

**МНЕМОТРОПНАЯ И АНКСИОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА  
И ЭНОКСИФОЛА**

И.А. ТРЕГУБОВА \*\*, В.А. КОСОЛАПОВ\*,\*\*, А.А. СПАСОВ\*, В.А. АНИСИМОВА\*\*\*

*\* Волгоградский государственный медицинский университет,  
Пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия, 400131*

*\*\* НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета,  
пл. Павших Борцов, 1, Волгоград, Россия, 400131*

*\*\*\* Южный федеральный университет, НИИ физической и органической химии,  
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, Россия, 344090*

**Аннотация.** В статье представлены данные исследований влияния антиоксидантных соединений эноксифола (10 мг/кг) и мексидола (100 мг/кг) на поведение, эмоциональную сферу и способность к саморегуляции экспериментальных животных. Раскрыт механизм действия эноксифола и мексидола на функции высшей нервной деятельности на основе тестов, позволяющих связывать поведенческие реакции лабораторных животных с основными нейромедиаторными системами. В тесте «открытое поле» определена эмоциональная лабильность, стрессустойчивость и исследовательская активность крыс на фоне трех дневного введения антиоксидантов. Проведенные эксперименты позволили установить, что эноксифол снижал агрессивность, понижал ступень доминирования и степень невротических реакций животных, обуславливал повышенную устойчивость к эмоциональным нагрузкам, что сопровождалось более стойким сохранением памятного следа, чем у интактных особей. Изменения высшей нервной деятельности животных, обусловлены обнаруженной антиадренергической, холин- и ГАМК-позитивной активностью эноксифола. Мексидол так же переводил поведенческую активность и психику животных к более умеренным показателям, проявлял мнемотропный эффект, но не влиял на уровень стрессустойчивости у экспериментальных особей. У мексидола установлена способность модулировать ацетилхолиновый, бензодиазепиновый и ГАМК хлор-ионофорный рецепторные комплексы мембран мозга.

**Ключевые слова:** «открытое поле», ВНД, нейромедиаторы, саморегуляция, эноксифол, мексидол, антиоксиданты.

**MNEMOTROPIC AND ANXIOLYTIC ACTIVITY OF MEXIDOL AND ENOXIFOL**

I.A. TREGUBOVA \*\*, V.A. KOSOLAPOV\*,\*\*, A.A. SPASOV\*, V.A. ANISIMOVA \*\*

*\* Volgograd State Medical University,  
Pl. Fallen Fighters, 1, Volgograd, Russia, 400131*

*\*\* Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University,  
Sq. Fallen Fighters, 1, Volgograd, Russia, 400131*

*\*\*\* Southern Federal University, Institute of Physical and Organic Chemistry,  
pr. Strikes 194/2, Rostov-on-Don, Russia, 344090*

**Abstract.** The article presents the research findings of influence of antioxidant compounds Enoxifol (10 mg/kg) and Mexidol (100 mg/kg) on behavior, emotional sphere and ability for self-regulation of experimental animals. The mechanism of Enoxifol and Mexidol action at high nervous functions was established on the basis of tests allowing to connect behavior reactions with the main neuromediator systems. In the “open field” test the emotional lability, stress resistance and research activity were evaluated in control rats and rats treated for three days by antioxidants. The experiments revealed that Enoxifol diminished aggressiveness, step of domination and degree of neurotic reactions of animals, increased the resistance to emotional load which was accomplished by the more firm preservation of the memory track then in intact animals. These changes in high nervous functions were caused by antiadrenergic, choline- and GABA-positive activity of Enoxifol. Mexidol in turn possessed mnemotropic effect as well, but hasn't affected the level of stress resistance in experimental rats. Mexidol modulated acetylcholine, benzodiazepine and GABA receptors in a brain.

**Key words:** “open field” test, higher nervous activity, neuromediators, self-control, Enoxifol, Mexidol, antioxidants.

