

# АНАЛИЗ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОЛИПРЕНОЛОВ В МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У КРЫС

УДК 615.21

© Н. С. Бакунина<sup>1</sup>, А. А. Лебедев<sup>1</sup>, С. Г. Цикунов<sup>1</sup>, В. С. Султанов<sup>2</sup>, П. Д. Шабанов<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург;<sup>2</sup> Solagran Limited, Melbourne, Australia

## Ключевые слова

полипrenoлы; центральные эффекты; поведение; пассивное избегание; посттравматическое стрессовое расстройство; нейропротекция.

## Резюме

Цель исследования состояла в оценке защитного действия полипrenoлов (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 забивалась в угол камеры, замирая от присутствия хищника. Оставшиеся крысы вели себя по-другому. Некоторые из них нападали на питона, кусали его, но большинство хаотично перемещалось по клетке с питоном. Экспозиция крыс с питоном составляла 20 мин. За это время он душил и заглатывал 1–2 крысы. Полипrenoлы 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-го дня опыта (первая инъекция через 1 ч после психогенного воздействия). Поведенческие реакции оценивали на 8–9-й дни опыта в открытом поле, в приподнятом крестообразном лабиринте, в тесте Порсолта и пассивного избегания в одной пробе. Эффекты полипrenoлов 2 и 10 мг/кг отличались. Полипrenoлы 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 полипrenoлы 2 мг/кг проявляли умеренную анксиолитическую активность, проявляющуюся увеличением в 2,5 раза числа свеживаний с открытых рукавов лабиринта. В тесте Порсолта на депрессивность полипrenoлы 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 полипrenoлов. 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). Полипrenoлы 10 мг/кг умеренно активировали исследовательскую (норковую) активность и эмоциональность крыс, не влияя на двигательную составляющую поведения. В приподнятом крестообразном лабиринте эффект полипrenoлов 2 и 10 мг/кг не отличался. В тесте Порсолта полипrenoлы 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, то есть с явлениями гипермнезии (следствие психогенного воздействия). Таким образом, полипrenoлы 2 и 10 мг/кг обладают анксиолитической и антидепрессантной активностью на модели ПТСР у крыс, причем в дозе 2 мг/кг полипrenoлы более активны, чем в дозе 10 мг/кг.

## 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 трактовке 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 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 астено-тревожных или астено-депрессивных 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 полипrenoны, 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%-й концентрат (смесь) полипренолов, содержащих 8–18 изопреновых единиц. Препарат относится к гепатопротекторам растительного происхождения, но, кроме этого, активирует 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.

Целью настоящего исследования явилась оценка нейропротекторного действия полипренолов разных концентраций в модели психогенного витального стресса с оценкой признаков ПТСР у крыс.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 109 крысах самцах Вистар массой 200–220 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных содержали при свободном доступе к воде и пище. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Посттравматическое стрессовое расстройство (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 °C) 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 забивалась в угол камеры, замирая от присутствия хищника. Оставшиеся крысы вели себя по-другому: некоторые из них нападали на питона, кусали его, но большинство хаотично перемещалось по клетке с питоном. Экспозиция крыс с питоном составляла 20 мин. За это время он душил и заглатывал одну или реже две крысы. У животных, подвергшихся витальному стрессу, считали выработанной ПТСР, поскольку у них в посттравматический период доказано выраженное изменение в поведении по типу астено-депрессивного расстройства [9].

Масляный раствор полипренолов с числом изопреновых звеньев от 8 до 18, приготовленный на основании фармакопейного 95%-го раствора полипренолов (ОАО «Санкт-Петербургская фармацевтическая фабрика»), вводили внутривентриально в дозах 2 и 10 мг/кг в течение 7 дней 1 раз в сутки, начиная с 1-го дня опыта (первая инъекция через 1 ч после психогенного воздействия). Поведенческие реакции оценивали на 8–9-й дни опыта в «открытом поле» [3], приподнятом крестообразном лабиринте [10], в тесте 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 50×10 см и двух закрытых рукавов 50×10 см с открытым верхом, расположенных 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 открытых 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 1/3 заполненный водой с температурой 27±1 °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 удалялось 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 минуты.

