

Систематический анализ молекулярных функций магний-зависимых белков миокарда и перспективы использования препаратов органического магния в кардиологии



Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г.,
Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В.

Ивановская государственная медицинская академия Минсоцразвития РФ, г. Иваново, Российский сателлитный Центр международного института микроэлементов ЮНЕСКО, г. Москва

Известно более века, что метаболизм макронутриентов (таких как жиры, белки и углеводы) сильно затруднен при дефиците в организме микронутриентов (ионов металлов, элементоорганических соединений, витаминов). Микронутриенты непосредственно воздействуют на физиологические процессы так как они, в подавляющем большинстве случаев, являются кофакторами ферментов или же факторами стабилизации пространственных структур белков и РНК. Более половины белков в человеческом организме связывают тот или иной ион металла или кофактор получающийся как результат биотрансформаций молекул витаминов.

Функционирование сердца и всей сердечно-сосудистой системы (ССС) практически невозможно без ряда определенных микронутриентов и, в частности, магния. При недостатке магния, сердечная мышца становится неспособной выдерживать значительную физическую нагрузку, быстрее изнашивается что приводит к инфаркту вследствие физической перегрузки миокарда. Магний поддерживает энергетические и пластические процессы, стабилизирует АТФ, участвует в окислении жирных кислот, гликолизе и биосинтезе белка, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др. Mg также является физиологическим регулятором возбудимости клетки и совершенно необходим для нормального функционирования про-

цессов деполяризации нервных и мышечных клеток [1].

Хотя эти и другие механизмы воздействия магния на физиологию давно известны, данные о молекулярных механизмах через которые осуществляется воздействие магния крайне не систематизированы. В настоящей работе, мы представляем результаты систематического анализа молекулярных функций магний-зависимых белков с наиболее высокими уровнями экспрессиями именно в сердце и сосудах. Анализ имеющихся литературных данных наряду с поисками специализированных баз данных по биоинформатике и биохимии показал, что имеется около 100 таких белков. В данной работе, особое внимание уделяется белкам, которые

непосредственно поддерживают функцию миокарда.

Функциональные группы магний-зависимых белков сердечно-сосудистой системы

Анализ показал, все проанализированные белки могут быть подразделены на 8 основных групп: поддержка функции сердечной мышцы, соединительной ткани сердечной мышцы, энергетический метаболизм, внутриклеточный транспорт, клеточный цикл, ремонт ДНК, апоптоз и пролиферация клеток. Многие из белков принадлежат к нескольким из этих функциональных классов. Например, магний-зависимые MAP-киназы (MAPK, MAP2K и т.д.) участвуют не только в процессах

апоптоза, но также в сигнальных путях пролиферации клеток и репарации ДНК. Для простоты изложения, каждый из белков был отнесен только к одному классу (рис. 1). Функциональными классами включающими наибольшие количества магний-зависимых белков являются поддержка функций сердечной мышцы (27 белков), энергетический метаболизм (17 белков) и пролиферация клеток (18 белков). Более подробная классификация функциональных свойств белков каждого класса представлена на рис. 2. Как видно из рис. 1 и рис. 2, молекулярные механизмы воздействия магния на ССС весьма разносторонни и вовсе не ограничиваются взаимодействием магния с АТФ и другими частными случаями. Далее, мы рассмотрим наиболее подробно белки класса «поддержка функции сердечной мышцы», а затем, кратко опишем молекулярные функции белков остальных классов.

Магний-зависимые белки, поддерживающие функцию сердечной мышцы

Известно, что уровни магния значительно влияют на сократимость миокарда и дефицит этого минерала приводит снижению сердечной функции и аритмиям. Например, исследование эффектов длительного магниевое голодания у крыс (8 недель на диете обедненной магнием) показало (а) снижение внутриклеточных аденин нуклеотидов, (б) повышенный уровень креатинфосфата и (в) уменьшение силы сокращения миокарда без изменения в частоте пульса [2]. Эти и другие последствия дефицита магния опосредуются рядом магний-зависимых белков непосредственно влияющих на функцию сердечной мышцы. Эти белки можно подразделить ферменты, регулирующие уровни сигнальных молекул, магний-зависимые белки управляющие потоком катионов через мембраны и белки поддерживающие цитоскелет мышечных клеток.

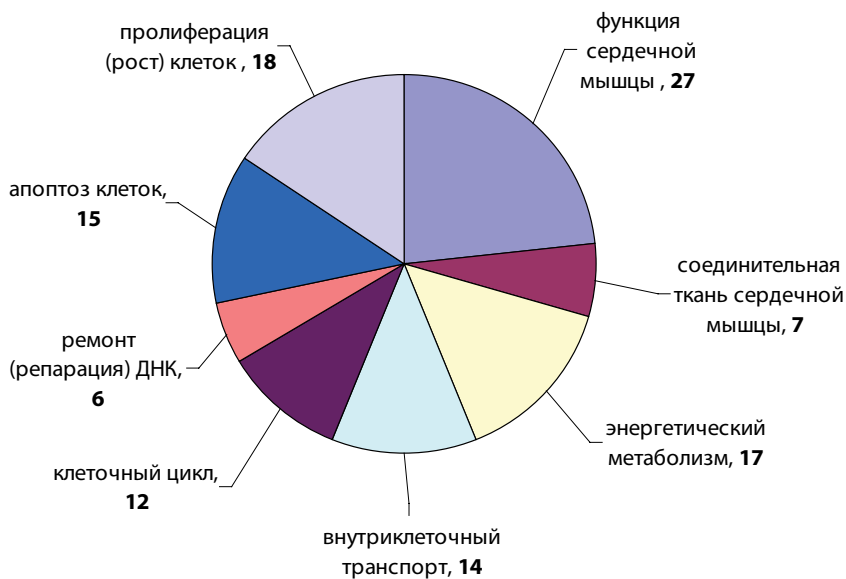


Рисунок 1. Функциональные классы магний-зависимых белков ССС. Приведены числа белков в каждом из классов



Рисунок 2. Функции магний-зависимых белков ССС

Полный список белков всех трех категорий приведен в табл. 1.

Достаточные уровни магния необходимы для сбалансированного управления **ионными каналами клеточных мембран**. При недостатке магния и нервные, и мышечные клетки становятся сверхвозбудимыми. В осуществлении процесса нервно-мышечной проводимости ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Ионы Ca^{2+} способствуют взаимодействию актина и миозина, также активируют

фермент актомиозиновую АТФазу, которая участвует в сокращении гладких мышц скелетной мускулатуры. В противоположность ионам Ca^{2+} , ионы Mg^{2+} ингибируют актомиозиновую АТФазу и активируют гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу, что приводит к торможению возбудимости нервных окончаний и расслаблению мышц.

