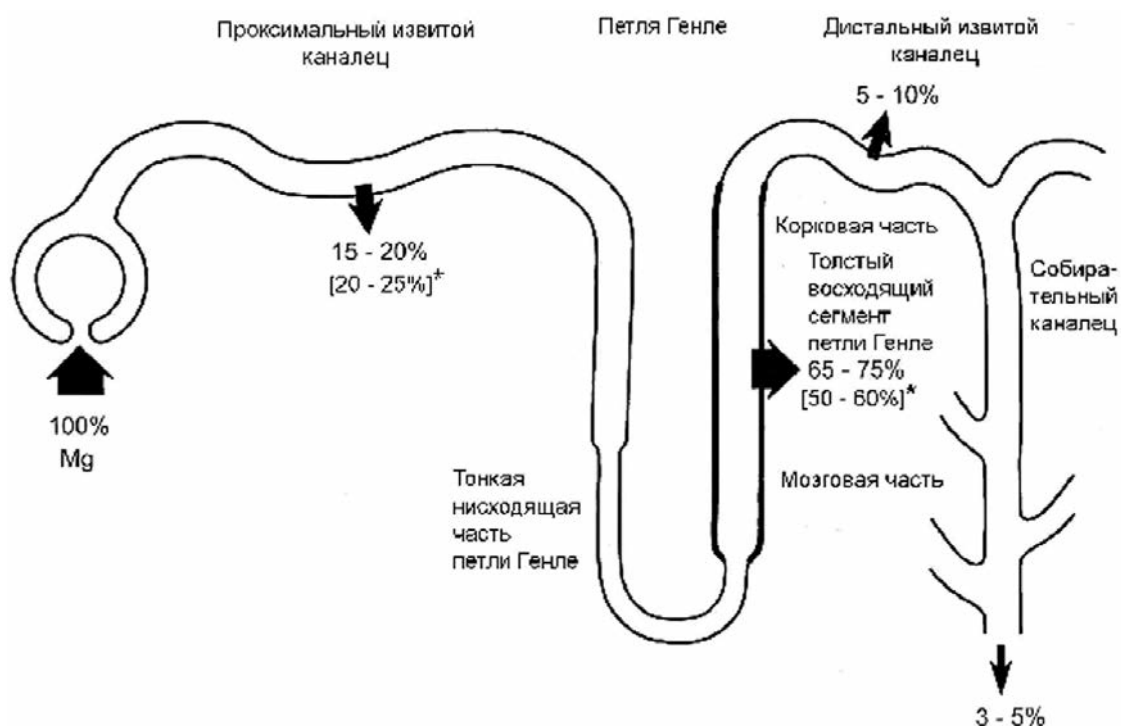


Рисунок 1.

Реабсорбция магния в нефроне [35]. * Данные по [26].

Проксимальный каналец реабсорбирует 5-15%, толстая восходящая часть петли Генле абсорбирует 70-80%, и дистальный каналец возвращает около 5-10% отфильтрованного магния. Хотя дистальный каналец реабсорбирует только 10% магния, отфильтрованного через клубочек, это количество значительно, поскольку оно составляет 60-70% магния, поступившего в этот сегмент из петли Генле [64]. Лишь незначительное количество магния реабсорбируется в собирательных трубочках вне дистального канальца, так что тубулярные сегменты, входящие в состав этой части нефрона, играют важную роль в определении конечной экскреции магния с мочой [64-66].

Показано, что пептидные гормоны (паратгормон, кальцитонин, глюкагон и аргинин-вазопрессин) усиливают абсорбцию магния в дистальном канальце и в клетках мозговой части дистального извитого канальца. Простагландин E_2 стимулирует этот процесс, как и сАМР-зависимая протеинкиназа А, фосфолипаза С и протеинкиназа С [64, 57]. Стероидные гормоны тоже принимают участие в регуляции дистального транспорта магния. Альдостерон усиливает вход ионов магния в клетки мозговой части дистального извитого канальца, одновременно с синтезом сАМР, хотя не изменяет базальное поглощение магния. Кальцитриол, напротив, стимулирует базальное поглощение. Повышение концентрации магния или кальция в плазме активирует внеклеточные Ca^{2+}/Mg^{2+} -чувствительные рецепторы, что сопровождается ингибированием накопления сАМР и снижением поглощения магния клетками мозговой части дистального извитого канальца. Снижение концентрации магния в плазме увеличивает реабсорбцию Mg^{2+} , не влияя на абсорбцию кальция. Такая селективность клеток обеспечивает чувствительный контроль транспорта магния в дистальных извитых канальцах [64-66].

Механизмы, лежащие в основе рассмотренного выше влияния гормонов на транспорт магния, в большинстве случаев не выяснены. Их установлению, по-видимому, будут способствовать полученные к настоящему времени сведения о генетическом контроле магниевых гомеостазов у человека.

2. Наследственные нарушения гомеостаза магния.

Молекулярно-генетический подход к изучению наследственных нарушений гомеостаза магния помог установить роль многих генов и кодируемых ими белков в его поддержании. Наследственные гипомagneзмии (табл. 1) обусловлены мутациями генов, продукты которых либо непосредственно участвуют в транспорте магния, либо, контролируя транспорт одновалентных катионов, оказывают на него существенное влияние. В любом случае к гипомagneзмии ведут как дефекты всасывания в кишечнике магния, поступающего с пищей, так и нарушения реабсорбции магния почками [67]. Оба типа нарушений в большинстве своем могут исправляться при введении магния. Это связано с тем, что, как указывалось выше, магниевый транспорт и в кишечнике, и в почках осуществляется двумя путями: пассивно (параклеточный путь) и активно (трансклеточный путь). При нарушении одного из путей транспорта наблюдается компенсаторное усиление другого пути. Правомoрность предложенной схемы подтверждается рассматриваемыми ниже данными.

2.1. Гипомagneзмия с вторичной гипокальциемией (ГВГ).

Аутосомно-рецессивная гипомagneзмия с вторичной гипокальциемией впервые описана Raunier с сотрудниками [68]. Она проявляется уже в младенческом возрасте и характеризуется исключительно низким уровнем сывороточного магния и низким уровнем сывороточного кальция (табл. 2) [35]. Неврологические симптомы этого заболевания включают мышечную тетанию (мышечные спазмы, мышечные судороги). В отсутствии адекватного лечения неврологические нарушения усиливаются, у детей могут наблюдаться затрудненная речь, хореические движения. Без лечения ГВГ может закончиться фатально в течение первого года жизни.

Таблица 1. Наследственные нарушения гомеостаза у человека [35, 37 с изменениями].

Заболелание	OMIM	Тип наследования	Локализация гена	Ген	Продукт гена
Гипоматнезизм с вторичной гипонатриемией	602014	AP	9q22	TRPM6	TRPM6, Белок канальных каналов
Изотриованная доминантная гипонатриемия	154020	AD	11q23	FXR2	γ-субъединица Na ⁺ K ⁺ -ATPазы
Изотриованная рецессивная гипонатриемия	248250	AP	?	?	?
Семейная гипоматнезизм с гипонатриемией и нефрокальцинозом	603959	AP	3q28	CLDN16	Клаудин 16 (Парацелин-1), белок барьера TJ
Аутосомно-доминантная гипонатриемия	601198	AD	3q21	CaSR	CaSR, Ca ²⁺ /Mg ²⁺ -чувствительные рецепторы
Семейная гипонатриемия с гипонатриемией	145980	AD	3q21	CaSR	То же
Неонатальный гипонатриемия	239200	AP	3q21	CaSR	То же
Синдром Бартера I типа	601678	AP	15q21	SLC12A1	NKCC2, Na ⁺ K ⁺ /2Cl ⁻ котранспортер (фуроссемид-чувствительный)
Синдром Бартера II типа	241200	AP	11q24	KCNJ1	ROMK, почечный канальный канал
Синдром Бартера III типа	602073	AP	1p36	SLCNKB	SLC-Kb, хлорный канал дистального канального канала
Синдром Бартера IV типа	602522	AP	1p31	BSND	Бартин, β-субъединица почечного хлорного канала
Синдром Гипонатриемия	263800	AP	16q13	SLC12A3	NCCT, Na ⁺ -Cl ⁻ котранспортер (тиазид-чувствительный)

Примечание: AP – аутосомно-рецессивный, AD – аутосомно-доминантный тип наследования; ? – ген и его продукт не установлены; OMIM – индекс заболевания в каталоге генов человека (Online Mendelian Inheritance in Man).

Таблица 2. Клинические и биохимические характеристики наследственных нарушений гомеостаза (по [35, 37] с изменениями).

Особенности заболевания		Гипоматемизм с вторичной гипонатриемией	Изопреванная доминантная гипонатриемия	Изопреванная редукционная гипонатриемия	Семейная гипоматемизм с гипонатриемией и нефропатией	Семейная гипонатриемия с гипонатриемией	Неонатальный гиперпаратиреоз
Концентрация в сыворотке	Mg	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	K	н	н	н	н	н	н
	Ca	↓↓	н	н	н	↓↓	↓↓↓
pH крови		н	н	н	н	н	н
Концентрация в моче	Mg	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	Ca	↓↓	↓↓	?	↓↓	↓↓	↓↓
	K	н	н	?	н?	н	н
Начало манифестации		у новорожденных	в детстве	в детстве	в раннем детстве	нигда	в раннем детстве
Рост		н	н	?	↓↓	беспричинно	
Развит		—	—	—	+		
Хондродисплазия		—	+	?	—		
Нефропатия		—	—	—	+	—	—
Камни в почках		—	—	—	+	?	?
Другие аномалии		—	Судороги	—	Аномалии зрения	—	—

Примечания. н – норма; ↓ слегка снижен, ↓↓ снижен, ↓↓↓ значительно снижен; □ слегка увеличен, □□ увеличен, □□□ значительно увеличен; + присутствует, – отсутствует.

