

**В. В. Безруков, Л. П. Купраш, Н. В. Сикало, В. В. Олар,  
Т. М. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура, Г. І. Парамонова,  
М. Ю. Шинкарьова\***

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова  
НАМН України", 04114 Київ*

*\*ТОВ Фармацевтична компанія "ФарКОС", 03162 Київ*

## **ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ МЕМБРАТОН НА РЕАКТИВНІСТЬ СУДИННОЇ СТІНКИ СТАРИХ ЩУРІВ**

Захворювання серцево-судинної системи є найбільш поширеними у літньому віці. Відомо, що для підтримки оптимального тону судин велике значення має забезпеченість організму магнієм. У досліджах на ізольованих сегментах грудної аорти старих щурів (25–27 міс) показано, що новий комбінований препарат Мембратон, до складу якого в якості діючих речовин входять магній, ГАМК та піридоксин, здійснює виражений дозозалежний вазодилаторний ефект, що може мати важливе значення для регуляції судинного тону при старінні. Судиннорозширююча дія Мембратону може бути зумовлена як впливом магнію на скоротливу активність гладеньком'язових клітин судин, так і властивістю ГАМК впливати на процеси холінергічної медіації. При порівнянні судиннорозширюючої дії Мембратону, магнію глюконату та ацетилхоліну достовірних відмінностей не виявлено. Отже, вазодилаторний ефект Мембратону значимо не відрізняється від препарату порівняння — магнію глюконату, а також від судиннорозширюючої дії відомого потужного вазодилатора — ацетилхоліну. Таким чином, досліджуваний препарат (Мембратон) здійснює клінічно виражений вазодилаторний ефект і може впливати на судинний тонус і регуляцію артеріального тиску, що є особливо важливим при старінні.

**Ключові слова:** Мембратон, старіння, судини, судинний тонус, вазодилаторний ефект.

Пошук нових лікарських засобів для корекції метаболізму, функцій органів та систем, діяльність яких порушується при старінні, специфічних при різних захворюваннях, що супроводжують старіння, є актуальною проблемою.

Забезпеченість організму магнієм достовірно асоційована з тривалістю життя. Неодноразово висловлювались припущення про зв'язок з дефіцитом магнію прискореного старіння.

На теперішній час доведена роль недостатності магнію у розвитку різноманітних форм патології: серцево-судинної (артеріальна гіпертензія, аритмії, ішемічна хвороба серця), ендокринної (цукровий діабет), психоневрологічної (депресії, запаморочення, мігрень, розлади пам'яті, судомний синдром) систем [1, 4, 10]. Екзогенна корекція дефіциту магнію з метою лікування та профілактики цілого ряду патологічних станів дуже необхідна у клінічній практиці. Значне місце при цьому відводиться застосуванню препаратів, що містять магній.

Експериментальні та клінічні дослідження свідчать про велику роль забезпеченості організму магнієм для підтримки оптимального тону судин [3, 4, 6]. Це особливо важливо у літньому віці, оскільки старіння найчастіше супроводжується розвитком серцево-судинної патології.

Фармацевтичною компанією "ФарКоС" (Україна) розроблено новий комбінований препарат "Мембратон", до складу якого входять гаммааміномасляна кислота у вигляді поліхелатної сполуки з глюконатом магнію та гідрохлоридом піридоксину. На теперішній час Мембратон застосовується як дієтична добавка для покращення діяльності мозку, загального стану організму, підвищення інтелектуального та фізичного тону [5]. Встановлено, що Мембратон виявляє ноотропну, анксиолітичну та антидепресантну дію у пацієнтів із хронічною ішемією мозку і рекомендується для застосування у неврологічній практиці для терапії астено-невротичного синдрому, когнітивних порушень, як адитивний засіб в осіб із тривожними розладами та паркосизмальними станами [7]. Мембратон за складом діючих речовин можна віднести до активаторів метаболізму, що стало підставою для визначення впливу Мембратону на функцію серцево-судинної системи при старінні.

Мета даної роботи — дослідити вплив нового комбінованого препарату Мембратон, що містить у своєму складі  $Mg^{2+}$ , ГАМК та піридоксин, на реактивність судинної стінки старих шурів.