К данной категории белков относятся, прежде всего, АТФ-зависимые выпрямительные калиевые каналы (KCNJ1, KCNJ2,

Таблица 1. Магний-зависимые белки поддерживающие функцию сердечной мышцы и соответствующие гены. Строки в таблице упорядочены в соответствии с алфавитным порядком названий генов

Ген	Белок	Функция
ADCY6	Аденилат циклаза 6	Передача сигнала от рецепторов через цАМФ
ATP2A2	Саркоплазматическая АТФаза 2	перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум важно для сжатия-расширения мышечных волокон
BPNT1	Бифосфат нуклеотидаза 1	воздействует на уровни аденозина
CACNA1C	Кальциевый канал альфа-1C	важная роль в возбуждении сокращения миокарда
CDC42BPA	CDC42-киназа альфа	реорганизация цитоскелета
CDC42BPB	CDC42-киназа бета	Сокращение актин-миозиновых клеточных моторов
CDC42BPG	CDC42-киназа гамма	реорганизация цитоскелета
СКМ	Креатин киназа	Синтез АТФ при условиях недостатка энергии
DMPK	Миотонин киназа	модуляция сокращаемости миокарда
ENTPD2	Эктонуклеозид дифосфогидролаза 2	регулирует уровни пуриnergических нейротрансмиттеров
ENTPD6	Эктонуклеозид дифосфогидролаза 6	регулирует уровни пуриnergических нейротрансмиттеров
KALRN	Калирин	форма, рост и пластичность цитоскелета клеток
KCNJ1	Выпрямительный калиевый канал 1	регулирует возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ2	Выпрямительный калиевый канал 2	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ3	Выпрямительный калиевый канал 3	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ4	Выпрямительный калиевый канал 4	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ5	Выпрямительный калиевый канал 5	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ12	Выпрямительный калиевый канал 12	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNMA1	Калий-активируемый канал A1	сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca ²⁺
MARK1	MARK киназа 1	стабильность цитоскелета
MARK2	MARK киназа 2	эпителиальный морфогенез
NT5C1A	Цитозольная нуклеотидаза 1A	регулирует аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии
NT5C1B	Цитозольная нуклеотидаза 1B	регулирует аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии
PDE4D	cAMP фосфодиэстераза 4D	Деградация цАМФ
PDE5A	cAMP фосфодиэстераза 5A	Деградация цАМФ
POMT1	O-маннозилтрансфераза 1	Гликозилирование белков мышечных клеток
RYR2	Рианодиновый рецептор 2	медиатор внутриклеточной секреции ионов кальция
TTN	Титин	сборка и функционирование мышечных клеток

KCNJ3 и пр). Эти калиевые каналы активируются G-белками (которые, в свою очередь, опосредуют внутриклеточную передачу сигнала от адренергических и других видов рецепторов) и участвуют в создании действующего потенциала регулируя, таким образом, возбудимость нервных и мышеч-

ных тканей. Регуляция происходит через «выпрямительный эффект» (т.е. увеличение притока калия внутрь клеток) который основан на блокировании магнием транспорта калия из клетки. Генетические дефекты в KCNJ2 и других выпрямительных калиевых каналах являются причиной синдрома

«длинный-QT», периодического кардиодисритмического паралича [3]. При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки будет уменьшена, «выпрямительный эффект» значительно снизится, что также приведет к удлинению интервала QT кардиограммы и к аритмиям соответству-

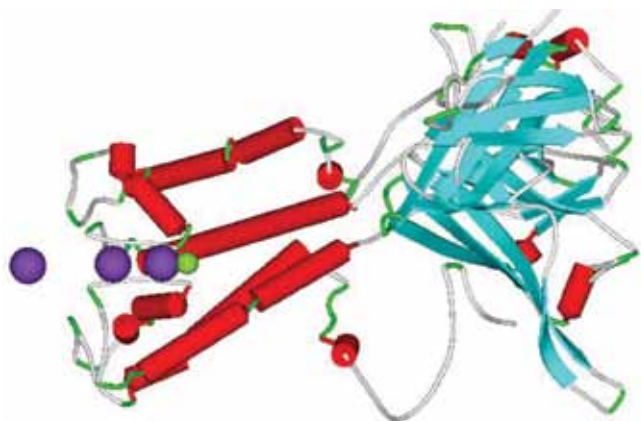


Рисунок 3. Пространственная структура выпрямительных калиевых каналов. Показаны ион магния (малая сфера) и транспортируемые ионы калия (две большие сферы). Модель приготовлена на основе PDB файла 1x16

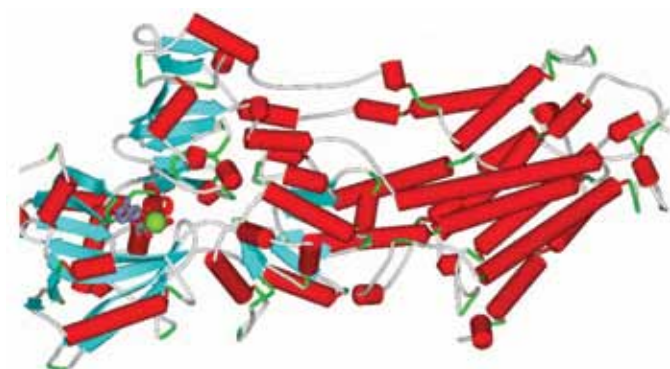


Рисунок 4. Пространственная структура АТФазы-2 кардиомиоцитов. Показаны ион магния (сфера) и молекула АТФ. Модель приготовлена на основе PDB файла 1wrg

ющего типа. Модель пространственной структуры выпрямительных калиевых каналов показана на рис. 3.

Саркоплазматическая АТФаза 2 (ген АТР2А2, синоним «SERCA2») – магний-зависимый ионный канал, функция которого состоит в транспорте магния внутрь саркоплазматического ретикула мышечных клеток за счет энергии гидролиза АТФ. Белок SERCA2, был найден в различных типах клеток, от эпидермиса до тромбоцитов, и может регулировать тромбин-стимулированную активацию тромбоцитов [4]. Однако, наиболее высокие уровни белка АТФазы-2 были найдены именно в миокарде, так как перемещение каль-

ция в саркоплазматический ретикулум важно для сжатия-расширения мышечных волокон. Исследование моделей животных с гетерозиготной делецией гена показало снижение сокращаемости кардиомиоцитов [5]. Дефицит магния будет приводить к схожему эффекту на функцию этого белка и, следовательно, на физиологию кардиомиоцитов, что отрицательно скажется на объеме перекачиваемой сердцем крови. Модель пространственной структуры АТФазы-2 показана на рис. 4.

Ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов вследствие ингибирования магнием кальциевых кана-

лов. В частности, магний ингибирует кальциевый канал альфа-1С (CACNA1C) и калий-активируемый канал А1 (KCNMA1). Кальциевый канал альфа-1С – посредник проникновения ионов кальция в возбудимых клеток, играющий важную роль в возбуждении сокращения миокарда. В других тканях, канал альфа-1С участвует в секреции гормонов, нейротрансмиттеров, цитокинезе и, также, в делении и апоптозе клеток. Исследования животных показали, что этот белок также является транспортером железа внутрь кардиомиоцитов при избыточном уровне железа в крови [6]. Дефекты в гене CACNA1C приводят к синдрому Бругада [7]. Синдром Бругада – тахикардия, характеризующаяся блокировкой правой ветви и подъемом ST-сегмента кардиограммы. При этом, желудочки могут сокращаться столь часто, что циркулирование крови практически останавливается и, если желудочковая фибрилляция не остановлена, синдром может привести к летальному исходу. Недостаточные уровни магния, необходимого для функции этого кальциевого канала, приведут к уменьшению функциональной активности канала и к схожим (хотя, конечно, намного менее интенсивным) клиническим проявлениям.