В связи с использованием антиоксидантов в клинической практике отбор средств, обладающих терапевтической активностью в экспериментальной фармакологии обоснованно является перспективным направлением. В списке расстройств, поддающихся коррекции антиоксидантными препаратами значатся

**Библиографическая ссылка:**

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918

болезни Альцгеймера, Паркинсона, Дауна, разные формы аутизма [24, 25]. В современной психофармакологии используется не только ноотропная активность антиоксидантов, но и возможность их выступать в качестве нормотимиков, адаптогенов, анксиолитиков [20, 21]. В силу вышеизложенного появление в клинической практике лекарственного препарата, обладающего вышеперечисленными свойствами является актуальным.

Для проведения экспериментов использовались два антиоксидантных средства – мексидол и эноксифол. Мексидол – отечественный нейрпсихотропный препарат с оригинальным механизмом действия, совмещающим антиоксидантное и мембранопротекторное действие, синтезирован Л.Д. Смирновым и К.М. Дюмаевым в ИБФХ РАН, изучен и разработан в НИИ фармакологии РАМН и Всесоюзном научном центре по безопасности активных веществ. Препарат эффективно ингибирует СРО липидов биомембран, активно реагирует с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов, повышает активность супероксиддисмутазы, стабилизирует биологические мембраны [1, 4, 19]. Эноксифол – церебропротектор, обладающий антиоксидантной и антирадикальной активностью, синтезирован в.н.с. В.А. Анисимовой и разрабатываемый Волгоградским государственным медицинским университетом, НИИ физической и органической химии Южного федерального. Соединение препятствует активации ПОЛ за счет взаимодействия с пероксильными, липоперекисными, супероксидными и гидроксильными радикалами, повышает активность супероксиддисмутазы, каталазы и поддерживает активный уровень глутатиона посредством восстановления его дисульфидных групп, обладает мембраностабилизирующей активностью [8].

**Целью исследования** – изучение влияния антиоксидантных соединений на взаимосвязь изменений в поведении и эмоциональной сфере крыс.

**Материалы и методы исследования.** Исследования выполнялись на 136 белых нелинейных крысах самцах, массой 200-300 г и 51 мышью, массой 20-30 г. Животных содержали в условиях вивария (температура 22-24°C, относительная влажность воздуха 40-50%) с естественным световым режимом на стандартной диете (ГОСТ Р 50258-92), соблюдая правила лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.-3-96 и 1000.4.-96), а также правила и Международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемые при экспериментальных исследованиях (1997). Эксперименты выполняли в интервале 14.00-17.00 по местному времени.

Экспериментальные животные были разделены на три группы. 1 группа – контроль, интактные животные, которые получали физиологический раствор хлористого натрия, 2-я группа – животные, которым назначался эноксифол (дигидробромид 2-(3,4-дигидроксифенил)-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола) [15-17, 20]. 3-я группа – животные, которые получали мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат). Эноксифол назначался в дозе 10 мг/кг [18]. Препарат сравнения мексидол, животные получали в дозе 100 мг/кг [3, 5]. Антиоксиданты использовались в дозах, установленных как эффективные в качестве ноотропной активности. Изучаемые средства животным вводили внутривенно в течение трех дней в интервале между первым и вторым тестированиями, что позволяет оценить эффект изучаемых соединений на фактор «забывания» новой обстановки.

В эксперименте использовалась методика «открытое поле» и тесты, основанные на взаимосвязи поведенческих реакций с основными нейромедиаторами [13]. В тесте «открытое поле» согласно методу крыса помещалась в арену установки на 5 минут. Повторное тестирование проводили через 3 суток [12]. В тесте регистрировались такие показатели как время выхода из освещенного центра (латентное время), горизонтальная активность (количество пересеченных квадратов), вертикальная активность (количество стоек), поисковая активность (количество заглядываний в отверстия на горизонтальной поверхности арены), груминг (число умываний) и болюсы (число дефекаций).

