

О. Є. ЯДЛОВСЬКИЙ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>), д-р біол. наук,  
А. М. ДЕМЧЕНКО<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>), д-р фарм. наук, проф.,  
І. І. КОНВАЛЮК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>), канд. біол. наук,  
Л. П. МОЖИЛЕВСЬКА<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),  
О. А. БЄДА<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>) канд. хім. наук,  
В. І. МАТЮШОК<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
В. А. КУНАХ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>), чл.-кор. НАН України, д-р  
біол. наук, проф.  
С. М. ЯРМОЛЮК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>), д-р хім. наук, проф.

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

<sup>3</sup> Наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма "ОТАВА"», м. Київ

### **ДОСЛІДЖЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН РАУВОЛЬФІЇ ЗМІНОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA*)**

**Ключові слова:** *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, седативна дія, тест «відкрите поле»

О. Ye. YADLOVSKYI<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),  
А. М. DEMCHENKO<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),  
І. І. KONVALYUK<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
Л. Р. MOZHYLEVSKA<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),  
О. А. BIEDA<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),  
V. I. MATYUSHOK<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
V. A. KUNAKH<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),  
S. M. YARMOLUK<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>)

<sup>1</sup> SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

<sup>2</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup> Scientific service company «OTAVA», LLC, Kyiv

### **STUDY OF THE SEDATIVE EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA***

**Key words:** *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, sedative effect, open field test

Тривожні стани є одними з найрозповсюдженіших. На них страждає від 12 до 21% населення промислово розвинутих країн. Негативний вплив низки соціально-психологічних та біологічних факторів (розвиток інформаційних технологій, несприятлива соціальна обстановка, умови підвищеного нервового напруження праці, хронічна втома, екологічні проблеми) може призводити до проявів розладу центральної нервової системи (ЦНС). Якщо не корегувати цей стан, то існує висока вірогідність його переростання в серйозні неврологічні та психосоматичні захворювання. Це призводить до страждань, втрати працездатності, і, як наслідок, до значних економічних втрат.

Незважаючи на наявність великої кількості сучасних заспокійливих засобів, немає анксиолітика, який би оптимально задовольняв вимоги клініки, завдяки недостатній ефективності та серйозним небажаним ефектам (толерантність, синдром віддачі, кардіотоксичність, зниження лібідо, гепатотоксичність та ін.). Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є пошук нових заспокійливих засобів серед рослинних препаратів, завдяки їхній безпеці та вираженій ефективності. Саме тому седативні засоби рослинного походження, які широко застосовують в медичній практиці, можуть слугувати альтернативним доповненням традиційних фармакологічних підходів щодо лікування безсоння, зменшення внутрішньої тривоги, збудження, дратівливості та інших невротичних станів [1, 2]. Отже, пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних седативних засобів є актуальним та перспективним.

Тропічну рослину раувольфію зміїну (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz) протягом століть використовували в аюрведичній медицині під назвою *sarpagandha*. Відомо, що у коренях рослини накопичується загалом понад 50 різних алкалоїдів, що мають гіпотензивну, антиаритмічну, заспокійливу, психотропну дію [3]. Заспокійливий вплив цих біологічно активних сполук зумовлений впливом на кору головного мозку, гіпоталамічну область і ретикулярну формацію спинного мозку. Нейролептична та седативна дія алкалоїдів, зокрема резерпіну, проявляється у зниженні рухової активності, зменшенні нервового напруження та подовженні природного сну. Досліджено, що седативна та гіпотензивна дія резерпіну пов'язана із зменшенням кількості серотоніну і катехоламінів у ЦНС, що послаблює адренергічний вплив на периферійні органи, у тому числі адренорецептори кровоносних судин [3, 4].

Перспективним джерелом одержання дефіцитної екологічно чистої рослинної сировини, що містить цільові біологічно активні сполуки, може бути культура тканин і клітин лікарських видів рослин [3, 5]. Отримана в умовах *in vitro* клітинна біомаса є асептичною, за якістю близькою або навіть кращою за сировину, що заготовлюють у природі [5, 6].