Калий-активируемый канал А1 (ген KCNMA1) контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+} вследствие активации рианодинных рецепторов. Активация канала А1 способствует снижению возбуждающих событий приводящих к увеличению концентрации кальция в клетке (то есть, деполаризацию клетки и восстановление мембранного потенциала). Дефекты в гене KCNMA1 приводят к судорогам эпилептоидного типа и к пароксизмальным дискинезиям. Исследования моделей животных с делецией гена показали задержку развития плода и присутствие ярко выраженной атаксии, дефицита в координации движений и, также, значительное уменьшение спонтанной активности в клетках Пуркиньи вследствие пониженной способности клеток к реполяризации [8]. Дефицит магния, в особенности серьезный дефицит, будет приводить к потере функции этого магний-зависимого белка и схожим физиологическим проявлениям и клинической симптоматике.

Магний также модулирует функции и самих рианодинных рецепторов (RYR2 и др), которые являются важнейшими медиаторами внутриклеточной секреции ионов кальция. Рианодинные рецепторы саркоплазматического ретикула – основной источник кальция, необходимого для сокращения сердечной мышцы. Название рецепторов данного типа проис-

ходит от алкалоида «рианодин» который специфически связывается рецепторами и модулирует их активность. Дефекты в RYR2 приводят к аритмогенной дисплазии правого желудочка [9], характеризующейся частичной деградацией миокарда правого желудочка. Также, дефекты гена приводят и к катехоламин-зависимой тахикардии [10, 11], которая может приводить к внезапной остановке сердца, в особенности при стрессе. Магний модулирует активность рианодиновых рецепторов: при высоких концентрациях – ингибирует [12], а при низких – активирует рецепторы, как показали эксперименты на крысах [13]. Ингибирующий эффект магния может сниматься кофеином [14].

Магний-зависимые белки влияют на функцию сердечной мышцы через **регулировку уровней сигнальных молекул** таких как цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), аденозин и другие нуклеотиды. Эти сигнальные молекулы, также как и калиевые выпрямительные каналы, вовлечены в каскады внутриклеточной передачи сигнала от G-белков. Например, в случае сигнального каскада аденозиновых рецепторов (рис. 5), магний вовлечен в регулирование уровней аденозина, цАМФ, а также в фосфорилирование белков. Аденозин – сигнальная молекула основной функцией которой является цитопротекция при гипоксии, ишемии или других видах стресса. Аденозин также характеризуется сильным противовоспалительным эффектом. В ряде случаев, аденозин применяется как средство предотвращения желудочковой тахикардии.

К цАМФ-зависимой внутриклеточной передаче сигнала имеет прямое отношение фермент аденилатциклаза который, собственно, и синтезирует цАМФ. Аденилатциклазы активируются или тормозятся G-белками которые, в сочетании с мембранными рецепторами, обеспечивают реакцию клетки на гормональные и другие стимулы. цАМФ является важной молекулой передачи сигнала от клеточных рецепторов к регуляторам транскрипции. В то же время, кальций ингибирует сердечную форму аденилатциклазы (ген ADCY6), замещая функционально необходимые ионы магния [15]. Все аденилатциклазы имеют весьма схожую пространственную структуру (рис. 6) и работают по каталитическо-

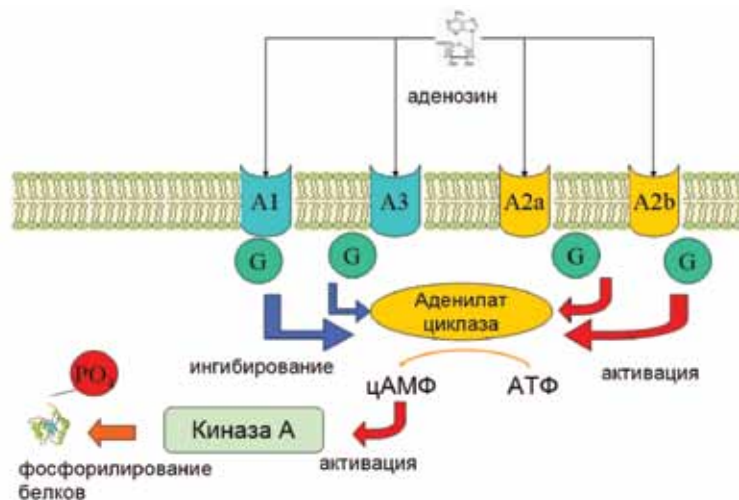


Рисунок 5. Внутриклеточный сигнальный каскад аденозиновых рецепторов. Условные обозначения: A1, A2A, A2B, A3-аденозиновые рецепторы типа 1, 2 и 3; G, G-белки

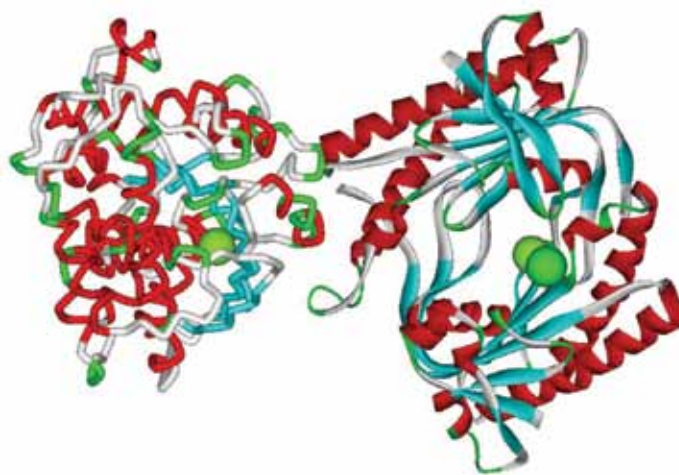


Рисунок 6. Пространственная структура аденилатциклазы в комплексе с G-белком. (модель приготовлена на основе PDB файла 1CJK). И аденилатциклаза (справа), и глобула G-белка (слева) связывают ионы магния (сферы)

му механизму в котором используются два ключевых иона магния [16]. Понижение активности аденилатциклаз при дефиците магния также будет уменьшать сокращаемость клеток миокарда и, как следствие, может приводить к избыточной секреции адреналина (так как уменьшается объем крови фактически перекачиваемый сердцем).