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

В соответствии с протоколом исследования все животные были разделены на 4 группы (10–14 каждая): 1) крыс не подвергали стрессированию, они получали 0,5 мл масляного раствора стерильного подсолнечного масла внутривентриально в течение 7 дней (контроль I); 2) стресс + 0,5 мл масляного раствора стерильного подсолнечного масла внутривентриально 7 дней (контроль II); 3) стресс + раствор полипrenoлов 2 мг/кг внутривентриально 7 дней; 4) стресс + раствор полипrenoлов 10 мг/кг внутривентриально 7 дней. В дополнительной серии (3 группы по 15 крыс) исследовали влияние полипrenoлов 2 и 10 мг/кг (7 дней) на выработку и сохранение УРПИ у крыс, не подвергавшихся стрессированию.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при НИИ экспериментальной медицины СЗО 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 ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Процедура стрессирования экспозицией крыс с питоном приводила к умеренным изменениям поведения в «открытом поле», регистрируемым через 8 суток после данной процедуры. При этом только два из исследуемых показателей (число заглядываний в норки и число стоек) менялись в группе активного контроля (стрессирование), получавшей масляный раствор (контроль II). Полипrenoлы 2 мг/кг в большей степени, чем 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 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).

В тесте Порсолта в группе активного контроля (контроль II) 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 стрессу.

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

Показатели (число актов)	Контроль I (интактные)	Стресс		
		Контроль II (масло)	Полипrenoлы 2 мг/кг	Полипrenoлы 10 мг/кг
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

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем II, # —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем I

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

Показатели	Контроль I (интактные)	Стресс		
		Контроль II (масло)	Полипrenoлы 2 мг/кг	Полипrenoлы 10 мг/кг
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*#

Примечание. \* $p < 0,05$  в сравнении с контролем II, # $p < 0,05$  в сравнении с контролем I.

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

Показатели	Контроль I (интактные)	Стресс		
		Контроль II (масло)	Полипrenoлы 2 мг/кг	Полипrenoлы 10 мг/кг
Время активного плавания	3,8 ± 0,7	2,2 ± 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**#

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  в сравнении с контролем II, # —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем I.

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

Показатели	Обучение		Тестирование через 24 ч	
	ЛП первого захода в темную камеру при обучении	Процент необучив- шихся крыс	ЛП первого захода в темную камеру при тестировании через 24 ч	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

Примечание. \* —  $p < 0,05$  относительно показателя при обучении; # —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем II.

рованию. Полипrenoлы в обеих дозах (2 и 10 мг/кг) восстанавливали данные показатели, при этом по снижению уровня 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 увеличением 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 первого захождения крыс в темный отсек установки при тестировании через 24 ч после обучения возрастал. Показательно то, что после курсового применения полипrenoлов 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 первого захождения в темный отсек установки. Полипrenoлы 10 мг/кг скотофобического эффекта 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 витального стресса меняет их поведение по типу ПТСР, чертами которого является изменение исследовательской активности, повышенная тревожность и депрессивность, а также изменение реакции на полипrenoлы. Полипrenoлы в целом оказывали положительное влияние на поведенческие реакции, проявляя транквилизирующий, антидепрессантный и нормализующий исследовательскую активность эффекты. С другой стороны, нами 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 стрессорного 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 (боится 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 полипренолов. 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 полипренолов (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 полипренолов отмечена при их использовании в малых (2,2 мг/кг) и средних (4,3 мг/кг) дозах, тогда как гепатопротекторные свойства полипренолов были более выражены в дозе 11,6 мг/кг. Последние были сопоставимы с действием гептрала (300 мг/кг). На этом основании был сделан вывод, что полипренолы в широком диапазоне доз обладают выраженным гепатопротекторным и нейропротекторным эффектами.

Для объяснения поведенческих феноменов полипренолов можно использовать свидетельства разнонаправленного влияния полипренолов 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 также, 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 полипренолов, 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 полипренолы, помимо известных гепатопротекторных свойств, обладают выраженным центральным действием, 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 стрессорного расстройства (ПТСР).
2. Полипренолы 2 и 10 мг/кг при курсовом введении (7 дней) обладают выраженным центральным действием на модели экспериментального ПТСР, 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 // *Обз. по клин. фармакол. и лек. 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 // *Обз. по клин. фармакол. и лек. 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 чрезвычай. ситуациях.* — 2011. — № 4. — С. 5–8.
6. Шабанов П. Д. Воспроизведение пассивного избегания у крыс с помощью введения фармакологических агентов // *Журн. высш. нервн. деят.* — 1981. — Т. 31, № 1. — С. 158–163.
7. Шабанов П. Д. Наркология: Руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. — СПб.: Гэотар-медиа, 2012. — 832 с.
8. Шабанов П. Д. Психофармакология. — СПб.: Элби-СПб., 2008. — 464 с.
9. Шабанов П. Д., Бакунина Н. С., Лебедев В. А., Монид М. В., Цикунов С. Г. 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 клин. фармакол.* — 2009. — Т. 72, № 6. — С. 7–14.
11. Шабанов П. Д., Султанов В. С., Лебедев В. А., Бычков Е. Р., Прошин С. Н. Эффекты полипренольного препарата ропрен при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге // *Обз. по клин. фармакол. и лек. 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 // Обз. по клин. фармакол. и лек. 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, № 23. — P. 14580–14585.
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., Nikitina T. V., Lebedev A. A., Bychkov E. R., Proshin S. N. 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.