Изучение нейромедиаторных механизмов эноксифола оценивалось по девяти тестам. Тест фенаминовая стереотипия основан на увеличении спонтанной двигательной активности, связанной с усилением норадренергической передачи и возникновением стереотипных движений у животных, обусловленным усилением дофаминергической трансмиссии. Изучаемое соединение вводили за 1 час до введения фенамина (5 мг/кг, внутривенно). В ходе эксперимента регистрировались: время до начала периода беспокойства (латентный период), длительность двигательной активности и продолжительность стереотипии. Для исследования влияния изучаемого соединения на дофаминергическую нейротрансмиссию проводили тест с галоперидолом. Эноксифол вводили за 1 час до введения галоперидола (5 мг/кг, внутривенно). В тесте оценивали каталептогенные реакции крыс, развивающиеся на фоне введения нейролептика по отношению к контролю. Последнюю оценивали по способности сохранять непривычную заданную позу в течение 15 секунд через 15, 30, 45, 60 и 120 минут после введения галоперидола по бальной шкале С. Морриво (1962) [23]. 1 балл – передняя лапа слегка отводится и помещается на подставку высотой 3 см; 2 балла – крыса стоит на задних лапах, одна передняя помещена на подставку высотой 10 см; 3 балла – крыса стоит на передних лапах, одна задняя лапа помещена на подставку высотой 10 см. Тест апоморфиновая стереотипия позволяет установить возможность исследуемых соединений блокировать дофаминергическую нейротрансмиссию. Эноксифол вводили за 1 час до введения апоморфина (1 мг/кг, внутривенно). В эксперименте

---

**Библиографическая ссылка:**

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918

те регистрировали ряд стереотипных реакций: принюхивание, грызение, лизание, ротации. Для оценки поведенческих феноменов использовалась 3-х балльная шкала, согласно которой отсутствие стереотипии расценивалось как 0 баллов, отдельным стереотипным движением (в том числе непостоянному принюхиванию) соответствовал 1 балл, наличие непродолжительно длящейся интенсивной стереотипии (в том числе лизания и грызения) оценивалось в 2 балла, постоянная и интенсивная стереотипия расценивалась как 3 балла. Регистрация проводилась повторно в течение 1 минуты через 5, 10 и 20 минут после введения апоморфина. Влияние эноксифола на дофаминблокирующее действие апоморфина оценивали по изменению выраженности стереотипии у животных в сравнении с контрольной группой.

Тест с клофелином позволяет изучить возможное антиадренергическое действие исследуемого соединения. В основе методики лежит способность малых доз клофелина стимулировать  $\alpha_2$ -адренорецепторы. При этом происходит уменьшение потока симпатических импульсов из ЦНС и снижение высвобождения норадреналина из нервных окончаний, оказывающее гипотермию. Эноксифол вводили за 1 час до введения клофелина (0,1 мг/кг, внутривенно). Группе интактного контроля вводился изотонический раствор хлорида натрия. Измерение ректальной температуры проводили электротермометром каждые 30 минут в течение 2-х часов. О влиянии исследуемого показателя на адренергическое действие клофелина судили по изменению изучаемого показателя в сравнении с группой контроля. Для изучения влияния эноксифола на второй подтип серотониновых рецепторов использовался предшественник серотонина 5-окситриптофан (5-ОТФ) в дозе 300 мг/кг (внутривенно). 5-ОТФ вызывает у мышей характерный гиперкинез в виде встряхивания головой, механизм которого связан с усилением серотонинергической нейротрансмиссии и стимуляцией 5-НТ<sub>2</sub> подтипа постсинаптических серотониновых рецепторов. Эноксифол вводили за 1 час до введения 5-ОТФ.

