

Влияние мексидола на физическую и умственную работоспособность при стрессогенных воздействиях в эксперименте

Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Резюме. Изучено влияния мексидола на физическую работоспособность мышей в экстремальных условиях теста «Плавание с грузом» и на умственную работоспособность крыс в условиях невротического состояния, вызванного функциональным нарушением сформированного инструментального оборонительного рефлекса активного избегания. Показана способность мексидола как при однократном (50 и 100 мг/кг), так и при субхроническом внутрибрюшинном введении (100 мг/кг) увеличивать физическую работоспособность мышей, сопоставимую по эффективности с милдронатом (100 мг/кг). Установлена способность мексидола улучшать скорость формирования условных реакций, сохранение памятного следа и его восстановление при однократных и повторных функциональных нарушениях условного рефлекса активного избегания, не отличающаяся по эффективности действия от препарата сравнения пирацетама (300 мг/кг).

Ключевые слова: работоспособность; обучение; память; функциональные нарушения

Для цитирования:

Капица И.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А. Влияние мексидола на физическую и умственную работоспособность при стрессогенных воздействиях в эксперименте // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2019 – № 1. – С. 12–17. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10034.

Effect of mexidol on physical and mental performance under stressogenic conditions in experiment

Kapitsa I.G., Ivanova E.A., Voronina T.A.

FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Resume. The effect of Mexidol on physical performance of mice under the extreme conditions of the weight-loaded forced swim test and on the mental performance of rats under the conditions of a neurosis-like state caused by a functional disturbance of a defensive instrumental conditioned active avoidance reflex was studied. A single dose (50 and 100 mg/kg) or a subchronic regimen (100 mg/kg) of Mexidol administered intraperitoneally enhances the physical performance of mice similarly to mildronate (100 mg/kg). Mexidol improves the rate of operant conditioning, the preservation of the memory trace and its restoration after single or multiple instances of disruption of the conditioned active avoidance reflex, and its effect does not differ from the effect of the comparison drug piracetam (300 mg/kg).

Keywords: performance; learning; memory; functional disturbance

For citations:

Kapitsa IG, Ivanova EA, Voronina TA. Effect of mexidol on physical and mental performance under stressogenic conditions in experiment. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;1:12–17. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10034.

Современные реалии сталкивают человека с необходимостью адаптироваться к возросшим нагрузкам на психику, связанным с экономической и политической нестабильностью, социальными проблемами, а также техногенными и экологическими факторами, которые в своей совокупности приводят к развитию городского стресса, сопровождающегося усталостью, раздражительностью, напряжением и даже немотивированной ненавистью и агрессией [1]. Под воздействием экстремальных факторов среды в организме могут происходить физиологические сдвиги и сопутствующие и/или предшествующие им различной степени выраженности сдвиги в психике, в картине проявлений которых общим является своеобразная «блокада» познавательных процессов, в результате чего сужается объём восприятия, нарушаются процессы синтеза в мышлении, дезорганизуется целенаправленное поведение [2]. В связи с этим поиск, разработка и применение препаратов, повышающих стрессоустойчивость, сопротивляемость к воздействию патогенных факторов и работоспособность, активи-

зирующих умственную деятельность, способность к концентрации внимания и обучению, обладающих минимальными побочными эффектами, является актуальной задачей фармакологии.

Отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин сукцинат) обладает ярко выраженным антиоксидантным, антигипоксическим и мембранотропным действием [3–5]. Мексидол повышает резистентность организма к широкому спектру различных экстремальных факторов, таких как конфликтные ситуации, гипоксия, лишение сна, электрошок, физические и умственные нагрузки, снимает токсическое воздействие этилового спирта и интоксикацию лекарственными препаратами, устраняет нарушения кровообращения в мозге. Кроме того, мексидол предупреждает и устраняет нарушения поведения при новизне обстановки, при страхе открытых приподнятых пространств, а также оказывает лечебное действие при ишемии и травме, в том числе головного мозга, болевом синдроме [5]. Мексидол стимулирует репаративные процессы, а также обладает

гепатозащитными свойствами. Наряду с этим препарат практически не обладает побочными эффектами традиционных нейрпсихотропных препаратов [3–5].

