

I. Л. МОНЧАК<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),

I. I. КОНВАЛЮК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>), канд. біол. наук,

A. O. БАЛАНДА<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>), канд. хім. наук,

C. C. ЛУКАШОВ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>), канд. хім. наук

V. I. МАТЮШОК<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3065-9087>),

V. A. КУНАХ<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9418-3172>), чл.-кор. НАН України,  
д-р біол. наук, проф.,

C. M. ЯРМОЛЮК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>), д-р хім. наук, проф.,

A. I. СОЛОВЙОВ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>), д-р мед. 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 ВАЗОДИЛЯТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН РАУВОЛЬФІЇ ЗМІЇНОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.)

**Ключові слова:** культура тканин *Rauwolfia serpentina*, вазодилітаторна дія,  
 $\alpha$ -адреноблокатори

I. L. MONCHAK<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),

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

A. O. BALANDA<sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),

S. S. LUKASHOV<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),

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>),

A. I. SOLOVIEV<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> State Institution «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 VASODILATORY EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.

**Key words:** tissue culture of *Rauwolfia serpentina*, vasodilatory effect,  $\alpha$ -adrenoblockers

Важливим завданням фармакології та фармації є пошук та створення нових лікарських засобів рослинного походження [1]. Фітопрепарати характеризуються широким спектром фармакологічної дії та малою токсичністю, що дає змогу використовувати їх тривалий час для профілактики і лікування захворювань. Широке застосування лікарських рослин та препаратів на їх основі зумовлене наявністю в них різноманітних за хімічним складом і дією біологічно активних речовин, які мають здатність м'яко включатися в метаболізм і спричинятимуть мінімальну кількість побічних ефектів.

Для лікування серцевих аритмій застосовують лікарські рослини, які мають антиаритмічну, кардіотонічну та судиннорозширювальну дію. Вазодилітатори покращують обмінні процеси в організмі, сприяють насиченню клітин і тканин киснем, попереджаючи формування серйозних хвороб. Вони стимулюють клітинний метаболізм і енергетичний обмін, підвищуючи мозкову активність. Судиннорозширювальні препарати призначають для лікування гіпертонічної хвороби, мігрені, а також використовують для комплексного лікування різних захворювань, наприклад, при порушеннях периферичного кровообігу і атеросклерозі артерій кінцівок, а також при проблемах сечовипускання, потенції.

© Колектив авторів, 2021

Тропічна рослина раувольфія зміїна (*Rauwolfia serpentina* Benth. ex Kurz) має широкий спектр терапевтичної дії. Відомо, що у коренях цієї рослини накопичується понад 50 індольних алкалоїдів, що мають гіпотензивну, антиаритмічну, седативну, психотропну, протизапальну, антимікробну, антимуtagenну, антипроліферативну, антидіуретичну, антихолінергічну дію [2–4]. Найважливішими з них є аймалін, який має антиаритмічний ефект; аймаліцин та резерпін, здатні знижувати тиск крові та розширювати стінки судин [5]; йохімбін, що має застосування для посилення потенції та нарощування м'язової маси [6, 7].

Перспективним джерелом отримання дефіцитної рослинної сировини, що містить цільові біологічно активні сполуки, може бути культура тканин і клітин лікарських видів рослин [2, 8]. Отримана в умовах *in vitro* клітинна біомаса є асептичною, екологічно чистою, за якістю близькою або навіть кращою за сировину, що заготовляють у природі [8, 9].

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 К-27 культури тканин *R. serpentina*, одержаний у результаті клітинної селекції у спеціальних умовах на спеціально розроблених живильних середовищах [8]. Виявлено, що в біомасі штаму К-27 *R. serpentina* істотно збільшений вміст алкалоїдів порівняно з коренями диких рослин: сумарний вміст алкалоїдів у перерахунку на суху масу становить 2,8–3,0%, вміст аймаліну та аймаліноподібних алкалоїдів – 1,6–1,8%, тоді як в природній сировині (корені 5–7-річних рослин) – 0,8–1,3% [8].

**Метою** роботи є дослідження вазодилататорної дії екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної.

### **Матеріали та методи дослідження**

Вивчення вазодилататорної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної здійснювали за допомогою методів ауксотонічної механографії судинних м'язів.

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

Всі дослідження виконували згідно з правилами «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою». Експерименти з метою оцінки потенційної судинної активності препаратів зроблено на грудному відділі аорти та на препаратах ворітної вени довжиною від 4 до 6 мм і вагою 2–3,5 мг, взятих у дорослих щурів-самців лінії Wistar. Вік тварин становив 16–18 тижнів, маса – 180–200 грамів.

