



Таутомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0007

© Н. Н. Чучкова¹, М. В. Сметанина¹, Н. В. Кормилина¹, К. А. Пазиненко¹, О. М. Канунникова²

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

² ФГБУН УдмФИЦ УрО РАН «Научный центр металлургической физики и материаловедения», г. Ижевск

Для цитирования: Чучкова Наталья Николаевна, Сметанина Марина Викторовна, Кормилина Наталья Владимировна, Пазиненко Ксения Андреевна, Канунникова Ольга Михайловна Канунникова. Таутомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 29–36. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0007

Абстракт

Цель исследования. Сравнительная оценка терапевтического эффекта таутомеров магния оротата – оксо- и гидроксид-форм – в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных.

Материал и методы. У животных формировали лекарственно обусловленный дефицит магния (введение фуросемида 30 мг/кг 14 дней), затем они получали оксо-форму (Magnetot[®], Верваг Фарма ГмбХ и Ко, Германия) и гидроксид-форму магния оротата (МО), полученную методом механоактивации. В крови анализировали уровни магния, кальция и натрия, рассчитывали скорость компенсации магния, оценивали липидный статус (триглицериды, общий холестерин, липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности), вычисляли индекс атерогенности.

Результаты. При введении гидроксид-формы МО в отличие от оксо-формы, скорость компенсации магниевого дефицита выше (на 14 день составляет 29,2% при оксо- и 77,8% – при гидроксид-форме МО), восстанавливается соотношение Ca/Mg. Положительная динамика показателей липидного обмена в сравнении с магнийдефицитными животными отмечается на 14 день введения препаратов магния оротата в обеих группах экспериментальных животных, однако у крыс с введением оксо-формы уровни общего холестерина (на 13,68%, $p < 0,05$) и холестерина ЛПНП (в 1,28 раза, $p < 0,05$) остаются выше исходных показателей, тогда как в группе с введением гидроксид-формы МО результаты сопоставимы с данными интактного контроля. Различия в уровнях ХС ЛПНП между экспериментальными группами на этом сроке введения препаратов составляют 25,66%. Коэффициент атерогенности, рассчитываемый на основе полученных данных, возвращается к исходным показателям в группе, получавшей механомодифицированный магния оротат (гидроксид-форма) и остается повышенным (на 26,14%) у животных, получавших исходную оксо-форму препарата.

Выводы. Гидроксид-форма магния оротата, полученная методом механоактивации исходного препарата «Магнерот» проявляет более выраженную биологическую (терапевтическую) активность, что проявляется в опережающем восстановлении уровней магния в крови, скорости компенсации дефицита магния, восстановлении соотношения Mg/Ca, нормализации уровня триглицеридов и холестерина ЛПНП, выравнивании коэффициента атерогенности.

Ключевые слова: дефицит магния, липидный статус, таутомерные формы магния оротата.

Tautomeric forms of magnesium orotate in correction of magnesium deficiency and lipid status in magnesium-deficient animals

N. N. Chuchkova¹, M. V. Smetanina¹, N. V. Kormilina¹, K. A. Pazinenko¹, O. M. Kanunnikova²

¹ Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia

² Udmurt Federal center, Ural branch Russian Academy of Sciences "Scientific center of metallurgy physics and materials science", Izhevsk, Russia

Abstract

Aim of research is the comparative evaluation of therapeutic effect oxo – and hydroxyl-forms of magnesium orotate in correcting magnesium deficiency and lipid status in magnesium-deficient animals.

Material and methods. A drug-induced magnesium deficiency was formed in animals (furosemide 30 mg/kg was injected for 14 days), then the rats received an oxo-form (Magnerot®, Verwag Pharma GmbH and Co, Germany) and a hydroxyl-form of magnesium orotate (MO) obtained by mechanical activation. Levels of magnesium, calcium and sodium in blood were analyzed, the rate of magnesium compensation was calculated, the lipid status (triglycerides, total cholesterol, low, very low and high density lipoproteids) was evaluated, and the atherogenicity index was calculated.

