

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI

OLIY VA O'RTA MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI

ZAHIRIDDIN MUHAMMAD BOBUR NOMLI

ANDIJON DAVLAT UNIVRSITETI

TABIIY FANLAR FAKULTETI

Hayot faoliyati xavfsizligi kafedrası

Qo'lyozma huquqida

Mutalipov Azizbek Abdullajon o`g`li

**“15-atsetoksioazometin atizin diterpenoid alkaloidining yurak muskul
hujayralariga ta`sir mehanizmlarini tavsiflash ”**

**5420100-BIOLOGIYA TA'LIM YO'NALISHI BO'YICHA
BAKALAVR AKADEMIK DARAJASINI OLISH UCHUN
TAYYORLAGAN**

BITIRUV MALAKAVIY ISHI

Ilmiy rahbar:

b.f.d. A. Zaynabiddinov

Andijon – 2018

Mundarija

Kirish	3
I bob. Adabiyotlar tahlili	
I.1. Yurakning anotomik tuzilishi.....	9
I.2. Yurak muskul hujayralarining tuzilishi.	13
I.3. Yurak muskul hujayralaridagi ion kanallari tasnifi.....	17
II bob. Asosiy qism	
II.1. Kardiomiotsitda harakat potentsiali.....	22
II.2. Yurak aritmiya turlari tasnifi.....	26
II.3. Antiaritmik preparatlar va ularning ta'sir mexanizmlari.....	34
III bob. Atizin diterpenoid alkaloidlarining yurak hujayralariga tasirini tavsiflash.	
III. 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining yurak muskuli faolligiga ta'sir mexanizmini o'rganish.....	39
III.2.Yurak muskuli qisqarish faolligiga 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining manfiy inotrop ta'sirini tavsiflash.....	46
III.3.Yangi antiaritmik preparatlarning yurak muskul hujayralariga tasiri...	52
IV. Xulosalar	
V. Foydalanilgan adabiyotlar ro'yhati.	

Kirish

“Biz bugun ayrim davlatlardan moddiy nuqtai nazardan orqaroqda bo`lsakda, (bunga ko`pgina tarixiy ob`ektiv sabablar bor), ma`naviyat nuqtai nazaridan qaraganda, ulkan g`urur bilan aytishimiz mumkin: buyuk ajdodlarimizdan qolgan qadriyatlar va urf odatlarga, nasl-nasabimiz va qonimizga singib ketgan buyuk hayotbaxsh kuchga egamiz. Bu borada ustunligimiz butun ma`rifiy dunyoda e`tirof etilgan. Ana shu qutlug` merosga munosib bo`lib yashash, bu beqiyos boylikni yanada boyitib rivojlantirish, milliy o`zligimiz va umuminsoniy qadriyatlar asosida kelajak binosini barpo etish muqaddas burchimizdir”.

I.A.Karimov

Hurmatli Prezidentimizning yuqoridagi fikrlariga asoslanib aytish mumkinki, haqiqatdan ham O`rta Osiyo xalqlari azaldan bashariyat tafakkur xazinasiga ilm-fan, madaniyat taraqqiyotiga mislsiz, ulkan hissa qo`shganlar. Ajdodlarimiz tomonidan asrlar mobaynida yaratilgan fan va madaniyatning barcha sohalariga taalluqli nodir asarlar, qimmatbaho fikr mulohazalar hozirgi kunda ham jahon xalqlari ma`naviy dunyosini boyitib, ularning ma`naviy kamolotiga xizmat qilib kelmoqdaki, biz bundan faxrlansak arziydi.[1]

Respublikamizning mustaqillikka erishganiga 27 yil bo`lmoqda. Shu davr ichida qilingan ishlar, davlatimiz tomonidan olib borilayotgan va amalga oshirilayotgan islohatlar ko`lami asrlarga teng desak, aslo mubolag'a bo`lmaydi. O'zbekistonda mustaqillik yillarida olib borilgan demokratik islohotlar mamlakatimizning istiqlol davrida rivojlanib, jahon hamjamiyatida tobora yuksak mavqega ega bo`lib borayotganini ko`rsatadi. Jamiyatimiz taraqqiyoti yo'lida amalga oshirilayotgan keng ko`lamli sa'y-harakat va islohotlar demokratik huquqiy davlat, kuchli fuqarolik jamiyatini shakllantirishga xizmat qilmoqda. Bu ishlarni amalga oshirishda har bir yurtdoshimiz o'z hissasini qo'shayotganligi, mamlakatimizda hech kimdan kam bo`lmagan hayot barpo etish yo'lida astoydil

mehnat qilayotgani muqaddas fuqarolik burchiga aylanib borayotganligi tufaylidir [2,3,4].

