

ДЕЙСТВИЕ АЛКАЛОИДОВ ВЫДЕЛЕННЫЕ ИЗ РАСТЕНИЙ
ACONITUM TALASSICUM ИХ ВЛИНИЕ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ НА ГЛАДКИХ МЫШЦ АОРТЫ КРЫСЫ

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7512736>



ELSEVIER



Foundation of Advanced Research Publisher's

Хомидчонова Шахзода Хасанзода
ассистент Ферганский медицинский институт общественного здоровья



Abstract: Анализ результатов в данной статье, позволяет заключить, что дитерпеноидный алкалоид талатизамин и 14-О-бензоилталатизамин, выделенные из растений *Aconitum talassicum*, соответственно, обладают выраженным и эффективным релаксантным действием.

Keywords: ТЭА - тетраэтиламмоний, цАМФ - циклический аденозинмонофосфат цГМФ - циклический гуанизинмонофосфат, ЭГТА - этиленгликоль (бис-аминоэтиловый эфир)-N,N-тетрауксусная кислота, DAG - диацилглицерол, EDHF - эндотелий-зависимый гиперполяризующий фактор, IP3 - инозитол-1,4,5-трифосфат

About: FARS Publishers has been established with the aim of spreading quality scientific information to the research community throughout the universe. Open Access process eliminates the barriers associated with the older publication models, thus matching up with the rapidity of the twenty-first century.

Received: 05-01-2023

Accepted: 07-01-2023

Published: 22-01-2023

При выполнении работы использовано два алкалоида, дитерпеноидный алкалоид - талатизамин, выделенный из растения *Aconitum talassicum*, обладает выраженным антиаритмическим действием, которое определяется наличия в его структуре специфических функционально важных групп. Так, замена ОН-группы у атома углерода С-14 ликоктонинового скелета талатизамина на бензоильную группу, приводит к существенному возрастанию антиаритмической активности у 14-О-бензоилталатизамина.

Эксперименты проводились на белых крыс, выращенных в стандартных условиях корма и воды.

Изучение и роль потенциал-зависимых Ca^{2+}_L -каналов в обеспечении релаксантного действия талатизамина и 14-О-бензоилталатизамина

Талатизамин, выделенный из растения *Aconitum talassicum*, обладает выраженным антиаритмическим действием, которое определяется наличия в его структуре специфических функционально важных групп. Так, замена ОН-группы у атома углерода С-14 ликоктонинового скелета талатизамина на бензоильную группу (рис.3), приводит к существенному возрастанию антиаритмической активности у 14-О-бензоилталатизамина. Аналогично, 14-О-бензоилталатизамин более чем 10 раз эффективнее талатизамина подавляет экспериментально индуцированную эпилептиформную активность гиппокампа мозга крыс. Нами было обнаружено, что талатизамин и 14-О-бензоилталатизамин обладают также релаксантным действием и

расслабляют препараты аорты крысы, предварительно сокращенные фенилэфрином (ФЭ) и гиперкалиевыми растворами. В связи с этим, целью настоящей работы была характеристика релаксантных эффектов талатизамина и 14-О-бензоилталатизамина и изучение механизмов их обеспечивающих.

В предварительных экспериментах алкалоиды талатизамин и 14-О-бензоилталатизамин в широком диапазоне концентраций не влияли на базальный тонус препаратов аорты крысы. Эти данные свидетельствуют о том, что в состоянии покоя исследуемые алкалоиды не действуют на функциональную активность сократительного аппарата гладкомышечных клеток (ГМК) аорты крысы.

Влияние алкалоида талатизамина на сокращения аорты гиперкалиевым (50 мМ КСl) раствором Кребса. По оси ординат сила сокращения аорты, выраженная в процентах от силы, индуцированной 50 мМ КСl, принятой за 100%. По оси абсцисс - концентрация алкалоида. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 6-7$).

Релаксантный эффект этих алкалоидов имел доза-зависимый характер, и при повышении их концентрации степень подавления сокращений препаратов аорты, индуцированных гиперкалиевыми растворами, заметно возрастала. При этом величины EC_{50} , концентрации при которых 14-О-бензоилталатизамин и талатизамин вызвали расслабление препаратов аорты на 50%, составляли 75,9 мкМ и 250 мкМ, соответственно. Эти данные указывают на то, что 14-бензоилталатизамин более чем в 3 раза эффективнее расслабляет препараты аорты в условиях гиперкалиевой контрактуры (рис.1).