**Приготування препаратів.** Виділене після декапітації тварин серце попередньо промивали у розчині Кребса, щоб видалити згустки крові. Об'єкти, які не мали авторитмічної активності, виключали з досліду. Після цього серце переносили у ванночку для препарування та виділення папілярних м'язів. Відпрепаровані папілярні м'язи переносили у проточну гніздівку установки для реєстрації скорочень. Товщина препаратів становила 1–1,5 мм, довжина близько 3 мм.

Виділені після декапітації тварин судини попередньо промивали у розчині Кребса, щоб видалити згустки крові. Після цього судини ретельно очищали від жи-

рової та сполучної тканини. Промиту та відпрепаровану ділянку грудного відділу аорти розрізали під кутом приблизно  $45^\circ$  на кільцеві сегменти, оскільки судини цього типу містять переважно кільцеві м'язові шари. Ширина отриманих кілець становила близько 1,5 мм, а діаметр цієї ділянки аорти у середньому дорівнював 1–1,5 мм.

Промиту та відпрепаровану ворітну вену вміщували у проточну гніздівку. Величину пасивного розтягнення судин (250–300 мг) підбирали з урахуванням ступеня розтягнення гладеньких м'язів судинної стінки під трансмуральним тиском за умов інтактного організму, а також залежно від маси та розмірів судинних препаратів. Швидкість перфузії препарату становила 2 мл/хв. За таких умов препарати ворітної вени впрацьовувались протягом 40–60 хв.

Кільця аорти нормотензивних тварин, які було встановлено в проточну термостатовану гніздівку для ізольованих органів, обмивали протягом 1 год розчином Кребса із навантаженням у стані спокою 1 000–1 500 мг. Таке навантаження дає змогу досягти максимальної сили скорочень судинних препаратів грудного відділу аорти нормотензивних тварин. Перфузію судин фізіологічним розчином здійснювали зі швидкістю 1,5 мл/хв.

*Установка для досліджень скорочувальної активності препаратів.* Усі дослідники виконували за допомогою Ugo Basile isolatedorganbath 4050. Установка для досліджень скорочувальної активності препаратів складається із проточної гніздівки із розміщеними у ній датчиком температури та регульованим нагрівальним елементом, механоелектричних перетворювачів FTS-0,1, нагрівального елемента попереднього підігріву перфузуючого розчину та двох перистальтичних мікронасосів SR10 RietscheThomas. Блок-схему установки зображено на рис 1.