Results. When administrating the hydroxy-form of MO, in contrast to the oxo-form, the rate of compensation for magnesium deficiency is higher (on day 14, it is 29.2% for the oxo-form and 77.8% for the hydroxy-form of MO), and the Ca/Mg ratio is restored. The positive dynamics of lipid metabolism in comparison with magnificient animals is observed on the 14th day of drug administration of magnesium orotate in both groups of experimental animals, however, rats with the injection of oxo-forms have levels of total cholesterol (by 13.68%, $p < 0.05$) and cholesterol LDL (1.28 times, $p < 0.05$) remain above baseline, while in the group with the administration of the hydroxy-form MO results comparable to those of intact control. Differences of level of cholesterol LDL between experimental groups at this time of administration of drugs are 25.66%. The index atherogenicity was calculated on the basis of the obtained data returns to the initial parameters in the group receiving mechanomodified magnesium orotate (hydroxy-form) and remains elevated (by 26.14%) in animals receiving the original oxo-form of the drug.

Conclusions. The hydroxy-form of magnesium orotate obtained by mechanoactivation of the original drug "Magnerot" shows a more pronounced biological (therapeutic) activity, which is manifested in the rapid recovery of magnesium levels in the blood, the rate of compensation of magnesium deficiency, the recovery of the Mg/Ca ratio, normalization of triglycerides, cholesterol LDL and atherogenicity index.

Keywords: magnesium deficiency, lipid status, tautomeric forms of magnesium orotate.

Введение

Взаимосвязь пониженного уровня магния в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается доказанной [1–4]. Данные ряда исследований свидетельствуют о прямом участии магния в патогенезе ССЗ в целом и в атерогенезе в частности. В научной литературе, в том числе последних лет, демонстрируется взаимосвязь между липидами сыворотки крови и магниевым дисбалансом [5–7]. Использование магниевых солей показано не только для коррекции магниевых дефицита, но и вызываемых изменений липидного статуса. К примеру, употребление мышами со сниженным уровнем аполипопротеида воды, обогащенной ионами магния, одновременно с высокохолестериновой диетой приводило к ингибированию атерогенеза [8]. Действующими веществами большинства используемых при гипомagneзии препаратов являются магниевые соли

органических кислот. Магнерот – препарат, широко применяемый для коррекции гипомagneзии. Оротат магния находится в таблетках в оксо-форме, однако имеет таутомеры различающихся между собой природой функциональных азот- и кислородсодержащих групп (гидрокси-форма). Известно, что именно различия в структурном составе молекулы определяют участие в биологических и биохимических процессах. Получение гидрокси-формы в устойчивом состоянии возможно методом механоактивации [9–10].

Цель исследования – сравнительная оценка терапевтического эффекта таутомеров оротата магния в коррекции магниевых дефицита и липидного статуса у магнидефицитных животных.

Материалы и методы

Работа выполнена на 50 беспородных белых крысах *Rattus norvegicus* Berk обоего пола в возрасте



2-3 месяца, массой тела 180–200 граммов. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (аппликационный номер). Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, стандартном режиме питания, свободном доступе к воде и двигательной активности. Для устранения влияния сезонной циркадной зависимости эксперименты проводились в осенне-зимний период во второй половине дня. Для формирования магнийдефицитного состояния (МДС) была использована модель фуросемидной нагрузки [11]. Для этого животным внутривенно вводился 1% раствор фуросемида в дозе 30 мг/кг в течение 2 недель. На 14-й день введение фуросемида отменяли и животные разделялись на 2 группы: первая – экспериментальная группа №1 – получала внутривенно через зонд исходную оксо-форму магния оротата (Magnerot®, Верваг Фарма ГмбХ и Ко, Германия); вторая – экспериментальная группа №2 – гидроксид-форму магния оротата, полученную методом механоактивации. Механоактивация осуществлялась в шаровой планетарной мельнице АГО-2С в отделе структурно-фазовых превращений научного центра металлургической физики и материаловедения (Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО РАН, Ижевск). При скорости вращения барабанов 600 об/мин энергонапряженность составила 2 кДж/г. Температура стенок барабанов в процессе механоактивации не превышала 60 °С за счет принудительного водяного охлаждения. Механоактивация не вносит посторонних примесей в обрабатываемое вещество, которые могут появиться при истирании шаров и стенок сосудов для измельчения [12].

