

**ОЦЕНКА НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОЛИПРЕНОЛОВ
В МОДЕЛИ ВИТАЛЬНОГО ПСИХОГЕННОГО СТРЕССА**

Институт экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);
Solagran Limited (Australia, 3004, Victoria, Melbourne, St. Kilda Road, 480, Level 1)

Цель исследования состояла в оценке защитного действия полипренолов (2 и 10 мг/кг) на модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у крыс. ПТСР воспроизводили у крыс в ситуации неизбежного витального стресса, помещая их в клетку с голодным питоном. В течение первых 5 мин питон был отделен прозрачной перегородкой от крыс для ознакомления обеих сторон с ситуацией. Затем перегородку поднимали, и питон нападал на одну из крыс в присутствии остальных (всего в клетку помещали 22 крысы). При этом большая часть крыс забивались в угол камеры, замирая от присутствия хищника. Оставшиеся крысы вели себя по-другому. Некоторые из них нападали на питона, кусали его, но большинство хаотично перемещались по клетке с питоном. Экспозиция крыс с питоном составляла 20 мин. За это время он душил и заглатывал 1–2 крысы. Полипренолы с числом изопреновых звеньев от 8 до 18 вводили внутривентриально в дозах 2 и 10 мг/кг в масляном растворе в течение 7 дней, начиная с 1-х суток опыта (первая инъекция через 1 ч после психогенного воздействия). Поведенческие реакции оценивали на 8–9-е сутки опыта в открытом поле, в приподнятом крестообразном лабиринте, по тесту Порсолта и пассивного избегания в одной пробе. Эффекты полипренолов в дозе 2 и 10 мг/кг отличались. Полипренолы в дозе 2 мг/кг не меняли горизонтальной и вертикальной двигательной активности у крыс, умеренно (в 1,5 раза) снижая исследовательскую (норковую) и повышая груминговую активность в открытом поле. Эмоциональность животных при этом не менялась. В приподнятом крестообразном лабиринте полипренолы в дозе 2 мг/кг давали умеренную анксиолитическую активность, проявляющуюся увеличением в 2,5 раза числа свешиваний с открытых рукавов лабиринта. По тесту Порсолта на депрессивность полипренолы в дозе 2 мг/кг умеренно повышали время активного плавания и резко снижали время иммобилизации практически до нуля, что указывает на наличие антидепрессантных свойств у данной дозы раствора полипренолов. В тесте пассивного избегания не отмечено различий от контрольной группы животных, но у всех крыс после психогенного воздействия отмечали улучшение формирования и сохранения навыка (при тестировании через 24 ч заходили в темную камеру только 10 % крыс против 60 % в интактном контроле). Полипренолы в дозе 10 мг/кг умеренно активировали исследовательскую (норковую) активность и эмоциональность крыс, не влияя на двигательную составляющую поведения. В приподнятом крестообразном лабиринте эффект полипренолов в дозе 2 и 10 мг/кг не отличался. По тесту Порсолта полипренолы в дозе 10 мг/кг не выявили явного антидепрессантного эффекта. И наконец в тесте пассивного избегания 30 % крыс после психогенного воздействия не обучились, а обучившиеся животные воспроизводили навык пассивного избегания как в контроле, т.е. с явлениями гипермнезии (следствие психогенного воздействия). Таким образом, полипренолы в дозе 2 и 10 мг/кг обладают анксиолитической и антидепрессантной активностью на модели ПТСР у крыс, причем в дозе 2 мг/кг полипренолы более активны, чем в дозе 10 мг/кг.

Ключевые слова: медицина катастроф, полипренолы, центральные эффекты, поведение, пассивное избегание, посттравматическое стрессовое расстройство, нейропротекция.

Введение

Моделирование психогенного стресса у животных, например грызунов, представляет определенные трудности из-за допущения наличия у них полноценных психических процессов

или, по крайней мере, подобной трактовки этих процессов как психических [7, 8]. Тем не менее, если рассматривать в качестве психогенного фактора внутри- или межвидовое общение, то с этих позиций любое значимое для животного

Шабанов Петр Дмитриевич – д-р мед. наук проф., зав. отд. нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Науч.-исслед. ин-та эксперим. медицины РАМН (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12); e-mail: pdshabanov@mail.ru;

Бакунина Наталья Сергеевна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Науч.-исслед. ин-та эксперим. медицины РАМН (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);

Лебедев Андрей Андреевич – д-р биол. наук проф., вед. науч. сотр. отд. нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Науч.-исслед. ин-та эксперим. медицины РАМН (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);

Цикунов Сергей Георгиевич – д-р мед. наук проф., зав. лаб. психофизиологии Науч.-исслед. ин-та эксперим. медицины РАМН (Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12);

Султанов Вагиф Султанович (Soultanov Vagif) – д-р философии, директор Solagran Limited Solagran Limited (Australia, 3004, Victoria, Melbourne, Kilda Road Str., 480, Level 1); e-mail: vagif.soultanov@solagran.com.