В Інституті молекулярної біології і генетики НАН України розроблено альтернативний біотехнологічний метод одержання алкалоїдів із біомаси культури тканин раувольфії зміїної. Джерелом клітинної біомаси є високопродуктивний штам K-27 культури тканин *R. serpentina*, отриманий у результаті клітинної селекції у спеціальних умовах на спеціально розроблених живильних середовищах [5]. Виявлено, що біомаса штаму K-27 *R. serpentina* істотно відрізняється в кращу сторону за вмістом алкалоїдів від коренів диких рослин – сумарний вміст алкалоїдів у перерахунку на суху масу становить 2,8%, вміст аймаліну та аймаліноподібних алкалоїдів – 1,6%, тоді як для природної сировини (корені 5–7 річних рослин) – 0,8–1,3% [5].

**Метою** роботи є дослідження седативної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму K-27 культури тканин раувольфії зміїної.

### **Матеріали та методи дослідження**

Приготування екстракту відбувалося таким способом. Висушену клітинну біомасу екстрагували метанолом із 1 краплею водного розчину аміаку (для задавання лужної реакції та гарантії переведення азотовмісних діючих речовин із сольової форми у форму вільної основи, в якій їхня розчинність в метанолі суттєво зростає), з розрахунку 10 мл на 1 г сировини, упродовж 30 хв з ультразвуковою обробкою. Таку екстракцію повторювали послідовно тричі, об'єднували метанольні екстракти, упарювали у вакуумі досуха у роторному випарювачі та одержаний сухий залишок розчиняли у воді в необхідній концентрації.

Вивчення седативної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму K-27 культури тканин раувольфії зміїної здійснювали за допомогою методу «відкритого поля», який включав оцінювання горизонтальної, вертикальної, дослідницької, психоемоційної активності, на самцях білих нелінійних мишей масою 18–25 г. [7]. Оцінювали поведінку тварин за загальноприйнятими поведінковими актами: рухова активність, орієнтовно-дослідницька реакція та психоемоційна активність.

Тварини знаходилися на стандартному раціоні і в стандартних умовах віварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм. Всі дослідження виконували згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою».

Установка «відкритого поля» являє собою квадратний майданчик розмірами 80×80 см, обмежений бортами висотою 60 см. Майданчик розділений розміткою на 25 рівних квадратів, на перетині яких 16 отворів діаметром 3 см, а також виділена центральна зона поля, освітленість майданчика – 90 Лк. У разі тестування тварину

розміщували в центрі поля. Реєстрували такі параметри: горизонтальна рухова активність (пересічені сегменти), вертикальна рухова активність (кількість стійок на задніх лапках), заглядання в нірки, число актів короткочасного грумінгу і фекальних болюсів. Час спостереження за твариною – 3 хв [8].

Тварин рандомізували на 3 групи по 8 особин у кожній. Екстракт біомаси раувольфії зміїної в дозах 7,5 мг/кг (група 1) або 15 мг/кг (група 2) вводили перорально у вигляді водного розчину. Тварини контрольної групи (група 3) отримували розчинник (дистильовану воду). Доза екстракту 15 мг/кг відповідала передбачуваній терапевтичній дозі людини, екстрапольована на мишей згідно з [9]. Індивідуальні дози розраховували в мг для кожної тварини, враховуючи масу її тіла в день введення і перераховували в подальшому після кожного зважування (один раз на тиждень) протягом усього терміну експерименту. Екстракт біомаси раувольфії зміїної вводили одноразово щодня протягом 28 діб за допомогою шприца об'ємом 0,5 мл через зонд. Тварини отримували їжу через 1 год після введення екстракту.

