



## Биохимические аспекты остеорепаративных эффектов магния

©Л.М. Бараева<sup>1\*</sup>, А.Ш. Байда<sup>1</sup>, И.М. Быков<sup>1</sup>, А.Н. Курзанов<sup>1</sup>, О.В. Цымбалов<sup>1</sup>,  
И.И. Павлюченко<sup>1</sup>, А.П. Сторожук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Родильный дом г. Краснодара, Краснодар, Россия

\* Л.М. Бараева, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина 4, baraeva-lilia@mail.ru

Поступила в редакцию 14 ноября 2022 г. Исправлена 10 марта 2023 г. Принята к печати 20 марта 2023 г.

### Резюме

Существующий научный и практический интерес к имплантам на основе магния ( $Mg^{2+}$ ) в значительной степени связан с его биоразлагаемостью и способностью улучшать заживление и формирование костей. Однако основной механизм того как магний регулирует остеогенез до сих пор неясен.

В обзоре рассмотрены клеточные и молекулярные механизмы, лежащие в основе влияния ионов магния на рост новой кости при имплантации устройств на основе этого химического элемента. Представлены данные о  $Mg$ -индуцированной активации канонического сигнального пути Wnt/ $\beta$ -Catenin в стромальных клетках костного мозга человека, что, в свою очередь, способствует их дифференцировке в остеобласты и тем самым обеспечивает остеогенный эффект и восстановление костных дефектов. Приведена информация о роли молекулярных механизмов, ответственных за остеопромоторное действие  $Mg^{2+}$ , связанных с уникальными катионными каналами TRPM7, опосредующих приток  $Mg^{2+}$ , необходимого для влияния фактора роста тромбоцитов, а также на пролиферацию, адгезию и миграцию остеобластов человека и обеспечение  $Mg^{2+}$ -ассоциированных остеорегенераторных эффектов.

Кроме того, в обзоре рассмотрено влияние  $Mg^{2+}$  на механизмы внутриклеточной передачи сигналов, экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-2 $\alpha$ , и гамма-коактиватора рецептора – 1-альфа (PGC-1 $\alpha$ ), активируемого пролифератором пероксисом.

Таким образом,  $Mg^{2+}$  может способствовать регенерации кости за счет усиления выработки коллагена типа X и фактора роста эндотелия сосудов остеогенными клетками в костной ткани.

**Ключевые слова:** магний, ремоделирование кости, остеобласты, остеогенез, стволовые клетки костного мозга

**Цитировать:** Бараева Л.М., Байда А.Ш., Быков И.М. и др. Биохимические аспекты остеорепаративных эффектов магния. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;(2):103–108. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-2-103-108>

## Biochemical Aspects of Magnesium-Enhanced Bone Regeneration

©Liliya M. Baraeva<sup>1\*</sup>, Anna Sh. Baida<sup>1</sup>, Iliya M. Bykov<sup>1</sup>, Anatoliy N. Kurzanov<sup>1</sup>,  
Oleg V. Tsybalov<sup>1</sup>, Ivan I. Pavlyuchenko<sup>1</sup>, Aleksandr P. Storozhuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Krasnodar Maternity Hospital, Krasnodar, Russian Federation

\* Liliya M. Baraeva, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, baraeva-lilia@mail.ru

Received: November 14, 2022. Received in revised form: March 10, 2023. Accepted: March 20, 2023.

### Abstract

Current research is focused on practical implications of magnesium-based implants largely due to their biodegradability and ability to promote bone healing and formation. However, the mechanism underlying the osteogenesis regulation by magnesium is still unclear. We describe cellular and molecular mechanisms underlying the effect of magnesium ions ( $Mg^{2+}$ ) on bone growth following the device implantation. The presented data demonstrate magnesium-induced activation of canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human bone marrow stromal cells resulting in their differentiation into osteoblasts, osteogenic effect and recovery of bone defects. We describe the role of the molecular mechanisms responsible for osteopromotive properties of  $Mg^{2+}$  and associated with unique transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) cation channels mediating the  $Mg^{2+}$  influx. TRPM7-mediated  $Mg^{2+}$  influx is important for platelet-derived growth factor (PDGF)-induced proliferation, adhesion, and migration of human osteoblasts, as well as for promotion of  $Mg^{2+}$ -associated bone regeneration.

