

Мексидол: спектр фармакологических эффектов

Т.А. ВОРОНИНА

НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва

Mexidol: the spectrum of pharmacological effects

T.A. VORONINA

Zakusov Research Institute of Pharmacology Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Ключевые слова: ноотропные препараты, мексидол, терапевтическое действие.

Key words: nootropic drugs, mexidol, therapeutic action.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) — отечественный оригинальный антиоксидант и антигипоксант, создан в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов.

Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Наличие 3-гидроксипиридина в структуре мексидола обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает мексидол от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. Наличие сукцината в структуре мексидола отличает его от эмоксипина и других производных 3-оксипиридина, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме и, в частности, является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке.

Сочетание в структуре мексидола двух соединений с необходимыми свойствами обеспечивает его хорошую проходимость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), высокую биодоступность и воздействие на различные мишени, следствием чего является широкий спектр эффектов препарата и высокий терапевтический потенциал.

Мексидол — препарат с поликомпонентным, мульти-таргетным (multi-targets) механизмом действия. При этом основными его механизмами являются: антиоксидантный и мембранотропный эффекты, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [13, 15, 18, 22, 27, 38]. Через эти механизмы, оказывая влияние на совокупность химических и физических процессов и обеспечивая необходимое сопряжение основных ее элементов (рецепторы, ионные каналы, ферменты и др.), мексидол способен воздей-

ствовать на функционирование клеточных структур, связанных с передачей информации и развитием различных патологических состояний. Важным компонентом механизма действия мексидола является также его способность оказывать влияние на свободнорадикальные процессы, которые являются одними из базисных процессов, принимающих участие в модифицирующем/повреждающем действии на клеточные структуры центральной нервной системы и другие органы и ткани.

Среди известных антиоксидантов мексидол занимает особое положение, поскольку он оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки и не обладает прооксидантным действием, что при определенных условиях характерно для многих других антиоксидантов [38].

С одной стороны, мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов; снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы, ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода [7, 13, 15, 22, 24, 25, 30, 35, 36, 42, 46].

По своей антиоксидантной активности мексидол превосходит эмоксипин и проксипин [30, 36].

Зарубежные ферментные антиоксиданты, созданные на основе СОД, выделяемой из природного материала (онтосеин, оксодрол, пероксином), имеют существенные недостатки: они являются нестабильными, быстро инактивируются и имеют много побочных эффектов. Мексидол, вызывающий активацию эндогенной СОД, лишен этих недостатков и, таким образом, имеет существенные преимущества перед ферментными антиоксидантами природного происхождения.

Таким образом, мексидол является универсальным средством антиоксидантной фармакотерапии, поскольку

влияет на различные звенья окислительного стресса: ингибирует свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает уровень NO, повышает активность СОД и других антиоксидантных ферментов.

Благодаря своему механизму действия, мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых, по крайней мере, на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное и другие действия. Под влиянием мексидола наблюдается улучшение мозгового кровообращения и микроциркуляции.

Терапевтический эффект мексидола имеет дозозависимый характер. С повышением дозы до определенного уровня наблюдается, как правило, усиление эффекта. Диапазон терапевтических доз у мексидола достаточно широк и в эксперименте колеблется от 10 до 300 мг/кг. С повышением дозы мексидола уменьшается латентный период наступления и увеличивается выраженность и длительность эффекта.

Наиболее выраженный эффект мексидол оказывает при лечении сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, прежде всего, острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в том числе инсультов. Его можно выделить как один из наиболее эффективных препаратов, используемых при лечении этих форм патологии. Благодаря своему механизму действия, мексидол оказывает влияние на ключевые базисные звенья патогенеза и других заболеваний, связанных с процессами нейродегенерации, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, травмы головного мозга, судорожные состояния, стрессы и др. [47].