Статистичну обробку одержаних даних здійснювали методом варіаційної статистики (t-тест) OriginPro 8.0 (originLab Corporation, США). Математична обробка в себе включала розрахунки середніх арифметичних значень ( $M$ ) і їх похибок ( $m$ ). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей по значеннях відповідного показника виконували за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними за рівня  $p < 0,05$  [10].

### Результати дослідження та обговорення

Седативну дію екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної (далі – біомаси) оцінювали за його здатністю змінювати рухову активність, орієнтовно-дослідницьку та емоційну реактивність у самців мишей двох дослідних груп порівняно з контрольною групою.

У разі введення екстракту тваринам групи 1 через 10 днів спостерігали тенденцію до зниження горизонтальної рухової активності, при цьому динаміка змін не достовірно відрізнялася від контролю. На 20-й і 28-й день введення кількість пересічених сегментів достовірно зменшувалася (на 43,67% та 63,31% відповідно) порівняно з контролем (табл. 1).

У разі введення екстракту тваринам групи 2 спостерігали достовірно негативну динаміку горизонтальної рухової активності протягом всього терміну спостережень порівняно з вихідними даними та з контрольною групою. Слід зазначити, що достовірних відмінностей у відповідних показниках між дослідженими дозами екстракту біомаси (групи 1 і 2) не встановили.

Т а б л и ц я 1

**Горизонтальна рухова активність самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ( $M \pm m$ )**

Доза	Кількість пересічених сегментів, $n$			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	96,75 ± 6,27	84,83 ± 9,13	54,50 ± 7,56	35,50 ± 3,71
% змін відносно вихідного значення	–	-12,31	-43,67* <sup>1</sup>	-63,31* <sup>1</sup>
15 мг/кг (група 2)	128,50 ± 6,63	90,33 ± 9,02	70,00 ± 11,85	26,00 ± 3,32
% змін відносно вихідного значення	–	-29,70* <sup>1</sup>	-45,52* <sup>1</sup>	-79,76* <sup>1</sup>
Контроль	121,5 ± 2,27	111,37 ± 11,82	99,12 ± 7,71	108,00 ± 45,82
% змін відносно вихідного значення	–	-8,33	-18,41*	-11,11

П р и м і т к а: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з вихідним значенням; <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

У разі введення екстракту біомаси тваринам обох дослідних груп спостерігали зниження вертикальної рухової активності протягом всього терміну спостережень (35,89–82,05% та 44,08–78,49% для групи 1 та групи 2 відповідно) порівняно з вихідним значенням. Під час дослідження седативної дії різних доз екстракту біомаси достовірних відмінностей одержаних даних не виявлено. Водночас показники вертикальної рухової активності на всіх етапах дослідження достовірно відрізнялися від таких контрольної групи (табл. 2).

Т а б л и ц я 2

**Вертикальна рухова активність самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ( $M \pm m$ )**

Доза	Кількість стійок на задніх лапках, <i>n</i>			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	6,50 ± 0,51	4,16 ± 0,47	1,16 ± 0,16	1,83 ± 0,27
% змін відносно вихідного значення	–	-35,89* <sup>1</sup>	-82,05* <sup>1</sup>	-71,79* <sup>1</sup>
15 мг/кг (група 2)	7,75 ± 0,43	4,33 ± 0,41	3,16 ± 0,50	1,66 ± 0,21
% змін відносно вихідного значення	–	-44,08* <sup>1</sup>	-59,13* <sup>2</sup>	-78,49* <sup>1</sup>
Контроль	9,25 ± 0,52	10,00 ± 1,06	6,50 ± 0,51	6,12 ± 0,58
% змін відносно вихідного значення	–	+8,10	-29,7*	-33,78*

П р и м і т к а : \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з вихідним значенням; <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

У разі вивчення контрольної групи мишей спостерігали незначне зменшення кількості пересічених сегментів, вертикальної рухової активності з 20-го дня дослідження, що можна пояснити звиканням тварин до умов «відкритого поля» (табл. 1, 2).