событие, представляющее реальную угрозу для его жизни, может рассматриваться как психогенное. В эксперименте этого можно достичь, например, помещая в одну клетку животных разных видов, одно из которых является заведомо хищником, а другое – жертвой [9]. Помещение животного в подобную ситуацию может создавать у животного-жертвы тяжелый (витальный) стресс, а у выжившего животного – развитие аналога посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), вошедшего в Международную классификацию болезней и широко распространенного у лиц, оказавшихся в ситуации смертельно опасного стресса, например, в условиях ведения боевых действий, в ситуации с заложниками или аналогичных [5]. Такое состояние ПТСР развивается не сразу и характеризуется набором классических астенотревожных или астенодепрессивных симптомов, которые отличаются стойкостью и резистентностью к лечению обычными транквилизаторами или антидепрессантами [8].

Очевидно, что с целью лечения подобных состояний целесообразно использовать фармакологические препараты ноотропного ряда, обладающие нейропротекторными свойствами. Отдельной группой среди них выделяются препараты растительного происхождения, в том числе и полипrenoлы, представляющие собой линейные полимеры с разным числом изопреновых единиц (обычно от 8 до 22), функция которых состоит в транспорте олигосахаридов через мембраны клеток [1, 2, 4, 13–15]. Типичным примером полипренолов можно рассматривать ропрен, получаемый из нейтральной части хвои ели. Ропрен – это 95 % концентрат (смесь) полипренолов, содержащих 8–18 изопреновых единиц. Препарат относится к гепатопротекторам растительного происхождения, но, кроме этого, активизирует иммунитет и обладает выраженными нейропротекторными свойствами, отмечаемыми как в эксперименте, так и в клинике [11, 12, 16]. Хорошо сбалансированный спектр фармакологической активности ропрена побудил нас к дальнейшим исследованиям полипренолов в качестве потенциальных ноотропных средств.

Цель исследования – оценка нейропротекторного действия полипренолов разных концентраций в модели психогенного витального стресса с оценкой признаков ПТСР у крыс.

Материалы и методы

Опыты выполнены на 109 крысах-самцах Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская обл.).

Животных содержали при свободном доступе к воде и пище. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

ПТСР воспроизводили у крыс в ситуации неизбежного витального стресса, помещая их в клетку с голодным питоном. Клетка представляла собой прямоугольную камеру размером 120x80x80 см, выполненную из пластмассы, одна из сторон которой была прозрачной. Влажность (90 %) и температура (35 °С) в камере поддерживались автоматически. Питон представлял собой особь в возрасте 3 лет, массой около 40 кг и длиной 3,5 м. Кормление питона производили 1 раз в 7 дней в одно и то же время, пищей служила живая крыса.

При моделировании ПТСР 22 крысы помещали в клетку с питоном. В течение первых 5 мин питон был отделен прозрачной перегородкой от крыс. Затем перегородку поднимали, и питон нападал на одну из крыс в присутствии остальных. При этом большая часть крыс забивались в угол камеры, замирая от присутствия хищника. Оставшиеся крысы вели себя по-другому: некоторые из них нападали на питона, кусали его, но большинство хаотично перемещались по клетке с питоном. Экспозиция крыс с питоном составляла 20 мин. За это время он душил и заглатывал 1 или реже 2 крысы. Считали, что у животных, подвергшихся витальному стрессу, развивается ПТСР, поскольку у них в посттравматический период было выраженное изменение в поведении по типу астенодепрессивного расстройства [9].