Цель исследования — изучение влияния мексидола на физическую работоспособность мышей в экстремальных условиях теста «Плавание с грузом» и на умственную работоспособность крыс в условиях неврозоподобного состояния, вызванного нарушением ранее сформированного инструментального оборонительного рефлекса активного избегания.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводили на самцах аутбредных белых половозрелых мышей массой 22–25 г и белых аутбредных крыс массой 250–280 г без соматической и инфекционной патологии. Животные были получены из питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Содержание животных и выполнение работы осуществлялись в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51, Приказом Минздрава РФ №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года.

Изучение влияния мексидола на физическую работоспособность у мышей проводили при их однократном и субхроническом введении (5 дней). Экспериментальные группы (по 9–12 животных в каждой) были сформированы методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака (разброс по исходной массе между и внутри групп не превышал $\pm 10\%$). Мексидол вводили внутривентриально в дозах 50 и 100 мг/кг, препарат сравнения милдронат — в дозе 100 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме (0,1 мл на 10 г веса тела). Последняя инъекция препаратов осуществлялась за 40 минут до тестирования.

Для оценки влияния вещества на физическую работоспособность использовали тест плавания с дополнительной нагрузкой у мышей [6]. Данная методика для сухопутных животных, к которым относятся мыши, является тестированием физической выносливости в условиях стресса, т. е. в условиях, позволяющих максимально проявить незначительные нарушения функционирования органов и систем (стрессорные и гипоксические воздействия различной природы, при нарушениях функционирования ЦНС и в других случаях).

Животное помещали в сосуд (18 см в диаметре и высотой не менее 40 см) с предварительно отстоянной водой температурой 25–26 °С. Животные плавали с грузом массой 8 % веса тела, прикрепляемым к корню

хвоста до утомления, показателем которого являлось нахождение его под водой свыше 10 секунд.

Изучение влияния мексидола на умственную работоспособность крыс проводили при его субхроническом введении за 40 минут до каждого тестирования. В каждой группе было по 10 животных. Мексидол вводили внутривентриально в дозе 100 мг/кг, препарат сравнения пираретам — в дозе 300 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме (0,2 мл на 100 г веса тела).

Выработку условного оборонительного рефлекса активного избегания (УРАИ) у крыс [6] проводили в челночной камере фирмы «Ugo Basile» (Италия), разделенной перегородкой с отверстием на два одинаковых отделения размером 19×21×22 см, с электрифицированным решетчатым полом. Процедура выработки УРАИ: крыса после посадки в установку в течение 10 секунд подвергалась изолированному действию условного раздражителя (звук 700 Гц), к которому на 10 следующих секунд подключали безусловный раздражитель — электрический ток силой 0,5–0,6 мА. Переход животного в другую половину камеры на фоне предъявления тока со звуком (реакция избегания) или звука (реакция избегания) отключает раздражители. Если животное переходит в продолжение звукового сигнала, то ток не предъявляют, а звук прекращается. Каждый опыт состоял из 25 предъявлений с 30 секундным межсигнальным периодом. Опыты проводили ежедневно в течение 5 дней до формирования устойчивого рефлекса, который оценивали по критерию обученности (более 80 % реакций избегания от числа предъявлений).

В эксперименте специальными приемами удаётся вызывать в коре головного мозга стойкие функциональные расстройства нормальных соотношений процессов возбуждения и торможения, их силы, подвижности и уравновешенности, а также их перенапряжения или столкновения между собой во времени или в пространстве («сшибки»). Возникающие при этом нарушения высшей нервной деятельности — экспериментальные невроты, которые являются биологическими моделями невротических состояний, наблюдаемых в клинике. Нарушение соотношения основных нервных процессов в данной работе достигалось изменением ставшего привычным для животных порядка в системе сформированного условного рефлекса — изменение динамического стереотипа («сшибка»), под которым понимают зафиксированную последовательность процессов в коре головного мозга.

В работе использованы два приема функциональных нарушений (ФН) УРАИ. Первый — «сбой» УРАИ заключался в том, что после достижения животными критерия обученности (выполнение более 80 % реакций избегания) переход крысы в другую половину камеры переставал приводить к отключению раздражителей, что повторялось на протяжении 5 переходов. Таким образом животное подвергалось экстремному

неизбегаемому воздействию электрического тока [7]. После последнего перехода ток выключали немедленно, а звук — спустя 2 секунды. Сразу после процедуры «сбоя» тестировали уровень воспроизведения условных реакций в стандартных условиях (20 предъявлений). Второй приём моделирования ФН УРАИ заключался в перемене местоположения отверстия (ПМПО), т. е. отверстие, через которое животное переходило в другую половину камеры во время обучения, закрывали и открывали в противоположной стороне перегородки [8]. Сразу после этого в течение 20 предъявлений проводили тестирование УРАИ в изменённых условиях.