Магний необходим для функции белков отвечающих за **стабильность и реорганизацию цитоскелета** мышечных клеток. К этим белкам относятся, прежде все-

го, MARK киназы (MARK1, MARK2), CDC42-киназы (CDC42BPA, CDC42BPB, CDC42BPG), миотонин киназа (DMPK), калирин (KALRN) и O-маннозилтрансфераза 1 (POMT1). Последний белок отвечает за гликозилирование белков и дефекты в гене POMT1 являются причиной мышечных дистрофий [17]. Известно, что уровни миотонин киназы DMPK понижены в тканях у пациентов страдающих миотонической дистрофией [18]. Титин (TTN) – ключевой компонент в сборке и функционировании муску-

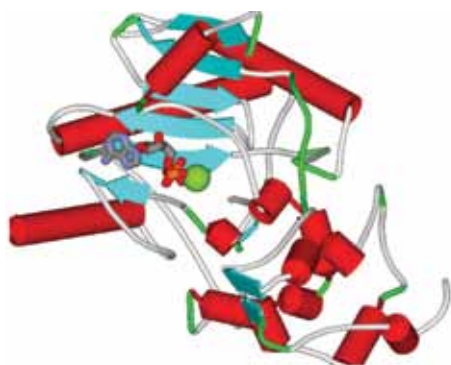


Рисунок 7. Пространственная структура креатинкиназы (PDB файл 2GL6). Показаны ион магния и адениндинуклеотид в активном центре фермента

латоры, обеспечивающий связь на уровне отдельных микрофиламентов, и взаимодействующий с тропомиозином и миозином. Дефекты в ТТН являются причиной наследственных кардиомиопатий [19]. Таким образом, дефицит магния не только отрицательно влияет на сокращаемость миокарда, но также может приводит к долговременным неблагоприятным изменениям структуры и самих мышечных клеток.

Креатинкиназа (ген СКМ, рис. 7) катализирует превращение аденозиндифосфата в аденозинтрифосфат, используя фосфокреатин как источник фосфата и образуя креатин как продукт реакции. В тканях с интенсивным метаболизмом (таких как миокард, мозг), фосфокреатин служит резервуаром энергии для быстрого синтеза АТФ при метаболической потребности. В клинической практике, достаточно часто используется тест на креатинкиназу. Нормальные значения должны быть в диапазоне 25-200 МЕ/л, а повышенные уровни свидетельствуют о повреждении мышечной ткани (прежде всего, миокарда). Таким образом, креатинкиназа необходима для оперативного поддержания энергетического метаболизма сердечной мышцы. Магний необходим для функции креатинкиназы [20] и недостаток магния будет способствовать снижению метаболизма миокарда.

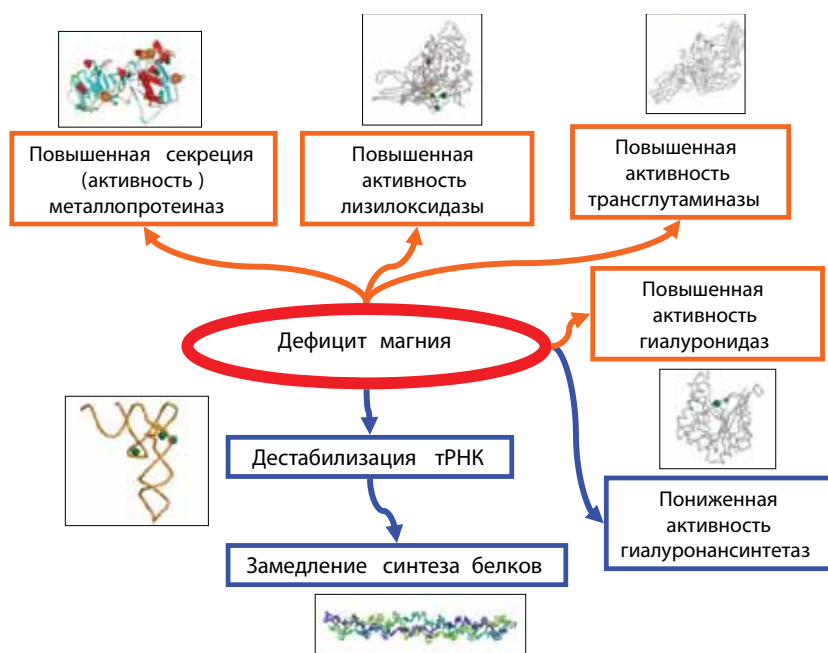


Рисунок 8. Механизмы воздействия магния на структуру соединительной ткани

Магний-зависимые белки метаболизма соединительной ткани

Ранее, мы подробно проанализировали механизмы влияния магния на структуру соединительной ткани [21]. В целом, в магний-зависимое регулирование состояния соединительной ткани вовлечены по меньшей мере 20 белков. Возможные механизмы влияния дефицита магния на синтез и деградацию соединительной ткани включают активацию матричных металлопротеиназ, лизилоксидазы, глутаминазы, замедление синтеза коллагена, эластина и гиалуронана, а также снятие ингибирования магнием металлопротеиназ и гиалуронидаз, деградирующих соединительную ткань (рис. 8).

При дефиците Mg^{2+} белковый синтез соединительной ткани замедляется, активность матричных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется. На структуру соединительной ткани (в частности, хряща) могут также оказывать влияние магний-зависимые белки сигнальных путей пролиферации

клеток и, прежде всего, активин-рецептор типа 2В (ACVR2B) активирующий SMAD транскрипционные регуляторы, что приводит к активации фибробластов и ускорению заживления ран.

Энергетический метаболизм

«Энергетический метаболизм» является достаточно широким понятием включающим в себя анаболические и катаболические процессы белков, жиров и углеводов, которые, в конечном итоге, приводят к накоплению резерва клеточного АТФ, этой универсальной молекулы энергопереноса в биологических системах. Всего лишь 1 мМ ионов магния находится в организме в свободном состоянии, остальная часть биометалла связана с белками и растворимыми соединениями такими как АТФ, миозин скелетной мышцы, тропонин-С миокарда, аминокислотами (в частности, с глицином, с аланином, с аспарагиновой кислотой и т.д.) и различными ферментами. Взаимодействия магния с АТФ наиболее важны для энергетического метаболизма: Mg^{2+} стабилизирует молекулу АТФ путем нейтрализации избыточного отрицательного заряда фосфатов.