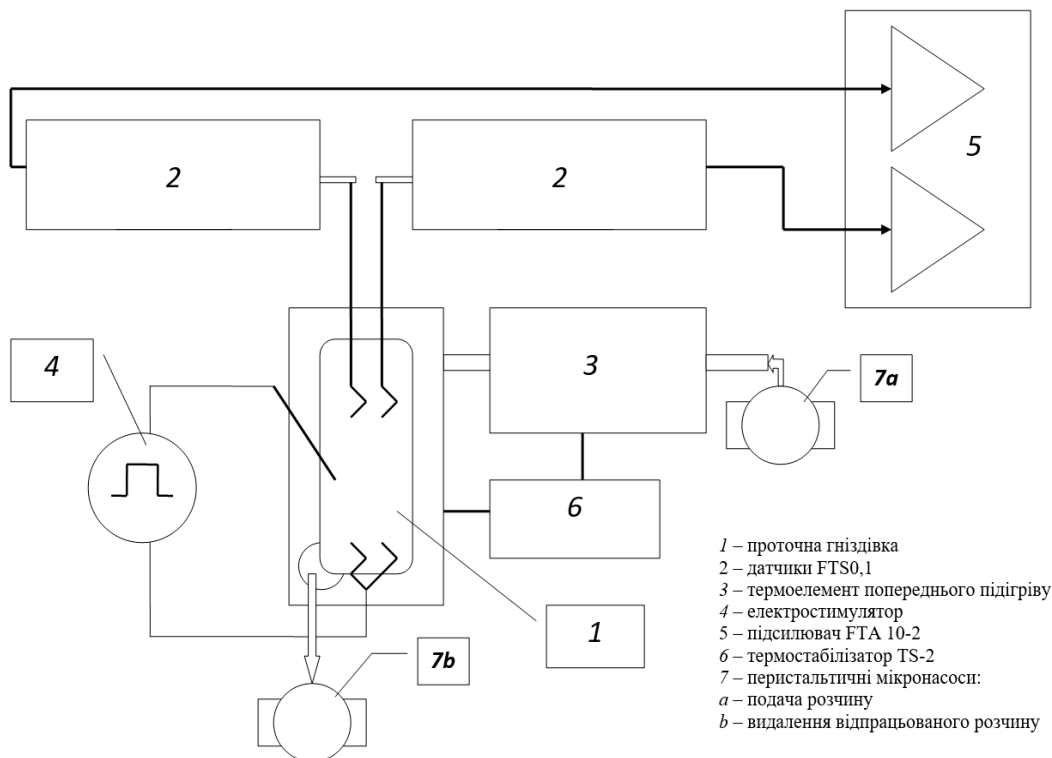


Рис. 1. Схеми установки для ізольованих органів

*Система термостабілізації.* В установці застосована двоступенева автоматична система термостабілізації TS-2, що забезпечує попередній підігрів перфузуючого

розчину та підтримку температури в проточній гніздивці. Обидва ступені обладнано системами зворотнього зв'язку, які складаються із термодатчиків, підсилювачів розбалансу з установкою необхідної температури і нагрівальних елементів. Точність підтримки температури буферного розчину становить  $\pm 0,1$  °C у діапазоні від +27 до +37 °C за коливань температури навколишнього середовища від +18 до +30 °C і робочому обсязі камери, що дорівнює 0,65 мл.

*Реєстрація м'язової активності.* Скорочувальну активність препаратів реєстрували за допомогою механо-електричного перетворювача FTS0,1. Сигнал датчика, що виникав при скороченні препарату, подавали на вхід диференціального підсилювача FTA10-2, що забезпечує фільтрацію перешкод, установку «нульового рівня» та установку необхідного коефіцієнта підсилення. Запис скорочень робили з використанням аналого-цифрового перетворювача Labtrax 4/16 та програмного забезпечення Labscribe2. Частота оцифровки становила 10 та 1 вибірка в секунду для ворітної вени та аорти відповідно.

*Режим скорочень судинних препаратів.* У цій роботі вивчали реакцію судин у режимі, близькому до ізометричного. Дослідження в такому режимі мають певні переваги, тому що тільки за цих умов, коли скорочення починаються від оптимального рівня вихідної напруги (м'яз розтягнутий приблизно в 1,5 рази), м'язова сила може досягти свого максимуму.

*Активация судинних препаратів.* Враховуючи те, що судинні препарати у вихідному стані мають слабо виражений базальний тонус, дослідження виконували на фоні попереднього скорочення ГМК (гладенько м'язових клітин) грудного відділу аорти нормотензивних щурів  $\alpha$ -адреноміметиком фенілефрином у концентрації  $10^{-6}$  М/л. Тонічну напругу ГМК аорти за умов впливу різних концентрацій препарату обчислювали у відсотках відносно заданого рівня їх активації (плато фенілефринової контрактури), який приймали за 100%.

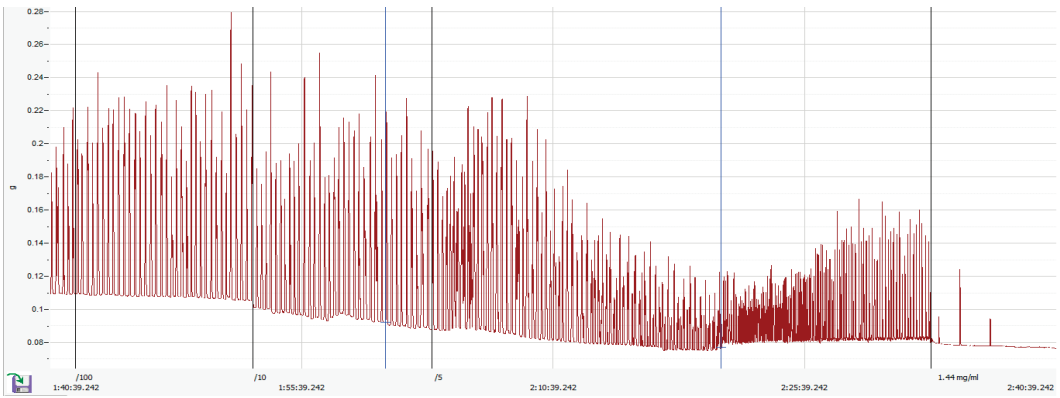
Експерименти здійснювали за 35 °C у модифікованому розчині Кребса такого складу в мілімолярних (мМ) концентраціях: NaCl – 133; KCl – 4,7; NaHCO<sub>3</sub> – 16,3; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,38; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; глюкоза – 7,8. рН розчину становив 7,38.