Ввиду того, что воздействия, приводящие к нарушению когнитивной и эмоциональной сферы, часто являются не изолированными и могут иметь повторный характер, изучение влияния нейрпсихотропных средств проводили в условиях повторных ФН. С целью создания условий для проведения повторного функционального воздействия спустя двое суток после ФН проводилось восстановление УРАИ до достижения животными критерия обученности. При этом меняли характер ФН: животным, подвергшимся при первом ФН «сбою» УРАИ, предъявляли другое ФН — ПМПО, и наоборот.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью статистического пакета «BioStat» для Windows. Рассчитывали средние показатели и стандартную ошибку среднего (Mean ± SEM). Достоверность различий рассчитывали, используя непараметрический анализ для независимых переменных (U-тест Манна-Уитни) и зависимых переменных (W-критерий Уилкоксона).

Результаты

Однократное и субхроническое (в течение 5 дней) введение мексидола приводило к повышению физической работоспособности животных в тесте «Плавание с грузом» (табл. 1). Так, средняя длительность плавания мышей с грузом, однократно получавших мексидол в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг, была на 50,3 и 81,0 % больше, соответственно, чем в контрольной группе. Введение мексидола на протяжении 5 дней в дозе 100 мг/кг приводило к увеличению длительности

Таблица 1

Влияние мексидола на длительность плавания мышей с грузом (Mean ± SEM)

Группа, вещество, доза количество животных	Длительность плавания с нагрузкой, с	
	однократное введение	субхроническое введение
Контроль, физ. р-р. <i>n</i> = 11	429,5±59,0	464,3±71,3
Мексидол 50 мг/кг, <i>n</i> = 10	645,6±64,0*	—
Мексидол 100 мг/кг, <i>n</i> = 11	777,4±95,6*	873,5±146,6*
Милдронат 100 мг/кг, <i>n</i> = 12	744,5±112,7*	775,3±89,2*

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий относительно значений контрольной группы.

плавания животных на 88,1 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольных мышей (см. табл. 1). При этом по выраженности эффекта на физическую работоспособность мышей мексидол при однократном введении в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг, а также при субхроническом введении оказывал сходный эффект с милдронатом в дозе 100 мг/кг.

Анализ динамики формирования УРАИ на фоне введения мексидола в дозе 100 мг/кг выявил его активирующее влияние на обучение. Подобно пираретаму (300 мг/кг) мексидол обеспечил превышение условных реакций (реакций избегания) по сравнению с контролем в первые три дня обучения (табл. 2). На 5-й день обучения животные всех групп достигли уровня критерия обученности УРАИ, и ФН проводились в исходно одинаковых условиях.

ФН — «сбой» УРАИ вызвал резкое нарушение сформированного навыка в контрольной группе животных, приводя к драматическому снижению числа условных реакций (табл. 3). На фоне мексидола уровень сохранения памятного следа после травмирующего воздействия оставался на более высоком уровне, чем в контроле. Так, в первом после ФН блоке из 5 предъявлений стимулов у крыс, которым вводили мексидол, число реакций избегания в 2,2 раза превышало показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Положительное

Таблица 2

Влияние мексидола на динамику формирования УРАИ (Mean±SEM)

Препарат, доза, число животных	Реакции избегания, %				
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Контроль, физ. р-р, <i>n</i> = 8	6,4 ± 2,2	16,0 ± 2,0	32,4 ± 3,1	60,0 ± 4,4	84,8 ± 1,9
Мексидол, 100 мг/кг, <i>n</i> = 8	10,8 ± 1,7	22,8 ± 2,4*	40,2 ± 2,9 ($p = 0,087$)	61,6 ± 5,5	86,4 ± 2,4
Пираретам, 300 мг/кг, <i>n</i> = 8	12,3 ± 2,4 ($p = 0,09$)	27,0 ± 5,4*	48,8 ± 8,4 ($p = 0,088$)	69,6 ± 8,2	87,4 ± 2,2

Примечание: * — $p < 0,05$, достоверность различий относительно значений контрольной группы.