Доза препарата (исходного и механоактивированного) составляла 50 мг/кг элементарного магния, что соответствует терапевтической дозе магния оротата, применяемой для лечения и профилактики ССЗ. Длительность курса введения препаратов магния составила 2 недели. Кровь исследовалась на момент окончания введения фуросемида, а также на 6-й, 10-й и 14-й дни введения препаратов для регистрации уровней магния и кальция в крови, на 6-й и 14-й дни для исследования липидного состава (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды). Скорость компенсации уровня магния в крови магнийдефицитных животных до и после введения препаратов рассчитывалась по формуле, предложенной Спасовым А.А. и др. [11]: Скорость компенсации = $(K_{\text{преп.}} - K_{\text{мдс}} / K_{\text{инт.}} - K_{\text{мдс}}) \times 100\%$, где $K_{\text{преп.}}$ – концентрация магния в крови при введении исследуемого препарата, $K_{\text{мдс}}$ – концентрация магния в крови при магнийдефицитном состоянии, $K_{\text{инт.}}$ – концентрация магния в крови у интактных животных. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле $KA = (ОХС - ХС \text{ ЛПВП}) : ХС \text{ ЛПВП}$. Анализы крови выполнены на оборудовании

и тест-системами фирмы ARKREY (Япония).

Все процедуры проводились в строго контролируемых условиях, материал от опытных и контрольных животных каждой серии обрабатывался одновременно.

Статистическая обработка материала велась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку средней (m). Использовали 95% уровень статистической значимости различий результатов исследования. Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике.

Результаты

На фоне введения диуретика у крыс формируется магнийдефицитное состояние (МДС), при котором количество магния в сыворотке крови снижается в 1,94 раза ($p < 0,05$). Одновременно несколько снижается концентрация кальция – на 15,96% (табл. 1). Соотношение кальция/магний повышается до 3,1 (в 1,63 раза). Содержание натрия достоверно не меняется (см. табл. 1).

При введении животным с МДС механомодифицированного (гидроксид-форма) магния оротата в течение 6 дней количество магния в крови в сравнении с МДС увеличивается в 1,24 раза (что составляет 64% от нормы), тогда как за этот же период при введении исходного, необработанного препарата (оксо-форма) количество исследуемого элемента не изменяется и остается ниже контрольных показателей в 2,1 раза ($p < 0,05$). На 10 день изменений не отмечается. На 14 день введения гидроксид-формы МО количество магния в крови животных, получавших модифицированную форму магния оротата, составляет 89% от исходного, тогда при введении исходной (оксо-формы) формы – 65,7%. Расчет скорости компенсации уровня магния в крови показал, что на 6 день введения гидроксид-формы МО этот показатель составляет 25,71%, 10-й – 29,25%, 14 – 77,59%. Введение оксо-формы также сопровождается компенсацией МДС, но аналогичный эффект достигается только через 2 недели введения МО, компенсация к этому моменту составляет 29,25% (рис. 1).

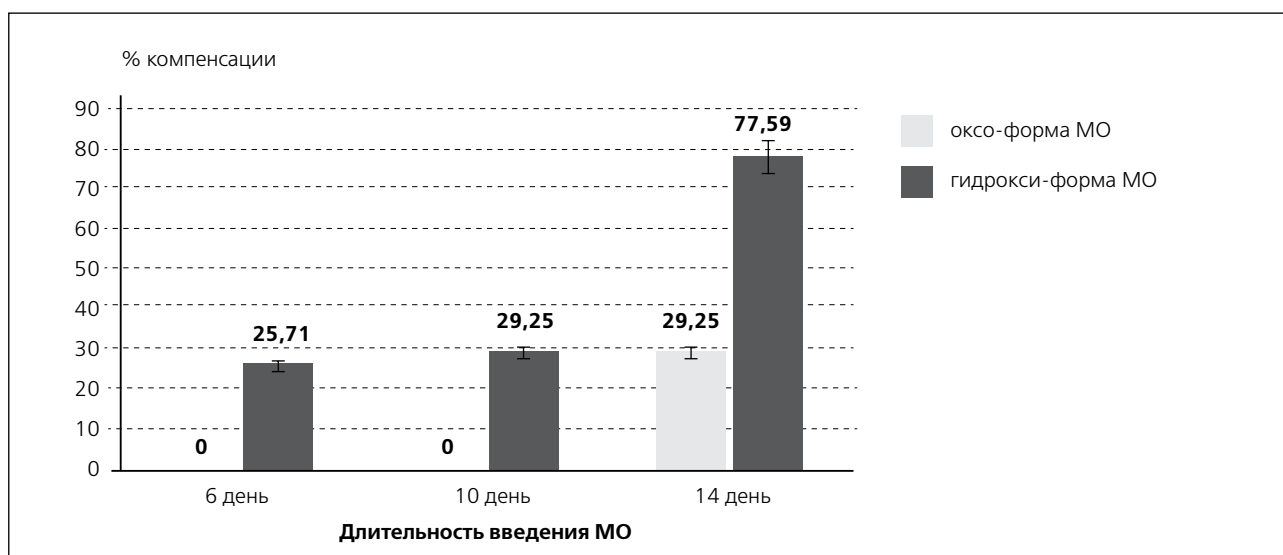
На фоне введения препаратов магния повышается содержание кальция в сыворотке крови экспериментальных животных, на 24–27% превышая нормальные значения. Соотношение количества элементов Ca/Mg резко нарушено при МДС и не восстанавливается на 14 день. Относительная нормализация соотношения отмечается только при приеме механомодифицированного препарата магния (см. табл. 1).

