

## ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЕУТОЛЯЮЩИХ СВОЙСТВ СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Вик. В. Яснецов<sup>1</sup>, Е. П. Просвирина<sup>2</sup>, В. Г. Мотин<sup>3</sup>, С. К. Карсанова<sup>3</sup>,  
Н. А. Чельная<sup>3</sup>, В. В. Яснецов<sup>3</sup>

В экспериментах на кроликах-самцах установлено, что мексидол в дозе 100 мг/кг внутривенно в отличие от цитофлавина (1 мл/кг внутривенно) и реамберина (100 мг/кг внутривенно) повышал порог болевой чувствительности при электрическом раздражении пульпы зуба. Мексидол в дозе 200 мг/кг внутрибрюшинно также оказывал отчетливое болеутоляющее действие в тесте вокализации у крыс, а специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 (0,1 мг/кг внутрибрюшинно) и специфический антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллин (1,5 мг/кг внутрибрюшинно) существенно его ослабляли. Следовательно, в реализации обезболивающего действия препарата у крыс вовлечены NMDA-рецепторный комплекс и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Также показано, что мексидол при микроионофоретическом подведении угнетал спонтанную и вызванную (ноцицептивным электрокожным раздражением задней конечности) активность большей части нейронов сенсомоторной коры большого мозга и заднего вентрального ядра таламуса у кроликов. При этом на фоне действия блокаторов МК-801 и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (бикикуллин, пикротоксин) указанное влияние мексидола (почти у 80 и 60 % клеток соответственно) полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Следовательно, действие мексидола на нейронном уровне реализуется путем ингибирования ионных токов через каналы NMDA-рецепторного комплекса и через ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс.

**Ключевые слова:** сукцинатсодержащие препараты; мексидол; цитофлавин; реамберин; болеутоляющий эффект

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сукцинатсодержащие препараты широко применяют во многих областях медицины при лечении различных заболеваний [9]. В первую очередь это обусловлено важной ролью янтарной кислоты в биохимических процессах в клетке, в частности, в качестве субстрата окисления в цикле трикарбоновых кислот. Показано также, что сукцинат — лиганд рецептора GPR91 — сигнальная молекула, осуществляющая внутриклеточные и межклеточные взаимодействия и способствующая вовлечению множества опосредованных вторичных метаболических процессов, которые положительно влияют не только на энергетику, но и на метаболизм и разные функции организма [8, 15].

К сукцинатсодержащим средствам относят отечественные лекарственные препараты мексидол, цитофлавин и реамберин, широко используемые в различных областях медицины [3, 10]. Однако данные об их обез-

боливающих свойствах у человека и животных противоречивы. В частности, мексидол либо не вызывал болеутоляющего эффекта у крыс [5, 6], либо оказывал обезболивающее действие в эксперименте и клинике [2, 7].

В связи с этим в настоящей работе проведено экспериментальное исследование болеутоляющих свойств мексидола, цитофлавина и реамберина.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

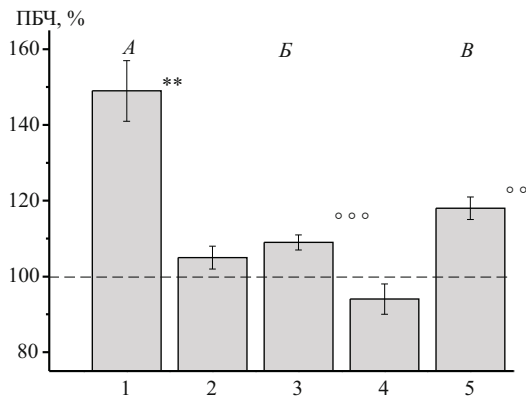
В работе использовали лекарственные препараты мексидол (в виде действующего вещества этилметилгидроксипиридина сукцината; ЗАО “Фармасофт”), цитофлавин (комбинированный препарат, содержащий в 1 мл раствора следующие действующие вещества: кислоты янтарная 100 мг, никотинамид 10 мг, инозин 20 мг, рибофлавина мононуклеотид 2 мг; ООО НТФФ “Полисан”), реамберин (в виде действующего вещества меглумина натрия сукцината; ООО НТФФ “Полисан”).

Эксперименты проводили на 23 нелинейных бодрствующих кроликах-самцах массой 2,4 – 2,9 кг, у которых подготовительный этап проходил за 1 сутки до опыта в условиях барбитуровой общей анестезии (гексенал внутривенно в дозе 40 мг/кг) [13]. У кроликов определяли порог болевой чувствительности (ПБЧ) при электрическом раздражении пульпы зуба [1] при введении сукцинатсодержащих средств.