Масляный раствор полипренолов с числом изопреновых звеньев от 8 до 18, приготовленный на основании фармакопейного 95 % раствора полипренолов (ОАО «Санкт-Петербургская фармацевтическая фабрика»), вводили внутривентриально в дозах 2 и 10 мг/кг в течение 7 сут 1 раз/сут, начиная с 1-х суток опыта (1-я инъекция через 1 ч после психогенного воздействия). Поведенческие реакции оценивали на 8–9-е сутки опыта в «открытом поле» [3], приподнятом крестообразном лабиринте [10], по тесту Порсолта [10, 12] и пассивного избегания в одной пробе [6]. «Открытое поле» представляло собой круглую площадку диаметром 80 см с 16 отверстиями (норками) диаметром 3 см каждая. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. Регистрировали ряд элементарных двигательных актов и поз: горизонтальную и вертикальную активность, груминг, заглядывание в норки, дефекацию [3]. Приподнятый крестообразный лабиринт состоял из двух открытых рукавов 50x10 см и двух закрытых рукавов 50x10 см с открытым верхом, расположен-

ных перпендикулярно относительно друг друга. Высота над полом – 1 м. Животное помещали в центр лабиринта. Путем нажатия соответствующей клавиши этографа, связанного с компьютером, фиксировали время пребывания в закрытых и открытых рукавах, время свешивания в отрытых рукавах и выглядывания из закрытых рукавов. Продолжительность теста составляла 5 мин [10]. Плавательный тест «отчаяния» Порсолта [10, 12] предусматривал оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на $\frac{1}{3}$ заполненный водой с температурой $(27 \pm 1) ^\circ\text{C}$. Крысу помещали в цилиндр на 6 мин, регистрировали время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации расценивали как антидепрессантный эффект. Условную реакцию пассивного избегания (УРПИ) в одной пробе вырабатывали в 2-камерной установке, состоящей из большого светлого и малого темного с электрифицированным полом отсеков [6]. Крысу помещали в центр светлой камеры хвостом по направлению к отверстию, соединявшему оба отсека. Исследуя светлую камеру, животное проникало в темную часть установки, где получало удар электрическим током (50 Гц, 1 мА, пороговые значения тока, определяемые по вокализации), заставлявший его перебежать в светлую часть установки. Животное сразу же удаляли из установки. У него считалась выработанной УРПИ в одной пробе. Тестирование осуществляли через 24 ч, помещая крысу на 3 мин в светлую часть установки при открытой двери между светлым и темным отсеком. Регистрировали число животных, не зашедших в темную камеру, латентный период (ЛП) первого захождения в темную камеру и число заходов в нее за 3 мин.

Первые поведенческие исследования начинали через 24 ч после последнего введения полипrenoлов.

В соответствии с протоколом исследования все животные были разделены на 4 группы (по 10–14 каждая):

1-я – крыс не подвергали стрессированию, они получали 0,5 мл масляного раствора стерильного подсолнечного масла внутривбрюшинно в течение 7 сут (контроль I);

2-я – стресс + 0,5 мл масляного раствора стерильного подсолнечного масла внутривбрюшинно 7 сут (контроль II);

3-я – стресс + раствор полипrenoлов в дозе 2 мг/кг внутривбрюшинно 7 сут;

4-я – стресс + раствор полипrenoлов в дозе 10 мг/кг внутривбрюшинно 7 сут.

В дополнительной серии (3 группы по 15 крыс) исследовали влияние полипrenoлов в дозе 2 и 10 мг/кг (7 сут) на выработку и сохранение УРПИ у крыс, не подвергавшихся стрессированию. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Научно-исследовательском институте экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа с последующим Newman-Keuls post-hoc анализом.

Результаты и их обсуждение

Процедура стрессирования экспозицией крыс с питоном приводила к умеренным изменениям поведения в «открытом поле», регистрируемым через 8 сут. При этом только два из исследуемых показателей (число заглядываний в норки и стоек) менялись во 2-й группе активного контроля (стрессирование), получавшей масляный раствор. Полипrenoлы в дозе 2 мг/кг в большей степени, чем в дозе 10 мг/кг, меняли поведение крыс «в открытом поле» (табл. 1): число стоек при этом восстанавливалось до уровня интактного контроля (не получавшего стрессирования) при умеренном снижении груминговых реакций и повышении эмоциональности (увеличение числа болюсов дефекации).

В приподнятом крестообразном лабиринте стрессирование вызывало анксиогенный эффект, проявляющийся в уменьшении времени пребывания в открытых рукавах лабиринта и

Таблица 1
Влияние полипrenoлов (2 и 10 мг/кг) на поведение крыс в «открытом поле»

Показатель (число актов)	Группа			
	1-я (интактные)	2-я (масло)	3-я (2 мг/кг)	4-я (10 мг/кг)
		Витальный стресс		
Число пересеченных квадратов	21,5 ± 3,7	18,5 ± 3,1	21,2 ± 5,9	16,5 ± 2,5
Число стоек	9,3 ± 1,3	4,1 ± 0,5#	7,3 ± 1,2*	3,5 ± 0,6#
Число заглядываний в норки	2,1 ± 0,8	5,0 ± 1,1#	3,4 ± 1,1	3,7 ± 0,6
Акты груминга	3,7 ± 0,9	4,0 ± 0,8	2,4 ± 0,5*	6,0 ± 0,5#
Болюсы дефекаций	2,9 ± 0,7	2,1 ± 0,5	4,5 ± 0,8*	2,5 ± 0,4

Здесь и в табл. 2–4: * $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой; # $p < 0,05$ в сравнении с 1-й группой.