Під час вивчення впливу біомаси на дослідницьку активність мишей показано приблизно однакове зниження епізодів заглядань у нірки в обох експериментальних груп тварин. При цьому спостерігали прямопропорційну залежність седативного ефекту від тривалості введення екстракту біомаси (табл. 3.). Показники дослідницької діяльності мишей на всіх термінах дослідження відрізнялися від таких контрольної групи.

Т а б л и ц я 3

**Дослідницька активність самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ( $M \pm m$ )**

Доза	Заглядання в нірки, <i>n</i>			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	3,25 ± 0,27	0,83 ± 0,19	1,16 ± 0,16	0,33 ± 0,11
% змін відносно вихідного значення	–	-74,35*	-64,10*	-89,74 <sup>1</sup>
15 мг/кг (група 2)	1,62 ± 0,15	0,16 ± 0,05	0,16 ± 0,05	0,67 ± 0,11
% змін відносно вихідного значення	–	-89,74* <sup>2,1</sup>	-89,74* <sup>2,1</sup>	-58,97 <sup>1</sup>
Контроль	1,25 ± 0,25	0,87 ± 0,14	1,62 ± 0,17	2,37 ± 0,26
% змін відносно вихідного значення	–	-30,00	+30,00*	+90*

П р и м і т к а : \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з вихідним значенням; <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

Як компонент психоемоційного стану тварин оцінювали тривалість грумінгу [7]. Введення екстракту біомаси в досліджуваних дозах збільшило тривалість грумінгу у мишей на 10-й день введення (табл. 4.). Можна припустити, що на початкових етапах введення екстракту біомаси можлива тенденція до підвищення тривожності. На 20-й день дослідження з використанням різних дозувань екстракту біомаси спостерігали до-

стовірне зменшення тривалості грумінгу (57,23 і 60,78% для групи 1 і 2 відповідно), а, отже, зниження тривожності. Слід зазначити, що для тварин контрольної групи також виявлено збільшення тривалості грумінгу 10-й день (42,85%), яке посилилось на 20-й день експерименту (71,42%), що свідчить про зростання тривоги мишей, які не отримували екстракт біомаси. На 28-й день досліджу показник тривалості грумінгу в групі 1 був близьким до вихідного значення (1,88%), а у групі 2 – скоротився на 25,49%. Одержані дані дають підставу говорити про тенденцію до зниження тривожності тварин у разі введення екстракту біомаси раувольфії зміїної.

Т а б л и ц я 4

**Тривалість грумінгу самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ( $M \pm m$ )**

Доза	Тривалість грумінгу, с			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	13,25 ± 1,78	21,5 ± 3,45	5,66 ± 0,87	13,5 ± 2,42
% змін відносно вихідного значення	–	+62,2* <sup>1</sup>	-57,23*	+1,88 <sup>1</sup>
15 мг/кг (група 2)	8,50 ± 1,24	14,83 ± 2,54	3,33 ± 0,74	6,33 ± 1,73
% змін відносно вихідного значення	–	+74,50* <sup>1</sup>	-60,78*	-25,49
Контроль	4,37 ± 0,83	6,25 ± 0,87	7,50 ± 1,17	2,87 ± 0,83
% змін відносно вихідного значення	–	+42,85	+71,42*	-34,28

П р и м і т к а: \* –  $p \leq 0,05$  порівняно з вихідним значенням; <sup>1</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з контролем; <sup>2</sup> –  $p \leq 0,05$  порівняно з дозою 7,5 мг/кг.

Ще одним показником, який характеризує психоемоційний стан, є кількість фекальних болюсів. У результаті виконаних досліджень достовірних відмінностей у кількості фекальних болюсів обох експериментальних та контрольної груп не виявлено (табл. 5).

