

5-10-2019

## INFLUENCE OF ATISINE ALKALOID ON CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF RAT AORTA

Muazzam Bakieva  
*Namangan State University*

Anvar Zaynabiddinov  
*Andijan State University*

Pulat Usmanov  
*Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan*

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/namdu>



Part of the [Education Commons](#)

---

### Recommended Citation

Bakieva, Muazzam; Zaynabiddinov, Anvar; and Usmanov, Pulat (2019) "INFLUENCE OF ATISINE ALKALOID ON CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF RAT AORTA," *Scientific Bulletin of Namangan State University*. Vol. 1 : Iss. 2 , Article 11.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/namdu/vol1/iss2/11>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Scientific Bulletin of Namangan State University by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact [sh.erkinov@edu.uz](mailto:sh.erkinov@edu.uz).

---

# INFLUENCE OF ATISINE ALKALOID ON CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF RAT AORTA

Cover Page Footnote

???????

Erratum

???????

## ВЛИЯНИЕ АЛКАЛОИДА АТИЗИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГМК АОРТЫ КРЫС

<sup>1</sup>Бакиева Муаззам Шарифжонова., <sup>2</sup>Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович.,  
<sup>3</sup>Усманов Пулат Бегмуродович.

<sup>1</sup>Наманганский государственный университет, Узбекистан, г. Наманган

<sup>2</sup>Андижанский государственный университет, Узбекистан, г. Андижан

<sup>3</sup>Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана,  
Узбекистан, г. Ташкент  
E-mail: Bakieva\_MSh@bk.ru

**Аннотация:** Данное исследование посвящается изучению воздействия дитерпеноидного алкалоида – атизина, выделенного из местного растения *Aconitum zeraavshanicum* на сокращение гладких мышц аорты крысы. Сокращение гладких мышц определялось в изотермических условиях FT-03 механотрона (Grass Instrument Co., США). В эксперименте изучалось вазорелаксантное влияние атизина (3-100 мкМ) на блокирование  $Ca^{2+}$ -каналов, расположенные в плазмалемме гладкой мышцы. Полученные результаты показали, что на основе дитерпеноидных алкалоидов может быть получены фармакологически активные антигипертензивные препараты

**Ключевые слова:** аорта, ГМК,  $Ca^{2+}$ -канал, атизин, вазорелаксантный эффект.

## КАЛАМУШ АОРТА СИЛЛИҚ МУСКУЛ ХУЖАЙРАЛАРИ ҚИСҚАРИШ АКТИВЛИГИГА АТИЗИН АЛКАЛОИДИНИНГ ТАЪСИРИ

<sup>1</sup>Бакиева Муаззам Шарифжонова., <sup>2</sup>Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович.,  
<sup>3</sup>Усманов Пулат Бегмуродович.

<sup>1</sup>Наманган давлат университети, Ўзбекистон, Наманган ш.

<sup>2</sup>Андижон давлат университети, Ўзбекистон, Андижон ш.

<sup>3</sup>УЗМУ қошидаги биофизика ва биохимия институти, Ўзбекистон, Тошкент ш.  
E-mail: [Bakieva\\_MSh@bk.ru](mailto:Bakieva_MSh@bk.ru)

**Аннотация:** Ушбу тадқиқотда маҳаллий *Aconitum zeraavshanicum* ўсимлик туридан ажратиб олинган – атизин дитерпеноид алкалоидининг каламуш аорта қон томири силлиқ мускули қисқариш фаоллигига таъсири ўрганилган. Мускул препаратининг қисқариш кучи изометрик шароитда FT-03 механотрони (Grass Instrument Co., АҚШ) ёрдамида қайд қилинган. Тажрибаларда атизиннинг (3–100 мкМ) вазорелаксант таъсири қон томир силлиқ мускули плазмолеммасида жойлашган  $Ca^{2+}$ -канални блокадаси билан боғлиқлиги аниқланган. Олинган натижалар дитерпеноид алкалоидлар асосида антигипертензив фармакологик препаратлар ишлаб чиқиш учун назарий асос сифатида хизмат қилиши мумкин.

**Калит сўзлар:** аорта, СМХ,  $Ca^{2+}$ -канал, атизин, вазорелаксант таъсири.

## INFLUENCE OF ATISINE ALKALOID ON CONTRACTILE ACTIVITY OF SMOOTH MUSCLE CELLS OF RAT AORTA

<sup>1</sup>Bakieva Muazzam Sharifjonovna., <sup>2</sup>Zaynabiddinov Anvar Erkinjonovich., <sup>3</sup>Usmanov Pulat Begmurodovich.