Таблица 2
Влияние полипrenoлов (2 и 10 мг/кг) на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Показатель	Группа			
	1-я (интактные)	2-я (масло)	3-я (2 мг/кг)	4-я (10 мг/кг)
	Витальный стресс			
Время пребывания в открытых рукавах, мин	4,1 ± 0,7	2,8 ± 0,5#	4,0 ± 0,6	4,0 ± 0,5
Время пребывания в закрытых рукавах, мин	1,6 ± 0,5	2,8 ± 0,5#	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,4
Число свешиваний с платформы лабиринта	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,4	5,4 ± 0,2*#	5,4 ± 0,3*#

Таблица 3
Влияние полипrenoлов (2 и 10 мг/кг) на поведение крыс в тесте Порсолта (мин)

Показатель	Группа			
	1-я (интактные)	2-я (масло)	3-я (2 мг/кг)	4-я (10 мг/кг)
	Витальный стресс			
Время активного плавания	3,8 ± 0,7	2,8 ± 0,5#	3,0 ± 0,6	2,5 ± 0,5#
Время пассивного плавания	1,8 ± 0,5	4,4 ± 0,5#	2,0 ± 0,3	3,0 ± 0,4
Время иммобилизации	0,4 ± 0,2	1,2 ± 0,4#	0,4 ± 0,2*	0,1 ± 0,1**#

возрастании времени пребывания в темных (закрытых) рукавах лабиринта. Полипrenoлы (обе дозы – 2 и 10 мг/кг) устраняли анксиогенный эффект стресса, нормализуя показатели времени пребывания в светлых и темных рукавах лабиринта. При этом вдвое увеличивалось число свешиваний с платформы лабиринта, что указывает на снижение тревожности под влиянием полипrenoлов (табл. 2).

По тесту Порсолта в группе активного контроля (2-я группа) снижалось время активного плавания, возрастало время пассивного плавания и втрое увеличивалось время иммобилизации (табл. 3), что указывает на достаточно высокий уровень депрессивности у животных, подвергнутых стрессированию. Полипrenoлы в обеих дозах (2 и 10 мг/кг) восстанавливали данные показатели, при этом по снижению уровню иммобилизации доза 10 мг/кг была более активна в сравнении с дозой 2 мг/кг.

Весьма интересные данные получены при оценке влияния полипrenoлов на формирование и сохранение УРПИ у крыс. У животных, не подвергавшихся стрессу, полипrenoлы оказывали умеренное стимулирующее действие на формирование УРПИ, что проявлялось увеличе-

нием ЛП захождения в темный отсек установки (табл. 4). При этом полипrenoлы в дозе 2 мг/кг были более активны в сравнении с дозой 10 мг/кг. После витального стресса у контрольных крыс (контроль II) наблюдали признаки гипермнезии, ЛП 1-го захождения крыс в темный отсек установки при тестировании через 24 ч после обучения возрастал. Показательно то, что после курсового применения полипrenoлов в дозе 2 мг/кг (7 дней, курсовая доза 14 мг/кг) крысы значительно хуже обучались УРПИ: 40 % из них не заходили в темный отсек установки при обучении, в светлой части установки крысы замирали, двигательная активность у них снижалась, и они боялись заходить в темный отсек (явление скотофобии). В то же время, у обучившихся УРПИ животных четко регистрировали признаки повышенной сохранности УРПИ, что проявлялось как увеличением процента крыс с сохраненным навыком, так и повышением ЛП 1-го захождения в темный отсек установки. Полипrenoлы 10 мг/кг скотофобического действия не оказывали, у крыс вырабатывалась УРПИ в одной пробе, которая хорошо сохранялась через 24 ч.

