

УДК 546.28 : 613.31

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317947>

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. В. Горошков, Є. В. Коболєв, А. Д. Х. Шейх, Суворова Г. С.

БІОХІМІЯ МАГНІЮ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ НАСЛІДКІВ ЙОГО ДЕФІЦИТУ*Одеський національний медичний університет*

Summary. Babienko V. V., Mokiienko A. V., Goroshkov O. V., Koboliev E. V., Seikh A. D. H., Suvorova G. S. **BIOCHEMISTRY OF MAGNESIUM AS A KEY TO UNDERSTANDING CONSEQUENCES OF ITS DEFICIT.** - *Odessa National Medical University; e-mail: mokienkoav56@gmail.com.* **Introduction.** Magnesium plays a significant role in many physiological functions. Generally, low magnesium intake and general deficiency of this micronutrient cause changes in biochemical processes that can increase the risk of diseases and, in particular, chronic degenerative diseases. Analysis of the latest data on magnesium from a biochemical point of view indicates the need to summarize the literature data on the biochemistry of magnesium as an essential micronutrient. **The goal of the work.** Characterization of the biochemical aspects of the effect of magnesium on the body in normal and pathological conditions. **Materials and methods.** Bibliometric, analytical. **Research results.** Based on the analysis of data from the literature, the participation of magnesium in many cellular processes is shown. In general, Mg^{2+} acts as a cofactor in all reactions related to the use and transfer of ATP, including cellular responses to growth factors and cell proliferation, thus participating in virtually all processes in cells. Mg^{2+} is a cofactor for more than 600 and an activator for 200 enzymes; necessary for the formation of the correct structure and activity of DNA and RNA polymerases; induces the proliferation of osteoblasts; participates in the control of the activity of some ion channels in many tissues; plays an important role in DNA and tRNA repair mechanisms; participates in the regulation of several enzymes associated with cancer. The relationship between the biochemistry of magnesium deficiency and certain pathological conditions is substantiated. The opinion that early correction of magnesium deficiency is an important step in ensuring a healthy state of life and prevention of dangerous widespread diseases of the modern age has been confirmed.

Key words: magnesium; biochemical process, enzyme, DNA, RNA.

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Горошков О. В., Коболєв Є. В., Шейх А. Д. Х., Суворова Г. С. **БІОХІМІЯ МАГНІЮ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ НАСЛІДКІВ ЙОГО ДЕФІЦИТУ.** **Вступ.** Магній грає значну роль у багатьох фізіологічних функціях. Зазвичай низьке споживання магнію і загалом дефіцит цього мікронутрієнту викликають зміни у біохімічних процесах, які можуть збільшити ризик хвороб та, зокрема, хронічних дегенеративних захворювань. Аналіз останніх даних про магній з біохімічної точки зору свідчить про необхідність узагальнення даних літератури щодо біохімії магнію як есенціального мікронутрієнта. **Мета роботи.** Характеристика біохімічних аспектів впливу магнію на організм у нормі та патології. **Матеріали і методи.** Бібліометричні, аналітичні. **Результати дослідження.** На основі аналізованих літератури показана участь магнію у багатьох клітинних процесах. В цілому, Mg^{2+} діє як кофактор у всіх реакціях, пов'язаних з використанням та переносом АТФ, включаючи клітинні відповіді на фактори росту та проліферацію клітин, таким чином, беручи участь практично у всіх процесах у клітинах. Mg^{2+} є кофактором для більш ніж 600 та активатором для 200

ферментів; необхідний для формування правильної структури та активності ДНК- та РНК-полімераз; індукує проліферацію остеобластів; бере участь у контролі активності деяких іонних каналів у багатьох тканинах; відіграє важливу роль у механізмах репарації ДНК та tРНК; приймає участь в регуляції кількох ферментів, пов'язаних з раком. Обґрунтовано взаємозв'язок біохімії магнієвого дефіциту з певними патологічними станами. Підтверджено думку, що завчасна корекція дефіциту магнію є вагомим кроком у забезпеченні здорового стану життєдіяльності та профілактиці небезпечних розповсюджених хвороб сучасності.

Ключові слова: магній; біохімічні процеси, ферменти, ДНК, РНК.

Вступ

Магній (атомний номер 12, атомна маса 24,30) є лужноземельним металом другої групи періодичної таблиці елементів. Подібно до кальцію його ступінь окислення дорівнює 2+. Завдяки високій реакційній здатності магній часто зустрічається у вигляді вільного катіону Mg^{2+} у водному розчині або у вигляді різноманітних сполук, включаючи хлориди, карбонати та гідроксиди.

