

# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Л. В. Яковлева, В. П. Снегирев, Д. В. Снегирева, Е. Ю. Кошевая, Л. Г. Алмакаева

## СОЕДИНЕНИЯ МАГНИЯ: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИХ ПОТРЕБЛЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВОГО ПРЕПАРАТА ЧАСТЬ 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СТРЕССПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА «МАГ-М6693» НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА У КРЫС

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

*Широкое применение в Европейском Союзе активного фармацевтического ингредиента магния пидолата, который является основным действующим веществом препарата «Магне-В<sub>6</sub>», и отсутствие отечественного аналога стало предпосылкой к тому, что учеными Национального фармацевтического университета (г. Харьков) разработан аналог, близкий по составу «Магне-В<sub>6</sub>», – новый магнийсодержащий отечественный препарат «Маг-М6693», который и стал объектом данного исследования. Последнее посвящено изучению стресспротекторной активности нового препарата в сравнении с референс препаратами «Магне-В<sub>6</sub>», раствор для внутреннего применения ампулы 10 мл № 10 (Sanofi, Франция) и «Магния сульфат-Дарница», раствор для инъекций 25% ампулы 10 мл № 10 (Дарница, Украина).*

*В результате проведенных исследований установлена выраженная стресспротекторная активность препарата «Маг-М6693» за счет нормализации уровня  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$  и  $Na^+$  в крови, предотвращения язвообразования в желудке животных и выраженных антиоксидантных свойств препарата. По указанным характеристикам «Маг-М6693» имеет преимущества перед препаратами сравнения.*

**Ключевые слова:** магнийсодержащие лекарственные препараты, отечественный препарат «Маг-М6693», аналог «Магне-В<sub>6</sub>», модель острого иммобилизационного стресса, антистрессорная активность.

### ВВЕДЕНИЕ

Магний – один из важнейших химических элементов, необходимых для организма человека. Особая роль магния связана с его центральным действием: он служит естественным антистрессовым фактором, тормозящим развитие процессов возбуждения в центральной нервной системе и снижающим ее чувствительность к внешним воздействиям. Несмотря на то что магний широко распространен в природе, его дефицит у населения земного шара встречается достаточно часто. По данным ВОЗ, дефицит вышеуказанного элемента занимает одно из ведущих мест в патологических процессах человека, вызванных нарушениями минерального обмена [1–2]. Устранить данную проблему можно подбором и приемом магнийсодержащих лекарственных препаратов. Следует отметить,

что применение лекарственных средств, содержащих катион  $Mg^{2+}$ , необходимо не только при наличии симптомов конкретного заболевания, но и для профилактики их возникновения. Нами установлено, что потребление наиболее популярных магнийсодержащих препаратов в 2016 году осуществляли 26,76% жителей Украины, что свидетельствует об актуальности проблемы дефицита магния, использования препаратов в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний (далее – ССЗ) и востребованности указанной группы препаратов как антистрессовых [3].

На сегодняшний день в мире существует около трех десятков магнийсодержащих активных фармацевтических ингредиентов [4], на основе которых создано большое количество лекарственных средств (ЛС). В Украине препараты магния насчитывают 100 наименований [5] и представ-

лены в таких лекарственных формах, как таблетки, инфузионные и инъекционные растворы, растворы для внутреннего применения, суспензии, порошки. В качестве активного фармацевтического ингредиента в составе лекарственных средств (80% препаратов) преобладают неорганические соединения магния: оксид, гидроксид, хлорид, сульфат и др., меньшее количество (20%) – органические: аспарагинат, лактат, АТФ, пидолат и др. [5].

Магния пидолат (магния пироглютамат, Mg-ПИД) впервые получил и доказал его структуру L.F.Harnist в 1964 году, а затем установил 23 вида его фармакологической активности [6]. В Европейском Союзе (ЕС) препараты с Mg-ПИД производятся в виде различных лекарственных форм: оральных растворов (в ампулах и флаконах с порошком для приготовления раствора), капсул, растворов для инъекций. За последние три года наблюдается рост потребления препаратов Mg-ПИД в ЕС, который в 2016 году составил 80 тонн субстанции. На основании вышеуказанных данных литературы об объемах потребления активного фармацевтического ингредиента мы произвели пересчет потребления на лекарственные препараты, что составило около 8 млн. уп./год, или 0,0156 упаковок на душу населения в странах ЕС [7–8].

