

# Метаболомный компендиум по магния оротату

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>3</sup>, А.Г. Калачева<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

*Оротовая кислота и ее магниевая соль используются в качестве фармакологических препаратов группы анаболиков. Магния оротат широко применяется в кардиологической практике. В статье представлены результаты новейших исследований, указывающие на широкий спектр молекулярных механизмов, посредством которых достигаются терапевтические эффекты магния оротата.*

**Ключевые слова:** анаболики, метабономика, биоинформатика, Магнерот

## Введение

Компендиум (от лат. *compendium*) – сжатое изложение понятий, теорий и методик определенной области науки. Компендиум позволяет формировать целостное, но неупрощенное понимание рассматриваемой проблемы. Например, упрощенное понимание фармакологического действия магниевых препаратов порождает стереотипное отношение к ним: магний – вспомогательный препарат, магний бесполезен. В то же время при электролитном дисбалансе, когда не нормализованы в первую очередь уровни магния, калия, кальция в крови, применение даже самых современных лекарственных средств может быть либо малоэффективным, либо совсем неэффективным. Деформированный минеральный обмен не только иг-

рает существенную роль в патогенезе заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на воздействие лекарственных средств [1].

В современной биомедицине целостное понимание механизмов действия любого фармакологического препарата основано на его влиянии на метаболизм организма [2]. Под метаболизмом понимают совокупность всех низкомолекулярных веществ (молекулярная масса менее 1000 дальтон) и ионов ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Zn^{2+}$  и др.), обнаруженных в клетках и тканях макроорганизма [3]. Именно анализ действия препарата в контексте метаболизма человека позволяет сформировать объективное понимание как терапевтических, так и побочных эффектов.

Недостаточность магния – патологическое состояние метаболизма

человека, ассоциированное с достоверным повышением риска ряда хронических патологий [4]. Чтобы компенсировать дефицит магния, следует использовать препараты на основе органических солей магния, которые по сравнению с неорганическими солями характеризуются более высокой биодоступностью [1].

Высокой биодоступностью обладают препараты на основе солей магния с органическими кислотами, в которых анион кислоты служит переносчиком магния внутрь клеток. Вместе с тем анион-переносчик характеризуется самостоятельными целевыми эффектами, направленными на поддержание систем организма. Таким анионом является оротат-анион (анион оротовой кислоты) с уникальным фармакологическим действием.

Оротовая кислота, или витамин  $B_{13}$ , – предшественник в биосинтезе пиримидиновых оснований, стимулирующий рост животных, растений и микроорганизмов.

Соли оротовой кислоты повышают биодоступность ионов различных металлов, содержащихся в минеральных пищевых добавках и препаратах на основе минералов. Оротовая кислота содержится в молоке (коровьем, козьем), молочных продуктах, а также в моркови и свекле [5, 6]. В коро-

вьем молоке ее уровень достигает в среднем 80 мкг/мл [7], в сухой молочной сыворотке – от 64 до 146 мг на 100 г [8]. Что касается других продуктов, содержание в них оротовой кислоты не изучено.

Потребность взрослого человека в оротовой кислоте около 500–1500 мг/сут. У кормящих матерей этот показатель достигает 3000 мг/сут, у интенсивно тренирующихся спортсменов – 3000–5000 мг/сут.

Оротовая кислота представляет собой гетероциклическое соединение – 2,6-диоксипиримидин-4-карбоновая кислота (рис. 1), синтезируется во всех клетках организма и является промежуточным продуктом синтеза пиримидиновых нуклеотидов (оротидинфосфата, уридинтрифосфата, цитидинтрифосфата) [9]. Ферменты биотрансформаций оротата обнаружены во всех известных тканях.

Важный момент: оротовая кислота и ее производные являются нутриентами для микробиоты [10]. Например, геномы молочнокислых бактерий *Lactobacillus* содержат гены, кодирующие специальные белки для транспорта и биотрансформаций оротовой кислоты [11].

Оротовая кислота участвует во многих основных метаболических процессах, в частности:

- переработке глюкозы;
- поддержании резервов аденозинтрифосфата (АТФ);
- синтезе рибозы;
- создании резервов карнозина в скелетных мышцах и миокарде;
- росте и развитии клеток и тканей, например мышечной (за счет синтеза РНК);
- активации сократительных возможностей мышечных тканей [12].

Эти и другие биохимические аспекты действия оротовой кислоты и оротат-аниона в составе магния оротата обуславливают эффекты оротовой кислоты и ее магниевой соли.

Оротовая кислота оказывает стимулирующее действие на белковый обмен, благотворно влияет на функциональное состояние печени, способствует снижению уровня холестерина в крови, улуч-

шает сократительную способность миокарда [5, 6, 12].

Следует отметить, что к настоящему моменту выполнено свыше 6500 биомедицинских исследований оротовой кислоты и оротат-аниона. Каждый год публикуется от 120 до 150 работ по результатам проведенных исследований. Кажется бы, свойства оротовой кислоты, в частности биохимические и физиологические, хорошо известны. Тем не менее точные молекулярные механизмы кардиопротективных эффектов оротат-аниона остаются не до конца изученными. Рассмотрим данные систематического анализа имеющихся биохимических, экспериментальных и клинических результатов исследований оротовой кислоты и магния оротата, свидетельствующие об их противовоспалительных, нейро- и кардиопротективных свойствах.

### Экспериментальные и клинические исследования оротат-аниона и оротовой кислоты

Оротовая (от греч. *oros* – молочная сыворотка) кислота была впервые выделена в 1905 г. из сыворотки коровьего молока [13]. К 1930-м гг. была описана структура оротовой кислоты как 4-урацил-карбоновой кислоты, производного урацила [14].

В 1947–48 гг. Н.К. Mitchell и соавт. установили, что оротовая кислота является промежуточным продуктом биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов и компонентом всех живых клеток [15].

В 1948 г. был открыт фактор роста крыс и цыплят, названный витамином  $B_{13}$ . Животные, находившиеся на диете с дефицитом данного фактора, производили неполноценное потомство, плохо росли, характеризовались высокой смертностью в период лактации [16].

В 1953 г. L. Manna и S.M. Hauge доказали, что витамин  $B_{13}$  и оротовая кислота – идентичные вещества [17]. Оротовая кислота вызывает заметное ускорение роста молодых крыс, ее длительный прием повышает плодовитость животных [18].

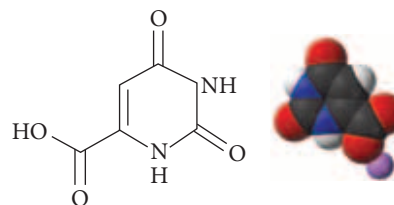


Рис. 1. Химическая структура оротовой кислоты

Впоследствии были установлены и другие эффекты оротовой кислоты. Речь идет о гепатопротективном свойстве [19] и замедлении развития экспериментального цирроза печени [20]. Оротовую кислоту и ее магниевую соль можно использовать в качестве действенного защитного вещества против ионизирующей радиации [21]. Заметим, что достаточная обеспеченность магнием также защищает от радиации и интоксикации свинцом [22].

Результаты более поздних метаболических исследований показали, что воздействие оротовой кислоты приводит к пертурбациям различных метаболических путей – метаболизма жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, бета-окисления, синтеза нуклеотидов и метаболизма углеводов [23]. Оротовая кислота повышает уровень диацилглицеридов и снижает активность супероксиддисмутазы в печени крыс [24] за счет увеличения активности фосфатидат-фосфогидролазы [25]. В то же время пероральный прием оротовой кислоты тормозит секрецию печенью липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что способствует снижению уровня триглицеридов в крови [26, 27].

Измерение уровня оротовой кислоты в моче является ценным лабораторным тестом для изучения нарушений обмена веществ, связанных с биосинтезом аргинина – аминокислоты, имеющей особое значение для функционирования миокарда. Аргинин метаболизируется в оксид азота (II) – важнейший вазодилатор и фактор ангиогенеза.