Магній грає значну роль у багатьох фізіологічних функціях. Зазвичай низьке споживання магнію і загалом дефіцит цього мікронутрієнту викликають зміни у біохімічних процесах, які можуть збільшити ризик хвороб та, зокрема, хронічних дегенеративних захворювань. Аналіз останніх даних про магній з біохімічної точки зору свідчить про недостатнє засвоєння (зокрема, внаслідок низького вмісту в сучасній західній дієті), запропонувати стратегії для досягнення еталонних значень рекомендованої дієти зосередити увагу на важливості виявлення фізіологічних або патологічних рівнів магнію в організмі для мінімізації наслідків захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію.

Зважаючи на це, є доцільним узагальнити дані літератури щодо біохімії магнію як есенціального мікронутрієнта.

Мета роботи. Характеристика біохімічних аспектів впливу магнію на організм у нормі та патології.

Матеріали і методи. Бібліометричні, аналітичні.

Результати дослідження. Магній всмоктується здебільшого у тонкому і певною мірою товстому кишковокишечнику. Існують дві відомі транспортні системи для Mg^{2+} : пасивний парацелюлярний механізм та трансцелюлярний транспорт за допомогою спеціальних каналів та транспортерів Mg^{2+} . Зокрема, були описані транспортери C41 (SLC41A1), T1 (MagT1), меластатини 6 та 7 (TRPM6 та TRPM7). Роль цих транспортерів у гомеостазі Mg^{2+} та молекулярний механізм їх дії докладно розглянуто у недавніх роботах [1-10].

Гомеостаз Mg^{2+} підтримується кишечником, кістками та нирками під гормональним контролем. Загалом, сироватковий Mg^{2+} фільтрується нирковими клубочками і потім реабсорбується вздовж нефрону, де шляхи реабсорбції розрізняються в кожному сегменті. Транспорт магнію через клітинні мембрани характеризується мінливістю в тканинах серця, печінки, нирок, скелетних м'язів, головного мозку. Таким чином, гомеостаз магнію та метаболічна активність клітини повністю корелюють [3, 11-15].

Рівень ниркової екскреції Mg^{2+} переважно залежить від його концентрації у сироватці крові. Концентрації магнію в крові регулюються в нормальному діапазоні, навіть якщо споживання магнію з їжею низьке або спостерігається надмірне виділення магнію. Однак, у той час як концентрації магнію в сироватці/плазмі залишаються в межах норми, внутрішньоклітинні концентрації магнію як у кістках, так і в м'язових тканинах можуть бути знижені [16]. На відміну від інших іонів, для яких клітини підтримують трансмембранні градієнти, клітинні та позаклітинні концентрації вільного Mg^{2+} подібні. Типові внутрішньоклітинні концентрації Mg^{2+} коливаються від 10 до 30 мМ. Оскільки більшість Mg^{2+} автоматично зв'язується з рибосомами, полінуклеотидами, АТФ і білками при попаданні в клітини, його вільно доступна концентрація коливається в діапазоні 0,5 - 1,2 мМ [17].

Приблизно половина магнію, що міститься в організмі, міститься в кістках. 30% цього магнію є обмінним і функціонує як пул для стабілізації концентрації Mg^{2+} у

сироватці [18]. Mg^{2+} вивільняється у процесі резорбції кісток. Інша половина магнію локалізована в м'яких тканинах. Тільки дуже незначна кількість магнію (<1%) присутня в крові. Це саме той магній, який приймає участь у транспорті енергії, метаболізмі глюкози, ліпідів та білків, стабільності ДНК та РНК, проліферації клітин.

Існуючі сьогодні бази даних ферментів свідчать, що Mg^{2+} є кофактором для більше ніж 600 і активатором для 200 ферментів [19, 20]. Магній переважно взаємодіє безпосередньо з субстратом, а не діє як справжній кофактор.

Участь магнію у багатьох клітинних процесах ілюструється рис. 1, який певною мірою пояснює, чому зазвичай низьке споживання магнію викликає зміни у біохімічних шляхах та, як результат, підвищений ризик захворювань.