Мексидол оказывает отчетливый лечебный эффект при ишемии мозга, возникающей при нарушении системной гемодинамики, при изменениях в сосудах, приводящих к метаболическим реакциям, когда в зоне ишемии увеличиваются концентрация субстратов ПОЛ и генерация активных форм кислорода, накапливаются прооксиданты (стимуляторы ПОЛ), а также снижается активность антиоксидантных ферментов. Препарат поступает в ишемизированные клетки, и под его влиянием наблюдается уменьшение зоны поражения мозга при инсульте (морфологические исследования), резко увеличивается процент выживших после инсульта животных, восстанавливается функциональная активность мозга, что выражается в улучшении когнитивных функций, показателей неврологического дефицита и психоэмоционального состояния [12, 19, 33, 35, 41]. Именно наличие у мексидола мощного антиоксидантного действия делает его предпочтительным перед препаратами, содержащими янтарную кислоту и не обладающими антиоксидантными свойствами.

Было установлено [14, 33], что мексидол обладает способностью увеличивать продолжительность жизни и число выживших животных в условиях различных гипоксических состояний: гипобарической гипоксии, гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме и гемической гипоксии. Например, в условиях острой гипобарической гипоксии, при подъеме животных на высоту 11 000 метров, мексидол после его инъекции увеличивает продолжительность их жизни в 2 раза, а число выживших животных — в

2,4 раза. По противогипоксической активности мексидол значительно превосходит пиритинол и пирацетам, которые обладают слабой антигипоксической активностью в условиях острой гипобарической гипоксии и гипоксии с гиперкапнией.

Механизм противогипоксического действия мексидола связан также с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцином янтарной кислоты, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Янтарная кислота обеспечивает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение угнетения окислительных процессов в цикле Кребса, что приводит в условиях гипоксии к увеличению содержания АТФ и креатинфосфата, активации энергосинтезирующих функций митохондрий, стабилизации клеточных мембран. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией энергосинтезирующей функции митохондрий с активацией компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат, и выполняющих роль срочного адаптационного механизма при гипоксии [26, 27, 39].

Известно, что при черепно-мозговой травме наблюдается интенсификация процессов липидной перекисидации как в крови, так и в ткани головного мозга, и происходит снижение окислительной и фосфорилирующей функции митохондрий. Мексидол в этом случае, устраняя избыточную активность процессов свободнорадикального окисления в динамике посттравматического периода, оказывает протективное влияние на биоэнергетические процессы в головном мозге при черепно-мозговой травме путем изменения функционального состояния дыхательной цепи митохондрий [30].

Установлено, что мексидол оказывает выраженное и оптимальное антиоксидантное, гиполлипидемическое, гипогликемическое, гепатопротекторное действие по сравнению с актовегином и инфезолом в условиях аллоксановой гипергликемии, холестериновой дислипидемии и аллоксан-холестериновой дислипидемии [36, 37]. Отмечается его выраженное профилактическое действие на динамику метаболических показателей в условиях сочетания нарушений липидного и углеводного обмена в эксперименте и превосходит по этому эффекту эмоксипин, димефосфон и альфа-токоферол, оказывая гипогликемическое, гиполлипидемическое действие. Мексидол предотвращает нарушение белкового обмена и развитие цитолитического синдрома, оказывая антиоксидантный эффект, регистрируемый в сыворотке крови, и уменьшая рост маркеров электрической нестабильности миокарда, восстанавливая уровень малонового диальдегида и активность каталазы до интактных значений в миокарде, печени и почках экспериментальных животных [36].

Важнейшим звеном в механизме, приводящем к гибели клетки, является возникновение глутаматной эксайтотоксичности, которая наблюдается при различных формах нейродегенерации и характеризуется повышенным высвобождением глутамата из окончаний нейронов в межклеточное пространство. В частности, при инсульте этот выброс происходит в очаге поражения и далее наблюдается его диффузия в зону ишемической полутени. Глу-

