

ISSN 1683-4100 (Print)  
ISSN 2542-1875 (Online)

# ОБЗОРЫ

ПО КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ  
И ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
ТЕРАПИИ

# REVIEWS

ON CLINICAL  
PHARMACOLOGY  
AND DRUG THERAPY

TOM 8  
VOLUME 8

ВЫПУСК 3  
ISSUE 3

2010

## СОДЕРЖАНИЕ

ISSN 1683-4100

Key title: *Obzory po kliniceskoj farmacologii i lekarstvennoj terapii*

Abbreviated key title:  
*Obz. klin. farmacol. lek. ter.*

Рекомендован ВАК для публикаций научных работ, отражающих основное содержание докторских диссертаций.

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал выпускается при поддержке Санкт-Петербургского научного общества фармакологов и Санкт-Петербургского научного общества физиологов, биохимиков, фармакологов им. И. М. Сеченова

**Издатель, учредитель:**  
ООО «Издательство Н-Л»

**Родин В. Г.** (ген. директор)  
**Выпускающий редактор:** Титова Л. А.  
**Оригинал-макет:** Черненко М. Л.  
**Корректор:** Думова Е. Н.  
**Компьютерная верстка:** Фролов В. Н.

Адрес: 198152, Санкт-Петербург,  
ул. Автовская, д. 17, 1-й этаж;  
тел./факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru

Журнал зарегистрирован  
Государственным комитетом  
РФ по печати  
ПИ № 77-12496  
от 29 апреля 2002 г.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии» обязательна.

### ЮБИЛЕИ

К 55-летию со дня рождения  
Шабанова Петра Дмитриевича 3

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Шабанов П. Д., Султанов В. С., Лебедев В. А.,  
Бычков Е. Р., Прошин С. Н.*  
Эффекты полипrenoльного препарата ропрен при токсическом поражении печени и головного мозга у крыс: изучение функционального состояния печени, поведения и метаболизма моноаминов в мозге 7

*Султанов В. С., Зарубина И. В., Шабанов П. Д.*  
Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипrenoльного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс 31

*Соловьева Н. В., Лейхтер С. Н., Бажукова Т. А.,  
Соловьев А. Г., Лебедева О. В.*  
Коррекция дисбиотических нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени биологически активными добавками с пробиотическим действием 48

*В. В. Глущенко*  
Нарушения внимания и гиперактивность 58

### ВЫ СПРАШИВАЕТЕ

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ 62

---

**Главный редактор**  
**профессор Шабанов П. Д.**  
Доктор медицинских наук, профессор  
Заведующий кафедрой фармакологии Российской Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург

(812) 542-43-97; shabanov@mail.rcom.ru

#### Редакционная коллегия:

**Бойцов С. А.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Москва

**Дуданов И. П.**

член-корреспондент РАМН,  
профессор,  
Петрозаводск

**Жарковский А. Н.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Тарту, Эстония

**Игнатов Ю. Д.**

академик РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ,  
профессор,  
Санкт-Петербург

**Клуша В. Е.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Рига, Латвия

**Мамчур В. И.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Днепропетровск, Украина

**Новиков В. Е.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Смоленск

**Раевский К. С.**

член-корреспондент РАМН,  
профессор,  
Москва

**Сапронов Н. С.**

член-корреспондент РАМН,  
заслуженный деятель науки РФ,  
профессор,  
Санкт-Петербург

**Шанин В. Ю.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Санкт-Петербург

**Яснецов В. В.**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
Москва

#### Редакционный совет:

**Бурбелло А. Т.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующая курсом  
клинической фармакологии  
Санкт-Петербургской  
государственной  
медицинской академии  
им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

**Вальдман Е. А.**

доктор мед. наук, профессор,  
заместитель директора  
по научной работе  
НИИ фармакологии РАМН,  
Москва

**Венгеровский А. И.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
фармакологии, проректор  
по учебной работе Томского  
государственного медицинского  
университета,  
Томск

**Дьячук Г. И.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующий кафедрой  
фармакологии Санкт-Петербургской  
государственной  
медицинской академии  
им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

**Евсеев А. В.**

доктор мед. наук, профессор,  
кафедра нормальной физиологии  
Смоленской государственной  
медицинской академии,  
Смоленск

**Ковалев Г. И.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующий лабораторией  
НИИ фармакологии РАМН,  
Москва

**Кропотов А. В.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующий кафедрой фармакологии  
Владивостокской государственной  
медицинской академии,  
Владивосток

**Лебедев А. А.**

доктор биол. наук, профессор,  
НИИ экспериментальной медицины  
РАМН,  
Санкт-Петербург

**Михайлов И. Б.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующий кафедрой клинической  
фармакологии Санкт-Петербургской  
государственной педиатрической  
медицинской академии  
им. И. И. Мечникова,  
Санкт-Петербург

**Саватеева-Любимова Т. Н.**

доктор мед. наук, профессор,  
заведующая лабораторией Института  
токсикологии ФМБА,  
Санкт-Петербург

**Шустов С. Б.**

доктор мед. наук, профессор,  
начальник кафедры терапии  
усовершенствования врачей № 1  
Российской Военно-медицинской  
академии им. С. М. Кирова,  
Санкт-Петербург

## К 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ШАБАНОВА ПЕТРА ДМИТРИЕВИЧА



**30 июня 2010 года исполнилось 55 лет заведующему кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова доктору медицинских наук, профессору Петру Дмитриевичу Шабанову.**

Петр Дмитриевич Шабанов относится к числу ученых, которых характеризуют такие важные для исследователя черты как многоплановость научных интересов, чувство нового, последовательность в достижении поставленной цели, научный оптимизм и ориентация на конечный результат. Сказать о юбиляре два-три слова, наверное, мало. Потому что 55 лет для ученого — это научная зрелость и определенный временной итог, это — оценка деятельности и планы на будущее, это, в конце концов, — отношение научного сообщества к персоне юбиляра через призму его готовности служить обществу и развитию науки. Однако будет более правильным излагать все по порядку.

П. Д. Шабанов родился 30 июня 1955 г. в центральной России, в маленьком старинном городке Щигры (Курская область), который, как и десятки подобных населенных пунктов, еще в средние века выполнял функцию защиты от набегов кочевников, за что и получил это название, происходящее от старославянского «щит». Там же пошел в школу, которую закончил с золотой медалью в 1972 г.

Еще в школе у Петра Шабанова сформировались весьма четкие представления в отношении своего будущего — стать врачом и пойти в науку. Этому способствовали и родители, простые советские служащие: отец, Дмитрий Афонасьевич, инженер-метролог, и мать, Валентина Петровна, медицинская сестра, прошедшая Великую Отечественную войну, всю свою жизнь преданная медицинской специальности.

В 1972 г. П. Д. Шабанов поступил на лечебный факультет Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Будучи студентом, начал исследовательскую деятельность, в начале на кафедре психиатрии под руководством проф. Ф. И. Случевского, затем — на кафедре фармакологии под руководством проф. П. П. Денисенко и И. В. Томилиной. Такой переход был закономерным. Уже после первого курса студент П. Шабанов устраивается на вечернюю работу в Психиатрическую больницу №3 им. И. Скворцова-Степанова, где активно постигает практическую работу с душевнобольными. Этот период (середина 1970-х гг.) знаменуется широким внедрением новых фармакологических средств (нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, психостимуляторов) в клиническую практику, с этих позиций многие вопросы клинической психиатрии кажутся быстро разрешимыми. Стремление изучать новые психотропные средства приводит П. Д. Шабанова на кафедру фармакологии, где ему выделяется отдельный самостоятельный участок работы — разработка и изучение новых адаптогенов животного происхождения, в частности, изучение сайтарина — адаптогена из рогов сайгака. Эта работа полностью захватывает П. Д. Шабанова, и уже к окончанию института он имеет печатные работы и приличный опыт экспериментальных и клинических исследований.

По окончании института (1978) П. Д. Шабанова приглашают в аспирантуру Института экспериментальной медицины АМН СССР. Здесь под руководством академика АМН СССР С. В. Аничкова и проф. Ю. С. Бородкина он защищает кандидатскую диссертацию «Нейрофармакологический анализ воспроизведения следов памяти у крыс» (1982). Активно и много работает в отделе фармакологии памяти и поведения под руководством проф. Ю. С. Бородкина. Научные интересы П. Д. Шабанова в этот период — физиология и фармакология

высшей нервной деятельности, управление механизмами памяти, поиск новых средств для коррекции мнестических расстройств. Итог — 3 монографии и более 100 публикаций. Первые монографии «Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти» (1986) и «Нарушения памяти и их коррекция» (1989) выходят в издательстве «Наука» в соавторстве с проф. Ю. С. Бородкиным, в то время возглавлявшим отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР. Третья монография «Нетрадиционные методы лечения алкоголизма» (написанная в 1989 г., но изданная лишь в 1993 г. в издательстве «Гиппократ», Санкт-Петербург) подытоживает новое направление в научной деятельности П. Д. Шабанова на тот период и знаменует увлечение экспериментальной и клинической наркологией, в дальнейшем ставшей важной составляющей деятельности юбиляра.

В конце 1991 г. П. Д. Шабанов представляет к защите и через три месяца защищает докторскую диссертацию «Нарушения памяти и их фармакологическая коррекция (клинико-экспериментальный анализ)». Это по времени (ноябрь 1991 г.) совпало с приглашением возглавить отдел экспертизы лекарственных средств Государственной комиссии фармакологического контроля мэрии Санкт-Петербурга; таким образом, П. Д. Шабанов вошел в первый набор кадров новой мэрии. Работа государственного чиновника не всегда всем нравится, и в 1992 г. П. Д. Шабанов решает вернуться к научной деятельности. В течение двух лет работает в Институте мозга человека РАН, где он занимается созданием радиофармацевтических препаратов, первых препаратов в России для позитронной эмиссионной томографии. В 1994 г. П. Д. Шабанов избирается профессором кафедры валеологии Государственного университета педагогического мастерства. Это новое важное научное направление, ориентированное на поддержание здоровья, в частности у детей и подростков. Параллельно П. Д. Шабанов пробует себя на поприще активно развивающейся в России фармацевтической деятельности, став вице-президентом крупной отечественной фармацевтической компании.

В 1998 г. П. Д. Шабанов избирается профессором кафедры наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО), где он проработал до февраля 2010 года. Работу по наркологической тематике он обобщает в ряде фундаментальных руководств и монографий: «Биология алкоголизма» (1998; совместно с С. Ю. Калишевичем), «Руководство по наркологии» (1998, второе издание в 1999 г.)

«Наркомании: патопсихология, клиника, реабилитация» (2000, второе издание в 2001; совместно с О. Ю. Штакельберг), «Алкогольная зависимость: формирование, течение, противорецидивная терапия» (2002; совместно с О. Ф. Ерышевым и Т. Г. Рыбаковой), «Основы наркологии» (2002), «Наркология» (2003), «Rehabilitation of drug addicts» (2004), «Новое в лечении алкоголизма» (2004; совместно с И. Б. Базиленко и В. П. Павленко), «Гормональные механизмы подкрепления» (2008; совместно с А. А. Лебедевым и В. Ф. Стрельцовым), «Иммунонаркология» (2008; коллективная монография под редакцией В. Н. Цыгана и П. Д. Шабанова). П. Д. Шабанов является врачом-наркологом высшей квалификационной категории с 1999 г.

В этот же период П. Д. Шабанова приглашают возглавить кафедру фармакологии в Институте медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, г. Великий Новгород. Здесь П. Д. Шабанов активно включился в учебный процесс. За короткий период времени им было подготовлено несколько учебно-методических руководств, разработан лекционный курс по фармакологии для студентов лечебного, фармацевтического и стоматологического факультетов.

С марта 2000 г. П. Д. Шабанов — заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Минобороны РФ, главный фармаколог Минобороны РФ. П. Д. Шабановым опубликовано более 950 научных работ, в их числе 34 монографии и руководства, 19 учебно-методических пособий для студентов медицинских вузов, более 300 журнальных статей, из них 50 за рубежом. Имеет 27 патентов РФ на изобретение, положительное решение еще по 5 заявкам на патенты РФ.

Основным направлением научной деятельности П. Д. Шабанова является физиология и фармакология центральной нервной системы. Научные интересы связаны с изысканием и изучением новых фармакологических средств, влияющих на процессы памяти, препаратов ноотропного типа действия, соединений антигипоксической и антиоксидантной направленности, проблемами лекарственной зависимости. П. Д. Шабанов разработал оригинальную концепцию ноэтиков как препаратов, оптимизирующих высшие функции мозга (1986). Он много и активно работает в области изучения лекарственной зависимости от психостимуляторов. Автор общебиологической концепции «флуктуирующего градиента» реализации механизмов эмоционального подкрепления (1999; совместно с А. А. Лебедевым), критических периодов фор-

мирования эмоциональных реакций в онтогенезе (2001), представлений о глюкокортикоидных гормонах как эндогенных психостимуляторах (2002). Сформулировал обобщенные требования к антигипоксантам, обосновал области их практического применения, доказал целесообразность сочетания антигипоксического и антиоксидантного действия при создании новых антигипоксантов. Это нашло отражение в ряде фундаментальных монографий, вышедших в последние годы: «Дофамин и подкрепляющие системы мозга» (2002; совместно с А. А. Лебедевым и Ш. К. Мещеровым), «Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы» (2002); «Гипоксия и карнитин» (2003; совместно с И. В. Зарубиной), «Синдром социальной изоляции» (2004; совместно с Ш. К. Мещеровым и А. А. Лебедевым), «Молекулярная фармакология антигипоксантов» (2004; совместно с И. В. Зарубиной), «Зоосоциальное поведение млекопитающих» (2006; совместно с А. А. Лебедевым и В. В. Русановским), «Антигипоксанта при черепно-мозговой травме» (2006; совместно с И. В. Зарубиной и Ф. Н. Нурманбетовой), «Острая гипоксия и ее коррекция антиоксидантами» (2007; совместно с А. В. Евсеевым, В. А. Правдивцевым и Э. А. Парфеновым), «Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга» (2008; совместно с В. Е. Новиковым и Н. С. Понамаревой), «Метаболические корректоры гипоксии» (2010; совместно с И. В. Зарубиной, В. Е. Новиковым и В. Н. Цыганом). Все эти книги написаны с позиции фундаментальной науки и ориентированы на практическую применимость полученных результатов. Подтверждением признания и значимости этих исследований является тот факт, что П. Д. Шабанов в течение многих лет является руководителем и участником нескольких грантовых разработок Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) при РАН, фонда «Фундаментальная наука — медицине» Президиума РАН, ряда зарубежных грантов и грантов отечественных фармацевтических компаний.

П. Д. Шабанов много времени уделяет подготовке научных и педагогических кадров. Под его руководством подготовлено 17 докторов и 34 кандидата наук. Он в течение 10 лет является заместителем председателя диссертационного совета в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, членом диссертационного совета при Институте токсикологии (Санкт-Петербург) и членом диссертационного совета при Ставропольском государственном университете.

С 2000 г. П. Д. Шабанов является главным фармакологом Минобороны РФ, главным кли-

ническим фармакологом и членом комитета по вопросам этики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Ведет активную общественную деятельность. Член Правления Российского научного общества фармакологов, заместитель председателя Санкт-Петербургского фармакологического общества, председатель правления Российской ассоциации психонейроэндокринологии, активный член Международного общества психонейроэндокринологии, Бразильского общества нейроэндокринологов, Венгерского общества физиологов, Всероссийского общества физиологов, биохимиков и фармакологов имени И. М. Сеченова, Российского нейробиологического общества, Российского общества биологической психиатрии. Действительный член Академии гуманитарных наук РФ (1999).

П. Д. Шабанов активно участвует в издательской деятельности. Является главным редактором журналов «Психофармакология и биологическая наркология», «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии», заместителем главного редактора журнала «Клиническая патофизиология», ответственным секретарем «Медицинского академического журнала» СЗО РАМН, членом редколлегий и редсоветов журналов «Наркология», «Экспериментальная и клиническая фармакология», «Вестник Российской военно-медицинской академии», «CEPNESP Bulletin» (Бразилия).