### ANALYSIS OF NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF POLYPRENOLS IN A RAT MODEL OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER

*N. S. Bakunina, A. A. Lebedev, S. G. Tsikunov, V. S. Sultanov, P. D. Shabanov*

◆ **Summary:** The purpose of investigation was to assess protective action of polyprenols (2 and 10 mg/kg) in a rat model of posttraumatic stress disorder (PTSD). PTSD was reproduced in situation of unavoidable vital stress in rats by replacing them into a cell with hungry piton. For the five first 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 seized a rat, asphyxiated it when other rats (22) observed at the situation. The majority of rats were collected in the corner dying away from the beast. The other rats behaved themselves

differently. Some of them attacked the piton, bit it, but the majority raced chaotically on the cell with piton. The exposure of rats with piton was 20 minutes. For that time it seized and asphyxiated 1 or 2 rats. Polyprenols (from 8 till 18 isoprene units) were injected i. p. in doses of 2 or 10 mg/kg in oil solution for 7 days beginning with 1<sup>st</sup> 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 of 2 and 10 mg/kg were different. Polyprenols 2 mg/kg did not change horizontal and vertical motor activity in rats, moderately (in 1.5-fold) decreasing explorative activity and increasing grooming in open field. Emotional reactions were not changed. In the elevated plus maze, polyprenols 2 mg/kg possessed mild anxiolytic activity performed in 2.5-fold elevation of hangings number. In Porsolt's test on depression, polyprenols 2 mg/kg moderately increased time of active swimming and sharply decreased time of immobilization (up to zero). That indicated on antidepressant properties of this dose (2 mg/kg) of polyprenols. In passive avoidance test, psychogenic stress facilitated formation and storage of habit (only 10% of rats entered the dark chamber in 24 h after formation of the habit compared with 60% in naive rats). Polyprenols 10 mg/kg moderately activated explorative behavior 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 did not perform a significant antidepressant effect. At last, in passive avoidance test, 30% of rats have not learned after psychogenic stress, and the learned 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.

◆ **Key words:** polyprenols; central effects; behavior; passive avoidance; posttraumatic stress disorder; neuroprotection

#### ◆ Информация об авторах

*Бакунина Наталья Сергеевна* — аспирант отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

*Лебедев Андрей Андреевич* — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

*Цикунов Сергей Георгиевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии. физиологического отдела им. И. П. Павлова. НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.

*Султанов Вагиф Султанович* — кандидат медицинских наук, директор. Солагран Лимитед Австралия. Level 1, 480, St.Kilda Road, Melbourne 3004, Victoria, Australia. E-mail: vagif.soultanov@solagran.com

*Шабанов Петр Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6. Заведующий отделом нейрофармакологии им. С. В. Аничкова. НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Bakunina Natalia Sergeevna* — Fellow, Dept. of NeuroPharmacology. Institute of Experimental Medicine. 197376, St.Petersburg, acad. Pavlov street, 12

*Lebedev Andrei Andreevich* — Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Professor, Leading Researcher. Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine. 197376, St.Petersburg, acad. Pavlov street, 12

*Tsikunov Sergei Georgievich* — Dr. Med. Sci. (Physiology), Professor, Head, Lab. Of Psychophysiology, I. P. Pavlov Dept. of Physiology. Institute of Experimental Medicine, 197376, St.Petersburg, acad. Pavlov street, 12

*Sultanov Vagif Sultanovich* — PhD, director, Solagran Limited, Level 1, 480, St.Kilda Road, Melbourne 3004, Victoria, Australia. E-mail: vagif.soultanov@solagran.com

*Shabanov Petr Dmitrievich* — Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of NeuroPharmacology, Institute of Experimental Medicine, 197376, St.Petersburg, acad. Pavlov street, 12. Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, 194044, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru