Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies.
2025;20(4):382–398

ISSN 2410-6593 (Print)
ISSN 2686-7575 (Online)

Аналитические методы в химии и химической технологии
Analytical methods in chemistry and chemical technology

*УДК 543.544.3; 615.03*
*https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-4-382-398*
*EDN GJESKG*

CC BY

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

# Полуколичественное определение мельдония и эмоксипина в моче методом ВЭЖХ–МС/МС после приема однократной терапевтической дозы препарата Брейнмакс® и молока коров, получавших профилактический курс Эмидонола®

**П.В. Постников[1,✉], А.Д. Аскретков[1], А.В. Полосин[1], Ю.А. Ефимова[2], Е.С. Мочалова[1]**

[1] *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Национальная антидопинговая лаборатория (Институт) (НАДЛ МГУ), Москва 105005 Россия*

[2] *МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия*

✉ *Автор для переписки, e-mail: drpavelpostnikov@gmail.com*

**Аннотация**

**Цели.** Эмидонол® — лекарственный препарат ветеринарного назначения, применяемый для лечения у крупного рогатого скота патологических состояний, связанных с гипоксией. Продуктом биотрансформации Эмидонола® в организме животных помимо мельдония, входящего в Запрещенный список Всемирного антидопингового агентства, является антиоксидант и антигипоксант эмоксипин, который может выступать в качестве маркера контаминации продуктов питания вышеуказанным получившим широкую известность модулятором метаболизма. Цель исследования заключалась в полуколичественном определении эмоксипина и мельдония и сравнении профилей выведения этих веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии–тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС/МС) в образцах мочи добровольцев после однократного перорального приема терапевтической дозы препарата Брейнмакс® и большого количества молока коров, получавших профилактический курс ветпрепаратом Эмидонол®.

**Методы.** Пробоподготовку образцов мочи для определения мельдония проводили посредством подхода «dilute and shoot», для определения эмоксипина использовали ферментативный гидролиз с β-глюкуронидазой и последующей очисткой методом твердофазной экстракции. Идентификация мельдония и эмоксипина осуществлялась методом ВЭЖХ–МС/МС в условиях электрораспылительной ионизации с регистрацией положительно-заряженных ионов в режиме мониторинга селективных (выбранных) реакций (SRM) по следующим переходам и энергиям соударения: 147.1 > 147.1 (15), 147.1 > 132.1 (17), 147.1 > 58.1 (17), 147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 42.1 (60) для мельдония и 138.1 > 138.1 (7), 138.1 > 123.1 (15), 138.1 > 110.1 (20), 138.1 > 95.1 (20) для эмоксипина.

**Результаты.** Показана возможность одновременной идентификации мельдония, определенного прямым разбавлением, и эмоксипина, полученного после ферментативного гидролиза β-глюкуронидазой, в образцах мочи добровольцев после перорального приема однократной дозы препарата Брейнмакс® и употребления большого количества молока, загрязненного Эмидонолом®, методом ВЭЖХ–МС/МС с использованием различного количества и вариантов SRM-переходов. Установлены различия в профилях выведения данных веществ после приема больших количеств контаминированного молока и однократного перорального приема препарата Брейнмакс® спустя 15–18 ч и позже. После приема контаминированного молока спустя 12 ч и позже эмоксипин определяется в концентрациях в 5 и более раз превышающих концентрации мельдония и выводится более длительное время. При однократном приеме препарата Брейнмакс®, содержащего оба вещества, напротив, содержание мельдония в образцах мочи добровольцев спустя 15–18 ч и позднее после приема в несколько раз выше по отношению к эмоксипину. Также обнаружено, что постоянное соотношение оценочных концентраций мельдония и эмоксипина в чистом препарате Эмидонол® соответствует 1 : 2.


© П.В. Постников, А.Д. Аскретков, А.В. Полосин, Ю.А. Ефимова, Е.С. Мочалова, 2025

**Выводы.** Идентификация мельдония в присутствии эмоксипина в моче при определенных условиях может быть использована для отличия контаминации продуктов питания запрещенным модулятором метаболизма от намеренного приема реального допинга.

**Ключевые слова**

Эмидонол®, эмоксипин, мельдоний, Брейнмакс®, высокоэффективная жидкостная хроматография–тандемная масс-спектрометрия

**Поступила:** 29.04.2025
**Доработана:** 14.05.2025
**Принята в печать:** 09.06.2025

**Для цитирования**

Постников П.В., Аскретков А.Д., Полосин А.В., Ефимова Ю.А., Мочалова Е.С. Полуколичественное определение мельдония и эмоксипина в моче методом ВЭЖХ–МС/МС после приема однократной терапевтической дозы препарата Брейнмакс® и молока коров, получавших профилактический курс Эмидонола®. *Тонкие химические технологии*. 2025;20(4):382–398. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-4-382-398

RESEARCH ARTICLE

# Semiquantitative determination of meldonium and emoxypine in human urine by HPLC–MS/MS after receiving a single therapeutic dose of Brainmax® and milk from cows receiving a preventive course of Emidonol®

**Pavel V. Postnikov[1,✉], Alexander D. Askretkov[1], Andrey V. Polosin[1], Yuliya A. Efimova[2], Elena S. Mochalova[1]**

[1] *M.V. Lomonosov Moscow State University, National Anti-Doping Laboratory (Institute) (NADL MSU), Moscow, 105005 Russia*

[2] *MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119454 Russia*

✉ *Corresponding author, e-mail: drpavelpostnikov@gmail.com*

## Abstract

**Objectives.** Emidonol® is a veterinary drug used to treat pathological conditions associated with hypoxia in cattle. In addition to meldonium, which is included in the Prohibited List of the World Anti-Doping Agency, the biotransformation product of Emidonol® in animals is the antioxidant and antihypoxant emoxypine, which can act as a marker of contamination of food products with the above-mentioned widely known metabolic modulator. The study set out to semiquantitatively determine emoxypine and meldonium levels, as well as to compare the excretion profiles of these substances by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry (HPLC–MS/MS) in urine samples of volunteers after receiving a single oral administration of a therapeutic dose of Brainmax® and after consuming a large amount of milk from cows that had received a prophylactic course of Emidonol®.

**Methods.** Sample preparation of urine samples for the determination of meldonium was carried out using the “dilute and shoot” approach. Enzymatic hydrolysis with β-glucuronidase followed by purification by solid-phase extraction was used to determine emoxypine. Identification of meldonium and emoxypine was carried out by HPLC–MS/MS under conditions of electrospray ionization with registration of positively charged ions in the selective reaction monitoring (SRM) mode for the following transitions and collision energies: for meldonium, 147.1 > 147.1 (15), 147.1 > 132.1 (17), 147.1 > 58.1 (17), 147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 42.1 (60); for emoxypine, 138.1 > 138.1 (7), 138.1 > 123.1 (15), 138.1 > 110.1 (20), 138.1 > 95.1 (20).

**Results.** The possibility of simultaneous identifying meldonium and emoxypine obtained after enzymatic hydrolysis with β-glucuronidase in urine samples of volunteers after oral intake of single dose of Brainmax® and consuming a large amount of Emidonol®-contaminated milk using the HPLC–MS/MS method with different numbers and variants of SRM transitions was demonstrated. Differences in the excretion profiles of these substances were found after ingestion of large amounts of contaminated milk and a single oral dose of Brainmax® 15–18 h later and further. After taking contaminated milk 12 h or more later, emoxypine is detected in concentrations 5 or more times higher than meldonium concentrations and is excreted for a longer period of time. Conversely, after taking a single dose of Brainmax®, which contains both substances, the content of meldonium in urine samples of volunteers 15–18 h after taking it is several times higher in relation to emoxypine. The constant ratio of estimated concentrations of meldonium and emoxypine in Emidonol® was found to be approximately 1 : 2.

**Conclusions.** Identification of meldonium in the presence of emoxypine in urine under certain conditions can be used to distinguish contamination of food products with a prohibited metabolic modulator from intentional ingestion of real doping.

**Keywords**
Emidonol®, emoxypine, meldonium, Brainmax®, high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry

**Submitted:** 29.04.2025
**Revised:** 14.05.2025
**Accepted:** 09.06.2025

**For citation**
Postnikov P.V., Askretkov A.D., Polosin A.V., Efimova Yu.A., Mochalova E.S. Semiquantitative determination of meldonium and emoxypine in human urine by HPLC–MS/MS after receiving a single therapeutic dose of Brainmax® and milk from cows receiving a preventive course of Emidonol®. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2025;20(4):382–398. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2025-20-4-382-398

## ВВЕДЕНИЕ

Ветеринарный препарат Эмидонол® (3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат-2-этил-6-метил-3-гидрокси-пиридина дисукцинат) обладает антигипоксическим, антиоксидантным и мембранопротективным действием, обусловленным входящими в его состав компонентами [1] (рис. 1). Его применение у рогатого скота, разрешено Федеральной службой по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзором) при различных патологиях, сопровождающихся гипоксией, в виде 5 и 10% растворов[1].

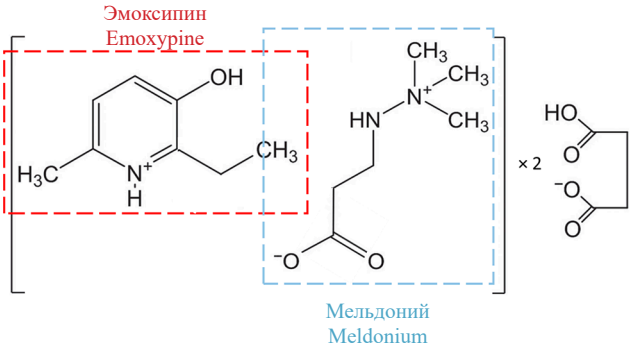



**Рис. 1.** Структурная формула Эмидонола®

**Fig. 1.** Structural formula of Emidonol®

В организме животных препарат подвергается биотрансформации с образованием триметилгидразиния пропионата (мельдония) и эмоксипина сукцината, известного в России как Мексидол®. Первый является модулятором метаболизма, внесенным в Запрещенный список Всемирного антидопингового агентства (ВАДА)[2] [2]. Эффект последнего, являющегося антиоксидантом и антигипоксантом, как считает ряд авторов в последнее время, также может привести к увеличению производительности и сопоставим с действием допинговых препаратов [2], однако он пока не внесен в мониторинговую программу ВАДА[3] как гипоксен [3].