Т а б л и ц я 5

**Кількість фекальних болюсів самців білих мишей у разі введення екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, ( $M \pm m$ )**

Доза	Кількість фекальних болюсів, $n$			
	вихідне значення	10-й день	20-й день	28-й день
7,5 мг/кг (група 1)	0,375 ± 0,07	0,167 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,33 ± 0,11
% змін відносно вихідного значення	–	-55,5	-33,33	-11,11
15 мг/кг (група 2)	0,625 ± 0,15	0,33 ± 0,07	0,50 ± 0,78	0,66 ± 0,23
% змін відносно вихідного значення	–	-46,67	-20,00	6,67
Контроль	0,75 ± 0,14	0,25 ± 0,06	0,50 ± 0,10	0 ± 0
% змін відносно вихідного значення	–	-66,67	-33,33	-100

Слід зазначити, що під час дослідження різних доз (7,5 мг/кг і 15 мг/кг) екстракту біомаси на двох експериментальних групах мишей достовірних відмінностей у показниках не виявлено.

Отже, в результаті застосування на мишах екстракту біомаси штаму K-27 *R. serpentina* у дозах 7,5 мг/кг та 15 мг/кг встановлено його заспокійливий вплив на ЦНС, що дає експериментальні передумови для використання дослідженого екстракту з метою профілактики та лікування безсоння, фізичного і психологічного перебудження організму та невротичних станів людини. Адже відомо, що алкалоїди раувольфії зміїної, зокрема резерпін, мають гіпотензивні властивості й заспокійливу дію на ЦНС, посилюють й поглиблюють фізіологічний сон, потенціюють дію снодійних

препаратів, спричинюють низку парасимпатоміметичних ефектів: сповільнюють серцеву діяльність із подовженням діастолі, посилюють перистальтику шлунково-кишкового тракту, збільшують утворення соляної кислоти у шлунку, міоз, спричинюють гіпотермію, до деякої міри знижують обмін речовин [11, 12, 13].

Зокрема, клітинна біомаса культури тканин раувольфії зміїної стала основою для розроблення нової дієтичної добавки снодійно-седативної дії «Сонормін». З метою посилення седативного впливу, зменшення психоемоційного напруження, поліпшення якості сну, скорочення періоду засинання, підтримки діяльності серцево-судинної системи, окрім *R. serpentina* до складу цього препарату входять також корені валеріани, шишки хмелю та мелатонін, які проявляють синергізм фармакологічної дії біологічно активних сполук.

### Висновок

Дослідження, виконані методом «відкритого поля», свідчать про седативний ефект екстракту клітинної біомаси штаму K-27 культури тканин *R. serpentina* у дозах 7,5 та 15 мг/кг, що проявляється у зниженні горизонтальної, вертикальної, дослідницької активності, а також зниженні грумінгу (після 20 днів) внаслідок його введення мишам. Достовірну відмінність седативного ефекту від дози не спостерігали.

Виявлена здатність екстракту чинити седативну дію дає можливість розглядати перспективу його застосування в традиційній медицині для профілактики та лікування безсоння, фізичного та психологічного перезбудження організму.

Автори статті висловлюють щире подяку Науково-виробничому центру фітопрепаратів «Добрадія» за надання консультацій та технічної допомоги під час проведення досліджень.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що немає конфлікту інтересів, що може нанести шкоду неупередженості статті.

**Джерела фінансування.** Робота виконана в рамках проєкту <sup>1</sup> 0120U104577 «Розробка засад біотехнологічного виробництва нових гіпотензивних і протиаритмічних алкалоїдів раувольфії зміїної *Rauwolfia serpentina* Benth.» за конкурсом «Наука для безпеки людини та суспільства» Національного фонду досліджень України на 2020–2021рр.