Таблица 2. Магний-зависимые белки энергетического метаболизма сердечной мышцы

Ген	Белок	Функция
PRKAA1	АМР-активируемая протеинкиназа альфа-1	выключает биосинтетические пути при истощении клеточного АТФ и в ответ на гипоксию
PRKAA2	АМР-активируемая протеинкиназа альфа-2	выключение биосинтетических путей в ответ на гипоксию
ACSL1	КоА лигаза 1 длинно-цепочечных жирных кислот	Активация длинных цепей жирных кислот для синтеза клеточных липидов и для деградации
PGM3	Фосфоглюкомутаза 3	Гликолитический фермент
CLPP	Казеинолитическая пептидаза	деградирует неправильно свернутые белки митохондрий
ENO2	Гамма-енолаза	фермент гликолиза, уровни ENO2 резко возрастают при сердечно-сосудистых инцидентах
PFKP	6-фосфофруктокиназа	фермент гликолиза
PKM2	Пируваткиназа M1/M2	образование АТФ из фосфоенолпирувата
PKLR	Пируваткиназа R/L	образование АТФ из фосфоенолпирувата
NMNAT1	NAD аденилтрансфераза 1	Синтез NAD
NMNAT2	NAD аденилтрансфераза 2	Синтез NAD
NUDT7	дифосфатаза кофермента А	Деградация кофермента А и его эфиров

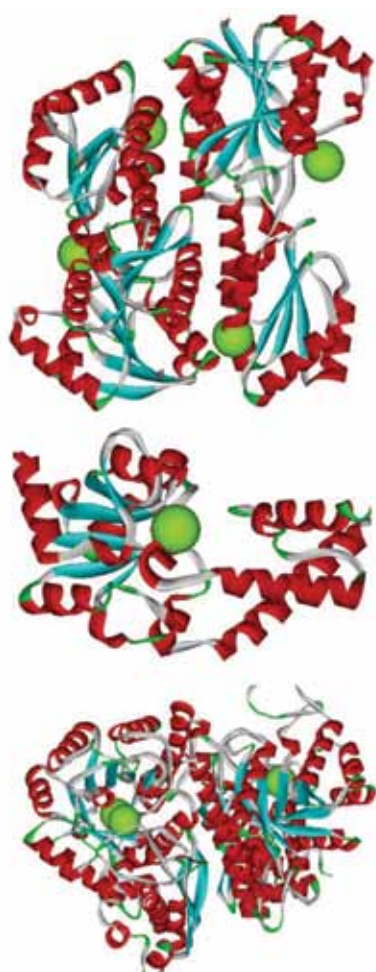


Рисунок 9. Mg-зависимые белки гликолиза. Ионы магния расположенные в активных участках ферментов указаны как сферы. а) димер фосфофруктокиназы (модель на основе PDB 1rpk), б) фосфоглюкомутаза (PDB 1zol), в) димер енолазы (PDB 2akt)

В дополнение к взаимодействию магния с АТФ, имеющему важное значение для энергетического метаболизма, Mg-дефицит также негативно сказывается на функционировании многих белков ССС, которые поддерживают энергетический метаболизм и требуют магний в качестве кофактора. Эти Mg-зависимые белки участвуют в синтезе важных коферментов, в метаболизме углеводов (в частности, в гликолизе), а в митохондриях Mg-зависимые белки участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот (табл. 2). Понижение активности этих ферментов (и, прежде всего, гликолитических ферментов) является наиболее вероятным объяснением формирования инсулинорезистентности.

Никотинамид мононуклеотид (NAD), флаavin-мононуклеотид (FMN), флаavin аденин динуклеотид (FAD) и кофермент-А (CoA) служат **коферментами** многих различных ферментов и, прежде всего, ферментов участвующих в реакциях энергетического метаболизма. Никотинамид мононуклеотид аденилтрансферазы 1 и 2 (гены NMNAT1, NMNAT2) катализируют формирование NAD из

никотинамид рибонуклеотида и АТФ. Пероксисомальная кофермент А дифосфатаза (NUDT7) регулирует уровни CoA и ацил-CoA в ответ на требования метаболизма. Кофермент А играет ключевую роль в синтезе и окислении жирных кислот, а также в окислении пирувата в цикле лимонной кислоты.

Гликолитические ферменты енолаза (ENO2), фосфоглюкомутаза (PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) требуют магний в качестве кофактора (рис. 9). Енолаза, помимо известных функций в заключительном этапе гликолиза, также участвует в ряде других процессов таких как контроль роста клеток, гипоксия и аллергический иммунный ответ. Фосфоглюкомутаза-1 является биосинтетическим белком который участвует как в гликолизе, так и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктоза-6-фосфат в 1,6-фруктоза-дифосфат и имеет важное значение для гликолитической деградации углеводов.

Магний-зависимые ферменты митохондриальной фракции ткани сердца участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот. Дефицит магния будет снижать активность каждого из

этих ферментов приводя к снижению количества АТФ производимого в митохондриях.

Другие механизмы воздействия магний-зависимых белков на функционирование сердечно-сосудистой системы

Помимо рассмотренных выше белков, осуществляющих поддержку миокарда, структуры соединительной ткани и энергетический метаболизм, магний-зависимые белки необходимы и для ряда других молекулярно-физиологических механизмов, важных для сердечно-сосудистой функции. К этим механизмам относятся транспорт катионов, белки клеточного цикла, магний-зависимого ремонта ДНК, апоптоза и выживания клеток.

Транспорт катионов металлов не менее важен, чем транспорт

жиров и высокомолекулярных соединений (белков, нуклеиновых кислот) посредством пузырьков. Катионы макро- и микроэлементов имеют решающее значение для поддержания здоровья материнского организма и плода. Кальциевые транспортеры АТР2В1 и АТР2В4 гидролизуют АТФ для удаления избыточного кальция из клетки. Медь-транспортирующая АТФаза (АТР7А) поддерживает транспорт меди для медь-зависимых белков в аппарате Гольджи, при повышенной внеклеточной меди регулирует отток меди из клетки. SLC41A1 является транспортером магния, а серин/треонин киназа «без лизина» 1 (WNK1) контролирует транспорт хлорида натрия. Дефекты в гене WNK1 являются причиной гипоальдостеронизма характеризующегося тяжелой гипертонией и гиперкалиемией возникающими как результат хлоридного шунта в почечном дис-

тальном нефроне [22].

В молекулярной биологии **клеточным циклом** называется последовательность закономерно сменяющихся друг друга фаз от образования клетки в результате деления до разделения её на две дочерние клетки следующего поколения. Клеточный цикл контролируется, в основном, двумя классами молекул: циклинами и циклин-зависимыми киназами [23]. Однако, помимо этих основных регуляторов цикла, сотни других белков вовлечены в поддержку прогрессии цикла и 12 из этих белков – магний-зависимые белки найденные с высокими уровнями экспрессии в сердечной мышце (табл. 3). Дефицит магния приведет к падению активности этих белков, что абnormally затормозит прогрессию клеточного цикла и может инициировать процессы апоптоза – программированной смерти клеток.

Mg-зависимый ремонт ДНК.