Данные по липидному спектру крови представлены в таблице 2. В крови экспериментальных животных с МДС достоверно повышаются триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (см. табл. 2).

Таблица 1. Количество Mg, Ca, Na в сыворотке крови животных при магнидефицитном состоянии и введении таутомеров магния оротата (ммоль/л, $M \pm m$) А

	Контроль	МДС	Введение магния оротата					
			6 дней		10 дней		14 дней	
			Гидроксиформа МО	Оксоформа МО	Гидроксиформа МО	Оксоформа МО	Гидроксиформа МО	Оксоформа МО
Mg	1,75 ± 0,08	0,90 ± 0,18*	1,12 ± 0,102**	0,86 ± 0,05**	1,15 ± 0,16*	0,845 ± 0,09*#	1,56 ± 0,18*	1,15 ± 0,25*#
Ca	3,32 ± 0,89	2,79 ± 0,76*	3,47 ± 1,21*	3,41 ± 0,95*	3,25 ± 0,5	3,4 ± 0,9	3,51 ± 0,89	3,68 ± 0,76
Ca/Mg	1,90 ± 0,09	3,10 ± 0,12*	3,09 ± 0,14*	3,88 ± 0,21*	2,78 ± 0,21*	4,02 ± 0,24*	2,23 ± 0,16*	3,20 ± 0,18*
Na	143,95 ± 0,21	142,802 ± 0,8	141,03 ± 0,40	142,71 ± 0,18	140,35 ± 0,57	145,21 ± 0,21#	144,12 ± 0,51	144,22 ± 0,71

Примечания: * различия достоверны в сравнении с интактным контролем; ** различия достоверны в сравнении с группой МДС; # различия достоверны между экспериментальными группами с введением различных таутомеров магния оротата ($p < 0,05$). МДС – магнидефицитное состояние, МО – магния оротат.

Рис. 1. Скорость компенсации дефицита магния в крови при введении оксо-и гидроксиформ магния оротата

Примечание: МО – магния оротат

Наиболее устойчивыми показателями в экспериментальной группе с МДС оказываются уровни ЛПВП. Уровень триглицеридов повышается на 10,92%, общий холестерин – на 25,18%. Наиболее значимо изменяется холестерин липопротеидов низкой плотности, который повышен в 1,57 раза. В связи с чем коэффициент атерогенности увеличивается в 1,61 раза (см. табл. 2).

Через неделю после введения препаратов анализируемые показатели не возвращаются к данным интактного контроля, оставаясь повышенными. Различия между группами, которым вводились таутомеры магния оротата, касаются уровня триглицеридов и общего холестерина: при введении

механомодифицированной формы МО отмечается положительная динамика. Коэффициент атерогенности в этой группе на 10,94% ниже, чем у крыс с введением исходной формы МО.