Для изучения у эноксифола MAO-ингибирующей активности использовался тест с L-ДОФА. Методика основана на способности больших доз (500 мг/кг) L-ДОФА вызывать у крыс стереотипию и увеличение двигательной активности. Малые дозы L-ДОФА (100 мг/кг) не приводят к развитию подобных поведенческих феноменов. Применение ингибиторов MAO приводит к потенцированию действия L-ДОФА, при этом малые дозы вызывают такие же поведенческие реакции, как и большие. В ходе эксперимента регистрировали количество перемещений по клетке (горизонтальная активность), выраженность стереотипии, а так же время необходимое для развития поведенческой активности (латентное время). Измерения проводили через 30, 60 и 90 минут после введения L-ДОФА, период наблюдения за каждым животным составлял 1 минуту. О наличии MAO-ингибирующего действия судили по изменению изучаемых показателей в сравнении с контрольными группами. Для выявления влияния эноксифола на H-холинорецепторы использовался никотиновый тест. Эноксифол вводили за 1 час до введения H-холиномиметика никотина (1,5; 2,0; 4,0; и 6,0 мг/кг, внутривенно). О влиянии на H-холинорецепторы судили по изменению длительности тремора в сравнении с контрольной группой. Тест с пикротоксином используется с целью обнаружения ГАМК-ергической активности изучаемых соединений. Введение крысам антагониста ГАМК-рецепторов пикротоксина вызывает развитие тремора и повторяющихся клонических судорог. Эноксифол вводили за 1 час до введения пикротоксина (2,5 мг/кг, внутривенно). Группе интактного контроля вводился изотонический раствор хлорида натрия. Влияние эноксифола на судорожный эффект пикротоксина оценивают по изменению латентного периода возникновения тремора, его длительности, а также длительности судорожного припадка в сравнении с показателями контрольной группы. Для выявления центрального M-холинергического действия эноксифола использовался тест с ареколином. В тесте фиксировались такие показатели как продолжительность тремора и время до его появления (латентное время). Эноксифол вводили за 1 час до введения ареколина (15 мг/кг, внутривенно).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе *Statistika 6.0.* (*StatSoft*, США) с использованием непараметрического метода сравнения независимых групп *U*-критерий Манна–Уитни и однофакторного дисперсионного анализа *ANOVA*, используя *F*-критерий.

**Результаты и их обсуждение.** На фоне введения антиоксидантных соединений наблюдалось изменение поведения экспериментальных животных в тесте «открытое поле». Показатель времени выхода из освещенного центра в группе контроля снижался в 3,5 раза ( $p \leq 0,01$ ) и на третьи сутки тестирования практически не фиксировался. Межгрупповых отличий на третий день исследований отмечено не было. В группах животных, которые получали антиоксидантные соединения время выхода из освещенного центра на фоне трехдневного введения мексидола и эноксифола не изменялось. Данный показатель определяется как многокомпонентный фактор и состоит из двух поведенческих актов (эффекта замирания, «freezing» реакция, ассоциированной с «живым гипнозом» или нераспределенной способностью двигаться и горизонтальной активности) [11] и большинством авторов рассматривается как скорость адаптации к новой среде [10].

Измерение горизонтальной активности (двигательная активность, амбулации) показало увеличение количество амбулаций на 3-й день тестирования в группе контроля на 46%. В группах, где экспериментальным животным вводили антиоксидантные соединения наблюдалась противоположная стратегия поведения. Эноксифол снижал горизонтальную активность на 46,0% ( $p \leq 0,05$ ), а мексидол на 26,87% со-

**Библиографическая ссылка:**

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918

ответственно. Изменение горизонтальной активности животных может рассматриваться как индикатор оборонительной реакции, агонистического поведения или исследовательской активности [11]. Уменьшение амбуляций от опыта к опыту является проявлением редукции страха крыс перед новой обстановкой, а увеличение двигательной активности свидетельством сохранения состояния возбуждения «arousal», попыткой уйти из опасной зоны и имеет зоосоциальное значение, так как служит сигналом опасности для других членов популяции. Так же может определяться как компонент исследовательской деятельности. Увеличение горизонтальной активности коррелирует, по литературным данным, с активацией норадренергической и дофаминергической системами и торможением серотонин- и холинергических систем [6].