Таблица 3. Магний-зависимые белки клеточного цикла (митотическое деление клетки)

Ген	Белок	Функция
POLG	ДНК-полимераза гамма-1	репликация митохондриальной ДНК
LATS2	LATS киназа 2	Формирование митотического веретена при делении клетки, негативный регулятор андрогенных рецепторов.
MAP3K11	Митоген-активируемая киназа 11	организация микротрубочек в ходе клеточного цикла
TOP1MT	Митохондриальная топоизомераза I	Стабилизирует митохондриальную ДНК при репликации
MAPK4	Митоген-активируемая киназа 4	Фосфорилирование белка 2 ассоциированного с микротрубочками (MAP2), способствует инициации цикла
MAPK6	Митоген-активируемая киназа 6	Инициация цикла клеточного деления
NEK4	Протеинкиназа Nek 4	Необходима для прогрессии цикла клеточного деления, ингибирование приводит к апоптозу
NEK6	Протеинкиназа Nek 6	ингибирование приводит к апоптозу
NEK9	Протеинкиназа Nek 9	ингибирование приводит к апоптозу
PTEN	Фосфатидилинозитол фосфатаза	модулирует прогрессию клеточного цикла и выживание клеток, тормозит миграцию клеток и метаболизм глюкозы в жировой ткани
RNASEH2A	Рибонуклеаза H2	репликация ДНК при делении клетки
SRPK1	Протеинкиназа SR 1	регулирование сплайсинга, стабилизирует хроматин при сегрегации хромосом во время клеточного деления
SRPK2	Протеинкиназа SR 2	регулирование сплайсинга, стабилизация хроматина
PPM1G	фосфатаза 1G	Регулировка прогрессии клеточного цикла
PPM1K	митохондриальная фосфатаза 1K	регулирует проницаемость митохондриальных пор, необходима для выживания и развития клеток

То, что обычно называют «ремонт ДНК» подразумевает совокупность различных внутриклеточных процессов направленных на выявление и исправление повреждений геномной ДНК. Умеренное количество повреждений ДНК может привести к ингибированию деления клеток (арест клеточного цикла) и индукции генов ответственных за пост-репликационный ремонт, рекомбинацию, вырезание нуклеотидов генов и контроль стабильности мРНК [23]. Активность ряда белков репарации ДНК, найденных в тканях сердца, зависит от магния (табл. 4). Таким образом, дефицит магния приведет к замедлению процессов репарации ДНК что негативно скажется на выживании клеток миокарда и других тканей сердца, особенно в условиях стресса.

Магний и белки, ответственные за апоптоз и выживание клеток. Регуляция выживания и роста клеток включает ряд перекрывающихся каскадов внутриклеточной сигнализации. Mg-зависимые белки, связанные с процессами пролиферации клеток, принадлежат к нескольким из этих молекулярных каскадов. Все эти Mg-зависимые белки поддерживают процессы пролиферации и дефицит магния приведет к менее интенсивной пролиферации и, следовательно, менее интенсивному восстановлению клеток сердечной мышцы (в особенности клеток, потерянных при ишемии).

Полный список магний-зависимых белков связанных с пролиферацией представлен в табл. 5. Большинство белков являются МАРК киназами, активность ко-

торых важна для передачи внутриклеточных сигналов и апоптоза и выживания клеток. Некоторые из Mg-зависимых белков относятся к TGF-бета (transforming growth factor beta) сигнальным путям. Трансформирующий фактор роста играет важнейшую роль в регенерации тканей, клеточной дифференциация, эмбриональном развитии и регулировании иммунной системы. Воздействие TGF на клетки в культуре приводит к сверхпролиферации клеток и к их перерастанию. TGF-бета сигнальные пути вовлечены в патогенез преэклампсии [28]. TGF-бета-рецептор (TGFBR1) активизирует транскрипционные регуляторы SMAD-типа. Активин рецептор-подобный белок 1 (ACVRL1) связывает и TGF-бета, и активин и необходим для развития отчетливых артерий и вен. Серин/треонин протеинкиназы типа WNK модулируют сигнальные пути типа SMAD.

Систематический анализ и терапевтические приложения

Как показывают приведенные выше результаты систематического анализа молекулярных функций магний-зависимых белков, магний оказывает разностороннее воздействие на метаболизм, структуру и функцию сердца и всей ССС. Принимая во внимание, что частота встречаемости дефицита магния составляет 30-50% в различных популяциях, становится очевидным, что у значительного количества кардиоваскулярных пациентов будет наблюдаться та или иная степень дефицита магния. Соответственно, многие из описываемых выше молеку-

лярных функций будут замедлены, что приведет к большей восприимчивости к кардиоваскулярным инцидентам таким как инфаркт миокарда. Из выше приведенного анализа также следует, что постинфарктное восстановление функционального состояния сердечной мышцы также будет затруднено при дефиците магния (вследствие дисбаланса апоптоза и пролиферации, ослабленной структуры соединительной ткани и т.д.).

Помимо непреходящей роли магния в физиологии ССС, существует другая сторона вопроса в фармакологической коррекции магний-дефицита – биодоступность магния в различных препаратах. Наилучшей биодоступностью обладают натуральные источники магния – овощи, фрукты, орехи и т.д. Однако, восполнение магниевого дефицита при заболеваниях ССС не может проводиться только за счет коррекции диеты и фармакологическая поддержка магниевыми препаратами необычайно важна. Препараты неорганического магния, такие как магний сульфат, обладают крайне низкой биодоступностью магния и рядом выраженных побочных эффектов (Громова, 2006). Использование препаратов второго поколения, основанных на органических солях магния и обладающими высокой биодоступностью, является намного более перспективным в магневой фармакотерапии.

Один из таких препаратов – Магне В6 Премиум, состоящий из цитрата магния и пиридоксина. Исследования доказательной медицины показали терапевтическую эффективность данного препарата

Таблица 4. Магний-зависимые белки ремонта (репарации) ДНК

Ген	Белок	Функция
ERCC2	Геликаза базального фактора транскрипции	ремонт ДНК по механизму «вырезания нуклеотидов», регулирование витамин D-рецепторов
PolK	ДНК-полимераза каппа	Репарация ДНК
RECQL	АТФ-зависимая ДНК хеликаза Q1	Репарация ДНК, взаимодействует с EXO1 и MLH1.
TLK2	Серин/треонин киназа TL 2	Репарация ДНК, сборка хроматина
TREX1	3' репарационная экзонуклеаза 1	Репарация ДНК
TREX2	3' репарационная экзонуклеаза 2	Репарация ДНК

Таблица 5. Магний-зависимые белки выживания и роста клеток

Ген	Белок	Функция
AGK	Ацилглицерол киназа	Фосфорилирование моноацилглицерина с образованием лизофосфатидной кислоты, в результате чего активируются MAPK сигнальные пути ведущие к усилению роста клеток
BMPR2	Рецептор типа 2 белка морфогенеза костей	связывание БМК-7, БМК-2 и БМК-4, активация SMAD транскрипционных регуляторов, пульмонарная гипертония
CDIPT	Фосфатидилинозитол синтаза	Фосфатидилинозитол – важнейшая вторичная сигнальная молекула в передаче сигнала от G-белковых рецепторов регулирующих рост клеток и кальциевые сигнальные каскады
CRRK	Церамидкиназа	фосфорилирует церамид, сигнальную молекулу участвующую в пролиферации клеток, апоптозе, фагоцитозе, и воспалении
MAPK11	Митоген-активируемая киназа 11	Активируется при изменении осмолярности внеклеточной среды, цитокинами, или при стрессе
MAPK12	Митоген-активируемая киназа 12	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, играет роль в дифференциации миобластов
MAPK14	Митоген-активируемая киназа 14	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, важна для синтеза или секреции IL-6
MAP2K5	Митоген-активируемая киназа 5	Защита клеток от стресса вызванного апоптозом, выживание клеток миокарда и нервной системы
NUAK1	SNF киназа 1	подавляет-Fas индуцированный апоптоз путем фосфорилирования каспазы-6
CARK	анкиринкиназа	Способствует кардиомиогенезу, защищает миокард от ишемических повреждений путем пресечения p38/JNK-апоптоза
PINK1	Митохондриальная киназа PINK1	Защищает митохондрии от избыточного стресса
STK25	Серин/треонин киназа 25	Реакция на окислительный стресс, регулирует транспорт белков и клеточную адгезию

