Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации
Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2016 Том 8 №1

EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2016 Vol. 8 №1

www.epilepsia.ru

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 643-54-85, эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ И ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АСТРОКСА И МЕКСИДОЛА В ИНЪЕКЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ И 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3- ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА В СУБСТАНЦИИ

Воронина Т.А.¹, Литвинова С.А.¹, Неробкова Л.Н.¹, Авакян Г.Г.²,
Гайдуков И.О.¹, Авакян Г.Н.²

¹ ФГБУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте противосудорожного и противогипоксического действия препаратов 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината — Астрокса в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) в сравнении с Мексидолом в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) и субстанцией 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГПС). **Материалы и методы.** Моделирование первично-генерализованных судорог проводили с использованием максимального электрошока (МЭШ) и инъекции коразола. Противогипоксическое действие препаратов изучали на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. **Результаты.** Выявлено, что Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг имеет сходную эффективность с ЭМГПС в субстанции в тестах оценки как противосудорожной, так и противогипоксической активности. В сравнении с инъекционным Мексидолом Астрокс инъекционный имеет сходную эффективность в тесте антагонизма с МЭШ и превосходит Мексидол по эффективности в тесте антагонизма с коразолом и по выраженности противогипоксического действия. **Заключение.** Астрокс инъекционный обладает в эксперименте отчетливым противосудорожным и противогипоксическим действием и имеет некоторые преимущества перед Мексидолом инъекционным.

Ключевые слова

Эпилепсия, первично-генерализованные судороги, МЭШ, коразол, гипоксия, Мексидол.

Статья поступила: 24.09.2015 г.; в доработанном виде: 19.11.2015 г.; принята к печати: 29.01.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Воронина Т. А., Литвинова С. А., Неробкова Л. Н., Авакян Г. Г., Гайдуков И. О., Авакян Г. Н. Сравнительные противосудорожные и противогипоксические эффекты Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах и 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в субстанции. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016; 1: 75-82.

COMPARATIVE ANTICONVULSANT AND ANTIHYPOXIC EFFECTS OF ASTROKS AND MEXIDOL IN INJECTABLE FORM AND 2-ETHYL-6-METHYL-3-HYDROXYPYRIDINE SUCCINATE SUBSTANCE

Voronina T. A.¹, Litvinova S. A.¹, Nerobkova L. N.¹, Avakyan G. G.², Gaidukov I. O.¹, Avakyan G. N.²

¹ Institute of Pharmacology named V. V. Zakusov, Moscow

² The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary

*The purpose of this study was to examine in experiment anticonvulsant and antihypoxic action of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate medications — Astroks in injectable form (vial of 100 mg in 2 ml) compared with Mexidol injectable form (vial of 100 mg in 2 ml) and the substance 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (EMHPS). **Materials and methods.** Simulation of primary generalized seizures was performed using the maximal electroshock (MES) and pentylenetetrazole injection. Antihypoxic effects of drugs was studied on the model of normobaric hypoxia with hypercapnia. **Results:** it was found that astroks injection at a dose of 200 mg/kg has a similar antihypoxic and anticonvulsant efficacy with EMHPS substance. Compared to injectable form of Meksidol astroks has similar efficacy in the test of antagonism with MES. Astroks exceeds the effect of Mexidol in the test of antagonism with pentylenetetrazole and has more severe antihypoxic action. **Conclusion.** Astroks injectable has pronounced antihypoxic and anticonvulsant action in the experiment which have some advantages over injectable Meksidol.*

Key words

Epilepsy, primary generalized seizures, MES, pentylenetetrazole, hypoxia, Mexidol.

Received: 24.09.2015; **in the revised form:** 19.11.2015; **accepted:** 29.01.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Voronina T. A., Litvinova S. A., Nerobkova L. N., Avakyan G. G., Gaidukov I. O., Avakyan G. N. Comparative anticonvulsant and antihypoxic effects of Astroks and Mexidol in injectable form and 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate substance. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* / *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2016; 1: 75-82 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Baltiiskaya, 8, 125315, Moscow, Russia.

E-mail address: voroninata38@gmail.com (Voronina T. A.).