Таблица 2 (Продолжение). Клинические и биохимические характеристики наследственных нарушений магниевого гомеостаза (по [35] с изменениями).

Особенности заболевания	Аутосомно- доминантная тип наследования	Синдром Бартера I типа	Синдром Бартера II типа	Синдром Бартера III типа	Синдром Бартера IV типа	Синдром Гиттельмана
Концен- трация в сыворотке	Mg K Ca	н ? ↓↓↓ н н н ↑↑	н ? ↓↓ н	н ? ↓↓↓ н	н ↓↓ н	↓↓ ↓↓ н
pH мочи	н	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Концен- трация в моче	Mg Ca K	↑↑ ↑↑ н	? ↑↑ ↑↑	? н н н ↑ ↑↑	? ↑↑ ↑↑	↑↑ ↓↓ ↑↑
Начало манифестации	в раннем детстве	в раннем детстве н н н позже	у взрослых	варьирует	у взрослых	в детстве
Рост	н	↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓
Развит	—	—	—	—	—	++
Хронический Нефроз	+	+	? +	—	+ ?	++
Нефроз	+	+	—	редко	—	—
Камни в почках	+	?	—	—	—	—
Другие анализы	—	—	—	—	глухота	синдром «пустого» турецкого седла

Примечания. н – норма; ↓ слегка снижен, ↓↓ снижен, ↓↓↓ значительно снижен; □ слегка увеличен, □□ увеличен, □□□ значительно увеличен; + присутствует, – отсутствует.

ГОМЕОСТАЗ МАГНИЯ: МЕХАНИЗМЫ И НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ

ГВГ обусловлена дефектом всасывания магния в кишечнике. Ген заболевания *TRPM6* сцеплен с локусом 9q22.2 [69]. Его белковый продукт обеспечивает активный транспорт магния клетками кишечного эпителия (рис. 2). Поскольку у больных сохраняется пассивный транспорт ионов магния, оральное введение большого количества магния может им помочь. Разработаны и другие пути введения магния пациентам (внутримышечное, внутривенное, назогастральное, использование подкожной имплантации депо-систем) (цит. по [36]).

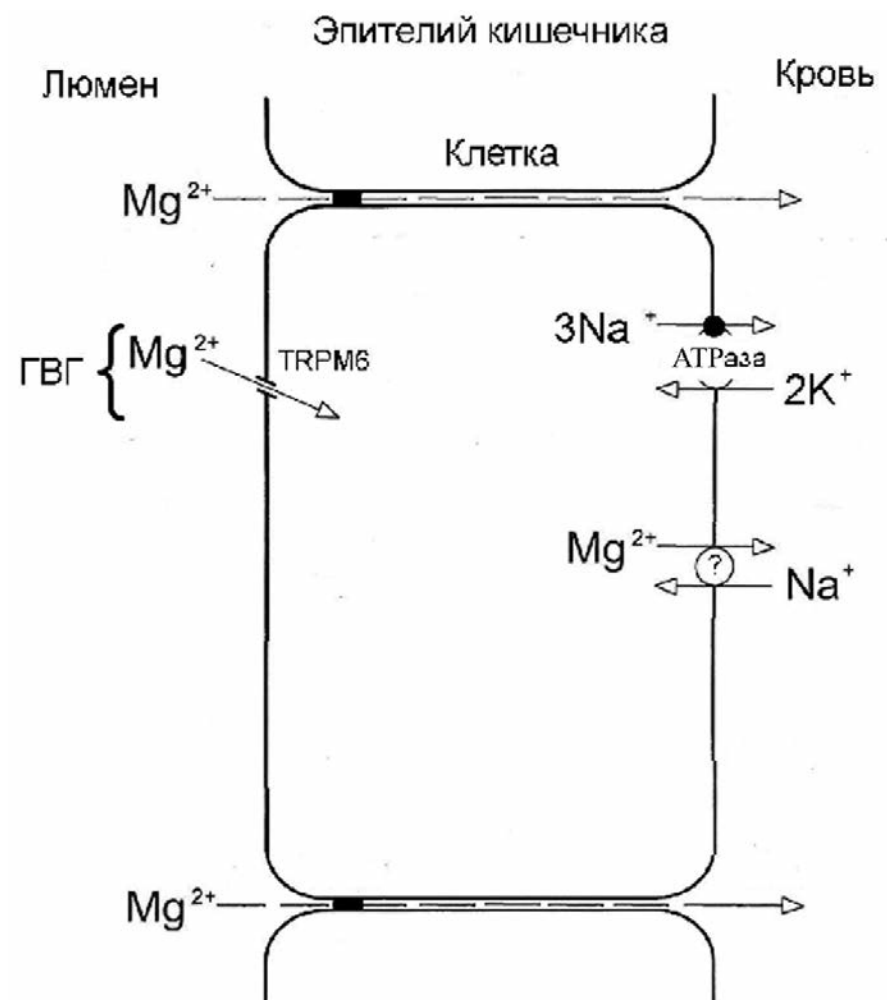


Рисунок 2.

Схема абсорбции магния в кишечном эпителии [37].

TRPM6 – белок магниевых каналов, участвующий в активном транспорте магния. Пунктиром обозначен параклеточный пассивный путь абсорбции магния.

В последнее время не только идентифицированы мутации в гене *TRPM6*, являющиеся причиной ГВГ [70, 71], но и расшифрован молекулярный механизм участия продукта гена в транспорте магния. Продукт гена – белок, входящий в суперсемейство так называемых TRP-белков (transient receptor potential), которые обнаружены как у беспозвоночных, так и у позвоночных животных. Это трансмембранные белки катионных каналов, имеющие большое сходство в аминокислотной последовательности семи доменов, пронизывающих клеточную мембрану. Белок TRPM6 является членом семейства TRPM-белков и, подобно родственному ему белку TRPM7, имеет в С-терминальном участке серин/тирозин

киназные домены [36, 72, 74]. Недавно установлено, что белок TRPM6 образует на поверхности эпителиальных клеток комплексы с белком TRPM7 [74]. Мутантный белок TRPM6 (единственная миссенс-мутация, обнаруженная у больных ГВГ, ведет к замене серина в 141-м положении на лейцин) не способен формировать такой гетероолигомерный комплекс [75].

По современным представлениям, ген *TRPM6* экспрессируется не только в клетках кишечного эпителия, но и в клетках нефрона (в проксимальных и дистальных извитых канальцах и в собирательном канальце; рис. 3) [70]. С этим согласуется сохранение гипомагниемии у некоторых пациентов с ГВГ, получавших магний внутривенно; у них наблюдалась потеря магния почками [71]. Оральное введение большого количества магния у части пациентов тоже было не эффективным [76].

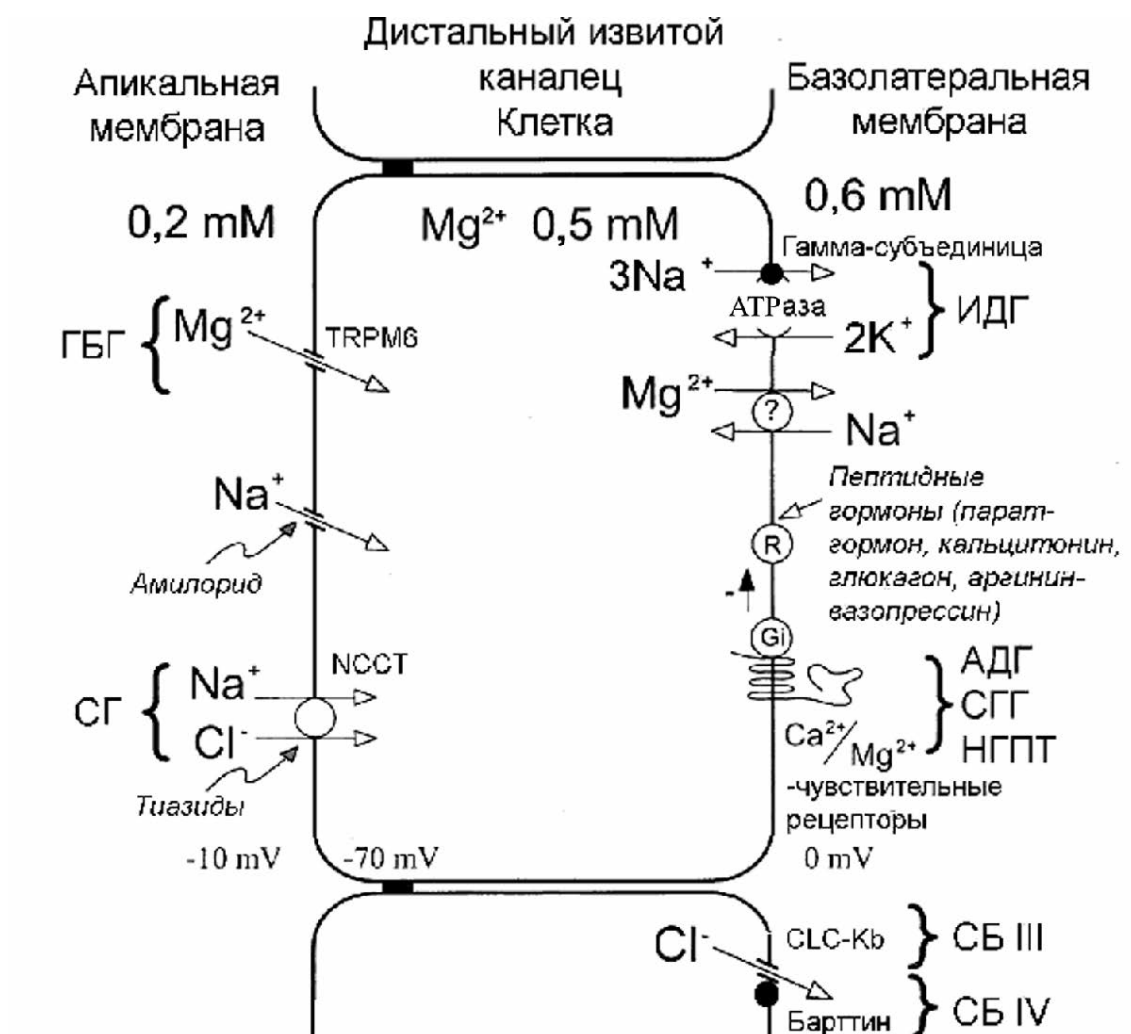


Рисунок 3.

