

ДЕЙСТВИЕ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ ЗОНГОРИНА И 1-О-БЕНЗОИЛНАПЕЛЛИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ АОРТЫ КРЫСЫ

Есимбетов А.Т., Зарипов А.А., Бегдуллаева Г.С.,
Султанходжаев М.Н., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С.

1-О-БЕНЗОИЛНАПЕЛЛИН ВА ЗОНГОРИН ДИТЕРПЕН АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ КАЛАМУШ АОРТА СИЛЛИҚ МУШАГИ ҚИСҚАРИШ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИ

Есимбетов А.Т., Зарипов А.А., Бегдуллаева Г.С.,
Султанходжаев М.Н., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С.

THE EFFECT OF DITERPENIC ALKALOIDS OF ZONGORIN AND 1-O-BENZOYLNAPEPELLIN ON THE CONTRACTILE ACTIVITY OF THE SMOOTH MUSCLES OF THE RAT AORTA

Esimbetov A.T., Zaripov A.A., Begdullaeva G.S.,
Sultanhodzhaev M.N., Usmanov P.B., Khushmatov Sh.S.

Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова

Мақсад: зонгорин ва 1-О-бензоилнапеллин дитерпеноид алкалоидларининг каламуш аортаси силлиқ мускули қисқариши фаоллигига таъсирини ўрганишдан иборат. **Материал ва усуллар:** каламуш аортаси силлиқ мушаги қисқаришини баҳолаш гиперкалийли ва фенилэфрин ёрдамида чақирилган қисқариш шароитида механографик қурилма ва FT-03 механотрони (Grass-Telefactor, АҚШ) ёрдамида амалга оширилди. **Натижа:** ҳар иккала алкалоид дозага боғлиқ аорта препаратининг 50 мМКл ёрдамида чақирилган қисқаришини сусайтириши аниқланди. Ушбу алкалоидлар муҳитда Ca^{2+} ионлари мавжуд бўлмаган шароитда ёки верапамил қўшилганда уларнинг таъсири сезиларли даражада камайиши аниқланди, бунда зонгорин таъсирининг пасайиши яққол ифодаланиши кузатилди. Зонгориндан фарқ қилиб, 1-о-бензоилнапеллин ҳам 1 мкМ фенилэфрин билан чақирган қисқаришни самарали сусайтириши аниқланган. **Хулоса:** зонгорин ва 1-О-бензоилнапеллин алкалоидлари яққол ифодаланган релаксант таъсирга эга бўлиб, бу таъсир турли хил Ca^{2+} -транспорт тизимлари, жумладан сарколеммада жойлашган потенциал ва рецепторга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари орқали Ca^{2+} ионларининг кириши, шунингдек, унинг саркоплазматик тўрдан чиқиши сусайиши билан боғлиқлиги тахмин қилинди. Зонгорин ва 1-О-бензоилнапеллиннинг релаксант таъсир механизмидаги фарқлиниши 1-О-бензоилнапеллиннинг структурасида бензоилокси гуруҳи мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб ва ушбу гуруҳ алкалоиднинг липофиллик даражасини ошириши ҳамда унинг силлиқ мушак ҳужайрага киришини осонлаштириши орқали CP Ca^{2+} ионлари транспортини ўзгартириши мумкин.

Калит сўзлар: дитерпен алкалоидлар, каламуш аортаси, силлиқ мушак, релаксация.