Введение

Препарат 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) был создан в середине 80-х годов в НИИ фармакологии РАМН, где был осуществлен его синтез, проведены преклинические исследования, определено товарное название «Мексидол» и проведена регистрация препарата в МЗ СССР. Мексидол (ампулы, 2% раствор для инъекций) был разрешен (приказ МЗ РФ № 432 от 31.12.1996) к медицинскому применению в качестве антиоксидантного средства для лечения острых нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, сосудистой дистонии, атеросклеротических нарушений функций мозга, невротических и неврозо-

подобных расстройств с проявлением тревоги, для купирования алкогольного синдрома при алкоголизме с наличием в клинической картине неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, а также острой интоксикации нейролептиками. Создание Мексидола является приоритетом отечественной науки, что отражено в патентах РФ [12,18,19,20]. За создание и внедрение Мексидола в лечебную практику получена Премия Правительства РФ в области науки и техники (№ 4861, 2003). Мексидол применяется в медицинской практике уже 20 лет и за это время доказал свою высокую терапевтическую эффективность при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, оказывая нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, антиалкогольное и другие действия [4-9,12,10,22,25,32]. Мексидол обладает отчетливым противосудорожным действием, в частности, он ослабляет судороги, вызванные различными воздействиями, уменьшает длительность и число разрядов первично- и вторично-генерализованных тоникоклонических судорог [1,2,4,15,21] и обладает способностью усиливать действие известных противосудорожных препаратов [1,2,3,21].

В настоящее время в России и зарубежом существенную долю на рынке лекарственных средств занимают воспроизведенные аналоги родоначальных препаратов, так называемые дженерики, число которых постоянно растет. В связи с этим большое внимание уделяется вопросам оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики дженериков, что нашло отражение в рекомендациях European Medicines Agency (EMA) [27] и Food and Drug Administration (FDA) [28]. В связи с высокой востребованностью в России появилось около 15 дженериков Мексидола, которые структурно, также как и Мексидол, содержат ЭМГПС и под различными товарными названиями применяются в лечебной практике.

Согласно инструкции в состав ампул (2% раствор) Мексидола, кроме действующего вещества ЭМГПС, в качестве стабилизатора входит натрия метабисульфит, который описан как в американской, так и в европейской (под названием натрия дисульфит) фармакопеех, и применяется в фармацевтической промышленности многих стран, в т.ч. и в России, в качестве стабилизатора, предотвращающего процессы окисления и разложения препарата.

Новой разработкой является создание с использованием современной инновационной технологии препарата Астрокс для инъекций в ампулах, содержащих 2% водный раствор ЭМГПС без дополнительных включений.

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте противосудорожного и противогипоксического действия Астрокса в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) в сравнении с Мексидолом в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) и субстанцией ЭМГПС.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 120 аутбредных мышей-самцов массой 22-25 г, которые получали из питомника «Столбовая» ГУ НЦБМТ (Московская обл.). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (GLP) и нормативным документам «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев», утвержденным Главным Государственным санитарным врачом 06.04.1973 г. №1045-73 и Приказом МЗ и социального

развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики». В каждой экспериментальной группе использовали 8-10 животных.

В исследовании использовали следующие препараты: Астрокс в инъекционной форме (ампулы 100 мг в 2 мл) фирмы «Номехpharm», Мексидол в инъекционной форме (ампулы 100 мг по 2 мл) фирмы «Фармасофт» и субстанцию ЭМГПС (ЭМГПС) фирмы «Номехpharm». В качестве вещества, вызывающего судороги, применяли пентилентетразол (коразол) фирмы «Sigma» (США). Астрокс и Мексидол вводили внутривенно (внб), за 30 мин. до предъявления тестов контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентном объеме.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программы «BioStat» и «Statistica 6.0». Рассчитывали средние показатели и стандартную ошибку среднего ($\text{Mean} \pm \text{SEM}$). Достоверность различий рассчитывали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для оценки разницы между группами при сравнении количества животных с наличием признака использовали критерий Фишера.

Исследование проводили согласно «Методическим рекомендациям по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств» [7]. Оценка противосудорожной активности соединений проводилась в опытах на мышах с использованием стандартных, базисных моделей первично-генерализованной эпилепсии — методики судорог, вызванных электрическим воздействием — максимальным электрошоком и методики антагонизма с коразолом, также в ЭЭГ-исследованиях на крысах с использованием теста антагонизма с бемигридом. Эти методы широко используются как в России [7], так и за рубежом [29].

