

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОРОТАТА МАГНИЯ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

И.Ю. Торшин, О.А. Громова*

Лаборатория вычислительной и системной биологии, Вычислительный центр
им. А.А. Дородницы РАН, Москва, Ул. Вавилова, д. 42

Российский спутниковый центр института Микроэлементов ЮНЕСКО,
109652, Большой Тишинский переулок, д. 26, стр. 15-16

Молекулярные механизмы воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему

И.Ю. Торшин, О.А. Громова*

Лаборатория вычислительной и системной биологии, Вычислительный центр им. А.А. Дородницы Российской академии наук, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 42
Российский спутниковый центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, 109652 Москва, Большой Тишинский пер., д. 26, стр. 15-16

Оротовая кислота является одним из продуктов биосинтеза пиримидинов. Механизмы физиологических эффектов оротовой кислоты недостаточно известны. Проведен систематический анализ этих механизмов. Обсуждается воздействие оротовой кислоты и оротата магния на сердечно-сосудистую систему и терапевтическое значение применения оротата магния в кардиологии.

Ключевые слова: оротовая кислота, оротат магния, сердечно-сосудистая система.

РФК 2008;5:63-66

Molecular mechanisms of action of magnesium orotate on cardiovascular system

I.Yu. Torshin, O.A. Gromova*

Laboratory of Computing and Systemic Biology, Computing Centre of Russian Academy of Sciences, Vavilova ul. 42, Moscow, 119333 Russia
Russian Satellite Centre of UNESCO Institute of Microelements, Bolshoy Tishinsky per. 26, stroen. 15-16, Moscow, 109652 Russia

Orotic acid is one of the intermediates in the pyrimidine biosynthesis. Mechanisms of physiological effects of orotic acid are poorly known. Analysis of data about these mechanisms is presented. Effects of orotic acid and magnesium orotate on cardiovascular system as well as therapeutic implementation of magnesium orotate in cardiology are discussed.

Key words: orotic acid, magnesium orotate, cardiovascular system.

Rational Pharmacother. Card. 2008;5:63-66

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: unesco.gromova@gmail.com

В организме человека оротовая кислота (рис. 1) синтезируется в печени из аспартата и карбамоилфосфата. Пищевыми источниками, богатыми оротовой кислотой, являются молочные продукты, морковь и свекла [1,2]. Наибольшее количество оротовой кислоты образуется при синтезе пиримидиновых нуклеотидов. Уровень оротовой кислоты в моче отражает нарушения биосинтеза аргинина – аминокислоты, имеющей особое значение для функционирования миокарда. Пероральный прием оротовой кислоты рекомендуется после хирургических операций на сердце в течение временного отрезка от 3 недель до 2 месяцев.

В фармакологии соли оротовой кислоты используются в качестве переносчика минералов, так как оротовая кислота повышает клеточную биодоступность катионов и имеет ряд дополнительных преимуществ по сравнению с неорганическими солями. Например, оротат магния не вступает в реакцию с кислотой желудка и не оказывает слабительного действия. Показана эффективность оротата магния при состояниях, сопровождающихся дефицитом магния, в том числе у больных, подвергшихся коронарной хирургии [3]. Оротат оказывает антиаритмическое, сосудорасширяющее и кардиопротективное воздействие. Повышая

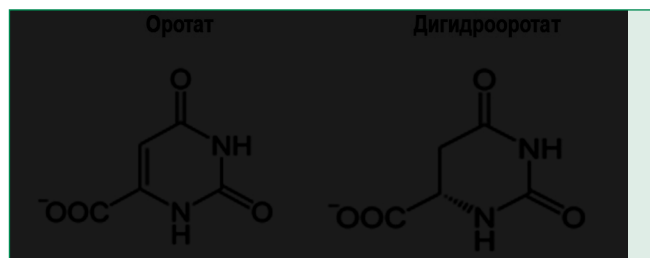


Рисунок 1. Основные формы оротовой кислоты

устойчивость миоцитов к ишемии, оротат магния благоприятно влияет на клиническое течение инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [4].

Хотя эти эффекты оротовой кислоты и оротата магния известны в медицине, механизмы положительного действия оротата остаются не вполне ясными. Пищевая оротовая кислота повышает диацилглицериды и снижает активность супероксиддисмутазы в печени [5] путем увеличения активности фосфатаз фосфолипазы [6]. В то же время, пероральный прием оротовой кислоты тормозит секрецию печенью липопротеидных частиц низкой и очень низкой плотности, что приводит к снижению триглицеридов в крови [7,8]. Оротовая кислота оказывает влияние на метаболизм жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов, процессы

бета-окисления, синтеза нуклеотидов и углеводный обмен [9].

