

## Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте

Т.А. ВОРОНИНА\*, И.Г. КАПИЦА, Е.А. ИВАНОВА

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

**Цель исследования.** Изучение влияния мексидола при однократном и субхроническом введении в сравнении с милдронатом на физическую работоспособность животных в эксперименте. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 123 самцах белых аутбредных мышей. Для оценки влияния препаратов на физическую работоспособность мышей использовали тест плавания с дополнительной нагрузкой. **Результаты и заключение.** Показано, что мексидол в дозах 50 и 100 мг/кг при однократном, а также в дозе 100 мг/кг при субхроническом внутривнутрибрюшинном введении достоверно увеличивал физическую работоспособность мышей в тесте плавания с нагрузкой. Препарат сравнения милдронат увеличивал физическую работоспособность животных при применении в дозе 100 мг/кг (однократно и субхронически) и не влиял на активность при использовании в меньшей дозе (50 мг/кг). Эффект мексидола в дозах 50 и 100 мг/кг сопоставим с эффектом препарата сравнения милдронат в дозе 100 мг/кг.

**Ключевые слова:** физическая работоспособность, мексидол, милдронат, мыши.

## A comparative study of the effects of mexidolum and mildronatum on the physical performance of experimental animals

T.A. VORONINA, I.G. KAPITSA, E.A. IVANOVA

Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Россия

**Objective.** To evaluate the effects of mexidolum on physical performance using acute and subchronic administration in experimental animals. **Materials and methods.** The investigation was carried out using 123 male white outbred mice. The forced swim test was used to assess the effects of the drugs on the physical performance of mice. **Results and conclusion.** A single intraperitoneal administration of 50 and 100 mg/kg mexidolum and subchronic intraperitoneal administration of 100 mg/kg mexidolum significantly enhances the physical performance of animals in the forced swim test. Subchronic intraperitoneal administration of 100 mg/kg of the comparison drug mildronatum enhances the physical performance of animals, while intraperitoneal administration at a lower dose (50 mg/kg) has no effect. The effect of mexidolum at a dose of 50 and 100 mg/kg is comparable with the effect of mildronatum in a dose of 100 mg/kg.

**Keywords:** physical performance, mexidolum, mildronatum, mice.

Направленный поиск, разработка и внедрение новых высокоэффективных препаратов с минимальными побочными эффектами являются актуальной задачей современной фармакологии, в частности фармакологии спорта. К таким препаратам относятся вазоактивные средства, ноотропы, антигипоксанты и антиоксиданты, а также препараты, обладающие нейротрофическим и нейромодуляторным эффектами. Одним из таких препаратов является милдронат (мельдония дигидрат), который по своей структуре является синтетическим аналогом предшественника биосинтеза карнитина — гамма-бутиробетаина. Как и карнитин, он участвует в энергетическом обмене клеток и тем самым предупреждает активацию реакций гликолиза, которые доминируют в условиях тканевой гипоксии, влияя на процессы окисления свободных жирных

кислот [1]. Среди побочных эффектов милдроната отмечаются диспепсия, возбуждение, тахикардия, изменение артериального давления, кожный зуд. Противопоказаниями к его применению являются гиперчувствительность, органические поражения ЦНС. Кроме того, считается, что пациентам с хроническими заболеваниями печени и почек при длительном применении милдроната следует соблюдать осторожность.

Отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) обладает поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия. Среди них наиболее важными являются его антиоксидантные, антигипоксантные, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвя-

занных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [2, 3]. Механизм противогипоксического действия мексидола связан прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью. Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией их энергосинтезирующей функции. Действие мексидола обусловлено усилением компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энергетические субстраты, в данном случае сукцинат [3, 4]. Антиоксидантное и мембранопротективное действия мексидола ограничивают разрушение продуктов перекисного окисления липидов и способствуют стабилизации мембран клеток, сохранению их упорядоченной структурно-функциональной организации, необходимой для функционирования мембраносвязанных рецепторных комплексов, ферментов и ионных каналов. Благодаря наличию в структуре препарата сукцината, мексидол улучшает энергетический баланс клетки, восстанавливает в условиях острой кислородной недостаточности нарушенный процесс окислительного фосфорилирования, связанного с ограничением НАДН-оксидазного пути окисления [2, 3].