Реабсорбция магния в дистальном извитом канальце нефрона [35, 37].

Названия заболеваний сокращены как в тексте.

Механизм развивающейся при ГВГ вторичной гипокальциемии остаётся непонятным. У пациентов с ГВГ обычно гипокальциемия не поддается лечению препаратами кальция, витамином D или паратиреоидным гормоном (ПТГ). Нормализация уровня кальция и ПТГ достигается только после коррекции сывороточного магния путем его массивного введения. Предполагается, что выраженная гипомагниемия ведет к нарушению синтеза и/или высвобождения

паратиреоидного гормона (ПТГ) [77]. С другой стороны, в развитии гипокальциемии может играть определенную роль устойчивость органов-мишеней к ПТГ. При низком уровне магния введение гормона не вызывает ПТГ-зависимого высвобождения кальция из костей, поскольку гипомagneзиемия влияет на образование cAMP в ответ на ПТГ [78, 79].

2.2. Изолированная доминантная гипомagneзиемия (ИДГ).

Это заболевание обусловлено потерей магния во время его реабсорбции в почках. Концентрация магния в сыворотке снижается до 0,39 ммоль/л, в то время как концентрация других электролитов, а также активность ренина и альдостерона плазмы остаются в пределах нормы (табл. 2) [35]. Однако в моче пациентов наблюдается пониженный уровень кальция. ИДГ проявляется в детском возрасте и достаточно часто у больных развивается хондрокальциноз.

Первичный почечный дефект при ИДГ подтвержден в опытах с изотопом магния ^{28}Mg (цит. по [70]). Ген заболевания, обозначенный *FXYD2*, идентифицирован [80, 81]. Он локализован в длинном плече 11-й хромосомы и кодирует γ -субъединицу Na^+, K^+ -АТФазы (табл. 1). Na^+, K^+ -АТФаза отвечает за установление как концентрационного, так и электрохимического градиентов вдоль почечного нефрона. Экспрессия γ -субъединицы, модулирующей функцию Na^+, K^+ -АТФазы, является тканеспецифичной. Показано, что продукт гена *FXYD2* обнаруживается в клетках дистального извитого канальца нефрона (рис. 3).

Оказалось, что все больные ИДГ являются гетерозиготами по миссенс-мутации *Gly41Arg*. У пациентов с ИДГ наблюдается доминантный негативный эффект этой миссенс-мутации, поскольку индивиды, гетерозиготные по делеции гена *FXYD2*, имеют нормальный уровень сывороточного магния. В опытах с клеточными культурами установлено, что мутантная γ -субъединица задерживается внутри клетки, что приводит к снижению активности всего комплекса Na^+, K^+ -АТФазы [67, 81]. Предполагается, что в результате этого уменьшается поступление в клетку через базолатеральную мембрану ионов калия из плазмы, а при его низком содержании перестают работать магниевые каналы в апикальной мембране, что ведет к уменьшению реабсорбции магния (рис. 4) [67, 82].

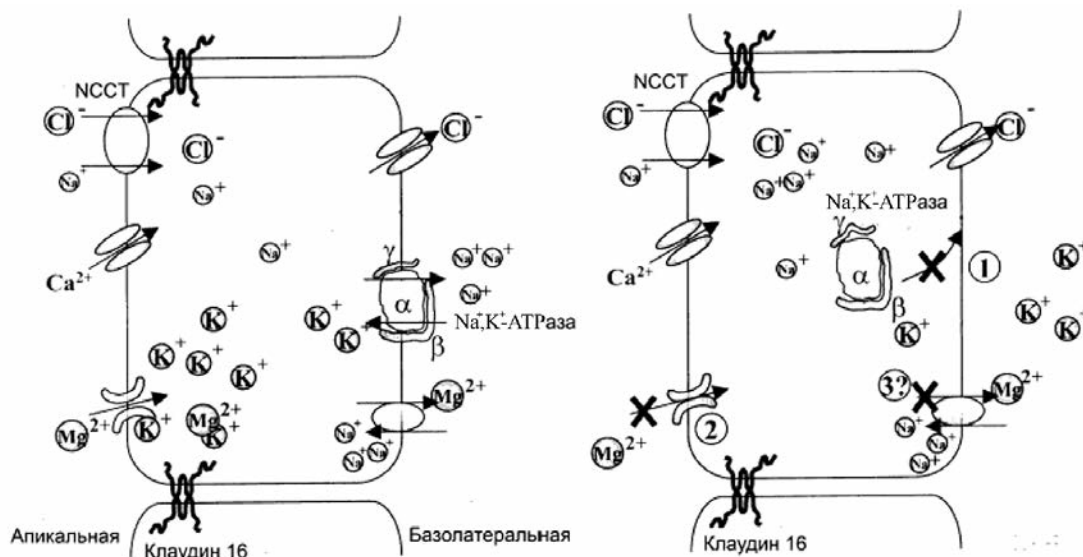


Рисунок 4.

Гипотетическая модель, объясняющая роль γ -субъединицы Na^+, K^+ -АТФазы в механизме реабсорбции магния клетками дистального извитого канальца [67, 82].

Слева: нормальная ситуация. Апикальные магниевые каналы открыты. Справа: возможные последствия мутации γ -субъединицы Na^+, K^+ -АТФазы. Дезинтеграция α , β и γ -субъединиц фермента ① приводит к снижению внутриклеточной концентрации K^+ и закрытию апикальных магниевых каналов ②. Пониженный выход ионов Na^+ и уменьшение внутриклеточной концентрации Mg^{2+} дополнительно подавляют базолатеральную экскрецию Mg^{2+} ③.

Механизм заболевания все еще не до конца ясен, так как трудно объяснить причину возрастания почечной реабсорбции кальция у пациентов с ИДГ, что приводит к снижению уровня кальция в моче (табл. 2). Возможно, что продукт гена *FXYD2* кроме обеспечения функционирования Na^+, K^+ -АТФазы ответственен за специфичную для ионов магния АТФ-зависимую транспортную систему [37].

Предполагается также, что ИДГ генетически гетерогенна и может быть вызвана мутациями другого локуса. Описана обширная родословная, в которой сцепление заболевания с геном *FXYD2* не обнаружено [83]. Сцепление с этим геном не выявлено также в семье с доминантным (или псевдоминантным) типом наследования и с двумя пораженными, которые имели соответствующие ИДГ симптомы. В этом случае исключено сцепление заболевания и с другими локусами (*CLDN16*, *SLC12A3*), что свидетельствует о возможном участии в активном почечном транспорте магния других, не идентифицированных к настоящему времени белков [84].

2.3. Изолированная рецессивная гипомagneзиемия (ИРГ).

В отличие от ИДГ при изолированной гипомagneзиемии с рецессивным типом наследования у больных уровень кальция в моче соответствует норме (табл. 2) [35]. На сегодняшний день описана только одна семья с двумя больными ИРГ дочерьми [85]. Показано, что у больных сохранен пассивный транспорт магния в кишечнике, но его реабсорбция в почках снижена. Ген, отвечающий за ИРГ, еще не идентифицирован [84]. Его продуктом может оказаться белок, обеспечивающий функцию магниевых каналов не на базальной стороне клеток нефрона, как γ -субъединица Na^+, K^+ -АТФазы, а на апикальной стороне. Через этот канал магний проникает в клетку, а посредством каналов на базальной стороне входит в интерстиций (рис. 4).

2.4. Семейная гипомagneзиемия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом (СГГН).

Это заболевание обусловлено уменьшением реабсорбции в почках, как ионов магния так и кальция. Механизм потери магния при СГГН принципиально отличается от механизмов рассмотренных выше нарушений активного транспорта магния в почках. К заболеванию ведут мутации в гене, кодирующем белок клаудин 16. Другое название белка - парацеллин 1. Белок принадлежит к семейству мембранных клаудиновых белков, которые принимают участие в установлении между эпителиальными клетками тесного контакта или соединения (tight junction, TJ). Такое соединение препятствует прохождению между соседними клетками крупных молекул и белков, оставаясь, в то же время, проницаемым для ионов. Предполагается, что в барьере TJ имеются поры диаметром около 6 ангстрем, которые представляют собой ионные каналы (рис. 5) [86]. Прохождение ионов является в этом случае пассивным видом межклеточного транспорта и зависит от разницы электрических потенциалов по обе стороны монослоя эпителиальных клеток.