We discuss the effect of  $Mg^{2+}$  on intracellular signaling processes, expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$ , and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ .  $Mg^{2+}$  can promote bone regeneration by enhancing the production of type X collagen and VEGF by osteogenic cells in bone marrow.

**Keywords:** magnesium, bone remodeling, osteoblasts, osteogenesis, bone marrow stromal cells

**Cite this article as:** Baraeva LM, Baida ASH, Bykov IM, et al. Biochemical aspects of magnesium-enhanced bone regeneration. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;(2):103–108. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-26-2-103-108>



Магний является вторым наиболее распространенным клеточным двухвалентным катионом в живых клетках. Практически каждый биологический процесс требует  $Mg^{2+}$  в качестве кофактора для сотен ферментов и регуляции различных транспортеров и ионных каналов [1]. Магний играет важную роль в росте и регенерации костей. Он оказывает как прямые, так и косвенные эффекты в костной, сосудистой, нервной и иммунной системах, создавая потенциал для функциональной регенерации кости. Эти клеточные и молекулярные механизмы способствуют лучшему заживлению переломов костей на моделях животных, включая модели животных с остеопорозом [2–4]. Магний обладает уникальным остеопромоторным свойством [5], играет важную роль в минерализации костей и способствует клеточной адгезии, пролиферации и остеогенной дифференцировке [6, 7]. Показано, что  $Mg^{2+}$  оказывает различные эффекты при разных концентрациях. S. Lin и соавт. (2019) предположили, что  $Mg^{2+}$  с градиентом концентрации от 2,5 до 5 мМ оптимален для индукции остеогенной дифференцировки стволовых клеток костного мозга (СККМ) [8]. J. Wang и соавт. (2017) также полагают, что  $Mg^{2+}$  с градиентом концентрации 6 и 10 мМ лучше всего способствует клеточной адгезии и активности, а также остеогенной дифференцировке [9]. Следовательно, концентрация  $Mg^{2+}$  является ключевым фактором в модулировании пролиферации и остеогенной дифференцировки СККМ.

Ремоделирование кости зависит от координации процессов секреции белков матрикса, а также пролиферации, миграции, дифференцировки и апоптоза остеобластов. Микросреда, существующая в натуральной кости, представляет собой сложную систему, состоящую из нескольких типов стволовых клеток [10]. Из мезенхимальных стволовых клеток развиваются остеобласты, дифференцировку которых индуцируют такие факторы роста как костные морфогенетические белки, а также факторы роста фибробластов (FGF), факторы роста тромбоцитов (PDGF) и бета-трансформирующие факторы роста (TGF- $\beta$ ) [11]. Известно, что PDGF способствует пролиферации и миграции различных типов клеток, включая остеобластные клетки [12]. Во время костного ремоделирования пролиферация и миграция остеобластов стимулируются в ответ на факторы роста, такие как PDGF [12]. Исследования показали, что PDGF усиливает синтез ДНК, коллагена в культурах остеобластов крыс [13] и увеличивает отложение костного матрикса в культивируемых клетках сводах черепа [14]. В исследовании *in vivo* Н. Такака и соавт. (2002) было обнаружено, что PDGF усиливает остеогенез [15].

Дефицит  $Mg^{2+}$  вызывает как прямое уменьшение количества, так и снижение функции остеобластов

путем понижения содержания в сыворотке мРНК костной щелочной фосфатазы и костного остеокальцина [16–18].