**Матеріал та методи.** Дослідження проведені на старих (25–27 міс) безпородних шурах-самцях, які утримувались в умовах віварію ДУ "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України". Шурів наркотизували етаміналом натрію (внутрішньоочеревинно; 5 мг на 100 г маси тіла), розтинали грудну клітку і вилучали аорту та відразу вміщували її у розчин Кребса, препарували і нарізали на сегменти шириною приблизно 2 мм і масою 1,5–2,0 мг з урахуванням циркулярної організації гладеньком'язового шару (під кутом  $45^\circ$ ).

Дослідження скоротливої здатності ізольованого сегменту грудної аорти шурів проводили за модифікованою методикою *L. Sjolin* та

співавт. [11]. Препарати розміщували у проточній термостатованій (37 °С) камері місткістю 0,6 мл, яка була заповнена модифікованим розчином Кребса такого сольового складу (ммоль/л): NaCl — 133; KCl — 4,7; NaHCO<sub>3</sub> — 16,3; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,38; CaCl<sub>2</sub> — 2,5; MgSO<sub>4</sub> — 1,05; глюкоза — 7,8; рН 7,35–7,4. Тут їх піддавали пасивному розтягненню з силою 10–15 мН і витримували протягом 30–40 хв. Скоротлива активність гладеньких м'язів рееструвалась у режимі, близькому до ізометричного, за допомогою механоелетричного перетворювача 6МН-117. Перфузію розчинів проводили перистальтичним насосом НП-1; швидкість перфузії — 4,5 мл/хв. Сталу температуру перфузату (37 °С) підтримували за допомогою обігрівальної системи.

Розрахунки змін тонічної напруги гладеньких м'язів ізольованих сегментів грудної аорти проводили як в абсолютних одиницях сили скорочення судинного сегмента (мН), так і у відносних — для вазодилататорних реакцій у % від вихідного рівня їх активації, який приймали за 100 %. Достовірність результатів досліджень оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** Результати досліджень скоротливої здатності судинної стінки старих щурів при дії досліджуваного препарату (Мембратон), магнію глюконату та ацетилхоліну представлені у таблиці.

**Ступінь розслаблення норадреналінової контрактури ізольованих сегментів грудної аорти старих щурів під впливом різних концентрацій Мембратону, магнію глюконату і ацетилхоліну, % від вихідної контрактури ( $M \pm t$ )**

Концентрація агоніста, моль/л	Мембратон	Магнію глюконат	Ацетилхолін
10 <sup>-9</sup>		7,14	6,67
10 <sup>-8</sup>		13,33	11,11
10 <sup>-7</sup>	11,88	15,71	21,35 ± 2,84*
10 <sup>-6</sup>	15,82 ± 4,25	20,15 ± 5,15	38,01 ± 3,61*
10 <sup>-5</sup>	23,47 ± 6,62	29,03 ± 4,23	52,12 ± 8,91*
10 <sup>-4</sup>	60,44 ± 7,58	43,51 ± 13,60	

Примітка.  $P < 0,05$  порівняно з Мембратоном.

Показано, що досліджуваний препарат (Мембратон) здійснює виражену дозозалежну вазодилаторну дію, яка достовірно не відрізняється від судиннорозширюючої дії магнію глюконату. При цьому при максимальній із застосованих концентрацій (10<sup>-4</sup> моль/л) розслаблення ізольованих активованих норадреналіном (НА, 10<sup>-7</sup> моль/л) сегментів грудної аорти старих щурів при дії магнію глюконату становило (43,51 ± 13,60) % від вихідного рівня НА-контрактури, а під впливом Мембратону у тій же концентрації — (60,44 ± 7,58) % ( $P < 0,05$ ).

Слід відзначити, що чутливість судинної стінки старих щурів була більшою до дії магнію глюконату у порівнянні з Мембратоном. Так, порогова концентрація для магнію глюконату становила 10<sup>-9</sup> моль/л, а

для Мембратону —  $10^{-7}$  моль/л, однак максимальний вазодилататорний ефект був більшим при дії Мембратону. Отже, в умовах *in vitro* досліджуваний препарат (Мембратон) здійснює виражений вазодилататорний ефект у досить вузькому діапазоні концентрацій —  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  моль/л.