Белок клаудин 16 состоит из 305 аминокислот, имеет 4 трансмембранные домена и 2 внеклеточные петли, его N- и C-терминальные участки находятся внутри клетки. Кодирующий белок ген *CLDN16* (или *PCLN-1*) локализован в длинном плече 3-й хромосомы (табл. 1) [87]. Большинство мутаций в гене клаудина 16 являются миссенс-мутациями и приводят к аминокислотным заменам, как в трансмембранных, так и в экстрацеллюлярных доменах белка [87-89].

Белок клаудин 16 экспрессируется в клетках мозгового и коркового сегментов толстой восходящей части петли Генле (рис. 1) [87]. Именно в этой части нефрона у больных СГГН происходит потеря ионов магния и кальция (рис. 6). Предполагается, что клаудин 16 формирует параклеточную пору, избирательно пропускающую кальций и магний, так как у пациентов сохраняется способность к реабсорбции NaCl . Однако недавно показано, что из-за дисфункции клаудина 16 проницаемость барьера TJ для ионов натрия все-таки изменена [90]. Это позволило авторам выдвинуть гипотезу, что реабсорбция дивалентных катионов нарушена из-за снижения люмен-позитивного потенциала, который зависит от транспорта ионов натрия. Обнаружение экспрессии клаудина 16 в дистальном извитом канальце, где различие в трансэпителиальном потенциале не способствует пассивной реабсорбции ионов магния, также согласуется с этим предположением.

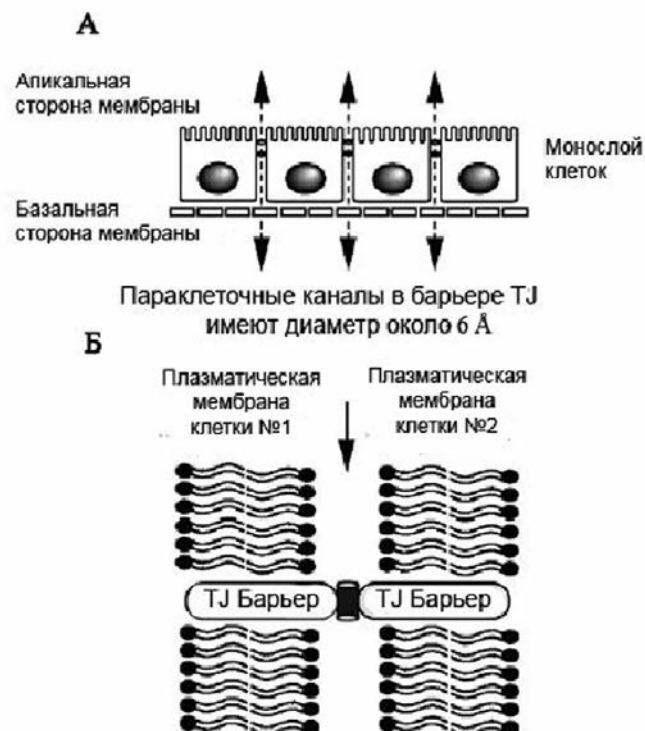


Рисунок 5.

Параклеточный транспорт ионов [86]. А. Схема параклеточного пути через монослой эпителиальных клеток. Б. Ионные каналы включены в барьер TJ.

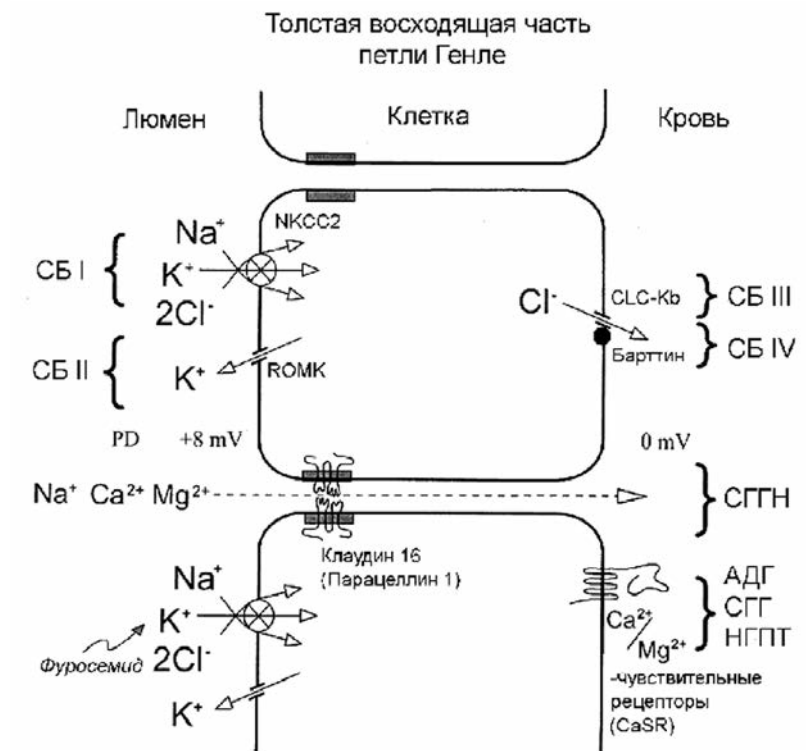


Рисунок 6.

Реабсорбция магния в толстом сегменте восходящей части петли Генле [35]. Названия заболеваний сокращены как в тексте. Показана люмен-положительная разность потенциалов по обе стороны эпителиальной клетки.

Нарушение пассивного транспорта магния и кальция у больных СГГН приводят к развитию патологического фенотипа, для которого характерно поражение многих систем органов [37]. Уже с детского возраста у пациентов наблюдаются хронические инфекции почек, полиурия/полидипсия, нарушение развития, нефролитиаз (табл. 2) [35]. Как следствие гипомagneзиемии возможны судороги церебрального генеза и мышечная тетания. Кроме того, описаны нарушения зрения (миопия высокой степени, нистагм, хориоретинит). Связь дефекта гена клаудина 16 с аномалиями зрения вполне объяснима, поскольку недавно обнаружена экспрессия гена в эпителии сетчатки и роговицы быков [67].

Интересно, что ноль-мутации гена клаудина 16 у быков ведут к развитию хронического интерстициального нефрита [91]; у животных наблюдалась также гипокальциемия, которая у больных СГГН отсутствует, возможно, благодаря активации других путей реабсорбции кальция в почках. У нокаутных по гену клаудина 16 мышей, однако, отмечались практически все особенности, свойственные больным СГГН (цит. по [92]).

К настоящему времени известно более 50 родословных, имеющих больных СГГН. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, хотя гетерозиготные носители мутаций имеют высокий риск развития нефролитиаза. Кроме того, установлено, что мутации в разных частях гена оказывают различные эффекты [93]. Так, выявлена мутация во внутриклеточном домене PDZ клаудина 16, влияющая на его взаимодействие с белком ZO-1, который, как и другие белки семейства ZO, связывает трансмембранные белки барьера TJ с актинами цитоскелета. Такой мутантный клаудин 16 накапливается в эпителиальных клетках [94]. У больных с этой мутацией, несмотря на серьезную гиперкальциурию в детстве, скорость гломерулярной фильтрации сохраняется в норме. Нефрокальциноз у таких больных не прогрессировал, а с возрастом происходила нормализация уровня кальция в моче. В то же время мутации в других частях гена могут стать причиной настолько тяжелого заболевания, что больным необходима трансплантация почек, поскольку при этом типе гипомagneзиемии введение магния не может восстановить его уровень в плазме и уменьшить ведущую к образованию камней почек гиперкальциурию [95].

Указание на то, что при СГГН все-таки изменена проницаемость барьера TJ для ионов натрия [90], сближает данный тип гипомagneзиемии с нарушениями гомеостаза магния, зависящими от функционирования генов, продукты которых обеспечивают трансклеточный транспорт в эпителии нефрона одновалентных ионов натрия, калия и хлора. Благодаря ему по обе стороны эпителиальной клетки в каждом сегменте нефрона устанавливается характерная разность потенциалов. Функционирование транспортной системы одновалентных ионов непосредственно связано с транспортом бивалентных катионов.

2.5. Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в гене $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительного клеточного рецептора (CaSR).

Известно три наследственных нарушения магниевое гомеостаза, причиной которых является повреждение $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительных клеточных рецепторов (CaSR). Это аутосомно-доминантная гипокальциемия (АДГ), семейная гиперкальциемия с гипокальциурией (СГГ) и неонатальный гиперпаратиреоидизм (НГПТ). Ген CaSR клонирован в 1993 г. [96]. Он локализуется в длинном плече 3-й хромосомы (табл. 1). Продукт гена представляет собой рецептор из суперсемейства рецепторов, сопряженных с G-белками. Связывание CaSR с лигандами стимулирует активность фосфолипазы C, что приводит к аккумуляции инозитол 1,4,5-трифосфата и к возрастанию концентрации кальция (Ca^{2+}) в цитозоле. Во внеклеточном домене рецептора имеется несколько участков, обладающих низкой аффинностью ко многим катионам, которые в миллимолярных концентрациях взаимодействуют с рецептором [97].