### Список використаної літератури

1. Sahoo S., Brijesh S. Pharmacogenomic assessment of herbal drugs in affective disorders // Biomed. Pharmacother. – 2019. – P. 1148–1162. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.135>
2. Дячок І. Л., Піняжко О. Р., Іванків О. Л. Дослідження хронічної токсичності комплексного фітополіекстракту седативної дії // Фармац. журн. – 2017. – № 5–6. – С. 42–48.
3. Lobay D. Rauwolfia in the Treatment of Hypertension // Integrative Medicine. – 2015. – N 14 (3). – P. 40–46.
4. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy and Biological Sciences. – 2013. – № 6 (2). – P. 73–78.
5. Кунах В. А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіологічно-біохімічні основи. Монографія. – К.: Логос, 2005. – 730 с.
6. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – N 103. – P. 7325–7354. <http://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
7. Лапин И. П. Стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия. – СПб: ДЕАН, 2004 – 224 с.
8. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
9. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. US Department of Health and Human Services FDA and CDER. – 2005. – 27 p.
10. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: Морион, 2002. – 640 с.

11. Singh M., Kaur R., Rajput R., Mathur G. Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* // Inter. J. Green Pharmacy. – 2017. – N 11 (3). – P. 132–142.
12. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
13. Shah S. M. A., Naqvi S. A. R., Munir N. et al. Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of *Rauwolfia serpentina* in albino rats // Dose Response. – 2020. – V. 18, N 3. <http://doi.org/10.1177/1559325820942077>

## References

1. Sahoo S., Brijesh S. Pharmacogenomic assessment of herbal drugs in affective disorders // Biomed. Pharmacother. – 2019. – P. 1148–1162. <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.135>
2. Dyachok I. L., Pinyazhko O. R., Ivankiv O. L. Chronic toxicity testing complex phytopoliextraction of sedative action // Farmats. zhurn. – 2017. – № 5–6. – S. 42–48.
3. Lobay D. *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension // Integrative Medicine. – 2015. – N 14 (3). – P.40–46.
4. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy and Biological Sciences. – 2013. – № 6 (2). – P. 73–78.
5. Kunakh V. A. Biotehnolohiia likarskykh roslyn. Henetychni ta fiziologichno-biokhimichni osnovy. – Kyiv: Logos, 2005. – 730 s.
6. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – N 103. – P. 7325–7354. <http://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
7. Lapin I. P. Stress, trevoga, depressiia, alkogolizm, epilepsiia. – SPb: DEAN, 2004. – 224 s.
8. Stefanov O. V. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv metodychni rekomendatsii. – Kyiv: Avitsena, 2001. – 528 s.
9. Guidance for industry estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. US Department of Health and Human Services FDA and CDER. – 2005. – 27 p.
10. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistika v nauke i biznese. – K.: Morion, 2002. – 640 s.
11. Singh M., Kaur R., Rajput R., Mathur G. Evaluating the therapeutic efficiency and drug targeting ability of alkaloids present in *Rauwolfia serpentina* // Inter. J. of Green Pharmacy. – 2017. – N 11 (3). – P. 132–142.
12. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007655.pub3>
13. Shah S. M. A., Naqvi S. A. R., Munir N. et al. Antihypertensive and antihyperlipidemic activity of aqueous methanolic extract of *Rauwolfia serpentina* in albino rats // Dose Response. – 2020. – V. 18, N 3. <http://doi.org/10.1177/1559325820942077>

Надійшла до редакції 05 лютого 2021 р.  
Прийнято до друку 23 лютого 2021 р.

О. С. Ядловський<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),  
А. М. Демченко<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),  
І. І. Конвалюк<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
Л. П. Можилевська<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),  
О. А. Беда<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),  
В. І. Матюшок<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
В. А. Кунах<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),  
С. М. Ярмолук<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>)

<sup>1</sup> ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

<sup>3</sup> Наукова установа ТОВ «Науково-сервісна фірма "ОТАВА"», м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ СЕДАТИВНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН РАУВОЛЬФІЇ ЗМІННОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA*)

**Ключові слова:** *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, седативна дія, тест «відкрите поле»

А Н О Т А Ц І Я

Вплив низки соціально-психологічних та біологічних факторів призводить до проявів розладу центральної нервової системи, у першу чергу виникнення тривожних станів, які можуть переростати в серйозні неврологічні та психосоматичні захворювання. Седативні засоби рослинного походження, які широко застосовують в медичній практиці, можуть слугувати альтернативним доповненням традиційних фармакологічних підходів щодо лікування безсоння, зменшення внутрішньої тривоги, збудження, дратівливості та інших невротичних станів. Пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних седативних засобів є актуальним та перспективним.