Таким образом, полученные данные указывают, что стрессирование животных по типу ви-

Таблица 4
Влияние полипrenoлов (2 и 10 мг/кг) на сохранение УРПИ у крыс

Показатель	Обучение		Тестирование через 24 ч	
	ЛП 1-го захождения в темную камеру, с	Процент необучившихся крыс	ЛП 1-го захождения в темную камеру, с	Процент крыс с сохраненным навыком
Интактные крысы (без стресса)				
Контроль I (масло)	19,4 ± 3,7	0 ± 10	69,2 ± 11,2*	40 ± 10
Полипrenoлы, 2 мг/кг	21,9 ± 4,3	0 ± 10	119,5 ± 10,3*	60 ± 10*
Полипrenoлы, 10 мг/кг	24,4 ± 4,1	0 ± 10	88,2 ± 10,9*	40 ± 10
Крысы после витального стресса				
Контроль II (масло)	18,8 ± 3,5	0 ± 12	122,5 ± 10,7*	60 ± 10*
Полипrenoлы, 2 мг/кг	68,2 ± 4,5	40 ± 12#	151,2 ± 12,2#	80 ± 12*
Полипrenoлы, 10 мг/кг	20,4 ± 4,3	0 ± 12	93,0 ± 9,6*	50 ± 10

тального стресса меняет их поведение по типу ПТСР, чертами которого являются изменение исследовательской активности, повышенная тревожность и депрессивность, а также реакция на полипrenoлы. Полипrenoлы, в целом, оказывали положительное действие на поведенческие реакции, проявляя транквилизирующий, антидепрессантный и нормализующий исследовательскую активность эффект. С другой стороны – выявлен весьма интересный факт, что реакция крыс с ПТСР меняется на введение полипrenoлов, особенно малых доз препарата (2 мг/кг). В группе стрессированных крыс, получавшей эту дозу полипrenoлов (2 мг/кг), 40 % животных не обучились УРПИ, причем у 30 % из них регистрировали боязнь захождения в темный отсек камеры (скотофобию). Мы рассматриваем эту реакцию как исключительно защитную, направленную на преодоление последствий действия неизбежного стрессорирующего агента (по аналогии с психологическим феноменом вытеснения нежелательных эмоциональных переживаний у человека). По сути, крысы, как ночные животные, всегда предпочитают находиться в темных частях экспериментальной установки, на этом основано обучение УРПИ. В данном случае мы видим противоположную реакцию, когда значительная часть животных не идет в темный отсек (боятся его). Но те животные, которые обучаются УРПИ, сохраняют навык так же, как и не подвергшиеся стрессированию крысы, причем, как правило, в гипермнестическом варианте.

Важной особенностью полученного материала является различие в действии разных доз полипrenoлов. В наших опытах меньшая доза (2 мг/кг) действовала зачастую сильнее более высокой дозы препарата (10 мг/кг). Подобный феномен мы уже описывали. Так, ранее нами [11, 12, 16] показано, что масляный раствор полипrenoлов (2,2–4,3–11,6 мг/кг) нормализовал поведение крыс, нарушенное введением токсиканта CCl_4 , улучшал показатели крови и печени у крыс с подострым гепатозом и оказывал психоактивирующее действие на головной мозг, в основе которого, по-видимому, лежит изменение активности мезолимбической и нигростриатной дофаминергических систем (активация обмена дофамина в прилежащем ядре и замедление в стриатуме). При этом, в поведенческих тестах наибольшая активность полипrenoлов отмечена при их использовании в малых (2,2 мг/кг) и средних (4,3 мг/кг) дозах, тогда как гепатопротекторные свойства полипrenoлов были более выражены в дозе 11,6 мг/кг. Последние были сопоставимы с действием гептрала (300 мг/кг). На этом основании был сделан вы-

вод, что полипrenoлы в широком диапазоне доз обладают выраженным гепатопротекторным и нейропротекторным свойством.

Для объяснения поведенческих феноменов полипrenoлов можно использовать свидетельства разнонаправленного влияния полипrenoлов на уровень метаболитов дофамина гомованилиновой кислоты (ГВК) и диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) в прилежащем ядре и стриатуме как интактных крыс, так и крыс, подвергнутых витальному стрессу. Эти изменения так же, как в случае с подострым гепатозом и токсической энцефалопатией [11, 16], могут указывать на активацию мезолимбической дофаминергической системы (ответственна за подкрепление) и снижение активности нигростриатной дофаминергической системы (ответственна за двигательную активность). Учитывая общую тенденцию к снижению отношения ДОФУК/дофамин и увеличению отношения ГВК/дофамин в обеих исследованных структурах, можно думать об ускоренном обмене дофамина в мозге под влиянием полипrenoлов, поскольку ДОФУК является промежуточным метаболитом дофамина по отношению к ГВК, и/или смещению метаболизма дофамина в сторону КОМТ-зависимого пути [12]. Эти данные вполне объясняют и мнестические феномены, полученные в настоящем исследовании.