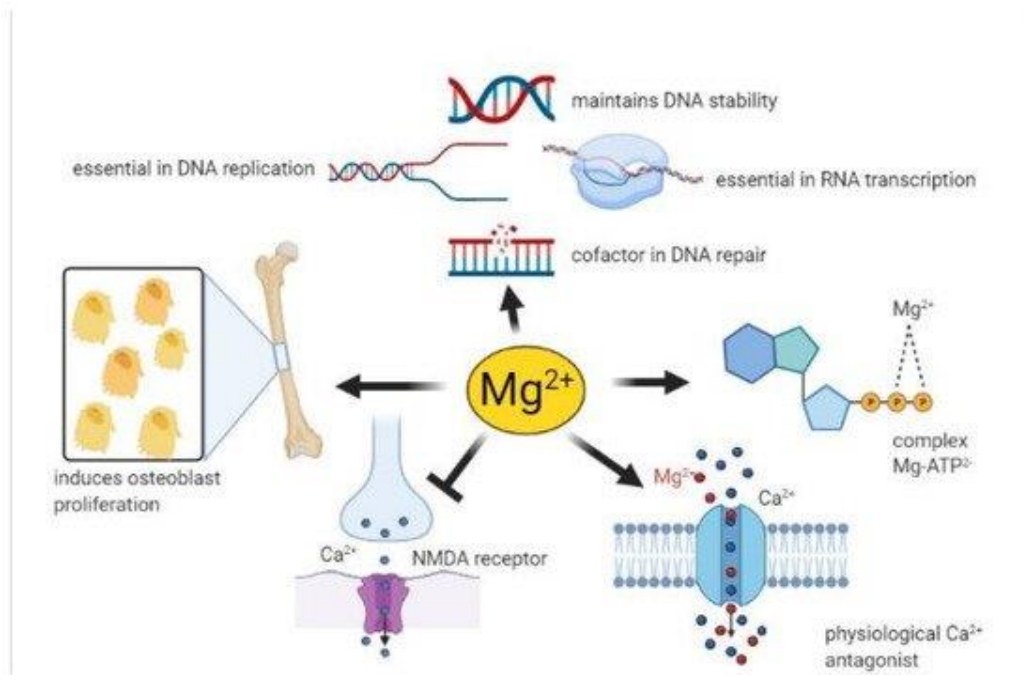


Рис. 1. Біохімічна участь магнію у клітинних процесах (цит. за BioRender.com)

Коментар до цього зображення виглядає наступним чином.

Комплекс $MgATP^{2-}$ необхідний для забезпечення активності багатьох ферментів. В цілому, Mg^{2+} діє як кофактор у всіх реакціях, пов'язаних з використанням та переносом АТФ, включаючи клітинні відповіді на фактори росту та проліферацію клітин, таким чином, беручи участь практично у всіх процесах у клітинах. Доступність Mg^{2+} є критичною проблемою для вуглеводного обміну, що може пояснити його роль при цукровому діабеті 2 типу [21].

Mg^{2+} необхідний для формування правильної структури та активності ДНК- та РНК-полімераз [22, 23]. Крім того, топоізомерази, хелікази, екзонуклеази та великі групи АТФаз потребують Mg^{2+} для своєї активності. Тому, Mg^{2+} необхідний для реплікації ДНК, транскрипції РНК та утворення білків, тобто тих процесів, які контролюють клітинну проліферацію. Більш того, Mg^{2+} має вирішальне значення для підтримки геномної та генетичної стабільності, стабілізації природної конформації ДНК. Mg^{2+} діє як кофактор майже для кожного ферменту, що бере участь в репарації нуклеотидів та структури ДНК в цілому. Зважаючи на ці ефекти, низька доступність Mg^{2+} може бути пов'язана з розвитком раку [1].

Концентрації Mg^{2+} у сироватці тісно пов'язані з кістковим метаболізмом у зв'язку із постійним обміном між цими носіями-субстратами [24, 25]. Крім того, Mg^{2+} індукуює проліферацію остеобластів [26], отже, наслідками дефіциту Mg^{2+} є прискорена втрата

кісткової маси та зниження кістко-утворення [27].

Mg^{2+} бере участь у контролі активності деяких іонних каналів у багатьох тканинах. Крім того, Mg^{2+} діє як фізіологічний антагоніст Ca^{2+} усередині клітин, оскільки він може конкурувати з Ca^{2+} за зв'язування у білках та транспортерах Ca^{2+} [28]. Це обумовлює вплив магнію на серцево-судинну систему, м'язи і мозок.

Концентрації магнію в нейронах знижують збудливість рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA), який необхідний для збуджуючої синаптичної передачі та пластичності нейронів у процесі навчання та запам'ятовування [29]. Магній блокує кальцієвий канал у рецепторі NMDA і має бути видалений для глутаматергічної збудливої передачі сигналів. Низькі рівні Mg^{2+} у сироватці підвищують активність рецепторів NMDA, тим самим посилюючи приплив Ca^{2+} та Na^{+} та збудливість нейронів. З цих причин дефіцит Mg^{2+} є причиною багатьох неврологічних розладів, таких як мігрень, хронічний біль, епілепсія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, інсульт, тривога, депресія [30].