Проблема контаминации продуктов питания мельдонием чрезвычайно актуальна для спортсменов из-за реального риска сдачи положительного результата допинг-тестирования, учитывая, что он являлся самым употребляемым допинговым веществом более 15 лет[4]. Ранее уже были опубликованы работы по определению запрещенного метаболического средства как в продуктах питания [4], так в моче добровольцев после употребления молока коров, прошедших курс ветпрепаратом Эмидонол® [5] или спайкованного с мельдонием [6].

В нашем исследовании предлагается использовать эмоксипин в качестве дополнительного маркера деградации Эмидонола® в биообразцах мочи одновременно с идентификацией мельдония. Конечно, не исключено одновременное применение этих двух препаратов с целью улучшения спортивных результатов, учитывая, что эмоксипина сукцинат (Мексидол®) не запрещен и часто используется для коррекции функционального состояния в спорте,

[1] Государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения (перечень лекарственных препаратов, прошедших государственную регистрацию). URL: https://fsvps.gov.ru/files/gosudarstvennyj-reestr-lekarstvennyh-sredstv-dlja-veterinarnogo-primenenija-perechen-lekarstvennyh-preparatov-proshedshih-gosudarstvennuju-registraciju/. Дата обращения 17.02.2025 г. [State Register of Medicines for Veterinary Use (list of medicines that have undergone state registration). URL: https://fsvps.gov.ru/files/gosudarstvennyj-reestr-lekarstvennyh-sredstv-dlja-veterinarnogo-primenenija-perechen-lekarstvennyh-preparatov-proshedshih-gosudarstvennuju-registraciju/. Accessed February 17, 2025.]

[2] International Standard Prohibited List 2025. URL: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025list_en_final_clean_12_september_2024.pdf. Дата обращения 10.03.2025 г. / Accessed March 10, 2025.

[3] Мониторинговая программа ВАДА 2025. URL: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025_list_monitoring_program_en_final_clean_11_september_2024.pdf. Дата обращения 15.12.2024 г. [WADA 2025 Monitoring Program. URL: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-09/2025_list_monitoring_program_en_final_clean_11_september_2024.pdf. Accessed December 15, 2024.]

[4] РУСАДА: количество положительных проб на мельдоний в 2024 году сократилось. URL: https://rsport.ria.ru/20240522/rusada-1947725070.html. Дата обращения 17.12.2024 г. [RUSADA: the number of positive samples for meldonium in 2024 has decreased. URL: https://rsport.ria.ru/20240522/rusada-1947725070.html. Accessed December 17, 2024.]

однако такое совпадение может быть случайным и при иных условиях, чем контаминация продуктов питания. Также с недавнего времени на российском фармацевтическом рынке стали появляться препараты, содержащие мельдоний и эмоксипина сукцинат в одной таблетке (например, Брейнмакс®), при выведении которых с мочой наблюдается несколько иная картина, чем при употреблении контаминированного молока.

В нашей работе проведены пилотные исследования по сравнению профилей выведения этих двух веществ после однократного перорального приема препарата Брейнмакс® и приема большого количества молока коров, получавших профилактический курс Эмидонола®. Предложены варианты идентификации веществ — продуктов биотрансформации ветеринарного препарата, мельдония и эмоксипина — с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии–тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС/МС) в режиме мониторинга селективных реакций (англ. selective reaction monitoring, SRM), с использованием различного количества переходов. По нашему мнению, данный подход может быть востребован для дифференциации реального приема запрещенного модулятора метаболизма и контаминации им продуктов питания при использовании ветпрепарата у сельскохозяйственных животных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Образцы для анализа и реагенты

Для исследований использовали образцы мочи добровольцев ($n$ = 3) до и после однократного приема утром трех стаканов (900 мл) свежего молока коров, прошедших инъекционный курс лечения ветеринарным препаратом Эмидонол® 10% (*ООО «НВЦ Агроветзащита»*, Россия), собранные в течение 60 ч. Дозировки Эмидонола® животным вводили согласно инструкции к препарату в зависимости от массы животных в течение 15 дней ежедневно утром. Образцы молока отбирали на 15-й (последний) день курса в пластиковые стерильные бутылки объемом 1 л.

Также для экспериментов использовали образцы мочи других добровольцев ($n$ = 3) до и после однократного приема 1 таблетки комбинированного лекарственного препарата сравнения Брейнмакс®, содержащего 250 мг мельдония и 250 мг эмоксипина сукцината (Мексидола®), отпускаемого в аптечных сетях без рецепта, собранные в течение 14–16 дней.

Добровольцы ($n$ = 3, возраст 35–52 лет, масса тела 60–92 кг, пол не учитывался) не принимали ранее препаратов мельдония и мексидола, каких-либо биологически активных добавок к пище, а также молока и мясных продуктов за 1–2 дня до сдачи бланкового образца мочи. Образцы мочи отбирали в стерильные медицинские контейнеры объемом 100 мл, маркировали их, указывая дату и время сдачи, хранили при температуре +4°C или замораживали при −20°C до проведения пробоподготовки.

Работа не противоречит Хельсинкской декларации[5], получены письменные разрешения добровольцев на использование их биологического материала для проведения исследований.

В качестве внутреннего стандарта для определения мельдония использовали дейтерированный мельдоний (мельдоний-$d_3$, сертифицированный стандарт) (*TLC PharmaChem Inc*., Канада), из которого готовили раствор с концентрацией 1 мг/мл. Для приготовления положительных контрольных образцов мочи с содержанием мельдония 10, 100, 1000 нг/мл использовали сток-раствор референсного стандарта мельдония дигидрата (European Pharmacopoeia, Meldonium Dihydrate CRS, batch 1, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM), Франция) с концентрацией 1 мг/мл.

В качестве внутреннего стандарта для определения эмоксипина использовали бупранолол (сертифицированный стандарт, *Clearsynth Labs*, 500 мг, Индия), из которого готовили раствор с концентрацией 1 мг/мл. Для приготовления положительных контрольных образцов мочи и растворов с концентрацией 10, 100, 1000 нг/мл использовали сток-раствор референсного стандарта этилметилгидроксипиридина (эмоксипина) сукцината (МЭЗ-096, ГСО 12209-2023, МСО 2931:2023 производства *ФГУП «Московский эндокринный завод»*, Россия) с концентрацией 1 мг/мл. Для оценки концентраций веществ строили градуировочные графики по 3 растворам стандартов в моче с вышеуказанными концентрациями.

Для проведения исследований использовали: метанол для хроматографии (чистота не менее 99.8%), ацетонитрил, уксусную кислоту (high-performance liquid chromatography (HPLC) grade, *JT Baker*, Нидерланды); воду (HPLC grade, *Thermo Scientific Chemical*, США); азид натрия, ацетат аммония (чистота не менее 99.9%,

[5] Всемирная медицинская ассоциация. Хельсинкская декларация. URL: https://asmu.ru/upload/iblock/067/Хельсинкская%20декларация.pdf. Дата обращения 17.02.2025 г. [World Medical Association. Declaration of Helsinki. URL: https://asmu.ru/upload/iblock/067/Хельсинкская%20декларация.pdf. Accessed February 17, 2025.]

*Sigma-Aldrich*, США); карбонат калия, гидрокарбонат калия, калия дигидрофосфат, натрия фосфат двухосновный дигидрат (чистота не менее 99%), β-глюкуронидазу из *E. Coli* K12 (*Roche*, Германия); аргон сжатый 5.0 с чистотой не менее 99.999%. Для приготовления буферных растворов применяли деионизированную воду, удельное сопротивление 18.2 МОм·см (*Millipore*, США).

## Вспомогательное оборудование и материалы

Кримпер, декаппер, стеклянные виалы объемом 1.5 мл (*Macherey-Nagel GmbH & Co*, Дюрен, Германия); полипропиленовые виалы объемом 0.3 мл (*Macherey-Nagel GmbH & Co*, Дюрен, Германия); автоматические дозаторы переменного объема 0.5–10 мкл, 20–200 мкл, 100–1000 мкл, 500–5000 мкл (*Eppendorf*, Германия) и наконечники к ним; термостат жидкостный температурный (−30 ± 5°C), автоматический шейкер орбитальный, настольная центрифуга с горизонтальным ротором для пробирок 16 × 125 мм, термостат-инкубатор для стеклянных пробирок, настольная центрифуга с бакетным ротором для пробирок объемом 1.5–2 мл Centrifuge 5430 (*Eppendorf*, Германия); пробирки полипропиленовые 1.5 мл (*Eppendorf*, Германия); пробирки типа фалькон 15 мл и 50 мл (*Greiner Bio-One*, Австрия); картриджи для твердофазной экстракции Oasis HLB (60 мг, 3 мл) (*Waters*, США); пробирки стеклянные с завинчивающейся крышкой 16 × 125 мм; аналитические весы Ohaus Discovery DV215CD (точность 5 знаков) (*OHAUS CORPORATION*, США); аппарат для встряхивания жидкости Vortex.