В Украине доступен препарат на основании Mg-ПИД – оральный раствор в ампулах импортного производства – «Магне-В<sub>6</sub>». Однако его реализация, составляющая 0,14 млн. уп./год, или 0,0033 упаковок на душу населения (данные за 2016 год) [9], существенно ниже, чем в Европе. Таким образом, на душу населения в Украине приходится в 4,7 раза меньше упаковок, чем в Европе (0,0156:0,0033) и в 57 раз меньше потребляется в общем объеме по стране в натуральных единицах.

Широкий фармакологический спектр, распространенность в ЕС Mg-ПИД, отсутствие отечественных аналогов в Украине мотивировали нас на разработку отечественного препарата с высоким качеством, безопасностью, эффективностью и низкой стоимостью. Для этого нами разработана технология получения «Маг-М6693». Mg-ПИД является основной составляющей нового лекарственного средства «Маг-М6693» и известного препарата «Магне-В<sub>6</sub>» (Sanofi, Франция) наряду с

магния лактатом дигидратом и пиридоксином (витамин В<sub>6</sub>).

Целью настоящей работы является сравнительное изучение стресспротекторной активности разработанного нового препарата «Маг-М6693» и препаратов сравнения «Магния сульфат-Дарница» и «Магне-В<sub>6</sub>» на модели острого иммобилизационного стресса у крыс.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Объекты исследования

В фармакологических исследованиях были использованы в качестве объектов стандартизированные лекарственные препараты, широко применяемые в Украине: «Магне-В<sub>6</sub>», раствор для внутреннего применения, «Магния сульфат-Дарница», раствор для инъекций и разработанный нами отечественный образец, аналог «Магне-В<sub>6</sub>», новый препарат «Маг-М6693». Объекты исследования имеют следующий состав:

– «Магния сульфат-Дарница», раствор для инъекций 25% ампулы 10 мл № 10, серия 30114, производитель Дарница, Украина, содержит:

магния сульфата гептагидрата 2500 мг (Mg<sup>2+</sup> 246,4 мг);

воды для инъекций до 10 мл.

– «Магне-В<sub>6</sub>», раствор для внутреннего применения ампулы 10 мл № 10, серия 393, производитель Sanofi, Франция, содержит:

магния лактата дигидрата 186 мг;

магния пидолата 936 мг;

пиридоксина гидрохлорида 10 мг;

натрия метабисульфита 15 мг, натрия сахарината 15 мг, искусственного аромата карамели-вишни 0,3 мл (формула 1545), воды очищенной до 10 мл. Сумма Mg<sup>2+</sup> 100мг на 10 мл препарата.

– «Маг-М6693», раствор для внутреннего применения ампулы 10 мл, серия 6693, близкий по составу к «Магне-В<sub>6</sub>», за исключением искусственного аромата карамели и вишни. В предложенном препарате используется только искусственный аромат вишни.

### Краткая технология получения «Маг-М6693»

Все фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, используемые в технологии получения нового ЛС, соот-

ветствовали требованиям Государственной Фармакопеи Украины и/или Европейской Фармакопеи [10–11].

Для получения орального раствора вначале синтезировали соль магния пидолата нейтрализацией глутаминовой кислоты магния оксидом до получения магния глутамата в водной среде при умеренном нагревании. Далее проводили реакцию дегидратации-циклизации полученной соли при повышенных температурах до получения концентрированного раствора магния пидолата [7].

На следующем этапе к концентрированному раствору магния пидолата добавляли рассчитанное количество магния оксида и молочной кислоты для получения соли магния лактата, далее – требуемое по прописи количество пиридоксина гидрохлорида. Затем загружали необходимое количество вспомогательных веществ в следующем порядке: натрия метабисульфит, натрия сахаринат, искусственный ароматизатор вишни. Раствор доводили до необходимого объема водой очищенной, разливали в ампулы, стерилизовали, маркировали, анализировали качественно и количественно.

Стандартизацию полученного Mg-ПВД проводили согласно Европейской Фармакопее [7, 12].