Более значимые различия появляются через 2 недели введения препаратов МО. Положительная динамика показателей в сравнении с животными с МДС отмечается в обеих группах экспериментальных животных, которым вводились препараты магния. Уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП остаются повышенными у крыс с введением оксо-формы, тогда как не отличаются от данных интактного контроля в группе с введением гидроксиформы МО. Так, уровень ЛПНП при введении

Таблица 2. Липидограммы крыс при магниидефицитном состоянии и введении исходной (оксо) и механомодифицированной (гидрокси) форм магния оротата (ммоль/л, $M \pm m$)

Группа животных	Триглицериды	Общий холестерин	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	Коэффициент атерогенности
Интактные	$1,19 \pm 0,65$	$1,39 \pm 0,37$	$0,74 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,12$
МДС	$1,32 \pm 0,03^*$	$1,74 \pm 0,15^*$	$0,72 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,09^*$	$0,6 \pm 0,09^*$	$1,42 \pm 0,04^*$
Введение магния оротата 6 дней						
Оксо-форма МО	$1,302 \pm 0,4^4$	$1,72 \pm 0,12^*$	$0,71 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,04^*$	$0,59 \pm 0,08^*$	$1,42 \pm 0,08^{**}$
Гидрокси-форма МО	$1,21 \pm 0,12$	$1,64 \pm 0,13^{* \times}$	$0,72 \pm 0,05$	$0,702 \pm 0,02^{* \times}$	$0,55 \pm 0,03^{\times}$	$1,28 \pm 0,05^{* \times \#}$
Введение магния оротата 14 дней						
Оксо-форма МО	$1,18 \pm 0,12^{\times}$	$1,58 \pm 0,03^{* \times}$	$0,75 \pm 0,05$	$0,601 \pm 0,02^{* \times}$	$0,54 \pm 0,01^{* \times}$	$1,11 \pm 0,12^*$
Гидрокси-форма МО	$1,15 \pm 0,02^{\times}$	$1,44 \pm 0,101^{* \times \#}$	$0,77 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,04^{* \times \#}$	$0,52 \pm 0,02^{* \times \#}$	$0,87 \pm 0,06^{\#}$

Примечания: * различия достоверны в сравнении с интактным контролем; $^{\times}$ различия достоверны в сравнении с группой МДС; $^{\#}$ различия достоверны между экспериментальными группами с введением различных таутомеров магния оротата ($p < 0,05$); МДС – магниидефицитное состояние; МО – магния оротат; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

оксо-формы на 14 день в 1,28 раза выше, чем в интактном контроле. Различия в уровнях ХС ЛПНП между экспериментальными группами на этом сроке введения препаратов составляют 25,66%. Коэффициент атерогенности, рассчитываемый на основе полученных данных, возвращается к исходным показателям в группе, получавшей механомодифицированный магния оротат, и остается несколько повышенным (на 26,14%) у животных, получавших исходную форму магния оротата.

Обсуждение

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что гипомагниемия и гиперхолестеринемия – взаимосвязанные процессы. Так, дефицит магния приводит к формированию в организме неспецифического хронического воспаления, развитию оксидативного стресса, повышению активности перекисного окисления липидов, к повышению уровня липидов в крови [1–2, 13–14], нарушению элементного статуса [15–16]. Высокий уровень холестерина усугубляет канальцевую дисфункцию, развивающуюся в результате дефицита магния [17–18], что повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии. Действующими веществами большинства используемых при гипомагниемии препаратов являются магниевые соли органических кислот. Выбранный нами препарат магния оротата является известным лекарственным средством. Доказано, что именно оротат-анион проявляет уни-

кальные свойства при лечении ряда заболеваний [2, 19], обеспечивая препаратам на основе солей оротовой кислоты преимущества по сравнению с действием солей другой природы. Изменение активности лекарственного средства на основе механоактивации достигается обработкой в высокоэнергетических устройствах при режимах, не приводящих к деструкции веществ, при которой происходит изменение кристаллической или изомерной структуры (например, формирование нового оптического изомера) [20–22]. Ранее было показано [23], что механомодифицированный магния оротат в гидрокси-форме проявляет большую активность *in vitro* (на эритроцитах и клетках щечного эпителия). Повышенная активность гидрокси-формы может быть обусловлена рядом свойств, которые приобретает вещество после его обработки и перехода в новую структурную форму. Так, в связи с уменьшением размера частиц при механоактивации (механомодифицированный препарат представлен частицами порядка 60 нм, тогда как исходный препарат – крупными конгломератами, измеряемыми в мкм) [12] увеличивается скорость растворения его в водных растворах, а следовательно, объем поступающего вещества через мембрану эпителия кишечной стенки. Известно, что в кишечнике всасывается не более 40% от поступившего перорально в организм магния, и повышение объема поступившего препарата сможет повысить характеристики терапевтического действия препарата. Методом рентгеновской

фотоэлектронной спектроскопии оротата магния в исходном состоянии и после механоактивации установлено наличие в молекуле гидроксид-формы магния оротата 4 активных функциональных группировок [12], что обеспечивает большее число мест связывания на клеточной мембране, а это в свою очередь обеспечивает активное взаимодействие с плазмолеммой и поступление молекул МО в клетки-мишени. Кроме того, в молекуле магния оротата не только магний оказывает свое биологическое действие, но и оротат-анион. Оротовая кислота, являясь промежуточным звеном в биосинтезе пиримидина, обеспечивает широкий спектр полезных эффектов, включая кардиопротекцию, адаптацию к физическим нагрузкам [24].