В настоящее время в клинической практике оптимальным препаратом для восполнения дефицита

магния признан Магнерот (магния оротат). Препарат оротовой кислоты используется как в свободном виде, так и в виде солей (магния или калия). Пероральный прием оротовой кислоты обычно рекомендуется после хирургических операций на сердце (три недели – два месяца). Оротовая кислота может использоваться при вскарм-

ливании недоношенных детей [28], заболеваниях печени и клиническом постгепатитном синдроме [29], мегалобластических анемиях [12], остром и хроническом гепатите, циррозе печени [30].

### Биологические эффекты оротовой кислоты

В организме человека оротовая кислота синтезируется в печени из аспартата и карбамоилфосфата. Метаболические эффекты оротата ограничены синтезом пиримидинов, точнее уридинмонофосфата (УМФ). Синтез УМФ осуществляется посредством трех ферментов, каждый из которых катализирует несколько последовательных реакций (рис. 2). Этими ферментами являются CAD (карбамоилфосфат синтаза 2 – аспартат карбамоилтрансфераза – дигидрооротаза), DHODH (дигидрооротат дегидрогеназа) и UMPS (уридинмонофосфат синтаза). Предполагается, что все три фермента – CAD, DHODH и UMPS ассоциированы друг с другом на внешней стороне митохондриальной мембраны, что обеспечивает эффективную передачу субстратов/продуктов от фермента к ферменту [23].

Увеличение концентрации оротата через сдвиг равновесия реакций, катализируемых ферментом УМФ-синтазой, приводит к увеличению концентраций УМФ. В отличие от оротата УМФ вовлечен в гораздо большее число биохимических взаимодействий с клетками, и для рассмотрения метаболических эффектов УМФ необходимо воспользоваться метаболическим контекстом (рис. 3). Метаболический контекст предполагает специфическое описание биохимических процессов, в которые этот метаболит вовлечен.

Анализ метаболического контекста УМФ показывает, что активность уридин-цитидин киназы (СМРК1, UCK2), цитидилат киназы (СМРК1), U-C киназы-1-подобного белка (UCKL1) и UMPS увеличивает концентрацию УМФ и двух других производных фосфатов (уридиндифосфат (УДФ), уридинтрифосфат (УТФ)). В то

же время активность СТР-синтаз (СТПС, СТПС2), дигидропиримидин дегидрогеназы (DPYD) и уридин фосфорилаз (UPP1, UPP2) уменьшает концентрацию УМФ, УДФ и УТФ. Поскольку скорости образования УМФ из оротат-аниона и уридина сравнимы, повышение концентрации оротата за счет приема солей оротовой кислоты значительно влияет на увеличение концентраций УМФ, УДФ и УТФ. Вероятно, эти три уридинфосфата и являются сигнальными молекулами, опосредующими положительное воздействие оротата на сердечно-сосудистую систему. Результаты экспериментальных исследований на животных подтверждают, что пероральный прием оротовой кислоты увеличивает концентрацию уридинфосфатов плазмы и приводит к уменьшению глобальной ишемии при инфаркте миокарда [31]. УМФ, равно как УДФ и УТФ, обладает значительным кардиопротективным воздействием, особенно в острый период инфаркта [32, 33]. Действие УТФ характеризуется уменьшением перегрузки кальцием митохондрий кардиомиоцитов [34], а также вазодилатационным и легким седативным эффектом [35].

Физиологическое действие уридинфосфатов осуществляется через пуринергические рецепторы – G-белок-зависимые рецепторы, вовлеченные в вазореактивные реакции, апоптоз и секрецию цитокинов. Подобно адренергическим и аденозин-рецепторам пуринергические рецепторы активируют G-белки, а через них аденилатциклазу для внутриклеточной передачи сигнала в кардиомиоцитах (рис. 4).

Существует четыре класса этих рецепторов. Например, класс P2Y содержит 12 пуринергических рецепторов. Обратите внимание: именно рецепторы класса P2Y связывают УДФ и УТФ [36].

Из 12 пуринергических рецепторов класса P2Y особый интерес представляют рецепторы P2RY2, P2RY4, P2RY6 и P2RY14. Эти четыре рецептора действуют через один и тот же G-белок Gq/11. Кардио-

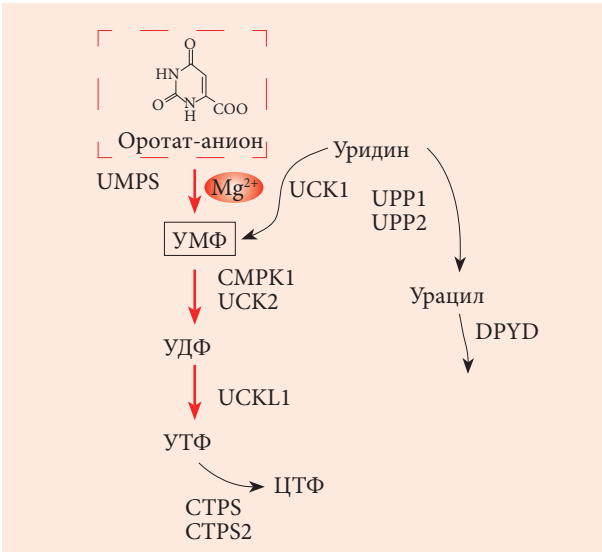


Рис. 2. Метаболический контекст уридинмонофосфата (стрелки к метаболиту обозначают реакции, увеличивающие концентрацию данного метаболита, ЦТФ – цитидинтрифосфат)

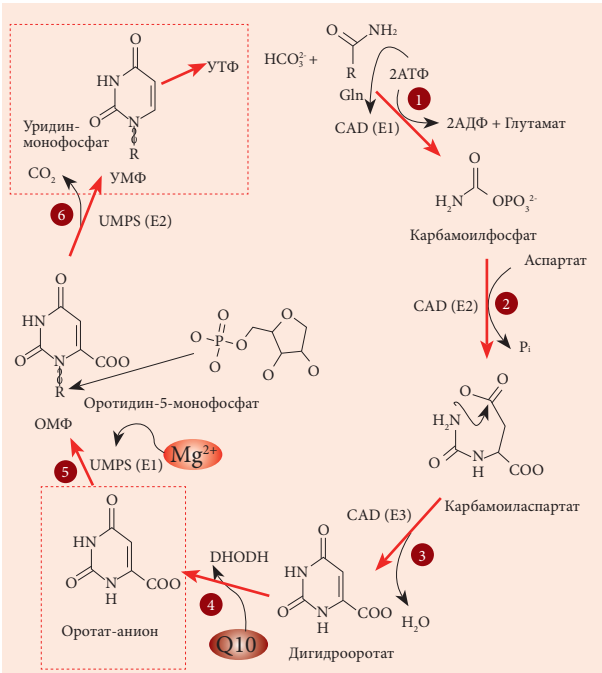


Рис. 3. Участие оротата в синтезе уридинмонофосфата (ОМФ – оротидинмонофосфат)



протективные эффекты УТФ соответствуют вовлечению именно рецепторов P2Y [37]. P2Y6-рецепторы воздействуют на внутриклеточные пути, предотвращая апоптоз, вызванный фактором некроза опухоли альфа [38] и осуществляя вазодилатационный эффект УТФ [39]. Таким образом, оротат-анион, трансформируясь в УМФ, может осуществлять и кардиопротекцию, и дилатацию коронарных сосудов за счет активации пуриnergических рецепторов P2Y6.

### Молекулярные механизмы кардиопротективного воздействия магния в составе магния оротата

Обеспеченность организма магнием принципиально важна для здоровья. Ионы магния жизненно необходимы для функционирования нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и других систем организма. Магний обладает значительным собственным кардиопротективным эффектом [40], а также усиливает протективный эффект нуклеозидов, в частности аденозина [41]. Применение магния на моделях инфаркта у экспериментальных животных позволяет уменьшить размер инфаркта и увеличить выживаемость клеток в ишемической области [42]. Кардиопротективный эффект обусловлен снижением уровня кальция в области инфаркта [43], ингибированием роста уровня Р-селектина [44], а также уменьшением вазоконстрикции и улучшением коронарного кровотока [45]. Кроме того, магний необходим для нормального энергетического метаболизма, внутриклеточной передачи сигнала и поддержания структуры соединительной ткани. Дефицит магния отрицательно сказывается на всех этих процессах.