Objective: To study the effect of diterpenoid alkaloids of zonghorin and 1-O-benzoylnapepellin on the contractile activity of rat aortic smooth muscle. **Material and methods:** Contractile activity of rat aortic smooth muscle, precontracted with high KCl and phenylephrine, was evaluated by mechanographic technique using isometric force transducer FT-03(Grass-Telefactor, USA) in conditions of hyperkalemia and phenylephrine-induced contracture. **Results:** Both alkaloids in dose-dependent manner inhibited aortic rings contraction induced by 50 mMKCl. These effects of zonghorin and 1-O-benzoylnapepellin were significantly reduced in the absence of extracellular Ca^{2+} or in the presence of verapamil, which more potently inhibited the effect of zonghorin. In contrast to zonghorin 1-o-benzoylnapepellin also potently inhibited the contraction induced by 1 μ M phenylephrine. **Conclusion:** Alkaloids zonghorin and 1-o-benzoylnapepellin possesses potent relaxant effect which is related to inhibition of Ca^{2+} transport through multiple Ca^{2+} pathways, including voltage-dependent and receptor-operated Ca^{2+} -channels, as well as, Ca^{2+} release from sarcoplasmic reticulum. The differences in the mechanism of relaxant action of alkaloids possible are due to the presence of the benzoyloxy group in the structure of 1-O-benzoylnapepellin, which by increasing its lipophilicity can facilitate its penetration into smooth muscle cells and thus modify the Ca^{2+} transport at the level of sarcoplasmic reticulum.

Key words: diterpene alkaloids, rat aorta, smooth muscle, relaxation.

Болезни сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест в общей структуре заболеваемости населения планеты, оставаясь одной из главных причин преждевременной инвалидности и смерти населения нашей планеты [3,5]. К числу наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы относится гипертоническая болезнь, которая занимает первое место в

структуре артериальной гипертензии – достаточно разнородной группы патологий [9].

В развитии артериальной гипертензии принимают участие множественные патофизиологические процессы, сопровождаемые нарушением соотношения активности прессорных и депрессорных механизмов, которые приводят к повреждению сократительной функции гладких мышц кровенос-

ных сосудов и повышению их тонуса и гиперреактивности [2,4].

В связи с этим изучение механизмов фармакологической регуляции сократительной активности гладких мышц кровеносных сосудов, а также поиск путей коррекции нарушений их функционирования при патологических состояниях являются актуальной проблемой современной физиологии и медицины.

Ведущую роль в обеспечении сократительной активности гладкой мускулатуры играют ионы Ca^{2+} , которые участвуют в регуляции разнообразных внутриклеточных систем, ответственных за процессы возбуждения, сокращения и расслабления [10]. Поэтому поддержание Ca^{2+} -гомеостаза в гладкомышечных клетках, которое обеспечивается рядом Ca^{2+} -транспортирующих систем, имеет важное значение для нормального функционирования гладкой мускулатуры, а его нарушения становятся причиной развития различных патологических процессов в кровеносных сосудах [1,10].

В связи с этим изучение способов коррекции нарушений функции Ca^{2+} -транспортирующих систем гладкомышечных клеток является важной задачей, решение которой позволит разработать новые подходы к лечению заболеваний, связанных с их дисфункцией.

Биологически активные соединения растительного происхождения, которые характеризуются большим многообразием химических структур и широким спектром биологических эффектов, являются наиболее перспективным источником для выявления потенциальных модуляторов Ca^{2+} -транспортирующих систем гладкомышечных клеток. Из различных растений выделено большое количество разнообразных соединений (алкалоиды, флавоноиды), которые благодаря своей способности модифицировать функцию ряда Ca^{2+} -транспортирующих систем гладкомышечных клеток, широко используются при разработке новых подходов профилактики и лечения артериальной гипертензии [6-8].

Цель исследования

Изучение механизма действия дитерпеновых алкалоидов зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина на Ca^{2+} -транспортирующие системы гладкомышечных клеток аорты крысы.

Материал и методы

В исследованиях использовано 2 дитерпено-

вых алкалоида 1-О-бензоилнапеллин (1-О-БН) и зонгорин, выделенные из растения рода *Aconitum karakolicum* Rapcs, которые отличаются наличием или отсутствием в структуре бензоилоксигруппы у углеродного атома С-1 (рис. 1).

