

ISSN 1029-8940 (Print)
ISSN 2524-230X (Online)
УДК 615.322
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-1-98-106>

Поступила в редакцию 23.10.2020
Received 23.10.2020

О. Н. Саванец, Е. В. Кравченко, П. Т. Петров

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ АНКСИОЛИТИКОВ ПРИРОДНОГО И СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ИНБРЕДНЫХ И АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ

Аннотация. Изучены особенности анксиолитического действия образцов природного (лекарственное растительное сырье (ЛРС) и фитокомпозиция на основе патринии средней, таблетки валерианы) и синтетического (олеаноловая кислота) происхождения. ЛРС патринии средней (1,7 мг/кг суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту) и фитокомпозиция «Патриния» (3,6 мг/кг суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту) снижали ситуационную тревожность у социально активных мышей-самцов ICR в приподнятом крестообразном лабиринте, превосходя по выраженности анксиолитического эффекта валериану и олеаноловую кислоту (основной агликон три萜пеновых сапонинов в корнях и корневищах *Patrinia intermedia*), применявшуюся в дозе 5,0–20,0 мг/кг. Фитопрепарат «Патриния» не проявлял активности в отношении генетически обусловленной патологически повышенной базовой тревожности мышей линии BALB/c в тесте «кубик».

Ключевые слова: патриния средняя, анксиолитическое действие, лекарственное растительное сырье, фитокомпозиция, мыши

Для цитирования: Саванец, О. Н. Особенности действия анксиолитиков природного и синтетического происхождения на инбредных и аутбредных мышей / О. Н. Саванец, Е. В. Кравченко, П. Т. Петров // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2021. – Т. 66, № 1. – С. 98–106. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-1-98-106>

Oksana N. Savanets, Elena V. Kravchenko, Petr T. Petrov

Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

FEATURES OF THE ACTION OF ANXIOLYTICS OF NATURAL AND SYNTHETIC ORIGIN ON INBRED AND OUTBRED MICE

Abstract. The features of the anxiolytic action of natural (medicinal plant raw materials (MPR) and phytocomposition based on *Patrinia intermedia*, *Valerian* tablets) and synthetic (oleanolic acid) objects were studied. It was found that the MPR of *Patrinia intermedia* (1.7 mg/kg of saponins in terms of oleanolic acid) and the phytocomposition “Patrinia” (3.6 mg/kg of saponins in terms of oleanolic acid) reduced situational anxiety in socially active male ICR mice in an elevated plus maze, exceeding the anxiolytic effect of *Valerian* and oleanolic acid (the main aglicon of triterpene saponins in the roots and rhizomes of *Patrinia intermedia*), used in doses of 5.0–20.0 mg/kg. It was revealed that «Patrinia» did not show activity in relation to the genetically determined pathologically increased basic anxiety in BALB / c mice in the “Cubic Box” test.

Keywords: *Patrinia intermedia*, anxiolytic effect, medicinal plant raw materials, phytocomposition, mice

For citation: Savanets O. N., Kravchenko E. V., Petrov P. T. Features of the action of anxiolytics of natural and synthetic origin on inbred and outbred mice. *Vestsi Natsyyanal'nei akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2021, vol. 66, no. 1, pp. 98–106 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-1-98-106>

Введение. В связи с широким распространением тревожных расстройств особую актуальность в последние десятилетия приобретает расширение арсенала анксиолитических лекарственных средств [1], в том числе растительного происхождения. Использование фитопрепаратов является перспективным направлением современной медицины и фармации, учитывая их «мягкое» воздействие, широкий терапевтический спектр, минимальное проявление побочных эффектов при рациональном применении, возможность включения в комплексные схемы лечения в комбинациях с синтетическими лекарственными препаратами. Кроме того, фитопрепараты могут играть ведущую роль на этапах профилактики, начала развития заболевания, периода поздней реконвалесценции и реабилитации.

Патриния (лат. *Patrinia*) – род растений из семейства Валериановые (*Valerianaceae*). Более 210 химических компонентов были выделены из растений рода патриния и идентифицированы. Веществами, определяющими биологическую активность патринии, являются тритерпеновые сапонины, иридоиды, флавоноиды и лигнаны. Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией установлено, что агликоном тритерпеновых сапонинов в корнях и корневищах *Patrinia intermedia* является олеаноловая кислота (ОК), и идентифицировано 5 тритерпеновых сапонинов, содержащихся в корнях и корневищах *Patrinia intermedia* белорусской интродукции [2]. В коллекционном питомнике Центрального ботанического сада НАН Беларуси (ЦБС НАН Беларуси) патриния средняя культивируется с 1979 г. [3].

Одним из значимых аспектов современной психофармакологии является исследование индивидуальных различий в действии психотропных препаратов, имеющих большое значение для разработки дифференцированной психофармакотерапии и прогноза ее эффективности [4].

До настоящего времени углубленного исследования психофармакологического действия патринии не проводилось. В связи с вышеизложенным актуально изучение анксиолитического действия лекарственного растительного сырья (ЛРС) и фитокомпозиции на основе патринии средней и индивидуальной чувствительности к ним; проведение анализа зависимости выраженности фармакологического (анксиолитического) эффекта патринии от количественного содержания биологически активных веществ (БАВ) – сапонинов (в пересчете на ОК).