Заключение

Гидроксид-форма магния оротата имеет более выраженную биологическую (терапевтическую)

активность, что проявляется в опережающем восстановлении показателей уровня магния в крови, скорости его компенсации, восстановлении соотношения Mg/Ca, нормализации показателей липидного профиля (ХС ЛПНП), выравнивании коэффициента атерогенности. Засвидетельствованные изменения гидроксид-формы МО могут быть использованы для рассмотрения ее в качестве перспективного применения в комплексной терапии гипомagneзиемии и дислипидемии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

Список литературы

1. Al Alawi AM, Majoni SW, Falbamm H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 9041694. Published 2018, Apr 16. doi:10.1155/2018/9041694.
2. Gromova OA, Torshin IYu. Magnesium and "diseases of civilization". GEOTAR-media publishing house, 2018: 800. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018: 800.)
3. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25 (3): 251-260.
4. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev*. 2014; 22 (4): 182-192.
5. Devaux S, Adrian M, Laurant P, Berthelot A, Quignard-Boulangué A. Dietary magnesium intake alters age-related changes in rat adipose tissue cellularity. *Magn Res*. 2016; 29 (4): 175-183.
6. Gupta M, Solanki MH, Chatterjee PK, Xue X, Roman A, Desai N, Rochelson B, Metz CN. Maternal Magnesium Deficiency in Mice Leads to Maternal Metabolic Dysfunction and Altered Lipid Metabolism with Fetal Growth Restriction. *Mol Med*. 2014; 20 (1): 332-340.
7. Yu L, Zhang J, Wang L, Li S, Zhang Q, Xiao P, Wang K, Zhuang M, Jiang Y. Association between serum magnesium and blood lipids: influence of type 2 diabetes and central obesity. *Br J Nutr*. 2018; 120 (3): 250-258.
8. Ravn B, Korsholm TL, Falk E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 858-862.
9. Avakumov EG, Boldyrev VV. Fundamentals of mechanical activation, mechanosynthesis and mechanochemical technologies. Novosibirsk: publishing house of SB RAS, 2009: 343. Russian (Авакумов ЕГ, Болдырев ВВ. Фундаментальные основы механической активации, механосинтеза и механохимических технологий. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009: 343.)
10. de Cássia Zaghi Compri J, Andres Felli VM, Lourenzo FR, Takatsuka T, Fotaki N, Lybenberg R, Bou-Chacra NA, Barros de Araujo GL. Highly water-soluble orotic acid nanocrystals produced by high-energy milling. *J Pharm Sci*. 2019; 108 (5): 1848-1856. doi: 10.1016/j.xphs.2018.
11. Spasov AA, Iezbitsa IN, Kharitonova MV, Zbeltova AA. Violation of the exchange of magnesium and potassium and its pharmacological correction. *OSU Bulletin*. 2011; 5 (134): 131-135. Russian (Спасов АА, Иезица ИИ, Харитоновна МВ, Желтова АА. Нарушение обмена магния и калия и его фармакологическая коррекция. Вестник ОГУ. 2011; 5 (134): 131-135.)
12. Kanunnikova OM, Karban OV, Chubchkova NN, Mukhgalin VV, Gilmudtinov FZ, Komissarov VB. Preparation, physical, chemical, and biological properties of tautomeric nanoforms of MAGNEROT. *Nanotechnologies. Sci prod*. 2014; 4 (31): 80-88. Russian (Канунникова ОМ, Карбань ОВ, Чучкова НН, Мухгалин ВВ, Гильмутдинов ФЗ, Комиссаров ВВ. Получение, физико-химические и биологические свойства таутомерных наночастиц препарата «МАГНЕРОТ». Нанотехнологии. Наука и производство. 2014; 4 (31): 80-88.)
13. Shabi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2019; 27 (4): 649-661.
14. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018; 11; 19 (6): pii: E1724. doi: 10.3390/ijms19061724.