Цель публикации – систематический и исчерпывающий анализ эффектов оротата и связанных с ним метаболитов, эффектов магния и обсуждение механизмов молекулярного действия оротата магния в сопоставлении с опытом практического применения.

Молекулярные механизмы действия оротата

Повышение концентрации оротата в результате приема солей оротовой кислоты значительно увеличивает концентрацию уридинмонофосфата (УМФ), уридиндифосфата (УДФ) и уридинтрифосфата (УТФ). Эти три уридинфосфата, наиболее вероятно, и являются сигнальными молекулами, опосредующими положительное воздействие оротата на сердечно-сосудистую систему. Они обладают кардиопротективным действием, особенно в течение раннего периода острой ишемии [10, 11]. Действие УТФ характеризуется уменьшением перегрузки кальцием митохондрий на клеточном уровне [12], вазодилатационным и седативным эффектами на системном уровне [13]. Экспериментальные исследования подтверждают, что пероральный прием оротовой кислоты увеличивает концентрацию уридинфосфатов плазмы и приводит к уменьшению глобальной ишемии при инфаркте [14]. Вероятно, увеличение уровней уридинфосфатов является основным (если не единственным) следствием перорального приема оротата.

Уридинфосфаты не единственные нуклеотиды, обладающие кардиопротективным действием. Аденозин и аденозинфосфаты также способствуют восстановлению тканей сердца после инфаркта миокарда. Данный механизм опосредуется аденозин А1 рецепторами [15]. Вполне возможно, что специфические рецепторы также опосредуют действие уридинфосфатов. Первоначальное предположение, что кардиопротективный эффект уридинфосфатов связан с митохондриальными АТФ-зависимыми каналами [11], впоследствии не оправдалось. Кардиопротективный эффект уридинфосфатов сохранялся и при использовании специфического ингибитора этой разновидности митохондриальных каналов [16].

Наиболее вероятно, что физиологическое действие уридинфосфатов осуществляется через пуринергические рецепторы. Пуринергические рецепторы – недавно открытый класс G-белок-зависимых рецепторов, которые вовлечены в вазореактивные реакции, апоптоз и секрецию цитокинов. Подобно адренергическим и аденозиновым рецепторам, пуринергические рецепторы активируют G-белки, а через них – внутриклеточные аденилат-циклазы (рис. 2). Существует четыре класса этих рецепторов. Класс P2Y содержит 12 пури-

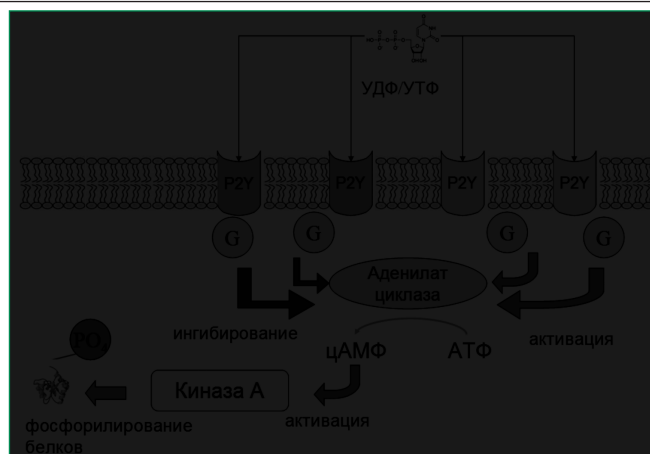


Рисунок 2. Внутриклеточная передача сигнала от пуринергических рецепторов
P2Y – пуринергические рецепторы, G – G-белок, PO4 – фосфат, присоединенный к белку, цАМФ – циклический аденозин монофосфат

нергических рецепторов P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y5, P2Y6, P2Y8, P2Y9, P2Y10, P2Y11, P2Y12, P2Y13 и P2Y14. Особенно важно отметить, что именно рецепторы класса P2Y связывают не только АТФ и АДФ, но также и УДФ и УТФ [17].