Цель работы – изучение особенностей анксиолитического действия лекарственного растительного сырья и фитокомпозиции на основе патринии средней в сравнении с образцами природного (таблетки валерианы) и синтетического (олеаноловая кислота) происхождения.

Объекты и методы исследования. Объектами исследования являлись лабораторные грызуны, полученные из вивария сектора биоиспытаний Института биоорганической химии НАН Беларуси (ИБОХ НАН Беларуси): мыши-самцы линий BALB/c, C57Bl/6 и аутбредные особи ICR. При выполнении работы были использованы следующие образцы и фармакологические вещества:

1) корневища с корнями патринии средней (ЛРС) белорусской интродукции (получены из ЦБС НАН Беларуси). Порошок ЛРС вводили внутрижелудочно (в/ж) в дозе 64,5 мг/кг (1,7 мг/кг суммы сапонинов в пересчете на ОК);

2) фитокомпозиция «Патриния», образец произведен РПУП «Академфарм» ИБОХ НАН Беларуси, г. Минск, с. 011117, срок годности – до 11.19. Содержание патринозидов в пересчете на ОК в растительном сырье для производства фитопрепарата – 4,3 %. Содержание патринозидов в дозированной единице – не менее 15 мг. «Патринуию» вводили в/ж в дозе 64,5 мг/кг содержимого капсулы (3,6 мг/кг суммы сапонинов в пересчете на ОК) [5];

3) олеаноловая кислота (ОК) (Sigma-Aldrich (США), lot MKCJ717); вещество вводили в/ж в дозах 5, 10 и 20 мг/кг;

4) «Валериана-Белмед» производства РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, с. 1790518, срок годности – до 06.21. Лекарственное средство вводили в/ж в дозе 30 мг/кг.

Способ получения порошка ЛРС и процедура приготовления взвеси или растворов образцов описаны нами ранее [6].

Оценивали уровни ситуационной (тест «приподнятый крестообразный лабиринт»; ПКЛ) [7] и базовой тревожности (соответствует личностной тревожности у человека; тест «кубик») [8]. С целью определения индивидуальных характеристик поведения в ПКЛ до начала тестирования осуществляли экспресс-оценку типологических особенностей мышей ICR на основе регистрации зоосоциальных взаимодействий в микроколонии. Отбирали животных, избежавших контакта с интродуцирующей мышью C57Bl/6 (особи ICR с пассивным или timidным типом поведения). Кроме того, выделяли активных особей ICR с высоким уровнем контактирования; эти мыши характеризовались наличием поведенческих паттернов «обнюхивание» и/или «аллогрумминг», «обнюхивание» и/или «атака». Все эксперименты проводили в утренние и дневные часы с 9.00 до 15.00 в стандартных условиях [9], при искусственном или комбинированном освещении.

Приподнятый крестообразный лабиринт (эксперимент 1). Оценку влияния образцов ЛРС, «Патриния», «Валериана-Белмед» и ОК на уровень ситуационной тревожности осуществляли в ПКЛ (установка Elevanted plus maze фирмы Columbus Instrument Co, США), как описано

ранее [10]. На протяжении 3 мин поминутно регистрировали число заходов в открытые (*Nop.*) и закрытые (*Ncl.*) рукава, число свешиваний с открытых рукавов (*Nu.dip.*), продолжительность пребывания в открытых (*Top.*) и закрытых (*Tcl.*) рукавах, продолжительность пребывания на центральной площадке (*Tcentr.*), латентный период захода в открытый рукав (*ЛП*). Проведено 4 серии опытов, в ходе которых изучено: 1) влияние сезонности на поведение в ПКЛ (эксперимент 1А); 2) анксиолитическая активность ЛРС (эксперимент 1Б); 3) анксиолитическая активность «Патринии» (эксперимент 1В); 4) влияние на уровень тревожности ЛРС, «Валерианы-Белмед» и ОК, характеризующейся наличием анксиолитической активности и являющейся агликоном три-терпеновых сапонинов в корнях и корневищах патринии средней [2] (эксперимент 1Г). Сведения о формировании групп приведены в табл. 1.

Тест «кубик» (эксперимент 2). Изучали влияние фитокомпозиции на базовую тревожность с помощью теста «кубик» [8], оценивая ее действие на состояние страха в отношении незнакомого объекта (неофобия) у мышей BALB/c, характеризующихся генетически обусловленным высоким уровнем базовой тревожности [11]. Визуально регистрировали латентный период первого касания объекта (в секундах) – *ЛП куб.*, число касаний и суммарное время исследования объекта (в секундах).