Мексидол обладает выраженным анксиолитическим эффектом. Он способен устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство; оказывает антистрессорное влияние, например при стрессе в новой обстановке, тревоге и страхе, при ожидании боли [3]. Анализ механизма реализации анксиолитического действия мексидола показал, что препарат не имеет прямого аффинитета к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, но оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [5, 6]. Эти эффекты дополняются уникальной способностью мексидола повышать резистентность организма к действию различных экстремальных факторов, таких как стрессы, конфликтные ситуации, электрошок, физические нагрузки, гипоксия, отсутствие сна, различные интоксикации [3, 7].

Кроме того, в спектре фармакологической активности мексидола показаны противоишемическое и нейропротективное действия, способность улучшать и стабилизировать метаболизм мозга и мозговое кровоснабжение, корректировать расстройства регуляторной и микроциркулярной систем, улучшать реологические свойства крови, ингибировать агрегацию тромбоцитов, снижать общий уровень холестерина, оказывать антиатеросклеротическое действие и вызывать активацию иммунной системы [3, 5, 7]. Наряду с этим препарат практически не обладает побочными эффектами традиционных нейропсихотропных лекарственных средств [2].

Таким образом, благодаря своему механизму действия и широкому спектру фармакологических эффектов мексидол оказывает влияние не только на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободнорадикального окисления, но и способен корригировать кислородозависимые патологические состояния при остром и хроническом утомлении и других патологических состояниях в спорте, тем самым увеличивая физическую работоспособность и снижая утомление.

Цель исследования — изучение влияния мексидола в сравнении с милдронатом на физическую работоспособность животных в эксперименте при однократном и субхроническом введении.

## Материал и методы

Исследование проведено на 123 самцах аутбредных белых половозрелых мышей массой 22—25 г без соматической и инфекционной патологии. Животные были получены из питомника «Столбовая» ГУ НЦБМТ (Московская область). Содержание животных соответствовало нормам, определенным нормативными документами<sup>1</sup>.

Экспериментальные группы были сформированы методом случайного отбора с использованием в качестве ведущего признака массы тела (разброс по исходной массе между и внутри групп не превышал  $\pm 10\%$ ).

Исследование было проведено в двух сериях: при однократном и субхроническом введении (5 дней) препаратов, в каждой из которых эксперимент выполнялся на 6 группах по 9—12 животных в каждой. Мексидол вводили внутривентриально в дозах 50, 100 и 200 мг/кг, препарат сравнения — милдронат — в дозах 50 и 100 мг/кг. Контрольные животные получали дистиллированную воду в эквивалентном объеме (0,1 мл на 10 г массы тела). Последняя инъекция препаратов осуществлялась за 40 мин до тестирования.

Плавание считается тяжелой физической динамической нагрузкой. Для оценки влияния вещества на физическую работоспособность использовали тест плавания с дополнительной нагрузкой, который проводился согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств с ноотропным типом действия [8]. Каждое животное помещали по одному в сосуд (18 см в диаметре и высотой не менее 40 см) с предварительно отстоянной водой  $t$  25—26 °С. Плавание выполнялось с грузом, прикрепляемым к корню хвоста, масса которого составляла 8% от массы тела мышей. Животные плавали с грузом до утомления. Показателем физического утомления являлось его нахождение под водой свыше 10 с. В этот момент животное быстро извлекали из воды. Эффективность веществ оценивали по длительности плавания опытных групп животных по сравнению с контрольными группами.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью статистических пакетов Bio-Stat для Windows, пакета Excel. Рассчитывали средние показатели и стандартную ошибку среднего ( $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ), а также медиану и квартили ( $\text{Me}$ , 25% ÷ 75%). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Достоверность различий рассчитывали, используя непараметрический анализ для независимых переменных (U-тест Манна—Уитни).