Метою роботи є дослідження седативної дії екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміної.

Вивчення седативного ефекту екстракту біомаси високопродуктивного штаму К-27 культури тканин *R. serpentina* здійснювали за допомогою методу «відкритого поля» з використанням 24 самців білих нелінійних мишей масою 18–25 г. Оцінювали поведінку тварин за загальноприйнятими поведінковими актами: рухова активність, орієнтовно-дослідницька реакція та психоемоційна активність. Тварин рандомізували на 3 групи по 8 особин у кожній. Екстракт біомаси раувольфії зміної в дозах 7,5 мг/кг (група 1) або 15 мг/кг (група 2) вводили перорально у вигляді водного розчину. Тварини контрольної групи (група 3) отримували розчинник (дистильовану воду).

Виявлено седативний ефект екстракту у дозах 7,5 та 15 мг/кг, що проявлявся у зниженні горизонтальної активності до 63,31% та 79,76%, вертикальної дослідницької активності – до 82,05% та 71,79%, зменшенні тривалості грумінгу – до 57,23% і 60,78% відповідно до введених доз на 20–28-й день експерименту. Під час вивчення орієнтовно-дослідницької активності мишей спостерігали прямопропорційну залежність седативного ефекту від тривалості введення екстракту. В результаті проведених досліджень достовірних відмінностей у кількості фекальних болосів обох експериментальних та контрольної груп мишей не виявлено. Достовірну відмінність седативного ефекту від дози (7,5 та 15 мг/кг) не спостерігали.

Встановлено здатність екстракту біомаси штаму К-27 *R. serpentina* чинити седативну дію, що дає можливість розглядати перспективу його застосування в традиційній медицині для профілактики та лікування безсоння, фізичного та психологічного перебудження організму.

О. Е. Ядловский <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),

А. М. Демченко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),

І. І. Конвалюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),

Л. П. Можилевская <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),

А. А. Беда <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),

В. І. Матюшок <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),

В. А. Кунах <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),

С. Н. Ярмолюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),

<sup>1</sup> ГУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», г. Київ

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, г. Київ

<sup>3</sup> НУ ООО «Научно-сервисная фирма "ОТАВА"», г. Київ

#### ИССЛЕДОВАНИЕ СЕДАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ РАУВОЛЬФИИ ЗМЕИНОЙ (*RAUWOLFIA SERPENTINA*)

**Ключевые слова:** *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, седативное действие, тест «открытое поле»

#### АННОТАЦИЯ

Влияние ряда социально-психологических и биологических факторов приводит к проявлениям расстройств центральной нервной системы, в первую очередь к возникновению тревожных состояний, которые могут перерасти в серьезные неврологические и психосоматические заболевания. Седативные средства растительного происхождения, которые широко применяют в медицинской практике, могут служить альтернативным дополнением традиционных фармакологических подходов к лечению бессонницы, уменьшению внутренней тревоги, возбуждения, раздражительности и других невротических состояний. Поиск новых растительных субстанций для создания на их основе эффективных седативных средств является актуальным и перспективным.

Целью работы является исследование седативного действия экстракта биомассы штамма К-27 культуры тканей раувольфии змеиной.

Изучение седативного эффекта экстракта биомассы высокопроизводительного штамма К-27 культуры тканей *R. serpentina* осуществляли с помощью метода «открытого поля» с использованием 24 самцов белых нелинейных мышей массой 18–25 г. Оценивали поведение животных по общепринятым поведенческим актам: двигательная активность, ориентировочно-исследовательская реакция и психоэмоциональная активность.