Для изучения сократительной активности гладкой мускулатуры были использованы препараты аорты крысы, выделенные из белых беспородных крыс массой 200-250 г. Исследования проводили с помощью механографической установки и аппаратно-программного комплекса, разработанного сотрудниками лаборатории совместно со специалистами ТУИКТ. Для регистрации сократительной активности препараты аорты в виде колец (шириной 3-4 мм) фиксировали в термостатируемой ($+37\pm 0,5^\circ C$) экспериментальной камере объемом 5 мл, постоянно перфузируемой оксигенированным карбогеном (95% O_2 , 5% CO_2), физиологическим раствором Кребса следующего состава (мМ): NaCl – 120,4; KCl – 5; $NaHCO_3$ – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; $MgCl_2$ – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5; $C_6H_{12}O_6$ – 11,5 (рН 7,4). Перед началом экспериментов к препаратам прикладывалось начальное напряжение, соответствующее 10 мН, и в таком состоянии они выдерживались в течение 50-60 минут для достижения равновесия. В зависимости от целей эксперимента эффекты соединений изучались в условиях сокращений, индуцируемых KCl (50 мМ) и $\alpha 1$ -адреномиметиком фенилэфрином (1×10^{-6} М), развитие которых обеспечивается различными механизмами. При исследовании роли источников ионов кальция в обеспечении сократительного ответа использовались растворы Кребса, не содержащие ионы Ca^{2+} , а для связывания их следов добавляли ЭГТА (1 мМ). Силу изометрического сокращения регистрировали с помощью механотрона FT-03 (Grass Telefactor, USA), самописца Z 4221 (Чехия).

Статистическую обработку данных и оформление иллюстраций осуществляли с помощью компьютерной программы Origin 6.1 (Microsoft, США).

Результаты

В предварительных экспериментах нами обнаружено, что 1-О-бензоилнапеллин и зонгорин сами не влияют на базальный тонус препаратов аорты крысы, но эффективно и дозозависимо расслабляют препараты аорты, предварительно сокращенные гиперкалиевым раствором (KCl, 50 мМ), т.е. обладают выраженным релаксантным действием (рис. 2).

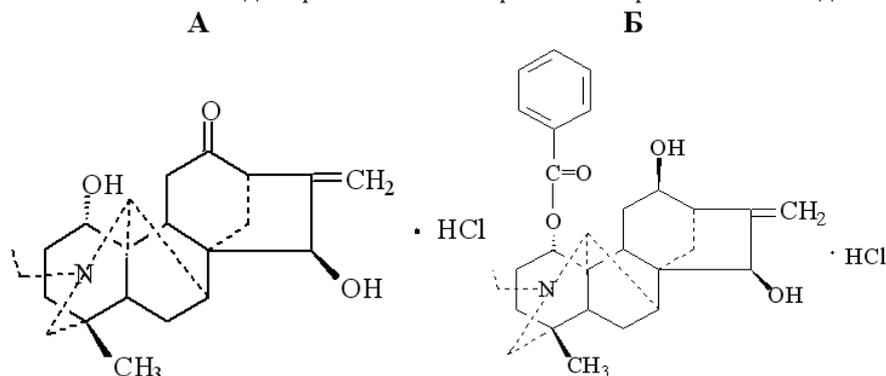


Рис. 1. Структурные формулы алкалоидов зонгорина (А) и 1-О-бензоилнапеллина (Б).