<sup>1</sup> ОАО “Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ”, 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, ул. Кирова, 23.

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО “Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова” Минздрава России, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1.

<sup>3</sup> ФГБУН Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76 А.



Влияние мексидола (А) на порог болевой чувствительности (ПБЧ) и изменение его болеутоляющего эффекта на фоне действия МК-801 (Б) и бикикуллина (В) в тесте вокализации у крыс.

Значения ПБЧ приведены в % к исходному, принятому за 100 % ( $M \pm m$ ).

1 — мексидол (200 мг/кг,  $n = 10$ ); 2 — МК-801 (0,1 мг/кг,  $n = 8$ ); 3 — МК-801 (0,1 мг/кг) + мексидол (200 мг/кг),  $n = 10$ ; 4 — бикикуллин (1,5 мг/кг,  $n = 8$ ); 5 — бикикуллин (1,5 мг/кг) + мексидол (200 мг/кг),  $n = 10$ .

\*\* и °° —  $p < 0,01$ , \*\*\* и °°° —  $p < 0,001$  — значимость различий по сравнению с исходным ПБЧ и мексидолом соответственно (критерий Стьюдента).

Болеутоляющее действие мексидола исследовали также у 46 крыс массой 190–210 г в тесте вокализации при электрическом раздражении корня хвоста [1]. Мексидол вводили внутривенно как в отдельности, так и на фоне действия анализаторных веществ.

В качестве анализаторных веществ были использованы следующие соединения: специфический антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллин, блокатор хлор-ионофорной части ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторного комплекса пикротоксин (“Serva”, ФРГ) и специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 (“Merck Sharp & Dohme”, США). Крысам внутривенно вводили бикикуллин и МК-801 до введения мексидола за 7 и 30 мин, соответственно.

Для расшифровки болеутоляющего действия мексидола на нейронном уровне использовали стандартную стереотаксическую и микроэлектродную технику [12], а также метод микроионофореза физиологически

**Влияние мексидола при микроионофоретическом подведении на спонтанную активность нейронов сенсомоторной коры большого мозга и заднего вентрального ядра (ЗВЯ) таламуса у кроликов**

Область головного мозга	Всего нейронов	Эффект мексидола	
Сенсомоторная кора большого мозга	43 (100 %)	Возбуждающий	5 (11,6 %)
		Угнетающий	23 (53,5 %)
		Отсутствует	15 (34,9 %)
ЗВЯ таламуса	40 (100 %)	Возбуждающий	2 (5,0 %)
		Угнетающий	23 (57,5 %)
		Отсутствует	15 (37,5 %)

активных веществ к отдельным нейронам различных структур головного мозга кроликов. Внеклеточную регистрацию биоэлектрической активности отдельных нейронов и микроионофорез мексидола и анализаторных веществ осуществляли с помощью многоканальных стеклянных электродов [13].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программы BioStat 2009 Professional.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мексидол при введении в вену в дозе 100 мг/кг у 13 (87 %) из 15 кроликов значимо повышал ПБЧ при электрическом раздражении пульпы зуба на  $27 \pm 2$  % ( $p < 0,001$ ) в течение 1,5–2 ч. При этом параллельно наблюдалось угнетение вызванных реакций корковых (сенсомоторная зона коры большого мозга) нейронов на ноцицептивное электрокожное раздражение (ЭКР) задней конечности.

Цитофлавин (1 мл/кг в вену) и реамберин (100 мг/кг в вену) не изменяли ПБЧ у 12 кроликов (из них 6 животных были чувствительны к действию мексидола, а 6 — вводили только цитофлавин или реамберин соответственно).

В следующей серии экспериментов исследовали болеутоляющее действие мексидола с использованием другого метода определения болевой чувствительности — теста вокализации у крыс при электрическом раздражении корня хвоста.

Было установлено, что у всех крыс ( $n = 10$ ) мексидол в дозе 200 мг/кг внутривенно значимо повышал ПБЧ при электрическом раздражении корня хвоста на  $49 \pm 8$  % ( $p < 0,01$ ; рисунок, А). Продолжительность действия составляла 1,5 ч.

Специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 самостоятельно в дозе 0,1 мг/кг (внутривенно) существенно не влиял на ПБЧ. Вместе с тем на фоне действия МК-801 (0,1 мг/кг) эффект мексидола (200 мг/кг) значимо ( $p < 0,001$ ) ослаблялся в 1,4 раза — снижение ПБЧ на 40 % (до  $109 \pm 2$  %; рисунок, Б).