## Пробоподготовка

Для определения мельдония отбирали по 100 мкл образцов мочи добровольцев до (бланк) и после приема молока, до и после приема 1 таблетки препарата Брейнмакс®, а также по 100 мкл отрицательного и положительных (10, 100 и 1000 нг/мл) контрольных образцов мочи в пробирки типа Эппендорф объемом 1.5 мл. Добавляли 900 мкл дилюента (для приготовления дилюента в мерную колбу объемом 100 мл вносили 22 мкл раствора внутреннего стандарта с концентрацией 0.1 мг/мл (мельдоний-$d_3$) и доводили до метки метанолом). После встряхивали центрифугировали в течение 10 мин при 14000g. Затем отбирали по 800 мкл надосадочной жидкости в стеклянные виалы и закрывали крышками.

Для определения эмоксипина в пробирки объемом 16 мл с завинчивающейся крышкой отбирали по 1 мл бланковой мочи, 1 мл положительных контрольных образцов мочи с различным содержанием эмоксипина (10, 100 и 1000 нг/мл) и по 1 мл анализируемых образцов. В каждую пробирку добавляли по 1 мл буферной смеси для гидролиза (содержимое 2 флаконов β-глюкуронидазы (15 мл) доводили в мерной колбе до 1000 мл свежеприготовленным фосфатным буферным раствором (54 г $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$, 68 г $K_2HPO_4$, 0.5 г азида натрия доводили до 1000 мл деионизированной водой, pH 6.2–6.5), перемешивали и инкубировали при 55 ± 3°C в течение 60 ± 10 мин. После инкубации в пробирки вносили по 50 мкл внутреннего стандарта (раствор 15 нг/мл бупранолола в метаноле), перемешивали и по 1 мл содержимого наносили на картриджи для твердофазной экстракции Oasis HLB (60 мг, 3 мл), предварительно кондиционированные 3 мл метанола и затем 3 мл воды очищенной. Картриджи промывали 3 мл 20%-го раствора метанола в воде и содержимое элюировали в чистые пробирки 2 мл 70%-го раствора метанола в воде. 800 мкл элюата помещали в стеклянные виалы и закрывали крышками.

Для определения мельдония для приготовления подвижной фазы А из бутыли с водой объемом 2.5 л удаляли 15 мл и добавляли 2.5 мл концентрированной уксусной кислоты и 12.5 мл 2 *M* раствора ацетата аммония. Подвижной фазой В являлся ацетонитрил. Для определения эмоксипина подвижная фаза В состояла из смеси ацетонитрил/метанол в соотношении 3 : 1.

Оценку концентрации определяемых веществ проводили по селективным SRM-переходам: 147.1 > 58.1 для мельдония и 138.1 > 123.1 для эмоксипина соответственно.

## Параметры инструментального анализа методом ВЭЖХ–МС/МС

Для определения мельдония и эмоксипина в образцах мочи добровольцев проводили ВЭЖХ–МС/МС анализ с использованием жидкостного хроматографа Ultimate 3000, соединенного с тройным квадрупольным масс-спектрометром модели TSQ Vantage (*Thermo Fisher Scientific*, США) с источником ионизации электроспреем с нагреваемым потоком распыляющего газа в режиме регистрации положительных ионов (ESI+). Для анализа использовали колонку для ВЭЖХ Acquity UPLC® BEH HILIC 3.0 × 100 мм с размером частиц 1.7 мкм и предколонку для ВЭЖХ Acquity UPLC® BEH HILIC 2.1 × 5 мм с размером частиц 1.7 мкм VanGuard™ (*Waters*, США).

Для определения мельдония были выбраны следующие параметры: скорость потока 0.3 мл/мин; объем вводимой пробы 10 мкл; термостатирование колонки 40°C. Программа градиентного элюирования приведена в табл. 1.

**Таблица 1.** Программа градиентного элюирования для определения мельдония

**Table 1.** Gradient elution program for the determination of meldonium

| Время, мин<br>Time, min | Подвижная фаза A<br>Mobile phase A | Подвижная фаза B<br>Mobile phase B |
|---|---|---|
| 0.0 | 5 | 95 |
| 0.5 | 5 | 95 |
| 4.0 | 95 | 5 |
| 5.5 | 95 | 5 |
| 5.51 | 5 | 95 |
| 9.0 | 5 | 95 |

Параметры для определения эмоксипина следующие: скорость потока 0.5 мл/мин; объем вводимой пробы 10 мкл; термостатирование колонки 40°C; программа градиентного элюирования приведена в табл. 2.

**Таблица 2.** Программа градиентного элюирования для определения эмоксипина

**Table 2.** Gradient elution program for the determination of emoxypine

| Время, мин<br>Time, min | Подвижная фаза A<br>Mobile phase A | Подвижная фаза B<br>Mobile phase B |
|---|---|---|
| 0.0 | 10 | 90 |
| 0.5 | 10 | 90 |
| 2.9 | 80 | 20 |
| 3.5 | 80 | 20 |
| 3.51 | 10 | 90 |
| 5.0 | 10 | 90 |

Регистрация положительных ионов осуществлялась в SRM-режиме: время масс-спектрометрического анализа (MS run time) — 9 мин; давление газа (collision gas pressure) — 1.5 мТорр; ширина пика на полувысоте (full width at half maximum, FWHM) Q1 — 1.0, Q3 — 1.0; постоянное напряжение (direct current voltage, DCV) — 5 В; температура капилляра — 300°C; температура испарителя — 370°C; время одного полного цикла — 0.3 с; напряжение на капилляре (ESI+) — 4000 В; давление основного распылительного газа (sheath gas pressure) — 50.0, поток вспомогательного распылительного газа (aux gas flow) — 20.0, давление шторного газа (ion sweep gas pressure) — 0.0.

## Оценка содержания мельдония и эмоксипина в ветеринарном препарате Эмидонол®

Для оценки содержания определяемых веществ в ветеринарном препарате Эмидонол® готовили два раствора препарата в воде (образцы разбавляли в $5 \cdot 10^4$ раз). В качестве растворов сравнения использовали растворы мельдония и эмоксипина в деионизированной воде с концентрацией 10, 100, 250, 1000 нг/мл. К 100 мкл каждого из двух образцов раствора Эмидонола®, в одном из которых определяли мельдоний, а в другом — эмоксипин, добавляли по 900 мкл дилюента, содержащего мельдоний-$d_3$ и бупранолол соответственно. Анализ осуществляли по программам определения мексидола и мельдония, описанным выше.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе практически отсутствуют данные о фармакокинетике Эмидонола®. Известно, что продуктом биотрансформации ветпрепарата в организме животных является мельдоний [4, 5]. Также исходя из структуры препарата другим дополнительным веществом-метаболитом является эмоксипин в виде сукцината (мексидол). Мельдоний, будучи аналогом гамма-бутиробетаина, способствует восстановлению равновесия процессов доставки и потребления кислорода в клетках в условиях ишемии, активации гликолиза, протекающего без дополнительного потребления кислорода, воздействуя на ключевой фермент фосфофруктокиназу, что способствует уменьшению повреждения митохондрий и снижению окислительного стресса в условиях гипоксии. В опубликованных ранее работах на модельных экспериментах авторами показана возможность получения положительного допинг-теста на мельдоний после употребления в пищу молока и мяса коров, которым по ветеринарным показаниям вводился ветпрепарат Эмидонол® [4–6].

По мнению некоторых авторов, второй компонент Эмидонола® — эмоксипина сукцинат — обладает сходными биологическими эффектами с мельдонием и триметазидином, включенными в запрещенный список ВАДА, и поэтому должен рассматриваться как кандидат на включение в мониторинговую программу [2]. Jędrejko с соавторами утверждают, что сочетание эмоксипина, синтетического аналога пиридоксина, с сукцинатом в препаратах повышает их терапевтическую эффективность. Авторы утверждают, что комбинации производных 3-оксипиридина с солями янтарной кислоты могут улучшать производительность спортсменов ввиду их метаботропного

и антигипоксического действия [2]. Lukyanova с соавторами отмечают, что вызванная гипоксией экспрессия фактора транскрипции HIF-1α регулируется сукцинатом и индуцируется сукцинатсодержащими препаратами [7]. Сам сукцинат выступает в качестве сигнальной молекулы, участвующей в молекулярной адаптации организма к дефициту кислорода. При нормоксии он быстро элиминирует с образованием углекислого газа и воды, и определить его содержание в организме не представляется возможным, т.к. период полувыведения составляет около 45 мин.

В работе [8] Voronina с соавторами установили, что эмоксипина сукцинат (Мексидол®) при однократном и субхроническом внутрибрюшинном введении в дозах 50 и 100 мг/кг достоверно увеличивал физическую работоспособность мышей в тесте плавания с нагрузкой. Милдронат®, будучи препаратом сравнения в данном исследовании, сопоставимо увеличивал физическую работоспособность животных при применении в дозе 100 мг/кг. Авторы заключили, что эффект мексидола в дозах 50 и 100 мг/кг сопоставим с эффектом препарата сравнения — Милдроната® — в дозе 100 мг/кг.

Эмоксипина сукцинат (Мексидол®), согласно данным диссертационной работы П.А. Баранова[6] и экспериментальных исследований [9], метаболизируется с образованием двух продуктов I фазы — 2,6-диметил-3-оксипиридина и 6-метил-3-оксипиридина и трех конъюгированных продуктов II фазы метаболизма — преимущественно глюкуроноконъюгата и небольших количеств фосфата. При этом отмечается, что и неизмененное вещество может детектироваться в моче в незначительных количествах в течение 2 суток после введения препарата. Также в диссертации П.А. Баранова отмечено, что в течение первых 24 ч после приема эмоксипина сукцината с мочой экскретируется 0.39 ± 0.02% неизменного препарата, 20.71 ± 4.18% глюкуроноконъюгированного производного, 30.15 ± 4.27% сульфоконъюгированных форм и 15.56 ± 1.54% иных форм конъюгированных продуктов. Поскольку 20% эмоксипина выводится с мочой в виде глюкуроноконъюгата, для его определения в образцах мочи предварительно проводили ферментативный гидролиз с β-глюкуронидазой с последующей очисткой гидролизата методом твердофазной экстракции, посредством которой удалось минимизировать эффект матрицы. При этом степень извлечения эмоксипина составила 97.5%. Определение эмоксипина в образцах мочи добровольцев без твердофазной экстракции и гидролиза методом «dilute and shoot» было затруднено ввиду мешающих пиков компонентов матрицы, осложняющих идентификацию.