Ген CaSR преимущественно экспрессируется в ПТГ-секретирующих клетках паращитовидной железы и в клетках нефронов (главным образом в толстом

сегменте восходящей части петли Генле, рис. 1). Экспрессия гена обнаружена также в клетках щитовидной железы, кишечнике, костях, костном мозге, коже, легких, головном мозге, эпителии хрусталика, в поджелудочной железе, однако до сих пор не ясно, какую функцию выполняет рецептор в этих тканях [98]. С другой стороны хорошо известно участие рецепторов CaSR в регуляции синтеза ПТГ и в поддержании гомеостаза кальция и магния.

Активация $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительных рецепторов в почке ведет к уменьшению реабсорбции бивалентных катионов в толстом сегменте восходящей части петли Генле. Предполагается, что активация CaSR сопровождается ингибированием клеточных систем, транспортирующих ионы натрия, калия, хлора (каналы ROMK, транспортеры NKCC2) [98, 99]. Поскольку при уменьшении трансклеточного транспорта NaCl снижается разность потенциалов по обе стороны клетки, резко сокращается пассивный параклеточный транспорт магния и кальция (рис. 6). Активация CaSR является также причиной снижения реабсорбции воды в собирательном канальце. Последнее связано с уменьшением включения аквапориновых водных каналов в апикальную мембрану клеток – процесса, стимулируемого вазопрессином. Данный механизм обеспечивает возрастание потока вторичной мочи и снижает риск образования почечных камней, несмотря на усиление экскреции кальция и магния.

Аутосомно-доминантная гипокальциемия (или аутосомный доминантный гипопаратиреоидизм) обусловлена мутациями гена *CaSR*, активирующими его экспрессию [100]. Для больных характерна небольшая или умеренная гипокальциемия, у них снижен уровень ПТГ, у большинства пациентов наблюдается гипомагниемия (табл. 2). Течение заболевания сопровождается судорогами, иногда карпопедальными спазмами, но может быть и асимптоматичным. Чрезвычайно важно отличить АДГ от первичного гипопаратиреоидизма, так как назначение больным витамина D может привести к появлению гиперкальциурии, развитию нефрокальциноза и нарушению почечных функций [101].

Описаны также пациенты, у которых активирующие ген *CaSR* мутации вызывают Барттер-подобный синдром, т.е. наряду со снижением уровня магния, кальция и ПТГ у них наблюдается потеря почками соли и воды, ассоциированная с гипокалиемическим алкалозом [102, 103]. В этих случаях $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительные рецепторы активированы даже при физиологической концентрации кальция в сыворотке. При этом уменьшение реабсорбции NaCl в толстом сегменте восходящей части петли Генле приводит к вторичному гиперальдостеронизму и гипокалиемии.

Недавно удалось создать мышиную модель АДГ, введя мутацию *Nuf* (Leu723Gln) в ген *Gprc2a* (этим символом обозначают ген *CaSR* мыши, локализованный в 16-й хромосоме) [104]. У мутантных мышей наблюдаются свойства пациентов с АДГ: гипокальциемия, гиперфосфатемия, уменьшение содержания в плазме ПТГ. Кроме того, у мышей развиваются катаракта и эктопическая кальцификация. Экспрессия мышинных генов дикого типа и мутантного в культуре клеток человека показала, что мутация, приводя к замене в рецепторном белке неполярного и гидрофобного остатка аминокислоты лейцина на полярный и гидрофильный остаток глутамина, усиливает его функциональную активность, значительно снижая концентрацию EC_{50} для двухвалентных катионов. Выявлены и различия между моделью и заболеванием. Ни гетерозиготным, ни гомозиготным мышам *Nuf* не свойственна гиперкальциурия, которая наблюдается у пациентов с АДГ и усиливается при введении в их диету витамина D. Отсутствие катаракты у больных АДГ (гетерозигот) – еще одно отличие от модели, но оно согласуется с тем, что у гетерозиготных мышей *Nuf/+* катаракта развивается медленнее, чем у гомозигот *Nuf/Nuf*. Эти и другие особенности модели важны для лучшего понимания роли $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительных рецепторов в клетках тканей, не вовлеченных в гомеостаз кальция и магния, но их обсуждение выходит за рамки данного обзора.

Мутации, инактивирующие $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -чувствительные рецепторы, также наследуются по аутосомно-доминантному типу и вызывают либо **семейную гиперкальциемию с гипокальциурией**, либо **неонатальный гиперпаратиреозидизм** [105, 106]. У больных первым из заболеваний уровень кальция снижен незначительно или умеренно, симптомы могут отсутствовать. Скорость экскреции кальция и магния снижена, уровень ПТГ в сыворотке повышен, наблюдается также незначительная (и не у всех больных) гипермагниемия (табл. 2). Такие же нарушения гомеостаза наблюдаются у мышей, гетерозиготных по инактивирующим ген *CaSR* мутациям [107]. Мыши с обеими нокаутированными аллелями гена моделируют неонатальный гиперпаратиреозидизм человека. При НГПТ больные уже в полугодовом возрасте страдают полиурией и дегидратацией, обусловленной тяжелой гиперкальциемией (табл. 2). В отсутствии лечения у больных развиваются скелетные аномалии, экстракальцификаты, мышечная слабость, нарушается развитие нервной системы. Необходимо раннее лечение с частичной или полной эктомией паращитовидной железы [108]. Таким образом, тяжесть патологического фенотипа у носителей инактивирующих ген *CaSR* мутаций зависит от их дозы в генотипе пациентов. У больных идентифицированы как миссенс-мутации, так и мутации, обусловленные инсерциями *Alu*-повтора в экзонную часть гена [109], но все они вели к уменьшению числа нормально функционирующих рецепторов на поверхности клеток почечных нефронов и паращитовидной железы (у гетерозигот) или к их отсутствию (у гомозигот).

Высокий интерес к рецепторам *CaSR* связан с экспрессией кодирующего их гена в различных тканях и органах человека. Недавно установлено, что мутации гена могут служить предрасполагающим фактором развития хронического панкреатита [110], на модели мутантных мышей показано участие рецепторов *CaSR* в регуляции синтеза кальцитонина [111].

2.6. *Формы тубулярных заболеваний почек, сопровождающиеся потерей солей.*

Для этой группы наследственных заболеваний основными характеристиками являются потеря почками соли, гипокалиемический метаболический алкалоз, высокое содержание в плазме ренина и альдостерона при нормальном артериальном давлении. Нарушения гомеостаза магния при этом наблюдаются не у всех пораженных индивидов, как и при описанных выше заболеваниях, обусловленных мутациями гена *CaSR*. Выявлено не менее пяти генов, мутации которых вызывают данную группу болезней (табл. 1). Четыре наследственных патологии отнесены по одной из существующих классификаций к различным вариантам синдрома Барттера [35]. Эти заболевания известны и под другими названиями [37]. Пятым вариантом синдрома Барттера некоторые исследователи считают синдром Гительмана [37], хотя другие авторы подчеркивают его принципиальное отличие: у больных синдромом гипомагниемия сочетается с гипокальциурией [35]. Все заболевания этой группы наследуются по аутосомно-рецессивному типу.

Синдром Барттера I типа вызывается мутациями в гене *NKCC2*, который кодирует фуросемид-чувствительный котранспортер ионов натрия, калия и хлора $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ [37]. Функция котранспортера заключается в обеспечении совместно с калиевым каналом ROMK транспорта хлорида натрия в толстом сегменте восходящей части петли Генле нефрона. Процессы рециркуляции калия и реабсорбции ионов натрия, как известно, сопряжены. Повреждение калиевого канала в результате мутаций является причиной развития **синдрома Барттера II типа** [37]. Большое сходство симптоматики обоих синдромов (табл. 2) позволяет объединить их под названием **антенатальный синдром** Барттера или, учитывая высокое содержание простагландина E в моче больных, – **гиперпростагландин E-синдром** [37]. Нарушение реабсорбции NaCl уменьшает люмен-позитивную трансэпителиальную разность потенциалов в толстом сегменте восходящей части

петли Генле и одновременно должно сказаться на пассивном транспорте магния и кальция (рис. 6). У больных этими синдромами наблюдается гиперкальциурия, в то время как потери магния не происходит, что можно объяснить существованием каких-то компенсаторных механизмов в отношении транспорта магния. Адекватной мышинной модели синдрома Барттера I типа создать не удалось, так как мыши, ген *NKCC2* которых был инактивирован с помощью гомологичной рекомбинации, быстро погибали [112]. Однако на мышинных клетках дистального извитого канальца нефрона показано, что нормализации магниевых транспорта, возможно, способствует высокий уровень простагландина E [113].

Синдром Барттера III типа или **классический синдром Барттера**, впервые описанный в 1962 г. [114], обусловлен мутациями в гене *CLCNKB*, кодирующем хлоридный канал CLC-Kb [115, 116]. В норме канал обеспечивает отток ионов хлора из эпителия почечного канальца в интерстиций. Клиническая картина заболевания чрезвычайно варьирует, однако у большинства больных уровень калия и хлора в сыворотке крови снижен (табл. 2), больные дети отстают в развитии [114]. Гипомагниемия, которая наблюдается примерно у половины больных, опосредована изменением транспорта натрия и хлора, влияющим на величину трансэпителиального потенциала. Компенсаторного восполнения магния при этом не происходит, возможно, потому, что ген *CLCNKB* экспрессируется как в толстом сегменте восходящей части петли Генле, так и в дистальной части нефрона (рис. 3, 6).