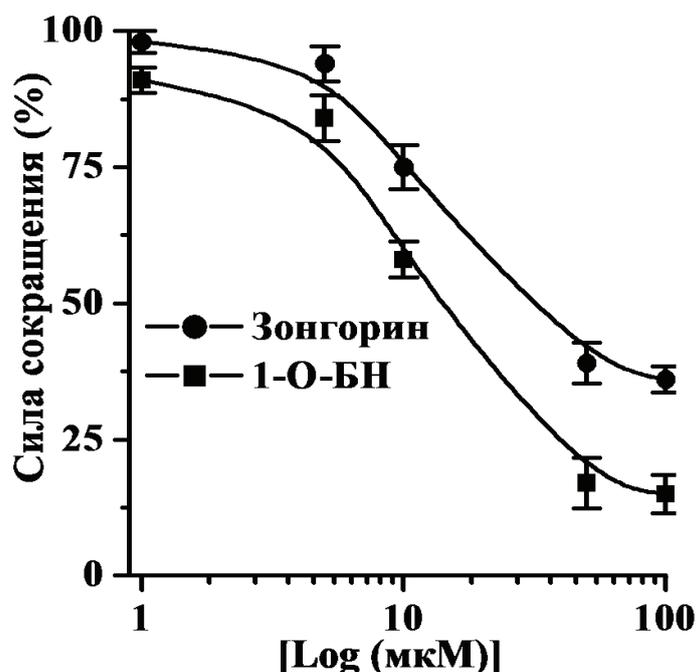


Рис. 2. Влияние зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина (1-О-БН) на сокращения препаратов аорты крысы, индуцируемые 50 мМ КСl. Примечание. По оси ординат – сила сокращения препаратов аорты в процентах от амплитуды контрольного сокращения (50 мМ КСl); по оси абсцисс – концентрация алкалоидов (мкМ). Во всех случаях $p < 0,05$, $n = 7$.

При этом было обнаружено, что 1-О-бензоилнапеллин обладает более выраженным релаксационным эффектом, чем зонгорин, в присутствии 100 мкМ которого амплитуда сокращений препаратов аорты, индуцированных 50 мМ КСl, максимально подавлялась на 91,4% от контроля. При этом значение EC_{50} , концентрация, при которой 1-О-бензоилнапеллин подавлял сокращения на 50% от максимального уровня, составляла 14,2 мкМ. В аналогичных условиях 100 мкМ зонгорина максимально подавляло амплитуды сокращений препаратов аорты на 62,5% от контроля, а его величина EC_{50} составляла 31,6 мкМ.

Учитывая то, что развитие сократительных ответов, индуцированных КСl, в основном обеспечивается входом ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки через потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа, эти результаты могут свидетельствовать о том, что наблюдаемые эффекты 1-О-бензоилнапеллина и зонгорина обусловлены их взаимодействием с этими каналами.

Для проверки этого предположения были изучены эффекты исследуемых алкалоидов в условиях отсутствия ионов Ca^{2+} в среде инкубации. В этой серии экспериментов обнаружено, что при предварительной инкубации препаратов аорты крысы в бескальциевых растворах Кребса, содержащих КСl (50 мМ), 1-О-бензоилнапеллин (100 мкМ) и зонгорин (100 мкМ), кумулятивное добавление ионов Ca^{2+} сопровождалось развитием сократительных ответов, которые, по амплитуде были значительно меньше, чем в контроле, полученным в нормальном растворе Кребса, содержащем ионы Ca^{2+} (рис. 3).

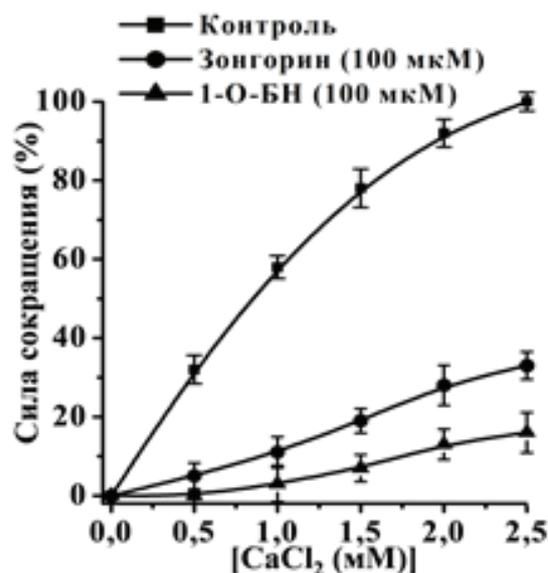


Рис. 3. Влияние зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина (1-О-БН) на Ca^{2+} -индуцируемые сокращения препаратов аорты крысы в присутствии 50 мМ КСl. Примечание. По оси ординат – сила сокращения препаратов аорты в процентах от амплитуды контрольного сокращения (50 мМ КСl); по оси абсцисс – концентрация $CaCl_2$ (мМ). Во всех случаях $p < 0,05$, $n = 5$.