### **Результати дослідження та обговорення**

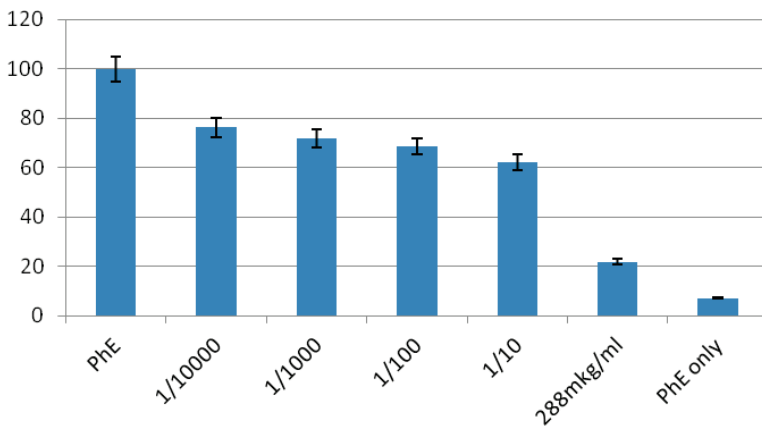
Для визначення робочої концентрації екстрактів клітинної біомаси високопродуктивного штаму K-27 раувольфії зміїної спочатку ми дослідили судинну активність із послідовно зростаючими концентраціями на ворітній вені. Вибір такої моделі зумовлений тим, що ворітна вена має спонтанну активність та фактично позбавлена вегетативної іннервації. Аплікація низки послідовно зростаючих концентрацій продемонструвала зниження базального рівня тонусу та дозозалежне пригнічення фазних скорочень із повним пригніченням спонтанної активності ворітної вени у розведенні 1,44 мг/мл (після якої спостерігали токсичний вплив) (рис. 2). З цієї причини концентрацію, що передувала токсичній (288 мкг/мл), було взято як основну для подальших випробувань і як базову для розведень.

На тлі скорочення препаратів аорти, що розвивається при аплікації розчину Кребса зі вмістом фенілефрину, послідовно у зростаючих концентраціях застосовували розчини випробуваного екстракту раувольфії зміїної (маточний розчин – 288 мкг/мл). У результаті експериментів було продемонстровано дозозалежне розслаблення з розвитком у кінці експерименту  $\alpha$ -адреноблокувальної дії (рис. 3), тобто судинний препарат втрачав чутливість до фенілефрину.

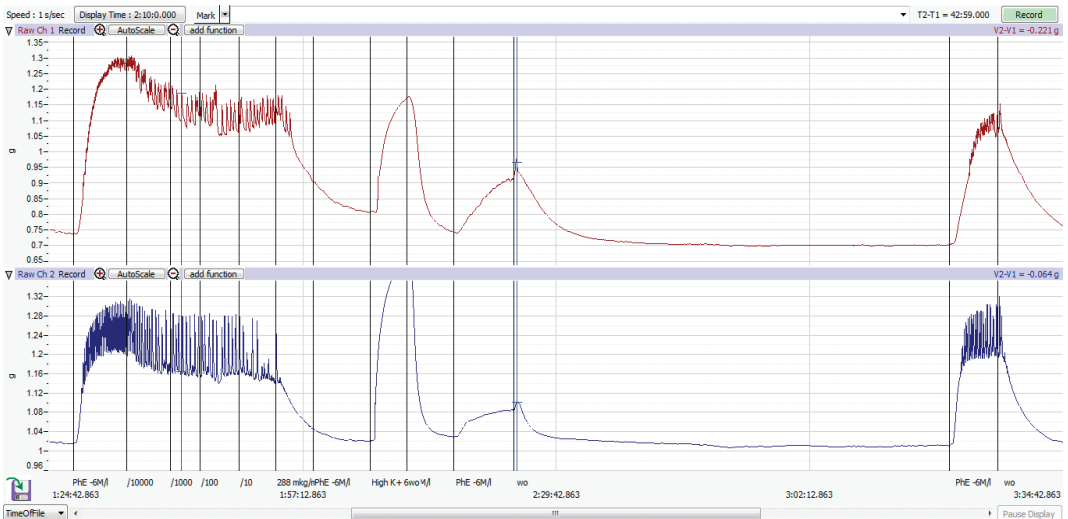
Після скасування дії субстанції, активуюча дія фенілефрину не відновлювалася (на рис. 3 – PhE only) протягом тривалого (30–50 хв) часу, але при цьому спостерігали збереження скорочувальної активності аорти у відповідь на активатори іншого типу (HighK+, рис. 4).