Взаимодействие магния и АТФ играет важную роль в энергетическом метаболизме. В дополнение к взаимодействию магния и АТФ Mg-зависимые белки участвуют в синтезе важных кофакторов, метаболизме углеводов (в гликолизе). В митохондриях Mg-зависимые белки участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот

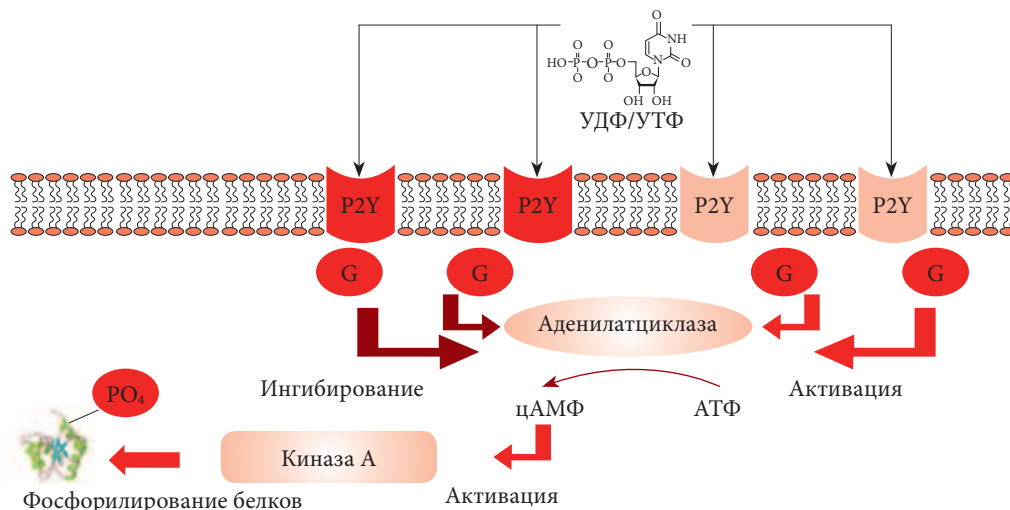


Рис. 4. Внутриклеточная передача сигнала от пуриnergических рецепторов в кардиомиоцитах (PO<sub>4</sub> – фосфат, присоединенный к белку, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат)

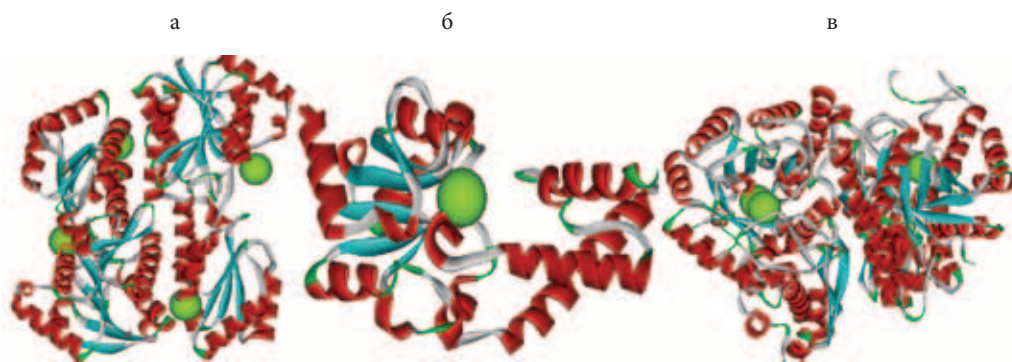


Рис. 5. Mg-зависимые белки гликолиза (ионы магния, расположенные в активных участках ферментов, указаны как сферы: а – димер фосфофруктокиназы, б – фосфоглюкомутаза, в – димер енолазы)

[46]. В частности, гликолитические ферменты енолаза (ENO1, ENO2), фосфоглюкомутаза (PGM1, PGM2, PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) требуют магний в качестве кофактора (рис. 5). Помимо известных функций в заключительном этапе гликолиза енолаза участвует в ряде других процессов – контроле роста клеток, гипоксии и аллергическом иммунном ответе. Фосфоглюкомутаза-1 является биосинтетическим белком, который участвует как в гликолизе, так и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктозу-6-фосфат в 1,6-фруктозу-дифосфат и имеет значение для гликолитической деградации углеводов.



Рис. 6. Пространственная структура катехол-О-метилтрансферазы

Вазоконстрикция/вазодилатация осуществляется посредством воздействия нейротрансмиттеров на рецепторы мышечных клеток, передачи сигнала внутри клеток и изменения мембранного потенциала с помощью ионных каналов. Ряд Mg-зависимых плацентарных белков участвует в этих процессах. Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) (рис. 6) инактивирует катехоламины. Дефицит магния приводит к уменьшению активности КОМТ и, следовательно, к повышенной констрикции гладкой

мускулатуры сосудов, даже при низких уровнях стресса. Внутриклеточный сигнал от рецепторов катехоламинов, а также от пуринергических рецепторов, активируемых УДФ и УТФ, передается внутрь клетки через вторичную сигнальную молекулу – циклический аденозин 3', 5'-монофосфат (цАМФ). Амплитуда сигнала ограничена активностью Mg-зависимых аденилатциклаз (ADCY1, ADCY2 и т.д., около 10 генов). Недостаточная активность аденилатциклаз (рис. 7),

вызванная внутриклеточным дефицитом магния, приводит к замедлению передачи сигнала, а значит, к снижению чувствительности клеток к внешним стимулам (в частности, к эффектам уридинфосфатов, связанных с пуринергическими рецепторами).

Соединительная ткань скрепляет различные компоненты плаценты и формирует основу хориона. Как уже отмечалось, магний влияет на структуру соединительной ткани [47]. В целом в Mg-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. При дефиците магния белковый синтез соединительной ткани замедляется, активность матричных металлопротеиназ увеличивается и внеклеточная матрица прогрессивно деградирует, поскольку структурная поддержка ткани (коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Приведенный выше анализ биохимии и системной биологии оротата позволяет сформулировать обобщенную модель его физиологического воздействия на молекулярном уровне (рис. 8). Ионы магния и оротата оказывают терапевтическое воздействие через различные молекулярные механизмы. Магний также воздействует на синтез УМФ и внутриклеточную передачу сигнала от пуринергических рецепторов. Вазодилатация тоже влияет на выживаемость клеток при ишемии, поскольку увеличение размера люмена улучшает кровообращение и способствует более интенсивному обмену веществ в области инфаркта.