Показано, что для стимуляции пролиферации и миграции остеобластов с помощью PDGF необходим соответствующий уровень внеклеточного  $Mg^{2+}$  [19]. Следовательно, приток как внеклеточного  $Ca^{2+}$ , так и  $Mg^{2+}$  для оптимального гомеостаза внутриклеточных ионов, вероятно, необходим для клеточной пролиферации. Однако относительно мало известно о молекулярных компонентах и механизмах, которые регулируют гомеостаз  $Mg^{2+}$  по сравнению с гомеостазом  $Ca^{2+}$ . Полагают, что молекулярные механизмы, ответственные за этот процесс, связаны с катионными каналами переходного рецепторного потенциала меластатина (TRPM). Ионные каналы с переходным рецепторным потенциалом представляют собой подкласс белков ионных каналов, характеризующихся неселективной проницаемостью для катионов, таких как натрий, кальций, магний и цинк, и небольшой чувствительностью к напряжению. Отдельные члены подсемейства TRPM имеют специфические паттерны экспрессии и ионную селективность, а их специфические гейтирующие и регуляторные механизмы приспособлены для интеграции множественных сигнальных путей. Разнообразные функциональные свойства этих каналов оказывают сильное влияние на регуляцию ионного гомеостаза, опосредуют прямой приток  $Ca^{2+}$ , контролируют поступление  $Mg^{2+}$  и определяют потенциал клеточной мембраны [20].

Физиологическая функция и клеточная роль некоторых членов семейства TRPM до сих пор остаются малоизученными. Меластатин, основной компонент группы TRPM, является наиболее ярким примером «загадки», связанной с пониманием функции канала TRP. Меластатин или TRPM1 был впервые клонирован в 1998 г., и с тех пор предполагалось, что он функционирует как белок-супрессор опухолей в меланоцитах. С другой стороны, TRPM8 и TRPA1 были описаны как холодовые рецепторы, TRPM4 и TRPM5 – как активируемые кальцием неселективные катионные каналы, TRPM6 и TRPM7 – как проницаемые для магния и модулируемые магнием катионные каналы. TRPM6 и TRPM7 уникальны тем, что содержат домен протеинкиназы («чанзимы») [21, 22]. TRPM7 является вездесущим ионным каналом и киназой, уникальной «чанзимой», необходимой для правильного раннего эмбрионального развития. Он проводит  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ , а также одновалентные катионы и содержит функциональную серин/треонинкиназу на карбоксильном конце. Активность киназы необходима для функции ионного канала, который служит для повышения уровня внутриклеточного кальция и помогает регулировать гомеостаз ионов магния. Функции TRPM7 коррелируют с протеолитическим

расщеплением киназного домена, который затем перемещается в ядро для фосфорилирования гистонов и регуляции экспрессии генов [23]. Модель «мембранного магниевого митоза» контроля клеточной пролиферации предполагает, что при митогенном стимуле клетки способны увеличивать внутриклеточное содержание магния, вероятно, путем активации притока  $Mg^{2+}$  до уровней, оптимальных для инициации синтеза белка. Адекватный остеогенез обеспечивается скоординированной пролиферацией, миграцией, дифференцировкой и секреторными функциями остеобластов. Подавление экспрессии TRPM7 снижает дифференцировку остеобластов и степень минерализации матрикса. Экспрессия гена остеобластного транскрипционного фактора Runx2 снижалась в условиях культивирования при низких внеклеточных уровнях магния, а также за счет бездействия TRPM7. E. Abed и соавт. (2011) продемонстрировали, что внутриклеточный гомеостаз кальция и магния, обеспечиваемый экспрессией TRPM7, важен для дифференцировки остеобластов. Полагают, что ключевая роль в притоке  $Mg^{2+}$  в остеобласты, индуцированного PDGF, принадлежит каналам TRPM7 [24]. Результаты исследования E. Abed и соавт. (2009) показали, что PDGF способствует активации каналов TRPM7 плазматической мембраны, обеспечивающих приток  $Mg^{2+}$  для обеспечения долгосрочного гомеостаза  $Mg^{2+}$  в остеобластных клетках, что способствует пролиферации и миграции остеобластных клеток. Эти результаты подчеркивают важную роль  $Mg^{2+}$  в функциях остеобластов [25]. Таким образом, исследования показывают, что опосредованный TRPM7 приток  $Mg^{2+}$  необходим для влияния PDGF на пролиферацию, адгезию и миграцию остеобластов человека и обеспечение  $Mg^{2+}$ -ассоциированных остеорегенераторных эффектов.