влияние мексидола на воспроизведение навыка также отмечалось во 2-м, 3-м и 4-м блоках предъявлений стимулов, превышая контрольные показатели в 1,4; 1,3 и 1,2 раза соответственно (табл. 3). При этом различий между соответствующими показателями воспроизведения навыка после однократного ФН — «сбоя реакции избегания» в группах животных, получавших мексидол и пирацетам, не было (см. табл. 3).

ФН — ПМПО привела к ещё более глубокому нарушению УРАИ, чем «сбой», что проявилось в уменьшении до 12 % числа условных реакций контрольных животных в первом блоке предъявлений стимулов (табл. 3). На фоне введения мексидола уровень воспроизведения условно-рефлекторных реакций сразу после пространственной переделки был в 4 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). В последующих блоках предъявления стимулов: 2-м, 3-м и 4-м число условных реакций животных на фоне препарата превышало контрольные значения в 1,6; 1,4 и 1,3 раза соответственно (табл. 3). Введение пирацетама предотвратило нарушение ПМПО выработанного навыка, что выразилось в превышении числа условных реакций в первом блоке предъявления стимулов

сразу после стрессорного воздействия в 6,3 и 1,6 раза соответственно, относительно значений контрольной группы и группы, получавшей мексидол (см. табл. 3). В последующих блоках предъявления стимулов различий между группами «Мексидол» и «Пирацетам» не наблюдалось (см. табл. 3).

Ранее было показано, что при сбое эффективны как анксиолитики, так и ноотропы [9], а при пространственной переделке — только ноотропы [10]. Мексидол как соединение, сочетающее в спектре своей фармакологической активности анксиолитические и ноотропные свойства, оказывает корректирующее действие на оба ФН, вызванные изменением ставшего привычным для животных порядка в системе сформированного условного рефлекса — «сбоем» и ПМПО.

Повторные ФН УРАИ привели к резкому снижению условных реакций у контрольных животных (табл. 3). Мексидол снизил нарушение, вызванное повторным ФН: ПМПО — число реакций избегания в первом блоке предъявления стимулов было в 2,8 раза выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Превышение условных реакций под влиянием мексидола относительно контроля наблюдалось и в ходе даль-

Таблица 3

Влияние мексидола на сохранение памятного следа и его восстановление после проведения однократного и повторного функционального нарушения УРАИ (Mean ± SEM)

Препарат, доза, число животных	Реакции избегания, %					
	Блоки предъявления стимулов при воспроизведении УРАИ сразу после ФН (по 5 предъявлений в каждом блоке)				Предъявление стимулов при восстановлении УРАИ через 2 дня после ФН	
	1	2	3	4	1 предъявление	Все (25)
<i>ФН1 — «сбой»</i>						
Контроль, физ.р-р, $n = 8$	20,0 ± 7,2	48,0 ± 6,2	60,0 ± 4,7	75,2 ± 3,8	20,0 ± 19,6&	76,0 ± 4,9
Мексидол, 100 мг/кг, $n = 8$	43,2 ± 5,3*	65,3 ± 4,8*	76,0 ± 4,6*	88,6 ± 2,4*	100*	88,0 ± 5,5
Пирацетам, 300 мг/кг, $n = 8$	66,1 ± 8,4*	73,3 ± 5,7*	87,0 ± 6,6*	93,2 ± 4,3*	83,3 ± 17,5*	91,3 ± 4,2*
<i>ФН1 — пространственная переделка навыка</i>						
Контроль, физ.р-р, $n = 8$	12,3 ± 4,9	36,2 ± 6,9	51,5 ± 11,2	68,5 ± 5,5	0&	71,2 ± 3,0
Мексидол, 100 мг/кг, $n = 8$	48,0 ± 4,9*#	56,5 ± 6,2*	72,0 ± 5,7	88,4 ± 4,7*	100*	90,4 ± 4,0*
Пирацетам, 300 мг/кг, $n = 8$	77,8 ± 8,5*	83,0 ± 14,4*	89,2 ± 8,9*	97,4 ± 3,1*	60,0 ± 24,4*	90,4 ± 3,1*
<i>ФН2 — пространственная переделка навыка после ФН1: «сбой»</i>						
Контроль, физ.р-р, $n = 8$	16,0 ± 7,5	40,0 ± 6,9	56,0 ± 7,5	72,0 ± 4,9	20,0 ± 19,6&	74,4 ± 2,5
Мексидол, 100 мг/кг, $n = 8$	44,0 ± 9,7*	48,0 ± 4,9	76,0 ± 7,2 $P = 0,075$	92,0 ± 4,9*	80,0 ± 20,2*	91,2 ± 5,2*
Пирацетам, 300 мг/кг, $n = 8$	73,3 ± 9,8*	83,3 ± 3,3*	90,0 ± 4,5*	96,7 ± 3,3*	100*	93,3 ± 2,5*
<i>ФН2 — «сбой» после ФН1: пространственная переделка навыка</i>						
Контроль, физ.р-р, $n = 8$	24,0 ± 10,5	52,0 ± 7,6	72,0 ± 4,9	80,0 ± 6,3	40,0 ± 24,2&	82,4 ± 3,1
Мексидол, 100 мг/кг, $n = 8$	36,0 ± 7,5	60,0 ± 8,9	76,0 ± 7,5	88,0 ± 4,9	100*	89,6 ± 5,3
Пирацетам, 300 мг/кг, $n = 8$	52,0 ± 6,0*	80,0 ± 6,3*	88,0 ± 4,9*	96,0 ± 4,0*	80,0 ± 14,7*	92,0 ± 2,3*