Ранее в работе [5] уже была показана принципиальная возможность определения мельдония методом ВЭЖХ–МС/МС в SRM режиме с использованием пяти SRM-переходов (147.1 > 147.1 (15), 147.1 > 132.1 (17), 147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 58.1 (17), 147.1 > 42.1 (60)) после приема больших количеств молока коров (900 мл), получавших профилактический курс ветпрепарата Эмидонол® через 4–12 ч после употребления и спустя 40–42 ч с использованием двух самых долгоживущих SRM-переходов (147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 58.1 (17)). Схема фрагментации мельдония приведена на рис. 2.

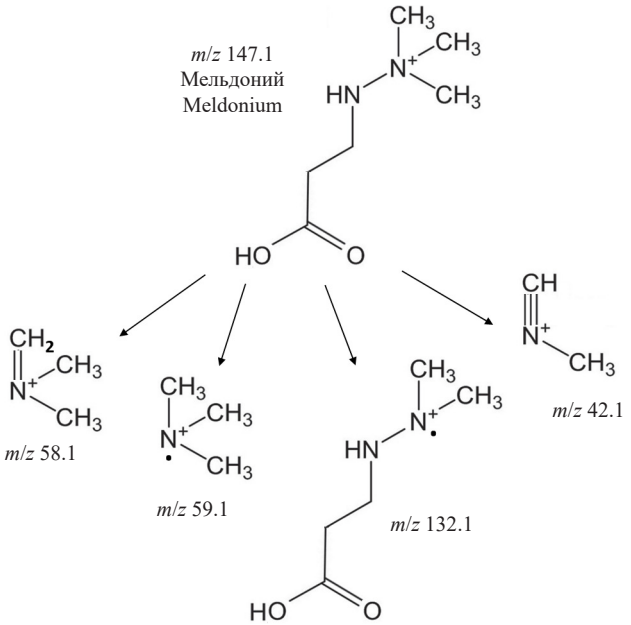



**Рис. 2.** Предполагаемая схема фрагментации мельдония [6]

**Fig. 2.** Proposed fragmentation scheme of meldonium [6]

Поскольку по имеющимся данным мельдоний практически не метаболизируется, а его значительная часть выводится из организма в неизменном виде [10], то для пробоподготовки использовали подход «dilute and shoot». При этом максимальные оценочные концентрации мельдония в анализируемых образцах мочи добровольцев с учетом 10-кратного разбавления согласно методике пробоподготовки составляют до 400 нг/мл, что выше минимально требуемого уровня

[6] Баранов П.А. Изучение процессов глюкуроноконъюгации на основе фармакокинетических и биохимических исследований: дис. … канд. биол. наук. М.: 2009. 155 с. [Baranov P.A. Investigation of glucuronoconjugation processes based on pharmacokinetic and biochemical studies: Cand. Sci. Thesis (Biol.). Moscow: 2009. 155 p.]

определения ВАДА (Minimum Required Performance Level, MRPL[7], для мельдония — 100 нг/мл), и достигаются спустя 5–10 ч (при употреблении образцов молока утренней дойки) [5]. Через 40–42 ч концентрации модулятора метаболизма падают до 5 нг/мл (предел обнаружения) и ниже, далее его идентификация становится затруднительной (рис. 3) [5].

В ходе проведенных экспериментов, наряду с мельдонием в образцах мочи всех добровольцев, употреблявших образцы молока, методом ВЭЖХ–МС/МС с использованием четырех SRM-переходов (138.1 > 138.1 (7), 138.1 > 123.1 (15), 138.1 > 110.1 (20), 138.1 > 95.1 (20)) на протяжении 32–34 ч идентифицируется эмоксипин, полученный в ходе гидролиза его глюкуроноконъюгированной формы, а с использованием трех SRM-переходов (138.1 > 138.1 (7), 138.1 > 123.1 (15), 138.1 > 110.1 (20)) до 50–52 ч (см. Приложение 1). Его максимальные концентрации у добровольцев в моче составляют 1250, 1400 и 1430 нг/мл (1360 ± 239.6 нг/мл, $p = 0.95$), достигаются спустя 5–8 ч после приема и падают до 5 нг/мл и ниже к 52–54 ч. Предел обнаружения эмоксипина составил около 5 нг/мл. На рис. 4 приводится предполагаемая схема его фрагментации.

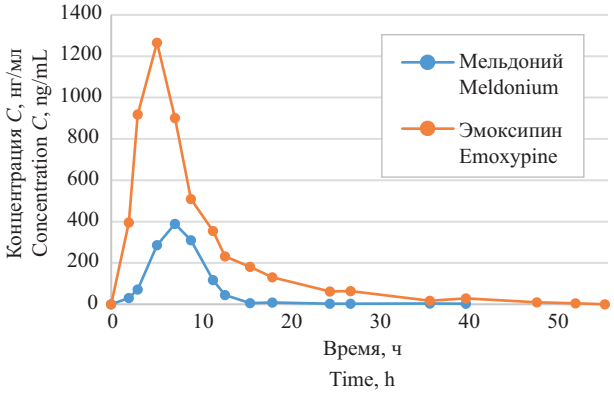



**Рис. 3.** График выведения мельдония и эмоксипина с мочой в течение 54 ч после разового употребления образца молока (900 мл) на примере одного из добровольцев. Оценочные концентрации эмоксипина в 5 и более раз превышают концентрации мельдония спустя 12 ч и позднее после приема контаминированного молока

**Fig. 3.** Graph of meldonium and emoxypine excretion in urine for 54 h after a single consumption of a milk sample (900 mL) (volunteer sample). Estimated emoxypine concentrations are 5 or more times higher than meldonium concentrations 12 h and further after ingestion of contaminated milk

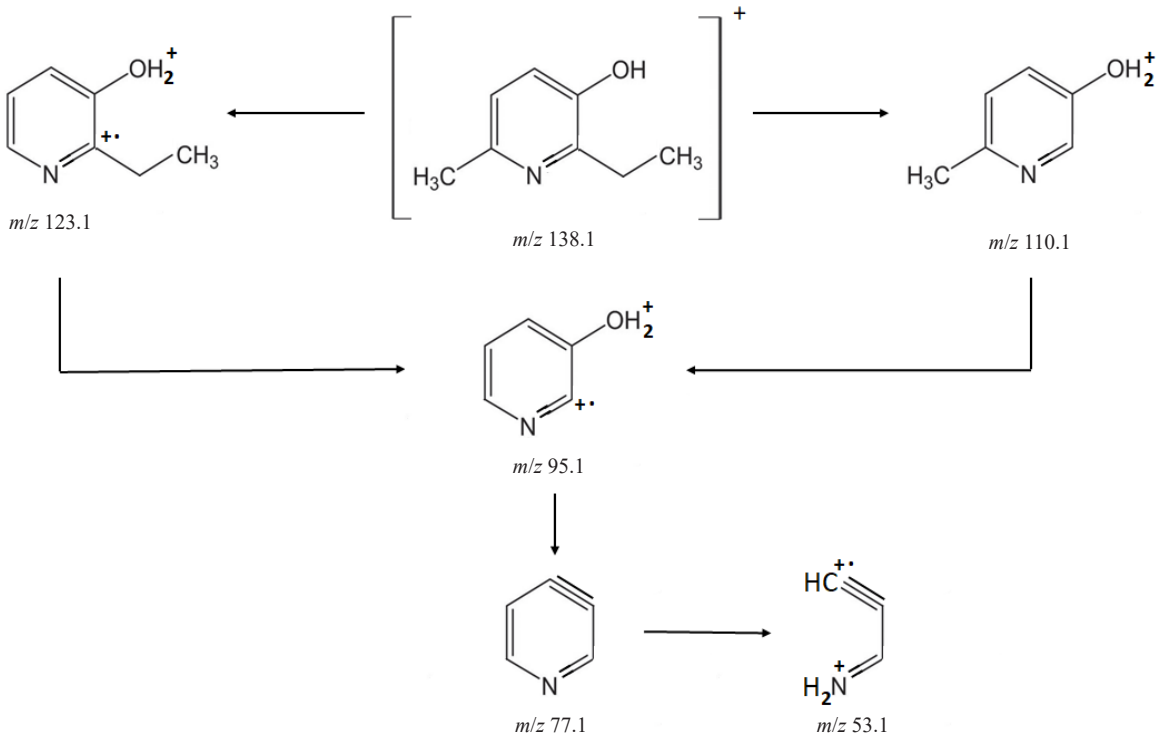



**Рис. 4.** Предполагаемая схема фрагментации протонированного иона-предшественника 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (эмоксипина)[6]

**Fig. 4.** Proposed fragmentation scheme of the protonated precursor ion of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine (emoxypine)[6]

[7] WADA Technical Document – TD2022MRPL. URL: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-01/td2022mrpl_v1.1_eng_0.pdf. Дата обращения 10.03.2025 г. / Accessed March 03, 2025.

Несмотря на то, что в данной работе оценивали содержание эмоксипина, высвобожденного после ферментативного гидролиза его глюкуроноконъюгированной формы, а также неизмененного в ходе метаболизма, оценочные концентрации вещества у всех добровольцев в 3–4 раза на пике выведения и в 5–10 раз спустя 12 ч и позднее выше по сравнению с концентрациями мельдония. Такая картина выведения наблюдается при анализе образцов мочи всех трех добровольцев, отобранных после приема больших доз контаминированного молока, вплоть до 40–42 ч, когда определить мельдоний становится проблематичным из-за присутствия посторонних мешающих пиков компонентов матрицы. Конечно, выведение препаратов с мочой зависит от многих факторов, таких как количество потребляемой жидкости, состояние функции почек, различия в глюкуроноконъюгации эмоксипина среди добровольцев и пр., и может немного изменяться.