Из 12 пуринергических рецепторов класса P2Y, рецепторы P2RY2, P2RY4, P2RY6 и P2RY14 представляют особый интерес. Каждый из них может связывать УДФ с высоким сродством. Все четыре рецептора действуют через один и тот же G-белок Gq/11. В то время как практически не имеется экспериментальных исследований функций рецепторов P2RY4 и P2RY14, имеющиеся данные однозначно указывают на рецепторы P2RY2 и P2RY6 как опосредующие кардиопротективные эффекты уридинфосфатов. Кардиопротективные эффекты УТФ соответствуют вовлечению именно P2Y рецепторов [18], и генетические полиморфизмы гена P2RY2 были ассоциированы с изменениями артериального давления [19]. P2Y6 рецепторы воздействуют на внутриклеточные пути, предотвращая апоптоз, вызванный фактором некроза опухолей [20]. Также возможно, что вазодилатационный эффект УТФ опосредуется именно P2RY6 или P2RY6-подобными рецепторами [21].

Молекулярные механизмы кардиопротективного действия магния

Магний обладает значительным кардиопротективным эффектом как сам по себе [22], так и через усиление протективного эффекта нуклеозидов (в частности, аденозина) [23]. Использование магния на моделях инфаркта в эксперименте позволяет уменьшить размер инфаркта и увеличить выживаемость клеток в ишемической области [24]. Кардиопротективный эффект связан с уменьшением уровня кальция в области инфаркта [25], ингибированием роста Р-селектина [26], а также

уменьшением вазоконстрикции [27]. Магний также необходим для нормального протекания энергетического метаболизма, внутриклеточной передачи сигнала и поддержания структуры соединительной ткани. Дефицит магния отрицательно сказывается на всех этих процессах.

Взаимодействие магния с АТФ наиболее важно для энергетического метаболизма. В дополнение к взаимодействию магния с АТФ Mg-зависимые белки участвуют в синтезе важных коферментов, в метаболизме углеводов (в частности, в гликолизе). В митохондриях Mg-зависимые белки участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот [28]. В частности, гликолитические ферменты енолаза (ENO1, ENO2), фосfogлюкомутаза (PGM1, PGM2, PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) требуют магний в качестве кофактора. Енолаза также участвует в ряде других процессов, таких как контроль роста клеток, гипоксия и аллергический иммунный ответ. Фосfogлюкомутаза-1 является биосинтетическим белком, который участвует как в гликолизе, так и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктоза-6-фосфат в 1,6-фруктоза-дифосфат и играет важную роль в гликолитической деградации углеводов.

Вазодилатационный эффект магния можно объяснить с точки зрения деполяризации мембран. Ионы магния деполяризуют мембраны клеток гладкомышечной ткани и могут приводить к значительному (60%) ослаблению агонист-стимулированной вазоконстрикции стеновых артерий. Вместе с тем, прямая деполяризация мембраны – далеко не единственный путь, посредством которого ионы магния могут влиять на гладкомышечные клетки. Вазоконстрикция/вазодилатация осуществляется посредством действия нейротрансмиттеров на рецепторы мышечных клеток, передачи сигнала внутри клеток и изменение мембранного потенциала с помощью ионных каналов. Ряд Mg-зависимых плацентарных белков участвует в этих процессах. Катехол О-метилтрансфераза (КОМТ) инактивирует катехоламины. Дефицит магния приводит к уменьшению активности КОМТ и, следовательно, к повышенной констрикции гладкой мускулатуры сосудов.

Внутриклеточный сигнал от рецепторов катехоламинов (а также от пуринергических рецепторов, которые активируются УДФ и УТФ) передается внутрь клетки через вторичную сигнальную молекулу – циклический аденозин монофосфат (цАМФ, см. рис. 2). Амплитуда сигнала ограничена активностью магний-зависимых аденилатциклаз (ADCY1, ADCY2 и т.д., около 10 генов). Недостаточная активность аденилатциклаз, вызванная внутриклеточным дефицитом магния, приведет к замедлению передачи сигнала и, следовательно, к понижению чувствительности клеток к внешним стимулам (в частности, к эффектам, вызванным уридинфосфатами, связанными с пуринергическими рецепторами).

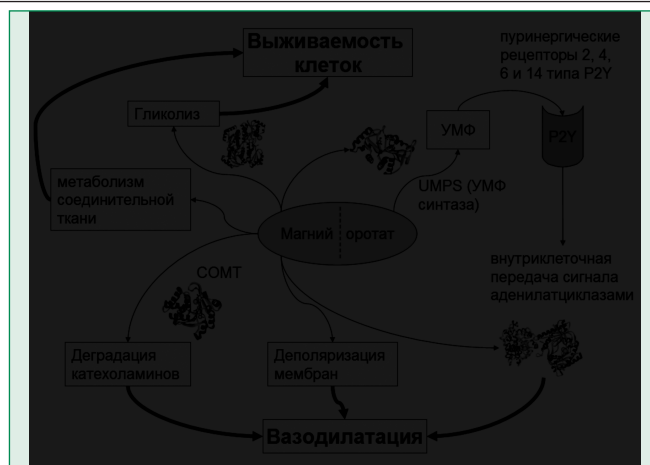


Рисунок 3. Молекулярные механизмы действия оротата магния

Указанные на диаграмме названия соответствующих генов и белков расшифрованы в тексте статьи