Исследования в тесте максимального электрошока (МЭШ) проводили с использованием установки Rodent Shocker RS tupe 221 (Harvard Apparatus, GmbH). Мышам через специальные корнеальные электроды проводили электростимуляцию (500 В/150 мА, продолжительность 0,2 сек.), в результате которой у животных развивались первично-генерализованные судороги, выражающиеся в развитии тонической экстензии передних и задних конечностей и гибели большого количества животных. Для оценки противосудорожного эффекта использовали балльную систему: «0 баллов» — отсутствие судорог, «1 балл» — наличие клонических судорог, «2 балла» — тонус верхних конечностей и клонические подергивания задних конечностей, «3 балла» — тоническая экстензия задних конечностей, «4 балла» — гибель животных.

В тесте антагонизма с коразолом через 15 мин. после введения мышам Астрокса или Мексидола в область шейного отдела спины подкожно для получения судорог вводили коразол. Животные наблюдались в течение 60 мин. после инъекции коразола

с регистрацией латентного времени (ЛП) первого генерализованного приступа с утратой рефлекса переворачивания, количества приступов, времени гибели и количества выживших мышей.

Исследования противогипоксических свойств препаратов осуществляли с использованием методики нормобарической гипоксии с гиперкапнией согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [8]. Мышей одинакового веса (разброс не более 2 г на группу) помещали поодиночке в герметически закрываемые банки объемом 200 см³ и регистрировали время их жизни до агонального вздоха. Регистрацию эффектов осуществляли через 30 мин. после введения препаратов.

Результаты исследования

Противосудорожная активность препаратов в тесте максимального электрошока (МЭШ). Проведение МЭШ вызывало у 100% мышей контрольной группы первично-генерализованные судороги, которые выражались в тонической экстензии передних и задних конечностей (см. табл. 1). Гибель мышей в контрольной группе составила 83%, а выраженность судорожных проявлений — 3,83 балла (см. табл. 1). Астрокс в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг значительно снижал (до 40%) процент животных с тонической экстензией задних конечностей и последующей гибелью и статистически достоверно уменьшал (до

3,40 баллов) выраженность судорожных проявлений в баллах по сравнению с контрольной группой. Число летальных исходов после введения Астрокса в тесте МЭШ было на 43% меньше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). Астрокс в инъекционной форме в дозе 100 мг/кг практически не влиял на развитие тонической экстензии задних конечностей и на гибель животных, что выражалось в незначительном снижении выраженности судорожных проявлений в баллах и в высоком проценте (75 %) гибели мышей (см. табл. 1). ЭМГПС в субстанции в дозе 200 мг/кг аналогично инъекционной форме статистически значимо уменьшал (до 3,33 баллов) выраженность судорожных проявлений и количество погибших мышей (до 30%), увеличивая их выживаемость (см. табл. 1). Мексидол в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг статистически достоверно повышал (до 75%) выживаемость животных с судорогами, вызванными МЭШ, и уменьшал (до 3,25 баллов) выраженность судорожных проявлений в баллах по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий между показателями, полученными после введения в одинаковой дозе 200 мг/кг Астрокса в инъекционной форме, Астрокса в субстанции и Мексидола в инъекционной форме выявлено не было (см. табл. 1).

Противосудорожная активность препаратов в тесте антагонизма с коразолом. Установлено, что у контрольных мышей латентное время (ЛП) наступления

Вещество, доза, внутривенно	Судороги, баллы	Число выживших животных, %
Контроль	3,83±0,11	17
Астрокс инъекционный 100 мг/кг	3,75±0,16	25
Астрокс инъекционный 200 мг/кг	3,40±0,16*	60
ЭМГПС в субстанции 200 мг/кг	3,33±0,17*	70 [#]
Мексидол инъекционный 200 мг/кг	3,25±0,16**	75 [#]

Таблица 1. Противосудорожная активность Астрокса в инъекционной форме, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) в субстанции и Мексидола в инъекционной форме в тесте максимального электрошока (МЭШ) на мышцах.

* Достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Стьюдента); [#] достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Фишера).