**Рис. 2. Оригінальна крива впливу зростаючих концентрацій препарату на спонтанні скорочення ворітної вени:**  
вісь X – час (год:хв:с.мс), вісь Y – сила скорочень (г)



**Рис. 3. Вплив різних розведень субстанції (вісь X) на гладенькі м'язи аорти, попередньо активовані фенілефріном (PhE, 100%) у концентрації  $10^{-6}$  М/л:**  
вісь Y – відносна сила скорочень, у відсотках  
Додаткові пояснення – у тексті.



**Рис. 4. Оригінальна крива впливу зростаючих концентрацій препарату на скорочення гладеньких м'язів аорти, попередньо активаних фенілефріном:**  
вісь X – час (год:хв:с.мс), вісь Y – сила скорочень (г)

Існує досить багато захворювань, ефективна терапія яких потребує застосування адренолітиків  $\alpha$ -типу, ціна на які зазвичай висока. У сучасній фармакології використовують рослинні складові для виробництва судиннорозширювальних препаратів, які призначають для лікування судинних спазмів різної локалізації [4, 10].

На нашу думку, слід окремо зазначити факт дії екстракту раувольфії зміїної як потужного та тривалого  $\alpha$ -адреноблокувального засобу, що є перспективним для подальшого розроблення лікарських препаратів. Наслідком дії препаратів  $\alpha$ -адреноблокаторів є розширення периферичних судин (більше артеріол та прекапілярів), зниження периферичного опору судин та зниження артеріального тиску.  $\alpha$ -Адреноблокатори також спричинюють розслаблення гладеньких м'язів простати і її капсули, а також шийки сечового міхура, внаслідок чого зменшується опір і тиск в сечових шляхах. Саме тому ці препарати доцільно застосовувати при гіперплазії передміхурової залози [11, 12].

Окрім того, відомо, що йохімбін, що входить до складу екстракту раувольфії зміїної, є блокатором адреналінових рецепторів і симпатолітиком, внаслідок його дії активізується діяльність адреналінових нейронів у ЦНС, покращуючи обмін норадреналіну. Нормалізація норадреналіну у свою чергу призводить до збільшення кровообігу у слизових оболонках та судинах малого тазу, а також стимуляції крупних нервових вузлів спинного мозку, які керують процесом ерекції [6, 7].

Отже, в результаті застосування на мишах екстракту біомаси штаму K-27 *R. serpentina* у дозах 0,0288–28,8 мкг/мл встановлено його судиннорозширювальну дію, що дає експериментальні передумови для використання дослідженого екстракту як вазодилататора та  $\alpha$ -адреноблокатора. Адже з джерел літератури відомо про антигіпертензивні, судиннорозширювальні та антигіперліпемічні терапевтичні реакції доз метанольного екстракту *R. serpentina* шляхом проведення низки доклінічних експериментів на щурах-альбіносах [13]. Окрім того, проведено дослідження, результати яких свідчать про те, що внаслідок введення етанольного екстракту близького до раувольфії зміїної виду *R. vomitoria* відбувалося покращення чоловічої сексуальної поведінки та репродуктивної активності у щурів, у тому числі збільшення кількості сперматозоїдів та їх рухливості [14].

На основі клітинної біомаси культури тканин раувольфії розроблено дієтичну добавку «Простатонормін» з метою нормалізації функціонального стану передміхурової залози та сечового міхура. Окрім клітинної біомаси *R. serpentina*, до складу цього препарату входять копійчника забутого корінь сухий мелений, кропиви дводомної корінь сухий мелений, любистку корінь сухий мелений, пирію повзучого корінь сухий мелений, які виявляють синергізм фармакологічної дії вивчених біологічно активних сполук.

## **Висновок**

Виявлено, що протестовані концентрації від 0,0288 мкг/мл до 28,8 мкг/мл екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної штаму K-27 мають чітко виражену вазодилаторну активність. Встановлено  $\alpha$ -адреноблокувальний ефект екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, який може знайти широке застосування у клініці як судиннорозширювальний препарат та адренолітик  $\alpha$  типу, зокрема при лікуванні захворювань передміхурової залози.