Иная картина наблюдается при однократном пероральном приеме единственного внесенного в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации комбинированного лекарственного препарата Брейнмакс®, содержащего одновременно мельдоний и мексидол. Хотелось бы обратить внимание на то, что рекомендованные суточные дозировки мельдония составляют около 250–500 мг/день, а мексидола — 250–375 мг/день. В описании к препарату указано, что оказываемый им антиоксидантный, противоишемический, анксиолитический, ноотропный, антигипосксический и мембранопротективный эффект превосходит фармакологический эффект каждого из применяемых в отдельности компонентов. Также он широко применяется для лечения постковидного астенического синдрома у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, для комплексной терапии острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, улучшения когнитивных функций и повышения работоспособности.

В результате исследований установлено, что после однократного перорального приема 1 таблетки препарата Брейнмакс® при анализе образцов мочи добровольцев методом ВЭЖХ–МС/МС в SRM-режиме мельдоний надежно определялся с использованием всех пяти SRM-переходов (147.1 > 147.1 (15), 147.1 > 132.1 (17), 147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 58.1 (17), 147.1 > 42.1 (60)) более продолжительное время — спустя 80–85 ч; спустя 140–150 ч с использованием четырех SRM-переходов (за исключением 147.1 > 132.1 (17)); спустя 200–220 ч с использованием трех SRM-переходов (147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 58.1 (17), 147.1 > 42.1 (60)) (Приложения 3d, 3e, 3f соответственно); до 360–380 ч с использованием двух самых долгоживущих SRM-переходов (147.1 > 59.1 (17), 147.1 > 58.1 (17), данные не показаны). При этом максимальные концентрации мельдония в образцах мочи добровольцев с учетом разбавления согласно методике пробоподготовки были 14070, 15280 и 15890 нг/мл (среднее значение 15080 ± 926.3 нг/мл) и достигались спустя 5–10 ч после приема (рис. 5). Через 90–92 ч оценочные концентрации модулятора метаболизма падали до 98, 105 и 110 нг/мл соответственно (среднее значение 104.3 ± 15.0 нг/мл находится на уровне MRPL) (см. рис. 6), а спустя 220 ч до 18, 23 и 20 нг/мл (20.3 ± 6.3 нг/мл). Спустя 15–16 суток (более 360–380 ч) его идентификация по двум вышеприведенным SRM-переходам была затруднительной (около 5 нг/мл и ниже) из-за мешающих пиков компонентов матрицы, тем не менее его следовые количества в моче все еще присутствовали (данные не показаны).

Эмоксипин после приема препарата Брейнмакс® достоверно определялся методом ВЭЖХ–МС/МС с использованием четырех SRM-переходов (138.1 > 138.1 (7), 138.1 > 123.1 (15), 138.1 > 110.1 (20), 138.1 > 95.1 (20)) на протяжении 50–55 ч и с использованием трех SRM-переходов (138.1 > 138.1 (7), 138.1 > 123.1 (15), 138.1 > 110.1 (20)) спустя 80–85 ч (см. Приложение 2). Его максимальные концентрации в моче достигали 59, 67 и 71 мкг/мл (65.7 ± 15.2 мкг/мл) спустя 4–9 ч после приема и примерно в 3–4 раза превышали концентрации мельдония, однако спустя 15–18 ч концентрации падали до 690, 805 и 760 нг/мл (751.7 ± 144.0 нг/мл)

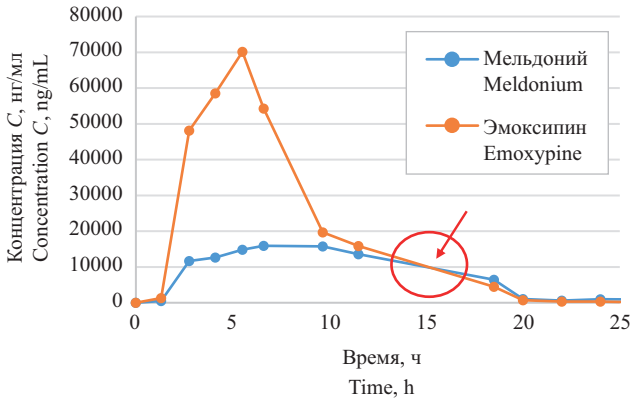



**Рис. 5.** График выведения мельдония и эмоксипина с мочой в течение первых 25 ч после перорального приема 1 таблетки препарата Брейнмакс® на примере одного из добровольцев. Оценочные концентрации эмоксипина первые 15 ч превышают концентрации мельдония, однако спустя 15–18 ч наблюдается обратная картина (см. рис. 6)

**Fig. 5.** Graph of meldonium and emoxypine excretion in urine during the first 25 h after oral administration of 1 tablet of Brainmax® (volunteer sample). Estimated emoxypine concentrations during the first 15 h exceed meldonium concentrations; however, the opposite scenario is observed after 15–18 h (see Fig. 6)

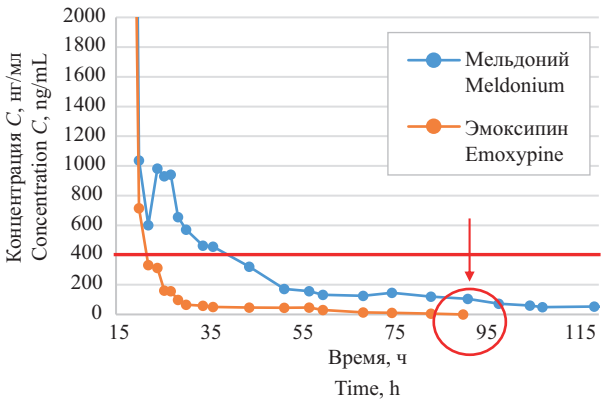



**Рис. 6.** График выведения мельдония и эмоксипина с мочой в течение последующих 15–120 ч после перорального приема 1 таблетки препарата Брейнмакс® примере одного из добровольцев. Спустя 18–20 ч и позднее оценочные концентрации мельдония значительно превышают концентрации эмоксипина. Красной линией выделена максимальная оценочная концентрация мельдония в моче, полученная после употребления контаминированного молока, стрелкой показана невозможность одновременного определения мельдония и эмоксипина разработанным методом спустя 90 ч и более

**Fig. 6.** Graph of meldonium and emoxypine excretion with urine during the following 15–120 h following oral administration of 1 tablet of Brainmax® (volunteer sample). After 18–20 h, the estimated concentrations of meldonium significantly exceed the concentrations of emoxypine. The red line highlights the maximum estimated concentration of meldonium in urine obtained after consumption of contaminated milk, while the arrow shows the impossibility of simultaneous determination of meldonium and emoxypine by the developed method after 90 h or more

и далее были значительно ниже концентраций мельдония на протяжении всего времени выведения. Спустя 90 ч и более концентрации эмоксипина были ниже установленного предела обнаружения в 5 нг/мл, и далее он не детектировался.

При исследовании ветеринарного препарата Эмидонол® было выявлено, что соотношение оценочных концентраций мельдония к мексидолу составляет около 1 : 2, т.е. на одну молекулу запрещенного модулятора метаболизма приходится две молекулы эмоксипина (см. Приложение 4). В целом, если максимальные концентрации эмоксипина в обоих случаях (употребление молока/однократный прием таблетки препарата) превышают концентрации мельдония спустя примерно одно и то же время 4–10 ч и до 42 ч после употребления молока, то спустя 15–18 ч после приема Брейнмакса® концентрации мельдония значительно превышают концентрации эмоксипина и наблюдается обратная картина. При этом, как уже отмечалось выше, в работе оценивалось содержание эмоксипина в образцах мочи, высвобожденного после ферментативного гидролиза его глюкуроноконъюгированной формы.

Вероятно, подобные результаты могут быть получены и после раздельного применения препаратов Милдронат® и Мексидол®, однако по всей видимости, эмоксипин выводится быстрее, и обнаружение более высоких концентраций мельдония на фоне его присутствия в меньших количествах может говорить о такой же схеме приема, как и в случае препарата Брейнмакс®.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных пилотных исследований показано, что профили выведения мельдония и эмоксипина при употреблении контаминированного молока и пероральном приеме 1 таблетки препарата Брейнмакс® различны. Показана возможность идентификации данных веществ в образцах мочи добровольцев методом ВЭЖХ–МС/МС с использованием различного количества и вариантов SRM-переходов.