В магний-зависимое регулирование состояния соединительной ткани вовлечены, по меньшей мере, 20 белков [29]. 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 Mg^{2+} белковый синтез соединительной ткани замедляется. При этом активность матричных металлопротеиназ увеличивается, и внеклеточная матрица активно деградирует, так как структурная поддержка ткани (в частности, коллагеновые волокна) разрушается быстрее, чем синтезируется.

Таким образом, ионы магния и оротата оказывают терапевтическое воздействие через различные молекулярные механизмы (рис. 3), включая повышение синтеза УМФ, улучшение внутриклеточной передачи сигнала от пуринергических рецепторов и вазодилатацию, которая повышает выживаемость клеток при ишемии.

Кроме того, эксперименты показывают, что оротовая кислота и оротат магния способствуют улучшению липидного профиля (соотношение LDL/HDL) плазмы крови [30]. Действие оротовой кислоты на липиды опосредовано, вероятнее всего, также пуринергическими рецепторами, которые действуют на транскрипцию многих генов с помощью фосфорилирования транскрипционного регулятора CREB. Накопление липидов в печени, вероятно, связано с повышением экспрессии арилацетамид деацетилазы [31] и фосфатидат фосфогидролазы, в то время как вызванное оротовой кислотой снижение сывороточных липидов является, по всей вероятности, результатом увеличения уровней и активности фосфолипазы C [32]. Степень влияния оротовой кислоты на липиды печени зависит от вида пищевого белка: более высокое возрастание уровня липидов наблюдалось при диете, обогащенной казеином [33].

Клиническое использование оротата магния

Исследование 79 больных с тяжелой сердечной недостаточностью, получавших лечение оротатом магния, показало, что однолетняя выживаемость составила 76% по сравнению с 52% в группе плацебо [34]. Использование оротата магния увеличивает продолжительность физических нагрузок у больных ИБС [35]. Оротат магния у пожилых пациентов с ИБС улучшал параметры качества жизни и психоэмоционального статуса [36]. Позитивное влияние оротата магния в этих случаях может быть связано с вазодилатацией и повышением энергетического метаболизма кардиомиоцитов.

В случае идиопатического пролапса митрального клапана (который часто рассматривается как разновидность дисплазии соединительной ткани) положительный эффект обеспечивается не только через вазодилатацию и улучшение энергетического метаболизма, но также за счет структурных изменений соединительной ткани. Систематическое использование оротата магния оказалось эффективным при лечении детей с синдромом дисплазии сердечной соединительной ткани (в частности, пролапсом митрального клапана и аномальными chordae tendinae) [37]. Исследование 144 пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана по-

казало, что использование оротата магния приводило к снижению максимального систолического и диастолического, а также среднего диастолического артериального давления, снижению числа эпизодов тахикардии [38]. Шесть месяцев терапии полностью или частично сокращают симптомы пролапса более чем у половины пациентов [39].

Заключение

Наиболее вероятным механизмом действия оротовой кислоты/оротата является увеличение синтеза уридинмонофосфата и других уридинфосфатов. Уридинфосфаты – сигнальные молекулы, взаимодействующие с пуринергическими рецепторами. Активация этих рецепторов приводит к вазодилатации и к позитивным изменениям липидного профиля. Магний положительно воздействует на энергетический метаболизм, структуру соединительной ткани и сосудистый тонус, способствуя уменьшению катехоламинов в плазме. Таким образом, с физиологической точки зрения, совместное применение магния и оротата является синергичным. Применение оротата магния в комплексной терапии имеет положительный эффект на выживаемость и качество жизни пациентов с ИБС.