Результаты экспериментов на кроликах показывают, что оротовая кислота и магния оротат способствуют улучшению липидного профиля (соотношение LDL/HDL) плазмы крови [48]. Накопление липидов в печени, вероятно, обу-

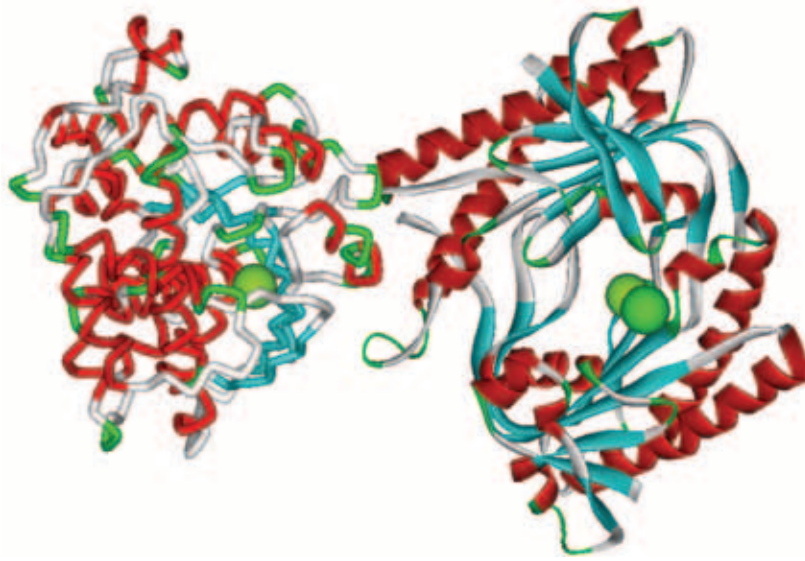


Рис. 7. Пространственная структура аденилатциклазы-7 в комплексе с G-белком (аденилатциклаза (справа), глобула G-белка (слева) связывают ионы магния (сферы))

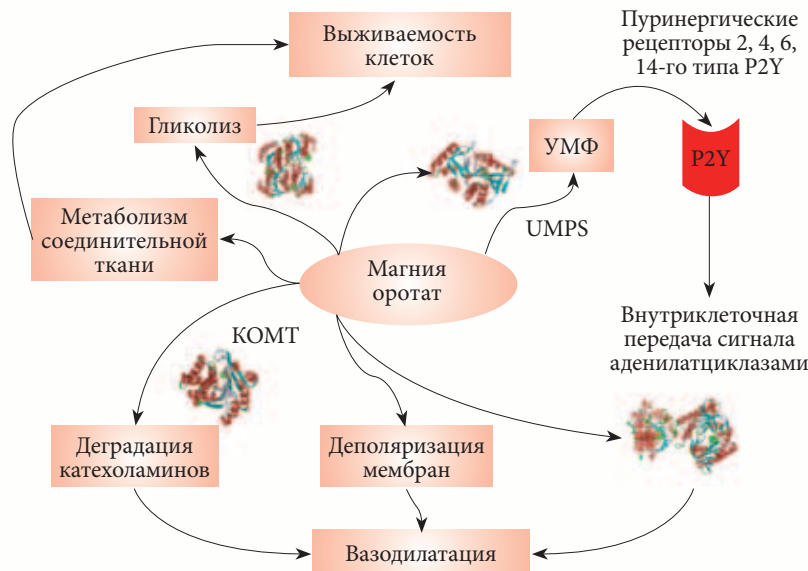


Рис. 8. Молекулярные механизмы воздействия магния оротата

словлено повышением экспрессии арилацетамид-деацетилазы [49] и фосфатидат-фосфолипазы, в то время как вызванное оротовой кислотой снижение в сыворотке крови липидов скорее всего результат повышения уровня и активности фосфолипазы С [50]. Степень влияния оротовой кислоты на липиды печени зависит от вида пищевого белка: более высокое возрастание уровня липидов наблюдалось при использовании диет, обогащенных казеином [51]. Показано положительное влияние магния оротата на выживание пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В исследовании 79 больных с тяжелой сердечной недостаточностью прошли одногодичный курс лечения с использованием магния оротата. Согласно полученным данным, выживание составило 76% по сравнению с 52% в группе плацебо [52]. Использование магния оротата увеличивает переносимость физических нагрузок у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [53]. На фоне применения магния оротата у пожилых пациентов с ИБС улучшаются параметры качества жизни и наблюдаются позитивные изменения психоэмоционального статуса [54]. Позитивное влияние оротата магния в этих случаях может быть связано как с увеличением вазодилатации и энергетического метаболизма кардиомиоцитов, так и с положительным воздействием на структуру соединительной ткани миокарда, что наглядно показывает успешная терапия препаратом Магнерот пролапса митрального клапана (ПМК) [55–57].

В метаанализ исследований применения магния оротата в кардиологии вошли данные 19 рандомизированных исследований, суммарно включавших 603 пациента из группы «случай» (прием Магнерота) и 587 из группы «контроль» (плацебо) [58]. Установлены достоверные ассоциации между приемом препарата и снижением:

✓ гипомagneмии (относительный риск (ОР) 0,06; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,09;  $p = 2,5 \times 10^{-46}$ );

- ✓ непереносимости физической нагрузки (ОР 0,41; 95% ДИ 0,27–0,62;  $p = 0,0004$ );
- ✓ синдрома вегетативной дистонии (ОР 0,08; 95% ДИ 0,04–0,14;  $p = 2,4 \times 10^{-21}$ );
- ✓ головной боли утром (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,29;  $p = 1,6 \times 10^{-8}$ );
- ✓ головной боли напряжения (ОР 0,16; 95% ДИ 0,09–0,27;  $p = 5,4 \times 10^{-10}$ );
- ✓ головокружения (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15–0,50;  $p = 0,0004$ );
- ✓ ПМК 1-й степени (ОР 0,05; 95% ДИ 0,03–0,09;  $p = 1,2 \times 10^{-25}$ );
- ✓ регургитации 1-й степени (ОР 0,29; 95% ДИ 0,14–0,60;  $p = 0,0075$ );
- ✓ наджелудочковой экстрасистолии (ОР 0,30; 95% ДИ 0,21–0,44;  $p = 1,0 \times 10^{-8}$ );
- ✓ желудочковой экстрасистолии (ОР 0,48; 95% ДИ 0,30–0,76;  $p = 0,019$ );
- ✓ пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (ОР 0,28; 95% ДИ 0,15–0,50;  $p = 0,0002$ );
- ✓ гипертонии (ОР 0,32; 95% ДИ 0,17–0,58;  $p = 0,0027$ ).

Метаанализ показал, что использование магния оротата перспективно не только для терапии ПМК и компенсации гипомagneмии, но и для профилактики и лечения нарушений ритма сердца, регуляции артериального давления и улучшения функционирования вегетативной нервной системы [58].

### Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты

У оротовой кислоты/оротат-аниона зафиксированы собственные фармакологические эффекты – синтез УМФ, активация пуринергических рецепторов и др. Возникают закономерные вопросы: все ли возможные биологические эффекты магния оротата изучены? Можно ли оценить перспективы дальнейшего исследования молекулярно-фармакологических свойств магния оротата по неочевидным направлениям?

Метаболомный подход к анализу эффектов оротата позволил оценить эти перспективы. Как известно, многие лекарственные средства мимикрируют под определенные молекулы метаболома,

за счет чего оказывают как основное фармакологическое действие, так и побочные эффекты. Поэтому установление схожести молекулярной структуры действующего начала препарата (в данном случае магния оротата) с молекулярными структурами других молекул метаболома принципиально важно для выявления всех эффектов воздействия оротата на организм [2]. Имеется в виду некий спектр фармакологических возможностей магния оротата.

Такой анализ схожести молекулярных структур на уровне метаболомов возможен в рамках методологий хемоинформатики – области исследований на стыке структурной химии, фармакологии и биоинформатики, в которой взаимосвязь «химическая структура – свойство вещества» исследуется методами современной информатики. Анализ фармакологических возможностей химической структуры оротовой кислоты проводится путем сравнения химической структуры молекулы оротата с десятками тысяч других молекул метаболома на основании современных методов прикладной математики и интеллектуального анализа данных научной школы акад. РАН Ю.И. Журавлева [59–62]. Хемоинформационный подход позволяет вычислять химическое расстояние  $d_x$  между двумя произвольными молекулами, позволяющее оценить схожесть молекул по структуре [63].

На основании хемоинформационного анализа молекулы оротовой кислоты было установлено сходство между молекулой оротат-аниона и рядом молекул метаболома человека и различными лекарственными средствами. Кардиопротективные эффекты оротовой кислоты могут осуществляться за счет регуляции фермента N-ацетилглюкозамин трансферазы, ингибирования фосфодиэстеразы и, возможно, противовоспалительного действия. Кроме того, результаты хемоинформационного анализа указывают на противовоспалительные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, нейропротективные эффекты, ко-



торые остаются практически неисследованными.