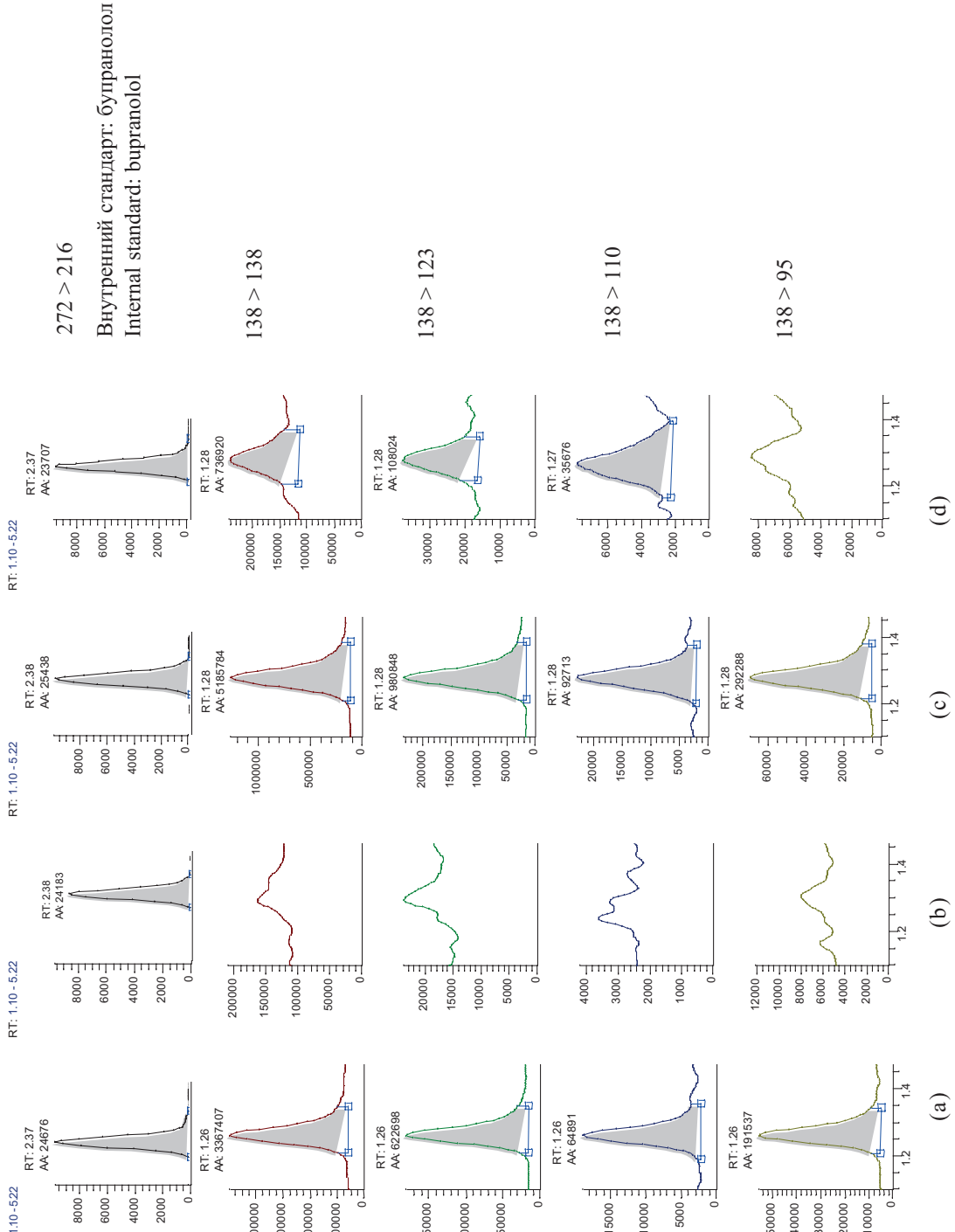
При одновременном обнаружении в пробе мочи мельдония и эмоксипина следует обращать внимание на соотношение их оценочных концентраций. По всей видимости, для окончательного решения проблемы определения следовых количеств мельдония в моче следует определять эти два вещества количественно, принимать во внимание содержание эмоксипина и различный характер выведения после употребления контаминированного молока и намеренного приема запрещенных препаратов. Также было установлено, что в ветеринарном препарате Эмидонол® содержится в 2 раза больше эмоксипина по сравнению с мельдонием, что также может быть полезно для идентификации.

Эмоксипин, при превышении его концентрации в несколько раз по отношению к мельдонию, может выступать в качестве дополнительного маркера контаминации продуктов питания и является еще одним продуктом биодеградации ветпрапарата Эмидонол®. При этом концентрации мельдония, даже при употреблении больших количеств молока (900 мл) не превышают 320–400 нг/мл (в течение нескольких часов после употребления). Напротив, при приеме 1 таблетки препарата Брейнмакс® мельдоний до 80–85 ч определяется по всем пяти SRM-переходам, при этом эмоксипин уже практически не детектируется. По нашему мнению, этот подход может быть использован для дифференциации реального приема допинга, содержащего мельдоний, и контаминации им продуктов питания при использовании ветпрепарата Эмидонол® у сельскохозяйственных животных.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

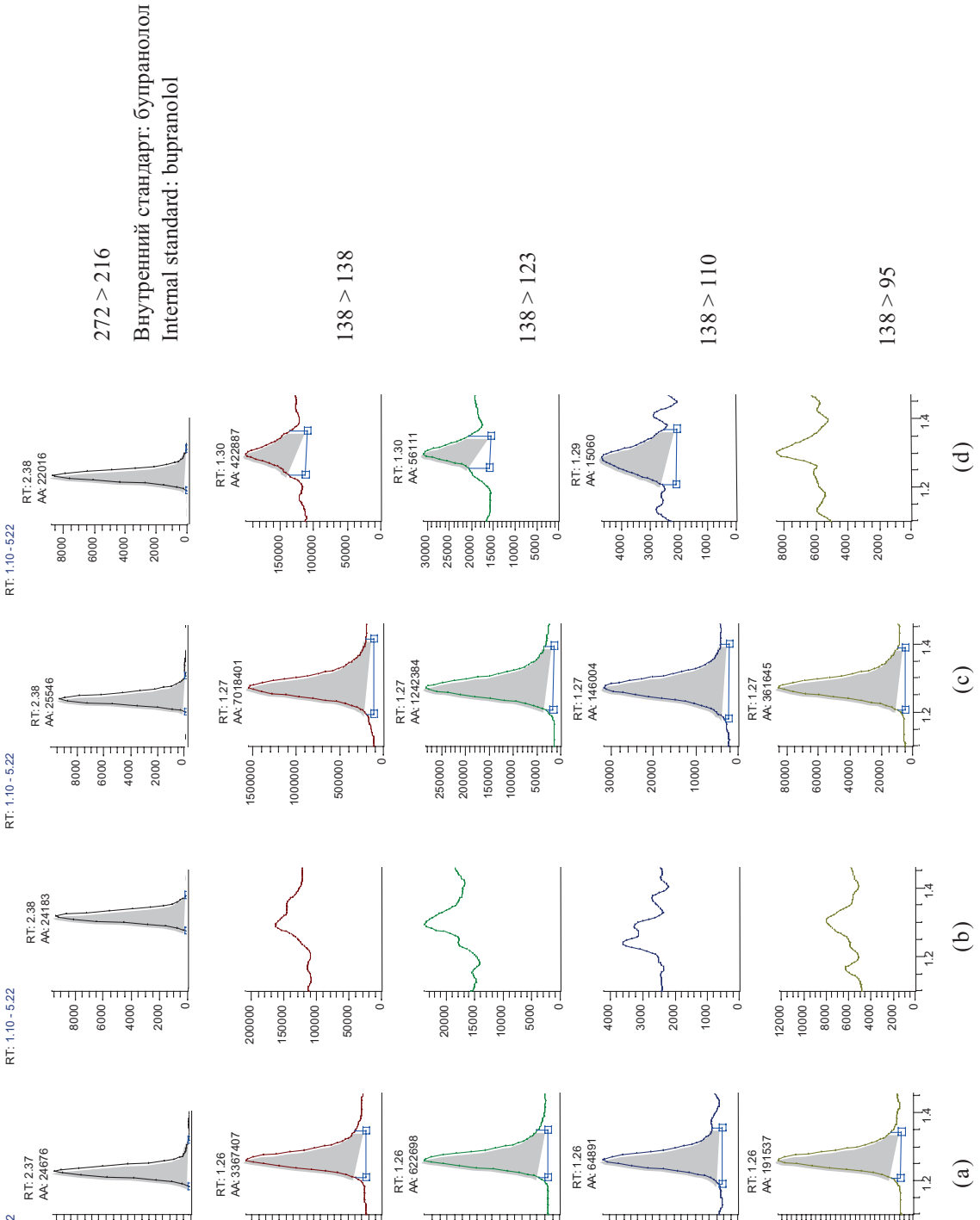
**Приложение 1.** Определение эмоксипина в образце мочи добровольца после употребления 900 мл контаминированного молока. (a) Положительный контроль мочи, содержащей 100 нг/мл эмоксипина; (b) отрицательный контроль мочи; (c) образец мочи добровольца спустя 18 ч после употребления молока; (d) образец мочи спустя 36 ч после употребления молока

**Appendix 1.** Determination of emoxypine in a volunteer urine sample after consuming 900 mL of contaminated milk. (a) Positive control of urine containing 100 ng/mL of emoxypine; (b) negative control of urine; (c) volunteer urine sample in 18 h after drinking milk; (d) urine sample in 36 h after drinking milk