Причиной **синдрома Барттера IV типа** или **антенатального синдрома Барттера с нейросенсорной глухотой** служат мутации в гене *BSND*, локализованном в коротком плече 1-й хромосомы (табл. 1). Продукт гена барттин активирует хлорные каналы CLC-Ka и CLC-Kb [117, 118]. При его повреждении нарушается, как и при классическом синдроме Барттера, транспорт NaCl через базолатеральную мембрану почечного эпителия в различных сегментах нефрона (рис. 3, 6). Однако гипомагниемия не является характерной чертой синдрома Барттера IV типа (табл. 2). Возможно, это связано с высоким уровнем простагландина E у пациентов, как и в случае синдромов Барттера I и II типа, либо с серьезным нарушением у больных функции почек, когда низкая скорость гломерулярной фильтрации препятствует потери магния [37]. Экспрессия гена барттина в клетках внутреннего уха объясняет развитие глухоты у гомозигот по мутантному гену [117, 119].

Синдром Гительмана отличается от рассмотренных выше соль-теряющих заболеваний, как правило, более легким течением. Иногда синдром протекает бессимптомно и нарушение электролитного баланса обнаруживается случайно. Оно затрагивает в первую очередь транспорт ионов натрия и хлора, так как заболевание вызвано мутациями в гене *SLC12A3*, кодирующем тиазид-чувствительный котранспортер хлорида натрия белок NCCT [120]. Котранспортер экспрессируется исключительно в апикальной мембране дистального извитого сегмента нефрона (рис. 3) [121]. Сочетание гипомагниемии и гипокальциурии у больных синдромом важно, как уже упоминалось, для его дифференциальной диагностики; другие особенности синдрома приведены в таблице 2. Причиной потери магния при синдроме Гительмана некоторые исследователи считают ускорение апоптоза эпителиальных клеток дистального извитого канальца, возникающее в результате мутации гена *SLC12A3* [122, 123]. У нокаутных мышей, например, наблюдалось уменьшение абсорбционной поверхности дистального извитого канальца из-за гибели клеток. Однако есть и другая точка зрения [124]. Было обнаружено, что у мышей, мутантных по гену котранспортера, уменьшается активность гена *TRPM6*, который, как рассмотрено выше, обеспечивает активный транспорт ионов магния в дистальном извитом канальце нефрона. При гипомагниемии, вызванной введением тиазида, который инактивирует котранспортер, также наблюдается снижение уровня белка TRPM6 [124]. Можно предположить, что белок NCCT осуществляет позитивную регуляцию магниевых-специфического канала, обеспечивающего активный транспорт магния.

В литературе описаны больные синдромом Гительмана с дефектом гена котранспортера натрия, калия и хлора, т.е. гена, мутации которого обуславливают обычно развитие классического синдрома Барттера [125]. Эти данные еще раз демонстрируют высокую вариабельность последнего синдрома и трудности его диагностики на основе исключительно биохимических и клинических характеристик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Механизмы гомеостаза магния – одного из важнейших элементов биологических систем, интенсивно исследуются последние 10–15 лет, как с применением патофизиологических подходов, так и основываясь на молекулярно-генетическом изучении наследственных нарушений этого процесса. Благодаря успехам в расшифровке генома человека идентифицировано и картировано около 10 генов, прямо или косвенно контролирующих содержание магния в организме. Эти гены кодируют разнообразные белки: компоненты ионных каналов, котранспортеры, белки-активаторы транспортных систем, клеточные рецепторы, которые контролируют поступление магния в клетки кишечного эпителия и его реабсорбцию в различных сегментах почечных канальцев. Недавно выявлен новый ген, принимающий участие в транспорте магния [126].

Результаты молекулярно-генетического изучения наследственных гипомагниемий демонстрируют целый ряд особенностей, обнаруженных и при других моногенных болезнях. Это прежде всего генетическая гетерогенность гипомагниемий, когда причиной заболевания становятся мутации различных генов. Среди рассмотренных заболеваний аутосомно-доминантная гипокальциемия и семейная гиперкальциемия с гипокальциурией составляют так называемую аллельную серию, поскольку их вызывают разные по своей природе мутации одного гена. Поскольку вторая из названных патологий проявляется у гетерозиготных носителей мутантного гена *CaSR*, а у гомозигот по нему развивается более тяжелый неонатальный гиперпаратиреозидизм, очевидно, что в данном случае клиническая картина болезни зависит от дозы патологического гена. Выявлена также зависимость клинической картины гипомагниемий от места локализации мутации в гене заболевания (например, при СГГН). Множественное действие мутантных генов (плейотропный эффект) прослеживается при каждом из рассмотренных заболеваний. Изменение транспорта магния в почках, когда генетический дефект затрагивает каналы одновалентных ионов натрия, калия и хлора, – одно из проявлений плейотропии.

Изучение наследственных нарушений гомеостаза магния, вполне вероятно, сможет пролить свет и на механизмы развития некоторых широко распространенных мультифакториальных заболеваний. Успешная расшифровка роли генов, контролирующих почечный транспорт натрия и хлора, в поддержании артериального давления является таким примером. Недавно не только установлено, что моногенная форма гипертензии – синдром Гордона или псевдогипоальдостеронизм II типа (OMIM 145260) обусловлена мутациями в генах серин/треониновых киназ *WNK1* и *WNK4*, но и показана негативная регуляция этими ферментами тиазид-чувствительного котранспортера $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ [127, 128]. В результате мутации генов *WNK1* и *WNK4* развивается фенотип с артериальной гипертензией и гиперкалиемией [129], т.е. “зеркально отражающий” фенотип больных синдромом Гительмана, вызванным мутациями гена котранспортера $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ (кроме гипокалиемии у носителей мутантных генов котранспортера наблюдается снижение артериального давления [130]). Возможно, что мишенями киназ *WNK1* и *WNK4* являются и другие системы транспорта электролитов.

Идентификация полиморфизмов генов человека открыла широкую перспективу исследования ассоциации с ними различных мультифакториальных заболеваний. Гены, вовлеченные в регуляцию магниевого гомеостаза, вряд ли будут исключением. О связи между мутантными аллелями гена *CaSR* и развитием хронического панкреатита [110] мы упоминали выше. Дальнейшие исследования

по выяснению механизмов развития гипомagneзиемии при коронарной болезни сердца, диабете, гипертензии и астме, возможно, смогут выявить новые гены, контролирующие гомеостаз магния.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Durlach J.* (1988) Magnesium in clinical practice. 1st ed. John Libbey, London. [Monograph updated: Durlach J., Bara M. (2000) Le magnesium en biologie et en médecine. 2nd ed. EMInter Tec et Doc, Paris].
2. *Durlach J.* (2007) in: *New perspectives in magnesium research: nutrition and health* (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp.3-10.
3. *Seelig M.S., Rosanoff A.* (2003) Magnesium factor. Penguin, New York.
4. *Vernon W.B.* (1988) Magnesium, **7**(5-6), 234-248.
5. *Wolf F.I., Torsello A., Fasanella S., Cittadini A.* (2003) Mol. Aspects Med., **24**(1-3), 11-26.
6. *Wolf F.I., Cittadini A.* (2003) Mol. Aspects Med., **24**(1-3), 3-9.
7. *Yang W., Lee J.Y., Nowotny M.* (2006) Mol. Cell., **22**(1), 5-13.
8. *Cowan J.A.* (2002) Biometals, **15**(3), 225-235.
9. *Sreedhara A., Cowan J.A.* (2002) Biometals, **15**(3), 211-223.
10. *Murphy E.* (2000) Circ. Res., **86**, 245-248.
11. *Institute of Medicine* (1997) *Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. National Academy Press, Washington. DC, USA, pp. 6-45.
12. *Rude R.K.* (1998) J. Bone Mineral. Res., **13**, 749-758.
13. *Mitrovic A., Jovanovic T.* (2002) Srp. Arh. Celok. Lek., **130**(9-10), 342-344.
14. *De Valk H.W.* (1999) The Netherlands J. Med., **54**, 139-146.
15. *Emoto M., Nishizawa Y.* (2007) in: *New perspectives in magnesium research: nutrition and health* (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp.197-212.
16. *Johnson S.* (2001) Med. Hypotheses., **56**(2), 163-170.
17. *Iezhitsa I.N.* (2005) Clin. Calcium, **15**(11), 123-133.
18. *Seelig M.S.* (2000) Wien. Med. Wochenschr., **150**(15-16), 335-341.
19. *Purvis J.R., Movahed A.* (1992) Clin. Cardiol., **15**(8), 556-568.
20. *Navarro J.F., Mora-Fernández C.* (2007) in: *New perspectives in magnesium research: nutrition and health* (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp. 303-315.
21. *Okuno S., Inaba M.* (2007) in: *New perspectives in magnesium research: nutrition and health* (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp. 316-329.
22. *Moiseeva S.L., Iezhitsa I.N., Lediaev M.Y., Spasov A.A.* (2006) in: *Metal Ions in Biology and Medicine: vol. 9.* (M.C. Alpoim, P.V. Morais, M.A. Santos, A.J. Cristóvão, J.A. Centeno, Ph. Collery, eds.) John Libbey Eurotext, Paris, pp. 540-545.
23. *Cox I.M., Campbell M.J., Dowson D.* (1991) Lancet, **337**(8744), 757-760.
24. *Nechifor M.* (2007) in: *New perspectives in magnesium research: nutrition and health* (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp. 369-380.
25. *Turner R.J., Vink R.* (2007) in: *New perspectives in magnesium research: nutrition and health* (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.) Springer-Verlag, London, pp. 338-355.
26. *Dørup I.* (1993) Magnesium and potassium deficiency, its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors: A Dissertation for Ph.D. degree. Denmark, Erhus: Institute of Physiology, University of Erhus. 55 p.