<sup>1</sup> Namangan State University, Namangan city, Uzbekistan

<sup>2</sup> Andijan State University, Andijan city, Uzbekistan

<sup>3</sup> Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan, Tashkent city, Uzbekistan

E-mail: [Bakieva\\_MSh@bk.ru](mailto:Bakieva_MSh@bk.ru)

**Abstract:** *This research is devoted to study of effects of a diterpenoid alkaloid, atisine, isolated from the local plant *Aconitum zeraavshanicum* on the contraction of rat aortic smooth muscle. Smooth muscle contraction was determined under isothermal conditions of the FT-03 mechanotron (Grass Instrument Co., USA). The experiment studied the vasorelaxant effect of atisine (3-100  $\mu\text{M}$ ) on blocking  $\text{Ca}^{2+}$  channels located in the plasma membrane of the smooth muscle. Obtained results showed that pharmacologically active antihypertensive drugs can be obtained on the basis of diterpenoid alkaloids.*

**Key words:** *aorta, SMC,  $\text{Ca}^{2+}$ -channel, atisine, vasorelaxant effect.*

Согласно статистике Всемирной Организации Здравоохранения на настоящий время сердечно-сосудистой патологии являются наиболее распространенной патологией в мире. При этом разработка новых эффективных фармакологических препаратов, применяемых в клинической практике является приоритетным и актуальным направлением в фармацевтической отрасли, особенно при разработке и получении новых лекарственных средств антигипертензивного/кардиопротекторного действия из местных лекарственных растительного сырья [Саякова и др., 2017; с.247–250].

Известно, что ключевым этапом развития процесса сокращения в ГМК является увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , которые могут поступать из внеклеточной среды через  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, а также освобождаться из саркоплазматического ретикулума (СПР) [Соловьев, 2013; с.101–106]. Изучение механизмов модуляции  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза ГМК и, особенно, механизмов фармакологической регуляции ион-транспортных систем, участвующих в его поддержании, в настоящее время уделяется особое внимание. При этом особое внимание уделяется природным соединениям, таким как растительные алкалоиды, которые характеризуются широким спектром биологических эффектов, а целый ряд из них проявляют выраженное антигипертензивное действие.

Целью данного исследования явилось изучение влияния дитерпеноидного алкалоида атизина выделенного из растений *Aconitum zeraavshanicum* на сократительную активность ГМК аорты крысы.

#### **Материал и методы исследования**

Эксперименты проводились на препаратах, представляющих собой кольца шириной ~3–4 мм, выделенных из аорты белых беспородных крыс (150–200 гр) и помещенных в специальную камеру (5 мл), перфузируемую физиологическим раствором Кребса–Хензеляйта. Эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

Сократительную активность гладкомышечных сегментов исследовали методом механографии. Для регистрации сократительной активности кольца аорты подвешивались с одной стороны к неподвижному крючку ячейки, а с другой стороны – к рычажку датчика силы FT-03 (Grass Instrument Co., США). Перед экспериментом сегменты аорты предварительно растягивали нагрузкой 1 гр. (~9,8 мН) и промывали физиологическим раствором в течение ~45–60 минут для достижения равновесия. Перед началом экспериментов препараты ГМК аорты крысы отмывали физиологическим раствором Кребса–Хензеляита в течение ~45–60 мин, после чего вызывали сокращение гиперкалиевым раствором (KCl 50 мкМ) [Ковалев и др., 2004; с.7–26; Соловьев, 2013; с.101–106]. При этом, амплитуду сократительных ответов на действие KCl (50 мкМ) считали контрольной и принимали за 100%.

Используемые в экспериментах растворы готовились на основе дистиллированной воды с добавлением соответствующих реактивов. Физиологический раствор Кребса–Хензеляита содержал (мМ): NaCl – 158,3; KCl – 4; CaCl<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O – 2; MgCl<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O – 1,5; NaHCO<sub>3</sub> – 10; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>×H<sub>2</sub>O – 0,42; глюкоза – 5,6 (pH=7,4). Растворы оксигенировали карбогеном (O<sub>2</sub>–95%, CO<sub>2</sub>–5%), температура раствора поддерживалась на уровне +37±0,5°C с помощью ультратермостата U-8 (Болгария).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ OriginLab OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, США). Полученные результаты в экспериментах подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где *M* – среднее, *m* – стандартная ошибка. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ .

### **Результаты и их обсуждение**

В условиях сокращения препарата аорты вызванного гиперкалиевым раствором (KCl 50 мМ) атизин при 3 мкМ вызвал расслабления препарата аорты на 17,4±4,3%, а при более высоких концентрации (100 мкМ) на 68,7±5,2% ( $n=3-6$ ). В этих условиях значение  $EC_{50}$  (концентрация вызывающая подавление силы сокращения на 50%) для атизина составляло 32,6 мкМ или  $pD_2(-\log EC_{50})=4,494$  (рис. 1А).

Вместе с тем в экспериментах было обнаружено, что вазорелаксантное действие алкалоида атизина заметно подавлялось верапамилом (0,01 мкМ) – специфическим блокатором Ca<sup>2+</sup><sub>L</sub>-каналов (рис. 1Б).