15. Chubchkova NN, Kanunnikova OM, Smetanina MV. Bioelement composition of organs of experimental animals under furosemide load. *Trace Elem Med.* 2019; 20 (4): 51–56. Russian (Чучкова НН, Канунникова ОМ, Сметанина МВ. Биозлементный состав органов экспериментальных животных при фуросемидной нагрузке. *Микроэлементы в медицине.* 2019; 20 (4): 51–56.)
16. Zbeltova AA, Kharitonova MV, Iezbitsa IN, Serebryansky EP, Evsyukov OY, Spasov AA, Skalny AV. Low magnesium diet alters distribution of macroelements and trace elements in tissues and organs of female rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 39: 36–42.
17. Dey R, Rajappa M, Parameswaran S, Revathy G. Hypomagnesemia and atherogenic dyslipidemia in chronic kidney disease: surrogate markers for increased cardiovascular risk. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19 (6): 1054–1061.
18. Favaro VF, Osbiro-Monreal FM, de Braganza AC, Andrade L, Seguro AC, Helou CM. High cholesterol feeding may induce tubular dysfunction resulting in hypomagnesemia. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (3): 137–146.
19. Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG. Metabolomic compendium for magnesium orotate. *Effect pharm.* 2015; 44: 14–26. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ. Метаболомный компендиум по магния оротату. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 44: 14–26.)
20. Kanunnikova OM, Mikhailova SS, Volkhin IA, Mukhgalin VV, Aksenova VV, Vasilyev YuG, Berestov DS, Ladyanov VI. Preparation, physical, chemical, and biological properties of crystal modifications of piracetam I and II. *Sci rev.* 2015; 5: 74–82. Russian (Канунникова ОМ, Михайлова СС, Вольхин ИА, Мухгалин ВВ, Аксенова ВВ, Васильев ЮГ, Берестов ДС, Ладьянов ВИ. Получение, физико-химические и биологические свойства кристаллических модификаций пирacetama I и II. *Научное обозрение.* 2015; 5: 74–82.)
21. Kanunnikova O, Karban O, Aksenova V, Perevoschikova N, Mukhgalin V, Pechina E, Solovyev A, Ladyanov V. Effect of mechanoactivation on the structure, physical, chemical and biological properties of Calcium lactate, Calcium gluconate and Calcium citrate. *MAYFEB J Chem Chem Engin.* 2017; 1: 10–23.
22. Konygin GN, Gilmutdinov FZ, Bystrov SG, Karban OV, Dorofeev GA, Elsukov EP, Shakov AA, Strelkov NS, Tyulkin EP, Pozdeev BB, Shishkin SB, Maximov PN, Filippov AN, Korepanova BB. Mechanoactivated drug calcium gluconate: x-ray diffraction, microscopic, and x-ray electron studies. *Chemistry for sustainable development.* 2005; 13 (2): 249–252. Russian (Коньгин ГН, Гильмутдинов ФЗ, Быстров СГ Карбань ОВ, Дорофеев ГА, Елсуков ЕП, Шаков АА, Стрелков НС, Тюлькин ЕП, Поздеев ВВ, Шишкин СБ, Максимов ПН, Филиппов АН, Корепанова ВВ. Механоактивированный лекарственный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования. *Химия в интересах устойчивого развития.* 2005; 13 (2): 249–252.)
23. Chubchkova NN, Kanunnikov MM, Smetanina MV, Komissarov VB, Solovyev AA. Comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate for magnesium deficiency. Part I. Effect of magnesium orotate tautomers on isolated cells of laboratory animals and humans. *Ural Med J.* 2018; 4 (159): 141–146. Russian (Чучкова НН, Канунников ММ, Сметанина МВ, Комиссаров ВВ, Соловьев АА. Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть I. Влияние таутомеров магния оротата на изолированные клетки лабораторных животных и человека. *Уральский медицинский журнал.* 2018; 4 (159): 141–146.)
24. Beiter T, Hudemann J, Burgstaller C, NieЯ AM, Munz B. Effects of extracellular orotic acid on acute contraction-induced adaptation patterns in C2C12 cells. *Mol Cell Biochem.* 2018; 448 (1-2): 251–263.