С помощью хемоинформационного метода был проведен анализ схожести химической структуры молекулы оротовой кислоты (оротат-аниона) с молекулами в базе данных метаболома человека и базах данных лекарственных средств [64]. В результате при анализе свыше 40 000 молекул метаболома человека и 2700 молекул известных лекарственных средств установлено, что 632 молекулы наиболее близки к оротату по химической структуре. На основании информации (в частности, ключевых слов), содержащейся в HMDB и PubChem, для каждой из этих молекул были проанализированы средние химические расстояния. Результаты оказались весьма интересными (рис. 9).

Во-первых, среди схожих с оротат-анионом веществ значительное число компонентов растительных экстрактов. Оротат схож со многими алкалоидами коры, корней и плодов цитрусовых и других растений (например, антиоксидант метил-2-аминобензойная кислота ( $d_x = 0,68$ ) содержится в эфирных маслах бергамота, жасмина, черного чая, рисовых отрубей, кожуры апельсина и лимона), а также с рядом алкалоидов руты (гидроксид-3-метокси-10-мтилакридидон и др.). В народной медицине экстра-

кты руты (*Ruta graveolens*) используются как средства, снижающие ревматические и невралгические боли. На достаточно близком расстоянии ( $d_x = 0,58$ ) расположены антиоксиданты авенантрамиды А, В, С, D экстракта зерен овса (*Avena sativa*). Многие из растительных экстрактов характеризуются противовоспалительными свойствами, например салицилаты ( $d_x = 0,70-0,75$ ), полифенолы типа циннамовой, кофеиновой кислот ( $d_x = 0,7-0,8$ ) и апигенин ( $d_x = 0,63$ ). Заметим, что полифенол апигенин входит в состав прополиса, сельдерея, петрушки, аптечной ромашки и обладает отчетливыми противораковыми свойствами. Во-вторых, анализ схожих по структуре с оротовой кислотой молекул позволил выделить несколько десятков соединений, характеризующихся известной фармакологической активностью.

### Противовоспалительное действие

Оротовая кислота является одним из промежуточных продуктов пиримидинового метаболизма. Неудивительно, что структура оротат-аниона схожа со структурами различных производных мочевой кислоты ( $d_x = 0,40-0,50$ ): 1-метилмочевой кислоты (один из трех основных метаболитов теofilлина [65]), 1,3-диметилмочевой кислоты (продукт метаболизма теofil-

лина [66]), 1,7-диметилмочевой кислоты (основной метаболит кофеина в моче, образуется при посредстве цитохрома CYP2A6 [67]). Мочевая кислота служит маркером старения. Ее повышенные уровни в организме ассоциированы с диабетом и формированием камней в почках [68].

Сходство структур мочевой и оротовой кислот позволяет предположить, что оротовая кислота может тормозить эффекты мочевой кислоты (в частности, ингибировать образование уратных камней в почках и снижать воспаление). Хемоинформационный анализ показал сходство структуры молекулы оротовой кислоты со структурами ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), такими как мефенамовая кислота ( $d_x = 0,64$ ), меклофеновая кислота ( $d_x = 0,67$ ), 3-аминосалициловая кислота, антипирин, салициламид, индометацин, толметин и нифлумовая кислота ( $d_x = 0,73-0,75$ ). Основываясь на сходстве молекулярной структуры оротата с НПВП, можно предположить, что оротат способен взаимодействовать с циклооксигеназой, несколько замедляя синтез провоспалительных простагландинов. В эксперименте прием оротовой кислоты снижал уровни омега-6-полиненасыщенных жирных кислот, из которых синтезируются провоспалительные эйкозаноиды и за счет которых осуществляется регуляция простагландинового метаболизма [69].

### Иммуномодуляция и противоопухолевое действие

Ряд молекул, схожих по структуре с оротатом, характеризуются иммуномодулирующим эффектом. Например, тимин ( $d_x = 0,50$ ) – одно из четырех оснований, образующих последовательность ДНК и обладающих противовирусным действием (по отношению к вирусу гриппа) [70]. Соединение 5-гидроксиметилурацил ( $d_x = 0,50$ ) – иммуномодулятор клеточного и гуморального ответа используется для лечения язвенной болезни желудка и при эрозивном поражении кишечника [71, 72],

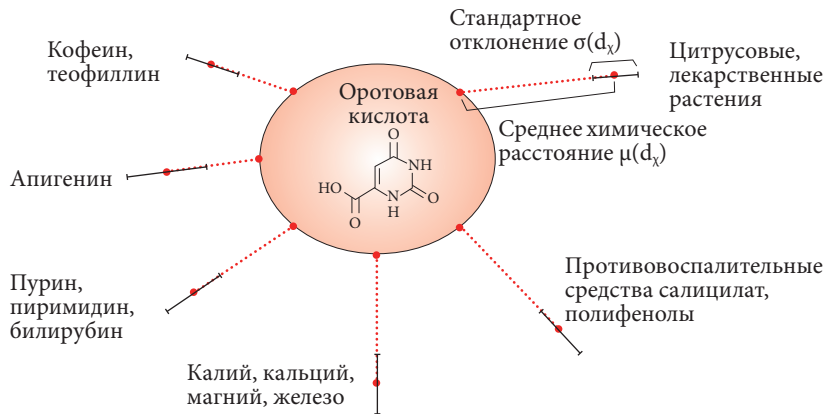


Рис. 9. Ключевые слова в текстовых описаниях молекул, структурно схожих с оротовой кислотой (длина ребер на диаграмме отражает среднее химическое расстояние  $\mu(d_x)$  между молекулами, описываемыми соответствующей группой терминов, и молекулой оротовой кислоты, а «усы» – стандартное отклонение  $\sigma(d_x)$  соответствующих химических расстояний)

а 5-гидроксиметил-4-метилурацил стимулирует лейкоцитопоз (d<sub>x</sub> = 0,60).

Иммуномодулирующее действие присуще антиоксидантам растительных экстрактов – темурину, авенантрамидам, муконину, пиперолактamu. Темурин, или теакрин (d<sub>x</sub> = 0,52), – пуриновый алкалоид плодового дерева купуасу (*Theobroma grandiflorum*, семейство «Мальвовые») и камелии (*Camellia assamica*, семейство «Чайные») характеризуется противовоспалительным и обезболивающим действием [73]. Полифенол овса авенантрамид L и другие авенантрамиды (d<sub>x</sub> = 0,52) отличаются антиоксидантным потенциалом и противовоспалительной активностью [74]. Пиперолактam A (d<sub>x</sub> = 0,61), алкалоид корней особого вида индийского перца (*Piper longum*), оказывает противовоспалительное действие [75].

### Нейропротективные эффекты

Отмечено сходство структуры молекулы оротата с рядом нейропротективных метаболитов, прежде всего с кинуреновой кислотой (d<sub>x</sub> = 0,45). Кинуреновая кислота – эндогенный антагонист глутаматных ионотропных (NMDA) рецепторов с нейропротективным и противосудорожным действием [76, 77].

### Кардиопротективные эффекты

Традиционно кардиопротективные эффекты магния оротата связывали с компенсацией дефицита магния у пациентов с острым инфарктом миокарда, ПМК, алкогольной миокардиодистрофией, тахикардией и др. Результаты хемоинформационного анализа указывают на иные многочисленные молекулярные механизмы, посредством которых молекула оротата может стимулировать кардиопротекцию. К таким механизмам относятся прежде всего регуляция фермента N-ацетилглюкозамин трансферазы и ингибирование фосфодиэстераз.

*Регуляция N-ацетилглюкозамин трансферазы.* Оротовая кислота характеризуется высокой степенью сходства с урацилом

(d<sub>x</sub> = 0,44). Урацил и его фосфатпроизводные (например, УДФ) служат аллостерическими регуляторами и коферментами для ряда биохимических реакций. В частности, УДФ-глюкоза регулирует превращение глюкозы и галактозы в печени и в других тканях. Урацил является регулирующим компонентом метаболизма бета-аланина, биосинтеза пантотената и кофермента A, а также фермента N-ацетилглюкозамин трансферазы (ген OGT) [78], который участвует в поддержке резистентности к инсулину в мышцах и клетках адипоцитов. Фермент ингибируется УДФ [78] и, возможно, непосредственно оротовой кислотой. Торможение активности фермента схожим с УДФ оротат-анионом соответственно способствует активации углеводного метаболизма и снижению апоптоза кардиомиоцитов.