Jumladan, sog'liqni saqlashni isloh qilishga qaratilgan qator qonunlar, qarorlar va farmoyishlar qabul qilindi. Masalan, 1992 yil dekabr oyida chiqarilgan O'zbekiston Respublikasining "Tabiatni muhofaza qilish to'g'risida" gi qonun, 1993 yil mart oyida qabul qilingan O'zbekiston Respublikasi Prezidenti tomonidan "Sog'lom avlod uchun" xalqaro jamg'armasining tashkil etilishi hamda bu sohadagi tashabbuskorlikni rag'batlantirish maqsadida "Sog'lom avlod uchun" orderining ta'sis etilishi, 1995 yil 29 avgustda qabul qilingan O'zbekiston Respublikasining "Fuqorolar sog'ligini saqlash to'g'risida" gi qonun, 1998 yil noyabr oyida qabul qilingan "Respublikada sog'liqni saqlash tizimini isloh qilishning Davlat dasturi to'g'risida" gi Prezident farmoni va shu kabi bir qancha xujjatlarni keltirish mumkin.

Muxtaram Birinchi Prezidentimiz I.A.Karimov tashabbusi bilan aholi salomatligini yaxshilash va mustahkamlash, insonning hayotdagi faol umrini uzaytirish, kasalliklarni kamaytirishga hamda kasalliklar kelib chiqishini oldini olishga, sog'lom turmush tarzini shakllantirishga qaratilgan qator istiqbolli chora va tadbirlar belgilangan va ular bosqichma-bosqich amalga oshirilmoqda. Sababi: jismoniy mustahkam, ruhan tetik, ma'naviy sog'lom halqni sindirib bo'lmaydi. Bunda 00y sifatarga esa sog'lom turmush tarzida yashagan va uning talablariga to'la e'tiqod qilgan kishilargina qodir bo'ladilar [2,3].

Bugungi kundagi muammolardan yana biri, nosog'lom turmush tarzini juda tez fursatlar bilan rivojlanishi, zararli odatlarni tobora aholi o'rtasida tarqalishidir. XX asrning oxirlarida Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkilotining dalilalarida keltirilishicha, kishilar sog'ligining 50-52% - turmush tarziga, 20% - irsiy omillarga, 19-20%-atrof – muhitga bog'liq bo'lib, atiga 8-10%-tibbiy xizmat darajasiga bog'liq ekani haqida so'z boradi. [2]

O'zbekiston Respublikasi Birinchi Prezidentining 2011 yil 28 noyabrdagi PQ-1652-son «Sog'liqni saqlash tizimini isloh qilishni yanada chuqurlashtirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi va 2014 yil 1 avgustdagi PQ-1855-son

«O‘zbekiston Respublikasining 2013 yilgi investitsiya dasturi to‘g‘risida»gi Qarorlarida hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me‘yoriy huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu bitiruv malakaviy ishi muayyan darajada xizmat qiladi.

O‘zbekiston Respublikasining Prezidenti Sh.M.Mirziyoyev 7 fevral kungi farmoni bilan 2017–2021 yillarda O‘zbekistonni rivojlantirishning beshta ustuvor yo‘nalishi bo‘yicha harakatlar strategiyasini tasdiqladi. Strategiya loyihasi dolzarb hamda aholi va tadbirkorlarni tashvishga solayotgan masalalarni kompleks o‘rganish, qonunchilik, huquqni muhofaza qilish amaliyoti va xorijiy tajribani tahlil qilish yakunlari bo‘yicha ishlab chiqildi. Hujjat internetda e‘lon qilinib, ekspertlar va jamoatchilikning keng muhokamasidan o‘tdi.[5]

Harakatlar strategiyasining to‘rtinchi ustuvor yo‘nalishi bolmish **ijtimoiy sohani rivojlantirishga** yo‘naltirilgan aholi bandligi va real daromadlarini izchil oshirib borish, ijtimoiy himoya va sog‘lig‘ini saqlash tizimini takomillashtirish, xotin-qizlarning ijtimoiy-siyosiy faolligini oshirish, arzon uy-joylar barpo etish, yo‘l-transport, muhandislik-kommunikatsiya va ijtimoiy infratuzilmalarni rivojlantirish hamda modernizatsiya qilish bo‘yicha maqsadli dasturlarni amalga oshirish, ta‘lim, madaniyat, ilm-fan, adabiyot, san‘at va sport sohalarini rivojlantirish, yoshlarga oid davlat siyosatini takomillashtirishni o‘z ichiga oladi.[5,6]

Shu munosabat bilan sog‘lig‘ini saqlash tizimini takomillashtirish borasida qator ilmiy ishlar olib borilmoqda. Bitiruv malakaviy ishning asosiy maqsadi ham insonlar sog‘lig‘ini saqlashga qaratilgan bo‘lib, yurak faoliyati uchun yangi dori vositalarni yaratish ko‘zlangan.