Магній як ферментативний кофактор. Як зазначено вище, магній є кофактором для більш ніж 600 та активатором для 200 ферментів [31]. Враховуючи здатність Mg^{2+} зв'язувати неорганічний фосфат, АТФ, фосфокреатин та інші фосфометаболіти утворюють комплекси з магнієм, що має важливі наслідки для багатьох метаболічних реакцій, особливо пов'язаних із вуглеводним обміном та клітинною біоенергетикою. Зв'язування АТФ та Mg^{2+} призводить до адекватної конформації, яка дозволяє послабити термінальний зв'язок О-Р АТФ, тим самим полегшуючи перенесення фосфату [32, 33].

Першорядне значення магнію в гліколітичному шляху [34] та мітохондріальному синтезі АТФ [35] відоме давно. Багато гліколітичних ферментів чутливі до магнію, основною функцією якого є полегшення перенесення високоенергетичних фосфатів. Таким чином працюють гексокіназа, фосфогліцераткіназа та піруваткіназа, у той час як альдолаза та енолаза використовують Mg^{2+} для своєї стабільності та активності [34].

У мітохондріях активність трьох важливих дегідрогеназ залежить від Mg^{2+} . Ізоцитратдегідрогеназа безпосередньо стимулюється комплексом Mg^{2+} -ізоцитрат [36]; комплекс α -кетоглутаратдегідрогенази - вільним Mg^{2+} [37]; піруватдегідрогеназа опосередковано стимулюється за допомогою стимулюючої дії Mg^{2+} на піруватдегідрогеназну фосфатазу [38]. Крім того, було показано, що Mg^{2+} є активатором синтезу АТФ мітохондріальною F_0/F_1 -АТФазою [39]. Крім того, було встановлено низьку концентрацію Mg^{2+} в мозку пацієнтів, уражених мітохондріальними цитопатіями. Додавання коензиму Q_{10} покращило окисне фосфорилування та цитозольний рівень магнію [40].

Фермент креатинкіназа, що каталізує оборотну реакцію між креатинфосфатом та АДФ з утворенням креатину та АТФ, сильно залежить від концентрації вільного Mg^{2+} . Цей фермент може синтезувати АТФ при великому навантаженні на м'яз або серце і може бути локалізований як у цитозолі, так і в мітохондріях [34].

У печінці Mg^{2+} є важливим регулятором ферментів глюконеогенезу, включаючи глюкозо-6-фосфатазу та фосфоенолпіруваткарбоксікіназу [21].

Фундаментальна роль Mg^{2+} у гліколізі/глюконеогенезі, пентозофосфатному шляху та циклі Кребса також була продемонстрована у метаболічному аналізі печінки щурів, які отримували дієту з дефіцитом магнію. Результати цього дослідження показують значне зниження вмісту у печінці глюкозо-6-фосфату, лимонної, фумарової та яблучної кислот у тварин, які отримували дієту з дефіцитом магнію, а також фруктозо-6-фосфату та янтарної кислоти. Навпаки, рівні мРНК споріднених ферментів, таких як глюкокіназа, глюкозо-6-фосфатаза, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа і фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, істотно не відрізнялися між контрольними та дослідними тваринами. Ці дані показали, що в печінці вміст метаболітів змінено при дефіциті магнію [41], тому збалансований статус магнію є важливою умовою адекватного вуглеводного обміну [42].

У зв'язку з цим дефіцит магнію корелює з цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та резистентністю до інсуліну [43]. Як і всі інші протеїнкінази, активність тирозинкінази β -субодиниці рецептора інсуліну залежить від концентрації магнію, тому

дефіцит магнію може призвести до порушення чутливості до інсуліну. Іншими словами, що нижчий базальний рівень магнію, то більша кількість інсуліну потрібна для метаболізму того ж навантаження глюкозою, що вказує на зниження чутливості до інсуліну [43, 44]. Недавнє дослідження демонструє, що магній покращує споживання глюкози та толерантність до глюкози за рахунок двох основних механізмів: стимуляції експресії гена GLUT4 та транслокації цього транспортера глюкози до плазматичної мембрани, а також пригнічення ефекту глюкагону та глюконеогенезу у печінці та м'язах [45]. У табл. 1 наведено основні ферменти вуглеводного обміну, для правильної дії яких потрібен магній.