Т а б л и ц а 1. Сведения о формировании групп животных, режиме, способах и дозах введенных им образцов

Table 1. Information about the formation of groups of animals, the regime, methods and doses of the samples introduced to them

Серия эксперимента	Линия, тип	Группа	Образцы, способ введения, доза	
			Растворитель	Фитопрепараты, ЛРС, фармакологические вещества
1А (ПКЛ; сезонность)	ICR, А	<i>n</i> = 29 (зимой) <i>n</i> = 50 (летом)	КК, в/ж	–
1Б (ПКЛ; ситуационная тревожность)	ICR, А	1 (<i>n</i> = 24)		–
		2 (<i>n</i> = 53)		ЛРС, в/ж, 1,7 мг/кг
1В (ПКЛ; ситуационная тревожность)	ICR, А	1 (<i>n</i> = 32)		–
		2 (<i>n</i> = 7)		«Патриния», в/ж, 3,6 мг/кг
1Г (ПКЛ; ситуационная тревожность)	ICR, А и П	1 (<i>n</i> = 61)		–
		2 (<i>n</i> = 26)		ЛРС, в/ж, 1,7 мг/кг
		3–5 (в каждой <i>n</i> = 10)		ОК, в/ж; 5, 10 и 20 мг/кг
		6 (<i>n</i> = 10)		«Валериана-Белмед», в/ж, 30 мг/кг
2 («кубик», базовая тревожность)	BALB/c	1 (<i>n</i> = 7)		–
		2 (<i>n</i> = 7)	Патриния», в/ж, 3,6 мг/кг	

Пр и м е ч а н и е. КК – крахмальный клейстер; фенотип: А – активный, П – пассивный.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программного обеспечения Excel 2010, Statistica 6.0, Biostat 4.03.

Результаты и их обсуждение. Оценка влияния образцов на уровень ситуационной тревожности. Серия 1А. Сравнительная оценка влияния сезонности на поведение особей неранжированной популяции и социально активных мышей ICR в ПКЛ показала, что у животных, тестированных в разные сезоны, значения критериев *Top.*, *ЛП*, *Nop.*, *Nu.dip.* существенно не различались: в зимний период они составили $18,8 \pm 3,9$; $86,7 \pm 14,1$; $1,8 \pm 0,3$ и $0,4 \pm 0,2$ с, в летний период – $12,3 \pm 2,1$; $102,8 \pm 10,9$; $1,3 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,2$ с соответственно. Это позволяет сопоставлять результаты, полученные в разные сезоны года.

Серия 1Б. Введение ЛРС способствовало снижению ситуационной тревожности социально активных особей ICR (рис. 1). Анксиолитический эффект ЛРС проявлялся статистически значимым возрастанием продолжительности пребывания в открытых рукавах (в 2,5 раза), числа заходов в открытые рукава (в 2,6 раза), числа свешиваний (в 2,4 раза) и снижением ЛП (в 2,6 раза) относительно контроля ($p < 0,05$). Статистически достоверное повышение продолжительности

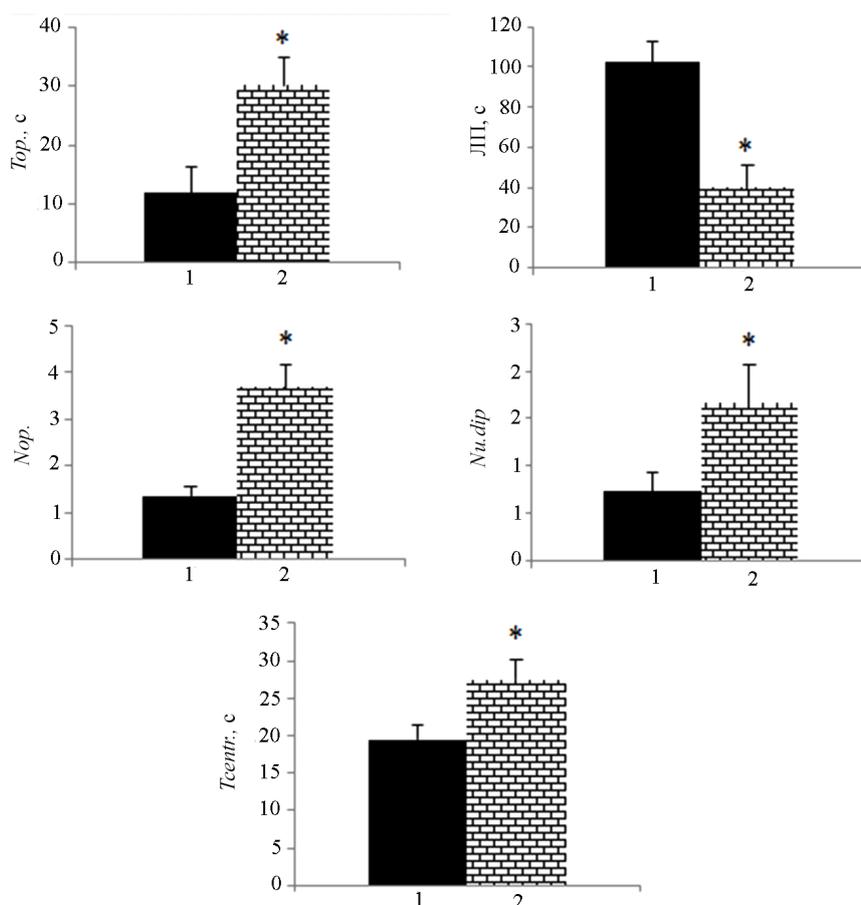


Рис. 1. Влияние ЛРС (1,7 мг/кг в пересчете на олеаноловую кислоту) на поведение социально активных мышей ICR в ПКЛ (продолжительность наблюдения – 3 мин): 1 – контроль, 2 – ЛРС; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, критерий Манна–Уитни; *Top.* – продолжительность пребывания в открытых рукавах, *Tcentr.* – продолжительность пребывания на центральной площадке, *LPI* – латентный период первого захода в открытый рукав, *Nor.* – число заходов в открытые рукава, *Nu.dip.* – число свешиваний с открытых рукавов