Аналогичный вектор изменений наблюдался и при измерении вертикальной активности («rearing») экспериментальных животных. В группе контроля количество стоек увеличивалось на 3-й день тестирования на 21,875%. Эноксифол и мексидол снижал вертикальную активность крыс в 2,64 раза ( $p \leq 0,01$ ), и в 1,22 раза соответственно. Чаще всего вертикальную активность связывают с исследовательской деятельностью, состоянием тревоги, степенью агрессивности и возможностью доминировать в популяции у лабораторных животных [14]. Обнаружена непосредственная корреляция между увеличением вертикальной активности и повышенной выработкой адреналина, норадреналина, сопровождающееся торможением серотонинергической и холинергической системами [6, 10].

При исследовании поисковой активности установлены однонаправленные изменения во всех экспериментальных группах. Количество обследованных отверстий в полу арены снижалось в группе контроля в 12,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), в группе эноксифол в 14,5 раза ( $p \leq 0,05$ ), в группе мексидол в 11 раз ( $p \leq 0,05$ ). Большинство авторов данный показатель трактуется как фактор ориентировочно-исследовательского поведения, иногда как проявление «норкового рефлекса» грызунов. Подобная трактовка не противоречит друг другу [2, 10].

При оценки влияния антиоксидантных препаратов на груминг (*grooming*) показано снижение уровня активности показателя. В группе контроля на 22,22%, в группе эноксифол на 46,46%, в группе мексидол на 12,12%. Груминг может рассматриваться как фактор способности к саморегуляции, уровень тревоги и стрессустойчивости, а так же социально значимое замещенное поведение, т.е. может оцениваться в двух противоположных направлениях [7, 11]. Увеличение данного показателя при стрессе рассматривается как повышение уровня тревоги, в отсутствии аверсивной обстановки как состояние «комфорта», «покоя» и «удовлетворенности» [11, 22].

При регистрации вегетативного баланса (количество дефекаций) существенных изменений не наблюдалось. В группах контроля и эноксифол на третий день проведения теста показатель не определялся. В группе мексидол снижался на 42,86% по сравнению с первым днем эксперимента. Данный поведенческий акт часто рассматривается как проявление страха и эмоциональности лабораторных животных. Увеличение количества болюсов связывают с изменением активности холин- и серотонинергических структур организма и снижением уровня норадреналина в гипоталамусе [6, 10].

Необходимо отметить, что проводивший факторный анализ теста «открытое поле» позволил установить слабую корреляционную зависимость регистрируемых показателей данной методики. В силу вышеизложенного авторами аккумулярованы показатели по обнаруженной зависимости в два основных фактора, определяющих свойства ВНД (фактор 1) и способность к саморегуляции (фактор 2). Первый фактор объединил такие показатели, как горизонтальная, вертикальная, поисковая активности и изменение вегетативного баланса. Второй фактор состоит из груминга и времени выхода из освещенного центра.

Учитывая предложенные для анализа факторы группы животных, принимавших участие в эксперименте распределяются по следующим индивидуально-типологическим особенностям. Группа контроля – это умеренно-устойчивые к эмоциональным нагрузкам животные, с присущей агрессивностью, «смелостью» и умеренной эмоциональностью. Интактные особи по типологической характеристике относятся к доминантам, «лидерам» по типу поведения. С высокой скоростью адаптации к новой среде и умеренной способностью к саморегуляции. Группа эноксифол характеризуется пониженной агрессивностью, состоит из субдоминантных особей, с умеренной способностью к саморегуляции. Тип относится к экстравертированному, с пониженным показателем невротизма и умеренным психотизмом, наиболее устойчивы к эмоциональному стрессу. Группа мексидол умеренно-устойчивый тип животных, субдоминантные особи, с умеренной способностью к саморегуляции.