27. Seelig M.S. (1994) *J. Am. Coll. Nutr.*, **13**(5), 429-446.
28. Devane J., Ryan M.P. (1981) *Magnes. Bull.*, **3**, 122-123.
29. Greenberg A. (2000) *Am. J. Med. Sci.*, **319**(1), 10-24.
30. Young I.S., Goh E.M., McKillop U.H., Stanford C.F., Nicholls D.P., Trimble E.R. (1991) *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **32**(6), 717-721.
31. Kes P., Reiner Z. (1990) *Magnes. Trace Elem.*, **9**(1), 54-60.
32. Lajer H., Daugaard G. (1999) *Cancer Treat. Rev.*, **25**(1), 47-58.
33. Barton C.H., Pahl M., Vaziri N.D., Cesario T. (1984) *Am. J. Med.*, **77**(3), 471-474.
34. Warnock D.G. (2002) *Am. J. Med.*, **112**(3), 235-236.
35. Cole D.E.C., Quamme G.A. (2000) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 1037-1047.
36. Knoers N.V.A., de Jong J.C., Meij I.C., van den Heuvel L.P.W.J., Bindels R.J.M. (2003) *J. Nephrol.*, **16**, 293-296.
37. Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. (2004) *Pediatr. Nephrol.*, **19**, 13-25.
38. Seelig M.S. (1980) Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. Early roots of cardiovascular, skeletal and renal abnormalities (L.V. Avioli, ed). Publ. Plenum Medical Book Co., New York, N.Y.
39. Спасов А.А. (2000) Магний в медицинской практике. ООО "Отрок", Волгоград.
40. Спасов А.А., Оробинская Т.А., Смирнова Л.А. (1997) *Усп. физиол. наук*, **28**(2), 79-93.
41. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. (1992) Магний в медицине. "Штиница", Кишенёв.
42. Москалев Ю.И. (1985) Минеральный обмен. Медицина, М.
43. Okazaki M. (1988) *Magnesium*, **7**(3), 148-153.
44. Wacker W.E., Vallee B.L. (1958) *N. Engl. J. Med.*, **259**(9), 431-438 contd.; **259**(10), 475-482 concl.
45. Revúsová V. (1984) in: *Poruchy vnútorného prostredia* (R. Dzúrik, eds.) Osveta Martin, pp. 149-160.
46. Kroll M.H., Elin R.J. (1985) *Clin. Chem.*, **31**, 244-246.
47. Lau K. (1985) in: *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders*. (A. Arieff, R.A. DeFronzo, eds.) Churchill Livingstone, New York, pp. 575-623.
48. Elin R.J., Hosseini J.M., Gill J.R. (1994) *J. Am. Coll. Nutr.*, **13**(5), 463-466.
49. Graham L.A., Caesar J.J. (1960) *Metabolism*, **9**, 646-659.
50. Dørup I., Skajaa K., Clausen T. (1988) *Clin. Sci.*, **74**, 241-248.
51. King R.G., Stanbury S.W. (1970) *Clin. Sci.*, **39**, 281-303.
52. Lim P., Jacob E. (1972) *Br. Med. J.*, **3**, 620-622.
53. Joborn H., Hjemdahl P., Larsson P.T., Lithell H., Olsson G., Wide L., Bergstrom R., Ljunghall S. (1990) *Clin. Physiol.*, **10**, 37-53.
54. Rayssiguier Y. (1977) *Horm. Metab. Res.*, **9**, 309-314.
55. Меньшиков В.В. (1987) Лабораторные методы исследования в клинике. Медицина, М.
56. Durlach V., Durlach J., Millart H. (1995) *Magnes. Res.*, **8**(1), 65-76.
57. Quamme G.A., Dirks J.H. (1994) in: *Maxwell & Kleeman's clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 5th edition (R.G. Narins, ed.) McGraw-Hill, Inc. pp. 373-398.
58. Shils M.E. (1969) *Medicine*, **48**, 61-85.
59. Heaton F.W. (1969) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **162**, 775-785.
60. Johansson G. (1979) *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.*, **51**, 1-73.
61. Sjögren A., Florén C.H., Nilsson Å. (1987) *Magnesium*, **6**, 91-99.
62. Brunette M.G., Crochet M.D. (1975) *Anal. Biochem.*, **65**, 79-84.
63. Le Grimellec C., Poujeol P., de Rouffignac C. (1975) *Pflügers Arch.*, **354**, 117-131.
64. Quamme G.A., de Rouffignac C. (2000) *Front Biosci.*, **5**, D694-D711.
65. Quamme G.A. (1989) *Am. J. Physiol.*, **256**, F197-F210.
66. Quamme G.A., De Rouffignac C. (2000) in: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Third Edition (D.W. Seldin, G. Giebisch, eds.) Raven Press, New York.

67. Meij I.C., van den Heuvel L.P.W.J., Knoers N.V.A.M. (2002) *BioMetals*, **15**, 297-307.
68. Paunier L., Radde I.C., Kooh S.W., Conen P.E. (1968) *Pediatrics*, **41**, 385-402.
69. Walder R.Y., Shalev H., Brennan T.M., Carmi R., Elbedour K., Scott D.A., Hanauer A., Mark A.L., Patil S., Stone E.M., Sheffield V.C. (1997) *Hum. Mol. Genet.*, **6**, 1491-1497.
70. Schlingmann K.P., Weber S., Peters M., Niemann Nejsum L., Vitzthum H., Klingel K., Kratz M., Haddad E., Ristoff E., Dinour D., Syrrou M., Nielsen S., Sassen M., Waldegger S., Seyberth H.W., Konrad M. (2002) *Nat. Genet.*, **31**, 166-170.
71. Walder R.Y., Landau D., Meyer P., Shalev H., Tsolia M., Borochowitz Z., Boettger M.B., Beck G.E., Englehardt R.K., Carmi R., Sheffield V.C. (2002) *Nat. Genet.* **31**, 171-174.
72. Groenesteghe W., Hoenderop J., van den Heuvel L., Knoers N., Bindels R.J. (2006) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 1035-1043.
73. Clark K., Langeslag M., van Leeuwen B., Ran L., Ryazanov A.G., Figdor C.G., Moolenaar W.H., Jalink K., van Leeuwen F.N. (2006) *EMBO J.*, **25**, 290-301.
74. Schmitz C., Perraud A-L., Fleig A., Scharenberg A.M. (2004) *Pediatric Research*, **55**, 734-737.
75. Chubanov V., Waldegger S., Schnitzler M.M., Vitzthum H., Sassen M.C., Seyberth H.W., Konrad M., Gudermann T. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2894-2899.
76. Matzkin H., Lotan D., Boichis H. (1989) *Nephron*, **52**, 83-86.
77. Anast C.S., Mohs J.M., Kaplan S.L., Burns T.W. (1972) *Science*, **177**, 606-608.
78. Rude K., Oldham S.B., Singer F.R. (1976) *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, **5**, 209-224.
79. Freitag J.J., Martin K.J., Conrades M.B., Bellorin-Font E., Teitelbaum S., Klahr S., Slatopolsky E. (1979) *J. Clin. Invest.*, **64**, 1238-1244.
80. Meij I.C., Saar K., van den Heuvel L.P., Nuernberg G., Vollmer M., Hildebrandt F., Reis A., Monnens L.A., Knoers N.V.A.M. (1999) *Am. J. Hum. Genet.*, **64**, 180-188.
81. Meij I.C., Koenderink J.B., van Bokhoven H., Assink K.F., Groenesteghe W.T., de Pont J.J., Bindels R.J., Monnens L.A., van den Heuvel L.P., Knoers N.V. (2000) *Nat. Genet.*, **26**, 265-266.
82. Ritchie G., Bapty B.W., Jirik F.R., Quamme G.A. (1996) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **7**, 1806.
83. Kantorovich V., Adams J.S., Gaines J.E., Guo X., Pandian M.R., Cohn D.H., Rude R.K. (2002) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 612-617.
84. Meij I.C., van den Heuvel L.P., Hemmes S., van der Vliet W.A., Willems J.L., Monnens L.A., Knoers N.V.A.M. (2003) *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**, 512-516.
85. Geven W.B., Monnens L.A., Willems J.L., Buijs W., Hamel C.J. (1987) *Clin. Genet.*, **32**, 398-402.
86. Tang V.W., Goodenough D.A. (2003) *Biophysical J.*, **84**, 1660-1673.
87. Simon D.B., Lu Y., Choate K.A., Velazquez H., Al-Sabban E., Praga M., Casari G., Bettinelli A., Colussi G., Rodriguez-Soriano J., McCredie D., Milford D., Sanjad S., Lifton R.P. (1999) *Science*, **285**, 103-106.
88. Weber S., Schneider L., Peters M., Misselwitz J., Ronnefarth G., Boswald M., Bonzel K.E., Seeman T., Sulakova T., Kuwertz-Broking E., Gregoric A., Palcoux J.B., Tasic V., Manz F., Scharer K., Seyberth H.W., Konrad M. (2001) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **12**, 1872-1881.
89. Blanchard A., Jeunemaitre X., Coudol P., Dechaux M., Froissart M., May A., Demontis R., Fournier A., Paillard M., Houillier P. (2001) *Kidney Int.*, **59**, 2206-2215.
90. Hou J., Paul D.L., Goodenough D.A. (2005) *J. Cell Sci.*, **118**, 5109-5118.
91. Hirano T., Kobayashi N., Itoh T., Takasuga A., Nakamaru T., Hirotsune S., Sugimoto Y. (2000) *Gen. Res.*, **10**, 659-663.
92. Knohl S.J., Scheinman S.J. (2004) *Seminars in Nephrology*, **24**(1), 55-60.
93. Kausalya P.J., Amasheh S., Gunzel D., Wurps H., Muller D., Fromm M., Hunziker W. (2006) *J. Clin. Invest.*, **116**, 878-891.