Mavzuning dolzarbligi: Hozirgi kunda kardiologiya va farmakologiyaning muhim vazifasi “to‘satdan ro‘y beradigan kardiogen o‘lim” xavfi omillari orasida yetakchi o‘rinni egallab turgan yurak aritmiyalarini oldini olish va davolashning yangi yondoshuvlarini izlab topish hisoblanadi. Yurak aritmiyalarining patogenezi asosida qo‘zg‘aluvchanlik, avtomatizm va harakat potensialining (HP)

xosil bo'lishi uchun javobgar bo'lgan kardiomiotsitlarning elektrofiziologik xossalarini buzilishi yotadi. Shu munosabat bilan yurak aritmiyalarini oldini olish va davolashning zamonaviy konsepsiyasida mazkur buzilishlarni korreksiyalashning yangi yondoshuvlarini ishlab chiqish uchun yangi avlod antiaritmik vositalarini yaratish yetakchi o'rinni egallaydi.

Mustaqillikka erishgandan so'ng respublikamizda mahalliy xomashyodan yuqori samarador dorivor vositalarni yaratish va milliy farmatsevtika bozorini sifatli dori-darmon vositalari bilan yuqori darajada ta'minlashga qaratilgan keng ko'lamli chora-tadbirlarni bajarishga qaratilgan ilmiy-tadqiqot ishlari tashkil etilib muayyan natijalarga erishildi. Alohida qayd etish lozimki, mahalliy xomashyodan olinadigan dorivor preparatlar (o'simliklardan olinadigan diterpenoid alkaloidlar) yurak qon-tomir kasalliklarini davolashda keng foydalanilmoqda. Hozirgi kunda butun dunyoda yurak aritmiyalarini davolashning yangi yondoshuvlarini ishlab chiqish uchun istiqbolli bo'lgan potensial farmakologik faollikka ega, o'simlikdan ajratib olingan birikmalarni izlab topish dolzarb vazifa hisoblanadi. Bugungi kunga kelib, mazkur birikmalar yordamida yurak aritmiyalarining hujayraviiy va molekulyar mexanizmlari va ularni davolashning eng istiqbolli nishonlari haqida muhim ma'lumotlar olingan. Bundan tashqari, mazkur birikmalar tufayli bu nishonlarning farmakologik regulyatsiyasini muhim jihatlari aniqlangan bo'lib, bu ularning funksional holati modulyatsiyasini samarali usullarini ishlab chiqish imkonini berdi. Umuman olganda o'simlikdan ajratib olingan birikmalarni o'rganish jarayonida qimmatli ma'lumotlar olingan bo'lib, ular yurak ritmi buzilishlarini davolash uchun yangi istiqbolli preparatlarni ishlab chiqish va yaratishda sezilarli taraqqiyni ta'minlab berdi. Yuqorida aytib o'tilganlar nuqtai-nazaridan, dissertatsiya mavzusi juda dolzarb va zarur hisoblanadi, chunki diterpen alkaloidlarining inotrop ta'sir mexanizmining o'ziga xos jihatlarni tavsiflashda olingan natijalar xavfli nojo'ya ta'sirlardan xoli bo'lgan samarali antiaritmik vositalarning yangi avlodini yaratishga yordam berishi mumkin.

Ishning maqsadi va vazifalari: 15-AAA diterpen alkaloidining inotrop effektlarini tavsiflash. 15-AAAda antiaritmik va manfiy inotrop faolliklari orasida bog‘liqlik mavjud emasligining sababini aniqlashdan iborat.

Ishning ilmiy yangiliklari: 15-AAA alkaloidining inotrop ta’sirining o‘ziga xos jihatlari, ularning strukturalari bilan o‘zaro aloqalari va uning musbat va manfiy inotrop faolligining asosida yotuvchi asosiy mexanizmlar aniqlangan;

15-AAA ning antiaritmik faolligi oshishini ta’minlovchi C-15 uglerod atomidagi OH-guruhini CH₃O-guruhiga almashtirish yo‘li bilan manfiy inotrop faolligini kuchaytirmasdan aksincha, pasayishiga olib kelishi aniqlangan;

15-AAA past konsentratsiyalarda (3-8 mkM) va qo‘zg‘atishning past chastotalarida (0,1-1 Gs) musbat inotrop ta’sirni namoyon qilsa, nisbatan yuqori konsentratsiyalarda (>8 mkM) va qo‘zg‘atishni yuqori chastotalarida (>1 Gs) faqat manfiy inotrop ta’siri aniqlangan;