Данные, полученные при изучении поведения крыс в «открытом поле» совпадают с результатами полученными при изучении нейромедиаторных механизмов центрального действия эноксифола. По результатам теста с фенамином (стимулятор выброса норадреналина и дофамина) обнаружена антинорадренергическая активность эноксифола. В тесте с клофелином (стимулятор  $\alpha_2$  – адренорецепторов) установлена антиадренергическая активность эноксифола с высокой степенью статистической значимости ( $p \leq 0,001$ ). Тест с использованием никотина (Н-холиноблокатор) позволил установить Н-холинпозитивную активность соединения, причем эноксифол продемонстрировал дозозависимый эффект статистически значимые изменения наблюдались только в группах, где никотин вводился животным в

**Библиографическая ссылка:**

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918

дозе 2 и 4 мг/кг ( $p \leq 0,01$ ). Тест с пикротоксином (антагонист ГАМК) продемонстрировал ГАМК-позитивное действие антиоксидантного препарата. Связи эноксифола с другими нейромедиаторными системами установлено не было.

Препарат сравнения мексидол, по данным Ворониной Т.А., модулирует рецепторные комплексы мембран мозга, в частности ацетилхолиновый, бензодиазепиновый и ГАМК хлор-ионофорный комплекс, не обладая прямым аффинитетом к данным рецепторам он усиливает их способность к связыванию [4, 9].

Таблица

**Сравнительная характеристика нейромедиаторных механизмов действия эноксифола и мексидола**

Механизм действия	Эноксифол	Мексидол*
Норадренергическая передача	↑	0
Дофаминергическая нейротрансмиссия	0	↑
$\alpha_2$ -адреноблокирующее действие	↑	0
Серотонинергическая нейротрансмиссия	0	0
МАО-ингибирующее действие	0	↑
Н-холинергическое действие	↓ ↑	0
ГАМК-позитивное действие	0	↑
М-холинергическое действие	0	↑

Примечание: ↑ – наличие эффекта; 0 – отсутствие эффекта; ↓ ↑ – дозозависимый эффект;  
\* – данные Ворониной Т.А. (2001), Кучеряну В.Г. (2001)

**Выводы.** Эноксифол снижал «реакцию страха», повышал стрессустойчивость экспериментальных животных и проявлял анксиолитическое и мнотропное действие, обусловленное антиадренергической, ГАМК и холинпозитивной активностью препарата.

Мексидол не изменял стрессустойчивости и способности к саморегуляции крыс, но спектр фармакологической активности препарата совпадал с эноксифолом.

**Литература**

1. Белых Е.В., Троицкий А.С., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Комплексное воздействие Мексидола и лазерного излучения у тяжелоатлетов // Клиническая медицина и фармакология. 2015. №2. С. 49–50.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. 399 с.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. 2001. №1. С. 2–12.
4. Воронина Т.А. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // Фарматека. 2009. №6. С. 28–31.
5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М.: Институт биомедицинской химии РАН, 1995. 127 с.
6. Исмаилова Х.Ю., Агаев Т.Т., Семенова Т.П. Индивидуальные особенности поведения (моноаминоергические механизмы). Баку.: Нурлан, 2007. 228 с.
7. Калужев А.В., Туохимаа П. Проблемы и перспективы экспериментального моделирования тревоги и депрессии // Психофармакология и биологическая наркология. 2004. №2-3. С. 1–9.
8. Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Изучение антирадикальной активности новых соединений методом хемилюминесценции // Биомедицинская химия. 2005. №3. С. 287–294.
9. Кучеряну В.Г. Мексидол усиливает противопаркинсоническое действие L-Дофа на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2001. №1. С. 22–25.
10. Майров О.Ю. Оценка индивидуально-типологических особенностей поведения и устойчивости интактных крыс-самцов на основе факторной модели нормального этологического спектра показателей в тесте «открытое поле» // Клиническая информатика и телемедицина. 2011. № 8. С. 21–32.
11. Поведенческие реакции у экспериментальных животных с различной прогностической устойчивостью к стрессу в тесте «открытое поле» / Пермяков А.А., Елисеева Е.В., Юдицкий А.Д. [и др.] // Вестник Удмуртского Университета. 2013. № 3. С. 83–90.