Fig. 1. Influence of MPR (1,7 mg / kg in terms of oleanolic acid) on the behavior of socially active ICR mice in EPM when observed for 3 minutes: 1 – control; 2 – MPR; * – $p < 0.05$ versus control, Mann–Whitney test; *Top.* – length of stay in open arms, *Tcentr.* – length of stay at the central site, *LPI* – latency period of the first entry into the open arms, *Nor.* – number of entries into open arms, *Nu.dip.* – number of hanging from open arms

пребывания на центральной площадке мышей основной группы в сравнении с контролем указывает на увеличение времени принятия решения (отсрочивание выбора в пользу захода в «безопасный» рукав).

Серия IV. Оценку эффектов «Патринии» осуществляли с использованием данных, относящихся к особям ICR с умеренным и высоким уровнем зоосоциальной активности (1 и более зоосоциальных контактов). Применение «Патринии» способствовало увеличению доли мышей в популяции, у которых число свешиваний с открытых рукавов превышало 1 (рис. 2), что указывает на наличие статистически достоверного анксиолитического действия ($p < 0,05$).

Серия IV. ЛРС статистически достоверно снижало уровень ситуационной тревожности мышей ICR с активным фенотипом поведения по показателям *Top.* (рис. 3, A-1), *Nor.* (рис. 3, C-1) за 3 мин наблюдения и не оказывало влияния на значения тех же критериев у «тиmidных» особей. У мышей с пассивным (но не с активным) фенотипом поведения применение ЛРС способствовало достоверному снижению ЛПИ (рис. 3, B-2).

Применение ОК в дозе 5,0 мг/кг (но не 10,0 или 20,0 мг/кг) «тиmidным» (но не активным) мышам способствовало симбатному статистически значимому возрастанию значений *Nor.* (рис. 3, C-2) и *Ncl.* (в 1,8 раза) в сравнении с соответствующим контролем, что указывает на существенное стимулирующее действие соединения в отношении двигательной активности и элиминиро-

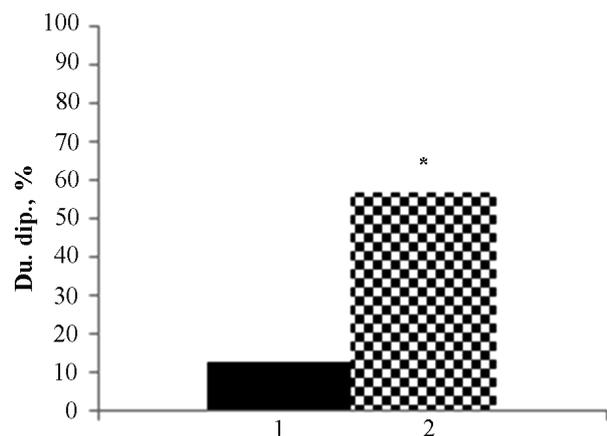


Рис. 2. Влияние фитокомпозиции «Патриния» (3,6 мг/кг в пересчете на олеаноловую кислоту) на поведение мышей ICR с умеренным и высоким уровнем зоосоциальной активности в ПКЛ (продолжительность наблюдения – 3 мин): 1 – контроль, 2 – фитокомпозиция; * – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, точный критерий Фишера; *Du.dip.* – доля мышей в группе, у которых число свешиваний с открытых рукавов превышало 1

Fig. 2. The effect of the «Patrinia» phytocomposition (3.6 mg/kg in terms of oleanolic acid) on the behavior of ICR mice with moderate and high levels of zoosocial activity in EPM when observed for 3 minutes: 1 – control, 2 – phytocomposition; * – $p < 0.05$ versus control, Fisher's exact test; *Du.dip.* – proportion of mice in the group in which the number of hanging from open arms exceeded 1