Таблиця 1

Основні магній-залежні ферменти вуглеводного обміну

Локалізація	Фермент	Посилання
Цитозоль: гліколітичний шлях	Гексокіназа	[34]
	Фосфофруктокіназа	
	Фосфогліцераткіназа	
	Піруваткіназа	
	Альдолаза	
	Енолаза	
Мітохондрії	Піруватдегідрогеназна фосфатаза	[46]
	Ізоцитратдегідрогеназа	[36]
	α -кетоглютаратдегідрогеназа	[37]
	F ₀ /F ₁ -АТФаза	[39]
Цитозоль м'язів, мітохондрії клітин серця	Креатинкіназа	[34]
Печінка, цитозоль	Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа	[21]
	Глюкозо-6-фосфатаза	
β -субодиниці рецептора інсуліну	Активність рецептора тірозинкінази	[43, 44]

Магній та нуклеїнові кислоти

Широко відомо, що двовалентні катіони впливають на структуру дуплексної ДНК. Можливість взаємодії водневих зв'язків між катіонами та ДНК більша для двовалентних іонів через їх гідратаційні властивості. Іон Mg^{2+} притягує негативно заряджені фосфатні групи ДНК та зі своїми шестикоординованими молекулами води утворює водневі зв'язки, локально знижуючи щільність негативного заряду ДНК та стабілізуючи її структуру та природну конформацію [47]. Цей ефект магнію можна назвати "захисним ефектом". Однак, коли магній «ковалентно» зв'язується з ДНК, він утворює зв'язаний координаційний комплекс, викликаючи локальне спотворення подвійної спіралі, що може призвести до руйнування клітини. Цей ефект проявляється при більш високих концентраціях магнію, тому підтримання клітинної концентрації Mg^{2+} у фізіологічних межах необхідне для стабільності ДНК [47].

Як зазначено вище, Mg^{2+} також відіграє важливу роль у механізмах репарації ДНК. Декілька ферментів цих систем залежать від магнію, деякі з них є загальними для різних систем репарації, таких як ДНК-полімерази, ДНК-лігази та ДНК-ендонуклеази, тоді як інші специфічні для одного механізму репарації [48].

Всі ДНК-полімерази каталізують одну і ту ж реакцію перенесення нуклеотидів, утворюючи і розриваючи фосфодієфірні зв'язки, і всі ДНК-полімерази містять в каталітичному центрі два-три карбоксилати. Іони Mg^{2+} нейтралізують заряд каталітичних карбоксилатів та трифосфатів dNTP, сприяючи таким чином вирівнюванню субстратів для хімічної реакції [49]. Крім того, активніші важливих ядерних ферментів (топоізомерази, хелікази та екзонуклеази), які беруть участь у реплікації ДНК, також залежить від магнію. Таким чином, можна зробити висновок, що магній необхідний для структури, реплікації та репарації ДНК, а також для підтримки геномної та генетичної стабільності. Отже, дефіцит магнію може сприяти мутаціям ДНК, які ведуть до ініціації

канцерогенезу [48].

У 1966 р. повідомлялося про роль Mg^{2+} у відновленні денатурованих молекул тРНК [50]. Пізніше важливість зв'язування Mg^{2+} для третинної структури тРНК обговорювалася протягом багатьох років, ставлячи під сумнів переважну дію неспецифічного дифузного зв'язування Mg^{2+} (або інших двовалентних катіонів) або специфічної взаємодії Mg^{2+} [1, 51, 52]. У нещодавній статті показано, що іони магнію необхідні тРНК для правильного розпізнавання кодонів UUC/UUU під час рибосомних взаємодій з тРНК [53].

Нещодавно було показано, що біологічне середовище та біомолекули можуть стимулювати функції РНК [54]. У зв'язку з цим, для амінокислот та нуклеотидів, як клітинних метаболітів, показано, що клітинні концентрації Mg^{2+} , хелатованого амінокислотами, стимулюють формування та каталіз РНК [55]. Автори припустили, що амінокислота із зв'язаним іоном Mg^{2+} може взаємодіяти з РНК, "ділячись" з нею цим іоном, тим самим зменшуючи вільну енергію згортання, стабілізуючи структуру та сприяючи високій каталітичній активності РНК [55]. Крім того, самі автори продемонстрували, що Mg^{2+} , хелатований дифосфатом нуклеотидів, також сприяє каталізу РНК так само, як Mg^{2+} , пов'язаний з амінокислотами [56]. Автори помітили, що стимулююча дія метаболітів, які містять дифосфат Mg^{2+} , є загальною для ферментів РНК та ДНК [56].