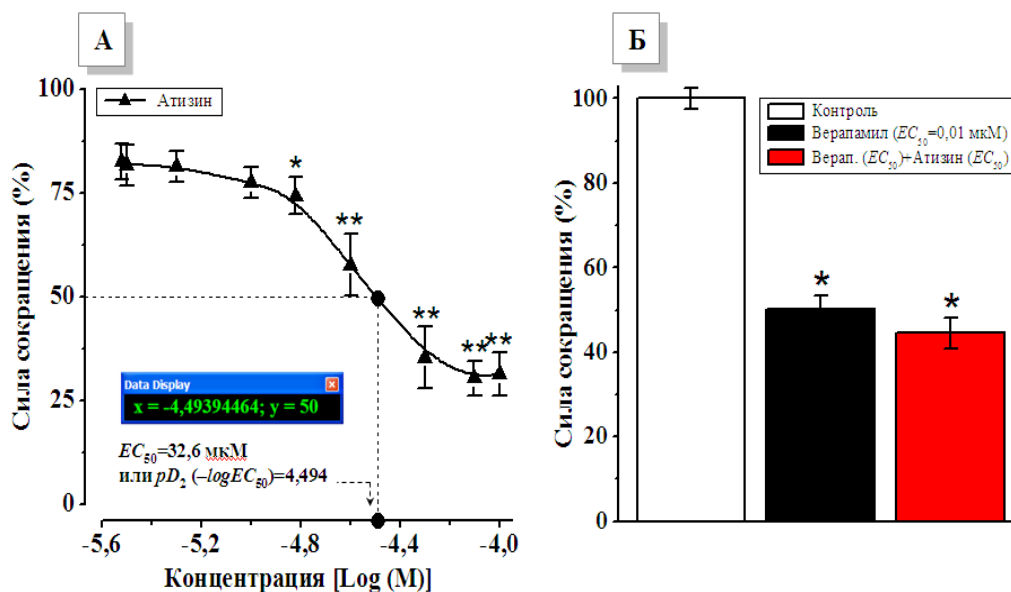


Рис. 1. А. Влияние атизина на механическое напряжение ГМК аорты крысы, предсокращенного гиперкалиевым раствором. Б. Влияние верапамила на релаксантное действие атизина.

По оси ординат – механическое напряжение (мН), по оси абсцисс – концентрация алкалоида (мкМ). Сила сокращения, индуцированная КСl (50 мМ), принята за 100%. (\* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ;  $n = 3-6$ ).

Известно, что изменение внутриклеточная концентрация ионов кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ) играет главенствующую роль в функциональную активность ГМК [Бирулина, 2016; с.3–118]. При этом, КСl-индуцируемое сокращение ГМК аорты связано с активацией потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов плазматических мембран ГМК [Karaki et al., 1997; с.158–229; Berridge, 2008; с.5047–5061].

#### Выводы.

Таким образом, показано, что атизин обладает выраженным вазорелаксантным действием, в основе которого может лежать его способность модифицировать свойства  $Ca^{2+}$ -каналов плазматических мембран ГМК. Данные, полученные в результате изучения механизмов действия алкалоида атизина, имеют важное практическое значение и могут быть рекомендованы для оптимизации процесса целенаправленного создания нового поколения вазорелаксантных лекарственных средств.

**Благодарность.** Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудника института ИХРВ АН РУз д.х.н. Б.Т.Салимову за любезное предоставление алкалоида атизина.

#### References:

1. Sayakova G.M., Axataeva U.A., Sembaeva B.J. Lekarstvennqe rasteniya, primenyaemqe dlya razrabotki preparatov, obladayuopix kardiotonicheskim deystviem // Vestnik KazNMU. – 2017. – №3. – S.247–250.

2. Solovg'ev A.I. Ionniq kanalq kak farmakologicheskie misheni. Vremya smenq 'aradigm klassicheskoy farmakoterapii // Farmakologiya ta likarsg'ka toksikologiya. – 2013. – №6(36). – S.101–106.
3. Birulina Yu.G. Rolg' kalievqx kanalov i gazotransmitterov v regulyatsii sokrao'eniyy gladkix mqshts sosudov 'ri gi'oksii i reoksigenatsii // Dissertatsiya na soiskanie uchenoy ste'eni k.b.n. – Tomsk – 2016. – S.3–118.
4. Kovalev I.V., Baskakov M.B., Ka'ilevich L.V., Medvedev M.A. Rolg' oksida azota v regulyatsii elektricheskoy i sokratitelg'noy aktivnosti gladkix mqshts // Byulleteng' sibirskoy meditsinq. – 2004. – №1. – S.7–26.
5. Berridge M.J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms // Journal of physiology. – 2008. – V.586. – '5047–5061.
6. Karaki H., Ozaki H., Hori M. et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle // pharmacological Reviews. – 1997. – V.49(2). – '158–229.