Предлагаемая нами технология получения Mg-ПВД в одну технологическую стадию (без выделения промежуточных продуктов) позволит производителю существенно снизить затраты на производство препарата.

#### *Обоснование выбора препаратов сравнения*

«Магне-В<sub>6</sub>» был выбран нами как прототип по составу и как препарат, имеющий такой же путь введения, как и объект изучения «Маг-М6693» – для перорального применения. Раствор «Магния сульфат-Дарница» для инъекций также был использован в данном исследовании как препарат сравнения в силу иного пути введения – парентерального, который предположительно должен обеспечить более высокую биодоступность магния для организма.

#### *Дизайн и методы фармакологического исследования*

Исследование стресспротекторной активности препарата «Маг-М6693» проводили на модели острого иммобилизаци-

онного стресса на 30 беспородных лабораторных крысах-самцах массой 170–190 г [13]. В эксперименте использовали следующие группы животных:

– интактные животные, которых не подвергали стрессорному воздействию;

– контрольная патология – стрессированные животные, которым вместо исследуемых препаратов вводили воду очищенную;

– экспериментальные животные, которые на фоне стресса получали лечение препаратом «Маг-М6693» (0,45 мл/кг) в следующем режиме: за час до иммобилизации и через час после нее с помощью зонда внутрижелудочно;

– животные еще двух опытных групп на фоне стресса получали лечение препаратами сравнения в аналогичном режиме с препаратом «Маг-М6693»: «Магния сульфат-Дарница» (1,8 мл/кг) внутримышечно и «Магне-В<sub>6</sub>» (0,45 мг/кг) с помощью зонда внутрижелудочно.

С целью воспроизведения острого иммобилизационного стресса крыс массой 170–190 г подвергали иммобилизации на операционном столе на спине, атравматично фиксируя за конечности в течение 3-х часов.

Через 2 часа после завершения действия стрессорного фактора животных подвергали декапитации под хлороформным наркозом. Собирали кровь для исследования биохимических показателей в сыворотке. Осторожно вынимали внутренние органы (тимус и надпочечники) для вычисления массовых коэффициентов (МК), а также печень для получения гомогената и изучения биохимических показателей.

Антистрессорную активность препаратов оценивали по способности влиять на общесоматические показатели, так называемую триаду Селье: массу тимуса, надпочечников и выраженность язвообразования в желудке. В сыворотке крови исследовали содержание катионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Mg^{2+}$ , интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню ТБК-реактантов (продукты ПОЛ, активно взаимодействующие с барбитуровой кислотой), степень цитолитических процессов в миокарде оценивали по концентрации аспартатаминотрансферазы (АсАт). В гомогенатах печени определяли содержание гликогена и состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной си-

стемы (АОС) по уровню ТБК-реактантов, диеновых конъюгатов (ДК) и восстановленного глутатиона (ВГ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами дисперсионного анализа с помощью программы «Статистика» 6,0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, воспроизведение острого стресса приводило к некоторым изменениям общесоматических показателей, а именно повышению массовых коэффициентов тимуса и

надпочечников и развитию язвенных повреждений в желудке стрессированных крыс вследствие активации адренкортикостероидной системы (таблица 1).

Указанные факторы триады Селье имели разную степень выраженности. МК тимуса у животных контрольной группы с острым иммобилизационным стрессом увеличился, но недостоверно ( $0,1 > p > 0,05$ ), статистически значимо увеличилась масса надпочечников, и было выраженным язвообразование в слизистой желудка. Развитие не леченого патологического состояния у животных контрольной группы не привело к гибели животных к концу эксперимента.

Таблица 1. – Влияние «Маг-М6693» на развитие острого иммобилизационного стресса у крыс

Показатели, которые изучали	Группы животных				
	Интактный контроль	Контрольная патология	«Магния сульфат-Дарница» 1,8 мл/кг	«Магне-В <sub>6</sub> » 0,45 мл/кг	«Маг-М6693» 0,45 мл/кг
МК тимуса, %	0,109 ± 0,01	0,127 ± 0,001	0,111 ± 0,001	0,125 ± 0,001	0,118 ± 0,01
МК надпочечников, %	0,026 ± 0,002	0,033 ± 0,002*	0,032 ± 0,002*	0,032 ± 0,001*	0,037 ± 0,002*
Количество геморрагических язвopodobных образований		6,43 (3 ÷ 15)	4,00 (0 ÷ 19)	5,62 (2 ÷ 15)	1,33 ** (0 ÷ 3)
Выживаемость, %	100	100	87,5	100	75

Примечания: \* – различия достоверны по отношению к интактной группе,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия достоверности по отношению к контрольной патологии,  $p < 0,05$ .