94. Muller D., Kausalya P.J., Claverie-Martin F., Meij I.C., Eggert P., Garcia-Nieto V., Hunziker W. (2003) *Am. J. Hum. Genet.*, **73**, 1293-1301.
95. Praga M., Vara J., Gonzalez-Parra E., Andres A., Alamo C., Araque A., Ortiz A., Rodicio J.L. (1995) *Kidney Int.*, **47**, 1419-1425.
96. Brown E.M., Gamba G., Riccardi D., Lombardi M., Butters R., Kifor O., Sun A., Hediger M.A., Lytton J., Hebert S.C. (1993) *Nature*, **366**, 575-580.
97. Hebert S.C. (1996) *Kidney Int.*, **50**, 2129-2139.
98. Brown E.M., MacLeod R.J. (2001) *Physiol. Rev.*, **81**, 239-297.
99. Wang W., Lu M., Balazy M., Hebert S.C. (1997) *Am. J. Physiol.*, **273**, F421-F429.
100. Pollak M.R., Brown E.M., Estep H.L., McLaine P.N., Kifor O., Park J., Hebert S.C., Seidman C.E., Seidman J.G. (1994) *Nat. Genet.*, **8**, 303-307.
101. Pearce S.H., Williamson C., Kifor O., Bai M., Coul'hard M.G., Davies M., Lewis-Earned N., McCredie D., Powell H., Kendall-Taylor P., Brown E.M., Thakker R.V. (1996) *N. Engl. J. Med.*, **335**, 1115-1122.
102. Watanabe S., Fukumoto S., Chang H., Takeuchi Y., Hasegawa Y., Okazaki R., Chikatsu N., Fujita T. (2002) *Lancet*, **360**, 692-694.
103. Vargas-Poussou R., Huang C., Hulin P., Houillier P., Jeunemaitre X., Paillard M., Planelles G., Dechaux M., Miller R.T., Antignac C. (2002) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 2259-2266.
104. Hough T.A., Bogani D., Cheeseman M.T., Favor J., Nesbit M.A., Thakker R.V. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 13566-13571.
105. Pollak M.R., Brown E.M., Chou Y.H., Hebert S.C., Marx S.J., Steinmann B., Levi T., Seidman C.E., Seidman J.G. (1993) *Cell*, **75**, 1297-1303.
106. Okazaki R., Chikatsu N., Nakatsu M., Takeuchi Y., Ajima M., Miki J., Fujita T., Arai M., Totsuka Y., Tanaka K., Fukumoto S. (1999) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 363-366.
107. Kos C.H., Karaplis A.C., Peng J.B., Hediger M.A., Goltzman D., Mohammad K.S., Guise T.A., Pollak M.R. (2003) *J. Clin. Invest.*, **111**, 1021-1028.
108. Cole D.E., Janicic N., Salisbury S.R., Hendy G.N. (1997) *Am. J. Med. Genet.*, **71**, 202-210.
109. Bai M., Janicic N., Trivedi S., Quinn J., Cole D.E.C., Brown E.M., Hendy G.N. (1997) *J. Clin. Invest.*, **99**, 1917-1925.
110. Felderbauer P., Hoffmann P., Einwachter H., Bulut K., Ansorge N., Schmitz F., Schmidt W.E. (2003) *BMC Gastroenterology*, **3** (<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/3/34>).
111. Fudge N.J., Kovacs C.S. (2004) *BMC Physiology*, **4** (<http://www.biomedcentral.com/1472-6793/4/5>).
112. Takahashi N., Chernavsky D.R., Gomez R.A., Igarashi P., Gitelman H.J., Smithies O. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 5434-5439.
113. Dai L.J., Bapty B., Ritchie G., Quamme G.A. (1998) *Am. J. Physiol.*, **275**, F833-F839.
114. Bartter F., Pronove P., Gill J.Jr, MacCardle R. (1962) *Am. J. Med.*, **33**, 811-828.
115. Simon D.B., Bindra R.S., Mansfield T.A., Nelson-Williams C., Mendonca E., Stone R., Schurman S., Nayir A., Alpay H., Bakaloglu A., Rodriguez-Soriano J., Morales J.M., Sanjad S.A., Taylor C.M., Pilz D., Brem A., Trachtman H., Griswold W., Richard G.A., John E., Lifton R.P. (1997) *Nat. Genet.*, **17**, 171-178.
116. Konrad M., Vollmer M., Lemmink H.H., van den Heuvel L.P., Jeck N., Vargas-Poussou R., Lakings A., Ruf R., Deschenes G., Antignac C., Guay-Woodford L., Knoers N.V., Seyberth H.W., Feldmann D., Hildebrandt F. (2000) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **11**, 1449-1459.
117. Estevez R., Boettger T., Stein V., Birkenhager R., Otto E., Hildebrandt F., Jentsch T.J. (2001) *Nature*, **414**, 558-561.
118. Waldegger S., Jeck N., Barth P., Peters M., Vitzthum H., Wolf K., Kurtz A., Konrad M., Seyberth H.W. (2002) *Pflugers Arch.*, **444**, 411-418.

119. Birkenhager R., Otto E., Schurmann M.J., Vollmer M., Ruf E.M., Maier-Lutz I., Beekmann F., Fekete A., Omran H., Feldmann D., Milford D.V., Jeck N., Konrad M., Landau D., Knoers N.V., Antignac C., Sudbrak R., Kispert A., Hildebrandt F. (2001) *Nat. Genet.*, **29**, 310-314.
120. Simon D.B., Nelson-Williams C., Bia M.J., Ellison D., Karet F.E., Molina A.M., Vaara I., Iwata F., Cushner H.M., Koolen M., Gainza F.J., Gitelman H.J., Lifton R.P. (1996) *Nat. Genet.*, **12**, 24-30.
121. Yang T., Huang Y.G., Singh I., Schnermann J., Briggs J.P. (1996) *Am. J. Physiol.*, **271**, F931-F939.
122. Loffing J., Loffing-Cueni D., Hegyi I., Kaplan M.R., Hebert S.C., le Hir M., Kaissling B. (1998) *Kidney Int.*, **50**, 1180-1190.
123. Schultheis P.J., Lorenz J.N., Meneton P., Nieman M.L., Riddle T.M., Flagella M., Duffy J.J., Doetschman T., Miller M.L., Shull G.E. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 29150-29155.
124. Nijenhuis T., Vallon V., van der Kemp A.W.C.M., Loffing J., Hoenderop J.G.J., Bindels R.J.M. (2005) *J. Clin. Invest.*, **115**, 1651-1658.
125. Jeck N., Konrad M., Peters M., Weser S., Bonzel K.E., Seyberth H.W. (2000) *Pediatr. Res.* **48**(6), 754-758.
126. Goytain A., Quamme G.A. (2005) *BMC Genomics*, **6**(1), 48 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2164/6/48>).
127. Wilson F.H., Kahle K.T., Sabath E., Lalioti M.D., Rapson A.K., Hoover R.S., Hebert S.C., Gamba G., Lifton R.P. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 680-684.
128. Gambo G. (2005) *Biochem. J.*, **391**, e1-e3
129. Wilson F., Disse-Nicodeme S., Choate K., Ishikawa K., Nelson-Williams C., Desitter I., Gunel M., Milford D., Lipkin G., Achard J. (2001) *Science*, **293**, 1107-1112.
130. Cruz D.N., Simon D.B., Nelson-Williams C., Farhi A., Finberg K., Burleson L., Gill J.R., Lifton R.P. (2001) *Hypertension*, **37**, 1458-1464.

Поступила: 27. 12. 2006.

MAGNESIUM HOMEOSTASIS: MECHANISMS AND INHERITED DISORDERS

Zinov'eva V.N., Iezhitsa I.N., Spasov A.A.

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov pl., 1,
Volgograd, 400131 Russian Federation, e-mail: vzinovjeva@yandex.ru

Magnesium is one of the major cations of biological systems. It plays an essential role in many cell processes. The importance of magnesium underlines its maintenance under the steady conditions according to the metabolic state of the cell. In present review mechanisms of magnesium homeostasis, that have been intensively investigated during last decades using both pathophysiological and molecular genetic approaches, are considered. Disorders of magnesium homeostasis resulted in development of magnesium-deficient conditions, which are commonly found in various diseases (diabetes mellitus, cardiovascular diseases, chronic fatigue, alcoholism, psychiatric and neurologic diseases, etc.), stress condition and therapy with some kind of drugs. Special attention is paid to familial hypomagnesemias caused by genetic defects of magnesium transport systems. Overview of clinical and biochemical characteristics of twelve familial disorders is given and mechanisms of inherited magnesium homeostasis disorders as well as nine identified and mapped genes responsible for their development are considered. These genes encode subunits of ionic channels, co-transporters, modulators of transport systems and receptors controlling either intestinal absorption or renal reabsorption of magnesium. Recent advances in mechanisms of magnesium homeostasis will lead to insights in diagnostics, preventive medicine and treatment of magnesium-deficient conditions.

Key words: magnesium, homeostasis, genes controlling magnesium transport, inherited disorders, hypomagnesemia.