Животных рандомизировали на 3 группы по 8 особей в каждой. Экстракт биомассы раувольфии змеиной в дозах 7,5 мг/кг (группа 1) или 15 мг/кг (группа 2) вводили перорально в виде водного раствора. Животные контрольной группы (группа 3) получали растворитель (дистиллированную воду).

Выведен седативный эффект экстракта в дозах 7,5 и 15 мг/кг, который проявлялся в снижении горизонтальной активности до 63,31% и 79,76%, вертикальной исследовательской активности – до 82,05% и 71,79% уменьшения продолжительности груминга – до 57,23% и 60,78% соответственно введенным дозам на 20–28-й день эксперимента. При изучении ориентировочно-исследовательской активности мышей наблюдали прямо пропорциональную зависимость седативного эффекта от продолжительности введения экстракта. В результате исследований достоверных различий в количестве фекальных болосов обеих экспериментальных и контрольной групп мышей не обнаружено. Достоверное отличие седативного эффекта от дозы (7,5 и 15 мг / кг) не наблюдали.

Установлена способность экстракта биомассы штамма К-27 *R. serpentina* оказывать седативное действие, что позволяет рассматривать перспективу его применения в традиционной медицине для профилактики и лечения бессонницы, физического и психологического перевозбуждения организма.



O. Ye. Yadlovskiy <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9650-8375>),  
A. M. Demchenko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2173-3356>),  
I. I. Konvalyuk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
L. P. Mozhylevska <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9026-9921>),  
O. A. Bieda <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9381-8028>),  
V. I. Matiushok <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),  
V. A. Kunakh <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>),  
S. M. Yarmoluk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>)

<sup>1</sup> *SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv*

<sup>2</sup> *Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

<sup>3</sup> *Scientific service company «OTAVA», LLC, Kyiv*

#### STUDY OF THE SEDATIVE EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA*

**Key words:** *Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz, sedative effect, open field test

#### ABSTRACT

Several social, psychological and biological factors could be cause for central nervous system disorders, especially anxiety; the latter could lead to more serious neurological and psychosomataical disorders. Sedative medications of plant origin are widely used practically as an alternative and/or additive to traditional pharmacological treatments of anxiety, hyperexcitation and other neuroses. Thus, the search of new effective sedatives based on plant extracts is an actual and perspective task.

Aim of the present work is to investigate the sedative effect of biomass extract from cell culture of *Rauwolfia serpentina* K-27 strain.

Sedative action of biomass extract from cell culture of *Rauwolfia serpentina* high-productive strain was determined by open field method on 24 white mice males (no line). Mice weight was in 18–25 g interval. The behavior was assessed by usual behavioristic acts: motor activity, psychoemotional activity and tentative research reaction. Animals were randomized into 3 groups of 8 individuals each. *Rauwolfia serpentina* biomass extract at doses of 7.5 mg/kg (group 1) or 15 mg/kg (group 2) was administered orally as an aqueous solution. Animals of the control group (group 3) received a solvent (distilled water).

The sedative effect of extract was discovered in doses of 7.5 and 15 mg/kg, that showed a decrease in horizontal motor activity to 63.31 and 79.76% respectively, vertical activity to 82.05 and 71.79%, grooming duration to 57.28 and 60.78% at experimental days 20 to 28. Tentative research reaction demonstrated the direct dependence of sedation intensity on duration of extract administration. As a result of the conducted researches significant differences in the number of fecal bolus of both experimental and control groups of mice were not revealed. No significant difference between the sedative effect and the dose (7.5 and 15 mg/kg) was observed.

The sedative effect of biomass extract from cell culture of *Rauwolfia serpentina* K-27 strain was proven. This leads to perspective inclusion of the extract to traditional medicine in prophylaxis and treatment of insomnia and of physical and psychological overexcitation.

Електронна адреса для листування з авторами: [konvalyuk.i.i@gmail.com](mailto:konvalyuk.i.i@gmail.com)

(Конвалюк І. І.)