таматная эксайтотоксичность приводит к гибели клетки, которую называют «смертью от перевозбуждения». Избыточное накопление глутамата активирует ионотропные NMDA- и AMPA-подтипы глутаматных рецепторов, вызывая массивный приток и шоковое увеличение ионов Ca^{2+} в клетке постсинаптического нейрона. Кальций в клетке запускает активацию дыхательной цепи митохондрий с увеличением утечки супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала; активацию НАДФН2-оксидазы, в результате чего повышается содержание супероксидного анион-радикала; возникает активация NO-синтазы (NOS), что приводит к накоплению NO; активация гемоксигеназы, которая переводит Fe^{3+} в Fe^{2+} . Все перечисленные процессы интенсифицируют ПОЛ, в ответ происходит активация АОС защиты клетки. При длительной гипоксии наблюдается ее истощение, что приводит к развитию окислительного стресса и гибели нервных клеток путем апоптоза или некроза в зависимости от степени их повреждения [4, 20]. В исследованиях *in vitro* на поперечных переживающих срезах гиппокампа установлено, что мексидол в концентрации от 4 мМ подавляет ортодромные популяционные ответы в поле CA1, а неконкурентный антагонист глутаматного NMDA-рецептора МК-801 ослабляет угнетающее действие мексидола, тогда как специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов не влияет на эффекты мексидола [28].

Методами микроионофореза и пневмомикроинъекции при подведении мексидола к отдельным нейронам было установлено, что он оказывает прямое влияние на большинство нейронов сенсомоторной коры мозга бодрствующих животных, вызывая как тормозную, так и возбуждающую реакции [28]. Мексидол обладает выраженной способностью улучшать процессы обучения и памяти, оказывает отчетливое антиамнестическое действие, устраняя нарушения памяти, вызванные различными воздействиями [9, 13, 22, 46, 47]. В эксперименте показано, что мексидол эффективно устраняет амнезию условного рефлекса пассивного избегания у крыс, вызванную такими жесткими воздействиями, как проведение максимального электрошока непосредственно после обучения, введение холинолитика скополамина или после депривации парадоксальной фазы сна. По антиамнестическому действию мексидол не уступает, а в ряде случаев и превосходит по активности и глубине эффекта такие ноотропные препараты, как пирацетам, пиритинол, меклофеноксат, клерегил, пантогам, пикамилон, натрия оксипутират [8, 22, 46].

Наряду с антиамнестическим эффектом мексидол способствует сохранению памятного следа и противодействует процессу угасания полученных/приобретенных навыков и рефлексов.

Позитивное восстанавливающее действие мексидол оказывает на нарушенные когнитивные функции, возникающие при естественном старении и в условиях экспериментальных моделей болезней Альцгеймера и Паркинсона [8, 11, 25, 43, 45, 47]. Наряду с улучшением процессов обучения и памяти у старых животных под влиянием мексидола устраняются некоторые проявления неврологического дефицита, восстанавливается эмоциональный статус, снижается до нормы уровень холестерина, липопропротеидов низкой плотности, триглицеридов, липофусцина. Механизм позитивного влияния мексидола на когнитивные функции связан также с его мембранопротекторным

и антиоксидантным действием. Согласно синапсо-мембранной организации памяти, решающая роль в закреплении информации в ЦНС принадлежит конформационным смещениям макромолекул белков в области синапса. Мексидол, оказывая выраженное влияние на физико-химические свойства мембраны и вызывая ее структурно-функциональные перестройки, повышает функциональную активность биологической мембраны и, таким образом, способствует образованию устойчивых конформационных изменений белковых макромолекул синаптических мембран, образованию взаимосвязанных систем мембранных комплексов нейронов, вызывая в результате активацию синаптических процессов и улучшение когнитивных функций. Немаловажной представляется также способность мексидола изменять фосфолипидный состав наружной мембраны синапсом головного мозга; для процессов памяти особенно важным представляется увеличение содержания фосфатидилсерина, который влияет на активность калий- и кальциевой АТФазы и фосфотидилинозита, который способствует повышению родства ацетилхолинового рецептора к ацетилхолину. Кроме того, показана способность мексидола препятствовать развитию атероартериосклероза [21].