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.** Роботу виконано в рамках проекту № 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 2020–2021 рр.

#### Список використаної літератури

1. Мінарченко В. М., Бутко А. Ю. Дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 30–36.
2. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy Biol. Sci. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 73–78.
3. Lobay D. *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension // Integrative Med. – 2015. – V. 14, N 3. – P. 40–46.
4. 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. – V. 11, N 3. – P. 132–142.
5. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Morales A. Yohimbine in erectile dysfunction: the facts // Int. J. Impot. Res. – 2000. – P. 70–74.
7. Cimolai N., Cimolai T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity // J. Dietary Suppl. – 2011. – V. 8, Iss. 4. – P. 346–354. <https://doi.org/10.3109/19390211.2011.615806>
8. Кўнах В. А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи. Монографія. – К.: Логос, 2005. – 730 с.
9. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – V. 103. – P. 7325–7354. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
10. Samuels S. S. The vasodilating action of *Rauwolfia serpentina* // Angiology. – 1956. – V. 7, N 1. – P. 86–87.
11. Lowe F. C. Role of the newer alpha, -adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms // Clin Ther. – 2004. – V. 11. – P. 1701–1713. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.11.006>
12. Kalsi J., Muneer A. Erectile dysfunction - an update of current practice and future strategies // J. Clin. Urol. – 2013. – V. 6, N 4. – P. 210–219. <https://doi.org/10.1177/2051415813491862>
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. <https://doi.org/10.1177/1559325820942077>
14. Koloko B. L., Bushra I., Wankeu-Nya M. et al. In vivo effects of *Rauwolfia vomitoria* (Apocynaceae) ethanolic extract on sexual performance and reproductive activity in male rats // Andrologia. – 2020. – V. 52, N 1. – P. e13414. <https://doi.org/10.1111/and.13414>

#### References

1. Minarchenko V. M., Butko A. Yu. Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh zasobiv // Farmats. zhurn. – 2017. – № 1. – S. 30–36.
2. Poonam Agrawal Sh., Mishra S. Physiological, biochemical and modern biotechnological approach to improvement of *Rauwolfia serpentina* // IOSR – J. Pharmacy Biol. Sci. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 73–78.
3. Lobay D. *Rauwolfia* in the Treatment of Hypertension // Integrative Med. – 2015. – V. 14, N 3. – P. 40–46.
4. 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. – V. 11, N 3. – P. 132–142.
5. Shamon S. D., Perez M. I. Blood pressure-lowering efficacy of reserpine for primary hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – CD007655. <https://doi.org/10.1002/14651858>
6. Morales A. Yohimbine in erectile dysfunction: the facts // Int. J. Impot. Res. – 2000. – P. 70–74.
7. Cimolai N., Cimolai T. Yohimbine use for physical enhancement and its potential toxicity // J. Dietary Suppl. – 2011. – V. 8, Iss. 4. – P. 346–354. <https://doi.org/10.3109/19390211.2011.615806>
8. Kunakh V. A. Biotekhnolohiia likarskykh roslyn. Henetychni ta fiziolohe-biokhimichni osnovy. Monohrafiia. – K.: Lohos, 2005. – 730 s.
9. Mukherjee E., Gantait S., Kundu S. et al. Biotechnological interventions on the genus *Rauwolfia*: recent trends and imminent prospects // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2019. – V. 103. – P. 7325–7354. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10035-6>
10. Samuels S. S. The vasodilating action of *Rauwolfia serpentina* // Angiology. – 1956. – V. 7, N 1. – P. 86–87.
11. Lowe F. C. Role of the newer alpha, -adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms // Clin Ther. – 2004. – V. 11. – P. 1701–1713. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2004.11.006>

12. Kalsi J., Muneer A. Erectile dysfunction - an update of current practice and future strategies // J. Clin. Urol. – 2013. – V. 6, N 4. – P. 210–219. <https://doi.org/10.1177/2051415813491862>
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. <https://doi.org/10.1177/1559325820942077>
14. Koloko B. L., Bushra I., Wankeu-Nya M. et al. In vivo effects of *Rauwolfia vomitoria* (Apocynaceae) ethanolic extract on sexual performance and reproductive activity in male rats // Andrologia. – 2020. – V. 52, N 1. – P. e13414. <https://doi.org/10.1111/and.13414>

Надійшла до редакції 5 квітня 2021 р.  
Прийнято до друку 23 квітня 2021 р.