15-AAAning musbat inotrop ta’siri v-adrenoreseptorlar va potensialga bog‘liq Ca²⁺kanallarining faollashuviga bog‘liq bo‘lmagan Ca²⁺tashuvchi tizimlar tomonidan ta’minlanuvchi sarkoplazmatik retikulumdagi Ca²⁺ionlarining konsentratsiyasining oshishiga bog‘liqligi aniqlangan;

15-AAAning manfiy inotrop ta’siri asosan Na⁺kanallarining blokadasiga bog‘liq bo‘lib, u Ca²⁺-tashuvchi tizimlar funksiyasining buzilishi bilan birga kechib, keyinchalik kardiomiotsitlarda Ca²⁺ionlarining miqdori pasayishi va ularning qisqarish faolligi tushib ketishi aniqlangan;

15-AAA alkaloidining manfiy inotrop faolliklari va kardiomiotsitlardagi Ca²⁺pasayish darajasini belgilab beruvchi Na⁺kanallari blokadasining turlicha samaradorligiga bog‘liqligi isbotlangan;

15-AAA inotrop va antiaritmik ta’siri orasida bevosita korrelyatsiyaning mavjud emasligi, ehtimol, uning Na⁺ kanallarini bloklanishiga ta’siri kam bo‘lishi, shuningdek unda musbat inotrop faollikning mavjudligiga bog‘liq ekanligi isbotlangan.

Ishning ilmiy va amaliy ahamiyati: Bitiruv malakaviy ish natijalarining ilmiy ahamiyati keltirilgan ma'lumotlar diterpenoid alkaloidlarining inotrop ta'sir mexanizmlari haqidagi fundamental bilimlarning rivojlanishiga muhim hissa hisoblanadi. Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati diterpenoid alkaloidlarining inotrop ta'siri bilan bog'liq mexanizmlarning yangi tafsilotlarini ochib beradi va muhim amaliy ahamiyatga ega bo'lgan alkaloidlarning strukturasi va ularning inotrop faolligi orasidagi o'zaro aloqalarni tushunishga imkon berdi. Mazkur tadqiqotning natijalari jiddiy nojo'ya ta'sirlardan xoli bo'lgan xavfsiz va yuqori samarali antiaritmik vositalarni oqilona dizayni va yangi avlodini yaratish uchun ilmiy asosni sezilarli darajada kengaytirdi. Keyingi ilmiy ishlarda bunday alkaloidlarni nafaqat yurak va boshqa organlarga ham qo'llash ko'zda tutilgan. Bunday ishlarning asosiy sababi biologiya sohasidagi odamning umrini uzaytirish kabi muammolarni bartaraf qilish maqsad qilib qo'yilgan.

Tadqiqotlarning yana bir tomoni shundan iboratki, O'zbekiston florasidagi dorivor o'simliklarni aniqlash va ularni fanga tadbqiq qilishdir.

I.1. Yurakning anotomik tuzilishi.

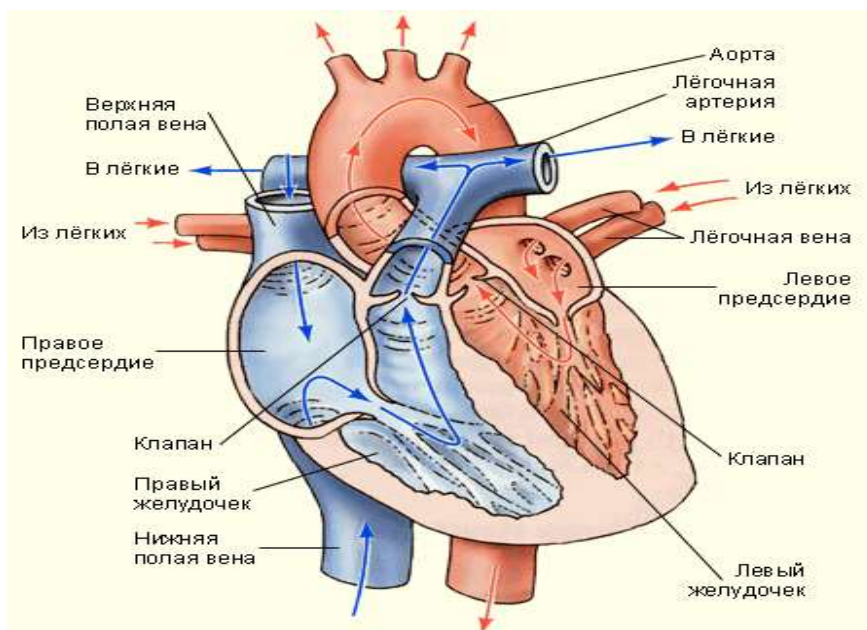
Yurak konus shakliga ega bo'lgan muskulli kovak a'zo bo'lib, to'sh suyagining orqasida, oldingi ko'ks oralig'i sohasida, ko'krak qafasi ichida joylashgan. Yurakning 2/3 qismi ko'krak qafasining chap yarmida va 1/3 qismi uning o'ng yarmida yotadi. Yurakning o'rtacha og'irligi erkaklarda 300 g, ayollarda 250 g, uzunligi 10-15 sm, ko'ndalang o'lchami 9—11 sm, oldingi-orqa o'lchami 6-8 sm bo'ladi. Yurakning serbar asosi yuqori va orqaga, torayganqismi (uchi) pastga, oldinga va chapga qaragan bo'ladi. Yurak devori 3 qavatdan tashkil topgan;