Примечания: * — $p < 0,05$, достоверность различий относительно контрольной группы; # — $p < 0,05$, достоверность различий относительно группы «Пирацетам»; & — $p < 0,05$, достоверность различий относительно значения в последнем блоке подачи стимулов сразу после ФН (критерий Уилкоксона).

нейшей процедуры воспроизведения навыка. Однако в условиях повторного ФН УРАИ – «сбоя» мексидол был не эффективен, при этом различий по уровню воспроизведения условных реакций после повторного ФН между группами животных, получавших мексидол и пираретам, не обнаружено (см. табл. 3).

Спустя два дня после каждого ФН проводилось восстановление нарушенного навыка до исходного уровня обученности. У контрольных животных наблюдалось драматическое снижение условных реакций при первом предъявлении стимулов относительно значений, зафиксированных при тестировании УРАИ непосредственного после нанесения ФН (см. табл. 3). Мексидол устранил отдаленные последствия нарушений УРАИ, вызванные «сбоем» и ПМПО, как при однократных, так и при повторных ФН. Показано, что на фоне препарата уровень воспроизведения условных реакций в первом предъявлении восстановительного периода был равен 80–100 %, тогда как в контроле этот показатель был значительно ниже (см. табл. 3).

Пираретам также сгладил разрушающее влияние отдаленных последствий ФН на сохранение и воспроизведение памятного следа: на его фоне число условных реакций при первом предъявлении стимулов было незначительно ниже или равно уровню реакций

избегания, зарегистрированных при тестировании сохранности навыка сразу после нанесенного ФН (последний блок предъявлений) (см. табл. 3).

Таким образом, оценка влияния мексидола на физическую работоспособность мышей в тесте плавания с нагрузкой выявила его способность улучшать физическую выносливость животных как при однократном (доза 50 мг/кг и 100 мг/кг), так и при субхроническом введении (доза 100 мг/кг) и не отличаться по эффективности от милдроната (100 мг/кг).

Анализ влияния мексидола на умственную работоспособность крыс в условиях стрессогенного воздействия однократных и повторных ФН сформированного устойчивого паттерна условно-рефлекторных реакций выявил способность препарата ослаблять негативные последствия этих нарушений и улучшать воспроизведение навыка, как это характерно для классического ноотропа пираретама.

Таким образом, полученные в ходе настоящего исследования данные показали, что мексидол благодаря своему поликомпонентному механизму действия является одним из лекарственных препаратов, который может рассматриваться в качестве сбалансированного стресспротективного средства, позволяющего повысить качество жизни и способствующего улучшению физической и умственной работоспособности.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Капица Инга Геннадиевна

Автор, ответственный за переписку

E-mail: ingakap73@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4487-0991

SPIN-код: 7339-8634

к. б. н., ст. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Kapitsa Inga

Corresponding author

E-mail: ingakap73@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-4487-0991

SPIN-code: 7339-8634

Candidate of Biological Sciences, senior researcher scientist of psychopharmacology department FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

Иванова Елена Анатольевна

ORCID: 0000-0003-4961-2051

SPIN-код: 5005-0337

к. фарм. н., ст. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Ivanova Elena

ORCID: 0000-0002-2659-7998

SPIN-code: 1375-1114

Candidate of Chemical Sciences, Senior researcher in of Institute of Pharmacoinformatics at the Department of Intellectual Systems FRC CSC RAS, Moscow