**Библиографическая ссылка:**

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918

12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012. С. 944.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 832.
14. Саркисова К. Ю., Куликов М.А., Коломейцева И.А. Влияние субстанции Р на поведенческие показатели в тестах «открытого поля» и «вынужденного плавания» у крыс с разным типом поведения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1996. Т.121, № 3. С. 244–247.
15. Противоишемические свойства нового антиоксидантного средства эноксифола / Спасов А.А., Косолапов В.А., Островский О.В. [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. №4. С. 17–20.
16. Влияние соединений с антиоксидантными свойствами на функциональную активность тромбоцитов / Спасов А.А., Островский О.В., Анисимова В.А. [и др.] // Экспериментальная клиническая фармакология. 1999. № 1. С. 38–40.
17. Фармакология производных бензимидазолов / Спасов А.А., Смирнова Л.А., Озеров А.А. [и др.] // Биомедицинская химия. 2002. № 3. С. 252–258.
18. Средство, обладающее противогипоксическим, актопротекторным, ноотропным действием и влияющее на физическую работоспособность: пат. 2462245 Рос. Федерация. №2011128943(042784); заявл. 12.07.11; опубл. 12.07.11, Бюл. №27.19 с.
19. Фудин Н.А., Хадарцев А.А., Несмеянов А.А. Возможности активации митохондриальной активности у спортсменов мексидолом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 2-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf> (дата обращения: 05.05.2015). DOI: 10.12737/11204
20. A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of bipolar depression / Brennan B.P., Jensen J.E., Hudson J.I. [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. 2013. 33(5). P. 627–635.
21. An exploratory study of combination bupirone and melatonin SR in Major Depressive Disorder (MDD): A possible role for neurogenesis in drug discovery / Fava M., Targum S.D., Nierenberg A.A. [et al.] // J. Psychiatr. Res. 2012. 46(12). P. 1553–1563.
22. Kaluyev A.V. Stress and grooming. М.: Авикс., 2002. P. 146.
23. Morpugo C. The effect of ambient temperature on the actions of tremorine on body temperature and on the concentration of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in rat brain // Br. J. Pharmac. Chemother. 1967. 31. P. 356–366.
24. Peters K.R. J. Utility of an Effect Size Analysis for Communicating Treatment Effectiveness: A Case Study of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. Am Geriatr // J Am. Geriatr. Soc. 2013. 61(7). P. 1170–1174.
25. Alzheimer disease and antioxidant therapy: How long how far? / Teixeira J., Silva T., Andrade P.B. [et al.] // Curr. Med. Chem. 2013. 20(24). P. 2939–2952.

### References

1. Belykh EV, Troitskiy AS, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Kompleksnoe vozdeystvie Meksidola i lazernogo izlucheniya u tyazheloatletov. Klinicheskaya meditsina i farmakologiya. 2015;2:49-50. Russian.
2. Buresh Ya, Bureshova O, Kh'yuston Dzh P. Metodiki i osnovnye eksperimenty po izucheniyu mozga i povedeniya. Moscow: Vysshaya shkola; 1991. Russian.
3. Voronina TA. Antioksidant meksidol. Osnovnye neyropsikhotropnye efekty i mekhanizm deystviya. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2001;1:2-12. Russian.
4. Voronina TA. Osnovnye neyropsikhotropnye efekty i mekhanizm deystviya. Farmateka. 2009;6:28-31. Russian.
5. Dyumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologii TsNS. Moscow: Institut biomeditsinskoy khimii RAMN; 1995. Russian.
6. Ismaylova KhYu, Agaev TT, Semenova TP. Individual'nye osobennosti povedeniya (monoaminoergicheskie mekhanizmy). Baku.: Nurlan; 2007. Russian.
7. Kaluev AV, Tuokhimaa P. Problemy i perspektivy eksperimental'nogo modelirovaniya trevogi i depressii. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. 2004;2-3:1-9. Russian.
8. Kosolapov VA, Spasov AA, Anisimova VA. Izuchenie antiradikal'noy aktivnosti novykh soedineniy metodom khemilyuminesentsii. Biomeditsinskaya khimiya. 2005;3:287-94. Russian.
9. Kucheryanu VG. Meksidol usilivaet protivoparkinsonicheskoe deystvie L-Dofa na modeli MFTP-indutsirovannogo parkinsonizma. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2001;1:22-5. Russian.
10. Mayrov OYu. Otsenka individual'no-tipologicheskikh osobennostey povedeniya i ustoychivosti in-taknykh kryс-samtsov na osnove faktornoy modeli normal'nogo etologicheskogo spektra pokazateley v teste «otkrytoe pole». Klinicheskaya informatika i teleditsina. 2011;8:21-32. Russian.