Ангиогенез, который включает в себя формирование новых кровеносных сосудов, прорастающих из существующих капилляров, играет решающую роль в развитии костей, а также в процессе заживления. Показано, что процесс остеогенеза связан с образованием кровеносных сосудов, где проангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), секретируемый костными клетками, активируют рецепторы VEGF на эндотелиальных и остеопрогенераторных клетках, а также на хондроцитах, остеобластах и остеокластах [26, 27]. В совокупности эти остеангиогенные отношения играют важную роль в процессе заживления костных повреждений [28]. В исследовании J.W. Lee и соавт. (2016) показано, что ионы металлов в результате биodeградации образцов сплава  $Mg_5Ca_1Zn$  значительно индуцировали ангиогенез, демонстрируя паутинообразный комплекс структур кровеносных сосудов в культуре костной ткани [29]. Важно, что рост новых кровеносных сосудов связан с инвазией остеопредшественников

во время образования костной ткани [26, 30]. Позже в исследовании H.S. Nan и соавт. (2020) также было использовано несколько современных методов для изучения остеогенеза вокруг импланта из биоразлагаемого сплава  $Mg_5Ca_1Zn$  [31]. Применение иммунофлуоресцентной визуализации позволило выявить значительный положительный эффект высвобождаемых ионов металлов на стимуляцию роста кровеносных сосудов, что способствовало улучшению остеогенеза. Эти результаты также показали, что ионы металлов стимулируют ускоренное заживление костных дефектов за счет активного рекрутирования остеопредшественников вблизи места имплантации.

В работе с описанием сосудистой сети H- и L-типа предлагаются их различные функциональные роли. Кровеносные сосуды типа H относительно малы по количеству и демонстрируют высокую экспрессию CD31 и эндомуцина и считаются строительным блоком для новой кости, которая обнаруживается в основном в участках активного ремоделирования. Интересно, что остерикс-позитивные остеопредшественники избирательно располагаются вокруг кровеносных сосудов H-типа, а не L-кровеносных сосудов. Сведения о количественном определении эндомуцина, остерикса и CD31 с использованием проточной цитометрии подтвердили эти выводы [26].

Данные, представленные в работе C.C. Hung и соавт. (2019), демонстрируют активацию канонического сигнального пути Wnt в стромальных клетках костного мозга человека BMSCs при обработке 10 мМ  $Mg^{2+}$  [32]. Экспрессия белка активного  $\beta$ -катенина с дополнительным присутствием  $Mg^{2+}$  была значительно увеличена до уровня, сходного с таковым в положительном контроле. Иммуноцитохимия и повышенная экспрессия LEF1 и Dkk1 нижестоящих генов-мишеней, которые непосредственно контролируются активным  $\beta$ -катенином, продемонстрировали транслокацию белка и активацию транскрипции. В совокупности эти данные позволяют предположить, что  $Mg^{2+}$  индуцирует остеогенный эффект в костномозговом пространстве путем активации канонического сигнального пути Wnt, что, в свою очередь, заставляет СККМ дифференцироваться в сторону линии остеобластов.

Было показано, что пролиферации и дифференцировке BMSCs в остеобластные клетки, опосредованной путем Wnt/ $\beta$ -Catenin [33] способствует стромальный фактор-1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ), также известный как CXCL12, являющийся членом семейства хемокинов CXС, который специфически связывается с рецепторами клеточной мембраны CXCR4 [34, 35]. Многие исследования показали, что ось SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 играет важную роль в содействии рекрутированию СККМ в костные дефекты благодаря своему хемотаксическому эффекту [36–38]. Хемокин SDF-1 $\alpha$  секретируется возле места повреждения ткани из-за раннего

воспаления и играет важную роль в рекрутировании СККМ в место дефекта. Кроме того, было доказано, что SDF-1 $\alpha$  усиливает рекрутмент-эффект на СККМ дозозависимым образом [39, 40]. Рекрутирование клеток является начальным шагом в приобретении эндогенных стволовых клеток в месте костного дефекта и максимизирует способность к локальной регенерации. Кроме того, требуется эффективное управление дифференцировкой стволовых клеток, чтобы гарантировать, что рекрутированные клетки дифференцируются в желаемые клеточные линии [41, 42].