Воронина Татьяна Александровна

ORCID: 0000-0002-0200-5097

SPIN-код: 5766-3452

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

Voronina Tatiana

ORCID: 0000-0002-0200-5097

SPIN-code: 5766-3452

MD, professor, Head of psychopharmacology department FSBI «Zakusov institute of Pharmacology», Moscow

Литература / References

1. Барковская А.Ю., Назарова М.П. Стресс-факторы в социокультурном пространстве современного большого города // *Известия ВолгГТУ*. – 2014. – Т. 16. – № 5. – С. 37–42. [Barkovskaya AYu, Nazarova MP. Stress-factory v sociokul'turnom prostranstve sovremennogo bol'shogo goroda. *Izvestiya VolgGTU*. 2014;16(5):37–42. (In Russ).]
2. Зайцев Г.С. Экстремальные условия деятельности: понятие, содержание, классификации // *Вестник КРСУ*. – 2014. – Т. 4. – № 10. – С. 25–29. [Zaytsev GS. Extreme conditions of professional activity: concept, content and classification. 2014;4(10):25–29. (In Russ).]
3. Воронина Т.А. Антмоксидант мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // *Психофармакол. Биол. Наркол*. – 2001. – Т. 1. – № 1. – С. 2–12. [Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacol. Biol. Narkol*. 2001;1(1):2–12. (In Russ).]
4. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия // *Фарматека*. – 2009. – № 6. – С. 28–31. [Voronina TA. Mexidol: osnovnye nejropsihotropnye efekty i mekhanizm dejstviya. *Farmateka*. 2009;(6):28–31. (In Russ).]
5. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112. – № 12. – С. 86–90. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009;(6):28–31. (In Russ).]
6. Воронина Т.А., Островская Р.У., Гарибова Т.Л. Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия. В кн.: *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. – М.: Гриф и К; 2012. [Voronina TA, Ostrovskaya RU, Garibova TL. *Metodicheskie rekomendacii po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennykh sredstv s nootropnym tipom dejstviya*. V kn.: *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv*. Moscow; Grif i K; 2012. (In Russ).]
7. Иноземцев А.Н., Кокаева Ф.Ф. Особенности функционального обратимого «сбоя» реакции избегания у крыс // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 1990. – № 4. – С. 386–888. [Inozemtsev AN, Kokaeva FF. Osobennosti funktsional'nogo obratimogo «sboya» reakcii izbeganiya u krysov. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatelnosti im. I.P. Pavlova*. 1990;4: 386–888. (In Russ).]
8. Иноземцев А.Н., Прагина Л.Л. Методические приемы стрессогенных воздействий для исследования ноотропных влияний на обучение и память // *Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 16. Биология*. – 1992. – № 4. – С. 23–31. [Inozemtsev AN, Praguina LL. Stress actions as experimental model for investigation of nootropic influence on avoidance learning. *Vestn. Mosk. Un-ta. Ser. 16. Biologiya*. 1992;4:23–31. (In Russ).]
9. Иноземцев А.Н., Бокиева С.Б., Воронина Т.А., Тушмалова Н.А. Сопоставление влияния транквилизаторов и ноотропов на выработку и функциональное нарушение реакции избегания // *Бюл эксп биол и мед*. – 1996. – Т. 122. – № 8. – С. 152–155. [Inozemtsev AN, Bokieva SB, Voronina TA, Tushmalova NA. Sopostavlenie vliyaniya trunkvilizatorov i nootropov na vyrabotku i funktsional'noe narushenie reakcii izbeganiya. *Vyul eksp biol i med*. 1996;122(8):152–155. (In Russ).]
10. Иноземцев А.Н., Воронина Т.А., Прагина Л.Л., Крутикова И.А., Тушмалова Н.А. Различия в эффектах пирасетама и феназепема при эмоциональном напряжении, вызываемом пространственной переделкой навыка // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1996. – Т. 59. – № 6. – С. 3–5. [Inozemtsev AN, Voronina TA, Pragina LL, Krutikova IA, Tushmalova NA. Razlichiya v effektakh piracetama i fenazepama pri emocional'nom napryazhenii, vyzyvayemom prostranstvennoj peredelkoj navyka. *Éksperimentalnaya i klinicheskaya Farmakologiya*. 1996;59(6):3–5. (In Russ).]