Применение нового лекарственного средства «Маг-М6693» и препаратов сравнения не способствовало снижению МК тимуса и надпочечников, а язвообразование в слизистой желудка уменьшилось только под влиянием нового лекарственного средства. Это снижение было статистически значимым, что свидетельствует о преимуществе в антистрессорной активности «Маг-М6693» над препаратами сравнения. Выживаемость животных в экспериментальных группах под влиянием исследуемых лекарственных препаратов несколько различалась. Введение препарата сравнения «Магне-В<sub>6</sub>» способствовало выживанию всех животных в группе, а под влиянием «Магния сульфат-Дарница» и «Маг-М6693» наблюдали выживаемость соответственно 87,5% и 75%. Надо полагать, что различия в выживаемости животных скорее всего связаны с тем, что при их выборе учитывали возраст и массу тела,

но животных не тестировали на стрессоустойчивость. Таким образом, в экспериментальные группы брали как стрессоустойчивых, так и стрессонеустойчивых животных, не отслеживая эту характеристику, что и могло привести к полученным результатам.

Известно, что при стрессовом состоянии адреналин и кортизон повышают выведение магния с мочой, в результате чего наблюдается дефицит магния в организме [14–15]. В нашем эксперименте острый стресс также сопровождался значительными нарушениями в электролитном гомеостазе крыс (таблица 2). Так, по сравнению с интактными животными, в группе контрольной патологии наблюдали достоверное снижение ионов  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  и недостоверное снижение ионов натрия. Тенденция к повышению активности фермента АсАт является свидетельством активации цитолитических процессов в миокарде в

результате действия стресса и активации ПОЛ, что подтверждается накоплением ТБК-активных продуктов ПОЛ в гомогенате других органов, в частности печени (таблица 2). На фоне активации процессов

ПОЛ в гомогенатах печени животных наблюдается снижение уровня ВГ, компонента антиоксидантной системы, что является следствием активации его взаимодействия с продуктами ПОЛ.

Таблица 2. – Влияние «Маг-М6693» на биохимические показатели, характеризующие развитие острого иммобилизационного стресса у крыс

Показатели, которые изучали	Группы животных				
	Интактный контроль	Контрольная патология	«Магния сульфат-Дарница» 1,8 мл/кг	«Магне-В <sub>6</sub> » 0,45 мл/кг	«Маг-М6693» 0,45 мл/кг
В сыворотке крови					
К <sup>+</sup> , ммоль/л	5,73 ± 0,14	4,61 ± 0,31 *	5,11 ± 0,22	5,17 ± 0,29 **	5,84 ± 0,23 **
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	159,67 ± 9,48	135,93 ± 5,66	127,76 ± 4,99	109,59 ± 14,43 **	132,32 ± 4,34
Mg <sup>2+</sup> , ммоль/л	0,62 ± 0,08	0,34 ± 0,02 *	0,62 ± 0,07 **	0,84 ± 0,06 * / ** / ***	0,87 ± 0,07 * / ** / ***
АсАт	0,77 ± 0,04	1,01 ± 0,06 тенденция	0,81 ± 0,07	0,77 ± 0,06	0,82 ± 0,07
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	0,56 ± 0,06	0,34 ± 0,04 *	0,25 ± 0,06 *	0,59 ± 0,08 **	0,50 ± 0,07**
В гомогенатах печени					
ДК, мкмоль/г	35,82 ± 4,84	31,1 ± 2,89	30,75 ± 1,72	34,35 ± 2,51	26,22 ± 2,48
ТБК-активные продукты, мкмоль/г	46,89 ± 3,96	101,64 ± 14,56 *	66,02 ± 10,78 **	39,19 ± 5,58 **	34,40 ± 5,47 ** / ***
ВГ, мкмоль/г	3,12 ± 0,22	1,62 ± 0,30 *	1,80 ± 0,29 *	1,90 ± 0,26 *	2,26 ± 0,28* / **
Гликоген, ммоль/г	40,80 ± 4,12	39,00 ± 3,76	41,60 ± 4,12	36,80 ± 4,12	36,16 ± 3,76

Примечания: \* – различия достоверны по отношению к интактному контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия достоверны по отношению к контрольной патологии,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – различия достоверны по отношению к препарату «Магния сульфат-Дарница»,  $p < 0,05$ .