Литература

- Salerno C., Grifo C. Diagnostic value of urinary orotic acid levels: applicable separation methods. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;781(1-2):57-71.
- Motył T., Krzeminski J., Podgurniak M. et al. Variability of orotic acid concentration in cow's milk. *Endocr Regul* 1991;25(1-2):79-82.
- Classen H.G. Magnesium orotate – experimental and clinical evidence. *Rom J Intern Med* 2004;42(3):491-501.
- Степура О.Б., Томаева Е.Е., Зверева Т.В. Оротовая кислота как метаболический агент. *Вестн Росс акад мед наук* 2002;(2):39-41.
- 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;48(1):40-46.
- 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;62(3):508-13.
- Windmueller H.G. An orotic acid-induced, adenine-reversed inhibition of hepatic lipoprotein secretion in the rat. *J Biol Chem* 1964;239:530-7.
- 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;41(3):605-8.
- 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;17(2):140-9.
- Бульон В.В., Крылова И.Б., Родионова О.М. и др. Сравнительное исследование кардиопротективных эффектов уридин моно- и трифосфатов. *Биол экск биол мед* 2007;144(3):322-5.
- 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;41(7):697-703.
- 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;72(8):949-55.
- 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;24(6):729-31.
- Rosenfeldt F.L., Richards S.M., Lin Z. et al. Mechanism of cardioprotective effect of orotic acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12 Suppl 2:159-70.
- Lasley R.D., Mentzer R.M. Jr. Adenosine improves recovery of postischemic myocardial function via an adenosine A1 receptor mechanism. *Am J Physiol* 1992;263(5 Pt 2):H1460-H1465.
- Yitzhaki S., Shneyevays V., Jacobson K.A., Shainberg A. Involvement of uracil nucleotides in protection of cardiomyocytes from hypoxic stress. *Biochem Pharmacol* 2005;69(8):1215-23.
- Abbraccio 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;58(3):281-341.
- Wee S., Peart J.N., Headrick J.P. P2 purinergic-mediated cardioprotection in ischemic-reperfused mouse heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(3):861-7.
- Kokubo Y., Tomioke H., Tanaka C. et al. Association of sixty-one non-synonymous polymorphisms in forty-one hypertension candidate genes with blood pressure variation and hypertension. *Hypertens Res* 2006;29(8):611-9.

- 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;65(6):923-31.
- 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;147(5):569-74.
- Matsusaka T., Hasebe N., Jin Y.T. et al. Magnesium reduces myocardial infarct size via enhancement of adenosine mechanism in rabbits. *Cardiovasc Res* 2002;54(3):568-75.
- Ebrahimi S., Faghihi M., Keshavarz M. et al. Anti-infarct effect of magnesium is not mediated by adenosine A1 receptors in rat globally ischemic isolated hearts. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31(12):868-72.
- Faghihi M., Sukhodub A., Jovanovic S., Jovanovic A. Mg2+ protects adult beating cardiomyocytes against ischemia. *Int J Mol Med* 2008;21(1):69-73.
- McCully J.D., Levitsky S. Mechanisms of in vitro cardioprotective action of magnesium on the aging myocardium. *Magnesium Res* 1997;10(2):157-68.
- Ying S.Q., Fang L., Xiang M.X. et al. Protective effects of magnesium against ischemia-reperfusion injury through inhibition of P-selectin in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007;34(12):1234-9.
- Chakraborti S., Chakraborti T., Mandal M. et al. Protective role of magnesium in cardiovascular diseases: a review. *Mol Cell Biochem* 2002;238(1-2):163-79.
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Сухих И.Т., Сотникова Н.Ю. Магний-зависимые плацентарные белки и их роль в физиологии плаценты. *Акушерство и гинекология* 2008;(12):3-9.
- Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *РМЖ* 2008;16(4):230-9.
- Jellinek H., Takacs E. Course of the progression of experimentally induced arteriosclerotic vessel wall changes after treatment with magnesium orotate [in German]. *Arzneimittelforschung* 2000;50(12):1071-7.
- Trickett J.L., 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;276(43):39522-32.
- 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;73(11-12):157-63.
- Aoyama Y., Wada M. Effects of dietary protein type on the response of lipid metabolism to orotic acid in rats. *BioSci Biotechnol Biochem* 1999;63(11):2005-2008.
- Stepura O.B., Martynow A.I. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Int J Cardiol* 2008 Feb 15. [Epub ahead of print].
- Geiss K.R., Stergiou N., Jester et al. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12 Suppl 2:153-6.
- Ехов А.В., Пименов Л.Т. Влияние сопроводительной магниотерапии на качество жизни и эмоциональный статус пожилых больных со стабильной стенокардией. *Усп геронтол* 2002;10:95-8.
- Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куприянова О.О., Домницкий М.В. Клиническое использование оротата магния у подростков с дисплазией соединительной ткани сердца. *Кардиология* 2005;45(3):76-81.
- Акатова Е.В., Суханова Е.Д., Мельник О.О., Мартынов А.И. Динамика функционального состояния кардиоваскулярной системы у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне приема магнерота и альпрозола. *Клин мед* 2008;86(3):55-58.
- Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. *Тер арх* 2000;72(9):67-70.