Сообщалось о синергическом эффекте SDF-1 $\alpha$  с другими биологически активными факторами при восстановлении костей. Стромальный фактор-1  $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) и ионы магния (Mg<sup>2+</sup>) являются важными биоактивными факторами для рекрутирования клеток и остеогенеза во время регенерации кости [43, 44]. Результаты исследования Z. Li и соавт. (2022) показали, что Mg<sup>2+</sup> и SDF-1 $\alpha$  синергически стимулируют остеогенез, указывая на то, что задействован основной механизм усиления рекрутирования клеток на ранней стадии. Композитный бифункциональный гидрогель, содержащий Mg<sup>2+</sup> и SDF-1 $\alpha$ , не только усиливал рекрутирование мезенхимальных стволовых клеток костного мозга и эндотелиальных клеток-предшественников посредством хемотаксиса SDF-1 $\alpha$ , но также, взаимодействуя с последовательно высвобождаемым Mg<sup>2+</sup>, индуцировал остеогенез и ангиогенез, осуществляя весь цикл восстановления костей [45].

Несмотря на то, что механизм ионов магния при заживлении повреждений кости еще не полностью объяснен, важно выяснить, какой сигнальный путь в hBMSCs активируется Mg<sup>2+</sup>, индуцируя усиление остеогенеза. S. Yoshizawa и соавт. (2014) проанализировали влияние стимуляции Mg<sup>2+</sup> на внутриклеточные сигнальные механизмы стромальных клеток костного мозга человека (hBMSCs) [46]. Авторы исследовали механизмы внутриклеточной передачи сигналов с анализом продукции белка фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-1 $\alpha$  и 2 $\alpha$  (факторы транскрипции COL10A1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), активируемого HIF-2 $\alpha$  и пролифератором пероксисом, который в свою очередь активируется гамма-коактиватором рецептора (PGC)-1 $\alpha$  (коактиватор транскрипции VEGF). Проведенные позже в той же лаборатории исследования продемонстрировали Mg<sup>2+</sup>-индуцированное усиление остеогенной дифференцировки недифференцированных стромальных клеток костного мозга человека (hBMSC) [47]. Исследование экспрессии мРНК остеогенных генов с использованием количественной ПЦР показало повышенную экспрессию мРНК коллагена типа X и инсулиноподобного фактора роста 2 и снижение экспрессии интегрина альфа 3. Кроме того, показана повышенная экспрессия фактора роста эндотелия

сосудов, фактора, индуцируемого гипоксией (HIF)-2 $\alpha$ , и гамма-коактиватора рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, 1-альфа (PGC-1 $\alpha$ ).

### Заключение

Таким образом, Mg<sup>2+</sup> может способствовать регенерации кости за счет усиления выработки коллагена типа X и фактора роста эндотелия сосудов остеогенными клетками в костной ткани. Недавние китайские исследования показали, что ионами магния этот эффект достигается за счет регулирования экспрессии генов и белков, связанных с остеогенезом, активации множественных сигнальных путей, повышения аутофагической активности, регулирования pH в микроокружении [48]. При этом значительная роль принадлежит сигнальным путям, которые контролируют экспрессию ключевых транскрипционных факторов остеогенеза, таких как Runx2 и специфического для остеобластов транскрипционного фактора (osterix, Osx) [49].

Эти данные еще раз подчеркивают важную роль магния в заживлении костных повреждений и указывают на терапевтический потенциал в ортопедических и тканеинженерных остерегенераторных приложениях.