[29-31]. Ниже, мы рассматриваем метаболические эффекты компонентов препарата которые не только способствуют лучшему биоусвоению магния, но и сами по себе положительно воздействуют на энергетический метаболизм сердечно-сосудистой системы. Пиридоксин, в частности, способствует понижению стресса и уровней гомоцистеина.

Цитрат магния – одна из органических солей, используемых для изготовления современных магний-содержащих препаратов. Так как цитрат является органической и хорошо растворимой формой магния, это в значительной степени обуславливает его высокую биоусвояемость. Однако, хорошая растворимость в воде – далеко не единственная особенность цитрата магния, который также характери-

зуется рядом специфических молекулярных эффектов.

Эти эффекты включают участие магния как центрального субстрата цикла Кребса (который даже имеет альтернативное название «цитратный цикл»), взаимодействия с белками-транспортёрами дикарбоксилатов и физико-химические особенности самой молекулы цитрата. Следует подчеркнуть, что все метаболиты цитрата – эссенциальные эндогенные молекулы. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком магния [34]. В некотором роде, цитрат – идеальная, полностью биodeградирующаяся, «экологически чистая тара» для транспорта магния внутрь клеток, которая к тому же еще служит эффективным топливом.

В работе [34] нами был проведен систематический анализ литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния. В целом, цитрат магния применяется в терапии более 50 лет и используется для профилактики образования почечных камней (25 исследований), при лечении и профилактике гипомagneзмии и гипокалиемии (8), при сосудистых заболеваниях (5) и в акушерстве (4 исследования). Другие медицинские применения цитрата магния (3 исследования) включают нормализацию минеральной плотности костей, лечение синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы. Применение цитрата магния способствует компенсации гипокалиемии, т.к. магний обладает калийсберегающим эффектом. Цитрат магния очень перспективен при

лечении сосудистых заболеваний.

Пиридоксин является важным фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния. Препараты на основе цитрата магния и пиридоксина характеризуются синергидным антистрессорным и антигипертоническим действием. Основными ролями пиридоксина являются, по всей видимости, увеличение биодоступности магния, а также нормализация катехоламинового метаболизма который требует пиридоксаль фосфат в качестве кофактора. Эти эффекты были проанализированы нами ранее в работе [35]. В частности, дефицит пиридоксина снижает активность цистатионин бета-синтазы (ЦБС, ген CBS, см. рис. 10), что приводит к гипергомоцистеинемии. В то же время, антистрессорный эффект пиридоксина был показан как в экспериментах на животных [36] так и у людей [37]. Низкие уровни пиридоксина в плазме были ассоциированы с симптомами депрессии [38]. Пищевые добавки витамина B6 могут предотвращать гипертонию [39]. Лечение гипертоников пиридоксиновыми препаратами позволяет существенно сократить си-

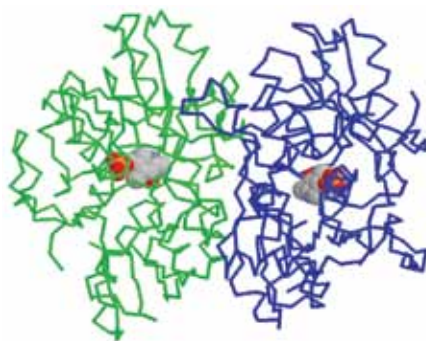


Рисунок 10. Димер цистатионин бета-синтазы (PDB код 1jbq) – фермента, перерабатывающего гомоцистеин. Молекула пиридоксаль фосфата расположена в активном центре

столическое и диастолическое АД, а также уровни адреналина и норадреналина в плазме крови [40,41].

Заключение

В данной работе, мы провели анализ молекулярных функций магний-зависимых белков тканей сердца и рассмотрели основные молекулярные механизмы через которые дефицит магния будет приводить к неполноценному функционированию ССС. К данным механизмам относятся, в частности, управление ионными

каналами, регулировка уровней сигнальных молекул, гликолиз, везикулярный транспорт, внутриклеточная сигнализация от цитокинов, влияние на метаболизм соединительной ткани, апоптоз и пролиферация клеток. Восполнение дефицита магния посредством пищевых добавок или правильно сбалансированной диеты будет способствовать восстановлению нормального функционирования данных молекулярных каскадов оказывая, таким образом, положительное влияние на ССС. Как известно, применение солей магния в комплексной программе лечения, наряду с другими метаболическими, физическими и психологическими мерами терапевтического воздействия, имеет положительный эффект на выживание и самочувствие пациентов с ИБС. Сформулированная обобщенная картина влияния магния на сердечнососудистую систему на молекулярном уровне также указывает на множественные механизмы через которые осуществляется терапевтическое воздействие препаратов органического магния у кардиоваскулярных пациентов.

Литература

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice // Nova Science, NY, 2009. ISBN–10: 1–60741–704–9.
2. Konishi M, Tashiro M, Inoue H. Magnesium and cardiac function. Clin Calcium. 2012 Aug;22(8):1173-9.
3. Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C. Clinical and molecular genetics of the short QT syndrome. Curr Opin Cardiol. 2008;23(3):192-198.
4. Redondo PC, Salido GM, Pariente JA. SERCA2b and 3 play a regulatory role in store-operated calcium entry in human platelets. Cell Signal. 2008;20(2):337-46.
5. Louch WE, Vangheluwe P, Bito V. Phospholamban ablation in hearts expressing the high affinity SERCA2b isoform normalizes global Ca²⁺ homeostasis but not Ca²⁺-dependent hypertrophic signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Jun 15;302(12):H2574-82.
6. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. Nat Med. 2003;9(9):1187.
7. Antzelevitch C, Pollevick GD. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. Circulation. 2007;115(4):442-9.
8. Saubier M, Hu H, Arntz C, Feil S. Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca²⁺-activated K⁺ channel deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(25):9474-8.
9. Loaiza R, Benkusky NA, Powers PP. Heterogeneity of ryanodine receptor dysfunction in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circ Res. 2013 Jan 18;112(2):298-308.
10. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation. 2001;103(2):196-200.
11. Lehnart SE, Mongillo M, Bellinger A, Lindegger N, Chen BX, Hsueh W, Reiken S, Wronska A, Drew LJ, Ward CW, Lederer WJ, Kass RS, Morley G, Marks AR. Leaky Ca²⁺ release channel/ryanodine receptor 2 causes seizures and sudden cardiac death in mice. J Clin Invest. 2008;118(6):2230-2245.