Результаты этих экспериментов показывают, что релаксационный эффект 1-О-бензоилнапеллина и зонгорина является Ca^{2+} -зависимым процессом, что может указывать на то, что в основе его обеспечения лежит подавление поступления ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки через Ca^{2+} -каналы L-типа. Для дополнительной проверки этого предположения были изучены эффекты 1-О-бензоилнапеллина и зонгори-

на в присутствии верапамила – специфического блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа. В этих экспериментах было обнаружено, что в присутствии 0,1 мкМ верапамила, концентрации соответствующей его значению EC_{50} , при которой он подавляет сокращения, индуцируемые 50 мМ KCl, на 50%, добавление в среду инкубации 1-О-бензоилнапеллина (14,2 мкМ) и зонгорина (31,6 мкМ), приводило к дальнейшему расслаблению препаратов аорты крысы (рис. 4).

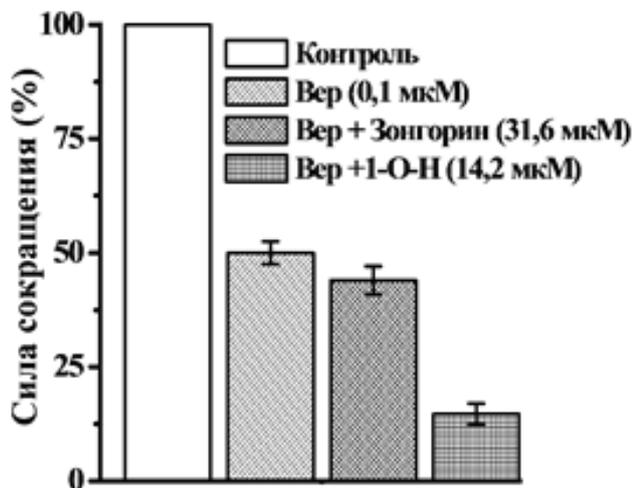


Рис. 4. Влияние блокатора потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов верапамила (Вер) на релаксантное действие зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина (1-О-БН). Примечание. По оси ординат – сила сокращения препаратов аорты в процентах от амплитуды контрольного сокращения (50 мМ KCl). Во всех случаях $p < 0,05$, $n = 5-6$.

При этом было установлено, что в присутствии в среде инкубации верапамила добавление зонгорина сопровождается снижением амплитуды сокращений препаратов аорты, индуцированных 50 мМ KCl, всего на $5,1 \pm 3,1\%$, что несущественно отличается от эффектов алкалоида и верапамила при их использовании в отдельности. Эти данные свидетельствуют о том, что релаксантное действие зонгорина в основном обусловлено блокадой Ca^{2+} -каналов L-типа, сопровождаемой подавлением поступления ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки и, как следствие, снижением силы сокращения препаратов аорты. В отличие от зонгорина, добавление 1-О-бензоилнапеллина, на фоне действия верапамила сопровождалось существенным снижением амплитуды сокращений препаратов аорты, индуцируемых гиперкалиевыми растворами. При этом было установлено, что несмотря на то, что часть Ca^{2+} -каналов L-типа находится в заблокированном состоянии, 1-О-бензоилнапеллин дополнительно снижает амплитуду сокращений препаратов аорты на $35,3 \pm 2,5\%$.

Результаты этих экспериментов указывают на то, что релаксантный эффект 1-О-бензоилнапеллина, по-видимому, обеспечивается не только благодаря подавлению поступления ионов Ca^{2+} через

Ca^{2+} -каналы L-типа, но и через другие пути их поступления в гладкомышечные клетки.