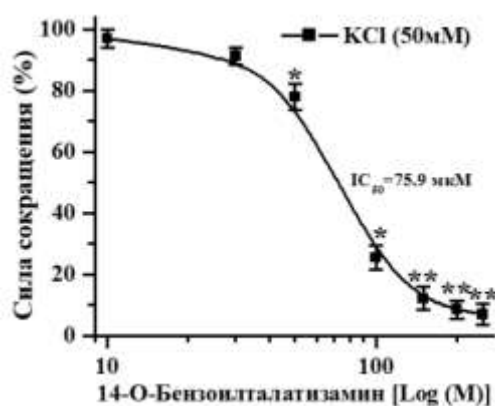


Рис.1. Влияние алкалоида 14-О-бензоилталатизамина на сокращения аорты гиперкалиевым (50 мМ КСl) раствором Кребса.

По оси ординат сила сокращения аорты, выраженная в процентах от силы, индуцированной 50 мМ КСl, принятой за 100%. По оси абсцисс - концентрация алкалоида. (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 7$).

Учитывая то, что сокращения препаратов аорты крысы, индуцируемые гиперкалиевыми растворами, обеспечиваются в основном благодаря активации потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов плазмалеммы ГМК и поступлению по ним ионов Ca^{2+} , наблюдаемые эффекты исследуемых алкалоидов, можно объяснить их взаимодействием с этими каналами. При этом, алкалоиды, возможно, блокируют Ca^{2+} -каналы и подавляют поступление ионов Ca^{2+} в ГМК, что будет сопровождаться уменьшением внутриклеточной концентрации ($[Ca^{2+}]_i$) в них и последующим ингибированием их сократительного аппарата. Для проверки этого предположения нами была исследована зависимость эффектов 14-О-бензоилталатизамина и талатизамина от концентрации ионов Ca^{2+} в среде инкубации. Как показали результаты этой серии экспериментов, при инкубации препаратов аорты в бескальциевых растворах Кребса с исследуемыми алкалоидами, добавки ионов Ca^{2+} также вызывали сокращения, однако по амплитуде эти сокращения были значительно меньше по сравнению с контролем. Так в контроле, в присутствии в среде инкубации 50 мМ КСl, кумулятивное добавление ионов Ca^{2+} сопровождалось усилением сокращения препарата аорты, которое достигало максимальной контрольной амплитуды (принятой за 100%) при его концентрации 2,5 мМ. В аналогичных экспериментальных условиях, но при наличии в среде инкубации талатизамина (750 мкМ) или 14-О-бензоилталатизамина (250 мкМ), добавление 2,5 мМ Ca^{2+} вызывало сокращения, амплитуда которых составляла 13 и 7,1%, соответственно, от контроля (рис.2). Эти данные указывают на то, что релаксантное действие 14-О-бензоилталатизамина и талатизамина непосредственно связано с их влиянием на транспорт ионов Ca^{2+} через плазматическую мембрану ГМК, что может свидетельствовать о взаимодействии этих алкалоидов с потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами ГМК.

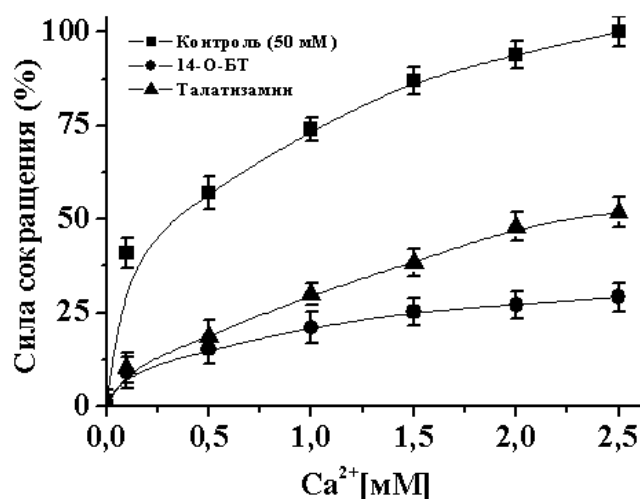


Рис.2. Зависимость релаксантного действия алкалоидов талатизамина и 14-О-бензоилталатизамина от концентрации ионов Ca^{2+} в среде инкубации.