Следовательно, можно заключить, что полипrenoлы, помимо известных гепатопротекторных свойств, обладают выраженным центральным свойством, которое заключается в ранее описанном феномене умеренной психоактивации [11], а также типичных антидепрессантных эффектах, умеренной анксиолитической активности и положительном влиянии на процессы обучения, главным образом за счет изменения активности дофаминергических систем мозга.

Выводы

1. Витальный психогенный стресс, моделируемый у крыс экспозицией с хищником (питоном), вызывает изменения поведения по типу посттравматического стрессового расстройства.

2. Полипrenoлы в дозе 2 и 10 мг/кг при курсовом введении (7 сут) обладают выраженным центральным свойством на модели экспериментального посттравматического стрессового расстройства, которое заключается в типичном антидепрессантном эффекте, умеренной анксиолитической активности и положительном влиянии на процессы обучения, главным образом за счет изменения активности дофаминергических систем мозга.

Литература

1. Бакунина Н.С., Глушаков Р.И., Тапильская Н.И., Шабанов П.Д. Фармакология полипренолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования // *Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 44–53.
2. Зарубина И.В., Шабанов П.Д., Султанов В.С. К механизму действия полипренолов при ишемии головного мозга // *Мед. акад. журн.* – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 25–32.
3. Михеев В.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая асимметрия мозга. – СПб. : Элби-СПб, 2007. – 368 с.
4. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // *Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 32–48.
5. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А. Стресс смертельно опасных ситуаций – особый вид стресса // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* – 2011. – № 4. – С. 5–8.
6. Шабанов П.Д. Воспроизведение пассивного избегания у крыс с помощью введения фармакологических агентов // *Журн. высш. нервн. деятельности.* – 1981. – Т. 31, № 1. – С. 158–163.
7. Шабанов П.Д. Наркология : руководство для врачей. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-мед., 2012. – 832 с.
8. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб. : Элби-СПб, 2008. – 464 с.
9. Шабанов П.Д., Бакунина Н.С., Лебедев В.А. [и др.]. Поведенческие и морфологические эффекты полипренолов в модели посттравматического стрессового расстройства у крыс // *Физиологические проблемы адаптации : сб. науч. ст. – Ставрополь : Изд-во СКФУ, 2013. – С. 261–264.*
10. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Дробленков А.В., Любимов А.В. Отсроченные поведенческие и морфологические последствия активации системы стресса-антистресса в раннем онтогенезе у крыс // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2009. – Т. 72, № 6. – С. 7–14.
11. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А. [и др.]. Эффекты полипренольного препарата ропрен при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге // *Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 8–31.
12. Шабанов П.Д., Султанов В.С., Лебедев В.А., Лебедев А.А. Влияние полипренольного препарата ропрена на дофамин-зависимые формы поведения крыс // *Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии.* – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 15–33.
13. Elmberger P.G., Kalen A., Appelkvist E.-L., Dallner G. In vivo and in vitro synthesis of dolichol and other main mevalonate products in various organs of the rat // *Eur. J. Biochem.* – 1987. – Vol. 168. – P. 1–11.
14. Scherer M.G., Waechter C.J. Brain dolichyl pyrophosphate: Solubilization, characterization, and differentiation from dolichyl monophosphate phosphatase activity // *J. Biol. Chem.* – 1984. – Vol. 259, N 23. – P. 14 580–14 585.
15. Sakakihira Y., Volpe J.J. Dolichol in human brain: Regional and developmental aspects // *J. Neurochemistry.* – 1985. – Vol. 44. – P. 1535–1540.
16. Shabanov P.D., Sultanov V.S., Roshchin V.I. [et al.] Defensive effects of polyprenol-containing drug ropren in a model of subacute hepatitis with encephalopathy in rats // *Eur. Neuropharmacol.* – 2010. – Vol. 20, Suppl. 3. –P. S237.

Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2014. N 3. P. 63–69.