П. Д. Шабанов уже 11-й год возглавляет кафедру фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (с 2000 г.), кафедру именитую, которой в разные годы руководили выдающиеся ученые: А. П. Нелюбин, И. П. Павлов, Н. П. Кравков, С. В. Аничков, Н. В. Лазарев, В. М. Виноградов. Будучи учеником академика АМН СССР С. В. Аничкова, основателя и патриарха советской нейрофармакологии, одного из основных идеологов нейромедиаторного принципа действия лекарственных веществ, П. Д. Шабанов творчески развивает направление в фармакологии, которое сейчас называют молекулярной фармакологией. Верно восприняв традиции кафедры, П. Д. Шабанов сформировал новое направление исследований, основанное на учете не только медиаторных механизмов действия фармакологических веществ, но и вовлечении гормональных, основных метаболических и генетических факторов (генома) в эффекты лекарств. Такой подход открывает новые возможности создания лекарственных веществ с заданным типом действия — на энергетику и метаболизм клеток и тканей, на систему гуморального и нервного управления ими, на

системные механизмы интегративной деятельности различных тканей и органов. Это направление нашло отражение в монографических публикациях юбиляра: «Основы нейроэндокринологии» (2005; коллективная монография под редакцией В. Г. Шаляпиной и П. Д. Шабанова), «Патогенез токсического отека легких» (2007; совместно с П. А. Торкуновым), «Фармакологическая асимметрия мозга» (совместно с В. В. Михеевым), «Фармакологическая коррекция токсического отека легких» (2008; совместно с П. А. Торкуновым), «Психофармакология» (2008; два издания), «Пептидные нейропротекторы» (2009; коллектив-

ная монография), «Психонейроэндокринология» (2010; коллективная монография под редакцией П. Д. Шабанова и Н. С. Сапронова), «Мембранотропное действие фармакологических средств» (2010; совместно с А. И. Вислобоковым, Ю. Д. Игнатовым и П. А. Галенко-Ярошевским). В последние годы на кафедре синтезировано и изучено более 300 новых соединений, среди которых найдены активные антигипоксанты, противоастенические средства, психоактиваторы, актопротекторы, антиоксиданты, соединения для лечения отека легких и т. д. Все это создается на благо отечественной науки и медицинской практики.

*Командование Академии, редакция журнала, коллектив кафедры фармакологии, друзья и коллеги поздравляют Петра Дмитриевича с его славным юбилеем и желают крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов.*

# ЭФФЕКТЫ ПОЛИПРЕНОЛЬНОГО ПРЕПАРАТА РОПРЕН ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ И ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС: ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ, ПОВЕДЕНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА МОНОАМИНОВ В МОЗГЕ

УДК [615.214-244]-9

© П. Д. Шабанов<sup>1</sup>, В. С. Султанов<sup>2</sup>, В. А. Лебедев<sup>1</sup>,  
Е. Р. Бычков<sup>1</sup>, С. Н. Прошин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Solagran Limited, Австралия

## Ключевые слова:

ропрен; полипренолы; гептрал; поведение; гепатоз; дофамин; серотонин; гепатопротекция; нейропротекция.

## Резюме:

Работа представляет обзор исследований гепатопротекторного и центрального действия ропрена (95 % концентрат полипренолов), получаемого из хвои ели *Picea abies* (L.) Karst, на модели подострого гепатоза, вызванного  $CCl_4$  у крыс. Подострый гепатоз (дистрофию печени) у крыс моделировали 2-кратным внутрибрюшинным введением  $CCl_4$  (2 инъекции по 1 г/кг с интервалом в 3 дня). Ропрен (2,15–4,3–11,6 мг/кг) вводили внутрибрюшинно в течение 2 недель. После курса ропрена оценивали поведение животных, биохимические показатели крови, морфологию печени и обмен моноаминов в головном мозге. Препаратом сравнения служил гептрал, или S-адеметионин (300 мг/кг). По разным тестам выявлено, что ропрен в исследованных дозах (2,15–4,3–11,6 мг/кг) нормализует поведение крыс, нарушенное введением  $CCl_4$ , улучшает показатели крови и печени у крыс с подострым гепатозом и оказывает психоактивирующее действие на головной мозг, в основе которого лежит изменение активности мезолимбической и нигростриатной дофаминергических систем (активация обмена дофамина в прилежащем ядре и замедление в стриатуме). В поведенческих тестах наибольшую активность ропрен проявил в малой (2,15 мг/кг) и средней (4,3 мг/кг) дозах, тогда как гепатопротекторные свойства ропрена были более выражены в дозе 11,6 мг/кг. Последние были сопоставимы с действием гептрала (300 мг/кг). Гептрал практически не проявил центральных эффектов, но ускорял обмен серотонина во фронтальной коре головного мозга. Таким обра-

зом, ропрен обладает выраженным гепатопротекторным и нейропротекторным эффектом в широком диапазоне доз.

## Библиографическая ссылка:

Шабанов П. Д., Султанов В. С., Лебедев В. А., Бычков Е. Р., Прошин С. Н. Молекулярные механизмы ишемического и фармакологического прекондиционирования // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии*. — 2010. — Т. 8, № 3 — С. 7–30.

## ВВЕДЕНИЕ

Многообразие нарушений функций печени существенно осложняет задачу медикаментозной коррекции таких состояний и требует применения фармакологических средств широкого спектра действия. К тому же следует иметь в виду, что в патогенезе самых различных заболеваний печени важную роль играют иммунологические сдвиги, сопровождающие патологию этого органа.

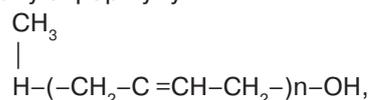
В соответствии с современными принципами лечения заболеваний печени, программа комплексной терапии такой патологии включает два основных направления [17]. Первое представляет этиотропную терапию, направленную на подавление патологического возбудителя, его элиминацию и санацию организма. Второе направление соответствует па-

тогенетической терапии, имеющей целью адекватную фармакологическую коррекцию универсальных, мультифакторных и разнесенных во времени звеньев патогенеза. При этом нужно отметить, что универсальность основных звеньев патогенеза различных поражений печени позволяет при всей полиэтиологичности данной патологии использовать достаточно близкую патогенетическую терапию, основу которой могут составлять лекарственные средства с направленным действием на печеночные клетки.

Основной целью этиотропной терапии хронических гепатитов является удаление из организма этиологического фактора и продукция адекватного иммунного ответа [10]. Комплексная терапия таких больных должна учитывать тип возбудителя, степень активности патологического процесса, ведущего клинического синдрома, наличие признаков цирротической стадии, а при наличии вируса — фазы вирусной инфекции — репликации или интеграции [6, 7]. В этом отношении ведущее значение имеет система интерферонов, обладающих прямой и обратной связью с иммунной системой организма. Противовирусное действие интерферонов осуществляется через клеточный синтез нуклеиновых кислот с помощью ряда ферментов и ингибиторов, приводящих к деградации чужеродной генетической информации.

Среди патогенетических средств лечения заболеваний печени традиционно выделяют группу гепатопротекторов растительного происхождения [8, 9]. В методической работе П. Д. Шабанова [21] рассмотрены вопросы использования таких гепатопротекторов для лечения заболеваний печени в основном токсического и алкогольного происхождения. Дана классификация гепатопротекторов. Подробно описаны механизмы действия гепатопротекторов растительного происхождения. Специальный раздел посвящен использованию нового гепатопротектора растительного происхождения маргали в комплексном лечении паренхиматозных поражений печени. На большом фактическом материале (более 100 больных с алкогольными гепатитами и циррозами) доказана эффективность клинического применения маргали, используемого как гепатопротектор в течение 3-недельного курса лечения. У больных, получавших лечение с помощью комплексного препарата маргали, отмечено значительное улучшение самочувствия, нормализация биохимических показателей печени, иммунного статуса, уменьшение размеров желчного пузыря. Сделан вывод о возможности включения препарата маргали в комплексную терапию гепатитов и циррозов алкогольного происхождения.

Однако современная гепатология требует открытия и изучения новых гепатопротекторных средств, в первую очередь растительного происхождения. К их числу отнесен и ропрен, полученный из нейтральной части хвои сосны и ели. Ропрен представляет собой группу полипrenoлов, точнее смесь полипrenoлов, содержащих 8–18 изопреновых единиц и имеет следующую структурную формулу:



где  $n$  — число изопреновых звеньев от 8 до 18.

Лекарственный препарат ропрен зарегистрирован МЗиСР РФ в 2007 г. (ЛСР-001521/07), его получают из хвои сосны и ели по способу, описанному в патенте RU2238291.

Ропрен производства ОАО «Фармацевтическая фабрика», Санкт-Петербург, представляет собой концентрат полипrenoлов (с содержанием суммы полипrenoлов 95 %), рекомендован в качестве гепатопротекторного средства растительного происхождения (Код АТХ05ВА).

Показаниями к применению ропрена являются жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатит, цирроз печени (в комплексном лечении), токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные) [18, 19, 30, 31].

Использование ропрена стимулирует репаративно-регенерационные процессы в печени, восстанавливает нарушенный гомеостаз, выводит токсины, способствует повышению активности антиоксидантной системы организма. Наряду с этим отмечено стимулирующее действие ропрена на уровень неспецифической резистентности организма (нейтрофильного и моноцитарного звена). В ходе лечения больных с патологией печени было установлено, что ропрен обладает еще иммуномодулирующим действием, оказывает нормализующее влияние на измененный статус организма, особенно на клеточное звено иммунитета, о чем свидетельствует повышение активных Т-лимфоцитов и индекса  $T_{\text{хелперы}}/T_{\text{супрессоры}}$ . Применение ропрена снижает уровень аллергической напряженности организма, что подтверждается снижением циркулирующих иммунных комплексов и эозинофилов крови.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, АКТИВИРУЮЩИЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ ПЕЧЕНИ

Ассортимент лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии заболеваний печени

и желчевыводящих путей, насчитывает более 1000 наименований. Среди такого многообразия препаратов выделяют сравнительно небольшую группу оказывающих избирательное защитное действие на печень — гепатопротекторов. Их действие направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию репаративно-регенерационных процессов в печени. Основные требования к идеальному гепатопротектору можно представить в следующем виде:

- препарат должен достаточно полно абсорбироваться;
- обязательно наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- у препарата должна быть выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- наличие противовоспалительных свойств;
- наличие способности подавлять процесс фиброгенеза;
- препарат должен стимулировать регенерацию печени;
- у соединения должен быть естественный метаболизм при патологии печени;
- важна экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- невысокая токсичность.

К сожалению, на сегодняшний день ни один из используемых в медицинской практике гепатопротекторов не удовлетворяет в полной мере этим требованиям, хотя в последние годы арсенал современных гепатозащитных средств и расширился как за счет появления синтетических препаратов, так и новых природных средств.

К основным группам гепатопротекторов следует отнести:

- препараты растительного и животного происхождения (в первую очередь препараты из расторопши пятнистой, ропрен, эссенциале);
- стероидные и нестероидные синтетические анаболические средства (оротат калия, метилурацил, пентоксил, станозолол и др.);
- препараты, восстанавливающие целостность мембран гепатоцитов (эссенциале, тропофар);
- антиоксиданты (витамин Е (альфа-токоферол), селенит натрия, супероксиддисмутаза);
- простагландины и факторы роста (простенон, илопрост, человеческий фактор роста, рекомбинантный человеческий фактор роста);
- средства, влияющие на активность микросомальных ферментов печени (диэтилтиокарбамат, метирапона гидротартрат и пиперанил бутоксид);

- витамины и гормоны: цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>), фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>), пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>), липоевая кислота и ее препараты (липамид, тиоктацид), глюкокортикоиды, глюкагон;
- адаптогены (препараты лимонника, заманихи, аралии, женьшеня, родиолы, элеутерококка, пантокрин, получаемый из пантов марала, и рантарин из пантов северного оленя, дибазол (бендазол), бемитил, этомерзол (томерзол);
- препараты различных групп: S-аденозил-L-метионин (гептрал), урсодеокисихолевая кислота, производные никотиновой кислоты, изопророксигерматран, даларгин, убихинон-10, оксикоричные кислоты, антагонисты кальция.

Остановимся более подробно на препаратах растительного и животного происхождения. Эта группа средств традиционна для лечения заболеваний печени и прочно занимает одно из ведущих мест в терапии поражений печени инфекционного и неинфекционного происхождения. Лечебное действие многих видов лекарственных трав, применяющихся в настоящее время в народной и научной медицине, связано с наличием в них различных биологически активных веществ: алкалоидов, гликозидов, кумаринов, сапонинов, эфирных масел, витаминов и т. д.

В основе действия препаратов растительного происхождения на процессы регенерации печени лежит либо прямое активирующее влияние на синтез РНК и белка, либо вторичный опосредованный эффект, связанный с наличием у данных средств противомикробной, противовоспалительной, желчегонной и антиоксидантной активности. У многих препаратов первичное и вторичное действие могут сочетаться.

Препараты растительного происхождения нашли широкое применение в клинической гепатологии [16, 21, 22]. Наиболее часто в настоящее время используются лечебные средства, созданные на основе расторопши пятнистой: силибинин, силибор, легалон (силибин, силимарин). Силибор, содержащий флаволигнаны (силибинин, силидианин, силихристин) и флавонолы, оказывает отчетливое гепатозащитное действие при вирусном гепатите, повреждениях печени, механической желтухе, однако полного восстановления функциональной активности митохондриальных и микросомальных ферментных систем при использовании этого препарата все же не происходит [2, 4, 6, 7]. Достаточно высокую гепатозащитную активность при экспериментальных отравлениях проявляет индивидуальный флаволигнан силибинин (силимарин). Препарат дает антиоксидант-

ный эффект и подавляет перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот в составе мембран фосфолипидов, усиливает репаративные процессы. Улучшая функцию мембран и течение метаболических процессов в поврежденной паренхиме печени, эти препараты препятствуют развитию гидропической и жировой дистрофии, некрозов, стимулируют желчеобразование, синтез альбуминов и факторов свертывания крови. В то же время имеются работы, доказывающие, что силибор, карсил и легалон в низких дозах обладают слабым гепатопротективным и выраженным холеретическим действием, а в высоких дозах угнетают секреторно-эксреторную функцию печени.

В механизме действия комплексного растительного препарата ЛИВ-52 также имеют значение ослабление перекисного окисления липидов и нормализация соотношения отдельных фосфолипидных фракций в мембранах печеночных клеток, в частности уменьшается количество гепатотоксичного лизолейцина.

Установлено позитивное влияние на регенерацию печени суммы фенольных соединений арники горной и арники облиственной, препарата солянки холмовой (лохеин), высушенных извлечений из травы пастушьей сумки, шлемника байкальского, экстракта родиолы розовой, горечавки желтой, настоя травы астрагала шерстистоцветкового. Показана эффективность при гепатите, вызванном тетрахлорметаном, ряда терпеноидных кумаринов (производных гальбановой кислоты), которые ингибируют перекисное окисление липидов, улучшают углеводный обмен, восстанавливают скорость секреции желчи.

В лечении гелиотринового гепатита с успехом был использован новый анаболический препарат, относящийся к группе фитоэкидистероидов и представляющий собой природное соединение, получаемое из корней и соцветий ряда видов левзеи. В качестве действующего начала этот препарат содержит экидистерон. Действие его подобно действию стероидных гормонов, но в отличие от последних, он не обладает тимолитическим действием. Кроме этого, у него обнаружена способность повышать стабильность полиферментных систем мембран митохондрий печени, мембраностабилизирующая активность.

Особый интерес для клинической гепатологии представляют антиоксиданты флавоноидной природы. Новое производное цианиданола — катерген — представляет собой полусинтетический флавоноид растительного происхождения, гепатопротективное действие которого доказа-

но на основании предупреждения и уменьшения токсического влияния на печень таких ядов как Д-галактозамин, ТХМ (тетрахлорметан), фаллоидин. Эффект препарата обусловлен тем, что он может связывать свободные радикалы, высвобождаемые многими гепатотоксическими веществами. Катерген также стимулирует синтез АТФ в печени, что облегчает протекание биохимических реакций, связанных с затратами макроэргов. Помимо этого, он обладает мембраностабилизирующим действием, уменьшая проницаемость клеточных мембран для низкомолекулярных водорастворимых соединений [6, 7].

Перспективно изучение и использование в качестве гепатопротекторов веществ, являющихся продуктами пчеловодства. Обнаружено репаративное действие у фенольного гидрофобного препарата прополиса, содержащего в своем составе комплекс фенольных соединений (флавоны, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты и др.) и обладающего умеренной антиоксидантной активностью, желчегонным и противовоспалительным действием. Установлено замедление образования продуктов перекисного окисления липидов при гепатите, вызванном тетрахлорметаном, спиртовым экстрактом пчелиной пыльцы. При Д-галактозаминоме гепатите показана активность препарата эплира, содержащего комплекс фосфолипидов и каратиноидов лечебной грязи.

Среди средств, стимулирующих процессы регенерации, есть ряд препаратов животного происхождения. Обычно это экстракты или гидролизаты ткани печени. Такие препараты состоят из многих высокомолекулярных компонентов, иногда обладают ферментативной активностью, нередко содержат низкомолекулярные вещества. Механизм их репаративного действия сложен, может иметь много различных звеньев, часть из которых представляет прямое активирующее влияние на процессы регенерации, а часть — опосредованное.

Активация синтеза белка препаратами животного происхождения может осуществляться за счет действия входящих в них веществ пептидной или нуклеиновой природы, обладающих соответствующими регулирующими свойствами. Стимуляция репаративных процессов некоторыми препаратами объясняется также включением их компонентов в синтезируемые соединения. При этом по субстратному механизму усиливается новообразование ферментов, участвующих в синтетических процессах. Хотя, разумеется, возможны и другие механизмы действия средств животного происхождения.