Препарат, дозы	ЛП первого приступа, мин.	Количество приступов	ЛП гибели, мин.	Число выживших животных, %
Контроль (коразол)	7,56±1,68	2,78±0,52	30,11±7,79	33
Астрокс инъекционный 100 мг/кг + коразол	6,63±2,51	3,88±0,44	29,88±6,75	25
Астрокс инъекционный 200 мг/кг + коразол	25,86±9,14*	1,71±0,57	53,29±6,71*	86
ЭМГПС в субстанции, 200 мг/кг + коразол	28,88±7,25*	1,63±0,56	58,38±1,63*	87,5 [#]
Мексидол инъекционный 200 мг/кг + коразол	7,50±2,32	2,25±0,45	47,88±6,05	62,5

Таблица 2. Противосудорожная активность Астрокса в инъекционной форме, ЭМГПС в субстанции и Мексидола в инъекционной форме в тесте антагонизма с коразолом у мышей.

* Достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни); [#] достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$ (критерий Фишера); ЛП – латентного времени.

первого приступа генерализованных клонических судорог после введения коразола составило 7,56 мин., продолжительность жизни — 30,11 мин. и число выживших — 33% (см. табл. 2).

Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг статистически достоверно увеличивал ЛП наступления первого приступа до 25,86 мин. (контроль 7,56 мин.) и ЛП гибели животных до 53,29 мин. (контроль — 30,1 мин.), а также с тенденцией к достоверности ($P=0,06$) предотвращал гибель 86% животных (см. табл. 2). Астрокс инъекционный в дозе 100 мг/кг не оказывал противосудорожного действия в тесте антагонизма с коразолом (см. табл. 2). ЭМГПС в субстанции (200 мг/кг) имел сходную противосудорожную активность с Астроксом инъекционным в дозе 200 мг/кг, статистически достоверно предотвращая гибель животных, увеличивая ЛП наступления первого приступа и ЛП гибели и уменьшая количество приступов (см. табл. 2). Мексидол инъекционный в дозе 200 мг/кг не изменял время наступления первых приступов (7,50 мин.) и их количество (2,25) относительно контрольных значений, статистически достоверно не увеличивал ЛП гибели животных, но достоверно увеличивал (до 62,5%) выживаемость животных, которая в контроле составила 33% (см. табл. 2).

Таким образом, Астрокс инъекционный аналогично ЭМГПС в субстанции в дозе 200 мг/кг уменьшает число летальных исходов, вызванных коразолом, увеличивает, как время наступления первого приступа (на 18 мин.), так и количество выживших животных. Мексидол инъекционный способствует уменьшению количества погибших животных, но не оказывает влияния на латентный период наступления первого судорожного припадка.

Противогипоксическая активность препаратов в тесте нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Установлено, что в контрольной группе животных среднее время продолжительности жизни составило 23,5 мин, а количество животных, проживших больше 24 мин. — 37,5% мышей (см. табл. 3). Астрокс в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг статистически достоверно по сравнению с контролем увеличивал (до 29,0 мин.) время жизни мышей в герметично закрытых емкостях и число животных, проживших более 24 мин. до 100% (см. табл. 3). Астрокс в инъекционной форме в дозе

100 мг/кг не обладал противогипоксическим эффектом в данном тесте (см. табл. 3). ЭМГПС в субстанции (200 мг/кг), аналогично Астроксу в инъекционной форме (200 мг/кг), увеличивал (до 100%) процент мышей, проживших более 24 мин., и среднюю продолжительность жизни (до 28,1 мин.) (см. табл. 3). Мексидол в инъекционной форме в дозе 200 мг/кг статистически достоверно по сравнению с контролем увеличивал (до 26,0 мин.) продолжительность жизни мышей, но в сравнении с Астроксом в инъекционной форме (200 мг/кг) он обладал меньшей эффективностью (см. табл. 3). Кроме того, Мексидол в отличие от Астрокса, статистически достоверно не изменял процент животных, проживших более 24 мин. (см. табл. 3).

Таким образом, Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг аналогично ЭМГПС в субстанции (200 мг/кг) при однократном введении оказывает выраженное противогипоксическое действие на модели гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме, существенно увеличивая продолжительность жизни животных и процент животных, проживших в условиях гипоксии более 24 мин. По противогипоксической активности Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг превосходит Мексидол инъекционный в дозе 200 мг/кг.