Мексидол обладает кроме того и выраженным анксиолитическим эффектом, т.е. способностью устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство. В эксперименте с использованием методики конфликтной ситуации у крыс показано, что мексидол обладает выраженной анксиолитической активностью, повышая число наказуемых взятий воды. Он имеет сходную активность с диазепамом, однако в отличие от диазепама после мексидола не нарушается адекватность реагирования на провоцирующие тест-стимулы по шкале Броди—Наута и не наблюдается побочных эффектов в виде седации и миорелаксации. Мексидол оказывает влияние на различные типы стрессорных ситуаций, например при стрессе на новизну обстановки, при тревоге и страхе, обусловленными ранее полученными в этих условиях негативными воздействиями, при стрессе ожидания боли, в ситуациях рассогласования желаемого и действительного [6, 16]. Анализ механизма реализации анксиолитического действия мексидола показал, что мексидол не обладает способностью связываться с бензодиазепиновыми и ГАМК-рецепторами, однако, обладает способностью усиливать связывание меченого диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами. Таким образом, не обладая прямым аффинитетом к бензодиазепиновому и ГАМК-рецепторам, мексидол оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [32, 44].

В свете современных представлений о веществах нового типа, не относящихся к прямым агонистам рецепторов, действие мексидола можно представить как эффект модулятора, аллостерически потенцирующего рецептор лиганда, и активатора ионных каналов по механизму мембрано-рецепторного взаимодействия.

Антистрессорный, анксиолитический эффект дополняется уникальной способностью мексидола повышать резистентность организма к действию различных экстремальных факторов, таких как стрессы, конфликтные ситуации, электрошок, физические нагрузки, гипоксия, лишение сна, различные интоксикации [17, 40]. Наряду с этим, мексидол устраняет нарушения, возникающие при алкоголизме и наркоманиях [11]^{1,2}.

Мексидол обладает широким спектром противосудорожных эффектов [2, 10, 29, 34]. В эксперименте на животных мексидол ослабляет судороги, вызванные различными воздействиями: коразолом, максимальным электрошоком, стрихнином, тиосемикарбазидом, бикукуллином, пикротоксином, 5-окситриптофаном. Мексидол уменьшает длительность и число разрядов первично- и вторично-генерализованных тонико-клонических судорог на модели кобальтовой эпилепсии. Механизм противосудорожного действия мексидола определяется влиянием на процессы свободнорадикального обмена, клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК.

Одним из важных свойств мексидола является его способность улучшать, потенцировать специфическое действие известных препаратов [7]. Показано, что при комбинации мексидола и феназепам в дозах низкого терапевтического уровня достигается такой же по выраженности анксиолитический эффект, как и при увеличении дозы феназепам в 10 раз. Потенцирующий эффект мексидола выявлен и по противосудорожному действию при его комбинации с фенитоином, фенобарбиталом, вальпроатами и карбамазепином. При этом показано, что, усиливая основной лечебный эффект препаратов, мексидол снижает их побочные эффекты. Комбинированное применение мексидола с противосудорожными препаратами в клинике эпилепсии позволило значительно снизить дозы базисных противосудорожных средств и уменьшить их побочное действие [1, 3, 34]. Сочетанное применение мексидола с антигипертензивными средствами, в частности с бисопрололом, способствует более эффективной коррекции артериального давления и уменьшению дозы бета-адреноблокатора у больных молодого возраста [5].

За счет сочетания в своей структуре пиридинового основания и янтарной кислоты мексидол обладает высокой способностью прохождения ГЭБ и биодоступностью. Установлено, что при энтеральном и парентеральном введении мексидол быстро всасывается и быстро выводится из организма [23, 31]. Целенаправленное изучение фармакокинетики мексидола проводили на больных с невротическими расстройствами, находящихся на лечении в стационаре (мексидол назначался внутримышечно по 200—250 мг 2 раза в сутки) [23, 31]. Анализ параметров мексидола как при однократном, так и курсовом применении показал, что его концентрация в крови нарастает довольно быстро, достигая максимума в среднем через 0,58 ч. В то же время мексидол быстро элиминируется из крови и