В современной гепатологии из средств этой группы нашли применение такие препараты как витогепат, сирепар, вигератин и тропофар. Тропофар содержит полипептидные компоненты клеточных мембран гепатоцитов, экстрагированных из печени крупного рогатого скота. Как показали экспериментальные исследования и клинические наблюдения, лечебный эффект тропофара основан на его способности уменьшать повреждение структурных компонентов мембран гепатоцитов, стимулировать процессы протеинсинтеза, предупреждать цитолиз гепатоцитов [7].

Сирепар и витогепат представляют собой сочетание гидролизатов печени крупного рогатого скота и комплекса витаминов пластического обмена. Эти препараты при отравлении парацетамолом ослабляют продукцию диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, снижают проницаемость мембран гепатоцитов для поступления в кровь аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, усиливают секрецию желчи. Близкий по своему составу к этим препаратам вигератин содержит еще и панкреатин — препарат поджелудочной железы.

Все перечисленные выше лекарственные средства эффективны при хроническом гепатите, циррозе печени и токсическом поражении органа. Гепатопротекторная и антиоксидантная активность этих средств, по-видимому, обусловлена наличием в их составе токоферолов, флавоноидов, цианокобаламина и других биологически активных веществ, оказывающих многостороннее положительное действие на печень.

В последние годы в качестве гепатопротектора стал активно применяться адеметионин (гептрал). Адеметионин представляет собой биологически активное вещество, входящее в состав всех тканей и жидких сред организма. Он участвует в реакциях трансаминирования как донор метильных групп, а также является предшественником тиоловых соединений (цистеин, таурин, глутатион и др.). Адеметионин обладает антидепрессивной активностью, которая проявляется постепенно, начиная с конца 1-й недели лечения. У больных с ипохондрической депрессией наблюдается регрессия симптомов заболевания. Препарат обладает также гепатопротекторной активностью. При его длительном применении отмечается улучшение показателей функции печени. У больных с алкогольным циррозом отмечено повышение содержания глутамина в печени, повышение концентрации цистеина и таурина в плазме и понижение метионина в сыворотке, что свидетельствует о нормализации метаболических реакций в печени [2, 22].

Анализируя все представленные данные, можно заключить, что существующие лекарственные средства для стимуляции процессов регенерации в печени не полностью удовлетворяют потребности клинической практики. Некоторые препараты обладают нежелательными побочными эффектами (стероидные анаболические средства). Другие пока мало изучены в гепатологии и дороги (гепатопоэтины). Многие средства, хотя и вполне безопасны, но не всегда достаточно эффективны (витамины, нестероидные анаболические средства). Лекарственные вещества — экстракты животного и растительного происхождения, содержащие высокомолекулярные соединения, — несут потенциальную опасность развития аллергических реакций.

Поэтому актуальным остается поиск новых высокоэффективных и безопасных гепатопротекторов и активаторов регенераторных процессов в печени [24, 26, 30, 31]. Предпочтение здесь следует отдавать средствам, стимулирующим синтез нуклеиновых кислот и белка. Перспективно и изучение препаратов, обладающих иммуномодулирующими свойствами. К ним можно отнести и новый препарат ропрен, получаемый путем хроматографической очистки из хвои сосны и ели. По сути, он представляет собой природный биорегулятор, или транспортный липид, который в печени быстро метаболизируется в долихол, участвующий в гликозилировании мембранных белков и образовании гликопротеинов. Наибольшая скорость метаболизма долихолов наблюдается в печени, почках, селезенке. Выведение долихолов с желчью считается главным путем выведения их из организма.

Таким образом, ропрен может активно компенсировать нарушения метаболизма изопреноидов в организме [18–20, 30, 31]. В клинической практике нарушения метаболизма изопреноидного пути наблюдаются довольно часто при различных нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, органов желудочно-кишечного тракта, иммунодефицитных состояниях, при таких заболеваниях как язвенный колит, алкогольный цирроз печени, гепатоцеребральная дегенерация печени, пептические язвы и заболевания пищеварительной системы, дегенеративные заболевания нервно-мышечной системы (остеопороз, остеоартрит, спондилез). Кроме того, подобные нарушения отмечены у больных с тромбозом сосудов и закупоркой артерий, а также при иммунодефицитных состояниях, включая ревматоидный артрит и другие системные заболевания соединительной ткани. И, наконец, следует отметить, что долихолфосфатный цикл является необходимым

метаболическим звеном в процессах регенерации, дифференциации и пролиферации клеток [32, 35, 36].

Все указанное позволило сформулировать цель настоящей работы — изучение действия ропрена при токсическом поражении печени и головного мозга, вызванного четыреххлористым углеродом, на функциональное состояние печени, поведение и метаболизм моноаминов в мозге крыс в сравнении с известным гепатопротектором гептралом (адеметионином).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Выбор животных и группы исследования

Опыты выполнены на 89 крысах самцах Вистар массой 200–220 г, выращенных в группе по 5 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария. Животных содержали при свободном доступе к воде и пище. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

В соответствии с протоколом исследования все животные были разделены на 7 групп, каждая из которых включала 10–14 крыс:

Группа 1 — получала внутривенно (в/вр) физиологический 0,9%-й раствор хлорида натрия;

Группа 2 — получала в/вр раствор  $CCl_4$  + физиологический раствор 14 дней;

Группа 3 — получала в/вр  $CCl_4$  + ропрен 0,5 мл (2,15 мг/кг) в/вр ежедневно 14 дней;

Группа 4 — получала в/вр раствор  $CCl_4$  + ропрен 0,75 мл (4,3 мг/кг) в/вр ежедневно 14 дней;

Группа 5 — получала в/вр раствор  $CCl_4$  + ропрен 1,2 мл (11,6 мг/кг) в/вр ежедневно 14 дней;

Группа 6 — получала в/вр раствор  $CCl_4$  + гептрал раствор 300 мг/кг в/вр на основе лиофилизата ежедневно 14 дней;

Группа 7 — получала в/вр раствор  $CCl_4$  + гептрал раствор 300 мг/кг в/вр на основе таблеток ежедневно 14 дней.

Тестирование поведения начинали на 14-й день через 0,5–1 ч после последнего введения исследуемых веществ. Поведенческие тесты проводили в течение 2 последовательных дней.

Забой животных осуществляли на 16-й день опыта. После декапитации крыс производили взятие крови, печени и мозга (стриатум, прилежащее ядро и префронтальная кора).

В случае выпадения животных из опыта (гибель вследствие токсического действия  $CCl_4$ ) группы дополняли новыми животными, опыт в этом слу-

чае смещался во времени, но его схема сохранялась.

### Исследование поведения крыс в «открытом поле»

Свободную двигательную активность животных исследовали в тесте «открытого поля» [5, 11–14], представляющего собой круглую площадку диаметром 80 см, ограниченную по окружности непрозрачными бортами высотой 30 см. По всей площади открытого поля равномерно расположены 16 отверстий (норок), диаметром 3 см каждая, предназначенных для выявления видоспецифического компонента исследовательской активности у грызунов (норковый рефлекс). Освещенность открытого поля равнялась 100 лк. Во время опыта экспериментальный вольер находился в специальной звукоизолированной комнате. Продолжительность одного опыта составляла 3 минуты. На основании поведенческого атласа для грызунов [5, 14] выбирался ряд элементарных двигательных актов и поз, совокупность которых характеризует целостное поведение в «открытом поле».

Исходя из требований регистрации и математической обработки, каждому отдельному элементарному акту присваивался определенный номер (код): 0 — «локомоция» (поступательное движение тела в горизонтальной плоскости); 1 — «обнюхивание» (принюхивание и повороты головы без существенных изменений координат корпуса в горизонтальной и вертикальной плоскостях). Этот акт может осуществляться в позах «сидя», «стоя», которые трудно различимы без потери его основного биологического значения, поэтому при регистрации не разделялся в зависимости от позы, в которой он появлялся); 2 — «вертикальная стойка» (стойка на задних лапах в центре открытого поля); 3 — груминг (все разновидности этой реакции); 4 — «неподвижность» (покой, сидение, визуально определяемая неподвижность животного обычно в позе «сидя» с подогнутыми конечностями и сгорбленной спиной); 5 — «движение на месте» (изменение координат головы и корпуса в пределах условной окружности, центром которой являются задние конечности животного, координаты которых существенно не меняются. Достигается переступанием передних конечностей при опоре на задние); 6 — «заглядывание в норку» (норковый рефлекс); 7 — «стойка на стенку» (вертикальная стойка на задних лапах с упором передними на стенку вольера). Регистрация актов производилась нажатием экспериментальной клавиши, соответствующей определенному поведенческому акту, на клавишном устройстве. Полученные дан-

ные обрабатывали математически с использованием персонального компьютера.

#### **Исследование поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте**

Поведение крыс в приподнятом лабиринте исследовали в установке, представлявшей крестообразный приподнятый лабиринт, который 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 минут.

#### **Исследование агрессии в тесте «чужак-резидент»**

Агрессивность изучали у половозрелых крыс самцов в тесте чужак-резидент в соответствии с описанием этологического атласа [13]. Смысл методики состоит в том, что к крупному самцу, постоянно находящемуся в клетке (резиденту) подсаживают более мелкое животное (чужака). Регистрируют число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс [3, 33].

Изучение внутривидового взаимодействия производили в тесте «чужак-резидент» следующим образом. Подопытное животное — «резидент» в течение часа находилось в клетке размерами 20 × 36 × 20 см, после чего к нему подсаживали на 5 мин второе животное — «чужака». «Чужаками» являлись крысы-самцы (30 животных) массой 170–180 г, т. е. заведомо меньших размеров, чем «резиденты», что создавало условия для зоосоциального доминирования последних. В процессе 5-минутного совместного пребывания «резидента» и «чужака», помещаемого в клетку только на время опыта, регистрировали этограмму поведения «резидента» — общее число, последовательность и длительность всех элементарных актов и поз, образующих внутривидовую общительность, агрессию, защиту и индивидуальное поведение. Общительность включала в себя следующие дискретные акты: приближение, следование за партнером, обнюхивание партнера, груминг загривка или тела, наползание или подползание под партнера.

Агрессия проявлялась в виде вертикальных или боковых стоек (угроза) или атаки. Социальная пассивность выражалась различными актами индивидуального поведения: локомоцией, обнюхиванием, аутогрумингом, движениями на месте, вертикальными стойками, неподвижностью.

#### **Исследование антидепрессантной активности в тесте Порсолта**

Плавательный тест «отчаяния» Порсолта [34] предусматривает оценку двигательной активности крыс, помещенных в стеклянный цилиндр диаметром 20 см и высотой 40 см, на 1/3 заполненный водой с температурой  $27 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Животное помещают в цилиндр на 6 мин, регистрируют время активного и пассивного плавания и время иммобилизации. Увеличение активного плавания и уменьшение времени иммобилизации рассматривают как антидепрессантный эффект [1, 28, 29].

#### **Моделирование экспериментального подострого гепатоза**

Экспериментальный подострый гепатоз (токсическое поражение печени) моделировали внутрибрюшинным введением крысам 50%-го раствора  $\text{CCl}_4$ . Для приготовления матричного раствора брали 50 мл 100%-го раствора  $\text{CCl}_4$  добавляли к нему 50 мл стерильного оливкового масла, перемешивали и в дальнейшем вводили внутрибрюшинно по 0,4 мл/крысу 50%-го раствора  $\text{CCl}_4$  (это соответствовало 1000 мг/кг  $\text{CCl}_4$ ) на 1-й и 4-й дни опыта. В связи с нарастающей гибелью экспериментальных животных (более 50%) дальнейшее введение  $\text{CCl}_4$  не производили. В целом, каждая крыса получила 2000 мг/кг  $\text{CCl}_4$  за опыт.

#### **Биохимическое исследование крови**

Для биохимического анализа кровь всех животных забирали в сухие стерильные пробирки на 16-й день опыта. Материал центрифугировали при 3000 об./мин. Сыворотку отбирали для дальнейшего биохимического анализа на общий белок, глюкозу, холестерол, креатинин, мочевины,  $\alpha$ -амилазу, лактатдегидрогеназу, триглицериды, общий билирубин, аспартат-аминотрансферазу (АСТ), аланин-аминотрансферазу (АЛТ), связанный билирубин, щелочную фосфатазу, мочевую кислоту, креатин-фосфокиназу (КФК), фосфор, липопротеиды низкой плотности и  $\gamma$ -глутамилтрансферазу. Материал исследовали на биохимическом анализаторе Sapphire 400 с использованием реактивов системы Randox (RANDOX Laboratories Ltd., United Kingdom).

### Гистологическое исследование печени

После окончания поведенческих исследований ткань печени крыс фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина в течение 24 ч, после чего материал проходил стандартную обработку в спиртах нарастающей концентрации (70–95%), ксилоле и парафине для изготовления гистологических препаратов с толщиной серийных парафиновых срезов 3–5 мкм. Для микроскопического исследования срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

Морфологическое исследование гистологических препаратов проводили при помощи светооптического микроскопа Leica DM LS в пяти полях зрения при увеличении 200.

Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320.

Масштаб патологических изменений в дольке, учитывая ее строение в виде шестигранника, оценивался как: поражение 1/3, 1/2, 2/3 и 3/4 дольки.

Патогистологическая оценка изменений в печени была проведена по трехбалльной системе:

1 балл — слабо выраженные изменения в виде белковой гиалиново-капельной и мелкокапельной жировой дистрофии в цитоплазме гепатоцитов, расположенных в периферических отделах долек (перипортально) с локализацией ее в отдельных дольках в незначительном количестве гепатоцитов.

2 балла — умеренно выраженные изменения. Наблюдалась дисконфлексация (нарушение) балочного строения в периферических отделах долек в отдельных полях зрения с поражением 1/3–1/2 протяженности балок в дольке, появлялась мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов перипортально. В центральных отделах долек гепатоциты не имели дистрофических изменений, слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов.

3 балла — выраженные изменения, которые характеризовались поражением 2/3–3/4 гепатоцитов долек и локализовались перипортально. Развивались гиалиново-капельная белковая дистрофия и мелкокапельное ожирение гепатоцитов, дисконфлексация балочного строения, слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, центральные отделы долек были сохранены.

### Биохимическое исследование мозга

После декапитации структуры мозга извлекали на лед и замораживали в жидком азоте. Пробы гомогенизировали в 10 объемах 0,1 М HClO<sub>4</sub> и центрифугировали при 15 000 г в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов опре-

деляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Надосадочную жидкость в количестве 20 мкл наносили на аналитическую колонку Zorbax C18. Нор-адреналин (НА), дофамин (ДА), серотонин (СЕР), а также 3,4-диоксифенилуксусную (ДОФУК), гомованилиновую (ГВК), 5-гидроксииндолуксусную кислоты (5-ГИУК) разделяли с использованием в качестве подвижной фазы 0,1 молярного цитратно-фосфатного буфера, содержащего 0,3 ммоль октансульфоната натрия, 0,1 ммоль ЭДТА и 10% ацетонитрила (рН 3,2). Определение моноаминов и их метаболитов осуществляли на стеклоглеродном электроде при потенциале +0,7 против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин.

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

### Фармакологические вещества, используемые для анализа двигательных и эмоциональных форм поведения

Для фармакологического анализа были использованы следующие фармакологические агенты: ропрен масляный раствор, приготовленный на основе 25%-го масляного раствора, в дозах 0,5 мл (что соответствовало 2,15 мг/кг), 0,75 мл (4,3 мг/кг) и 1,2 мл (11,6 мг/кг), а также синтетический гепатопротектор гептрал (S-аденозил-L-метионин) в дозе 300 мг/кг. Выбор доз основывался на предпочтительном использовании указанных доз в поведенческих экспериментах [1, 24]. Все вещества вводили внутрибрюшинно в виде курса в течение 14 дней.

Тестирование поведения начинали на 14-й день через 0,5–1 ч после последнего введения исследуемых веществ. Поведенческие тесты проводили в течение 2 последовательных дней.

Забой животных осуществляли на 16-й день опыта. После декапитации крыс производили взятие крови, печени и мозга (стриатум, прилежащее ядро и префронтальная кора).

Приготовление матричного раствора ропрена состояло в следующем. Брели 4 мл 25%-го масляного раствора ропрена, добавляли 496 мл стерильного оливкового масла, перемешивали и в дальнейшем вводили по 0,5–0,75–1,2 мл (группы 3–4–5) внутрибрюшинно ежедневно в течение 14 дней. Ропрен вводили за 1 ч до CCl<sub>4</sub>, если его инъекция совпадала с введением токсиканта.

Раствор гептрала (S-аденозил-L-метионина) готовили следующим образом. Брели стандартный

раствор гептрала (5 мл растворителя добавляли в пузырек с лиофилизатом) и вводили по 0,75 мл/крысу внутрибрюшинно в течение 14 дней ежедневно (группа 6). Либо 20 таблеток гептрала растворяли в 100 мл 0,9%-го физиологического раствора, вводили по 0,75 мл/крысу внутрибрюшинно в течение 14 дней ежедневно (группа 7).