Для дальнейшей характеристики механизма релаксантного действия 1-О-бензоилнапеллина были изучены его эффекты на сокращения препаратов аорты крысы, индуцируемых фенилэфрином, агонистом $\alpha 1$ -адренорецепторов, которые в основном обеспечиваются ионами Ca^{2+} , поступающими через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы и высвобождаемыми из саркоплазматического ретикулума (CP). Как показали полученные результаты, 1-О-бензоилнапеллин, в отличие от зонгорина, также эффективно и дозозависимо расслабляет препараты аорты крысы, предварительно сокращенные фенилэфрином. При этом было установлено, что 1-О-бензоилнапеллин максимально подавляет амплитуду сокращений препаратов аорты, индуцированных фенилэфрином (1 мкМ), на 79,4% при концентрации 100 мкМ и с величиной EC_{50} 47 мкМ (рис. 5).

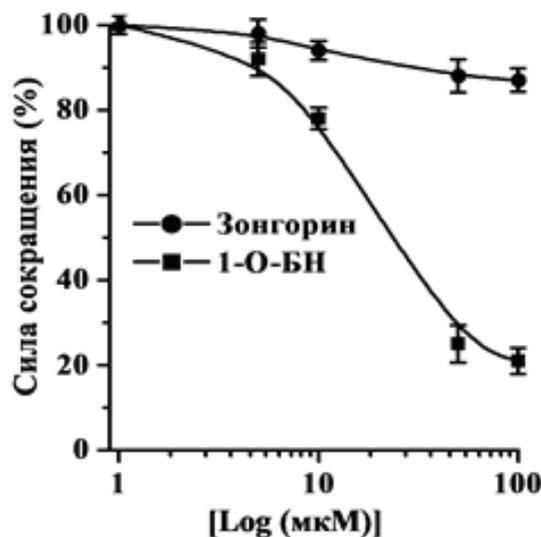


Рис. 5. Влияние 1-О-бензоилнапеллина на сокращения препаратов аорты крысы, индуцируемые фенилэфрином. Примечание. По оси ординат – сила сокращения препаратов аорты в процентах от амплитуды контрольного сокращения, индуцированного фенилэфрином (1 мкМ); по оси абсцисс – концентрация алкалоидов (мкМ). Во всех случаях $p < 0,05$, $n = 7$.

Вместе с тем было обнаружено, что этот эффект 1-О-бензоилнапеллина, в условиях фенилэфрин-индуцированной контрактуры сохраняется и при отсутствии в среде инкубации ионов Ca^{2+} (результаты не приводятся), что может свидетельствовать о его влиянии на процессы, обеспечивающие накопление и высвобождение ионов Ca^{2+} на уровне CP.

В целом данные, полученные в экспериментах на препаратах аорты, предварительно сокращенных гиперкалиевыми растворами и фенилэфрином, указывают на то, что в основе релаксантного действия 1-О-бензоилнапеллина лежат множественные механизмы, которые могут обеспечивать снижение уровня ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках благодаря подавлению их поступления не только через

потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа, но и через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы, а также их высвобождения из СР.

Обсуждение

Как показали результаты экспериментов, растительные алкалоиды зонгорин и 1-О-бензоилнапеллин обладают выраженным релаксантным действием и эффективно расслабляют препараты аорты крысы, предварительно сокращенные гиперкалиевыми растворами и фенилэфрином. При этом было установлено, что этот эффект алкалоидов в условиях гиперкалиевой контрактуры зависит от наличия ионов Ca^{2+} в среде инкубации и заметно снижается при уменьшении их концентрации в последней. В связи с тем, что сокращения препаратов аорты, индуцируемые гиперкалиевыми растворами, обусловлены поступлением ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки через Ca^{2+} -каналы L-типа, можно было предположить, что в основе релаксантного эффекта алкалоидов лежит блокада этих каналов. Это предположение нашло подтверждение в экспериментах с верапамилем – специфическим блокатором Ca^{2+} -каналов L-типа, в присутствии которого релаксантный эффект алкалоидов в условиях гиперкалиевой контрактуры заметно снижался. При этом было установлено, что в присутствии верапамила релаксантный эффект зонгорина снижается более существенно, что свидетельствует о том, что в основном он обеспечивается благодаря блокаде Ca^{2+} -каналов L-типа, сопровождаемой подавлением поступления ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки.