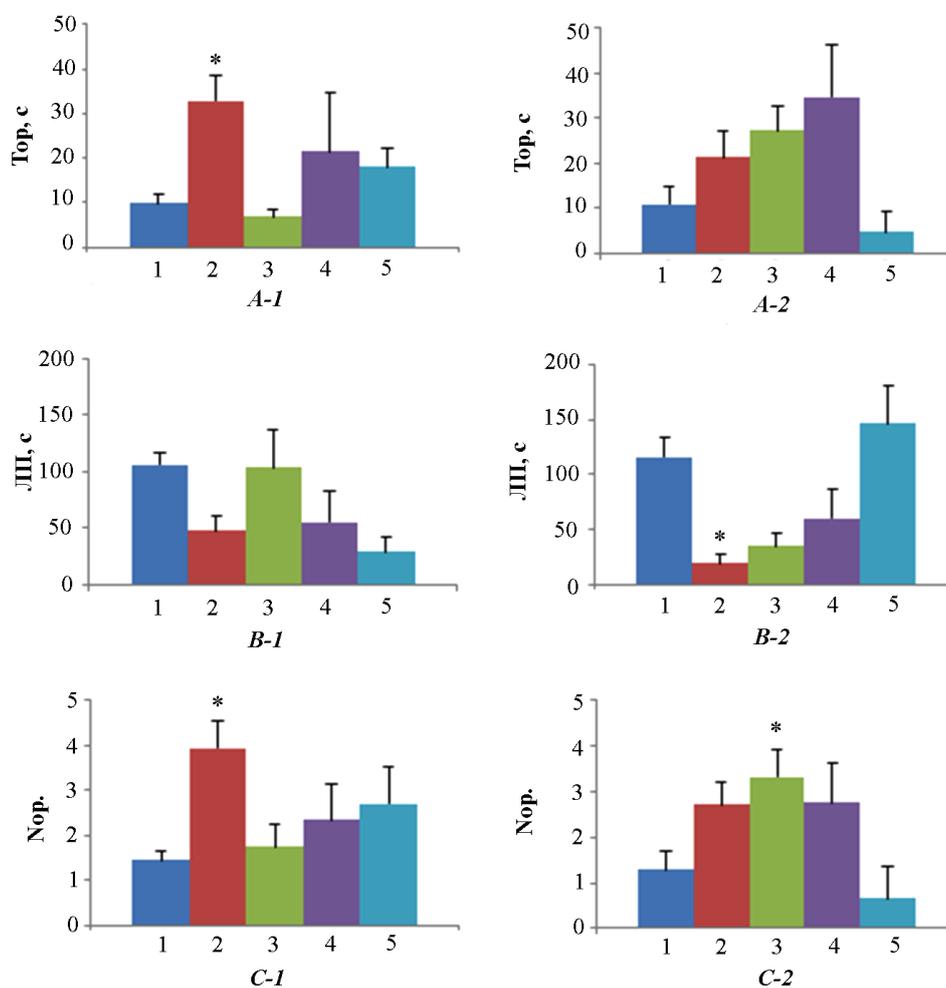


Рис. 3. Влияние ЛРС и олеаноловой кислоты на поведение активных (1) и тимидных (2) мышей ICR в ПКЛ (продолжительность наблюдения – 3 мин): 1 – контроль; 2 – ЛРС (1,7 мг/кг в пересчете на олеаноловую кислоту); 3 – ОК (5 мг/кг); 4 – ОК (10 мг/кг); 5 – ОК (20 мг/кг); * – различия статистически значимы по сравнению с контролем, $p < 0,05$, критерий Крускала–Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна; *A, Top.* – продолжительность пребывания в открытых рукавах; *B, ЛП* – латентный период первого захода в открытый рукав; *C, Nop.* – число заходов в открытые рукава

Fig. 3. The effect of MPR and oleanolic acid on the behavior of active (1) and thymide (2) ICR mice in EPM during 3 minutes observation: 1 – control; 2 – MPR (1.7 mg / kg in terms of oleanolic acid); 3 – OA (5 mg/kg); 4 – OA (10 mg/kg); 5 – OA (20 mg/kg); * – the differences are statistically significant compared to the control, $p < 0.05$, Kruskal–Wallis test followed by data processing by the method of a posteriori comparisons using Dunn's test; *A, Top.* – length of stay in open arms; *B, ЛП* – latency period of the first entry into the open arms; *C, Nop.* – number of entries into open arms

вание фризинг-реакции из спектра поведенческих реакций особей с пассивным фенотипом реакции на стресс.

При применении ЛРС продолжительность пребывания на центральной площадке мышей с активным типом поведения (но не «тимидных» особей) увеличивалась в 1,7 раза ($p < 0,05$ в сравнении с контролем), что свидетельствует об отсрочивании захода в «безопасный» закрытый рукав животных, наиболее чувствительных к анксиолитическим эффектам патринии. Несущественное повышение относительно контроля числа горизонтальных перемещений как у активных, так и у «тимидных» животных, получавших сырье патринии, позволила исключить наличие седативного действия у ЛРС.

Для уточнения динамики влияния ЛРС (в/ж), ОК (в/ж) и таблеток «Валериана-Белмед» (в/ж) на поведение мышей осуществляли поминутный анализ в течение 3 мин (табл. 2, 3).