Специфический антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикикуллин в отдельности в дозе 1,5 мг/кг (внутривенно) существенно не изменял ПБЧ, но значимо ослаблял эффект мексидола (200 мг/кг) в 1,3 раза ( $p < 0,01$ ; рисунок, В).

МК-801 ослаблял эффект мексидола в 1,1 раза более выражено ( $p < 0,05$ ), чем бикикуллин.

Итак, мексидол обладает отчетливыми болеутоляющими свойствами в тесте вокализации у крыс, а МК-801 и бикикуллин способны существенно ослаблять эффект препарата (в 1,3–1,4 раза). Это свидетельствует о вовлечении NMDA-рецепторного комплекса и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в реализацию обезболивающего действия мексидола.

В специальной серии экспериментов проводили микроионофоретическое исследование влияния мексидола на спонтанную активность нейронов двух структур головного мозга (сенсомоторная кора большого мозга и заднее вентральное ядро — ЗВЯ — таламуса) у кроликов. Было обнаружено, что препарат оказывает примерно одинаковое действие на нервные клетки этих структур (таблица). Так, в основном он угнетал фоновую импульсацию нейронов (у 54–57 % клеток); в то же время усиление спонтанной активности встречалось довольно редко (у 5–12 % клеток). Следовательно, мексидол оказывает прямое влияние на 63–65 % нейронов двух структур головного мозга; при этом тормозная реакция на микроионофоретически подводимый препарат встречается в 4,6–11,5 раза чаще ( $p < 0,001$ ), чем возбуждающая. Эти данные также свидетельствуют о локализации болеутоляющего действия мексидола в ЗВЯ таламуса и сенсомоторной коре большого мозга.

На фоне действия блокаторов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов — бикакуллина и пикротоксина, а также МК-801 (микроионофорез до аппликации мексидола) угнетающее влияние мексидола на спонтанную активность ряда нейронов сенсомоторной коры и ЗВЯ таламуса (более 80 % для МК-801 и более 60 % для бикакуллина и пикротоксина) полностью предотвращалось или существенно ослаблялось. Это свидетельствует о том, что у этих нейронов угнетающее действие препарата на клетки реализуется через ингибирование ионных токов через каналы NMDA-рецепторного комплекса и ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс.

Мексидол при микроионофоретическом подведении ослаблял вызванные ноцицептивным ЭКР конечности ответы нейронов ЗВЯ таламуса (63 %) и сенсомоторной коры большого мозга (51 %). При этом на фоне действия МК-801, а также бикакуллина и пикротоксина, указанное влияние мексидола (почти у 80 и 60 % клеток соответственно) также полностью предотвращалось или существенно ослаблялось.

Итак, мексидол в отличие от цитофлавина и реамберина вызывает отчетливый болеутоляющий эффект у животных, в который вовлечены NMDA-рецепторный комплекс и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Более того, обезболивающее действие мексидола на нейронном уровне реализуется через ингибирование ионных токов через каналы NMDA-рецепторного комплекса (почти у 80 % нейронов) и ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс (почти у 60 % клеток).

Наши результаты хорошо согласуются с данными других авторов, показавших участие ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в осуществлении анксиолитического и цереброваскулярного действия мексидола [3, 4], а также подтверждают результаты собственных микроионофоретических исследований [11, 14]. Было установлено, что мексидол оказывает прямое влияние (главным образом угнетающее) на большинство нейронов неокортекса большого мозга кошек и гиппокампа кроликов;

при этом у более половины нейронов новой коры и гиппокампа, чувствительных к мексидолу, его угнетающее влияние на клетки реализуется через ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс.

Таким образом, можно заключить, что мексидол в отличие от цитофлавина и реамберина вызывает отчетливый болеутоляющий эффект у животных. При этом в реализации обезболивающего действия препарата у крыс вовлечены NMDA-рецепторный комплекс и ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Более того, действие мексидола на нейронном уровне реализуется путем ингибирования ионных токов через каналы NMDA-рецепторного комплекса (почти у 80 % нейронов) и через ГАМК<sub>A</sub>-бензодиазепин-рецепторный комплекс (почти у 60 % клеток).

## ВЫВОДЫ

1. Мексидол в отличие от цитофлавина и реамберина повышает порог болевой чувствительности при электрическом раздражении пульпы зуба у кроликов.

2. Мексидол оказывает отчетливое болеутоляющее действие в тесте вокализации у крыс, а специфический неконкурентный антагонист NMDA-рецепторного комплекса МК-801 и специфический антагонист ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бикакуллин существенно его ослабляют.

3. Мексидол при микроионофоретическом подведении угнетает спонтанную и вызванную (ноцицептивным электрокожным раздражением задней конечности) активность большей части нейронов сенсомоторной коры большого мозга и заднего вентрального ядра таламуса у кроликов. На фоне действия МК-801 и ГАМК-негативных веществ бикакуллина и пикротоксина указанное влияние мексидола (почти у 80 и 60 % клеток соответственно) полностью предотвращается или существенно ослабляется.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Булаев, Н. В. Коробов, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Минздрав РФ, Москва (2005), сс. 338–342.
2. Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, И. И. Бабаев и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **69**(4), 6–9 (2006).
3. Т. А. Воронина, *Фарматека*, **6**, 35–38 (2009).
4. А. В. Гнездилова, Т. С. Ганьшина, Р. С. Мирзоян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(10), 11–13 (2010).
5. Е. Д. Данилова, В. Н. Графова, Т. А. Воронина, В. К. Решетняк, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(3), 17–20 (1995).
6. К. М. Дюмаев, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС*, Изд. Института биомедицинской химии РАН, Москва (1995).
7. Л. И. Ларенцова, Ю. М. Максимовский, Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, *Применение антиоксиданта мексидола в стоматологической практике (антиоксидантная защита при стрессе, боли, воспалении). Методические рекомендации*, Москва (2002).
8. Л. Д. Лукьянова, *Пат. физиол. и экспер. тер.*, **1**, 3–19 (2011).

9. А. Б. Песков, Е. И. Маевский, М. Л. Учитель, М. Н. Кондрашова, *Рос. биомед. журн.*, **6**, 508 – 514 (2005).
10. Е. В. Силина, С. А. Румянцева, *Вестн. интенсивной терапии*, **2**, 82 – 88 (2006).
11. Н. А. Соловьев, Вик. В. Яснецов, *Бюл. exper. биол. Прил. 1. "Мексидол в клинике и эксперименте"*, 230 – 242 (2006).
12. Е. Фифкова, Дж. Маршал, *Электрофизиологическое методы исследования*, Я. Буреш, М. Петрань, И. Захар, Изд. иностранной литературы, Москва (1962), 384 – 426.
13. В. В. Яснецов, В. С. Шашков, *Нейрохимические и фармако-терапевтические аспекты болезни движения*, ВИНТИ РАН, Москва (1993).
14. В. В. Яснецов, В. А. Правдивцев, И. Н. Крылова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **64(6)**, 3 – 6 (2001).
15. А. С. Ariza, P. M. Deen, J. H. Robben, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **3:22**, 1 – 8 (2012).

Поступила 14.01.13

## ANALGESIC EFFECT OF SUCCINATE-CONTAINING PREPARATIONS

Vic. V. Yasnetsov<sup>1</sup>, E. P. Prosvirova<sup>2</sup>, V. G. Motin<sup>3</sup>, S. K. Karsanova<sup>3</sup>,  
N. A. Chelnaya<sup>3</sup>, and V. V. Yasnetsov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> All-Russia Center for Safety of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450, Russia

<sup>2</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>3</sup> State Scientific Center of Russian Federation – Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007, Russia

It was established that mexidol (100 mg/kg, i.v.) in contrast to cytoflavin (1 ml/kg, i.v.) and reamberin (100 mg/kg, i.v.) produced analgesic effect in rabbits by raising pain threshold under electric stimulation of dental pulp. Mexidol (200 mg/kg, i.p.) also raised the nociceptive threshold of the same tail stimulation by in rats (vocalization test). Non-competitive antagonist of NMDA receptor complex, MK-801 (0.1 mg/kg, i.p.), and selective GABA<sub>A</sub> receptor antagonist bicuculline (1.5 mg/kg, i.p.) decrease the effect of mexidol. Therefore, the antinociceptive effect of mexidol in rats is mediated by the NMDA receptor complex and GABA<sub>A</sub> receptors. It was also found that mexidol (microiontophoretic application) produced inhibiting effect on spontaneous and evoked (caused by nociceptive electric stimulation of hind paw) activity of neurons (major part) of sensorimotor cortex and ventral posterior thalamic nucleus in rabbits. On the background of MK-801 and GABA blockers (bicuculline and picrotoxin), this action of mexidol was completely prevented or considerably decreased (by almost 80 and 60% of cells, respectively). Therefore, the effect of mexidol on these neurons is realized by inhibiting ion currents through NMDA receptor complex and via GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine receptor complex.

**Keywords:** succinate-containing preparations; mexidol; cytoflavin; reamberin; analgesic effect