Сила сокращения препарата аорты крысы, вызванная 50 мМ KCl, была принята за 100%. Значения являются средними \pm SEM (n = 5). *P<0,05, **P<0,01 по сравнению с контролем.

Добавление в среду инкубации 1 мкМ верапамила сопровождалось расслаблением препарата аорты до $50 \pm 2,2\%$ (Рис.8). Добавление 75,9 мкМ 14-О-бензоилталатизамина (концентрация соответствующая его значению EC_{50}) на фоне этого эффекта верапамила, приводило к дополнительному расслаблению препаратов аорты крысы до $18,8 \pm 3,7\%$. В отличии от 14-О-бензоилталатизамина, добавление талатизамина (250 мкМ) в аналогичных условиях, не приводило к дополнительному расслаблению препарата аорты крысы (Рис.3). Отсутствие эффекта талатизамина в присутствии верапамила свидетельствует о том, что его релаксантное действие в основном обусловлено подавлением поступления ионов Ca^{2+} в ГМК через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы. Вместе с тем способность 14-О-бензоилталатизамина дополнительно расслабляет препараты аорты на фоне эффекта верапамила указывает на то, что в основе его релаксантного действия лежит не только подавление поступления ионов Ca^{2+} через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, но и его влияние и на другие пути поступления ионов Ca^{2+} в цитоплазму ГМК.

Результаты экспериментов показали, что в присутствии в среде инкубации верапамила релаксантный эффект 14-О-бензоилталатизамина и талатизамина заметно снижается, но не подавляется полностью и алкалоиды сохраняли способность расслаблять препараты аорты в условиях блокады потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов.

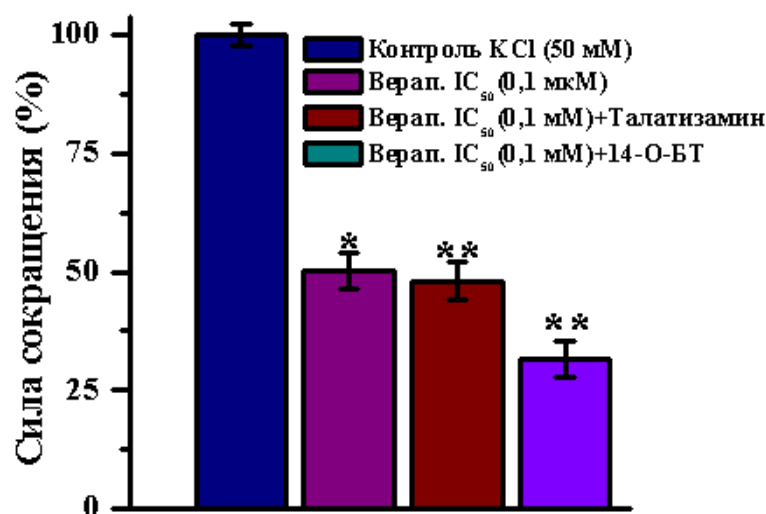


Рис.3. Влияние верапамила на релаксантное действия талатизамина и 14-О-ВТ.

Сила сокращения препарата аорты крысы, вызванная 50 мМ КСl, была принята за 100%. Значения являются средними \pm SEM (n = 6). *P<0,05, **P<0,01 по сравнению с контролем.

Данные, полученные в этой серии экспериментов, убедительно свидетельствуют о том что релаксантный эффект исследуемых алкалоидов в условиях гиперкалиевой контрактуры, действительно связан с блокадой потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов, которая приводит к подавлению поступления ионов Ca²⁺ в ГМК, последующему уменьшению [Ca²⁺]_i в них и ингибированию их сократительного аппарата.

Релаксантное действие 14-О-бензоилталатизамина в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры аорты крысы. Сила сокращения препарата аорты крысы, индуцированная 1 мкМ ФЭ, принята за 100%. (*P<0,05, **P<0,01; n= 7).