Ichki endokard- yurak bo'shliqlarini ichki tomondan qoplab turadi, uning o'simalari esa yurak klapanlarini hosil qiladi. Endokard yassi, yupqa, silliq endotelial hujayralardan tashkil topgan.

O'rta qavat miokard- yurakka xos bo'lgan mahsus ko'ndalang targ'il muskul to'qimasidan tashkil topgan.

Tashqi qavat epikard- yurakning tashqi yuzasini va aorta, o'pka arteriyasi, kovak venalarning yurakka yaqin qismlarini qoplab turadi. Epikard epitelial tipdagi hujayralar qavatidan tashkil topgan bo'lib, yurak oldi seroz opardasining ichki varog'idan tashkil topgan. Yurak oldi xaltasi – perikard da tashqi varoq ham bor. Perikardning ichki varog'i (epikard) bilan tashqi varog'i orasida bo'shliq bo'lib, uning ichida seroz suyuqligi yoki kardial suyuqligi bo'ladi. Suyuqlik yurak qisqarishlarida ishqalanishni kamaytirishga yordam beradi.

Odam yuragi uzinasiga ketgan to'siq bilan bir-biriga tutashmaydigan 2 qismga o'ng va chap yarmiga bo'lingan. O'ng yarimda venoz qon oqsa, chap yarimda arterial qon oqadi. Ikkala yarimning ustki qismida o'ng va chap bo'lmachalar, pastki qismida o'ng va chap qorinchalar joylashgan. Shunday qilib, odam yuragining to'rtta kamerasi 2 ta bo'lmacha va 2 ta qorinchasiga ajratiladi. Har bir bo'lmacha tegishli qorincha bilan bo'lmacha – qorincha (atrio-ventrikulyar) teshigi orqali tutashadi.

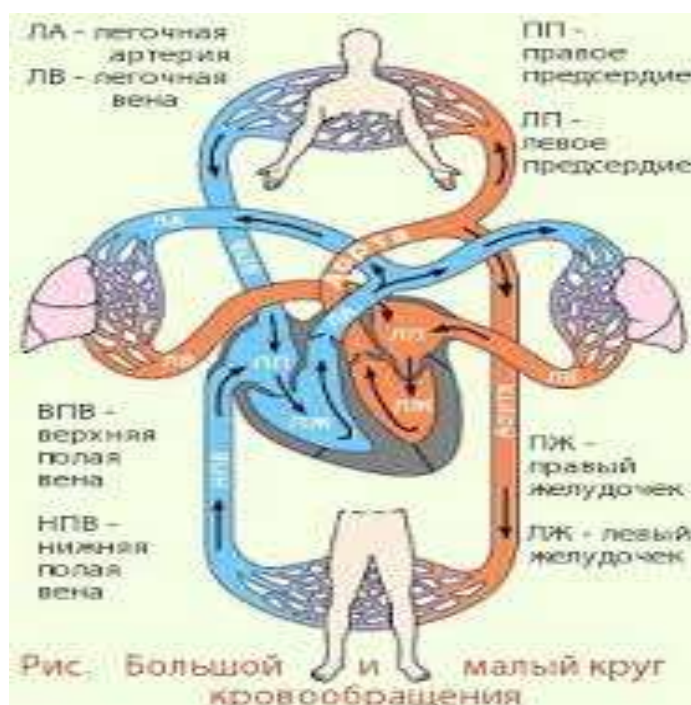


1-rasm. Yurakning ichki tuzilishi.

Yurak maʼlum ritmda qisqarib, boʻshashib turadi. Yurak qisqarishi **sistola**, boʻshashishi esa **diastola** deb ataladi. Yurak qisqarishlari natijasida qon boʻlmalardan qorinchalarga va qorinchalardan qon tomirlarga oʻtadi. Yurakning qisqarishi avval kovak venalarning oʻng boʻlmachasiga oʻtgan yeridan venoz sinusidan boshlanadi. Soʻngra har ikki boʻlma baravar qisqaradi.

Boʻlmalarning qisqarishi 0,1 soniya davom etadi. Boʻlmachalar ketidan har ikki qorincha barovar qisqaradi. Qorinchalar qisqarganda boʻlmachalar boʻshashgan holda turadi.