Представляло інтерес також вивчити вплив Мембратону на судинну стінку старих шурів у порівнянні з відомим потужним вазодилататором ацетилхоліном (АХ). Хоча дозозалежний вазодилататорний ефект АХ був більш виражений у порівнянні з досліджуваним препаратом, проте при максимальній із застосованих концентрацій ( $10^{-4}$  моль/л) розслаблення ізольованих активованих НА ( $10^{-7}$  моль/л) сегментів грудної аорти старих шурів було більшим при дії Мембратону у порівнянні з АХ. Також слід відзначити, що і в цьому випадку чутливість судинної стінки старих шурів була вищою до АХ у порівнянні з досліджуваним препаратом. Так, порогова концентрація для АХ становила  $10^{-9}$  моль/л, а для Мембратону —  $10^{-7}$  моль/л.

При порівнянні вазодилататорної дії магнію глюконату та АХ не було виявлено достовірних відмінностей ні за ступенем розслаблення, ні за чутливістю судинної стінки до дії цих агоністів.

Таким чином, досліджуваний препарат (Мембратон) здійснює виражену вазодилататорну дію, що може мати важливе значення для регуляції судинного тонуусу. Механізм судиннорозширюючої дії Мембратону може бути зумовлений його активними діючими речовинами. З одного боку, магній сприяє гальмуванню скоротливої активності гладенької та поперечної мускулатури за рахунок розслаблення окремих клітин (міоцитів) шляхом блокади кальцій-залежної взаємодії скорочувальних білків [6, 8]. З другого боку, в якості діючої речовини до складу досліджуваної сполуки входить ГАМК. Відомий функціональний синергізм ГАМК з холінергічною системою, а саме опосередкована через ГАМК-вмістні інтернейрони у підкіркових ядрах активація біосинтезу АХ [9], що може істотно впливати на клінічні ефекти препаратів, що містять ГАМК. Досить давно встановлена роль послаблення при старінні холінергічної медіації на всіх рівнях (від пресинаптичних процесів до рецептор-ефекторних реакцій) у патогенезі вікової патології. Можливість активації даного процесу через ГАМК-ергічні механізми необхідно визнати досить цінною властивістю препаратів, що містять ГАМК. Це тим більш важливо, що старіння супроводжується зниженням щільності ГАМК-рецепторів у головному мозку [2]. Також слід відзначити, що на відміну від ГАМК, що вводиться екзогенно, у складі досліджуваної сполуки ГАМК вільно проникає через гемато-енцефалічний бар'єр.

Таким чином, Мембратон здійснює виражену судиннорозширюючу дію шляхом впливу на аденілатциклазну та холінергічну системи. Вазодилататорний ефект досліджуваного препарату достовірно не відрізняється від судиннорозширюючої дії препарату порівняння — магнію глюконату. Разом з тим, Мембратон здійснює вазодилататорний ефект у досить вузькому діапазоні доз —  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  моль/л; максимальний його ефект спостерігається при концентрації  $10^{-4}$  моль/л в умовах *in vitro*.

Усе вищевикладене свідчить про те, що досліджуваний препарат (Мембратон) здійснює клінічно виражений вазодилататорний ефект і може впливати на судинний тонус та регуляцію артеріального тиску.

### Список використаної літератури

1. *Бурчинский С. Г.* Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции // Здоров'я України. — 2004. — № 103. — С. 1–12.
2. *Головка А. И., Софронов Г. А., Николаева Т. В.* и др. Влияние старения на ГАМК-рецепторы. Влияние триортокрезилфосфата на токсичность ГАМК-литиков // Medicalplanet.su/neurology//855.html.
3. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Юдина Н. В.* и др. Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов // Кардиология (Kardiologija). — 2014. — **54**, № 7. — С. 66–72.
4. *Мартьянов А. И., Остроумова О. Д., Мамаев В. И.* и др. Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертензии // Тер. архив. — 1999. — № 12. — С. 67–69.
5. *Мембратон.* Диетическая добавка. Инструкция по применению. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.farkos.ua/pdf/membratone.pdf](http://www.farkos.ua/pdf/membratone.pdf)
6. *Чекман И. С., Горчакова Н. А., Николай С. Л.* Магний в медицине. — Кишинев, 1992. — 101 с.
7. *Шкробот С. І., Мілевська-Вовчук Л. С.* Хелатні сполуки у лікуванні хронічної ішемічної хвороби мозку (огляд літератури та власні спостереження) // Журн. неврології ім. Б. М. Маньковського. — 2016. — **4**, № 1. — С. 23–27.
8. *Ebel H., Gunther T.* Magnesium metabolism: a review // J. Clin. Chem. Clin. Biochem. — 1998. — **18**. — P. 257–270.
9. *Ellergast J. P.* Gamma-aminobutyric acid-mediated neurophysiological effects in the central nervous system. — Brain neurophysiology. — Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. — P. 497–530.
10. *Saris N. E. L., Mervaala E., Karppanen H.* et al. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects // Clin. Chim. Acta. — 2000. — **249**. — P. 1–26.
11. *Sjolin L., Hellstrand P., Clementz B.* An apparatus for mechanical experiments on isolated smooth muscle // Acta Physiol. Scand. — 1978. — **102**. — P. 32A–33A.