Обсуждение

Таким образом, в тесте максимального электрошока Астрокс инъекционный в дозе 200 мг/кг (однократно, внб) обладает отчетливым, статистически достоверным противосудорожным эффектом в базовых тестах антагонизма с коразолом и максимальным электрошоком (МЭШ) и оказывает отчетливое противогипоксическое действие в тесте гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме. Астрокс инъекционный имеет сходную эффективность с ЭМГПС в субстанции в тестах оценки как противосудорожной, так и противогипоксической активности. В сравнении с инъекционным Мексидолом Астрокс инъекционный имеет сходную эффективность в тесте антагонизма с МЭШ и превосходит Мексидол по эффективности в тесте антагонизма с коразолом и по выраженности противогипоксического действия.

ЭМГПС является препаратом с поликомпонентным механизмом действия, основными эффектами которого являются: антиоксидантное, мембранотропное

Препарат, доза	Время жизни, мин.	Количество животных, проживших больше 24 мин., %
Контроль	23,50±1,75	37,5
Астрокс инъекционный 100 мг/кг	22,88±1,06	37,5
Астрокс инъекционный, 200 мг/кг	29,0±1,14**	100 [#]
ЭМГПС в субстанции 200 мг/кг	28,1±0,86**	100 [#]
Мексидол инъекционный, 200 мг/кг	26,0±0,53*	85,7

Таблица 3. Противогипоксическая активность Астрокса в инъекционной форме, ЭМГПС в субстанции и Мексидола в инъекционной форме в тесте гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме на мышах.

*Достоверность отличий значений по сравнению с контрольной группой, при $p<0,05$; ** $p<0,01$ при (критерий Манна-Уитни); [#] достоверность отличий значений по сравнению с контролем при $p<0,05$ (критерий Фишера).

действие, способность модулировать рецепторы и мембраносвязанные ферменты, восстанавливать нейромедиаторный баланс и функционирование ионных каналов, уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, повышать энергетический статус клетки [5,6,12,13,14,16,23]. Через эти механизмы, оказывая влияние на совокупность химических и физических процессов и обеспечивая необходимое сопряжение основных ее элементов (рецепторы, ионные каналы, ферменты и др.), ЭМГПС способен воздействовать на функционирование клеточных структур, связанных с передачей информации и развитием различных патологических состояний.

Механизм противосудорожного действия ЭМГПС определяется его влиянием на процессы свободно-радикального окисления, клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК. Показано, что ЭМГПС при судорогах и ишемии снижает повышенный уровень продуктов ПОЛ и предотвращает NO генерацию

[26,31]. ЭМГПС не обладает прямым аффинитетом к ГАМК рецепторам, но оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [17,30] и является, таким образом, модулятором, который аллостерически потенцирует ГАМК рецептор по механизму мембрано-рецепторного взаимодействия.

Известно, что различия в эффектах дженерических препаратов, в основном, могут быть связаны или с разницей в технологии синтеза их субстанций, которые определяют тонкие различия в кристаллической структуре и конформации действующего соединения, или в особенностях технологии приготовления и состава лекарственной формы препарата, например, наличие вспомогательных веществ и примесей. С этими причинами могут быть связаны и выявленные в настоящем исследовании различия в противосудорожных и противогипоксических эффектах Астрокса и Мексидола в инъекционных лекарственных формах.

Литература:

1. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 3: 2: 34-44.
2. Алиев А.Н. Характеристика противосудорожной активности в ряду производных 3-оксипиридина (руководитель — Т.А. Воронина): Автореф. дис. канд. мед. наук. Баку. 1987; 21.
3. Бадалян О.Л., Авакян Г.Н., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Возможности использования комбинации карбамазепина и мексидола у подростков. Труды II Восточно-европейской конференции «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология». Гурзуф 2000; 260-262.
4. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Алиев А.Н., Кузьмин Е.И., Тилекеева У.М., Ахмедов Э.Ф., Дюмаев К.М. Зависимость между химическим строением и противосудорожной активностью производных 3-оксипиридина. Фармакол и токсикол. 1987; 1: 27-30.
5. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В., Таранова Н.П., Алиев А.Л., Соколова Н.Е., Нилова Н.С. Возможные механизмы действия мембрано-активных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. М 1990; 54-77.
6. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 180: 6: 1-4.
7. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. Глава 14. ФГБУ «НЦЭСМИ» Минздравсоц-
8. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Издание: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. Москва. Часть 1. Глава 17. 2012; 276-296.
9. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журн неврол и психиат. 2012; 12: 86-90.
10. Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Арлыт А.В. Противоишемическая защита головного мозга антиоксидантами группы 3-оксипиридина. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство». 1997; 52.
11. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Патент. Ноотропное средство. №1761146, 1985.
12. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М. 1995; 271.
13. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М. 1988; 22.
14. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинат содержащего производного 3-оксипиридина. Бюл экспер биол и мед. 1993; 3: 259-260.
15. Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Алиев А.Н., Смирнов Л.Д., Крыжановский Г.Н., Браславский, В.Е., Никушкин Е.В. Об электрофизиологических и биохимических механизмах противосудорожного действия антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. Бюл экспер биол и мед. 1986; 12: 663-665.
16. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной пероксидации в динамике черепно-мозговой травмы и ее коррекция мексидолом. Труды 4-й научно-практической конференции с международным участием. Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека. Смоленск. 2005; 283-284.
17. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание N3-диазепама в мозге инбредных мышей. Химико-фарм журн. 1987; 2: 134-137.
18. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М., Руденко Г.М., Морозов Г.В. Патент. Противопоалкогольное средство. №1777878.1984.
19. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент. Лекарственное средство для лечения наркоманий. №2159615. 1999.
20. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент. Церебропротекторное лекарственное средство. № 2145855, 1989.
21. Стойко М.И. Изучение возможности применения вальпроата натрия, антиоксиданта мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии (руководитель — Т.А. Воронина): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002; 23.
22. Тилекеева У.М. Психотропные свойства производных 3-оксипиридина (руководитель — Т.А. Воронина). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 1986; 20.
23. Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журн неврол и психиат. 2012; 2: 35-39.
24. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. Вестник ВолГМУ. 2009; 2: 72-73.
25. Яснецов В.В., Воронина Т.А. Действие семакса и мексидола на модели ишемии мозга у крыс. Экспер и клин фармакология. 2009; 22: 1: 68-70.

26. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 487-492.
27. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001 July.

References:

1. Avakian G. G., Nerobkova L. N., Oleynikov O. M., Voronina T. A., Avakian G. N., Gusev E. I. Possible applications of valproate and antioxidant with secondary generalized seizures (clinical and experimental study) (in Russian). *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2011; 3: 2: 34-44.
2. Aliyev A. N. Characteristics of anticonvulsant activity in a series of 3-hydroxypyridine (head — T. A. Voronina) (in Russian): Abstract. Dis. Ph.D. Baku. 1987; 21.
3. Badalyan O. L., Avakian G. N., Voronina T. A., Nerobkova L. N. The possibility of using a combination of carbamazepine and mexidolum adolescents. Proceedings of the II East European Conference Epilepsy and Clinical Neurophysiology (in Russian). Gurzuf 2000; 260-262.
4. Voronina T. A., Smirnov L. D., Aliyev A. N., Kuzmin E. I., Tilekeeva U. M., Ahmedov E. F., Dumas K. M. The relationship between the chemical structure and anticonvulsant activity of 3-hydroxypyridine (in Russian). *Pharmacol and Toxicology*. 1987; 1: 27-30.
5. Voronina T. A., Nerobkova L. N., Markina N. V., Taranov N. P., Aliyev A. L., Sokolov N. E., Nilov N. S. Possible mechanisms of action of membrane-active substances with antioxidant properties in extreme situations. Cellular mechanisms of implementation pharmacological effect (in Russian). Moscow. 1990; 54-77.
6. Voronina T. A. Mexidol. Main neuropsychotropic effects and mechanism of action (in Russian). *Pharmateka*. 2009; 180: 6: 1-4.
7. Voronina T. A., Nerobkova L. N. Methodological recommendations for Preclinical Study of the anticonvulsant activity of the drugs. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products (in Russian) Part 1, Chapter 14. FGBU "NCESMP" Health Ministry of Russia. Moscow. 2012; 235-250.
8. Voronina T. A., Ostrovskaya R. U., Garibov T. L. Guidelines for pre-clinical study of drugs with neuroprotective action type. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products (in Russian). Part 1. Chapter 17. Edition: FGBU "NCESMP" Health Ministry of Russia. Moscow. 2012; 276-296.
9. Voronina T. A. Mexidol: spectrum of pharmacological effects (in Russian). *Journal neur and psych*. 2012; 12: 86-90.

28. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — general considerations. Washington. 2003.
29. Pitkänen A., Schwartzkroin P. A., Moshé S. L. Models of Seizures and Epilepsy. Academic Press. 2005; 712.
30. Voronina T. A., Seredenin S. B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann Ist Super Sanita*. 1988; 24: 461-466.
10. Gaeva M. D., Pogorelyi V. E., Arlt A. V. Anti-ischemic protection of the brain antioxidant group 3-hydroxypyridine. New trends of drug development (in Russian). Congress Man and Medicine. 1997; 52.
11. Dumas K. M., Voronina T. A., Smirnov L. D. Patent. Nootropics (in Russian). №1761146, 1985.
12. Dumas K. M., Voronina T. A., Smirnov L. D. Antioxidants in prophylaxis and therapy of CNS pathologies (in Russian). Moscow. 1995; 271.
13. Eremenko A. V. Role membranotropic properties of 3-hydroxypyridine in the pharmacological effect (in Russian). Abstract. diss. Ph.D. Moscow. 1988; 22.
14. Lukyanova L. D., Atabaeva R. E., Shepeleva S. Y. Bioenergy mechanisms antihypoxic action succinate containing a 3-hydroxypyridine (in Russian). *Bull Experiment biol and med*. 1993; 3: 259-260.
15. Nerobkova L. N., Voronina T. A., Aliyev A. N., Smirnov L. D., Kryzhanovsky G. N., Braslavsky V. E., Nikushkin E. V. On the electrophysiological and biochemical mechanisms of anticonvulsant action of antioxidant from the class of 3-hydroxypyridine (in Russian). *Bull Experiment biol and med*. 1986; 12: 663-665.
16. Novikov V. E., Kulagin K. N., Kovaleva L. A. Activity of lipid peroxidation in the dynamics of traumatic brain injury and its correction mexidolum. Proceedings of the 4th scientific-practical conference with international participation. Reactive oxygen species, nitric oxide, antioxidants and human health (in Russian). Smolensk, 2005; 283-284.
17. Seredenin S. B., Blednov Y. A., Gordey M. L., Voronina T. A., Smirnov L. D. Influence membrane — modulatory 3-hydroxypyridine in the emotional stress response and linking H3- diazepam in the brain of inbred mice (in Russian). *Chemical and pharmaceutical J*. 1987; 2: 134-137.
18. Smirnov L. D., Voronina T. A., Dumas K. M., Rudenko G. M., Morozov G. V. Patent. Anti-alcohol agent (in Russian). №1777878.1984.
19. Smirnov L. D., Voronina T. A. Patent. The medicament for the treatment of drug addiction (in Russian). №2159615. 1999.
20. Smirnov L. D., Voronina T. A. Patent. Cerebroprotective medicament (in Russian). № 2145855, 1989.
21. Stojko M. I. Explore the possibility of the use of sodium valproate, and their antioxidant mexidolum and combinations thereof for the

31. Voronina T. A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. 1992; 2: 51-108.
32. Voronina T. A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies*. In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. Boston. 1994; 265-269.
22. Tilekeeva U. M. The psychotropic properties of 3-hydroxypyridine (head — TA Voronina) (in Russian): Abstract. Dis. Ph.D. Moscow. 1986; 20.
23. Shulkina A. V. Mexidol Influence on the development of the phenomenon of excitotoxicity in vitro neurons (in Russian). *Journal Neurology and Psychiatry*. 2012; 2: 35-39.
24. Yasnetsov V. V. Influence of some neurotropic substances on mitochondrial respiration of brain cells in rats (in Russian). *Bulletin VolGMU*. 2009; 2: 72-73.
25. Yasnetsov V. V., Voronina T. A. Action semax and mexidol model of cerebral ischemia in rats (in Russian). Experiment and wedge Pharmacology. 2009; 22: 1: 68-70.
26. Bashkatova V., Narkevich V., Vitskova G., Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures (in Russian). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27: 487-492.
27. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001 July.
28. Food and Drug Administration (FDA), U.S. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products — general considerations. Washington. 2003.
29. Pitkänen A., Schwartzkroin P. A., Moshé S. L. Models of Seizures and Epilepsy. Academic Press. 2005; 712.
30. Voronina T. A., Seredenin S. B. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann Ist Super Sanita*. 1988; 24: 461-466.
31. Voronina T. A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. 1992; 2: 51-108.
32. Voronina T. A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies*. In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. Boston. 1994; 265-269.