### Литература/References

- Schmitz C, Deason F, Perraud AL. Molecular components of vertebrate Mg<sup>2+</sup>-homeostasis regulation. *Magnes Res*. 2007;20(1):6–18. PMID: 17536484.
- Zhang Y, Xu J, Ruan YC, et al. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. *Nat Med*. 2016;22(10):1160–1169. PMID: 27571347. PMID: PMC5293535. <https://doi.org/10.1038/nm.4162>
- Jähn K, Saito H, Taipaleenmäki H, et al. Intramedullary Mg<sub>2</sub>Ag nails augment callus formation during fracture healing in mice. *Acta Biomater*. 2016;36:350–360. PMID: 27039975. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.03.041>
- Chaya A, Yoshizawa S, Verdalis K, et al. In vivo study of magnesium plate and screw degradation and bone fracture healing. *Acta Biomater*. 2015;18:262–269. PMID: 25712384. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.02.010>
- Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front Biosci*. 2004;9:262–276. PMID: 14766364. <https://doi.org/10.2741/1223>
- Zhang X, Huang P, Jiang G, et al. A novel magnesium ion-incorporating dual-crosslinked hydrogel to improve bone scaffold-mediated osteogenesis and angiogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;121:111868. PMID: 33579495. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.111868>
- Choi S, Kim KJ, Cheon S, et al. Biochemical activity of magnesium ions on human osteoblast migration. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;531(4):588–594. PMID: 32814632. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.07.057>
- Lin S, Yang G, Jiang F, et al. A magnesium-enriched 3D culture system that mimics the bone development microenvironment for vascularized bone regeneration. *Adv Sci (Weinh)*. 2019;6(12):1900209. PMID: 31380166. PMID: PMC6662069. <https://doi.org/10.1002/adv.201900209>
- Wang J, Ma XY, Feng YF, et al. Magnesium ions promote the biological behaviour of rat calvarial osteoblasts by activating the PI3K/Akt signalling pathway. *Biol Trace Elem Res*.