через 4 ч уже практически не регистрируется, поэтому для поддержания терапевтической концентрации необходимо минимум 2-кратное введение в течение суток. Фармакокинетический профиль препарата как при однократном, так и при его длительном введении достоверно не отличаются. Изучение экскреции мексидола с мочой показало, что он выводится как в неизменном виде, так и в виде глюкуроноконъюгата, который составляет значительное количество. Корреляционный анализ зависимости психофармакологического эффекта и кинетических характеристик мексидола показал, что с увеличением максимальной концентрации мексидола возрастает анксиолитический эффект препарата [23, 31].

Существенным преимуществом мексидола является то, что он является малотоксичным препаратом с большой терапевтической широтой, практически не обладает побочными эффектами традиционных нейропсихотропных препаратов, в частности не оказывает седативного, миорелаксантного, стимулирующего, эйфоризирующего действия, а также не имеет побочных эффектов, свойственных нейропротекторным препаратам.

Таким образом, высокая клиническая эффективность мексидола при лечении сосудистых и нейродегенеративных заболеваний определяется его комплексным механизмом и прежде всего антиоксидантным (ингибирование как ферментативных, так и неферментативных процессов ПОЛ, снижение уровня NO, повышение активности антиоксидантных ферментов) и мембранопротекторным (уменьшение вязкости и увеличение текучести мембран, изменение фосфолипидного состава) действием, а также его способностью ослаблять глутаматную эксайтотоксичность и, что особенно важно, — восстанавливать энергетический баланс клетки.

Описанный выше механизм действия мексидола объясняет малые побочные эффекты препарата, а также его способность потенцировать действие других веществ, важных для функционирования ЦНС.

Приведенные данные позволили мексидолу занять важное место в клинической и амбулаторной практике при лечении различных заболеваний, в том числе неврологических и психических.

¹Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М., Руденко Г.М., Морозов Г.В. Патент «Противоалкогольное средство», №1777878. 1984.

²Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент «Лекарственное средство для лечения наркоманий», №2159615. 1999.

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. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия 1998; 63: 7: 1020—1028.
5. Булахова Е.Ю. Использование препарата мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Терапия 2006 (Приложение 1): 101—103.
6. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Тилекеева У.М., Дюмаев К.М. Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему. Бюлл. экспер. биол. и мед. 1985; XCIX: 1: 60—62.
7. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридина на фармакологическую активность