<sup>1</sup>ГОСТ 31886-2012 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.16 №199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденные Главным Государственным санитарным врачом 29.08.14 №51.

**Таблица 1.** Влияние мексидола и милдроната при однократном введении на длительность плавания мышей с грузом, равным 8% от массы тела

Группа животных	Длительность плавания с нагрузкой, с	
	Mean±SEM	Me (25%÷75%)
Контроль, n=11	429,5±59,0	393,0 (332,5÷493,5)
Мексидол 50 мг/кг, n=10	645,6±64,0*	614,0 (570,8÷821,3)*
Мексидол 100 мг/кг, n=11	777,4±95,6*	677 (550,0÷993,0)*
Мексидол 200 мг/кг, n=10	569,5±164,5	436,5 (305,5÷565,0)
Милдронат 50 мг/кг, n=9	513,9±60,2	552,0 (436,0÷560,0)
Милдронат 100 мг/кг, n=12	744,5±112,7*	766,5 (525,5÷1153,5)*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверность различий по критерию Манна—Уитни относительно контрольной группы.

**Таблица 2.** Влияние мексидола и милдроната при субхроническом введении на длительность плавания мышей с грузом, равным 8% от массы тела

Группа животных	Длительность плавания с нагрузкой, с	
	Mean±SEM	Медиана (25%÷75%)
Контроль, n=10	464,3±71,3	404,0 (355,8÷607,8)
Мексидол 50 мг/кг, n=10	746,4±121,4	707,5 (509,5÷779,0)
Мексидол 100 мг/кг, n=10	873,5±146,6*	685,0 (587,8÷1291,8)*
Мексидол 200 мг/кг, n=10	528,6±66,8	489,5 (432,0÷548,8)
Милдронат 50 мг/кг, n=10	599,1±106,1	469,0 (347,8÷791,0)
Милдронат 100 мг/кг, n=10	775,3±89,2*	688,5 (553,3÷1052,8)*

Примечание. \* —  $p < 0,05$  достоверность различий по критерию Манна—Уитни относительно контрольной группы.

## Результаты и обсуждение

Полученные результаты выявили, что однократное внутрибрюшинное введение мексидола приводило к повышению физической работоспособности животных (табл. 1). Так, средняя длительность плавания мышей с грузом, получавших мексидол в дозе 50 мг/кг, статистически достоверно увеличивалась на 50,3% по сравнению с группой контрольных животных. В дозе 100 мг/кг мексидол оказывал еще более выраженное действие на физическую работоспособность: среднее значение продолжительности плавания животных с грузом на фоне однократного введения мексидола возрастало на 81,0%. Повышение дозы препарата до 200 мг/кг не приводило к дальнейшему усилению эффекта. Введение мексидола в этой дозе вызывало недостоверное увеличение средней длительности плавания мышей с грузом — на 32,6% по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (см. табл. 1).

Милдронат (препарат сравнения) при однократном введении оказывал достоверное влияние на устойчивость животных к мышечной нагрузке только при использовании дозы 100 мг/кг, вызывая в этой дозе статистически достоверное увеличение средней длительности плавания на 73,3% по сравнению с соответствующим показателем группы контрольных животных. У мышей, которые однократно получали милдронат в меньшей дозе (50 мг/кг), зарегистрировано недостоверное повышение физической работоспособности, что проявлялось в увеличении среднего значения продолжительности плавания всего на 19,7% относительно контрольной группы (см. табл. 1).