#### Статистическая обработка полученных материалов

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10–12 крыс. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U Вилкоксона–Манна–Уитни и таблиц В. С. Генеса [27, 29]. Данные обрабатывали на персональном компьютере с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим Newman-Keuls post-hoc анализом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование предусматривало изучение влияния ропрена в 3 дозах (2,15 мг/кг, 4,3 мг/кг и 11,6 мг/кг) при его курсовом введении (14 дней, 1 инъекция в сутки) на разные виды поведения крыс с подострым гепатозом: поведение в открытом поле, в приподнятом крестообразном лабиринте, в тесте «чужак-резидент», в тесте Порсолта, в тесте стимуляции латерального гипоталамуса.

#### Характеристика экспериментальной модели

Двукратное внутрибрюшинное введение 0,4 мл/крысу 50%-го раствора  $CCl_4$  (это соответствовало 1000 мг/кг  $CCl_4$ ) на 1-й и 4-й дни опыта приводило к развитию явного токсического действия гепатотропного яда. Летальность крыс, не защищенных гепатопротекторами, после первого введения  $CCl_4$  составила около 40%, после второго введения — увеличилась до 50%. В связи с нарастающей гибелью экспериментальных животных дальнейшее введение  $CCl_4$  не производили. В целом, каждая крыса получила 2000 мг/кг  $CCl_4$  за опыт.

В крови крыс, забитых на 16-й день опыта, регистрировали признаки поражения внутренних органов: печени, миокарда, поджелудочной железы, почек. В частности, у крыс, получавших  $CCl_4$ , в 2 раза возрастала активность аспартатамино-трансферазы (с  $123,1 \pm 14,4$  до  $248,6 \pm 10,4$  МЕ/л), в 4 раза — лактатдегидрогеназы (с  $22,8 \pm 9,3$  до  $88,7 \pm 49,7$  МЕ/л), умеренно повышалась активность  $\alpha$ -амилазы (с  $1708,8 \pm 40,9$  до  $1930,8 \pm 35,4$  МЕ/л), снижалась активность  $\gamma$ -глутамилтрансферазы

(с  $2,33 \pm 0,83$  до  $0,98 \pm 0,97$  МЕ/л), общего и непрямого билирубина, мочевой кислоты, липопротеидов низкой плотности.

При гистологическом исследовании печени у крыс был выявлен экспериментальный гепатоз (дистрофия печени), который характеризовался развитием следующих гистологических проявлений:

- гиалиново-капельной белковой дистрофией;
- мелкокапельной жировой дистрофией;
- слабо выраженной лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов.

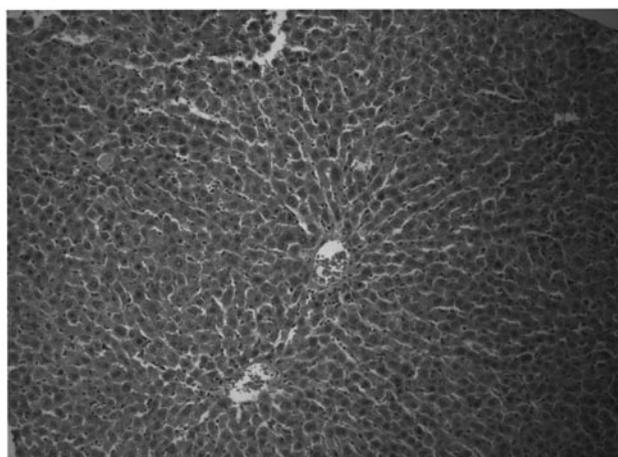
Гистологическая картина в группах лабораторных животных распределилась следующим образом. В группе 1 (крысы, получавшие физиологический раствор) печень имела нормальное гистологическое строение (рис. 1). В печеночных дольках радиальное расположение балок из гепатоцитов в виде радиально отходящих от центральной вены к портальным трактам тяжелей, гепатоциты с розовой цитоплазмой и синими ядрами, местами цитоплазма имела различную оптическую плотность, связанную со степенью накопления гликогена. Дистрофические и некротические изменения отсутствовали, наблюдалась незначительная лимфоидная инфильтрация портальных трактов, в которых имелись триады — артерия, вена и желчный проток, окруженные незначительным количеством соединительнотканной стромы. Синусоиды в дольках не расширены, наблюдалось полнокровие центральных вен.

В группе 2 (крысы, получавшие  $CCl_4$  + физиологический раствор) на фоне нарушения балочного строения на большем протяжении в печени имела паренхиматозная дистрофия в виде белковой гиалиново-капельной, которая поражала гепатоциты всех печеночных долек на 1/3–2/3 их протяженности балок, местами захватывала дольки очагово в виде мелкокапельной жировой дистрофии, локализовалась перипортально (рис. 2). В трактах наблюдалась слабо выраженная мононуклеарная инфильтрация, некроз гепатоцитов отсутствовал. В соответствие с балльной оценкой степени патогистологических изменений можно было констатировать 2–3 балльное поражение печени крыс данной группы — гистологические изменения соответствовали картине умеренной и выраженной токсической паренхиматозной дистрофии печени (гепатозу).

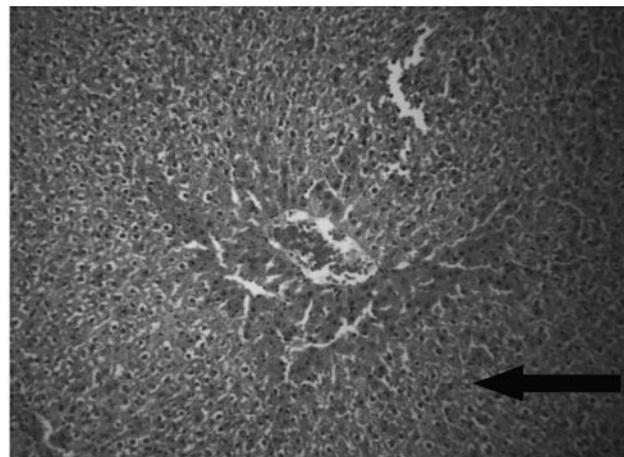
Таким образом, двукратное введение  $CCl_4$  в дозе 2000 мг/кг приводило к развитию подострого гепатоза (дистрофии печени), регистрирующегося при исследовании даже через 15 дней после первого введения гепатотропного яда. На данной модели можно адекватно оценивать действие гепатопротекторных средств.

■ **Таблица 1.** Влияние ропрена и гептрала на выживаемость крыс, подвергнутых воздействию  $CCl_4$

Группа крыс	Число крыс в группе	Число погибших крыс (%)
1. Контроль (физ. раствор)	10	0 (0%)
2. $CCl_4$ + физ. раствор	14	7 (50%)
3. $CCl_4$ + ропрен 2,15 мг/кг	12	5 (42%)
4. $CCl_4$ + ропрен 4,3 мг/кг	14	6 (43%)
5. $CCl_4$ + ропрен 11,6 мг/кг	14	7 (50%)
6. $CCl_4$ + гептрал 300 мг/кг (на основе лиофилизата)	14	6 (43%)
7. $CCl_4$ + гептрал 300 мг/кг (на основе таблеток)	10	10 (100%)



■ **Рисунок 1.** Печень крысы, получавшей физиологический раствор. Нормальное гистологическое строение ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$



■ **Рисунок 2.** Печень крысы, получавшей  $CCl_4$  + физиологический раствор. Дискомплексация балочного строения, умеренно выраженные и выраженные проявления дистрофии гепатоцитов ( $\uparrow$ ). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$

**Влияние ропрена и гептрала на выживаемость крыс, подвергнутых воздействию  $CCl_4$**

Двукратное внутрибрюшинное введение  $CCl_4$  в суммарной дозе 2000 мг/кг вызывало в группе, получавшей физиологический раствор, гибель 50% крыс (табл. 1).

Ропрен в дозах 2,15–4,3–11,6 мг/кг достоверно не снижал гибель крыс, подвергнутых воздействию  $CCl_4$ . Процент погибших животных в этих группах составлял 42–50%. Гибель крыс приходилась на второй день после инъекции  $CCl_4$ , то есть на 2-й и 5-й день опыта.

Гептрал 300 мг/кг, приготовленный на основе лиофилизата для инъекций, также не снижал процента гибели животных. Гептрал 300 мг/кг, приготовленный на основе таблеток и вводимый внутрибрюшинно, приводил к гибели всех крыс (100%). Последняя крыса в этой группе погибла на 7-й день опыта. Поэтому в дальнейшем эта группа в анализ результатов не вошла.

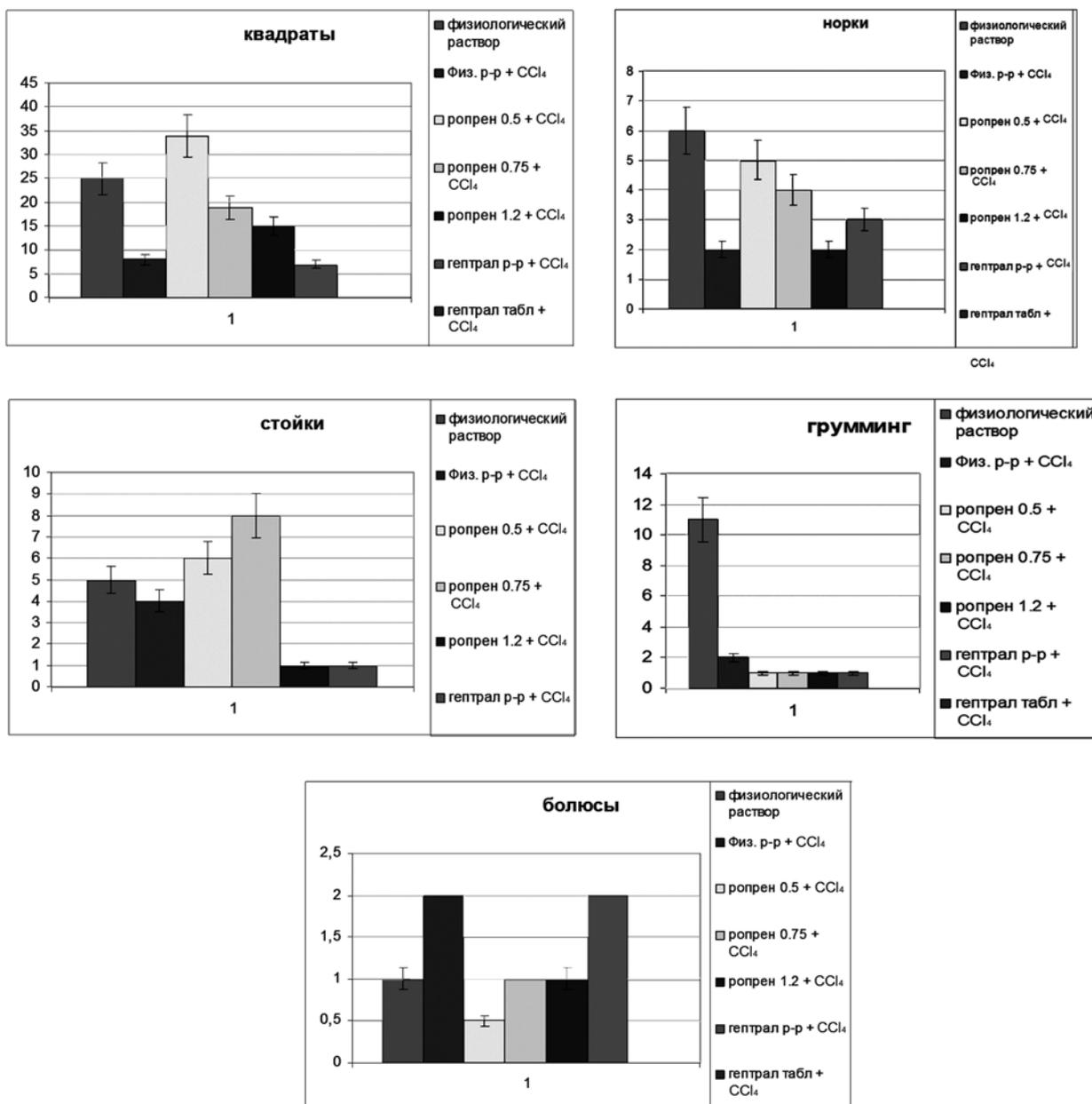
**Влияние ропрена и гептрала на поведение крыс, подвергнутых воздействию  $CCl_4$**

Двукратное введение  $CCl_4$  (2000 мг/кг) с оценкой поведения через 15 дней после первого введения

токсиканта приводило к существенному нарушению поведения крыс в «открытом поле» (рис. 3). Так, в группе крыс, получавшей  $CCl_4$ , регистрировали снижение горизонтальной (в 3 раза) и исследовательской (в 2,5 раза) активности, практически подавление груминговых реакций (снижение более чем в 5 раз) и повышение эмоциональности (увеличение болюсов дефекации в 2 раза). Вертикальная активность при этом существенно не менялась. Ропрен при курсовом введении (14 дней) в целом нормализовал поведение крыс, при этом максимальные его эффекты отмечены при введении препарата в дозах 2,15 и 4,3 мг/кг (0,5 и 0,75 мл), но не 11,6 мг/кг (1,2 мл).

Именно в этих дозах ропрен восстанавливал горизонтальную двигательную (пересечение квадратов) и исследовательскую (норковый рефлекс) активность, нормализовал эмоциональность животных. На груминговые реакции ропрен не влиял. Гептрал 300 мг/кг практически не менял ни одного из исследованных показателей

Таким образом, ропрен, в отличие от гептрала, оказывает восстанавливающее (нормализующее) действие на поведение в открытом поле крыс, под-



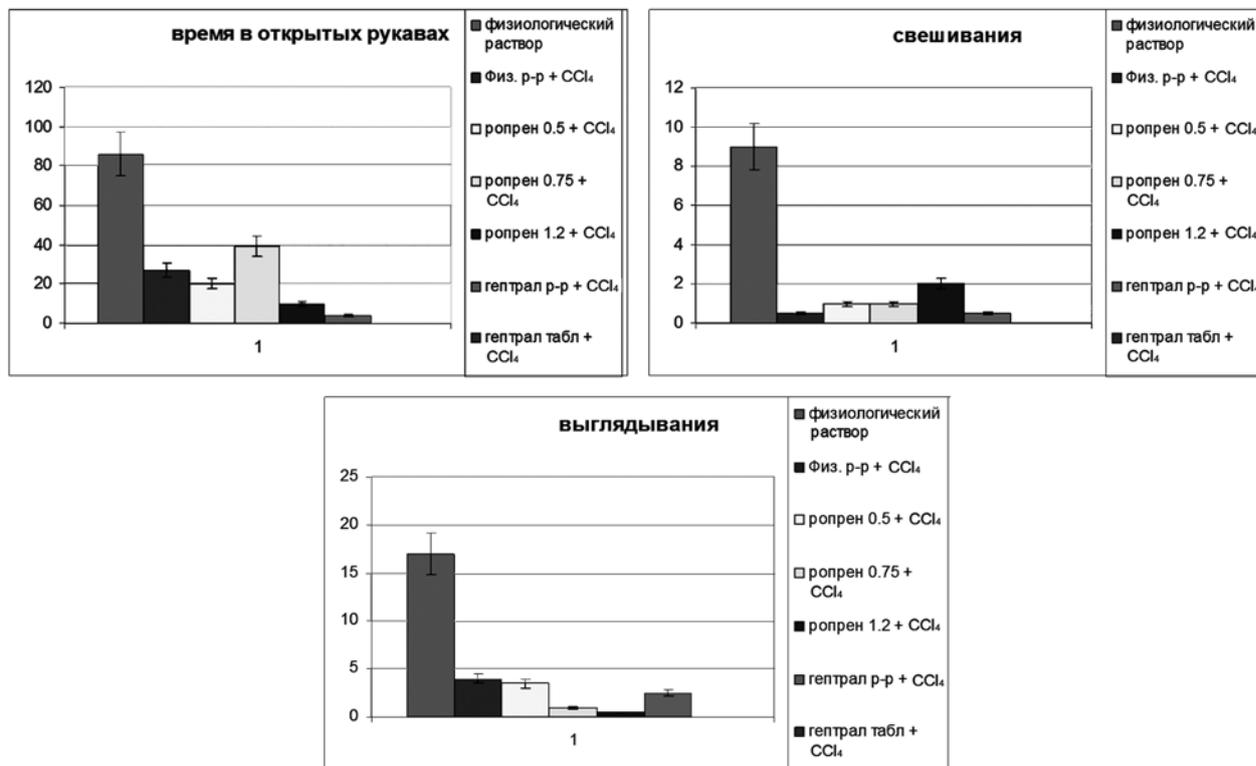
■ **Рисунок 3.** Влияние ропрена и гептрала на поведение в «открытом поле» крыс, подвергнутых воздействию CCl<sub>4</sub>

вергнутых воздействию CCl<sub>4</sub>. При этом максимальный эффект оказывали малые (2,15 мг/кг) и средние (4,3 мг/кг) дозы ропрена.