- 2017;179(2):284–293. PMID: 28205079. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-0948-8>
10. Chen S, Guo Y, Liu R, et al. Tuning surface properties of bone biomaterials to manipulate osteoblastic cell adhesion and the signaling pathways for the enhancement of early osseointegration. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;164:58–69. PMID: 29413621. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.022>
  11. Aubin JE. Advances in the osteoblast lineage. *Biochem Cell Biol*. 1998;76(6):899–910. PMID: 10392704.
  12. Mehrotra M, Krane SM, Walters K, Pilbeam C. Differential regulation of platelet-derived growth factor stimulated migration and proliferation in osteoblastic cells. *J Cell Biochem*. 2004;93(4):741–752. PMID: 15660418. <https://doi.org/10.1002/jcb.20138>
  13. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Platelet-derived growth factor enhances deoxyribonucleic acid and collagen synthesis in osteoblast-enriched cultures from fetal rat parietal bone. *Endocrinology*. 1989;125(1):13–19. PMID: 2737139. <https://doi.org/10.1210/endo-125-1-13>
  14. Pfeilschifter J, Oechsner M, Naumann A, Gronwald RG, Minne HW, Ziegler R. Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: a comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor beta. *Endocrinology*. 1990;127(1):69–75. PMID: 2361486. <https://doi.org/10.1210/endo-127-1-69>
  15. Tanaka H, Wakisaka A, Ogasa H, Kawai S, Liang CT. Effect of IGF-I and PDGF administered in vivo on the expression of osteoblast-related genes in old rats. *J Endocrinol*. 2002;174(1):63–70. PMID: 12098664. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1740063>
  16. Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Meyer MH, Luck JS, Crawford DL. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. *Magn Res*. 1999;12(4):257–67. PMID: 10612083.
  17. Carpenter TO, Mackowiak SJ, Troiano N, Gundberg CM. Osteocalcin and its message: relationship to bone histology in magnesium-deprived rats. *Am J Physiol*. 1992;263(1 Pt 1):E107–E114. PMID: 1636687. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.263.1.E107>
  18. Creedon A, Flynn A, Cashman K. The effect of moderately and severely restricted dietary magnesium intakes on bone composition and bone metabolism in the rat. *Br J Nutr*. 1999;82(1):63–71. PMID: 10655958. <https://doi.org/10.1017/s0007114599001130>
  19. Abed E, Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and cations (magnesium, calcium) in human osteoblast-like cell proliferation. *Cell Prolif*. 2007;40(6):849–865. PMID: 18021175. PMCID: PMC6495302. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2007.00476.x>
  20. Fleig A, Penner R. The TRPM ion channel subfamily: molecular, biophysical and functional features. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(12):633–639. PMID: 15530641. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.10.004>
  21. Harteneck C. Function and pharmacology of TRPM cation channels. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2005;371(4):307–314. PMID: 15843919. <https://doi.org/10.1007/s00210-005-1034-x>
  22. Runnels LW. TRPM6 and TRPM7: A Mul-TRP-PLIK-cation of channel functions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(1):42–53. PMID: 20932259. PMCID: PMC3514077. <https://doi.org/10.2174/138920111793937880>
  23. Krapivinsky G, Krapivinsky L, Manasian Y, Clapham DE. The TRPM7 chanzyme is cleaved to release a chromatin-modifying kinase. *Cell*. 2014;157(5):1061–1072. PMID: 24855944. PMCID: PMC4156102. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.046>
  24. Abed E, Martineau C, Moreau R. Role of melastatin transient receptor potential 7 channels in the osteoblastic differentiation of murine MC3T3 cells. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):246–253. PMID: 21207015. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9455-z>
  25. Abed E, Moreau R. Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and magnesium in the stimulation of osteoblast proliferation and migration by platelet-derived growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009;297(2):C360–C368. PMID: 19474290. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00614.2008>
  26. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature*. 2014;507(7492):323–328. PMID: 24646994. PMCID: PMC4943525. <https://doi.org/10.1038/nature13145>
  27. Maes C, Goossens S, Bartunkova S, et al. Increased skeletal VEGF enhances beta-catenin activity and results in excessively ossified bones. *EMBO J*. 2010;29(2):424–441. PMID: 20010698. PMCID: PMC2824461. <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.361>
  28. Maes C, Kobayashi T, Selig MK, et al. Osteoblast precursors, but not mature osteoblasts, move into developing and fractured bones along with invading blood vessels. *Dev Cell*. 2010;19(2):329–344. PMID: 20708594. PMCID: PMC3540406. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.07.010>
  29. Lee JW, Han HS, Han KJ, et al. Long-term clinical study and multiscale analysis of in vivo biodegradation mechanism of Mg alloy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(3):716–721. PMID: 26729859. PMCID: PMC4725539. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518238113>
  30. Riddle RC, Khatri R, Schipani E, Clemens TL. Role of hypoxia-inducible factor-1alpha in angiogenic-osteogenic coupling. *J Mol Med (Berl)*. 2009;87(6):583–590. PMID: 19415227. PMCID: PMC3189695. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0477-9>
  31. Han HS, Jun I, Seok HK, et al. Biodegradable magnesium alloys promote angio-osteogenesis to enhance bone repair. *Adv Sci (Weinh)*. 2020;7(15):2000800. PMID: 32775162. PMCID: PMC7404158. <https://doi.org/10.1002/advs.202000800>
  32. Hung CC, Chaya A, Liu K, Verdelis K, Sfeir C. The role of magnesium ions in bone regeneration involves the canonical Wnt signaling pathway. *Acta Biomater*. 2019;98:246–255. PMID: 31181262. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.06.001>
  33. Meng Z, Feng G, Hu X, Yang L, Yang X, Jin Q. SDF factor-1 $\alpha$  promotes the migration, proliferation, and osteogenic differentiation of mouse bone marrow mesenchymal stem cells through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Stem Cells Dev*. 2021;30(2):106–117. PMID: 33234049. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0165>
  34. Zhao W, Jin K, Li J, Qiu X, Li S. Delivery of stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  for in situ tissue regeneration. *J Biol Eng*. 2017;11(1):22. PMID: 28670340. PMCID: PMC5492719. <https://doi.org/10.1186/s13036-017-0058-3>
  35. Cencioni C, Capogrossi MC, Napolitano M. The SDF-1/CXCR4 axis in stem cell preconditioning. *Cardiovasc Res*. 2012;94(3):400–407. PMID: 22451511. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs132>
  36. Li L, Liu X, Gaihre B, et al. SDF-1 $\alpha$ /OPF/BP composites enhance the migrating and osteogenic abilities of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2021;2021:1938819. PMID: 34434236. PMCID: PMC8380507. <https://doi.org/10.1155/2021/1938819>
  37. Liang Q, Du L, Zhang R, Kang W, Ge S. Stromal cell-derived factor-1/Exendin-4 cotherapy facilitates the proliferation, migration and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells in vitro and promotes periodontal bone regeneration in vivo. *Cell Prolif*. 2021;54(3):e12997. PMID: 33511708. PMCID: PMC7941242. <https://doi.org/10.1111/cpr.12997>
  38. Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:561098.