В отличие от зонгорина, релаксантный эффект 1-О-бензоилнапеллина на фоне верапамила подавлялся незначительно. В этих условиях он дополнительно снижал амплитуду сокращений препаратов аорты, индуцируемых гиперкалиевыми растворами. Учитывая то, что при наличии в среде 0,1 мкМ верапамила – концентрации, при которой 50% Ca^{2+} -каналов L-типа находится в заблокированном состоянии, сохранение способности 1-О-бензоилнапеллином дополнительно снижать амплитуду сокращений препаратов аорты указывает на то, что его релаксантный эффект обеспечивается не только благодаря подавлению поступления ионов Ca^{2+} через Ca^{2+} -каналы L-типа, но и через другие пути их поступления в гладкомышечные клетки.

При изучении эффектов 1-О-бензоилнапеллина на сокращения препаратов аорты крысы, индуцируемых фенилэфрином, агонистом $\alpha 1$ -адренорецепторов, которые в основном обеспечиваются ионами Ca^{2+} , поступающими через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы сарколеммы и высвобождаемыми из СР, было обнаружено, что алкалоид и в этих условиях проявляет выраженный релаксантный эффект. Более того, этот эффект 1-О-бензоилнапеллина сохранялся и при исключении ионов Ca^{2+} из среды инкубации, в условиях когда фенилэфрин-индуцируемые сокращения препаратов аорты в основном обеспечиваются ионами Ca^{2+} , высвобождаемыми из СР.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основе релаксантного эффекта 1-О-бензоил-

напеллина лежат множественные механизмы, обеспечивающие модификацию процессов, ответственных за транспорт ионов Ca^{2+} на уровне сарколеммы и СР.

В целом анализ полученных данных показал, что алкалоиды зонгорин и 1-О-бензоилнапеллин обладают выраженным релаксантным действием, в основе которого лежат различные механизмы, связанные с модификацией процессов участвующих в обеспечении транспорта ионов Ca^{2+} через плазматическую мембрану и на уровне СР. При этом релаксантное действие зонгорина обеспечивается в основном благодаря блокаде Ca^{2+} -каналов L-типа, сопровождаемой снижением уровня ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках и подавлением их сократительной активности.

В отличие от зонгорина, в основе релаксантного действия 1-О-бензоилнапеллина лежат множественные механизмы, которые обеспечивают снижение уровня ионов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках, подавляя их поступление не только через Ca^{2+} -каналы L-типа, но и через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы сарколеммы, а также их высвобождение из СР. Эти отличия в механизме релаксантного действия зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина, по-видимому, связаны с присутствием в структуре последнего бензоилоксигруппы, наличие которой повышает липофильность молекулы алкалоида, что может способствовать облегчению его проникновения в гладкомышечные клетки и модификации им транспорта ионов Ca^{2+} на уровне СР.

Дальнейшая характеристика эффектов 1-О-бензоилнапеллина позволит установить конкретный механизм его релаксантного действия, который найдет применение при разработке новых подходов фармакологической модуляции тонуса гладкой мускулатуры кровеносных сосудов.

Выводы

1. Растительные алкалоиды зонгорин и 1-О-бензоилнапеллин обладают выраженным релаксантным действием, которое обеспечивается благодаря модификации процессов, участвующих в обеспечении транспорта ионов Ca^{2+} через плазматическую мембрану и на уровне СР.

2. Релаксантное действие зонгорина обеспечивается благодаря блокаде Ca^{2+} -каналов L-типа сарколеммы, сопровождаемой уменьшением поступления ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки, снижением их уровня в последних и подавлением их сократительной активности.