Таким образом, изучение влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность мышей при

однократном введении препаратов показало, что мексидол в дозах 50 и 100 мг/кг, так же как и милдронат в дозе 100 мг/кг, улучшал физическую выносливость животных, что выражалось в статистически достоверном увеличении продолжительности плавания с нагрузкой. По выраженности эффекта на физическую работоспособность мексидол в дозе 100 мг/кг оказывал сходное действие с милдронатом в дозе 100 мг/кг, а в дозе 50 мг/кг мексидол превосходил милдронат в дозе 50 мг/кг.

При субхроническом введении препаратов установлено, что 5-кратное введение мексидола в дозе 50 мг/кг приводило к увеличению показателя длительности плавания на уровне выраженной тенденции (табл. 2). При сравнении с показателями, полученными при однократном введении, продолжительность плавания после повторного введения мексидола в той же дозе была несколько выше.

Средняя длительность плавания животных, получавших мексидол в течение 5 дней в дозе 100 мг/кг, увеличилась на 88,1% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Введение мексидола в течение 5 дней в дозе 200 мг/кг недостоверно увеличивало продолжительность плавания животных по сравнению с контрольными (см. табл. 2).

Субхроническое введение милдроната в дозе 50 мг/кг приводило к незначимому увеличению длительности плавания животных (на 29,0%) относительно контрольной группы (см. табл. 2). Субхроническое введение милдроната в дозе 100 мг/кг вызывало улучшение физической выносливости, что выражалось в статистически достоверном увеличении (на 67,0%) продолжительности плавания животных относительно показателей контрольной группы.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что мексидол в дозе 100 мг/кг, так же, как и милдронат в дозе 100 мг/кг, при субхроническом введении улучшает физическую выносливость животных, что выражается в статистически достоверном увеличении под влиянием препаратов продолжительности плавания с нагрузкой. По выраженности эффекта на физическую работоспособность при субхроническом введении мексидол в дозе 100 мг/кг не уступает милдронату в дозе 100 мг/кг.

## Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что мексидол в дозах 50 и 100 мг/кг при однократном внутривнутрибрюшинном введении, так же как при введении в течение

5 дней в дозе 100 мг/кг, увеличивает в тесте плавания с грузом физическую работоспособность мышцей.

Препарат сравнения милдронат как при однократном, так и при повторном внутривнутрибрюшинном введении был эффективен только в дозе 100 мг/кг, достоверно увеличивая физическую работоспособность животных.

Эффект мексидола при его однократном применении в дозах 50 и 100 мг/кг сопоставим с эффектом милдроната в дозе 100 мг/кг. При использовании препаратов в течение 5 дней эффект мексидола в дозе 100 мг/кг был сопоставим с эффектом препарата сравнения милдронат в дозе 100 мг/кг.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sjakste N, Kalvinsh I. Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications. *Pharmacologyonline*. 2006;1:1-18.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биол наркологи*. 2001;1:2-12.
3. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;6:28-31.
4. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. *РМЖ «Клиническая Офтальмология»*. 2011;3:107. Ссылка активна на 10.02.17 Доступно по: [http://www.rmj.ru/articles/ofthalmologiya/Meksidol\\_v\\_kompleksnom\\_lechenii\\_glaukomy/#ixzz4XLmt7ouc](http://www.rmj.ru/articles/ofthalmologiya/Meksidol_v_kompleksnom_lechenii_glaukomy/#ixzz4XLmt7ouc)
5. Воронина Т.А. Роль оксидативного стресса и антиоксидантов при деадаптации различного генеза. *Фармация и фармакология*. 2015;3(5):8-17.  
doi: <http://dx.doi.org/10.19163/2307-9266-2015-3-5s>
6. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А., Анисимова В.А. Мнемоторная и анксиолитическая активность мексидола и эноксифола. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2015;9(4). Ссылка активна на 08.02.17. Доступно по: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-4/5091.pdf>  
doi: 10.12737/14918
7. Воронина Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016;14(1):63-70.  
doi: 10.17816/RCF14163-70
8. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть 1. М.: Изд. Гриф и К; 2012.