Більш того, при синтезі РНК для каталізу потрібні два іони Mg^{2+} [49], тому магній також бере участь у транскрипції РНК. РНК-полімерази, як амінокислоти, хелатують перший з двох незамінних іонів магнію, необхідних для каталізу, другий іон переноситься в активний центр, пов'язаний з нуклеотидним субстратом, що надходить [57].

Трансдукція також залежить від внутрішньоклітинної концентрації магнію. Було висловлено припущення, що при зв'язуванні факторів росту з їх рецепторами Mg^{2+} проникає у клітину, а підвищений рівень цитозольного Mg^{2+} сприяє рибосомальній активності та синтезу білка. При цьому, не слід забувати, що активність рецепторних та нереперторних тирозинкіназ має обов'язкову потребу в Mg^{2+} . Таким чином, магній залучається до сигнальних шляхів факторів росту, таких як VEGF, EGF, PDGF тощо. Тобто, Mg^{2+} є важливим фактором контролю клітинної проліферації [58].

Зважаючи на ці міркування, розумно припустити участь магнію в регуляції кількох ферментів, пов'язаних з раком, особливо тих, які беруть участь у гліколізі (кращий шлях, який використовується пухлинними клітинами для виробництва енергії) і репарації ДНК. З іншого боку, низьке споживання Mg^{2+} з їжею є ризиком розвитку кількох типів раку, що докладно розглянуто S. Castiglioni і J. A. Maier [59].

Висновок:

Аналіз останніх даних літератури щодо біохімії магнію безперечно свідчить про ключову роль цього есенціального мікронутрієнту в основних фізіологічних реакціях організму. Це є підґрунтям взаємозв'язку магнієвого дефіциту з певними патологічними станами. Із впевненістю можна судити, що завчасну корекцію дефіциту магнію слід розглядати як вагомий крок у забезпеченні здорового стану життєдіяльності та профілактиці небезпечних розповсюджених хвороб сучасності.

Література/References:

1. De Baaij J.H.F.; Hoenderop, J.G.J.; Bindels, R.J.M. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015, 95, 1–46.
2. Schäffers, O.J.M.; Hoenderop, J.G.J.; Bindels, R.J.M.; De Baaij, J.H.F. The rise and fall of novel renal magnesium transporters. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2018, 314, F1027–F1033.
3. Auwerckx, J.; Rybarczyk, P.; Kischel, P.; Dhennin-Duthille, I.; Chatelain, D.; Sevestre, H.; Van Seuningen, I.; Ouadid-Ahidouch, H.; Jonckheere, N.; Gautier, M. Mg^{2+} transporters in digestive cancers. *Nutrients* 2021, 13, 210.
4. Zou, Z.-G.; Rios, F.J.; Montezano, A.C.; Touyz, R.M. TRPM7, Magnesium, and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1877.
5. Gile, J.; Ruan, G.; Abeykoon, J.; McMahon, M.M.; Witzig, T. Magnesium: The overlooked electrolyte in blood cancers? *Blood Rev.* 2020, 44, 100676.