---

#### Библиографическая ссылка:

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918

11. Permyakov AA, Eliseeva EV, Yuditskiy AD, et al. Povedencheskie reaktsii u eksperimental'nykh zhi-votnykh s razlichnoy prognosticheskoy ustoychivost'yu k stressu v teste «otkrytoe pole». Vestnik Ud-murtskogo Universiteta. 2013;3:83–90. Russian.
12. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Moscow: Grif i K.; 2012. Russian.
13. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh ve-shchestv. Moscow: Meditsina; 2005. Russian.
14. Sarkisova KYu, Kulikov MA, Kolomeytseva IA. Vliyanie substantsii R na povedencheskie poka-zateli v testakh «otkrytogo polya» i «vynuzhdenogo plavaniya» u krysa s raznym tipom povedeniya. Byul-leten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 1996;121(3)244-7. Russian.
15. Spasov AA, Kosolapov VA, Ostrovskiy OV, et al. Protivoishemicheskie svoystva novogo anti-oksidantnogo sredstva enoksifola. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2003;4:17-20. Russian.
16. Spasov AA, Ostrovskiy O., Anisimova VA, et al. Vliyanie soedineniy s antioksidantnymi svoystvami na funktsional'nuyu aktivnost' trombotsitov. Eksperimental'naya klinicheskaya farmakolo-giya. 1999;1:38-40. Russian.
17. Spasov AA, Smirnova LA, Ozerov AA, et al. Farmakologiya proizvodnykh benzimidazolov. Bio-meditsinskaya khimiya. 2002;3:252-8. Russian.
18. Sredstvo, obladayushchee protivogipoksicheskim, aktoprotektoornym, nootropnym deystviem i vliya-yushchee na fizicheskuyu rabotosposobnost'. Russian Federation patent 2462245. 2011. Russian.
19. Fudin NA, Khadartsev AA, Nesmeyanov AA. Vozmozhnosti aktivatsii mitokhondrial'noy aktiv-nosti u sportsmenov meksidolom. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [inter-net]. 2015 [cited 2015 May 05];2[about 3 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5171.pdf>. DOI: 10.12737/11204
20. Brennan BP, Jensen JE, Hudson JI, et al. A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and  $\alpha$ -lipoic acid in the treatment of bipolar depression. J. Clin. Psychopharmacol. 2013;33(5):627-35.
21. Fava M, Targum SD, Nierenberg AA, et al. An exploratory study of combination buspirone and mela-tonin SR in Major Depressive Disorder (MDD): A possible role for neurogenesis in drug discovery. J. Psychiatr. Res. 2012;46(12):1553-63.
22. Kaluyev AV. Stress and grooming. Moscow: Aviks; 2002.
23. Morpugo S. The effect of ambient temperature on the actions of tremorine on body temperature and on the concentration of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and acetylcholine in rat brain. Br. J. Pharmac. Chemother. 1967;31:356-66.
24. Peters KR J. Utility of an Effect Size Analysis for Communicating Treatment Effectiveness: A Case Study of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. Am Geriatr. J Am. Geriatr. Soc. 2013;61(7):1170-4.
25. Teixeira J, Silva T, Andrade PB, et al. Alzheimer disease and antioxidant therapy: How long how far? Curr. Med. Chem. 2013;20(24):2939-52.

---

**Библиографическая ссылка:**

Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемотропная и анксиолитическая активность мек-сидола и эноксифола // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 2-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf> (дата обращения: 13.11.2015). DOI:10.12737/14918