12. Hymel L, Schindler H, Inui M, Fleischer S. Reconstitution of purified cardiac muscle calcium release channel (ryanodine receptor) in planar bilayers. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;152(1):308-314.
13. Chugun A, Sato O, Takeshima H, Ogawa Y. Mg²⁺ activates the ryanodine receptor type 2 (RyR2) at intermediate Ca²⁺ concentrations. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;292(1):C535-44.
14. Pessah IN, Stambuk RA, Casida JE. Ca²⁺-activated ryanodine binding: mechanisms of sensitivity and intensity modulation by Mg²⁺, caffeine, and adenine nucleotides. *Mol Pharmacol.* 1987;31(3):232-238.
15. Collins TP, Terrar DA. Ca(2+)-stimulated adenylyl cyclases regulate the L-type Ca(2+) current in guinea-pig atrial myocytes. *J Physiol.* 2012 Apr 15;590(Pt 8):1881-93.
16. Zimmermann G, Zhou D, Taussig R. Mutations uncover a role for two magnesium ions in the catalytic mechanism of adenylyl cyclase. *J Biol Chem.* 1998;273(31):19650-19655.
17. van Reeuwijk J, Maugenre S, van den Elzen C. The expanding phenotype of POMT1 mutations: from Walker-Warburg syndrome to congenital muscular dystrophy, microcephaly, and mental retardation. *Hum Mutat.* 2006;27(5):453-459.
18. Ishigaki K, Muto A, Osawa M. Clinical features and care of patients with congenital and childhood-onset myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku.* 2012;52(11):1264-6.
19. Itoh-Satoh M, Hayashi T, Nishi H, Koga Y, Arimura T. Titin mutations as the molecular basis for dilated cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;291(2):385-393.
20. Yang YC, Kao LS. Regulation of sodium-calcium exchanger activity by creatine kinase. *Adv Exp Med Biol.* 2013;961:163-73.
21. Грачева О.Н., Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани у беременных, М., 2012, 236 с.
22. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science.* 2001;293(5532):1107-1112.
23. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts R, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition, Garland Science, 2002, ISBN 0815340729.
24. Tam M, Gomez S, Gonzalez-Gross M, Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(10):1193-1197.
25. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell.* 2001;104(4):487-501.
26. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12): 6338-46.
27. Weglicki WB, Chmielinska JJ, Kramer JH, Mak IT. Cardiovascular and intestinal responses to oxidative and nitrosative stress during prolonged magnesium deficiency. *Am J Med Sci.* 2011 Aug;342(2):125-8.
28. Taki A, Abe M, Komaki M. Expression of angiogenesis-related factors and inflammatory cytokines in placenta and umbilical vessels in pregnancies with preeclampsia and chorioamnionitis/funisitis. *Congenit Anom (Kyoto).* 2012 Jun;52(2):97-103.
29. Шилов АМ, Святов ИС, Чубарев МВ, Санодзе ИД. Лечение и профилактика гипер и дислипидемий посредством магний-содержащих препаратов. *Клин Мед.* 1998;76(4):35-7.
30. Шилов А.М., Мартынов А.И., Святов И.С., Чубарев М.В. и др. Влияние магний-содержащих препаратов на реологию и коагуляцию крови у пациентов с ишемией сердца. *Клин Мед.* 1999;77(10):39-41.
31. Святов И.С., Шилов А.М. Магний-природный антагонист кальция. *Клин Мед.* 1996;74(3):54-6.
32. Awade AC, Cleuziat P, Gonzales T, Robert-Baudouy J. Pyrrolidone carboxyl peptidase (Pcp): an enzyme that removes pyroglutamic acid (pGlu) from pGlu-peptides and pGlu-proteins. *Proteins.* 1994;20(1):34-51.
33. Abraham GN, Podell DN. Pyroglutamic acid. Non-metabolic formation, function in proteins and peptides, and characteristics of the enzymes effecting its removal. *Mol Cell Biochem.* 1981;38 Spec No:181-190.
34. Торшин И.Ю., Громова О.А. 25 мгновений молекулярной фармакологии. А-гриф, 2012, 688 С.
35. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Молекулярные механизмы антистрессорного воздействия магний-пиридоксинальных препаратов. *Ж. невр. псих. им. Корсакова*, 2008.
36. Henrotte JG, Franck G, Santarromana M, Nakib S, Dauchy F, Boulu RG. Effect of pyridoxine on mice gastric ulcers and brain catecholamines after an immobilization stress. *Ann Nutr Metab.* 1992;36(5-6):313-317.
37. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, Marby DW, Perrone G, Kayne HL, Greenwald M, Cole JO. Brief communication. Vitamin B1, B2, and B6 augmentation of tricyclic antidepressant treatment in geriatric depression with cognitive dysfunction. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(2):159-163.
38. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother Psychosom.* 2004;73(6):340-343.
39. Vasdev S, Wadhawan S, Ford CA, Parai S, Longerich L, Gadag V. Dietary vitamin B6 supplementation prevents ethanol-induced hypertension in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 1999;9(2):55-63.
40. Aybak M, Sermet A, Ayyildiz MO, Karakilcik AZ. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on arterial blood pressure in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 1995;45(12):1271-1273.
41. van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JW, Stehouwer CD. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):2072-2079.



**НЕРВНИЧАЕТЕ?
Возможно у вас
дефицит магния.**

МАГНЕ В₆[®] ПРЕМИУМ

Показания к применению

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный.

Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, легкие тревожные состояния, преходящая усталость, небольшие нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

Способ применения и дозы

Таблетки следует принимать целиком, запивая стаканом воды.

Взрослые: 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Дети в возрасте старше 6 лет (весом около 20 кг): 10-30 мг/кг/сутки (0,4-1,2 ммоль/кг/сутки), что составляет 2-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

Лечение следует прекратить после нормализации уровня магния в крови.

Обычно продолжительность лечения составляет один месяц.

Побочные явления

диарея, абдоминальная боль, кожные реакции, аллергические реакции

Противопоказания

- повышенная чувствительность к одному из компонентов
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- одновременный прием с леводопой

Особые указания

Таблетки предназначены только для взрослых и детей старше 6 лет.

Магний может применяться при любом сроке беременности только при необходимости по назначению врача.

Каждый компонент магний или витамин В₆ индивидуально считается совместимым с лактацией.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Перед применением внимательно изучите Инструкцию по применению

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»
050016, г.Алматы, ул. Кунаева, 216
Тел.: 8(727)2445096, 2445097, факс: 8(727)2582596
www.sanofi-aventis.kz

SANOFI



Узнай больше на
www.magneb6.ru

Разрешение № 3397 от 31.05.2012 г.
PK-ЛС-5-№004275 от 22.07.2011