Таблица 2. Влияние ЛРС, ОК и «Валерианы-Белмед» на поведение активных и «тимидных» мышей ICR в ПКЛ в условиях ежеминутной регистрации по критериям, характеризующим анксиолитическую активность

Table 2. Influence of MPR, OA and “Valeriana-Belmed” on the behavior of active and thymid ICR mice in EPM under the conditions of every minute registration according to the criteria characterizing anxiolytic activity

Группа, доза	Активные животные			«Тимидные» животные		
	1 мин	2 мин	3 мин	1 мин	2 мин	3 мин
<i>Тор.</i>						
Контроль ($n = 61$)	7,1 ± 1,5	4,0 ± 1,9	4,9 ± 2,0	5,1 ± 2,5	3,8 ± 1,8	1,9 ± 1,5
ЛРС, 1,7 ⁰ ($n = 26$)	12,7 ± 2,4*	12,1 ± 2,8*	8,1 ± 2,3*	12,1 ± 3,5	9,1 ± 4,9	0,0 ± 0,0
ОК, 5,0 мг/кг ($n = 10$)	0,5 ± 0,5	1,8 ± 1,8	4,5 ± 1,8	12,3 ± 4,5	8,8 ± 2,2	6,2 ± 4,0
ОК, 10,0 мг/кг ($n = 10$)	12,0 ± 7,4	8,0 ± 5,4	1,5 ± 1,0	12,3 ± 5,7	4,8 ± 2,8	17,8 ± 11,0
ОК, 20,0 мг/кг ($n = 10$)	7,0 ± 2,6	5,6 ± 1,9	5,4 ± 3,0	0,0 ± 0,0	2,0 ± 2,0	2,7 ± 2,7
«Валериана-Белмед», 30,0 мг/кг ($n = 10$)	6,0 ± 3,4	3,5 ± 1,7	3,1 ± 1,3	0,0 ± 0,0	3,0 ± 3,0	2,5 ± 2,5
<i>Нор.</i>						
Контроль ($n = 61$)	0,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,2
ЛРС, 1,7 ⁰ ($n = 26$)	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3*	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,1 ± 0,4	0,0 ± 0,0
ОК, 5,0 мг/кг ($n = 10$)	0,3 ± 0,3	0,5 ± 0,5	1,0 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,5 ± 0,4 [#]	0,5 ± 0,2
ОК, 10,0 мг/кг ($n = 10$)	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,3 ± 0,2	1,5 ± 0,5	0,5 ± 0,3	0,8 ± 0,5
ОК, 20,0 мг/кг ($n = 10$)	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	1,0 ± 0,6	0,0 ± 0,0	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3
«Валериана-Белмед», 30,0 мг/кг ($n = 10$)	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5

Примечание. ⁰ – доза в пересчете на олеаноловую кислоту; *Тор.* – продолжительность пребывания в открытых рукавах; *Tcentr.* – продолжительность пребывания на центральной площадке, *Нор.* – число заходов в открытые рукава, *Ncl.* – число заходов в закрытые рукава; * – ЛРС (1,7 мг/кг суммы сапонинов в пересчете на ОК, в/ж); # – ОК (5,0 мг/кг, в/ж); представлены данные, для которых установлены статистически значимые различия по сравнению с контролем, $p < 0,05$ – критерий Крускала–Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна, n = число животных. То же для табл. 3.

Эффекты ЛРС в отношении критериев *Ncl.* ($p < 0,05$, табл. 3) и *Нор.* ($p > 0,05$; табл. 2) у «тимидных» мышей хорошо соотносимы с эффектами ОК у этой же когорты животных. Представленные данные могут быть расценены как указание на то, что действие патринии на мышей с пассивным фенотипом поведения обусловлено преимущественно содержанием патринозидов (табл. 2, 3).

Олеаноловая кислота не оказывала существенного влияния на поведенческие реакции мышей с активным типом реагирования в ПКЛ, в то время как ЛРС существенно снижало уровень ситуационной тревожности по показателям *Тор.* и *Нор.* (табл. 2) и способствовало статистически значимому возрастанию *Tcentr.* (табл. 3). Предположительно, указанные биологические эффекты патринии средней обусловлены содержанием иных, нежели патринозиды, БАВ.

Т а б л и ц а 3. Влияние ЛРС, ОК и «Валерианы-Белмед» на поведение активных и «тимидных» мышей ICR в ПКЛ в условиях ежеминутной регистрации по критериям, характеризующим двигательную активность

Table 3. Influence of MPR, OA and “Valeriana-Belmed” on the behavior of active and thymid ICR mice in EPM under the conditions of every minute registration according to the criteria characterizing locomotor activity

Группа, доза	Активные животные			«Тимидные» животные		
	1 мин	2 мин	3 мин	1 мин	2 мин	3 мин
<i>Tcentr.</i>						
Контроль (n = 61)	11,9 ± 1,7	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,6	12,5 ± 3,1	2,4 ± 1,1	3,1 ± 1,0
ЛРС, 1,7 ⁰ (n = 26)	15,1 ± 2,0	7,2 ± 1,1*	7,7 ± 1,5*	10,0 ± 2,0	4,3 ± 0,9	5,1 ± 2,3
ОК, 5,0 мг/кг (n = 10)	6,0 ± 3,1	3,3 ± 1,6	4,8 ± 1,4	10,8 ± 4,1	5,3 ± 0,8	5,5 ± 2,1
ОК, 10,0 мг/кг (n = 10)	10,8 ± 3,0	6,0 ± 2,2	2,5 ± 1,5	20,5 ± 6,8	4,3 ± 1,8	4,8 ± 1,5
ОК, 20,0 мг/кг (n = 10)	9,3 ± 3,8	7,7 ± 2,5	4,7 ± 1,0	7,0 ± 5,5	3,0 ± 3,0	2,7 ± 1,5
«Валериана-Белмед», 30,0 мг/кг (n = 10)	9,5 ± 3,2	5,4 ± 2,0	7,9 ± 2,3	6,5 ± 5,5	12,0 ± 12,0	1,5 ± 1,5
<i>Ncl.</i>						
Контроль (n = 61)	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,7	0,8 ± 0,2
ЛРС, 1,7 ⁰ (n = 26)	1,9 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,3	2,0 ± 0,3*	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,4
ОК, 5,0 мг/кг (n = 10)	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,3	1,8 ± 0,3	2,2 ± 0,3 [#]	2,3 ± 0,2 [#]	1,5 ± 0,3
ОК, 10,0 мг/кг (n = 10)	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,9	1,5 ± 0,5	1,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4
ОК, 20,0 мг/кг (n = 10)	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,3	2,0 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,0 ± 1,0	1,3 ± 0,9
«Валериана-Белмед», 30,0 мг/кг (n = 10)	1,4 ± 0,3	1,0 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	1,0 ± 1,0