Таким образом, анализ полученных данных показал, что развитие острого иммобилизационного стресса вызывает активацию функции надпочечников и их увеличение, сопровождается образованием язвенных повреждений желудка у крыс и значительными изменениями на биохимическом уровне: дисбалансом в электролитном обмене и активацией системы ПОЛ / АОС.

В результате введения препарата «Маг-М6693», в отличие от препаратов сравнения «Магне-В<sub>6</sub>» и «Магния сульфат-Дарница», достоверно снижалось количество язвенных повреждений желудка в 3,7 раза, что можно объяснить данными лите-

ратуры о важной роли магния в сопротивляемости организма стрессорному влиянию [16]. Известно, что магний уменьшает высвобождение адреналина и норадреналина из клеток в кровь. Способствуя фиксации калия в клетке и обеспечивая таким образом поляризацию клеточных мембран, магний контролирует нормальное функционирование нервной ткани и проводящей системы сердца. В нейрохимии сформированы четкие взгляды на магний как на ион с определенными нейроседативными свойствами, который является естественным изоляционным материалом на пути проведения нервного импульса [17]. Кроме того, благодаря способности магния к

пополнению относительного дефицита дофамина, обеспечивается его положительное влияние на симптомы нервного напряжения: беспокойство и раздражительность [15]. Так как в данном эксперименте мы не исследовали уровень дофамина в мозге, то дальше анализировали показатели ПОЛ/АОС, МК тимуса и МК надпочечников, динамику которых мы отслеживали в течение эксперимента. Как было описано выше, наблюдали недостоверное повышение МК тимуса и достоверное повышение МК надпочечников, что указывает на стимулирование адренокортикостероидной системы, которая обеспечивает адаптацию к стрессу. По результатам нашего эксперимента антистрессорное действие препарата «Маг-М6693» реализуется через несколько механизмов, одним из которых являются его антиоксидантные свойства. Так, в группе животных, получавших препарат «Маг-М6693», наблюдали достоверное снижение уровня конечных продуктов окисления липидов (ТБК-реактантов) достоверно ниже, чем в группе животных, получавших «Магния сульфат-Дарница», и некоторое достоверное повышение пула восстановленного глутатиона в гомогенатах печени в отличие от референс-препаратов, которые очень незначительно и недостоверно повышали содержание восстановленного глутатиона, компонента физиологической антиоксидантной системы. Приведенные результаты подтверждаются данными об изучении электролитного обмена животных этой группы. На фоне применения нового препарата «Маг-М6693» наблюдали нормализацию содержания как  $K^+$  и  $Na^+$ , так и  $Mg^{2+}$ , т.е. восстановление электролитного гомеостаза, что является специфическим механизмом антистрессового действия нового препарата.

Препараты сравнения проявили менее выраженную стресспротекторную активность. Введение «Магне-В<sub>6</sub>» приводило к нормализации содержания магния и калия, но одновременно с этим еще больше снижался уровень ионов натрия. Аналогичная динамика этих показателей регистрировалась в группе животных, получавших «Магния сульфат-Дарница», но содержание  $Mg^{2+}$  в сыворотке этих животных повышалось достоверно существенно ниже, чем под действием «Магне-В<sub>6</sub>» и исследуемого нового препарата «Маг-М6693». Оба препарата сравнения не предотвра-

щали образование язвенных повреждений желудка экспериментальных животных. Следует отметить, что на фоне введения препарата «Магне-В<sub>6</sub>» в желудках подопытных животных наблюдали значительные кровяные сгустки, что свидетельствует о выраженном ульцерогенном действии препарата. Как уже обсуждалось, введение препаратов сравнения не способствовало восстановлению физиологической антиоксидантной системы, подтверждением чего является низкий уровень ВГ по сравнению с данными интактного контроля и нового исследуемого препарата (достоверные отличия).