І. Л. Мончак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),  
І. І. Конвалюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
А. О. Баланда <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),  
С. С. Лукашов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),  
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. Ярмлюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5898-6103>),  
А. І. Соловійов <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<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 ВАЗОДИЛЯТОРНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ БІОМАСИ КУЛЬТУРИ ТКАНИН  
РАУВОЛЬФІЇ ЗМІІНОЇ (*RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.)

**Ключові слова:** культура тканин *Rauwolfia serpentina*, вазодилаторна дія,  $\alpha$ -адреноблокатори  
А Н О Т А Ц І Я

Важливим завданням фармакології та фармації є пошук та створення нових лікарських засобів рослинного походження, які характеризуються широким спектром дії, що дає змогу використовувати їх для профілактики і лікування захворювань. Для лікування серцевих аритмій застосовують лікарські рослини, які мають антиаритмічну, кардіотонічну та вазодилаторну дію. Судиннорозширювальні препарати призначають для лікування гіпертонічної хвороби, мігрені, а також використовують для комплексного лікування різних захворювань, наприклад, при порушеннях периферичного кровообігу і атеросклерозі артерій кінцівок, а також при проблемах сечовипускання, потенції. Пошук нових рослинних субстанцій для створення на їх основі ефективних судиннорозширювальних препаратів є актуальним та перспективним.

Метою роботи є дослідження вазодилаторної дії екстракту біомаси штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної.

Вивчення вазодилаторної дії екстракту біомаси високопродуктивного штаму К-27 культури тканин раувольфії зміїної здійснювали за допомогою методів ауksотонічної механографії судинних м'язів. Критеріями оцінки впливу досліджуваного екстракту слугували сила та частота спонтанних скорочень ворітної вени та ступінь розслаблення гладеньких м'язів аорти, попередньо активованих фенілефріном.

Для визначення робочої концентрації екстрактів клітинної біомаси високопродуктивного штаму К-27 раувольфії зміїної дослідили судинну активність із послідовно зростаючими концентраціями на ворітній вені. Аплікація низки послідовно зростаючих концентрацій продемонструвала зниження базального рівня тонусу та дозозалежне пригнічення фазних скорочень із повним пригніченням спонтанної активності ворітної вени у розведенні 1,44 мг/мл, після якого спостерігали токсичний вплив. Показано дозозалежне розслаблення судинного препарату із розвитком у кінці експерименту  $\alpha$ -адреноблокувальної дії та втрати чутливості до фенілефрину. Після скасування дії субстанції активуюча дія фенілефрину не відновлювалася протягом 30–50 хв, але при цьому спостерігали збереження скорочувальної активності аорти у відповідь на активатори іншого типу (60 мМ К<sup>+</sup>).

Виявлено, що протестовані концентрації від 0,0288 мкг/мл до 28,8 мкг/мл екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної штаму К-27 мають чітко виражену вазодилаторну активність. Встановлено  $\alpha$ -адреноблокувальний ефект екстракту клітинної біомаси раувольфії зміїної, який може знайти широке застосування у клініці як судиннорозширювальний препарат та адренолітик  $\alpha$  типу, зокрема при лікуванні захворювань передміхурової залози.



И. Л. Мончак <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),  
И. И. Конвалюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
А. А. Баланда <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),  
С. С. Лукашов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),  
В. И. 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>),  
А. И. Соловьев <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup> Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев

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

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВАЗОДИЛАТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТА БИОМАССЫ КУЛЬТУРЫ ТКАНЕЙ РАУВОЛЬФИИ ЗМЕИНОЙ (*RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.)

**Ключевые слова:** культура тканей *Rauwolfia serpentina*, вазодилаторное действие,  $\alpha$ -адреноблокаторы

### АННОТАЦИЯ

Важной задачей фармакологии и фармации является поиск и создание новых лекарственных средств растительного происхождения, которые характеризуются широким спектром действия, что позволяет использовать их для профилактики и лечения заболеваний. Для лечения сердечных аритмий применяют лекарственные растения, обладающие антиаритмическим, кардиотоническим и вазодилаторным действием. Сосудорасширяющие препараты назначают для лечения гипертонической болезни, мигрени, а также используют для комплексного лечения различных заболеваний, например, при нарушениях периферического кровообращения и атеросклерозе артерий конечностей, а также при проблемах мочеиспускания, потенции. Поиск новых растительных субстанций для создания на их основе эффективных сосудорасширяющих препаратов является актуальным и перспективным.