Вторым поведенческим тестом был приподнятый крестообразный лабиринт. Этот тест позволяет оценить анксиолитические (противотревожные) или анксиогенные (тревожные) свойства фармакологических препаратов, оцениваемые по времени пребывания в затемненных и освещенных рукавах лабиринта. Увеличение времени пребывания в освещенных рукавах лабиринта и повышение числа выглядываний и свешиваний с открытых площадок

лабиринта квалифицируется как анксиолитический (противотревожный) эффект, а уменьшение этих показателей — как анксиогенный (тревожный) эффект.

Двукратное введение CCl<sub>4</sub> (2000 мг/кг) с оценкой поведения через 15 дней после первого введения токсиканта существенно нарушало поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (рис. 4). У крыс, получавших CCl<sub>4</sub>, время пребывания в освещенных (открытых) рукавах лабиринта снижалось в 2,5 раза, число выглядываний из закрытых рукавов — в 4 раза, а число свешиваний



■ **Рисунок 4.** Влияние ропрена и гептрала на поведение в приподнятом крестообразном лабиринте крыс, подвергнутых воздействию CCl<sub>4</sub>

с открытых рукавов платформы — в 10 раз. Это указывает на мощное анксиогенное действие токсиканта. В данном тесте ни ропрен (2,15, 4,3 и 11, 6 мг/кг), ни гептрал в исследуемых дозах не проявляли значимого анксиолитического (противотревожного) действия.

Таким образом, ропрен и гептрал при курсовом применении в течение 14 дней не оказывают противотревожного действия в тесте приподнятого крестообразного лабиринта.

Следующим поведенческим тестом было изучение агрессии в тесте «чужак-резидент» у крыс. Агрессивное поведение контролируется преимущественно холинергической и дофаминергической системами мозга. Двукратное введение CCl<sub>4</sub> (2000 мг/кг) с оценкой поведения через 15 дней после первого введения токсиканта вдвое снижало общительность крыс с умеренным растормаживанием системы «агрессия-защита» в тесте «чужак-резидент». Индивидуальное поведение животных при этом не менялось (рис. 5). Ропрен (2,15; 4,3 и 11,6 мг/кг) при курсовом введении в течение 14 дней нормализовал показатели коммуникативности и индивидуального поведения, а также снижал повышенную агрессивность с компенсацией системы защиты. Гептрал также восстанавливал

общительность, умеренно снижал агрессивность и полностью подавлял систему защиты.

Таким образом, ропрен и гептрал в тесте «чужак-резидент» проявляют умеренное антиагрессивное действие, при этом ропрен по эффективности превышает гептрал.

Последним поведенческим тестом был плавательный тест Порсолта. Тест Порсолта используется для оценки уровня депрессии у крыс. Он считается достаточно информативным и специфичным для оценки антидепрессантного действия.

Двукратное введение CCl<sub>4</sub> (2000 мг/кг) с оценкой поведения через 15 дней после первого введения токсиканта в 4 раза подавляло активное поведение, умеренно снижало пассивное поведение и вдвое повышало иммобилизацию крыс (рис. 6). Последний показатель (обездвиженность, или иммобилизация) является основным показателем теста и в данном случае указывает на появление у отравленных крыс депрессантного поведения. Ропрен во всех исследованных дозах (2,15; 4,3 и 11,6 мг/кг) практически не менял активного и пассивного плавания крыс, но восстанавливал иммобилизационное поведение вплоть до контрольного уровня (проявлял антидепрессантную активность). Гептрал 300 мг/кг усиливал антиобездвиживающее (депрессивное)

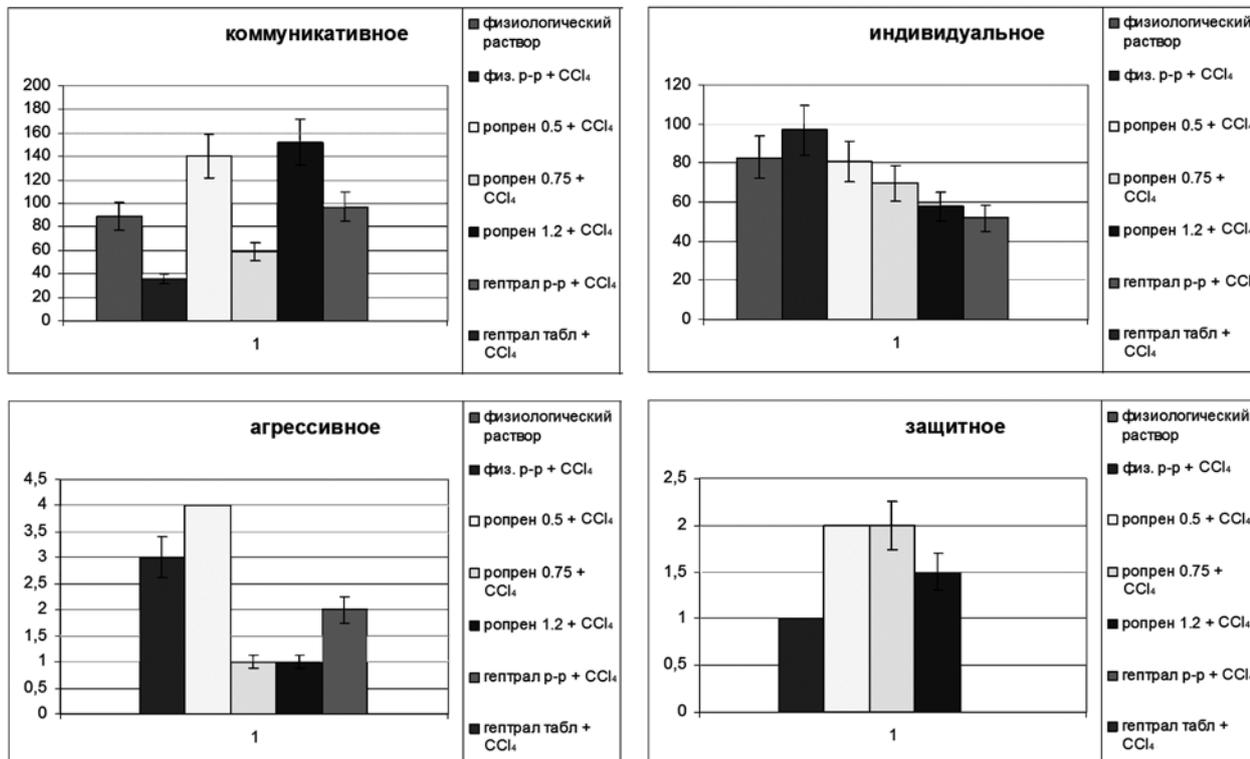


Рисунок 5. Влияние ропрена и гептрала на поведение в тесте «чужак-резидент» крыс, подвергнутых воздействию CCl<sub>4</sub>

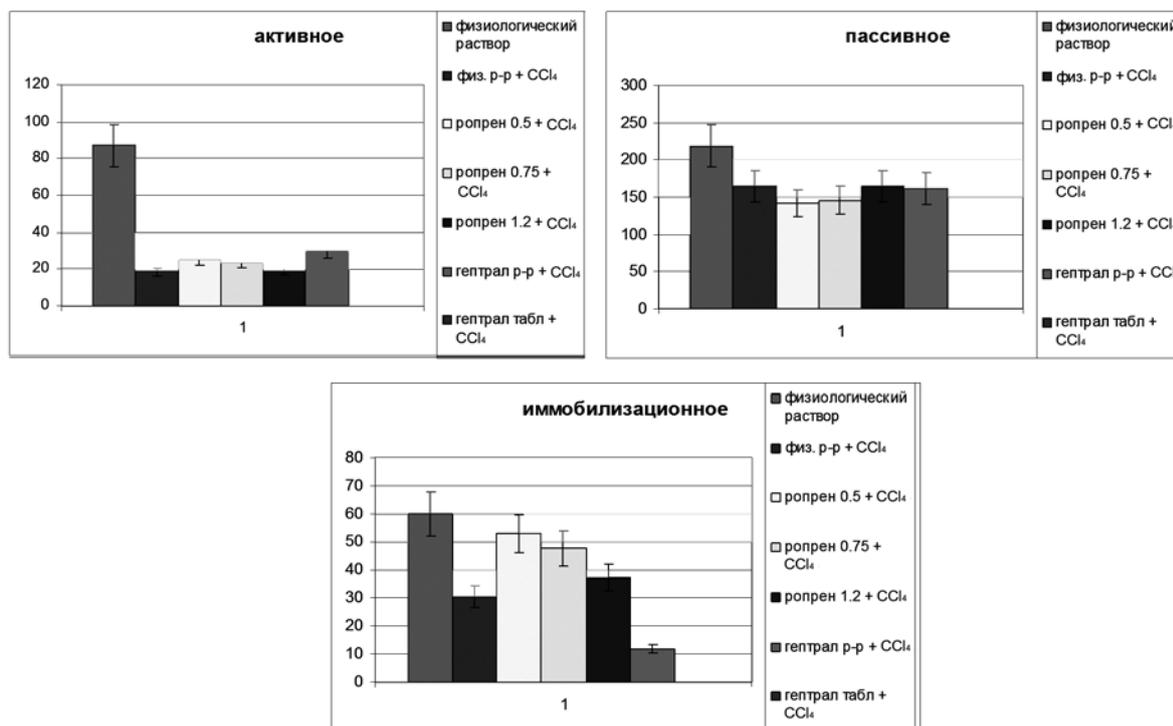


Рисунок 6. Влияние ропрена и гептрала на поведение в тесте Порсолта крыс, подвергнутых воздействию CCl<sub>4</sub>

действие  $CCl_4$ , не влияя на другие показатели теста Порсолта.

Таким образом, ропрен в дозах 2,15–4,3–11,6 мг/кг проявляет определенный антагонизм по отношению к  $CCl_4$  в плавательном тесте Порсолта (антидепрессантное действие). Гептрал подобным действием не обладает, усиливая депрессию в тесте Порсолта.

**Влияние ропрена и гептрала на биохимические показатели крови крыс, подвергнутых воздействию  $CCl_4$**

Результаты биохимических тестов показали, что по таким показателям как холестерин, креатинин и мочевины исследованные группы крыс не отличались (табл. 2), что указывает на отсутствие влия-

■ Таблица 2. Влияние ропрена и гептрала на течение хронического гепатоза, вызванного  $CCl_4$ , у крыс

Биохимический показатель	Контроль (Физ. раствор)	$CCl_4$ + физ. раствор	$CCl_4$ + ропрен 2,15 мг/кг	$CCl_4$ + ропрен 4,3 мг/кг
Общий белок, г/л	72,45±2,0	70,42±1,47	65,18±2,08*	70,14±0,65
Глюкоза, ммоль/л	4,85±0,33	6,34±0,46*	4,18±0,44	5,40±0,21
Холестерол, ммоль/л	1,87±0,11	1,66±0,09	1,58±0,04	1,87±0,13
Креатинин, мкмоль/л	45,21±0,95	44,34±1,10	43,82±2,47	44,08±1,08
Мочевина, ммоль/л	8,13±0,27	8,14±0,38	8,52±0,43	8,84±0,35
α-амилаза, МЕ/л	1708,83±40,89	1930,8±35,4*	2001,6±54,6*	1719,6±144,3
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	22,76±9,32	88,74±49,68*	133,68±50,73**	1659,86±156,75**
Триглицериды, ммоль/л	0,27±0,008	0,34±0,03	0,39±0,02*	0,43±0,02*
Общий билирубин, мкмоль/л	20,0±3,5	11,24±1,35*	7,66±1,49**	12,88±1,95*
АСТ, МЕ/л	123,1±14,4	248,62±10,94*	213,54±17,81*	198,52±19,97*
АЛТ, МЕ/л	95,9±3,4	99,92±8,23	95,22±6,45	119,56±18,30*
Непрямой билирубин, мкмоль/л	14,2±1,5	7,17±0,61*	6,08±0,98*	9,06±1,13*
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	531,45±40,15	437,8±63,5	656,12±87,95*	604,48±49,97
Мочевая кислота, мкмоль/л	320,0±49,75	165,4±17,2*	159,6±19,55*	214,2±15,3*
Креатинкиназа, МЕ/л	4541,0±527,9	5183,4±402,80	5358,8±354,4	5315,8±520,0
Фосфор, ммоль/л	3,11±0,13	2,62±0,12*	2,12±0,07*	2,43±0,10*
ЛПНП, ммоль/л	0,19±0,04	0,12±0,01*	0,17±0,01	0,18±0,02
γ-глутамилтрансфераза, МЕ/л	2,33±0,83	0,98±0,97*	2,40±0,84	1,56±0,90*
Биохимический показатель	Контроль (Физ.раствор)	$CCl_4$ + физ.раствор	$CCl_4$ + ропрен 11,6 мг/кг	$CCl_4$ + гептрал 300 мг/кг (лиофилизат)
Общий белок, г/л	72,45±2,0	70,42±1,47	67,4±0,91	74,16±1,22
Глюкоза, ммоль/л	4,85±0,33	6,34±0,46*	4,64±0,72	5,58±0,48
Холестерол, ммоль/л	1,87±0,11	1,66±0,09	1,81±0,06	1,91±0,17
Креатинин, мкмоль/л	45,21±0,95	44,34±1,10	44,98±3,17	58,52±13,11
Мочевина, ммоль/л	8,13±0,27	8,14±0,38	7,65±0,61	11,06±2,79
α-амилаза, МЕ/л	1708,83±40,89	1930,8±35,4*	1989,0±7,97*	1424,2±234,16
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	22,76±9,32	88,74±49,68*	1315,52±253,22**	1838,90±140,54**
Триглицериды, ммоль/л	0,27±0,008	0,34±0,03	0,37±0,01*	0,37±0,03*
Общий билирубин, мкмоль/л	20,0±3,5	11,24±1,35*	6,80±0,58**	14,84±2,21*
АСТ, МЕ/л	123,1±14,4	248,62±10,94*	136,80±47,79	212,12±11,68*
АЛТ, МЕ/л	95,9±3,4	99,92±8,23	99,38±5,89	102,70±4,79
Непрямой билирубин, мкмоль/л	14,2±1,5	7,17±0,61*	6,06±0,50*	47,76±25,16**
Щелочная фосфатаза, МЕ/л	531,45±40,15	437,8±63,5	528,82±40,58	505,8±103,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	320,0±49,75	165,4±17,2*	169,8±12,16*	271,40±38,41
Креатинкиназа, МЕ/л	4541,0±527,9	5183,4±402,80	5036,80±445,16	4589,20±721,59
Фосфор, ммоль/л	3,11±0,13	2,62±0,12*	2,15±0,48*	2,58±0,12*
ЛПНП, ммоль/л	0,19±0,04	0,12±0,01*	0,18±0,01	0,13±0,01*
γ-глутамилтрансфераза, МЕ/л	2,33±0,83	0,98±0,97*	0,50±0,30**	1,52±1,11

Примечание. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по отношению к группе контроля.

ния  $\text{CCl}_4$  и исследованных соединений (ропрена и гептрала) на метаболизм данных биологических субстратов. При этом выявлено определенное снижение среднего показателя по общему белку в группе животных, которые подвергались воздействию  $\text{CCl}_4$  и получали ропрен в дозе 2,15 мг/кг ( $p < 0,05$ ). По-видимому, ропрен в этой дозе на фоне действия  $\text{CCl}_4$  усиливал метаболизм белка в данной группе животных.

Достоверное повышение уровня глюкозы в группе животных, которые получали физиологический раствор и  $\text{CCl}_4$ , свидетельствует о неспецифическом влиянии четыреххлористого углерода на метаболизм полисахаридов, либо за счет нарушения функции печеночной паренхимы, либо вследствие функциональных нарушений со стороны поджелудочной железы о чем свидетельствует достоверное повышение уровня  $\alpha$ -амилазы в данной группе крыс ( $p < 0,05$ ).

Значительное повышение уровня лактатдегидрогеназы у крыс, которые получали ропрен и гепатопротектор гептрал, свидетельствует об индукции синтеза данного фермента в печеночной паренхиме указанными препаратами (возможно, не только в печени, но и других внутренних органах и мышцах). Снижение уровня билирубина в группах животных, подвергшихся воздействию  $\text{CCl}_4$ , может указывать на изменение уровня хилезности сыворотки или степени эмульгации предшественников билирубина под влиянием четыреххлористого углерода. Значительное повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) в эксперименте свидетельствует о повреждающем влиянии  $\text{CCl}_4$  на печеночную паренхиму, однако уровень аспаратаминотрансферазы в группе животных с максимально полученной дозой ропрена (11,6 мг/кг), который не отличался от контрольных величин (интактный контроль), свидетельствует о выраженных гепатопротекторных свойствах данного вещества. Пониженный уровень мочевой кислоты, которая является конечным продуктом пуринового обмена, в экспериментальных группах может свидетельствовать либо о торможении дезаминирования аминопуринов и/или окисления оксипуринов, либо об ускорении выведения мочевой кислоты в организме. Достоверное снижение уровня фосфора в сыворотке экспериментальных животных может указывать на изменение водно-электролитного обмена в результате воздействия четыреххлористого углерода.