*Ингибирование фосфодиэстераз.* Хемоинформационный анализ показал существенное сходство между оротовой кислотой и рядом соединений – ингибиторов ферментов фосфодиэстераз (эноксимон, амрион, теофиллин, милрион). Как известно, фосфодиэстеразы участвуют в регуляции внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов различных типов (адренергических, метаболитных ацетилхолиновых и глутаматных, дофаминовых, аденозиновых, гистаминовых, глюкоконовых и др.) [79]. Фермент 3',5'-фосфодиэстераза деградирует циклический АМФ, тем самым ослабляя передачу сигналов от соответствующих рецепторов. И наоборот, ингибирование фосфодиэстеразы улучшает передачу сигнала по сигнальным каскадам. Например, эноксимон (d<sub>x</sub> = 0,56) – селективный ингибитор фосфодиэстераз. Характеризуется сосудорасширяющим действием и ноотропной активностью, которая не вызывает изменений в потреблении кислорода миокардом. Используется у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [80].

Хемоинформационный анализ указал и на другие возможные механизмы осуществления кар-

диопротективного эффекта оротат-аниона. Например, схожая с оротовой кислотой 2-индолкарбоновая кислота (d<sub>x</sub> = 0,50), один из полифенольных компонентов женьшеня и других растительных экстрактов, является сильным ингибитором перекисного окисления липидов [81]. Схожий с оротатом оксипуринол (d<sub>x</sub> = 0,55) – ингибитор ксантиноксидазы используется для лечения хронической сердечной недостаточности [82]. Теобромин (d<sub>x</sub> = 0,73) обладает не только бронхолитическим и слабым мочегонным, но также сосудорасширяющим и кардиостимулирующим действием [83].

### Взаимодействие оротата магния с другими веществами и лекарственными средствами

Оротат-анион и магния оротат плохо растворяются в воде и органических растворителях. Магния оротат разрушается под воздействием прямых солнечных лучей. При совместном приеме с фолиевой кислотой и фолатами значительно улучшает их биодоступность. Оротовая кислота при гиповитаминозе B<sub>12</sub> способна нивелировать дефицит цианокобаламина. Прием магния оротата во время курса антибиотиков потенцирует эффективность антибактериального действия антибиотиков разных классов (пенициллины, цефалоспорины и др.), снижает риск побочных эффектов от применения антибиотиков (снижение слуха, поражение почек, нейротоксические проявления, дисбиоз кишечника и т.д.).

### Заключение

Долгое время клинические эффекты, наблюдаемые при использовании органических солей магния, приписывались исключительно магнию, а роль органических анионов ограничивалась повышением биодоступности магния при пероральном приеме препаратов. Независимые позитивные эффекты анионов на физиологию человека, как правило, не рассматривались, и оротат-анион оставался одним из наименее исследованных анионов, который, как считалось, прос-





Рис. 10. Синергизм молекулярных механизмов оротата и магния по результатам хемоинформационного анализа

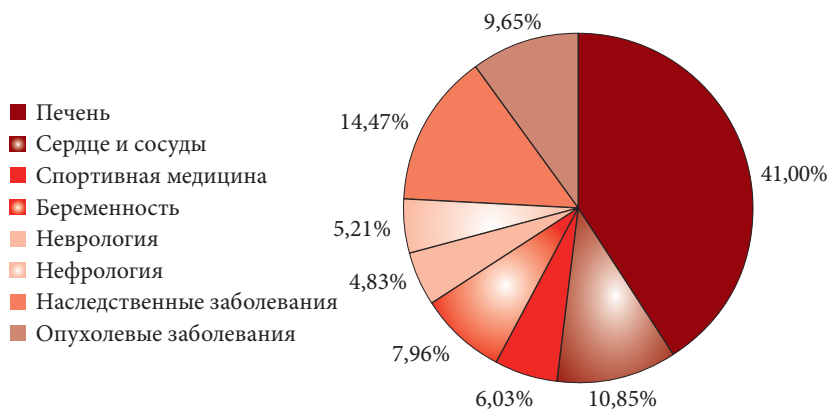


Рис. 11. Основные исследовательские направления по оротат-аниону и оротовой кислоте

то участвует в транспорте магния внутрь кардиомиоцитов и других клеток. Анализ молекулярных механизмов физиологического воздействия оротат-аниона, входящего в состав магния оротата, показал, что наиболее вероятный механизм осуществляется через увеличение синтеза УМФ и других уридинфосфатов. Уридинфосфаты явля-

ются сигнальными молекулами, взаимодействующими с пуринергическими рецепторами, активация которых приводит к вазодилатации и позитивным изменениям липидного профиля. Анализ схожести химической структуры оротат-аниона с молекулами метаболома человека (хемоинформационный анализ) позволил предположить фармако-

логическую предопределенность иммуномодулирующего, противовоспалительного, нейро- и кардиопротективного вектора действия магния оротата (рис. 10). Кардиопротективные свойства могут осуществляться за счет образования кардиопротективных УДФ, воздействия на аденозиновые рецепторы, регуляции N-ацетилглюкозамин трансферазы, ингибирования фосфодиэстераз и ксантин оксидазы, антиоксидантного эффекта. Полученные результаты указывают на перспективные направления дальнейших экспериментальных и клинических исследований оротовой кислоты.

Таким образом, с физиологической точки зрения совместное применение магния и оротата имеет яркий синергизм для оптимизации кровоснабжения зоны инфаркта. Как показывают данные ряда исследований по доказательной медицине и наша собственная клиническая практика, применение магния оротата в комплексной программе (наряду с другими

# МАГНЕРОТ®



Реклама

- Обеспечивает направленный транспорт магния в кардиомиоциты<sup>1</sup>
- Компенсирует потери магния при приеме диуретиков<sup>2</sup>
- Нормализует внутриклеточное содержание калия и кальция<sup>3</sup>
- Может применяться в течение длительного времени<sup>4</sup>

1. Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова «Препараты магния в кардиологической практике», Лечащий врач, № 4, 2014.

2. И. А. Мочкин, М. Л. Мансимов «Магния оротат в практике терапевта и кардиолога», РМЖ, № 6, 2014.

3. Н. Ю. Семиголовский «Дефицит магния как общемедицинская проблема», Трудный пациент, № 7, 2007.

4. Инструкция по медицинскому применению.

рег. №: П N012966/01  
Сделано в Германии



Представительство фирмы «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ»  
117587, Москва, Варшавское ш., 125Ж, корп. 6  
Тел: (495)382-85-56, Факс: (495) 382-28-01  
[www.woerwagpharma.ru](http://www.woerwagpharma.ru)



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

метаболическими, физическими и психологическими мерами терапевтического воздействия) положительно влияет на выживание и самочувствие пациентов с ИБС. Согласно предварительному анализу 6500 публикаций по оротовой кислоте и магния оротату,

значительное число исследований сконцентрированы в таких областях, как гепатология, сердечно-сосудистая система, спортивная медицина, наследственные заболевания (связанные с нарушением метаболизма оротата и других пиримидинов). Перспективными

направлениями исследования являются антионкологические эффекты, нутриционная поддержка магния оротатом при беременности, использование оротовой кислоты и магния оротата в лечении неврологических заболеваний (рис. 11). ☺