6. Huang, Y.; Jin, F.; Funato, Y.; Xu, Z.; Zhu, W.; Wang, J.; Sun, M.; Zhao, Y.; Yu, Y.; Miki, H.; et al. Structural basis for the Mg²⁺ recognition and regulation of the CorC Mg²⁺ transporter. *Sci. Adv.* 2021, 7, eabe6140.
7. Giménez-Mascarell, P.; Schirrmacher, C.E.; Martínez-Cruz, L.A.; Müller, D. Novel aspects of renal magnesium homeostasis. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 77.
8. Blaine, J.; Chonchol, M.; Levi, M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 10, 1257–1272.
9. Wang, J.; Um, P.; Dickerman, B.A.; Liu, J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients* 2018, 10, 584.
10. Dolati, S.; Rikhtegar, R.; Mehdizadeh, A.; Yousefi, M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biol. Trace Element Res.* 2019, 196, 375–383.
11. Martin, K.J.; González, E.A.; Slatopolsky, E. Clinical Consequences and Management of Hypomagnesemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 20, 2291–2295.
12. Gröber, U. Magnesium and Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2094.
13. Quamme, G.A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008, 24, 230–235.
14. Piano, F.L.; Corsonello, A.; Corica, F. Magnesium and elderly patient: The explored paths and the ones to be explored: A review. *Magnes. Res.* 2019, 32, 1–15.
15. Sun, Y.; Sukumaran, P.; Singh, B.B. Magnesium-Induced Cell Survival Is Dependent on TRPM7 Expression and Function. *Mol. Neurobiol.* 2020, 57, 528–538.
16. Elin, R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes. Res.* 2010, 23, 194–198.
17. Ebel, H.; Günther, T.; Günther, H.E.T. Magnesium Metabolism: A Review. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1980, 18, 257–270.
18. Seo, J.W.; Park, T.J. Magnesium Metabolism. *Electrolytes Blood Press.* 2008, 6, 86–95.
19. Bairoch, A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000, 28, 304–305.
20. Caspi, R.; Altman, T.; Dreher, K.; Fulcher, C.A.; Subhraveti, P.; Keseler, I.M.; Kothari, A.; Krummenacker, M.; Latendresse, M.; Mueller, L.A.; et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.* 2012, 40, D742–D753.
21. Feng, J.; Wang, H.; Jing, Z.; Wang, Y.; Cheng, Y.; Wang, W.; Sun, W. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol. Trace Element Res.* 2020, 196, 74–85.
22. Brautigam, C.A.; Steitz, T.A. Structural and functional insights provided by crystal structures of DNA polymerases and their substrate complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1998, 8, 54–63.
23. Chul Suh, W.; Leirmo, S.; Thomas Record, M. Roles of Mg²⁺ in the Mechanism of Formation and Dissociation of Open Complexes between Escherichia coli RNA Polymerase and the λPR Promoter: Kinetic Evidence for a Second Open Complex Requiring Mg²⁺. *Biochemistry* 1992, 31, 7815–7825.
24. Alfrey, A.C.; Miller, N.L.; Trow, R. Effect of Age and Magnesium Depletion on Bone Magnesium Pools in Rats. *J. Clin. Investig.* 1974, 54, 1074–1081.
25. Mammoli, F.; Castiglioni, S.; Parenti, S.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Iotti, S.; Davalli, P.; Maier, J.A.; Grande, A.; Frassinetti, C. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D3. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 385.
26. Lu, W.-C.; Pringa, E.; Chou, L. Effect of magnesium on the osteogenesis of normal human osteoblasts. *Magnes. Res.* 2017, 30, 42–52.
27. Zofkova, I.; Davis, M.; Blahos, J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiol. Res.* 2017, 66, 391–402.
28. Iseri, L.T.; French, J.H. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.* 1984, 108, 188–193.

29. Paoletti, P.; Bellone, C.; Zhou, Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013, *14*, 383–400.
30. Kirkland, A.E.; Sarlo, G.L.; Holton, K.F. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients* 2018, *10*, 730.
31. Caspi, R.; Billington, R.; Keseler, I.M.; Kothari, A.; Krummenacker, M.; Midford, P.E.; Ong, W.K.; Paley, S.; Subhraveti, P.; Karp, P.D. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes—A 2019 update. *Nucleic Acids Res.* 2020, *48*, D445–D453.
32. Rude, R.K.; Gruber, H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations. *J. Nutr. Biochem.* 2004, *15*, 710–716.
33. Sanders, G.T.; Huijgen, H.J.; Sanders, R. Magnesium in Disease: A Review with Special Emphasis on the Serum Ionized Magnesium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999, *37*, 1011–1033.
34. Garfinkel, L.; Garfinkel, D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. *Magnesium* 1985, *4*, 60–72.
35. Gomez Puyou, A.; Ayala, G.; Muller, U.; Tuena de Gomez Puyou, M. Regulation of the synthesis and hydrolysis of ATP by mitochondrial ATPase. Role of Mg²⁺. *J. Biol. Chem.* 1983, *258*, 13680–13684.
36. Willson, V.J.C.; Tipton, K.F. The Activation of Ox-Brain NAD⁺-Dependent Isocitrate Dehydrogenase by Magnesium Ions. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* 1981, *113*, 477–483.
37. Panov, A.; Scarpa, A. Independent Modulation of the Activity of α -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex by Ca²⁺ and Mg²⁺. *Biochemistry* 1996, *35*, 427–432.
38. Thomas, A.P.; Diggle, T.A.; Denton, R.M. Sensitivity of pyruvate dehydrogenase phosphate phosphatase to magnesium ions. Similar effects of spermine and insulin. *Biochem. J.* 1986, *238*, 83–91.
39. Galkin, M.A.; Syroeshkin, A.V. Kinetic mechanism of ATP synthesis catalyzed by mitochondrial Fo x F1-ATPase. *Biochemistry* 1999, *64*, 1176–1185.
40. Barbiroli, B.; Iotti, S.; Cortelli, P.; Martinelli, P.; Lodi, R.; Carelli, V.; Montagna, P. Low Brain Intracellular Free Magnesium in Mitochondrial Cytopathies. *Br. J. Pharmacol.* 1999, *19*, 528–532.
41. Shigematsu, M.; Nakagawa, R.; Tomonaga, S.; Funaba, M.; Matsui, T. Fluctuations in metabolite content in the liver of magnesium-deficient rats. *Br. J. Nutr.* 2016, *116*, 1694–1699.
42. Mooren, F.C. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes. Metab.* 2015, *17*, 813–823.
43. Barbagallo, M.; Dominguez, L.J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, *458*, 40–47.
44. Kostov, K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, *20*, 1351.
45. Ismail, A.A.A.; Ismail, Y.; Ismail, A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM* 2018, *111*, 759–763.
46. Bohn, T.; Davidsson, L.; Walczyk, T.; Hurrell, R.F. Fractional magnesium absorption is significantly lower in human subjects from a meal served with an oxalate-rich vegetable, spinach, as compared with a meal served with kale, a vegetable with a low oxalate content. *Br. J. Nutr.* 2004, *91*, 601–606.
47. Anastassopoulou, J.; Theophanides, T. Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit. Rev. Oncol.* 2002, *42*, 79–91.
48. Wolf, F.; Maier, J.; Nasulewicz, A.; Feillet-Coudray, C.; Simonacci, M.; Mazur, A.; Cittadini, A. Magnesium and neoplasia: From carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, *458*, 24–32.
49. Yang, W. An overview of Y-family DNA polymerases and a case study of human DNA polymerase π . *Biochemistry* 2014, *53*, 2793–2803.
50. Lindahl, T.; Adams, A.; Fresco, J.R. Renaturation of transfer ribonucleic acids through site binding of magnesium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1966, *55*, 941–948.