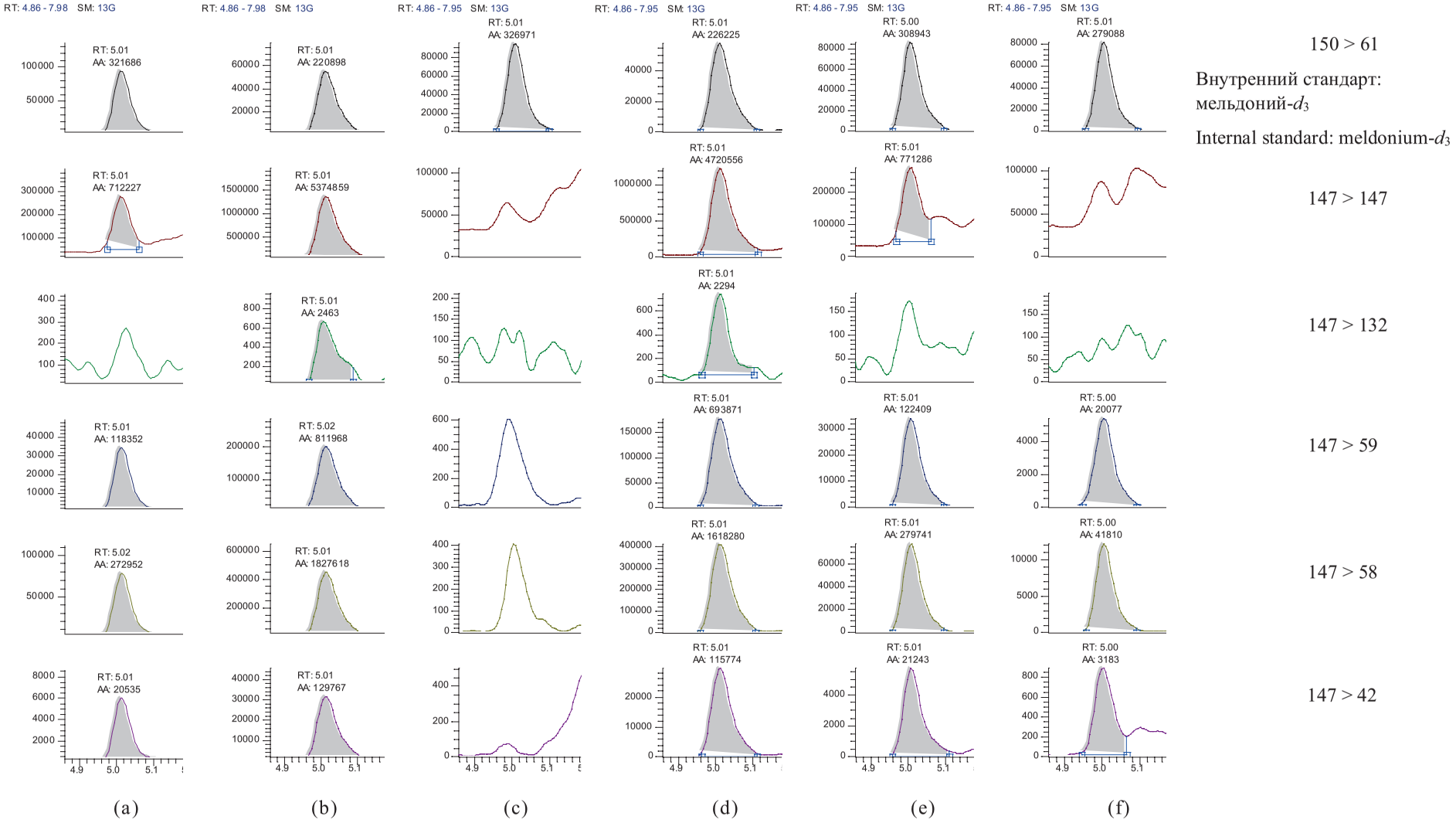
**Приложение 2.** Определение эмоксипина в образце мочи добровольца после перорального приема 1 таблетки лекарственного препарата Брейнмакс®. (a) Положительный контроль мочи, содержащей 100 нг/мл эмоксипина; (b) отрицательный контроль мочи; (c) образец мочи добровольца спустя 26 ч после приема препарата; (d) образец мочи спустя 80 ч после приема препарата

**Appendix 2.** Determination of emoxypine in a volunteer urine sample after oral administration of 1 tablet of Brainmax®. (a) Positive control of urine containing 100 ng/mL of emoxypine; (b) negative control of urine; (c) volunteer urine sample in 26 h after taking the drug; (d) urine sample in80 h after taking the drug



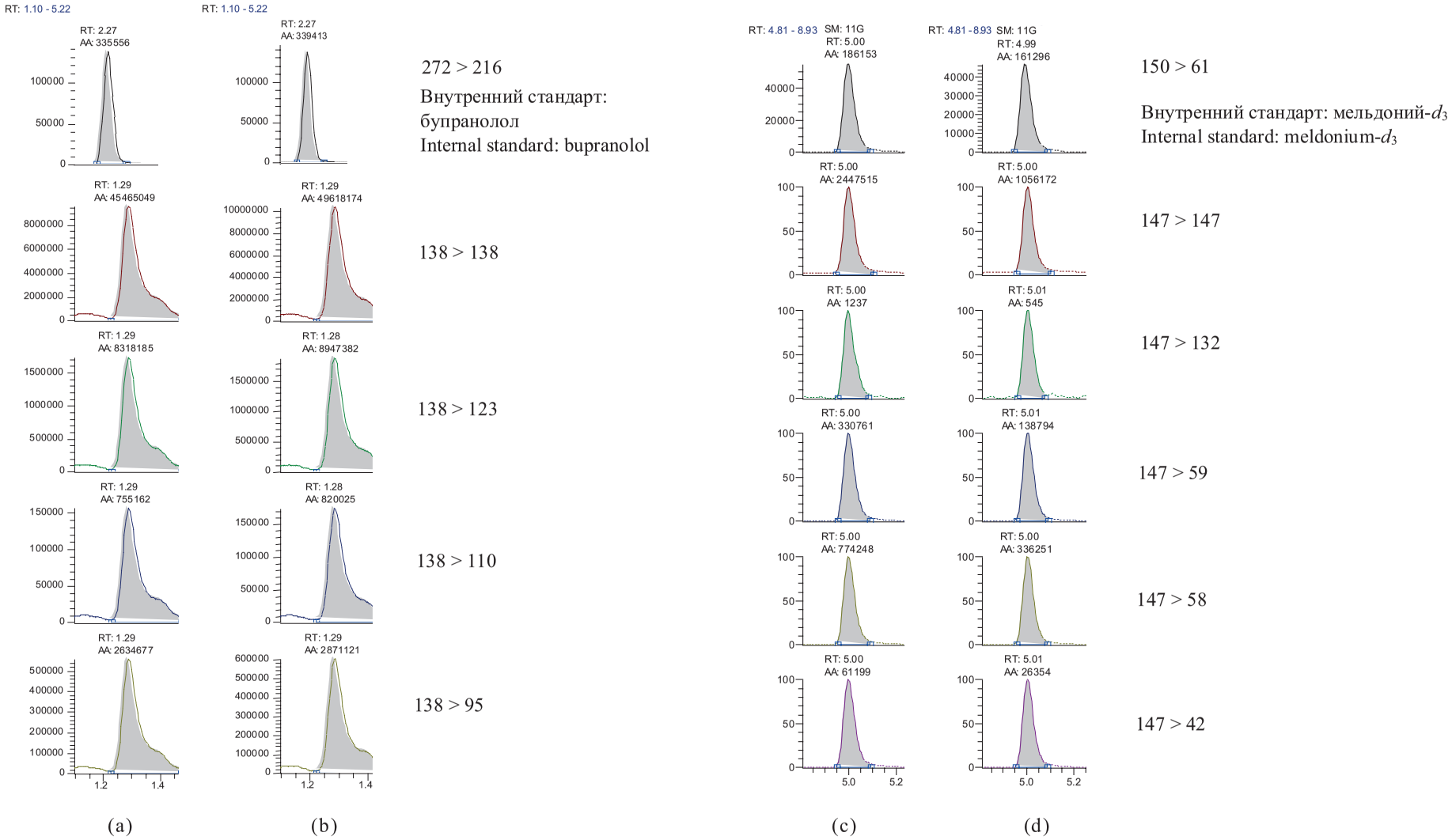
**Приложение 3.** Определение мельдония в образце мочи добровольца после перорального приема 1 таблетки лекарственного препарата Брейнмакс®. (a) Положительный контроль мочи, содержащей 100 нг/мл мельдония; (b) положительный контроль мочи, содержащей 1000 нг/мл мельдония; (c) отрицательный контроль мочи; (d) образец мочи добровольца спустя 24 ч после приема препарата; (e) образец мочи спустя 90–92 ч после приема препарата; (f) образец мочи спустя 200 ч после приема препарата

**Appendix 3.** Determination of meldonium in a urine sample of a volunteer after oral administration of 1 tablet of the drug Brainmax®. (a) Positive control of urine containing 100 ng/mL of meldonium; (b) positive control of urine containing 1000 ng/mL of meldonium; (c) negative control of urine; (d) volunteer urine sample in 24 h after taking the drug; (e) urine sample in 90–92 h after taking the drug; (f) urine sample in 200 h after taking the drug



**Приложение 4.** Определение мельдония и эмоксипина в ветеринарном препарате Эмидонол®. (a) Положительный контроль, содержащий 1000 нг/мл эмоксипина (в воде); (b) образец ветпрепарата Эмидонол® — раствор в воде (разбавление в 50000 раз); (c) положительный контроль, содержащий 1000 нг/мл мельдония (в воде); (d) образец ветпрепарата Эмидонол® — раствор в воде (разбавление в 50000 раз)

**Appendix 4.** Determination of meldonium and emoxypine in the Emidonol® veterinary drug. (a) Positive control containing 1000 ng/mL of emoxypine (in water); (b) sample of the Emidonol® veterinary drug — solution in water (dilution by 50000 times); (c) positive control containing 1000 ng/mL of meldonium (in water); (d) sample of the Emidonol® veterinary drug — solution in water (dilution by 50000 times)



## Благодарности

Авторы выражают благодарность старшему инженеру-исследователю ресурсного центра аналитических методов научно-технологического Университета «Сириус», к.б.н. Месонжник Наталье Владимировне за ценные замечания и рекомендации по оформлению материала исследовательской работы.

## Acknowledgments

The authors thank Natalia Vladimirovna Mesonzhnik, Senior Research Engineer of the Resource Center for Analytical Methods of the Sirius University of Science and Technology, Cand. Sci. in Biology, for her valuable commentary and recommendations on the design of the research work material.

## Вклад авторов

**П.В. Постников** — написание текста статьи, формулирование целей и задач, концепция и дизайн исследования, разработка плана проведения экспериментов, проведение экспериментальных исследований, обсуждение экспериментов и результатов, редактирование рукописи, правка финальной версии статьи, подготовка материалов к публикации.

**А.Д. Аскретков** — проведение экспериментальных исследований, обсуждение экспериментов и результатов.

**А.В. Полосин** — проведение экспериментальных исследований.

**Ю.А. Ефимова** — правка финальной версии статьи, подготовка материалов к публикации.

**Е.С. Мочалова** — подготовка материалов к публикации.

## Authors' contributions

**P.V. Postnikov** — writing the text of the article, formulation of aims and objectives, development of a plan for conducting experiments, conducting experimental research, discussion of experiments and results, editing the manuscript, editing the final version of the article, and preparing materials for publication.