Поступила 15.03.2017

### ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА МЕМБРАТОН НА РЕАКТИВНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ СТАРЫХ КРЫС

**В. В. Безруков, Л. П. Купраш, Н. В. Сыкало, В. В. Олар,  
Т. Н. Пантелеймонова, Л. Б. Шарабура, Г. И. Парамонова,  
М. Ю. Шинкарева\***

Государственное учреждение "Институт геронтологии  
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев  
\*ООО Фармацевтическая компания "ФарКОС", 03162 Киев

Наиболее распространенными в пожилом возрасте являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Известно,

что для поддержания оптимального тонуса сосудов большое значение имеет обеспеченность организма магнием. В опытах на изолированных сегментах грудной аорты старых крыс (25–27 мес) показано, что новый комбинированный препарат Мембратон, в состав которого в качестве действующих веществ входят магний, ГАМК и пиридоксин, оказывает дозозависимый вазодилаторный эффект, что может иметь важное значение для регуляции сосудистого тонуса при старении. Сосудорасширяющее действие Мембратона может быть обусловлено как влиянием магния на сократительную активность гладкомышечных клеток сосудов, так и свойством ГАМК влиять на процессы холинергической медиации. При сравнении сосудорасширяющего действия Мембратона, магния глюконата и ацетилхолина достоверных отличий не выявлено. Следовательно, вазодилаторный эффект Мембратона значимо не отличается от препарата сравнения — магния глюконата, а также от сосудорасширяющего действия известного мощного вазодилатора ацетилхолина. Таким образом, исследуемый препарат (Мембратон) оказывает клинически значимый вазодилаторный эффект и может влиять на сосудистый тонус и регуляцию артериального давления, что особенно важно при старении.

#### **EFFECT OF COMBINED PREPARATION MEMBRATONE ON THE VESSEL REACTIVITY OF OLD RATS**

**V. V. Bezrukov, L. P. Kuprash, N. V. Sykalo, V. V. Olar,  
T. N. Panteleymonova, L. B. Sharabura, G. I. Paramonova,  
M. Yu. Shinkarova\***

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology  
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

\*"Pharmaceutical company "FarKOS" Ltd, 03162 Kyiv

Cardiovascular diseases is widespread in old age. Being provided by magnesium is very important for the support of the optimal vessel tone. In experiments on the isolated segments of thoracic aorta from old rats (25–27 mo.) showed that the combined preparation Membratone, which is containing as the active substances magnesium and GABA and pyridoxine, induced an expressive dose-dependent vasodilative effect. This is very important for regulation of the vessel tone in aging. Membratone-induced vasodilatation may be evoked by magnesium effect on contractile active of the smooth muscle cells and the GABA property to influence on cholinergic processes. Vasodilative effects of Membratone, and magnesium gluconate, and acetylcholine are not differenced. So, the vasodilative effect of Membratone is not differenced significantly at the comparative with the referent preparation magnesium gluconate and with the forcing vasodilator acetylcholine. So, studying preparation Membratone

induced a clinically important vasodilatative effect and may be using for the regulation of vessel tone and arterial pressure, which is very important in aging.

**Відомості про авторів**

**Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України**

*Лабораторія фізіології*

В. В. Безруков — директор інституту, зав. лабораторією, акад. НАМН України

Г. І. Парамонова — провід.н.с, д.б.н.

Н. В. Сикало — провід.н.с, к.б.н. (sykalo@geront.kiev.ua)

В. В. Олар — м.н.с.

*Лабораторія геріатричної фармакології*

Л. П. Купраш — зав. лабораторією, д.м.н.

Т. М. Пантелеймонова — провід.н.с, к.б.н.

Л. Б. Шарабура — провід.н.с, к.б.н.

М. Ю. Шинкарьова — директор з розвитку ТОВ "Фармацевтична компанія "ФарКОС"