Yurak qorinchalarining qisqarishi 0,3 soniya davom etib, qayta boʻshashadi va diastole holatiga oʻtadi, bu vaqtda boʻlmachalar ham boʻshashgan holda boʻlib, qorinchalarning birga boʻshashishi 0,4 soniya davom etadi. Koʻrsatkichlar yigʻindisi 0,8 soniyaga teng boʻlib, yurak ishi yoki yurak sikli deb ataladi. Soʻngra yurak sikli qatyt boshlanadi. Shunday qilib, yurak sikli ($0,1 \text{ soniya yu.b.q} + 0,3 \text{ soniya yu.q.q} + 0,4 \text{ soniya q.b)} = 0,8 \text{ soniya}$ davom etadi.



2-rasm. Katta va kichik qon aylanish sistemasi.

Odam tanasida ikkita (katta va kichik) qon aylanish doirasi tafovut qilinadi. Kichik (o'pka) qon aylanish doirasi o'pkada qonni kislorod bilan boyitish uchun xizmat qiladi. U o'ng qorinchadan o'pka poyasi bo'lib boshlanib, o'pkaga yetib kelib o'ng va chap o'pka arteriyasiga bo'linadi va alveolalami o'rab karbonat angidridni alveolaga berib, kislorodni qabul qiladi. Kislorodga to'yingan qon 4 ta o'pka venalari orqali chap bo'lmachaga quyiladi. Katta qon aylanish doirasi chap qorinchadan aorta bo'lib boshlanadi. Aortadan chiqqan arteriyalar a'zolar va to'qimalaiga tarqaladi. To'qima va a'zolardan chiqqan venalar o'zaro qo'shilib ikkita yirik: yuqori va pastki kovak venalami hosil qilib o'ng bo'lmachaga quyiladi. Bundan tashqari, uchinchi (yurak) qon aylanish doirasi yurakning o'zini qon bilan ta'minlaydi. U aortadan chiqadigan yurakning toj arteriyalari bo'lib boshlanib, yurak venalari bo'lib tugaydi. Yurak venalari vena sinusini hosil qilib o'ng bo'lmachaga ochiladi. Arteriya va venalarning o'rtasida mikrotsirkulator tizim joylashgan bo'lib, qon bilan to'qima o'rtasidagi aloqani ta'minlaydi. Bu tizim arterioladan boshlanadi. Uning tarkibiga prekapillar, kapillar va postkapillar kirib venullarga o'tib ketadi.

Yurak miokardining ritmik ravishda qisqarishini uning o'tkazuvchi tizimi boshqarib turadi. Yurakning o'tkazuvchi tizimi qo'zg'alishini yurak nervlaridan bo'lmacha va qorinchalar miokardiga o'tkazib berish xususiyatiga ega atipik mushak tolalaridan iborat. Ular tarkibida miofibrillar kam, sarkoplazmasi ko'p bo'ladi.

Yurakning o'tkazuvchi tizimi quyidagilardan iborat:

1. Sinus-atrial (Kis-Flek) tuguni o'ng bo'lmacha devorida yuqori kovak vena teshigi bilan o'ng quloqcha o'rtasida joylashib bo'lmachalar miokardiga tolalar beradi.

2. Bo'lmacha-qorincha (Ashoff-Tavar) tuguni bo'lmachalararo to'siqning pastki qismida joylashgan. Pastga tomon tugunhujayralarining o'simtasi bo'lmachalar va qorinchalar miokardini bog'lab turuvchi bo'lmacha-qorincha (Gis) dastasini hosil qiladi. Qorinchalararo to'siqni mushak qismida bu dasta o'ng va chap oyoqchalarga bo'linib, qorinchalar miokardida tugaydi.[7]

I.2. Yurak muskul hujayralarining tuzilishi.

Inson tanasida asosan uch guruhga mansub muskullar kiradi;

**1) Ko`ndalang-targ`il ya`ni skelet muskullari-** odam tanasining tashqi sohasida joylashib, suyaklarga birikib turadi. Shuning uchun ular skelet muskullari deb ataladi. Skelet muskullarining harakati odam ixtiyoriga bog`liq. Shuning uchun biz qo`l, oyoq, bosh kabi organlarimiz bilan xohlagan harakatni bajaramiz.

2) Silliqlik tolali muskullar- duksimon tuzilgan bo`lib, tolasi juda kalta — 0,1 mm atrofida. Bu muskullarning hujayrasida bitta yadro va sitoplazmasida qisqarish xususiyatiga ega bo`lgan kalta-kalta miofibril ipchalari bo`ladi. Silliqlik muskullar nafas olish organlari, oshqozon-ichak, siydik chiqarish yo`llari, qon va limfa tomirlari devorida joylashgan. Bu muskullarning faoliyati odam ixtiyoriga bog`liq emas, ya`ni ular odam tinch turganda, uxlagan vaqtda ham qisqarib-bo`shashib, o`z vazifasini bajaraveradi.