## Литература

1. *Torshin I.Yu., Gromova O.* Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science Publishers, 2009.
2. *Torshin I.Yu.* Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2007. P. 35–67.
3. *Torshin I.Yu.* Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009.
4. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др.* Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6. С. 115–129.
5. *Salerno C., Crifo C.* Diagnostic value of urinary orotic acid levels: applicable separation methods // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2002. Vol. 781. № 1–2. P. 57–71.
6. *Motyl T., Krzeminski J., Podgurniak M. et al.* Variability of orotic acid concentration in cow's milk // Endocr. Regul. 1991. Vol. 25. № 1–2. P. 79–82.
7. *Robinson J.L., Dombrowski D.B., Clark J.H., Shanks R.D.* Orotate in milk and urine of dairy cows with a partial deficiency of uridine monophosphate synthase // J. Dairy Sci. 1984. Vol. 67. № 5. P. 1024–1029.
8. *Empie M.W., Melachouris N.* Determination of orotic acid in whey and modified whey products // J. Dairy Sci. 1978. Vol. 61. № 6. P. 683–687.
9. *Brosnan M.E., Brosnan J.T.* Orotic acid excretion and arginine metabolism // J. Nutr. 2007. Vol. 137. Vol. 6. Suppl. 2. P. 1656S–1661S.
10. *Wright L.D., Valentik K.A., Spicer D.S. et al.* Orotic acid and related compounds in the nutrition of *Lactobacillus bulgaricus* 09 // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950. Vol. 75. № 1. P. 293–297.
11. *Defoor E., Kryger M.B., Martinussen J.* The orotate transporter encoded by *oroP* from *Lactococcus lactis* is required for orotate utilization and has utility as a food-grade selectable marker // Microbiology. 2007. Vol. 153. Pt. 11. P. 3645–3659.
12. *Бременер С.М.* Витамины и их клиническое применение. М.: Медицина, 1966.
13. *Biscaro G., Belloni E.* Uber einen neuen bestandteil der milch. Uber die Orotsaure. Chemisches Central-Blatt, 1905.
14. *Bachstetz M.* Constitution of orotic acid // Giorn. Chim. Ind. AppZ. 1930. Vol. 12. P. 174–178.
15. *Mitchell H.K., Houlahan M.B., Nyc J.F.* The accumulation of orotic acid by a pyrimidineless mutant of *Neurospora* // J. Biol. Chem. 1948. Vol. 172. № 2. P. 525–529.
16. *Novak A.F., Hauge S.M.* Some properties of an unidentified growth factor in distillers' dried soluble // J. Biol. Chem. 1948. Vol. 174. № 1. P. 235–239.
17. *Manna L., Hauge S.M.* A possible relationship of vitamin B13 to orotic acid // J. Biol. Chem. 1953. Vol. 202. № 1. P. 91–96.
18. *Schwietzer C.* Physiological properties of orotic acid // Biochem. Z. 1956. Vol. 328. № 4. P. 291–300.
19. *Pasquariello G.* Orotic acid in hepatology // Acta Vitaminol. 1960. Vol. 14. № 249–260.
20. *Gordonoff T., Schneeberger E.W.* Orotic acid and liver cirrhosis // Int. Z. Vitaminforsch. 1959. Vol. 30. P. 206–209.
21. *Fumarola D., Pantaleo R.* On chemical and biological protection against radiation damage. III. Effects of the administration of orotic acid in acute and chronic x-ray poisoning // Riv. Biol. 1962. Vol. 55. P. 261–272.
22. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в иммунологии и онкологии. Библиотека непрерывного образования врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
23. *Griffin J.L., Bonney S.A., Mann C. et al.* An integrated reverse functional genomic and metabolic approach to understanding orotic acid-induced fatty liver // Physiol. Genomics. 2004. Vol. 17. № 2. P. 140–149.
24. *Aoyama Y., Morifuji M.* Dietary orotic acid increases 1,2-diacylglycerol level and lowers superoxide dismutase activity in rat liver // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2002. Vol. 48. № 1. P. 40–46.
25. *Cha J.Y., Mameda Y., Yamamoto K. et al.* Association between hepatic triacylglycerol accumulation induced by administering orotic acid and enhanced phosphatidate phosphohydrolase activity in rats // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998. Vol. 62. № 3. P. 508–513.
26. *Windmueller H.G.* An orotic acid-induced, adenine-reversed inhibition of hepatic lipoprotein secretion in the rat // J. Biol. Chem. 1964. Vol. 239. P. 530–537.
27. *Robinson J.L., Dombrowski D.B., Tauss L.R., Jones L.R.* Assessment in humans of hypolipidemia induced by orotic acid // Am. J. Clin. Nutr. 1985. Vol. 41. № 3. P. 605–608.
28. *Dolcetta B., Massimo L.* Initial data on the growth of premature infants following administration of orotic acid // Acta Vitaminol. 1957. Vol. 11. № 6. P. 256–260.
29. *Demeulenaere L.* Clinical study of the treatment of certain liver diseases with the potassium salt of orotic acid // Brux. Med. 1961. Vol. 41. P. 1045–1054.
30. *Del Regno F., Capobianco G.* Further studies on the use of orotic acid in the treatment of gout // Rass. Int. Clin. Ter. 1970. Vol. 50. № 8. P. 473–484.
31. *Rosenfeldt F.L., Richards S.M., Lin Z. et al.* Mechanism of cardioprotective effect of orotic acid // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. Suppl. 2. P. 159–170.
32. *Бульон В.В., Крылова И.Б., Родионова О.М. и др.* Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов



- уридин моно- и трифосфатов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144. № 3. С. 322–325.
33. Krylova I.B., Kachaeva E.V., Rodionova O.M. et al. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-monophosphate: the role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel // Exp. Gerontol. 2006. Vol. 41. № 7. P. 697–703.
  34. Yitzhaki S., Shainberg A., Cheporko Y. et al. Uridine-5'-triphosphate (UTP) reduces infarct size and improves rat heart function after myocardial infarct // Biochem. Pharmacol. 2006. Vol. 72. № 8. P. 949–955.
  35. Kimura T., Miki M., Ikeda M. et al. Possible existence of a novel receptor for uridine analogues in the central nervous system using two isomers, N3-(S)-(+)- and N3-(R)-(-)-alpha-hydroxy-beta-phenethyluridines // Biol. Pharm. Bull. 2001. Vol. 24. № 6. P. 729–731.
  36. Abbracchio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M. et al. International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy // Pharmacol. Rev. 2006. Vol. 58. № 3. P. 281–341.
  37. Wee S., Peart J.N., Headrick J.P. P2 purinoceptor-mediated cardioprotection in ischemic-reperfused mouse heart // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 323. № 3. P. 861–867.
  38. Kim S.G., Soltysiak K.A., Gao Z.G. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in astrocytes is prevented by the activation of P2Y6, but not P2Y4 nucleotide receptors // Biochem. Pharmacol. 2003. Vol. 65. № 6. P. 923–931.
  39. Guns P.J., van Assche T., Franssen P. et al. Endothelium-dependent relaxation evoked by ATP and UTP in the aorta of P2Y2-deficient mice // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. № 5. P. 569–574.
  40. Matsusaka T., Hasebe N., Jin Y.T. et al. Magnesium reduces myocardial infarct size via enhancement of adenosine mechanism in rabbits // Cardiovasc. Res. 2002. Vol. 54. № 3. P. 568–575.
  41. Ebrahimi S., Faghihi M., Keshavarz M. et al. Anti-infarct effect of magnesium is not mediated by adenosine A1 receptors in rat globally ischaemic isolated hearts // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2004. Vol. 31. № 12. P. 868–872.
  42. Faghihi M., Sukhodub A., Jovanovic S., Jovanovic A. Mg<sup>2+</sup> protects adult beating cardiomyocytes against ischaemia // Int. J. Mol. Med. 2008. Vol. 21. № 1. P. 69–73.
  43. McCully J.D., Levitsky S. Mechanisms of in vitro cardioprotective action of magnesium on the aging myocardium // Magnes. Res. 1997. Vol. 10. № 2. P. 157–168.
  44. Ying S.Q., Fang L., Xiang M.X. et al. Protective effects of magnesium against ischaemia-reperfusion injury through inhibition of P-selectin in rats // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34. № 12. P. 1234–1239.
  45. Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review // Mol. Cell. Biochem. 2002. Vol. 238. № 1–2. P. 163–179.
  46. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих Г.Т., Сотникова Н.Ю. Магний-зависимые плацентарные белки и их роль в физиологии плаценты // Акушерство и гинекология. 2008. № 12. С. 3–9.
  47. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 4. С. 230–238.
  48. Jellinek H., Takacs E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate // Arzneimittelforschung. 2000. Vol. 50. № 12. P. 1071–1077.
  49. Trickett J.I., Patel D.D., Knight B.L. et al. Characterization of the rodent genes for arylacetamide deacetylase, a putative microsomal lipase, and evidence for transcriptional regulation // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. № 43. P. 39522–39532.
  50. Fidale F., Rossi M.A. The increase of phospholipase C activity induced by orotic acid is unrelated to lipid peroxidation // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 1997. Vol. 73. № 11–12. P. 157–163.
  51. Aoyama Y., Wada M. Effects of dietary protein type on the response of lipid metabolism to orotic acid in rats // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1999. Vol. 63. № 11. P. 2005–2008.
  52. Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH) // Int. J. Cardiol. 2008. Vol. 131. № 2. P. 293–295.
  53. Geiss K.R., Stergiou N., Neuenfeld H.U., Jester H.G. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. Suppl. 2. P. 153–156.
  54. Ezhov A.V., Pimenov L.T. Effect of adjuvant magnesium therapy on the quality of life and emotional status of elderly patients with stable angina // Adv. Gerontol. 2002. Vol. 10. P. 95–98.
  55. Домницкая Т.М., Дгьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое использование оротага магния у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца // Кардиология. 2005. Т. 45. № 3. С. 76–81.
  56. Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Мельник О.О., Мартынов А.И. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии магнеротом и алпрозоламом // Клиническая медицина. 2008. Т. 86. № 3. С. 55–58.
  57. Мартынов А.И., Стенура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Лечение пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Терапевтический архив. 2000. Т. 72. № 9. С. 67–70.
  58. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мета-анализ клинических исследований сердечно-сосудистых эффектов оротага магния // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 6. С. 88–97.
  59. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды МФТИ. 2011. Т. 3. № 4. С. 67–76.
  60. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка // Доклады Академии наук. 2011. Т. 441. № 1. С. 1–5.
  61. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1. Fundamentals of modern chemical