PMID: 24381939. PMCID: PMC3870125. <https://doi.org/10.1155/2013/561098>

39. Xu M, Wei X, Fang J, Xiao L. Combination of SDF-1 and bFGF promotes bone marrow stem cell-mediated periodontal ligament regeneration. *Biosci Rep.* 2019;39(12):BSR20190785. PMID: 31789340. PMCID: PMC6923350. <https://doi.org/10.1042/BSR20190785>

40. Hosogane N, Huang Z, Rawlins BA, et al. Stromal derived factor-1 regulates bone morphogenetic protein 2-induced osteogenic differentiation of primary mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(7):1132–1141. PMID: 20362069. PMCID: PMC2992806. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.03.020>

41. Xia B, Deng Y, Lv Y, Chen G. Stem cell recruitment based on scaffold features for bone tissue engineering. *Biomater Sci.* 2021;9(4):1189–1203. PMID: 33355545. <https://doi.org/10.1039/d0bm01591a>

42. Bai X, Gao M, Syed S, Zhuang J, Xu X, Zhang XQ. Bioactive hydrogels for bone regeneration. *Bioact Mater.* 2018;3(4):401–417. PMID: 30003179. PMCID: PMC6038268. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.05.006>

43. Xiao M, Qiu J, Kuang R, Zhang B, Wang W, Yu Q. Synergistic effects of stromal cell-derived factor-1 $\alpha$  and bone morphogenetic protein-2 treatment on odontogenic differentiation of human stem cells from apical papilla cultured in the VitroGel 3D system. *Cell Tissue Res.* 2019;378(2):207–220. PMID: 31152245. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03045-3>

44. Holloway JL, Ma H, Rai R, Hankenson KD, Burdick JA. Synergistic effects of SDF-1 $\alpha$  and BMP-2 delivery from proteolytically degradable hyaluronic acid hydrogels for bone repair. *Macromol Biosci.* 2015;15(9):1218–1223. PMID: 26059079. PMCID: PMC4558375. <https://doi.org/10.1002/mabi.201500178>

45. Li Z, Lin H, Shi S, et al. Controlled and sequential delivery of stromal derived factor-1  $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) and magnesium ions from bifunctional hydrogel for bone regeneration. *Polymers (Basel).* 2022;14(14):2872. PMID: 35890649. PMCID: PMC9315491. <https://doi.org/10.3390/polym14142872>

46. Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, Sfeir C. Role of magnesium ions on osteogenic response in bone marrow stromal cells. *Connect Tissue Res.* 2014;55(Suppl 1):155–159. PMID: 25158202. <https://doi.org/10.3109/03008207.2014.923877>

47. Yoshizawa S, Brown A, Barchowsky A, Sfeir C. Magnesium ion stimulation of bone marrow stromal cells enhances osteogenic activity, simulating the effect of magnesium alloy degradation. *Acta Biomater.* 2014;10(6):2834–2842. PMID: 24512978. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2014.02.002>

48. Qi T, Weng J, Yu F, et al. Insights into the role of magnesium ions in affecting osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(2):559–567. PMID: 32449009. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02183-y>

49. Zhou CC, Wu ZP, Zou SJ. The study of signal pathway regulating the osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;51(6):777–782. (In Chinese). PMID: 33236600.

## Сведения об авторах

**Бараева Лилия Максимовна**, соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5161-3152>

**Байда Анна Шамильевна**, аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-2927-2734>

**Быков Илья Михайлович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

**Курзанов Анатолий Николаевич**, д. м. н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

**Цымбалов Олег Владимирович**, д. м. н., профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

**Павлюченко Иван Иванович**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

**Сторожук Александр Петрович**, д. м. н., главный врач, Родильный дом г. Краснодара; профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Author credentials

**Liliya M. Baraeva**, External PhD Candidate, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5161-3152>

**Anna Sh. Baida**, Postgraduate Student, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2927-2734>

**Iliya M. Bykov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

**Anatoliy N. Kurzanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0566-256X>

**Oleg V. Tsybalov**, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

**Ivan I. Pavlyuchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Biology Department with Medical Genetics Course, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8019-9598>

**Aleksandr P. Storozhuk**, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Krasnodar Maternity Hospital; Professor at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

**Conflict of interest:** none declared.