Кроме того, отмечено нормализующее действие ропрена (2,15–4,3 мг/кг) и гептрала (300 мг/кг) на активность  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, одного из основных маркеров поражения печени. Под влияни-

ем гептрала более чем в 3 раза возрастал уровень непрямого билирубина, что может указывать на нарушение им эвакуационной функции желчевыводящей системы печени.

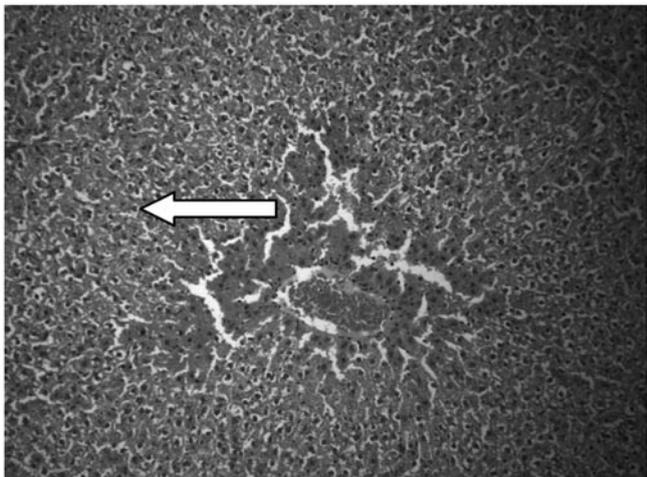
Таким образом, полученные результаты биохимического анализа указывают, что ропрен (особенно в дозе 11,6 мг/кг) и гептрал 300 мг/кг обладают выраженными гепатопротекторными свойствами.

### **Влияние ропрена и гептрала на морфологическую картину печени в модели подострого гепатоза, вызванного $\text{CCl}_4$ у крыс**

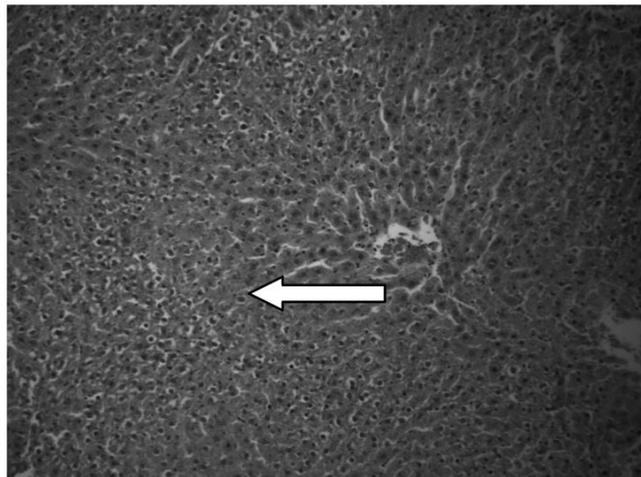
Введение ропрена зависимо от дозы (2,15–4,3–11,6 мг/кг) защищало печень от токсического действия гепатотропного яда  $\text{CCl}_4$ . Так, в группе крыс, получавших  $\text{CCl}_4$  + ропрен 2,15 мг/кг (группа 3), в печени на фоне нарушения балочного строения имелась паренхиматозная дистрофия в виде белковой гиалиново-капельной формы, которая поражала гепатоциты всех печеночных долек на 2/3 их протяженности балок, местами захватывала дольки очагово в виде мелкокапельной жировой дистрофии, локализовалась перипортально, некроз гепатоцитов не наблюдался. В трактах определялась слабо выраженная мононуклеарная инфильтрация. В соответствии с балльной оценкой степени патогистологических изменений можно было констатировать 3-балльное поражение печени крыс данной группы — гистологические изменения соответствовали картине выраженной токсической паренхиматозной дистрофии печени (рис. 7).

В группе крыс, получавших  $\text{CCl}_4$  + ропрен 4,3 мг/кг (группа 4) в печени еще не наблюдалось долек, имевших нормальное гистологическое строение. Дискомплексация балочного строения, сопровождавшаяся дистрофическими изменениями в виде белковой гиалиново-капельной и мелкокапельной жировой дистрофии, захватывала 1/2–3/4 протяженности гепатоцитов в дольках. Некроз гепатоцитов отсутствовал, лимфоидная инфильтрация портальных трактов носила слабо выраженный характер. Эти изменения соответствовали 2–3-балльному поражению печени и картине умеренной и выраженной паренхиматозной токсической дистрофии печени (рис. 8).

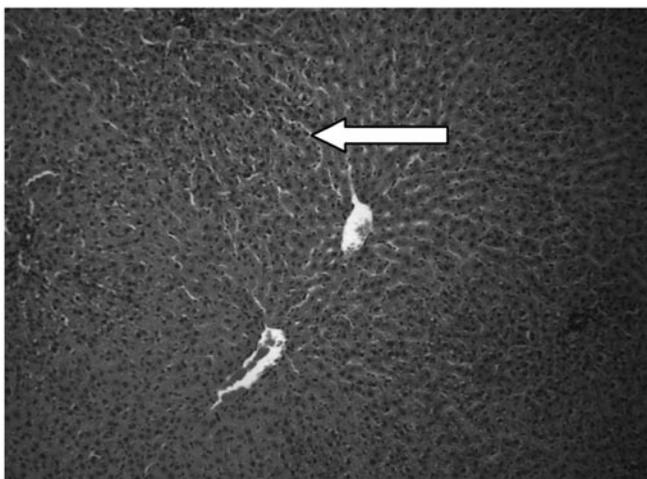
В группе крыс, получавших  $\text{CCl}_4$  + ропрен 11,6 мг/кг (группа 5), в печени также не наблюдалось долек, имевших нормальное гистологическое строение. Дискомплексация балочного строения, сопровождавшаяся белковой гиалиново-капельной и мелкокапельной жировой дистрофией, захватывала 1/3–1/2 протяженности гепатоцитов в дольках. Некроз гепатоцитов отсутствовал, лимфоидная инфильтрация портальных трактов носила слабо выра-



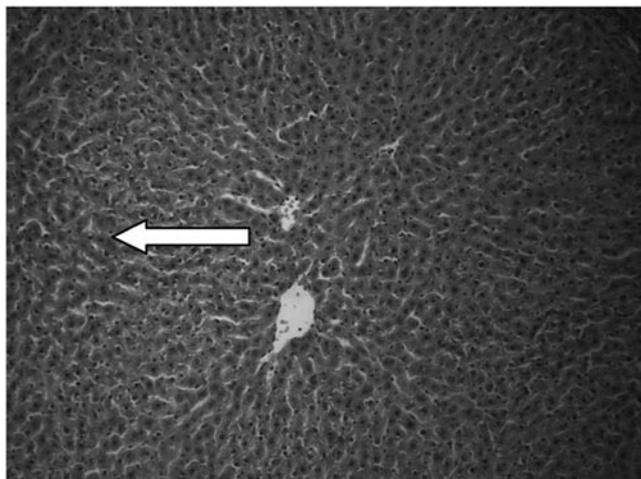
■ **Рисунок 7.** Печень крысы, получавшей  $CCl_4$  + ропрен 2,15 мг/кг. Дискомплексація балочного строєния, выраженные проявления дистрофии гепатоцитов (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .



■ **Рисунок 8.** Печень крысы, получавшей  $CCl_4$  + ропрен 4,3 мг/кг. Дискомплексація балочного строєния, умеренно выраженные и выраженные проявления дистрофии гепатоцитов (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .



■ **Рисунок 9.** Печень крысы, получавшей  $CCl_4$  + ропрен 11,6 мг/кг. Дискомплексація балочного строєния, умеренные проявления дистрофии гепатоцитов (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .



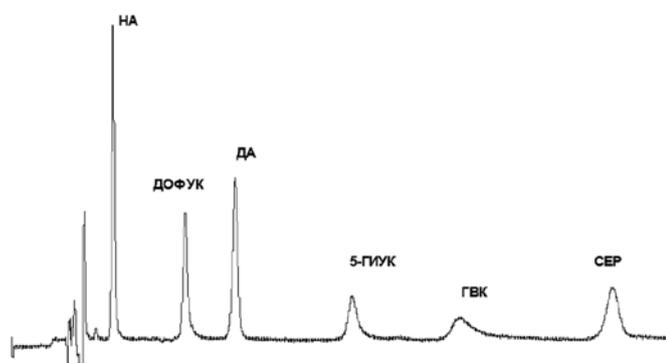
■ **Рисунок 10.** Печень крысы, получавшей  $CCl_4$  + гептрал 300 мг/кг. Дискомплексація балочного строєния, слабо выраженные проявления дистрофии гепатоцитов (↑). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 200$ .

женный характер. Эти изменения соответствовали 2-бальному поражению печени и картине умеренно выраженной паренхиматозной токсической дистрофии печени (рис. 9).

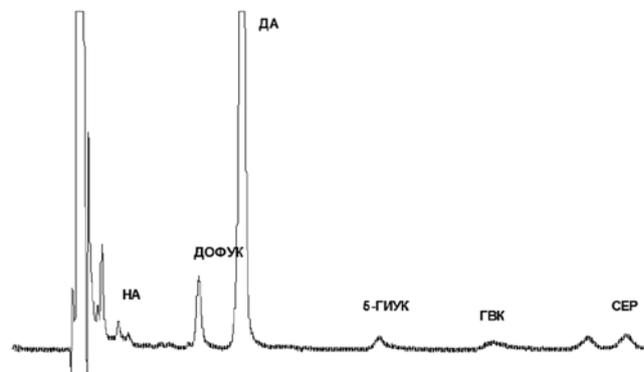
И, наконец, в группе крыс, получавших  $CCl_4$  + гептрал 300 мг/кг (группа 6), в печени регистрировали слабо выраженное поражение долек. В дольках наблюдалась дисконкомплексація балочного строєния, сопровождавшаяся белковой гиалиново-капельной дистрофией на 1/3 протяженности гепатоцитов балок, в одном случае на 2/3 протяженности. Некроз гепатоцитов отсутствовал, лимфоидная инфильтрация порталных трактов носила слабо выраженный характер. Эти изменения соответствовали слабо вы-

раженной паренхиматозной токсической дистрофии печени и преимущественно 1-бальному поражению печени (рис. 10).

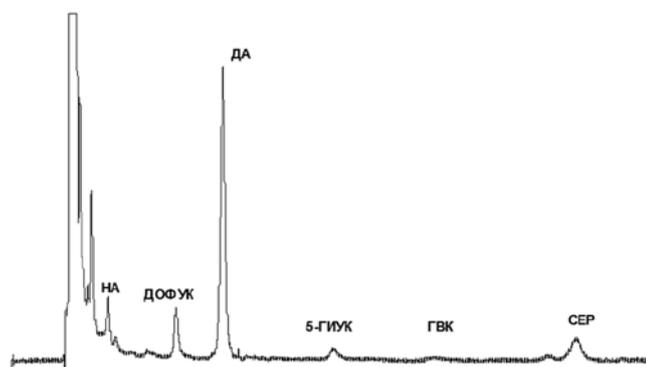
Таким образом, после двукратного введения  $CCl_4$  (2000 мг/кг) в печени крыс наблюдалась морфологическая картина умеренной и выраженной белковой и жировой паренхиматозной дистрофии печени (гепатоза). В группе крыс, подвергшихся введению гепатопротекторов (ропрена и гептрала), морфологическая картина умеренной и выраженной белковой и жировой паренхиматозной дистрофии печени уменьшалась (улучшалась). При этом наименьшие проявления паренхиматозной дистрофии выявлены в группе крыс, подвергшихся введению гептрала и



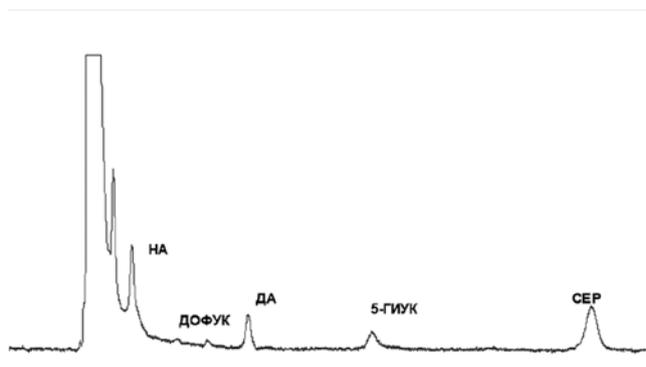
■ **Рисунок 11.** Примеры хроматограмм стандартных растворов норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (СЕР), а также 3,4-диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК), 5-гидроксииндолуксусной кислот (5-ГИУК) по 6 нг каждого



■ **Рисунок 13.** Хроматограмма гомогената из стриатума крысы. Буквенные обозначения, как на рисунке 11.



■ **Рисунок 12.** Хроматограмма гомогената из прилежащего ядра крысы. Буквенные обозначения, как на рисунке 11.



■ **Рисунок 14.** Хроматограмма гомогената из фронтальной коры мозга крысы. Буквенные обозначения, как на рисунке 11.

ропрена в дозе 11,6 мг/кг, что указывает на их гепатопротекторный эффект.

**Влияние ропрена и гептрала на обмен моноаминов в структурах мозга крыс, подвергнутых воздействию ССІ<sub>4</sub>**

Посылкой настоящего исследования явилось допущение, что при экспериментальном подостром гепатозе, вызванном ССІ<sub>4</sub>, может развиваться токсическая энцефалопатия, приводящая к изменению обмена биогенных аминов в головном мозге. С этой целью с помощью высокоэффективной хроматографии с электрохимической детекцией анализировали обмен моноаминов в 3 структурах мозга (прилежащем ядре, стриатуме и коре), имеющим самое непосредственное отношение к двигательной (стриатум), эмоциональной (прилежащее ядро) и когнитивной (кора головного мозга) активности. Примеры хроматограмм со стандартами представлены на рисунке 11.

Особенности хроматограмм гомогенатов из структур головного мозга представлены на рисунке 12 (прилежащее ядро), рисунке 13 (стриатум) и рисунке 14 (фронтальная кора).

Схема метаболизма дофамина: дофамин (ДА) → 3-метокситриптамин (3-МТ) → 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота (ДОФУК) → гомованилиновая кислота (ГВК).

Схема метаболизма серотонина: Серотонин (СЕР) → 5-гидрокси-3-индолуксусная кислота (5-ГИУК).

Анализ показал, что введение четыреххлористого углерода и исследуемых препаратов (ропрена и гептрала) существенно не влияло на уровень медиаторов норадреналина, серотонина, а также 5-гидроксиуксусной кислоты (5-ГИУК) в прилежащем ядре, стриатуме и фронтальной коре, но меняло их обмен (метаболизм). В частности, однофакторный дисперсионный анализ показал различия в уровне гомованилиновой кислоты (ГВК) и отношения ГВК/ДА в прилежащем ядре между экс-

периментальными группами ( $p=0,0009$  и  $p=0,0457$ , соответственно).

Итак, введение  $CCl_4$  умеренно снижало уровень ГВК. Ропрен в дозах 2,15 и 4,3 мг/кг достоверно (приблизительно в 2 раза) увеличивал содержание ГВК в прилежащем ядре по сравнению с обеими контрольными группами (группой 1,  $p < 0,01$  и группой 2,  $p < 0,05$  соответственно). Более наглядно это представлено на рисунке 15.

Однофакторный дисперсионный анализ показал также различия в уровне ДОФУК и отношении ГВК/ДА в стриатуме между экспериментальными группами ( $p=0,0412$  и  $p=0,0390$ , соответственно).

Ропрен в дозах 2,15 и 4,3 мг/кг снижал содержание ДОФУК в стриатуме по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), что представлено на рисунке 16.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о разнонаправленном влиянии ропрена на уровень ГВК и ДОФУК в прилежащем ядре и стриатуме соответственно, что в свою очередь может указывать на активацию мезолимбической дофаминергической системы (ответственна за подкрепление) и снижение активности нигростриатной дофаминергической системы (ответственна за двигательную активность).

Однако, учитывая общую тенденцию к снижению отношения ДОФУК/ДА и увеличению отношения ГВК/ДА в обеих исследованных структурах, можно думать об ускоренном обмене дофамина в мозге под влиянием ропрена, поскольку ДОФУК является промежуточным метаболитом дофамина по отношению к ГВК, и/или смещению метаболизма дофамина в сторону КОМТ-зависимого пути (как показано на рис. 17). Таким действием обладают некоторые нейролептики (включая атипичные), проявляющие свойства антагонистов рецепторов дофамина.