51. Misra, V.K.; Draper, D.E. The linkage between magnesium binding and RNA folding 1 | Edited by B. Honig. *J. Mol. Biol.* 2002, *317*, 507–521.
52. Tan, Z.J.; Chen, S.J. Importance of diffuse metal ion binding to RNA. *Met. Ions Life Sci.* 2011, *9*, 101–124.
53. Fandilolu, P.M.; Kamble, A.S.; Dound, A.S.; Sonawane, K.D. Role of Wybutosine and Mg²⁺ Ions in Modulating the Structure and Function of tRNAPhe: A Molecular Dynamics Study. *ACS Omega* 2019, *4*, 21327–21339.
54. Strulson, C.A.; Boyer, J.A.; Whitman, E.E.; Bevilacqua, P.C. Molecular crowders and cosolutes promote folding cooperativity of RNA under physiological ionic conditions. *RNA* 2014, *20*, 331–347.
55. Yamagami, R.; Bingaman, J.L.; Frankel, E.A.; Bevilacqua, P.C. Cellular conditions of weakly chelated magnesium ions strongly promote RNA stability and catalysis. *Nat. Commun.* 2018, *9*, 2149.
56. Yamagami, R.; Huang, R.; Bevilacqua, P.C. Cellular Concentrations of Nucleotide Diphosphate-Chelated Magnesium Ions Accelerate Catalysis by RNA and DNA Enzymes. *Biochemistry* 2019, *58*, 3971–3979.
57. Forrest, D. Unusual relatives of the multisubunit RNA polymerase. *Biochem. Soc. Trans.* 2019, *47*, 219–228.
58. Rubin, H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnes. Res.* 2005, *18*, 268–274.
59. Castiglioni, S.; Maier, J.A. Magnesium and cancer: A dangerous liason. *Magnes. Res.* 2011, *24*, 92–100.

Робота надійшла в редакцію 12.09.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617.735-007.281-07+577.11

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317953>

Г. В. Левицька

РЕГМАТОГЕННЕ ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ: ВІД ІСТОРИЧНИХ НАРИСІВ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

ORCID 0000 – 0003 – 2974 - 0267

Summary. Levytska G. V. **RHEMATOGENIC RETINAL DETACHMENT: FROM HISTORICAL ESSAYS TO PATHOGENETIC MECHANISMS.** - *PZVO "International Academy of Ecology and Medicine", Kyiv; e - mail: retinalevytska@gmail.com.* Despite the rapid development and achievements of modern ophthalmic surgery, the problem of treating rhegmatogenous retinal detachments (RRD) was, is and will be one of the main causes of blindness and disability of the population for a long time to come. The relevance and social significance of this problem is determined by the severity of the pathological process and the high probability of disease recurrence. RRD develops in people of working age and often leads to temporary or permanent disability. According to epidemiological data over the past 40 years,