В отличии от 14-О-бензоилталатизамина, добавление в аналогичных условиях релаксантный эффект талатизамина в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры, как и в условиях КСl-индуцированной контрактуры, был менее выражен по сравнению с эффектом 14-О-бензоилталатизамина. (рис.4)

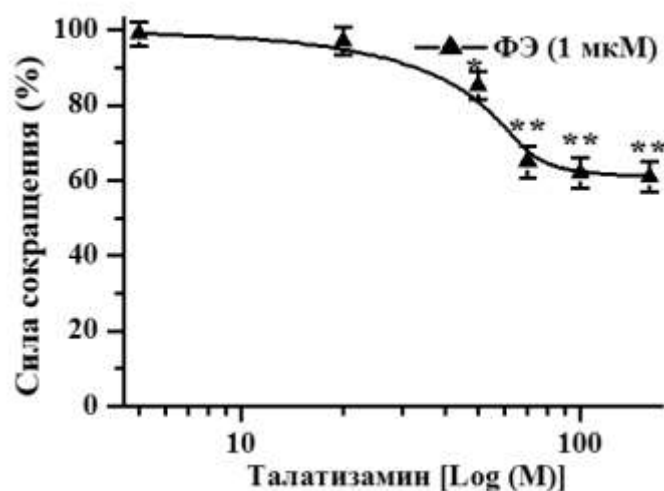


Рис.4. Релаксантное действия талатизамина в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры аорты крысы.

Сила сокращения препарата аорты крысы, индуцированная 1 мкМ ФЭ, принята за 100%. (*P<0,05, **P<0,01; n= 6).

Результаты этой серии экспериментов убедительно свидетельствуют о том, что релаксация, вызываемая исследуемыми алкалоидами в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры, обусловлена подавлением транспорта ионов

Ca²⁺ не только через потенциал-зависимые, но и через рецептор-управляемые Ca²⁺-каналы и Ca²⁺-транспортирующие системы СР.

Таким образом, в наших исследованиях было установлено, что дитерпеноидные алкалоиды 14-О-бензоилталатизамин и талатизамин обладают релаксантным действием, в основе которого лежит комплексный механизм, включающий их взаимодействие с потенциал-зависимыми и рецептор-управляемыми Ca²⁺-каналами плазмалеммы ГМК, а также с Ca²⁺-транспортирующими системами СР. Следствием такого взаимодействия, по-видимому, является подавление транспорта ионов Ca²⁺, в результате которого уменьшается [Ca²⁺]_i в ГМК, что и является причиной ингибирования их сократительного аппарата и релаксации. Существенные отличия в релаксантной активности талатизамина и 14-О-бензоилталатизамина, очевидно, связаны с наличием в структуре последнего бензоильной группы, благодаря которой он, возможно, более эффективно взаимодействует и блокирует Ca²⁺-транспортирующие системы ГМК.

Вывод:

Полученные данные показали, что алкалоиды талатизамин и его производное 14-О-бензоилталатизамин обладают релаксантной активностью и расслабляют препараты аорты крысы предварительно сокращенные гиперкалиевым раствором и фенилэфрином. При этом, релаксантное действие 14-О-бензоилталатизамина было более выражено и имело дозозависимый характер. Релаксантное действие талатизамина, в условиях КСІ-индуцированной контрактуры, подавлялось верапамилом, что свидетельствует о том, что его эффекты в основном обусловлены блокированием потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов ГМК. В целом, результаты, полученные в настоящих исследованиях, имеют важное теоретическое значение и расширяют наши представления о механизмах фармакологической регуляции сократительной активности ГМК. Вместе с тем, эти результаты имеют прикладное значение и найдут применение при разработке новых подходов регуляции сосудистого тонуса и целенаправленном создании и дизайне новых эффективных гипотензивных средств для профилактики и лечения гипертонической болезни и других заболеваний сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Aiello E.A., Malcolm A.T., Walsh M.P., Cole W.C. β-Adrenoceptor activation and PKA regulate delayed rectifier K⁺ channels of vascular smooth muscle cells // Am. J. Physiol. -1998. - V.275.- P.H448-H459