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

Изучение вазодилаторного действия экстракта биомассы высокопроизводительного штамма К-27 культуры тканей раувольфии змеиной осуществляли с помощью методов ауксотонической механографии сосудистых мышц. Критериями оценки влияния исследуемого экстракта были сила и частота спонтанных сокращений воротной вены и степень расслабления гладких мышц аорты, предварительно активированных фенилэфрином.

Для определения рабочей концентрации экстрактов клеточной биомассы высокопроизводительного штамма К-27 раувольфии змеиной исследовали сосудистую активность с последовательно возрастающими концентрациями на воротной вене. Апликация ряда последовательно возрастающих концентраций продемонстрировала снижение базального уровня тонуса и дозозависимое подавление фазных сокращений с полным подавлением спонтанной активности воротной вены в разведении 1,44 мг/мл, после которого наблюдали токсическое воздействие. Показано дозозависимое расслабление сосудистого препарата с развитием в конце эксперимента  $\alpha$ -адреноблокирующего действия и потери чувствительности к фенилэфрину. После отмены действия субстанции активирующее действие фенилэфрина не восстанавливалось в течение 30–50 минут, но при этом наблюдали сохранение сократительной активности аорты в ответ на активаторы другого типа (60 мМ К<sup>+</sup>).

Выявлено, что протестированные концентрации от 0,0288 мкг/мл до 28,8 мкг/мл экстракта клеточной биомассы раувольфии змеиной штамма К-27 имеют четко выраженную вазодилаторную активность. Установлен  $\alpha$ -адреноблокирующий эффект экстракта клеточной биомассы раувольфии змеиной, который может найти широкое применение в клинике в качестве сосудорасширяющего препарата и аденолитика  $\alpha$  типа, в частности при лечении заболеваний предстательной железы.

I. L. Monchak <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8432-2848>),  
I. I. Konvalyuk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2283-6063>),  
A. O. Balanda <sup>2,3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5146-0144>),  
S. S. Lukashov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8664-4004>),  
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>),  
A. I. Soloviev <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-0976-2792>)

<sup>1</sup> State Institution «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 VASODILATORY EFFECT OF EXTRACT FROM TISSUE CULTURE BIOMASS OF *RAUWOLFIA SERPENTINA* BENTH.

**Key words:** tissue culture of *Rauwolfia serpentina*, vasodilatory effect,  $\alpha$ -adrenoblockers

ABSTRACT

Design of novel herbal drugs with a wide range of activity is an important object of pharmacology. Herbal remedies having antiarrhythmic, cardiotonic and vasodilatory effects are useful for treatment of heart arrhythmias. Vasodilating drugs are prescribed for medication of hypertension and migraine. Also they are a part of comprehensive treatment of various diseases such as disturbed peripheral blood circulation and atherosclerosis of arteries of extremities as well as problems with urination and potency. Search for novel herbal preparations with vasorelaxant activity in our view is a promising matter of current interest.

This work is aiming in study of vasodilatory activity of methanol extract of strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina*.

Evaluation of vasodilatory activity extract of high-productive strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina* has been carried out by the method of auxotonic mechanography of vascular smooth muscles. Strength and frequency of spontaneous contractions of portal vein as well as relaxation of aortic smooth muscles activated with phenylephrine were evaluation indicators of extract activity.

In order to estimate working concentration of extract of strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina* we have studied vascular activity at sequentially increasing concentrations of extract solution on the portal vein. Overlay of sequence of growing concentrations exhibited decrease in basal level of venous tone and dose-dependent suppression of phasic contractions with complete inhibition of spontaneous activity of portal vein at 1.44 mg/ml concentration and uprise of toxicity at higher concentrations. It has been shown dose-dependent relaxation of vascular preparations followed by development of  $\alpha$ -adrenoceptor blocking effect and loss of sensibility to phenylephrine at the end of experiment. After discontinuing exposure with a substance the activating effect of phenylephrine remained not renewed during 30-50 minutes, at the same time contractile activity of aorta on the response to the other type activation (60 mM K<sup>+</sup>) took place.

It was found that at the studied range of concentrations: 0.0288  $\mu$ g/ml–28.8  $\mu$ g/ml the extract of strain K-27 tissue culture of *Rauwolfia serpentina* has distinct vasodilatory effect. Also it was discovered  $\alpha$ -adrenoceptor blocking effect of that extract, so it can find wide application in therapy as vasorelaxant and  $\alpha$ -blocker, for instance in treatment of prostate diseases.

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

(Конвалюк І. І.)