Содержание в печени животных всех групп гликогена как энергетического материала в течение эксперимента сохранялось на уровне интактных животных. Статистически значимых изменений показателя в группах не наблюдали.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый отечественный магнийсодержащий препарат «Маг-М6693» проявил антистрессорную активность за счет неспецифического механизма действия: выраженного антиоксидантного влияния на активированные при остром стрессе процессы ПОЛ. Наблюдали достоверное снижение продуктов ПОЛ и повышение уровня ВГ. Вторым специфическим элементом механизма антистрессорного действия препарата является восстановление электролитного гомеостаза. Проявлением антистрессорного действия препарата «Маг-М6693» явилось снижение язвообразования желудка экспериментальных крыс.

Сравнительное изучение «Маг-М6693» с препаратами «Магне-В<sub>6</sub>» (оральный раствор) и «Магния сульфат-Дарница» (раствор для инъекций) на модели острого иммобилизационного стресса у крыс показало фармакологическое преимущество нового отечественного препарата по влиянию на процессы ПОЛ, по степени восстановления электролитного гомеостаза и уменьшению при стрессе язвообразования в желудке, но препарат незначительно уступал по показателю смертности.

Выводы о возможных перспективах практического применения нового магнийсодержащего препарата «Маг-М6693» и целесообразности его дальнейшего углу-

бленного доклинического изучения можно будет сделать по результатам исследований острой и подострой токсичности.

### SUMMARY

L. V. Iakovlieva, V. P. Snehyrov,  
D. V. Snehyrova, O.Yu. Koshova,  
L. G. Almacaeva

#### MAGNESIUM COMPOUNDS: MEDICINES, THEIR CONSUMPTION AND PROSPECTS OF A NEW DRUG DISCOVERY

#### PART 3. EXPERIMENTAL STUDY RESULTS OF A STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF A NEW MAGNESIUM- CONTAINING MEDICINE "MAG-M6693" ON THE MODEL OF ACUTE IMMOBILIZATION STRESS IN RATS

A wide use of an active pharmaceutical ingredient, magnesium pidolate, in the European Union which is an active ingredient of the drug «Magne-B<sub>6</sub>», and the absence of a domestic analogue has been a prerequisite to the development by the scientists of the National University of Pharmacy (Kharkov) of an analogue, close to the composition of «Magne-B<sub>6</sub>», a new magnesium containing domestic drug «Mag-M6693», which has become the object of the study. The latter is devoted to the study of the stress-protective activity of the new drug in comparison with the reference drugs «Magne-B<sub>6</sub>», the solution for internal use, ampoules 10 ml № 10 (Sanofi, France) and «Magnesium sulfate-Darnitsa», 25% solution for injections, ampoules 10 ml № 10 (Darnitsa, Ukraine).

As a result of the studies, the expressed stress-protective activity of the drug «Mag-M6693» has been established at the expense of normalizing the levels of Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> in blood, prevention of ulcer formation in the stomach of animals and expressed antioxidant properties. According to these characteristics «Mag-M6693» has advantages comparing to the reference drugs.

Keywords: magnesium-containing drugs, domestic drug «Mag-M6693», analogue «Magne-B<sub>6</sub>», model of acute immobilization stress, stress-protective activity.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bourre, J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements

for brain. Part 1: micronutrients / J. M. Bourre // The Journal of Nutrition Health and Aging. – 2006. – № 5. – P. 377–85.

2. Classen, H. G. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence / H. G. Classen // Romanian Journal of Internal Medicine. – 2004. – № 3. – P. 491–501.

3. Яковлева, Л. В. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 2. Анализ показателей потребления магнийсодержащих лекарственных средств, применяемых в Украине для комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний / Л. В. Яковлева, Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев // Вестник фармації. – 2018. – № 1. – С. 22–31.

4. Систематизация структуры и синтез магнийсодержащих лекарственных средств и пищевых добавок / Д. В. Снегирева [и др.] // Рецепт. – 2016. – № 3. – С. 375–386.

5. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 1. 100 магнийсодержащих лекарственных препаратов украинского фармацевтического рынка / В. П. Снегирев [и др.] // Вестник фармації. – 2017. – № 4. – С. 33–43.