3) Yurak muskullari- yurakning ko'ndalang-targ'il mushagidan tuzilgan bo`lib, ularning qisqarishi odam ixtiyoridan tashqariligi bilan skelet muskullaridan ajralib turadi.

Yurak miokardi skeleti muskullari singari qo`zg`aluvchanlik, o`tkazuvchanlik, elastiklik va qisqarib-bo`shashishga egadir. Yurak miokardini qisqarishi uchun turli (mexanik , kimyoviy, osmotik, termik va elektrik) qitiqlagichlardan foydalanish mumkin. Bu qitiqlagichlar ichida eng qulayi elektr toki hisoblanadi, chunki elektr toki toqimaning kimyoviy tarkibini o`zgartirmaydi, shu sababli uni istalgan kattalikda qo`llash mumkin.

Yurak miokardi o`z xususiyatlariga ko`ra skelet muskullaridan farq qiladi. Birinchidan, yurak miokardi skelet muskullariga nisbatan uzoqroq qisqarib turadi va unda latent davri uzoqroq bo`ladi. Ikkinchidan, me`yoriy sharoitda yurak miokardining qisqarishi ta`sirot kuchining ortishiga qarab kuchlanmaydi, shu sababli “bor” yoki “yo`q “ qoidasiga bo`ysunadi. Agar yurakka beriladigan ta`sirot kuchinimasta-sekin orttirilsa, bo`sag`a ostita`sirotiga yurak miokardi

javob bermaydi, ya'ni qisqarmaydi, ta'sirot kuchini ma'lum darajada orttirgandan so'ng bo'sag'a ta'sir kuchiga maksimal qisqarish bilan javob beradi. Bo'sag'a usti ta'sirotlarga ham yurak miokardi maksimal qisqarish bilan javob beradi (skelet muskullarida buning aksini ko'rish mumkin, ya'ni ta'sirlovchi kuchi ortgan sayin muskulning qisqarish amplitudasi ham ortib boradi). Lekin yurakning bu maksimal qisqarishi bir xil kuchdagi ta'sirotga javoban turg'un bo'lib qolmaydi, chunki yurak ishi, nerv tizimi, gumoral va boshqa omillar ta'sirida yurakning qisqarishlar ritmi o'zgarib turadi.

Yurak muskul to'qimasi yurak muskul hujayralaridan - miotsitlardan tashkil topgan. Bu hujayralar faqat yurakda uchragani uchun **kardiomiotsitlar** deb yuritiladi. Hozirgi vaqtda 3 xil kardiomiotsitlarni farq qilish mumkin.

1.Qisqaruvchi-**tipik**

2.Impuls o'tkazuvchi- **atipik**

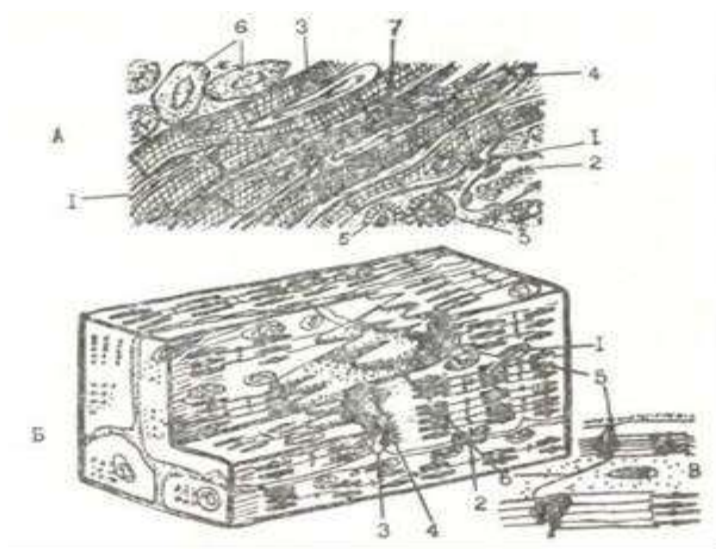
3. **Sekretor.**

Qisqaruvchi kardiomiotsitlar uzunligi 50-120 mkm, kengligi 15-20 mkm, silindr shaklidagi hujayralardir. Ular **oraliq plastinkalar** orqali o'zaro birlashib zanjirsimon (tizmasimon) tuzilmalar hosil qiladi (3-rasm a). Kardiomiotsit markazida bir yoki ikki oval yoki cho'zinchoq shakldagi yadro joylashadi. Miofibrillalar yadro atrofida joylashib, ular orasida mitoxondriyalar ko'p. Silliq endoplazmatik to'r va T-sistema yaxshi rivojlangan. Donador endoplazmatik to'r kuchsiz rivojlangan.