В то же время следует отметить, что гептрал никаким образом не влиял на обмен дофамина и норадреналина в головном мозге, но несколько ускорял обмен серотонина во фронтальной коре, умеренно повышая в ней уровень 5-гидроксиуксусной кислоты (рис. 18). Прежде всего, с помощью однофакторного дисперсионного анализа были найдены различия в индексе активности серотонинергической системы 5-ГИУК/СЕР во фронтальной коре между экспериментальными группами ( $p=0,0157$ ). При этом лишь гептрал достоверно увеличивал соотношение 5-ГИУК/СЕР по сравнению с группами, получавшими четыреххлористый углерод и ропрен в дозе 2,15 мг/кг и 4,3 мг/кг ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о нормализующем влиянии гептрала на активность серотонинергической си-

стемы во фронтальной коре. Подобный эффект отмечен и в работе [15], когда при хроническом гепатозе, вызванном четыреххлористым углеродом, авторы регистрировали повышение уровня серотонина в целом мозге крыс.

Следовательно, можно заключить, что ропрен помимо гепатопротекторных свойств, обладает выраженным центральным действием, которое заключается в умеренной психоактивации, главным образом за счет изменения активности дофаминергических систем мозга.

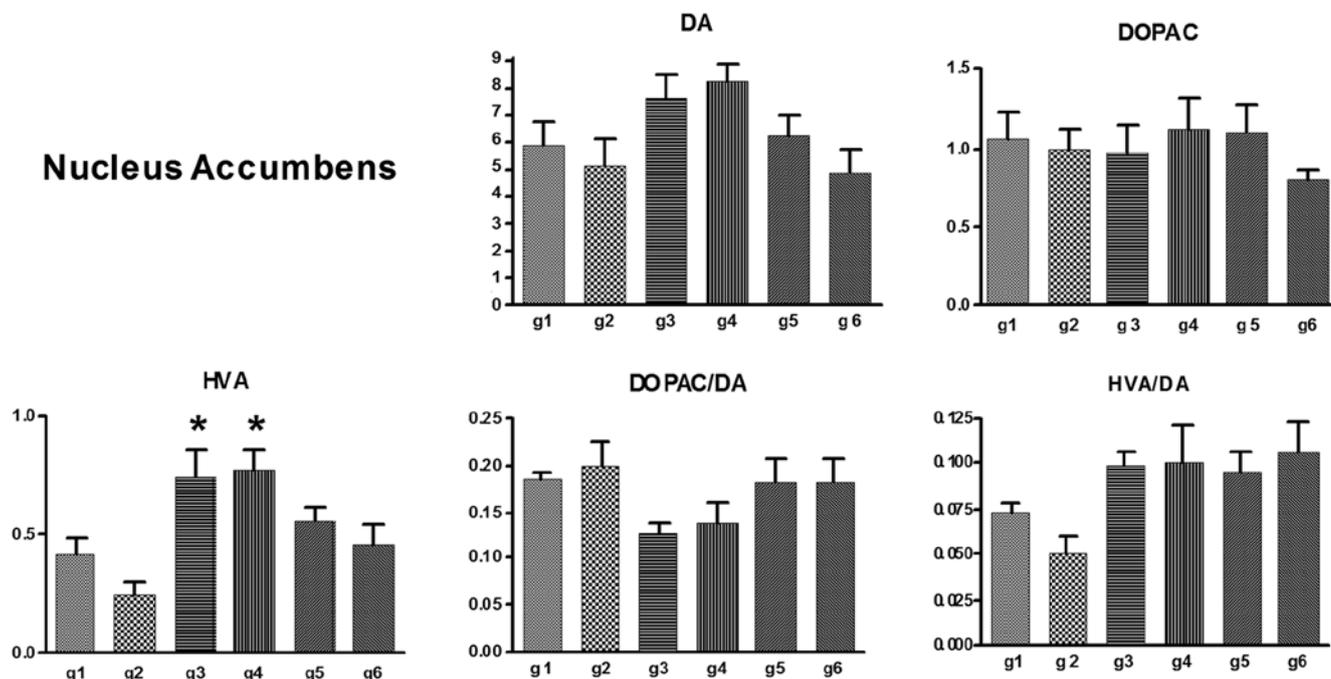
## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Современные биохимические исследования в значительной степени подверглись диверсификации в зависимости от направлений и потребностей клинической медицины. Однако по-прежнему существует стандартный перечень биохимических параметров, которые позволяют проводить эффективный мониторинг метаболических изменений организма. Несомненно, что к таким параметрам относится исследование на глюкозу, что позволяет выявить нарушения в метаболизме полисахаридов, исследования на липиды, включая оценку уровня холестерина и триглицеридов, исследование на  $\alpha$ -амилазу, как показатель функциональных нарушений со стороны поджелудочной железы. Особое место в батарее биохимических тестов занимает оценка уровня в плазме крови печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и билирубина. Соотнесение полученных значений с референтными значениями позволяет выявить изменения в паренхиме печени. Уровень лактатдегидрогеназы (МВ-фракция) в плазме крови позволяет судить о структурно-функциональных изменениях миокарда.

В связи с этим, в настоящем исследовании оценивали в плазме крови крыс такие показатели как общий белок, глюкозу, холестерин, креатинин, мочевины,  $\alpha$ -амилазу, лактатдегидрогеназу, триглицериды, общий билирубин, аспаратаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), связанный билирубин, щелочную фосфатазу, мочевую кислоту, креатинфосфокиназу (КФК), фосфор, липопротеиды низкой плотности и  $\gamma$ -глутамилтрансферазу.

Изучение указанных показателей позволило охарактеризовать использованную в настоящем исследовании модель подострого гепатоза (дистрофии печени) у крыс, воспроизводимую 2-кратным внутрибрюшинным введением четыреххлористого углерода (суммарная доза 2000 мг/кг). Введение указанной дозы  $CCl_4$  в контрольной группе (активный контроль)

**Nucleus Accumbens**



■ **Рисунок 15.** Показатели обмена дофамина в прилежащем ядре крысы.

По оси ординат — уровень медиатора или метаболита (нг/г ткани); по оси абсцисс (латинскими буквами) — номер экспериментальной группы: g1 — контроль; g2 —  $CCl_4$ ; g3 —  $CCl_4$  + ропрен 2,15 мг/кг; g4 —  $CCl_4$  + ропрен 4,3 мг/кг; g5 —  $CCl_4$  + ропрен 11,6 мг/кг; g6 —  $CCl_4$  + гентрал 300 мг/кг. DA — дофамин, DOPAC — диоксифенилуксусная кислота; HVA — гомованилиновая кислота. \* $p < 0,05$

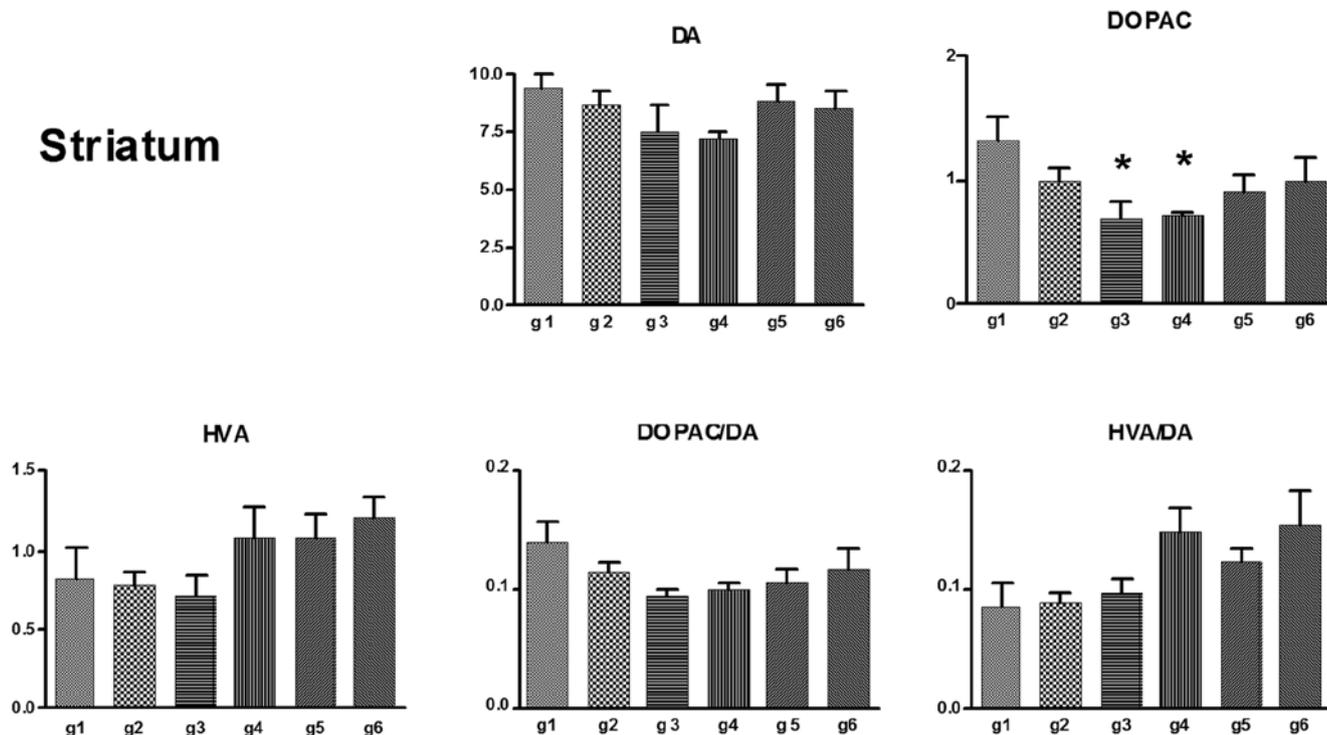
приводило к гибели 50% крыс, что указывает на достаточную токсичность данного гепатотропного яда. У выживших животных, которые в течение 2 последующих недель наблюдались, отмечено существенное изменение в поведении, которое проявлялось снижением горизонтальной двигательной и исследовательской активности, подавлением груминговых реакций, повышением эмоциональности. Кроме указанных изменений у таких животных отмечена высокая тревожность (анксиогенность) в приподнятом крестообразном лабиринте, снижение коммуникативности, растормаживание системы «агрессия–защита» в тесте «чужак–резидент», снижение уровня активного и пассивного плавания, а также повышение иммобилизации в тесте на депрессивность Порсолта.

В крови крыс, забитых на 16-й день опыта, регистрировали признаки поражения внутренних органов: печени, поджелудочной железы, почек. В частности, у крыс, получавший  $CCl_4$ , в 2 раза возрастала активность аспаратаминотрансферазы, в 4 раза — лактатдегидрогеназы, умеренно повышалась активность  $\alpha$ -амилазы, снижалась активность  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, уровни общего и непрямого билирубина, мочевой кислоты, липопротеидов низкой плотности.

При гистологическом исследовании печени у крыс был выявлен экспериментальный гепатоз (дистрофия печени), который характеризовался

развитием гиалиново-капельной белковой дистрофии, мелкокапельной жировой дистрофии и слабо выраженной лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов. В группе крыс, получавших  $CCl_4$ , на фоне нарушения балочного строения на большем протяжении в печени имелась паренхиматозная дистрофия в виде белковой гиалиново-капельной, которая поражала гепатоциты всех печеночных долек на 1/3–2/3 их протяженности балок, местами захватывала дольки очагово в виде мелкокапельной жировой дистрофии, локализовалась перипортально. В трактах наблюдалась слабо выраженная мононуклеарная инфильтрация, некроз гепатоцитов отсутствовал. В соответствии с балльной оценкой степени патогистологических изменений можно было констатировать 2–3-балльное поражение печени крыс данной группы — гистологические изменения соответствовали картине умеренной и выраженной токсической паренхиматозной дистрофии печени (гепатозу).

В головном мозге  $CCl_4$  не вызывал значимых отклонений в содержании и обмене медиаторов дофамина, норадреналина и серотонина в прилежащем ядре, стриатуме и фронтальной коре головного мозга, проявляя тенденцию к уменьшению содержания медиаторов. Аналогичные данные были получены А. А. Ротенко и соавторами [15], которые также не от-



■ Рисунок 16. Показатели обмена дофамина в стриатуме крыс. Обозначения как на рисунке 15.

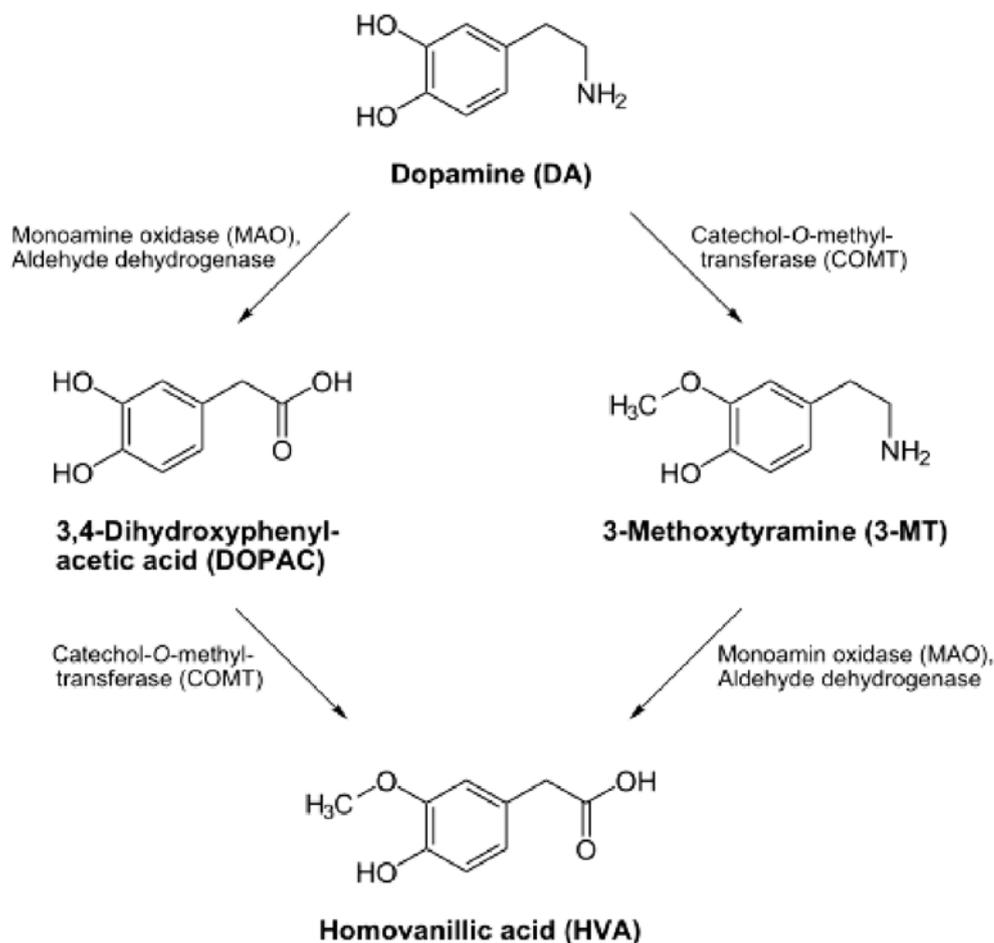
мечали изменений в содержании норадреналина, дофамина и серотонина, а также их метаболитов в головном мозге крыс при экспериментальном гепатозе, вызванном 5-кратным введением внутрь четыреххлористого углерода (1 г/кг). Не регистрировали они и изменений в обмене исследованных медиаторов.

В данное исследование включено изучение влияния ропрена в дозах 2,15–4,3–11,6 мг/кг в сравнении с гептралом в дозе 300 мг/кг после курсового введения препарата в течение 14 дней на ряд поведенческих тестов, позволяющих охарактеризовать психотропный спектр активности препарата, биохимический спектр показателей крови, морфологическое исследование печени и обмен моноаминов в головном мозге. По разным тестам выявлено, что ропрен в исследованных дозах нормализует поведение крыс, нарушенное введением  $CCl_4$ , улучшает показатели крови и печени у крыс с подострым гепатозом и оказывает психоактивирующее действие на головной мозг, в основе которого лежит изменение активности мезолимбической и нигростриатной дофаминергических систем. Интересно отметить, что в поведенческих тестах наибольшую активность ропрен проявил в малой (2,15 мг/кг) и средней (4,3 мг/кг) дозах, тогда как гепатопротекторные свойства ропрена были более выражены в самой большой из изученных доз препарата (11,6 мг/кг). Последние были сопоставимы

с действием классического гепатопротектора гептрала, который использовался в дозе 300 мг/кг (!). Не совсем понятно, но гептрал, приготовленный на основе официальных таблеток препарата и введенный внутривенно (аналог внутривенного введения у человека) не только оказался неактивным, но и усугублял токсическое действие  $CCl_4$ , что привело к 100%-й гибели всех крыс данной группы на 7-й день эксперимента.

Возвращаясь к особенностям действия ропрена в разных дозах, следует отметить, что поведенческие его эффекты более выражены в дозах 2,15 и 4,3 мг/кг, то есть малым и средних. Этому соответствует и действие ропрена на метаболизм дофамина в головном мозге. Именно в этих дозах (но не в большой — 11,6 мг/кг) ропрен активировал обмен дофамина в мезолимбической системе (в прилежащем ядре) и замедлял в нигростриатной (стриатуме), ответственной за двигательную активность. Действительно, это полностью переключается с поведенческими данными (соответствует им), в которых показано снижение внешней двигательной активности под влиянием  $CCl_4$  и ее восстановление после курсового применения ропрена.