**A.D. Askretkov** — conducting experimental research, discussion of experiments and results.

**A.V. Polosin** — conducting experimental research.

**Yu.A. Efimova** — editing the final version of the article and preparing materials for publication.

**E.S. Mochalova** — preparing materials for publication.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев А.А., Галатдинова И.А., Жигалова Ю.А. Ихтиотоксикологические свойства Эмидонола® 20%. *Вестник АПК Ставрополья.* 2015;(спецвыпуск 1):13–15.
2. Jędrejko K., Catlin O., Stewart T., Muszyńska B. Mexidol, Cytoflavin, and succinic acid derivatives as antihypoxic, anti-ischemic metabolic modulators, and ergogenic aids in athletes and consideration of their potential as performance enhancing drugs. *Drug Test. Anal.* 2024;16(12):1436–1467. https://doi.org/10.1002/dta.3655
3. Постников П.В., Полосин А.В., Савельева Н.Б., Курбаткин С.А., Ефимова Ю.А., Мочалова Е.С. Идентификация метаболитов гипоксена в образцах мочи методом газовой хроматографии – тандемной масс-спектрометрии с целью антидопингового контроля. *Тонк. хим. технологии*. 2024;19(5):393–407. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-5-393-407
4. Temerdashev A., Azaryan A., Dmitrieva E. Meldonium determination in milk and meat through UHPLC-HRMS. *Heliyon.* 2020;6(8):e04771. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04771
5. Постников П.В., Полосин А.В., Мочалова Е.С., Орджоникидзе З.Г., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Выделение мельдония в моче добровольцев методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией после употребления молока коров, прошедших профилактический курс применения ветеринарного препарата Эмидонол®. *Вопросы питания*. 2024;93(5):94–103. https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-94-103
6. Guddat S., Görgens C., Sobolevsky T., Thevis M. Meldonium residues in milk: A possible scenario for inadvertent doping in sports? *Drug Test. Anal.* 2021;13(11–12):1906–1910. https://doi.org/10.1002/dta.3145

## REFERENCES

1. Vasiliev A.A., Galatdinova I.A., Zhigalova Yu.A. Ichthyotoxicological properties of Emidonol® 20%. *Vestnik APK Stavropol'ya = Agricultural Bulletin of Stavropol Region*. 2015;1:13–15 (in Russ.).
2. Jędrejko K., Catlin O., Stewart T., Muszyńska B. Mexidol, Cytoflavin, and succinic acid derivatives as antihypoxic, anti-ischemic metabolic modulators, and ergogenic aids in athletes and consideration of their potential as performance enhancing drugs. *Drug Test. Anal.* 2024;16(12):1436–1467. https://doi.org/10.1002/dta.3655
3. Postnikov P.V., Polosin A.V., Savelieva N.B., Kurbatkin S.A., Efimova Yu.A., Mochalova E.S. Identification of hypoxene metabolites in urine samples using gas chromatography–tandem mass spectrometry for anti-doping control. *Fine Chem. Technol*. 2024;19(5):393–407. https://doi.org/10.32362/2410-6593-2024-19-5-393-407
4. Temerdashev A., Azaryan A., Dmitrieva E. Meldonium determination in milk and meat through UHPLC-HRMS. *Heliyon.* 2020;6(8):e04771. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04771
5. Postnikov P.V., Polosin A.V., Mochalova E.S., Ordzhonikidze Z.G., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Identification of meldonium in the urine of volunteers using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry after consumption of milk of cows treated with a preventive course of the veterinary drug Emidonol®. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. *Vopr. Pitan.* 2024;93(5):94–103 (in Russ.). https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-5-94-103
6. Guddat S., Görgens C., Sobolevsky T., Thevis M. Meldonium residues in milk: A possible scenario for inadvertent doping in sports? *Drug Test. Anal.* 2021;13(11–12):1906–1910. https://doi.org/10.1002/dta.3145

7. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Роль сукцината в регуляции срочной экспрессии HIF-1α при гипоксии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;164(9):273–279.
8. Воронина Т.А., Капица И.Г., Иванова Е.А. Сравнительное исследование влияния мексидола и милдроната на физическую работоспособность в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4): 71–74. https://doi.org/10.17116/jnevro20171174171-74
9. Сариев А.К., Кравцова О.Ю., Жердев В.П., Бердимуратова Г.Д., Абдрахманов М.Ж., Середенин С.Б. Кинетика экскреции мексидола и его глюкуроноконъюгированного метаболита у добровольцев популяций казахов и русских. *Клиническая Фармакокинетика*. 2005;1(2): 23–28.
10. Rabin O., Uiba V., Miroshnikova Yu., Zabelin M., Samoylov A., Karkischenko V., Semyonov S., Astrelina T., Razinkin S. Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Test. Anal.* 2019;11(4):554–566. https://doi.org/10.1002/dta.2521

7. Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. The Role of Succinate in Regulation of Immediate HIF-1α Expression in Hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;164(3):298–303. https://doi.org/10.1007/s10517-018-3976-2
[Original Russian Text: Lukyanova L.D., Kirova Yu.I., Germanova E.L. The Role of Succinate in Regulation of Immediate HIF-1α Expression in Hypoxia. *Byulleten' Eksperimental'noi Biologii i Meditsiny*. 2017;164(9):273–279 (in Russ.).]
8. Voronina T.A., Kapitsa I.G., Ivanova E.A. A comparative study of the effects of mexidolum and mildronatum on the physical performance of experimental animals. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov J. Neurology Psychiatry*. 2017;117(4):71–74 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171174171-74
9. Sariev A.K., Kravtsova O.Yu., Zherdev V.P., Berdimuratova G.D., Abdrakhmanov M.Zh., Seredenin S.B. Kinetics of excretion of mexidol and its glucuronide-conjugated metabolite in volunteers of Kazakh and Russian populations. *Klinicheskaya Farmakokinetika = Clinical Pharmacokinetics*. 2005;1(2):23–28 (in Russ.).
10. Rabin O., Uiba V., Miroshnikova Yu., Zabelin M., Samoylov A., Karkischenko V., Semyonov S., Astrelina T., Razinkin S. Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Test. Anal.* 2019;11(4):554–566. https://doi.org/10.1002/dta.2521

## Об авторах

**Постников Павел Викторович,** к.х.н., начальник отдела допингового контроля, Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Россия, 105005, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: drpavelpostnikov@gmail.com. Scopus Author ID 57021610900, SPIN-код РИНЦ 7251-9937, https://orcid.org/0000-0003-3424-0582

**Аскретков Александр Дмитриевич,** к.фарм.н., старший специалист, отдел допингового контроля, Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Россия, 105005, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: askretkov@dopingtest.ru. Scopus Author ID 57196465758, https://orcid.org/0000-0003-0110-8323

**Полосин Андрей Вячеславович,** главный специалист, отдел допингового контроля, Национальная антидопинговая лаборатория (Институт), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: polosin@dopingtest.ru. https://orcid.org/0000-0002-0009-7362

**Ефимова Юлия Александровна,** к.х.н., доцент, кафедра аналитической химии им. И.П. Алимарина, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119454, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 78). E-mail: efimova_yulia@bk.ru. Scopus Author ID 25228417800, https://orcid.org/0000-0002-3582-0012

**Мочалова Елена Сергеевна,** исполняющая обязанности директора Национальной антидопинговой лаборатории (Института), Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (105005, Россия, Москва, Елизаветинский пер., д. 10, стр. 1). E-mail: mochalova@dopingtest.ru. Scopus Author ID 56416432400

## About the Authors

**Pavel V. Postnikov,** Cand. Sci. (Chem.), Head of the Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: drpavelpostnikov@gmail.com. Scopus Author ID 57021610900, RSCI SPIN-code 7251-9937, https://orcid.org/0000-0003-3424-0582

**Alexander D. Askretkov,** Cand. Sci. (Pharm.), Senior Specialist, Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: askretkov@dopingtest.ru. Scopus Author ID 57196465758, https://orcid.org/0000-0003-0110-8323

**Andrey V. Polosin,** Chief Specialist, Doping Control Department, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: polosin@dopingtest.ru. https://orcid.org/0000-0002-0009-7362

**Yuliya A. Efimova,** Cand. Sci. (Chem.), Assistant Professor, I.P. Alimarin Department of Analitical Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russia). E-mail: efimova_yulia@bk.ru. Scopus Author ID 25228417800, https://orcid.org/0000-0002-3582-0012

**Elena S. Mochalova,** Acting Director, National Anti-Doping Laboratory (Institute), Lomonosov Moscow State University (10-1, Elizavetinskii per., Moscow, 105005, Russia). E-mail: mochalova@dopingtest.ru. Scopus Author ID 56416432400

Отпечатано в МИРЭА – Российском технологическом университете.
119454, РФ, Москва, пр-т Вернадского, д. 78.
Подписано в печать 28.08.2025 г.
Формат 60×90/8. Печать цифровая. Уч.-изд. листов 13.5.
Тираж 50 экз. Заказ № 3079.

Подписку на печатную версию журнала
*Тонкие химические технологии = Fine Chemical Technologies*
можно оформить через ООО «Агентство «Книга-Сервис»,
www.akc.ru. Подписной индекс: **36924**.

Printed in MIREA – Russian Technological University.
78, Vernadskogo pr., Moscow, 119454, Russian Federation.
Signed to print on August 28, 2025.
Format 60×90/8. Digital print. C.p.l. 13.5.
50 copies. Odder no. 3079.

Subscription to the
*Tonkie Khimicheskie Tekhnologii = Fine Chemical Technologies*
printed version can be made through the *Kniga-Servis* Agency,
www.akc.ru. Subscription index: **36924**.