2. Aniszewski T. Alkaloids – secrets of life. – Amsterdam: 2007. – P. 110–111.
3. Benham C. D. and Bolton T. B. Spontaneous transient outward currents in single visceral and vascular smooth muscle cells of the rabbit. *J. Physiol. (Lond.)*.1986. v.381, pp.385-406.
4. *Blennerhassett M.G., Lourenssen S.* Neural regulation of intestinal smooth muscle growth in vitro.// *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2000. –V. 279(3) –P.511-519.
5. Bolotina M. Store-Operated Channels. Diversity and Activation Mechanisms // *Science's STKE* – 2004. –V.243. – P.34-34.
6. Bychkov R., Burnham M.P., Richards G.R., Edwards G., Weston A.H., Feletou M., VanHoutte P.M. Characterization of a charybdotoxin-sensitive intermediate conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel in porcine coronary endothelium: relevance to EDHF // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – V. 137. – P. 1346–1354.
7. Campbell W.B., Gebremedhin D., Pratt P.F., Harder D.R. Identification of epoxyeicosatrienoic acids as endothelium-derived hyperpolarizing factors // *Circ. Res.* – 1996. – V.78. – P.415–423.
8. Хомидчонова Шахзода Хасанзода АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ БАД “Buyrak-shifo” *Международный научный журнал № 4 (100), часть 2 «Научный импульс»* Ноябрь, 2022 стр 29-36.
9. S.H. Homidchonova, N.A. Mahmudova //Bioecological and physiological-biochemical features of cassoaks (Lemnaceae) in culture// *Texas Journal of Agriculture and Biological Sciences.* 10-11-2022. 27-31 page

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ НАПРЯЖЕНИЙ В ГРУНТАХ.

<https://doi.org/>



ELSEVIER

Хамраев Салохитдин Атаевич

старший преподаватель, Бухарский институт управления природными ресурсами национального исследовательского университета Ташкентского института инженеров ирригации и механизации сельского хозяйства. г. Бухара



Abstract. В статье коротко рассмотрены закономерность и задачи определения напряжений в грунте, его линейно-деформируемых тел, зависимость между напряжениями и деформациями, определение и зависимость между деформациями при нормальных напряжениях и небольших изменениях давлений. Указаны решения задач при распределении напряжений их применение и управление теории упругости, как тело однородной линейной деформации. Также описаны изменение напряжений по различным вертикальным и горизонтальным сечениям, его линейная зависимость между напряжениями и деформациями, возникающие в грунтах под действием внутренних и внешних сил, которые протекают в грунте физических и химических процессов, к тому же описаны уплотнение грунта под соответствующих нагрузках, местах сопротивление сдвигу, их значение, напряжений в грунтах и сопротивление внешним силам.

Keywords: Закономерность, распределение напряжений, относительная деформация изобара, линейная зависимость, нагрузка, произвольная, площадь скольжения, зона сдвигов

About: FARS Publishers has been established with the aim of spreading quality scientific information to the research community throughout the universe. Open Access process eliminates the barriers associated with the older publication models, thus matching up with the rapidity of the twenty-first century.

Received: 05-01-2023

Accepted: 07-01-2023

Published: 22-01-2023



Abstract. The article briefly discusses the regularity and problems of determining stresses in the soil, its linearly deformable bodies, the relationship between stresses and strains, the definition and relationship between strains at normal stresses and small pressure changes. The solutions of problems with stress distribution, their application and control of the theory of elasticity, as a body of uniform linear deformation, are indicated. It also describes the change in stresses along various vertical and horizontal sections, its linear relationship between stresses and strains that occur in soils under the influence of internal and external forces that occur in the soil of physical and chemical processes, in addition, soil compaction under appropriate loads, local resistance shear, their significance, stresses in soils and resistance to external forces.

Keywords: Regularity, stress distribution, isobar relative deformation, linear dependence, load, arbitrary, slip area, shear zone.

About: FARS Publishers has been established with the aim of spreading quality scientific information to the research community throughout the universe. Open Access process eliminates the barriers associated with the older publication models, thus matching up with the rapidity of the twenty-first century.

Received: 05-01-2023

Accepted: 07-01-2023

Published: 22-01-2023

Решение задачи определения напряжений в грунте необходимо для установления условий прочности и устойчивости грунтов и определения их деформаций, при решении вопроса о распределении напряжений в грунтах в Механике грунтов применяют теорию линейно-деформируемых тел, то есть для определения напряжений могут быть применены уравнения и зависимости теории упругости, которые базируются на линейной зависимости между напряжениями и деформациями.

В основу теории распределения напряжений в грунтах, определяется зависимость между относительными деформациями и нормальными напряжениями.