3. В основе релаксантного эффект 1-О-бензоилнапеллина лежат множественные механизмы, благодаря которым подавляется поступление ионов Ca^{2+} в гладкомышечные клетки не только через Ca^{2+} -каналы L-типа, но и через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы сарколеммы, а также их высвобождение из СР.

4. Отличия в механизме релаксантного действия зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина могут быть обусловлены присутствием в структуре последнего бензоилоксигруппы, наличие которой повышая липофильность молекулы алкалоида может способствовать облегчению его проникновения в гладкомышечные клетки и модификации им транспорта ионов Ca^{2+} на уровне СР.

Литература

1. Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V. et al. Mechanisms of vascular smooth muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – Vol. 68. – P. 476-532.
2. Harrison D.G., Gongora M.C. Oxidative stress and hypertension // *Med. Clin. North Amer.* – 2009. – Vol. 93. – P. 621-635.
3. Havranek E.P. et al. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132. – P. 873-898.
4. Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 545-556.
5. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 29-322.
6. Shi C.C., Liao J.F., Chen C.F. Comparative study on the vasorelaxant effects of Harmala Alkaloids // *Jpn. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 85. – P. 299-305.
7. Tan B., Zhang C. Pharmacological mechanisms of cardiovascular actions of diterpenoids of *Andrographis paniculata* // Presented at INABIS '98. – 5th World Congress on Biomedical Sciences at McMaster University, Canada. – 1998.
8. Wang G.J., Shan J., Pang P.T., Chen C.F. The vasorelaxing action of rutacarpine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 276. – P. 1016-1021.
9. Zambon A., Arfe A., Corrao G., Zanchetti A. Relationships of different types of event to cardiovascular death in trials of antihypertensive treatment: an aid to definition of total cardiovascular disease risk in hypertension // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32. – P. 495-504.
10. Zamponi G.W., Striessnig J., Koschak A., Dolphin A.C. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential // *Pharmacol. Rev.* – 2015. – Vol. 67. – P. 821-870.

ДЕЙСТВИЕ ДИТЕРПЕНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ ЗОНГОРИНА И 1-О-БЕНЗОИЛНАПЕЛЛИНА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ АОРТЫ КРЫСЫ

Есимбетов А.Т., Зарипов А.А., Бегдуллаева Г.С., Султанходжаев М.Н., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С.

Цель: изучение действия дитерпеноидных алкалоидов зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина на сократительную активность гладкой мускулатуры аорты крысы. **Материал и методы:** оценку сократительной активности гладкой мускулатуры аорты крысы проводили с помощью механографической установки и механотрона FT-03 (Grass-Telefactor, США) в условиях гиперкалиевой и фенилэфрин-индуцированной контрактуры. **Результаты:** оба алкалоида доза-зависимо подавляют сокращения препаратов аорты, индуцированные 50 мМКл. Эти эффекты алкалоидов заметно снижались при отсутствии в среде ионов Ca^{2+} или в присутствии верапамила, который более отчетливо подавлял эффект зонгорина. В отличие от зонгорина, 1-О-бензоилнапеллин также эффективно подавлял сокращения, индуцируемые 1 мкМ фенилэфрином. **Выводы:** алкалоиды зонгорин и 1-О-бензоилнапеллин обладают выраженным релаксантным эффектом, который обусловлен подавлением транспорта ионов Ca^{2+} через различные Ca^{2+} -транспортирующие системы, включая потенциал-зависимые и рецептор-управляемые Ca^{2+} каналы сарколеммы, а также их высвобождения из саркоплазматического ретикулума. Различия в механизме релаксантного действия зонгорина и 1-О-бензоилнапеллина, могут быть обусловлены присутствием в структуре последнего бензоилоксигруппы, которая, повышая его липофильность, может способствовать облегчению его проникновения в гладкомышечные клетки и модификации им транспорта ионов Ca^{2+} на уровне саркоплазматического ретикулума.

Ключевые слова: дитерпеновые алкалоиды, аорта крысы, гладкая мускулатура, релаксация.