6. Nouveaux médicaments à base de magnésium aisément assimilable: Pat. 960890 FR, A61k/C07D/ Harnist L.F. – № 3593; appl. 20.01.1964; publ. 11.10.1965.

7. Магния пидолат: технология получения и аналитическое качество / Д. В. Снегирева [и др.] // Рецепт. – 2017. – № 2. – С. 161–171.

8. ZAUBA [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.zauba.com/>. – Дата доступа: 15.09.2017.

9. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pharmbase.com.ua/roisk/>. – Дата доступу: 01.11.2017.

10. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Харків, 2001. – 556 с. (Доповнення 1. – 2004. – 520 с.; Доповнення 2. – 2008. – 620 с.; Доповнення 3. – 2009. – 280 с.; Доповнення 4. – 2011. – 540 с.).

11. European pharmacopoeia 6<sup>th</sup> ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2008.

12. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. Magnesium

pidolate // European Pharmacopoeia 6-th ed. – Stasbourg: Concil of Europe, 2008. – Vol. 2. – P. 2322–2323.

13. Дев'яткіна, Т. О. Доклінічне дослідження стреспротективної дії фармакологічних засобів. Методичні рекомендації / Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Р. В. Луценко; За ред. чл-кор АМН України О. В. Стефанова. – К: Авіцена, 2001. – С. 457–471.

14. Андреев, Н. А. Антагонисты кальция в клинической медицине / Н. А. Андреев, В. С. Моисеев. – М: Фарммединфо, 1995. – 158 с.

15. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей / М. А. Школьникова [и др.]. – М: Медпрактика-М, 2002. – 27 с.

16. Спасов, А. А. Магний и окисли-

тельный стресс / А. А. Спасов, А. А. Желтова, М. В. Харитоновна // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2012. – № 7. – С. 915–923.

17. Antidegenerative effects of Mg<sup>2+</sup>-valproat in cultured cerebellar neurons / V. Bruno [et al.] // Functial Neurology. – 1995. – № 3. – P. 121–130.

*Адрес для корреспонденции:*

61168, Украина,

г. Харьков, ул. Валентиновская, 4,  
Национальный фармацевтический университет,

кафедра промышленной фармации,

тел: 0505838991,

e-mail: dsnegireva2017@gmail.com,

Снегирева Д.В

Поступила 06.08.2018 г.

**Е. Ю. Кошечая, Л. В. Яковлева, Е. А. Ковалева**

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА РАЗВИТИЕ ПАТОСПЕРМИИ СТАРЕЮЩИХ КРЫС, ВЫЗВАННОЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ**

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина**

*Данная статья посвящена исследованию влияния глюкозамина гидрохлорида на развитие гипофункции семенников крыс, вызванной длительным введением доксорубицина на фоне старения животных. Исследование проведено на лабораторных крысах-самцах разного возраста – 6, 12, 18 и 26 месяцев. Результаты экспериментального исследования показывают, что введение доксорубицина оказывало характерное цитотоксическое действие на половую систему крыс-самцов, причем с увеличением возраста крыс выраженность патологии по большинству показателей усиливалась. Введение глюкозамина гидрохлорида снижало выраженность патоспермии, улучшало функциональные показатели сперматозоидов, восстанавливало генеративную функцию семенников. Под действием глюкозамина гидрохлорида существенно повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты, восстанавливался баланс окислительно-восстановительных процессов. Положительный эффект глюкозамина гидрохлорида реализуется благодаря его мембранопротекторным и антиоксидантным свойствам. Введение эндогенного глюкозамина восстанавливает пул активной фракции глюкозамина и таким образом способствует восстановлению поврежденных структур мембран клеток, нормализации межклеточных взаимодействий, улучшению трофики тканей.*

**Ключевые слова:** *глюкозамина гидрохлорид, доксорубицин, патоспермия, старение.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным эпидемиологических исследований, 150 млн. мужчин в мире страдают эректильной дисфункцией, прогнозируется увеличение заболеваемости к 2025 году до 300 млн. человек [1, 2].

Данная ситуация во многом определяется ухудшением здоровья населения, негативными социальными и техногенными воздействиями на человека, к которым мужчины оказываются менее устойчивыми [3], что подтверждается увеличением числа андрологических заболеваний, мор-