Следует напомнить, что в предыдущих наших исследованиях было оценено влияние ропрена на дофаминзависимые формы поведения [23]. Так, в тесте «открытого поля» ропрен (4,3–8,6–13,4 мг/кг) не проявлял дозозависимого эффекта, но растормаживал (ак-



■ Рисунок 17. Схема метаболизма дофамина

тивировал) горизонтальную двигательную активность при умеренном снижении всех других поведенческих паттернов (прежде всего, исследовательской активности и эмоциональности). Именно двигательная активность контролируется преимущественно дофаминергической системой, тогда как исследовательская активность (норковый рефлекс), груминг и эмоциональные проявления в значительной степени зависят от свойств серотонинергической и холинергической систем мозга. Сходные данные были получены и в настоящем исследовании, в котором ропрен восстанавливал двигательную и исследовательскую активность, подавленную в результате применения CCl<sub>4</sub>.

В ротационном тесте, типичном для изучения дофамин-зависимого поведения грызунов, ропрен (13,4 мг/кг) в отличие от фенамина (непрямого дофаминомиметика) умеренно уменьшал число вращений в ротометре и не вызывал стереотипий. Это указывает на возможное участие нигростриатной части дофаминергической системы мозга (ее умеренное подавление в виде блокады постсинаптических рецепторов дофамина) в эффектах ропрена. Данные были подтверждены в настоящем исследовании, в котором

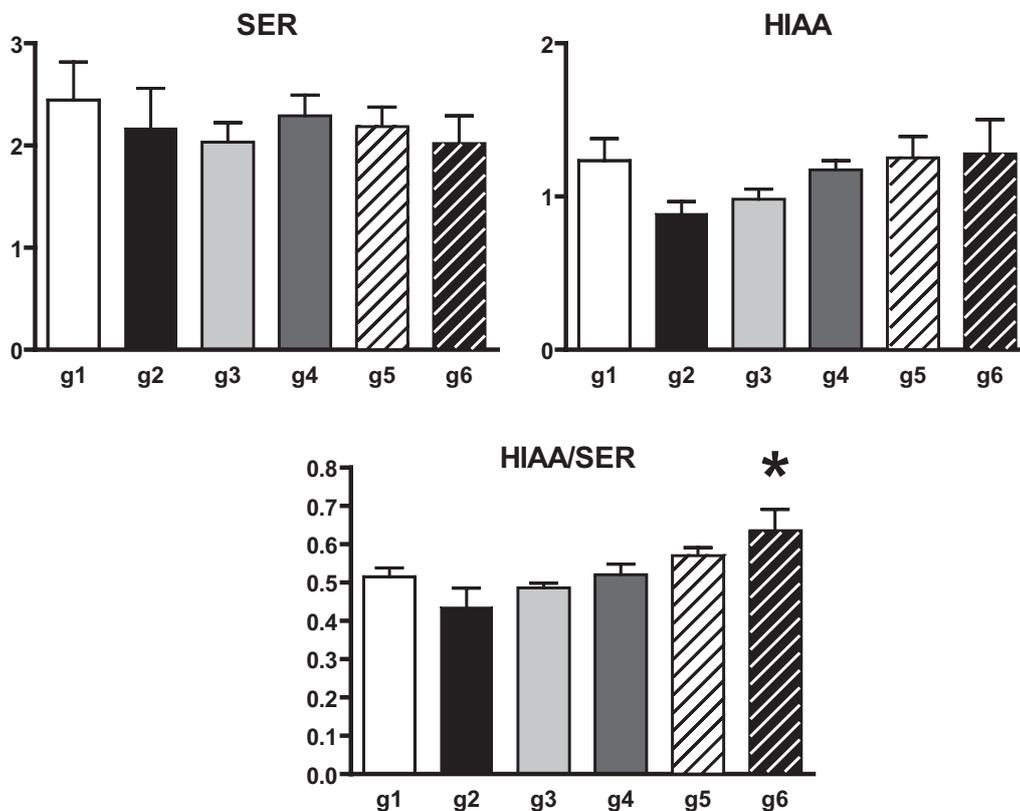
показано замедление обмена дофамина в стриатуме (главной структуре нигростриатной системы).

Кроме того, ропрен проявлял умеренную анксиогенную (тревожную) активность, которая наиболее стабильно воспроизводится при введении препарата в дозе 13,4 мг/кг. Этот вид активности характерен для ряда фармакологических средств, оказывающих судорожное действие (судорожные агенты в субсудорожных дозах, психостимуляторы типа амфетамина, сиднокарба, кофеина). В настоящем исследовании ропрен также не проявлял анксиолитической активности на фоне действия CCl<sub>4</sub>.

В тесте «чужак-резидент» ропрен также не оказывал дозозависимого эффекта, значимо подавляя индивидуальное поведение и общительность (коммуникативность) животных. В дозе 4,3 мг/кг ропрен влиял на все исследуемые показатели данного теста. Видимого антиагрессивного действия препарат не выявил. В данном исследовании ропрен восстанавливал общительность и индивидуальное поведение, сниженное CCl<sub>4</sub>, оптимизировал систему «агрессия-защита».

В тесте Порсолта ропрен оказывал депрессантный эффект на поведение интактных крыс.

SER Frontal cortex



■ **Рисунок 18.** Показатели обмена серотонина во фронтальной коре мозга крыс. По оси ординат — уровень медиатора или метаболита (нмоль/г ткани); по оси абсцисс) — номер экспериментальной группы: g1 — контроль; g2 — CCl<sub>4</sub>; g3 — CCl<sub>4</sub> + ропрен 2,15 мг/кг; g4 — CCl<sub>4</sub> + ропрен 4,3 мг/кг; g5 — CCl<sub>4</sub> + ропрен 11,6 мг/кг; g6 — CCl<sub>4</sub> + гептрал 300 мг/кг. SER — серотонин, HIAA — 5-гидроксииндолуксусная кислота. \*p < 0,05.

Степень выраженности депрессантного эффекта ропрена была квалифицирована как умеренная. В настоящем исследовании ропрен существенно не влиял на активное и пассивное поведение крыс в плавательном тесте, но восстанавливал имобилизационный эффект, сниженный введением CCl<sub>4</sub>, что указывает на наличие у него антидепрессантных свойств.

Таким образом, ропрен обладает как гепатопротекторным, так и центральным действием. Гепатопротекторный эффект ропрена (11,6 мг/кг) сопоставим с таковым гептрала (300 мг/кг), что подтверждается как биохимическими показателями крови, так и морфологическим исследованием печени. В дозах 2,15 и 4,3 мг/кг ропрен проявляет гепатопротекторный эффект, но менее выраженный. В то же время именно в этих дозах отмечены наиболее яркие эффекты ропрена на поведение и обмен моноаминов в головном мозге. Гептрал (300 мг/кг) практически не оказывает центрального действия по поведенческим тестам и лишь не-

значительно ускоряет обмен серотонина во фронтальной коре мозга.

Все вышеуказанное позволяет заключить, что ропрен относится к перспективным современным средствам с выраженным центральным психоактивирующим действием и способностью защищать печень и другие внутренние органы от действия токсикантов типа четыреххлористого углерода. Центральное действие ропрена в значительной степени определяется его влиянием на активность дофаминергических систем головного мозга.

**Литература**

1. Андреева Н. И. Методические указания по изучению антидепрессантной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В. П. Фисенко. — М. : Ремедиум, 2002. — С. 121–125.
2. Бурбелло А. Т., Шабров А. В. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический

- справочник практического врача. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ОЛМА Медиа групп, 2007. — С. 189.
3. *Вартанян Г. А., Петров Е. С.* Эмоции и поведение. — Л.: Наука, 1989.
  4. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства: Пособие для врачей. 14-е изд. — М.: Новая волна, 2000.
  5. *Михеев В. В., Шабанов П. Д.* Фармакологическая асимметрия мозга. — СПб.: Элби-СПб, 2006.
  6. *Оковитый С. В.* Экспериментально-клиническая оценка применения препарата метаболического действия бемитила при хронической патологии печени // Мед. акад. журн. — 2002. — Т. 2. — № 2. — С. 44–52.
  7. *Оковитый С. В., Иванова О. В., Шабанов П. Д.* Гепатопротекторный эффект бемитила у больных с хроническими алкогольными поражениями печени // Наркология. 2002. — № 3. — С. 19–23.
  8. *Пастушенков Л. В., Лесиовская Е. Е.* Фармакотерапия с основами фитотерапии. Часть II. СПб.: СПбХФИ, 1995.
  9. *Пастушенков Л. В., Пастушенков А. Л., Пастушенков В. Л.* Лекарственные растения: использование в народной медицине и быту. — Л.: Лениздат, 1990.
  10. *Подымова С. Д.* Болезни печени. — М.: Медицина, 1998.
  11. *Пошивалов В. П.* Патологические последствия социальной изоляции у людей и животных: обзор литературы и собственные экспериментальные наблюдения. — М., 1977. — 34 с. Деп. в ВИНТИ, № 2357–77.
  12. *Пошивалов В. П.* Последствия зоосоциальной изоляции в зависимости от индивидуальных особенностей животных // Журн. высш. нервн. деят. — 1978. — Т. 28. — С. 438–455.
  13. *Пошивалов В. П.* Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения. Л.: Наука, 1986.
  14. *Пошивалов В. П.* Этологический атлас для фармакологических исследований на лабораторных грызунах. — М., 1978. — 43 с. Деп. в ВИНТИ, № 3164–78.
  15. *Ротенко А. А., Дугин С. Ф., Крылин В. В., Агаджанян З. С.* Влияние хронического введения лекарственного препарата «гептрал» и аминокислоты метионина на содержание моноаминов и S-аденозилметионина в мозге крыс с гепатозом // Совр. Научное эмпирические технологии. — 2006. — № 4. — С. 16–19.
  16. *Соколов С. Я., Замотаев И. П.* Справочник по лекарственным растениям. — М.: Медицина, 1990.
  17. *Соринсон С. Н.* Вирусные гепатиты. — СПб.: Теза, 1998.
  18. *Султанов В. С., Рошин В. И., Агишев В. Г. и др.* Опыт применения полипренольного препарата из хвои ели *Picea abies (L.) Karst* у больных деменций Альцгеймеровского типа на фоне сосудистого поражения головного мозга // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. М63–М64.
  19. *Султанов В. С., Рошин В. И., Розенгарт Е. В., Никитина Т. В.* Протекторное действие полипренольного препарата из хвои и глиятилина на ключевые нейромедиаторные системы в различных отделах головного мозга на экспериментальной модели острой печеночной энцефалопатии // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. М64–М65.
  20. *Федотова Ю. О., Султанов В. С., Рошин В. И., Никитина Т. В.* Оценка эффективности полипренольного препарата из хвои ели *Picea abies (L.) Karst* и препарата Биоэфектив А при деменциях Альцгеймеровского типа у самцов крыс // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. 2010. — Т. 8, № 1. — С. М74–М75.
  21. *Шабанов П. Д.* Маргали в комплексном лечении заболеваний печени: Методические рекомендации для врачей. — СПб.: ВМедА, 2002.
  22. *Шабанов П. Д.* Основы наркологии. СПб.: Лань, 2002.
  23. *Шабанов П. Д.* Влияние препарата ропрен на дофамин-зависимые формы поведения у крыс (заключительный отчет). — СПб.: ВМедА, 2008.
  24. *Шабанов П. Д.* Психофармакология. СПб.: Элби-СПб, 2008.
  25. *Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н.* Метаболические корректоры гипоксии. — СПб.: Н-Л, 2010.
  26. *Шабанов П. Д., Калишевич С. Ю.* Биология алкоголизма. — СПб.: Лань, 1998.
  27. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К.* Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002.
  28. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Русановский В. В.* Зоосоциальное поведение млекопитающих. — СПб.: Элби-СПб, 2006.
  29. *Шабанов П. Д., Мещеров Ш. К., Лебедев А. А.* Синдром социальной изоляции. — СПб.: Элби-СПб, 2004.
  30. *Шабанов П. Д., Султанов В. С., Лебедев А. А. и др.* Защитные эффекты ропрена на модели подострого гепатоза с энцефалопатией у крыс // Эксперим. и клин. фармакол. — 2010. Прил. — С. 93–94.
  31. *Шабанов П. Д., Султанов В. С., Рошин В. И. и др.* Токсический подострый гепатоз с энцефалопатией у крыс: оценка защитных эффектов ропрена // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2010. — Т. 8, № 1. — С. М78.
  32. *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.
  33. *Petrov E. S., Lebedev A. A.* Dopamine and reinforcing system of the brain // Neurosci. Behav. Physiol. 1997. — Vol. 27, № 3. — P. 309–311.
  34. *Porsolt R. D., Anton G., Blavet N.* Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments // Eur. J. Pharmacol. — 1978. — Vol. 47. — P. 379–391.
  35. *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.
  36. *Sakakihira Y., Volpe J. J.* Dolichol in Human brain: Regional and developmental aspects // J. Neurochemistry. — 1985. — Vol. 44. — P. 1535–1540.

**EFFECTS OF POLYPRENOL DRUG ROPREN IN A MODEL OF SUBACUTE HEPATOSIS WITH ENCEPHALOPATHY IN RATS: STUDY OF FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER, BEHAVIOR AND MONOAMINES TURNOVER IN THE BRAIN**

*P. D. Shabanov, Vagif S. Soultanov, V. A. Lebedev, E. R. Bychkov, S. N. Proshin*

◆ **Summary:** The paper views investigations concerning hepatoprotective and neuroprotective effects of ropren, 95% concentrate of polyprenols, receiving from fir trees *Picea abies (L.) Karst*, in a model of subacute hepatitis induced by in  $CCl_4$  rats. A subacute hepatitis (dystrophy of the liver) was modeled in rats by means of 2-fold i. p. administration of  $CCl_4$  (2 injections of 1 g/kg with the interval of 3 days). Ropren (2.15–4.3–11.6 mg/kg) was injected i.p. within 2 weeks. After course of ropren administration, the behavior of rats, biochemical indexes of the blood, morphology of the liver and turnover of monoamines in the brain were studied. The drug of comparison was heptal, or ademethionine (300 mg/kg).

In different tests, ropren (2.15–4.3–11.6 mg/kg) normalized behavior disturbed by administration of  $CCl_4$ , improved blood and liver indexes in rats with subacute hepatitis and acted as psychostimulant on the brain, changing the activity of mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic system (activation of dopamine turnover in the n. accumbens and decrease of it in the striatum). In behavioral tests, the maximal activity of ropren was registered in low (2.15 mg/kg) and middle (4.3 mg/kg) doses whereas the maximal hepatoprotective effect was observed in dose 11.6 mg/kg. The latter was the same as after administration of heptral (300 mg/kg). Heptral did not reveal practically the central effects, but accelerated serotonin turnover in the prefrontal cortex of the brain. Therefore, ropren possesses significant hepatoprotective and neuroprotective effects in a large scale of doses.

◆ **Key words:** ropren; polyprenols; heptral; behavior; hepatitis; dopamine; serotonin; hepatoprotection; neuroprotection.

◆ Информация об авторах

*Шабанов Петр Дмитриевич* — заведующий кафедрой фармакологии, д. м. н., профессор. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Султанов Вагиф Султанович* — к. хим. н., исполнительный председатель компании «Solagran Limited». Level 1, 480, St.Kilda Road, Мельбурн 3004, Виктория, Австралия. E-mail: vagif.soultanov@solagran.com.

*Лебедев Виктор Андреевич* — научный сотрудник ФГУП «ГосНИИ прикладных проблем». 191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 29.

*Бычков Евгений Рудольфович* — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6.

*Прошин Сергей Николаевич* — д. м. н., руководитель отдела молекулярной диагностики и клеточной патологии ГУЗ «Городская больница №20» Санкт-Петербурга. 196635, Санкт-Петербург, ул. Гастелло, 21; E-mail: psnjns@rambler.ru.

*Shabanov Petr Dmitrievich* — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology. Military Medical Academy. Military Medical Academy, 194044, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Soultanov Vagif* — PhD (Chemistry), executive chairman of Solagran Limited, Level 1, 480, St.Kilda Road, Melbourne 3004, Victoria, Australia. E-mail: vagif.soultanov@solagran.com.

*Lebedev Viktor Andreevich* — Scientific Researcher, State Research Institute of Applied Problems Obvodnogo kanala nab., 29.191167, St.Petersburg, RUSSIA

*Bichkov Evgeniy Rudolfovich* — PhD. Department of Pharmacology. Military Medical Academy. Military Medical Academy, 194044, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6.

*Proshin Sergey Nikolaevich* — the head of department of molecular diagnostics and cell pathology, City Hospital # 20 of St.Petersburg Government, Gastello street, 21, 196635 St.Petersburg, RUSSIA. E-mail: psnjns@rambler.ru