Shabanov P.D., Bakunina N.S., Lebedev A.A., Tsikunov S.G., Sultanov V.S. Otsenka neiroprotektornykh effektiv poliprenolov v modeli vital'nogo psikhogennogo stressa [Assessment of neuroprotective effects of polyprenols in a rat model of a vital psychogenic stress]

Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences
(Russia, 197376, Saint-Petersburg, Academica Pavlov Str., 12);
Solagran Limited (Australia, Victoria, 3004, Melbourne, St. Kilda Road, 480, Level 1)

Shabanov Petr Dmitrievich – Dr. Med. Sci. (Pharmacology) Prof, Head, Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine (Russia, 197376, Saint-Petersburg, Academica Pavlov Str., 12); e-mail: pdshabanov@mail.ru

Bakunina Natalia Sergeevna – Fellow, Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine (Russia, 197376, Saint-Petersburg, Academica Pavlov Str., 12);

Lebedev Andrei Andreevich – Dr. Biol. Sci. Prof., Leading Researcher, Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine (Russia, 197376, Saint-Petersburg, Academica Pavlov Str., 12);

Tsikunov Sergei Georgievich – Dr. Med. Sci. Prof., Head, Lab. of Psychophysiology, Institute of Experimental Medicine (Russia, 197376, Saint-Petersburg, Academica Pavlov Str., 12);

Soultanov Vagif – PhD, Director Solagran Limited (Australia, 3004, Victoria, Melbourne, St. Kilda Road, 480, Level 1); e-mail: vagif.soultanov@solagran.com.

Abstract. The purpose of investigation was to assess protective action of polyprenols (2 and 10 mg/kg) in a rat model of posttraumatic stress disorder (PTSR). PTSR was reproduced in situation of unavoidable vital stress in rats by placing them into a cage with a hungry piton. For the first five minutes the piton was separated from the rats with transparent wall to get acquainted each other with a situation. Then, the wall was elevated, and piton attacked a rat in the presence of other rats (22 animals). The majority of rats shrank into a corner paralysed with terror. The other rats behaved differently. Some

of them attacked the piton, bit it, but the majority raced chaotically in the cage with piton. The exposure of rats with piton was 20 minutes. Over that time it strangled and swallowed 1 or 2 rats. Polyprenols (from 8 to 18 isoprene units) were injected i.p. in doses of 2 or 10 mg/kg in oil solution for 7 days beginning from the 1st day of the experiment (the first injection was 1 h after psychogenic exposure). The behavioral reactions were assessed in open field, elevated plus maze, in Porsolt's test and in one trial passive avoidance response. The effects of polyprenols 2 and 10 mg/kg were different. Polyprenols 2 mg/kg did not change horizontal and vertical motor activity in rats, moderately (1.5 times) decreasing explorative activity and increasing grooming in open field. Emotional reactions were not changed. In the elevated plus maze, polyprenols 2 mg/kg had showed moderate anxiolytic activity manifested as 2.5-fold elevation of hangings number. In Porsolt's test for depression, polyprenols 2 mg/kg moderately increased time of active swimming and sharply decreased time of immobilization (down to zero), suggesting antidepressant properties of this dose (2 mg/kg) of polyprenols. In passive avoidance test, psychogenic stress facilitated formation and storage of skills (only 10 % of rats entered the dark chamber 24 h after formation of the skill compared with 60 % of naive rats). Polyprenols 10 mg/kg moderately activated explorative behavior and emotional response without any effect on motor activity. In the elevated plus maze, the effects of polyprenols 2 and 10 mg/kg were similar in general. In Porsolt's test, polyprenols 10 mg/kg had no significant antidepressant effect. At last, in passive avoidance test, 30 % of rats have not trained after psychogenic stress, and the trained rats reproduced the passive avoidance response with phenomenon of hypermnesia, as in control group. So, polyprenols 2 and 10 mg/kg possess anxiolytic and antidepressant activity in a rat PTSD model. Polyprenols 2 mg/kg are more effective than polyprenols 10 mg/kg.

Keywords: polyprenols, central effects, behavior, passive avoidance, posttraumatic stress disorder, neuroprotection, medicine of catastrophes.