Оценка влияния фитокомпозиции на базовую тревожность с использованием теста «кубик» (эксперимент 2). В тесте «кубик» не выявлено межгрупповых различий при сопоставлении поведения животных, получавших «Патринию», и особей, которым вводили растворитель, по показателям «латентный период первого касания кубика» ($125,6 \pm 36,3$ и $98,1 \pm 35,6$ с соответственно); «число касаний объекта» ($5,1 \pm 1,6$ с и $5,0 \pm 2,3$ с соответственно); «суммарная продолжительность исследования объекта» ($10,6 \pm 4,5$ и $9,6 \pm 5,1$ с соответственно). Это свидетельствует об отсутствии влияния фитопрепарата на уровень базовой тревожности лабораторных грызунов.

Заключение. В психофармакологических экспериментах изучены особенности анксиолитического действия ЛРС и фитокомпозиции на основе патринии средней в сравнении с другими образцами природного (таблетки валерианы) и синтетического (олеаноловая кислота) происхождения.

Установлено, что ЛРС патринии средней и фитокомпозиция «Патриния» снижали ситуационную тревожность у социально активных мышей-самцов ICR. Патриния (1,7 и 3,6 мг/кг суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту) превосходила синтетический образец (ОК, 5,0–20,0 мг/кг) по уровню активных доз и спектру анксиолитической активности и имела явное преимущество по выраженности противотревожного эффекта по сравнению с валерианой. Фитопрепарат «Патриния» не был активен в отношении генетически обусловленной патологически повышенной базовой тревожности мышей линии BALB/c.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отдела фармакологии и фармации И. В. Жебраковой, А. В. Малайко, Л. М. Залашко, Л. П. Губиной, З. И. Крупской (Институт биоорганической химии НАН Беларуси) и кандидатам биологических наук Л. В. Кухаревой и Б. В. Аношенко (Центральный ботанический сад НАН Беларуси) за содействие в организации и проведении экспериментов.

Aknowledgements. The authors are grateful to the staff of the Department of Pharmacology and Pharmacy I. V. Zhebrakova, A. V. Malyavko, L. M. Zalashko, L. P. Gubina, Z. I. Krupskaya (Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus) and candidates of biological sciences L. V. Kukhareva and B. V. Anoshenko (Central Botanical Garden of the National Academy of Sciences of Belarus) for assistance in organizing and conducting experiments.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Сюняков, Т. С. Клинико-фармакологическая характеристика анксиолитического действия нового пептидного препарата Селанк : автореф. ... дис. мед. наук: 14.03.06 ; 14.01.06 / Т. С. Сюняков ; Рос. акад. мед. наук. – М., 2011. – 23 с.
2. Определение качественного состава тритерпеновых гликозидов лекарственного растительного сырья *Patrinia intermedia* белорусской интродукции и их суммарного содержания / Д. И. Демид [и др.] // Белорусские лекарства : материалы Междунар. науч.-практ. конф. (Минск, 27–28 ноября 2014 г.) / НАН Беларуси, Ин-т биоорг. химии НАН Беларуси. – Минск, 2014. – С. 57–61.
3. Опыт интродукции патринии средней (*Patrinia intermedia*) в Беларуси / В. В. Титок [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2013. – № 4. – С. 19–23.
4. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика Афобазола / С. А. Сюняков [и др.] // Эксп. и клин. фармакол. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 15–19.
5. ТУ ВУ 100185129.131-2014. Добавка биологически активная к пище «Патриния» ; введ. 12.08.2014 до 12.08.2019. – 20 с.
6. Особенности влияния патринии средней корневищ с корнями и таблеток «Валериана-Белмед» на поведение мышей в приподнятом крестообразном лабиринте / О. Н. Саванец [и др.] // Белорусские лекарства : материалы междунар. науч.-практ. конф. (Минск, 10–11 окт. 2019 г.) / редкол. : А. Н. Вараскин [и др.]. – Минск, 2019. – С. 132–135.
7. Методические рекомендации по доклиническому изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия лекарственных средств / Т. А. Воронина [и др.] // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / отв. ред. А. Н. Миронов. – М., 2012. – Ч. 1. – С. 264–275.
8. Вишневская, Г. Б. Устойчивость мышей линии DBA/2J к воздействию хронического стресса социальных поражений / Г. Б. Вишневская, Д. Ф. Августинович, Н. Н. Кудрявцева // Журн. высш. нерв. деятельности. – 2016. – Т. 66, № 3. – С. 338–351.
9. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12-18-2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)». – Введ. 02.01.07. – Минск, 2006. – 21 с.
10. Саванец, О. Н. Изучение психофармакологической активности и возможного побочного действия фитоконпозиции на основе *Patrinia intermedia* / О. Н. Саванец // Молодые ученые и фармация XXI века : сб. науч. тр. VI междунар. науч. конф. (Москва, 5–6 декабря 2018 г.) / ред. совет : М. К. Сидельникова [и др.]. – М., 2018. – С. 277–283.
11. Максимова, Л. В. Влияние генетически обусловленного уровня тревожности на неассоциативное обучение животных / Л. В. Максимова // Вестн. БГУ. Сер. 2: Химия. Биология. География. – 2008 – № 3. – С. 54–58.