- bonding theory and the concept of the chemograph // Pattern Recognition and Image Analysis. 2014. Vol. 24. № 1. P. 11–23.
62. *Torshin I.Yu., Rudakov K.V.* On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability // Pattern Recognition and Image Analysis. 2014. Vol. 24. № 2. P. 196–208.
  63. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Федотова Л.Э. и др.* Хе-моинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния // Фарматека. 2013. № 13 (266). С. 95–104.
  64. *Wishart D.S., Tzur D., Knox C. et al.* HMDB: the Human Metabolome Database // Nucleic. Acids Res. 2007. Vol. 35. P. D521–D526.
  65. *Safranow K., Machoy Z.* Simultaneous determination of 16 purine derivatives in urinary calculi by gradient reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detection // J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2005. Vol. 819. № 2. P. 229–235.
  66. *Safranow K.* Identification and quantitation of purine derivatives in urinary calculi as markers of abnormal purine metabolism by using high-performance liquid chromatography (HPLC) // Ann. Acad. Med. Stetin. 2000. Vol. 46. P. 35–49.
  67. *Sinues B., Fanlo A., Mayayo E. et al.* CYP2A6 activity in a healthy Spanish population: effect of age, sex, smoking, and oral contraceptives // Hum. Exp. Toxicol. 2008. Vol. 27. № 5. P. 367–372.
  68. *Srinivasan S., Kalaiselvi P., Sakthivel R. et al.* Uric acid: an abettor or protector in calcium oxalate urolithiasis? Biochemical study in stone formers // Clin. Chim. Acta. 2005. Vol. 353. № 1–2. P. 45–51.
  69. *Ramirez M., Hortelano P., Boza J.Jr. et al.* Effect of dietary nucleotides and orotate on the blood levels of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) and thromboxane (TXA<sub>2</sub>) in the weanling rat // Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty Acids. 1991. Vol. 43. № 1. P. 49–54.
  70. *Vedula M.S., Jennepalli S., Aryasomayajula R. et al.* Novel nucleosides as potent influenza viral inhibitors // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 18. № 17. P. 6329–6339.
  71. *Kow Y.W.* Repair of deaminated bases in DNA // Free. Radic. Biol. Med. 2002. Vol. 33. № 7. P. 886–893.
  72. *Baker D., Liu P., Burdzy A., Sowers L.C.* Characterization of the substrate specificity of a human 5-hydroxymethyluracil glycosylase activity // Chem. Res. Toxicol. 2002. Vol. 15. № 1. P. 33–39.
  73. *Wang Y., Yang X., Zheng X. et al.* Theacrine, a purine alkaloid with anti-inflammatory and analgesic activities // Fitoterapia. 2010. Vol. 81. № 6. P. 627–631.
  74. *Meydani M.* Potential health benefits of avenanthramides of oats // Nutr. Rev. 2009. Vol. 67. № 12. P. 731–735.
  75. *Choi Y.L., Kim J.K., Choi S.U. et al.* Synthesis of aristolactam analogues and evaluation of their antitumor activity // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. № 11. P. 3036–3040.
  76. *Kepplinger B., Baran H., Kainz A. et al.* Age-related increase of kynurenic acid in human cerebrospinal fluid – IgG and beta2-microglobulin changes // Neurosignals. 2005. Vol. 14. № 3. P. 126–135.
  77. *Heyes M.P., Saito K., Crowley J.S. et al.* Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease // Brain. 1992. Vol. 115. № 5. P. 1249–1273.
  78. *Whelan S.A., Dias W.B., Thiruneelakantapillai L. et al.* Regulation of insulin receptor substrate 1 (IRS-1)/AKT kinase-mediated insulin signaling by O-Linked beta-N-acetylglucosamine in 3T3-L1 adipocytes // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285. № 8. P. 5204–5211.
  79. *Foord S.M., Bonner T.I., Neubig R.R. et al.* International Union of Pharmacology. XLVI. G protein-coupled receptor list // Pharmacol. Rev. 2005. Vol. 57. № 2. P. 279–288.
  80. *Bader F.M., Gilbert E.M., Mehta N.A., Bristow M.R.* Double-blind placebo-controlled comparison of enoximone and dobutamine infusions in patients with moderate to severe chronic heart failure // Congest. Heart. Fail. 2010. Vol. 16. № 6. P. 265–270.
  81. *Stetinova V., Smetanova L., Grossmann V., Anzenbacher P.* In vitro and in vivo assessment of the antioxidant activity of melatonin and related indole derivatives // Gen. Physiol. Biophys. 2002. Vol. 21. № 2. P. 153–162.
  82. *Smith A.* Oxipurinol: alloxanthine, oxypurinol, oxypurinol // Drugs. R. D. 2004. Vol. 5. № 3. P. 171–175.
  83. *Tarka S.M.Jr., Arnaud M.J., Dvorchik B.H., Vesell E.S.* Theobromine kinetics and metabolic disposition // Clin. Pharmacol. Ther. 1983. Vol. 34. № 4. P. 546–555.

### Metabolome Compendium on Magnesium Orotate

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Torshin<sup>3</sup>, A.G. Kalacheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ivanovo State Medical University

<sup>2</sup> Russian Satellite Centre of Trace Element – Institute for UNESCO

<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology (State University)

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

*Orotic acid and its magnesium salt are used in a form of pharmacological agents belonging to group of anabolics. Magnesium orotate is widely applied in cardiology practice. Here we present the results from the latest studies pointing at a broad range of molecular mechanisms, whereby therapeutic effects of magnesium orotate are fulfilled.*

**Key words:** anabolics, metabolimics, bioinformatics, Magnerot