- психотропных препаратов. Бюлл экспер биол и мед 1985; XCIX: 5: 519—522.
8. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д., Кутепова О.А., Дюмаев К.М. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте. Бюлл экспер биол и мед 1986; II: 9: 307—310.
 9. Воронина Т.А., Маркина Н.В., Неробкова Л.Н. Влияние веществ из класса ноотропов на поведение крыс в условиях депривации парадоксальной фазы сна. Журн высш нервн деятельности 1986; II: 9: 963—967.
 10. 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; I: 27—30.
 11. Воронина Т.А., Кутепова О.А., Золотов Н.Н. Влияние антиоксидантов из класса 3-оксипиридина на вызванное этанолом нарушение обучения у мышей и накопление липофусцина. Бюлл экспер биол и мед 1989; 3: 314—316.
 12. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В., Таранова Н.П., Алиев А.Л., Соколова Н.Е., Нилова Н.С. Возможные механизмы действия мембраноактивных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта. Под ред. С.Б. Середенина. М 1990; 54—77.
 13. Воронина Т.А. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья). Вестник РАМН 1998; 1: 16—21.
 14. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов. Вестник РАМН 2000; 9: 27—34.
 15. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. Психофармакол и биол наркологи 2001; 1: 2—12.
 16. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Телешова Е.С., Ларенцова Л.И., Незнамов Г.Г. и др. Антистрессорные эффекты антиоксиданта мексидола и его аналогов в экстремальных ситуациях. Таврический журнал психиатрии 2002; 6: 2: 73—74.
 17. Воронина Т.А., Яснецов В. В., Смирнов Л.Д., Молодавкин Г.М., Яснецов В.В., Ларенцова Л.И., Шашков В.С. Авиакосмическая и экологическая медицина 2007; 41: 1: 42—47.
 18. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейрпсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека 2009; 180: 6: 1—4.
 19. Гаевый М.Д., Погорелый В.Е., Арльт А.В. Противоишемическая защита головного мозга антиоксидантами группы 3-оксипиридина. Новые направления в создании лекарственных средств. Конгресс «Человек и лекарство» 1997; 52.
 20. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. Глутаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. Анналы клин и эксперим неврологии 2007; 1: 4: 28—34.
 21. Девяткина Т.А., Коваленко Э.Г., Смирнов Л.Д. Влияние мексидола на развитие экспериментального перекисного атеросклероза. Эксперим и клин фармакол 1993; 56: 1: 33—35.
 22. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М 1995; 271.
 23. Жердев В.П., Сариев А.К., Дворянинов А.А. Фармакокинетика водорастворимого антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. Бюлл экспер биол и мед 1986; 3: 325—327.
 24. Кузнецов Ю.В., Матюшин И.А., Смирнов Л.Д., Яснецов В.В. Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипиридиндобензимидазола, Вестник новых медицинских технологий 2006; XIII: 3: 9—10.
 25. Кутепова О.А. Геропсихотропные свойства антиоксиданта мексидола и деманол ацегломата (экспериментальное исследование) (руководитель — Т.А. Воронина): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 1990; 25.
 26. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. Бюлл экспер биол и мед 1993; 3: 259—260.
 27. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. Вестник РАМН 2000; 9: 3—12.
 28. Мотин В.Г., Калашиников Н.В., Резник Е.В., Яснецов В.В., Ходоров Б.И. Ноотроп мексидол блокирует NMDA подтип глутаматных рецепторов, каналов. Тезисы докладов XI конгресса «Человек и лекарство». М 2001; 261—262.
 29. 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. Бюлл экспер биол и мед 1986; 12: 663—665.
 30. Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Ковалева Л.А. Активность липидной перекисидации 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.
 31. Сариев А.К. Фармакокинетика производных 3-оксипиридина в эксперименте. Автореф канд мед. Наук. М. 1987; 23.
 32. 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.
 33. Спасеников Б.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Патогенетические, клинические и фармакотерапевтические аспекты. Petah Tikva (Израиль) 1996; 245.
 34. 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.
 35. Тилекеева У.М. Психотропные свойства производных 3-оксипиридина (руководитель — Т.А. Воронина): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1986; 20.
 36. Усанова А.А., Инчина В.И., Зорькина А.В. Цитопротекторы в коррекции сочетанных метаболических нарушений. Саранск: Вектор-принт 2009; 119.
 37. Усанова А.А. Фармакологическая коррекция сочетанных метаболических нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Старая Купавна 2010; 47.
 38. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журн неврол и психиатр 2012; 2: 35—39.
 39. Яснецов В.В., Смирнов Л.Д. Эффективность новых производных 3-гидроксипиридина, обладающих антиоксидантной активностью, при различных видах гипоксии. Труды международной конференции «Биоантиоксидант». М 2006; 292—293.
 40. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондриальных клеток головного мозга крыс. Вестник ВолГМУ 2009; 2: 72—73.
 41. 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.
 42. 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.
 43. Voronina T.A., Kuteпова O.A. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant. Drug Dev Res 1988; 14: 353—358.
 44. 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.
 45. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Kuteпова O.A., Gugutcidse D.A. Pharmacological correction of CNS functional disorders and parkinsonian syndrome in old animals. Ann Ist Super Sanita 1990; 26: 55—60.
 46. Voronina T.A. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. Neuropharmacology. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. 1992; 2: 51—108.
 47. Voronina T.A. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. New Pharmacological Strategies. In book: Alzheimer disease: therapeutic strategies. Birkhauser. Boston 1994; 265—269.