References

1. Syunyakov T. S. *Clinical and pharmacological characteristics of the anxiolytic action of the new peptide drug Selank*. Abstract of Ph. D. diss. Moscow, 2001. 23 p. (in Russian).
2. Demid D. I., Shabunya P. S., Fatykhova S. A., Kurman P. V., Petrov P. T. Determination of the qualitative composition of triterpene glycosides medicinal plants *Patrinia intermedia* belarusian introduction and their total of contents. *Belorusskie lekarstva: materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii (Minsk, 27–28 noyabrya 2014 goda)* [Belarusian medicines: materials of the International scientific and practical conference (Minsk, November 27–28, 2014)]. Minsk, 2014, pp. 57–61 (in Russian).
3. Titok V. V., Kukhareva L. V., Savich I. M., Tychina I. N., Gavrilenko T. K. The experience of introduction of *Patrinia intermedia* in Belarus. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2013, no. 4, pp. 19–11 (in Russian).
4. Syunyakov S. A., Chumakov D. V., Bochkarev V. K., Boyarshinova T. N., Neznamov G. G. Results of a clinical study of the selective anxiolytic Afobazol. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2001, vol. 64, no. 2, pp. 15–19 (in Russian).
5. ТУ ВУ 100185129.131-2014. *Specifications BY 100185129.131-2014. Biologically active food additive «Patrinia»*. Minsk, 2014. 20 p. (in Russian).
6. Savanec O. N., Malyavko A. V., Kravchenko E. V., Zalashko L. M., Kuhareva L. V., Nasek V. M., Zhebrakova I. V., Petrov P. T. Features of the influence of patinia of medium rhizomes with roots and tablets “Valeriana-Belmed” on the behavior of mice in an elevated cruciform maze. *Belorusskie lekarstva: materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi Konferentsii (Minsk, 10–11 oktyabrya 2019 goda)* [Belarusian medicines: materials of the International scientific and practical conference (Minsk, October 10–11, 2019)]. Minsk, 2019, pp. 132–135 (in Russian).
7. Voronina T. A., Seredenin S. B., Yarkova M. A., Voronin M. V. Methodical recommendations for the preclinical study of the tranquilizing (anxiolytic) action of drugs. *Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines*. Moscow, 2012, pp. 264–275 (in Russian).
8. Vishnivetskaya G. B., Avgustinovich D. F., Kudryavtseva N. N. Resistance of DBA / 2J mice to the effects of chronic stress of social damage. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I. P. Pavlova* [Journal of higher nervous activity named after I. P. Pavlova], 2016, vol. 66, no. 3, pp. 338–351 (in Russian).
9. *Sanitary rules and regulations “Arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)”*. Minsk, 2006. 21 p. (in Russian).

10. Savanets O. N. Study of psychopharmacological activity and possible side effects of phytocomposition based on *Patrinia intermedia*. *Molodye uchenye i farmatsiya XXI veka: sbornik nauchnykh trudov VI Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii (Moskva, 5–6 dekabrya 2018 goda)* [Young scientists and pharmacy of the XXI century: collection of scientific papers of the VI International scientific conference (Moscow, December 5–6, 2018)]. Moscow, 2018, pp. 277–283 (in Russian).

11. Maksimova L. V. The effect of genetically determined levels of anxiety on non-associative learning in animals. *Vestnik Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 2: Khimiya. Biologiya. Geografiya = Bulletin of the Belarusian State University. Series 2: Chemistry. Biology. Geography*, 2008, no. 3, pp. 54–58 (in Russian).

Информация об авторах

Саванец Оксана Николаевна – мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: oksana.savanez.96@mail.ru

Кравченко Елена Валериевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: kravchenko@iboch.by

Петров Петр Тимофеевич – канд. хим. наук; заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Академика Купревича, 5/2, 220141, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: petr_petrov@tut.by

Information about the authors

Oksana N. Savanets – Junior Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: oksana.savanez.96@mail.ru

Elena V. Kravchenko – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kravchenko@iboch.by

Petr T. Petrov – Ph. D. (Chem.), Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Academician Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: petr_petrov@tut.by