References

1. Bakunina N.S., Glushakov R.I., Tapil'skaya N.I., Shabanov P.D. Farmakologiya poliprenolov kak adaptoginov, snizhayushchikh intensivnost' protsessov glikirovaniya [Pharmacology of polyprenols as adaptogenic drugs reducing glycation processes intensity]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Rev. Clin. Pharmacol. Medicinal Ther]. 2013. Vol. 11, N 4. P. 44–53. (In Russ.)
2. Zarubina I.V., Shabanov P.D., Sultanov V.S. K mekhanizmu deistviya poliprenolov pri ishemii golovnogo mozga [To the mechanism of action for polyprenols in the brain ischemia]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal* [Medical Academic Journal]. 2011. Vol. 11, N 2. P. 25–32. (In Russ.)
3. Mikheev V.V., Shabanov P.D. Farmakologicheskaya asimmetriya mozga [Pharmacological asymmetry of the brain]. Sankt-Peterburg. 2007. 368 p. (In Russ.)
4. Sultanov V.S., Zarubina I.V., Shabanov P.D., Tserebroprotektornye i energostabiliziruyushchie efekty poliprenol'nogo preparata roprena pri ishemii golovnogo mozga u krys [Cerebroprotective and energy-stabilizing effects of polyprenol drug Ropren in ischemia of the brain in rats]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Rev. Clin. Pharmacol. Medicinal Ther]. 2010. Vol. 8, N 3. P. 32–48. (In Russ.)
5. Ushakov I.B., Bubeev Yu.A. Stress smertel'no opasnykh situatsii – osoby vid stressa [Stress of vitally dangerous situations as a unique type of stress]. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh* [Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations]. 2011. N 4. P. 5–8. (In Russ.)
6. Shabanov P.D. Vosproizvedenie passivnogo izbeganiya u krys s pomoshch'yu vvedeniya farmakologicheskikh agentov [Reproduction of passive avoidance in rats by means of administration of pharmacological agents]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity]. 1981. Vol. 31, N 1. P. 158–163. (In Russ.)
7. Shabanov P.D. Narkologiya: rukovodstvo dlya vrachei [Narcology: Handbook for Medical Doctors]. Ed. 2nd. Moskva. 2012. 832 p. (In Russ.)
8. Shabanov P.D. Psikhofarmakologiya [Psychopharmacology]. Sankt-Peterburg. 2008. 464 p. (In Russ.)
9. Shabanov P.D., Bakunina N.S., Lebedev V.A. [et al.] Povedencheskie i morfologicheskie efekty poliprenolov v modeli posttraumaticheskogo stressovogo rasstroistva u krys [Behavioral and morphological effects of polyprenols in a model of posttraumatic stress disorder in rats]. *Fiziologicheskie problemy adaptatsii* [Physiological Problems of Adaptation]. Stavropol' 2013. P. 261–264. (In Russ.)
10. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Droblenkov A.V., Lyubimov A.V. Otsrochennye povedencheskie i morfologicheskie posledstviya aktivatsii sistemy stressa-antistressa v rannem ontogeneze u krys [Delayed behavioral and morphological subsequences of the stress-antistress system activation in early ontogeny in rats]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2009. Vol. 72, N 6. P. 7–14. (In Russ.)
11. Shabanov P.D., Sultanov V.S., Lebedev V.A. [et al.]. Efekty poliprenol'nogo preparata ropren pri toksicheskom porazhenii pecheni i golovnogo mozga u krys: izuchenie funktsional'nogo sostoyaniya pecheni, povedeniya i metabolizma monoaminov v mozge [Effects of polyprenol drug Ropren in toxic damage of the liver and the brain in rats: study of functional state of the liver, behavior and monoamines metabolism in the brain]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Rev. Clin. Pharmacol. Medicinal Ther]. 2010. Vol. 8, N 3. P. 8–31. (In Russ.)
12. Shabanov P.D., Sultanov V.S., Lebedev V.A., Lebedev A.A. Vliyanie poliprenol'nogo preparata roprena na dofamin-zavisimye formy povedeniya krys [Effect of polyprenol drug Ropren on dopamine-dependent forms of rat behavior]. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii* [Rev. Clin. Pharmacol. Medicinal Ther]. 2010. Vol. 8, N 4. P. 15–33. (In Russ.)
13. Elmerger P.G., Valen A., Appelkvist E.-L., Dallner G. In vivo and in vitro synthesis of dolichol and other main mevalonate products in various organs of the rat // *Eur. J. Biochem.* 1987. Vol. 168. P. 1–11.
14. Scherer M.G., Waechter C.J. Brain dolichyl pyrophosphate: Solubilization, characterization, and differentiation from dolichyl monophosphate phosphatase activity // *J. Biol. Chem.* 1984. Vol. 259, N 23. P. 14 580–14 585.
15. Sakakihira Y., Volpe J.J. Dolichol in human brain: Regional and developmental aspects // *J. Neurochemistry.* 1985. Vol. 44. P. 1535–1540.
16. Shabanov P.D., Sultanov V.S., Roshchin V.I. [et al.]. Defensive effects of polyprenol-containing drug ropren in a model of subacute hepatitis with encephalopathy in rats // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 20, Suppl. 3. P. S237.

Received 21.07.2014