Kardiomiotsitlar sarkolemma bilan qoplangan bo'lib, sarkolemma o'z navbatida plazmatik membrana va bazal membrana bilan o'ralgan. Bazal membrana oraliq plastinkalar sohasida bo'lmay, kardiomiotsitlarni faqat yon tarafdin o'rab turadi. Oraliq plastinkalar ikki hujayraning plazmatik membranalari orasida joylashib, elektron mikroskop ostida zinapoyasimon joylashganini ko'ramiz. Oraliq plastinkalar sohasida kardiomiotsitlar *desmosomalar, tirqishli birikish* (neksus), *interdigitatsiyalar* orqali birlashgan (3-rasm, b). Oraliq plastinkalarga miofibrillalarning aktin protofibrillalari kelib

tugaydi. Miofibrillalar tuzilishi xuddi skelet ko'ndalang-targ'il muskul to'qimasini eslatadi.[8]

Yurakdagi qo'zg'alishni o'tkazuvchi muskul to'qimasi (Purkinje tolalari yoki atipik kardiomiotsitlar) ham muskul hujayralari - kardiomiotsitlardan tuzilgan bo'lib, ular qisqaruvchi kardiomiotsitlardan yirikroq (uzunligi 100 mkm, kengligi 50 mkm), qo'zg'alishni peysmeker hujayralaridan qisqaruvchi muskul tolalariga o'tkazadi.



3-rasm- A. Yurak muskul to'qimasining tuzilish sxemasi.

1 - kardiomiotsit hujayralari orasidagi biriktiruvchi to'qima; 2 - mayda qon tomirlar; 3 - yadro- 4 - oraliq plastinkalar; 5 - miofibrillalarning kundalang kesimi, 6 - atipik muskul hujayralari; 7 - kardiomiotsit.

B,V- Yonma-yon joylashgan kardiomiotsitlarning tuzilishi (sxema).

1 - mitoxondriya; 2-triada (uchlik), 3 - oraliq plastinka; 4 - desmosoma; 5- miofibrillalarning plazmolemmaga birikishi; 6 - tirqishli birikish.

Peysmeker (ritm boshqaruvchi) hujayralar atipik muskulning alohida turi bo'lib, u vegetativ nerv sistemasining tolalari bilan innervatsiya qilingan. Gistologik preparatlarda atipik hujayralar kuchsiz bo'yaladi. Chunki bu hujayralarda mioglobin va miofibrillalar kamroq, sarkoplazma esa ko'proqdir.

Miofibrillalar doimo bir-biriga parallel yotmaydi, natijada bu hujayralarda ko'ndalang-targ'illik kuchsizroq rivojlangan. Kardiomiotsitlarda mitoxondriyalar (sarkosomalar), ribosomalar ancha kam, T- sistema esa juda kuchsiz rivojlangan. Sarkosomalarning kam bo'lishi moddalarni aerob parchalanishi sust ketishini ko'rsatuvchi dalilidir.

So'nggi vaqtlarda yurakning bo'lmacha kardiomiotsitlarida maxsus glikoproteid tutuvchi sekretor granulalar borligi aniqlandi. Shu bilan birga bu hujayralar qon bosimi va ionlar munosabatini boshqaruvchi *natriy uretik* faktor sekreti qilishi, bu hujayralar ma'lum endokrin funksiyaga ega ekanligini ko'rsatadi.

Yurak muskul to'qimasi segmentlanmagan mezodermadan, aniqrog'i, splanxnotomning vistseral varag'idan rivojlanadi. Bu varaqdan mioepikardial plastinka hosil bo'lib, uning hujayralaridan miokard va epikard hosil bo'ladi. Mioepikardial plastinkaning mezenxima hujayralari mioblast hujayralarga differensial-lashib kardiomiotsit hujayralarni hosil qiladi va so'ngra plastinkalar orqali birlashadi.

Yurak ko'ndalang-targ'il muskul to'qimasining regeneratsiyasi yoshga qarab o'zgaradi. Go'daklarda kardiomiotsit hujayralar bo'linish qobiliyatiga ega bo'lsa, balog'atga etgan organizmda va qari odamlarda yo'ldosh (satellit) hujayralar bo'lmagani uchun va kardiomiotsit hujayralar bo'linish qobiliyatini yo'qotgani uchun nobud bo'lgan kardiomiotsit hujayralar qayta tiklanmaydi va nobud bo'lgan kardiomiotsitlar o'rnida (miokard infarktida) biriktiruvchi to'qimali chandiq hosil bo'ladi.[8]

I.2. Yurak muskul hujayralaridagi ion kanallari tasnifi.

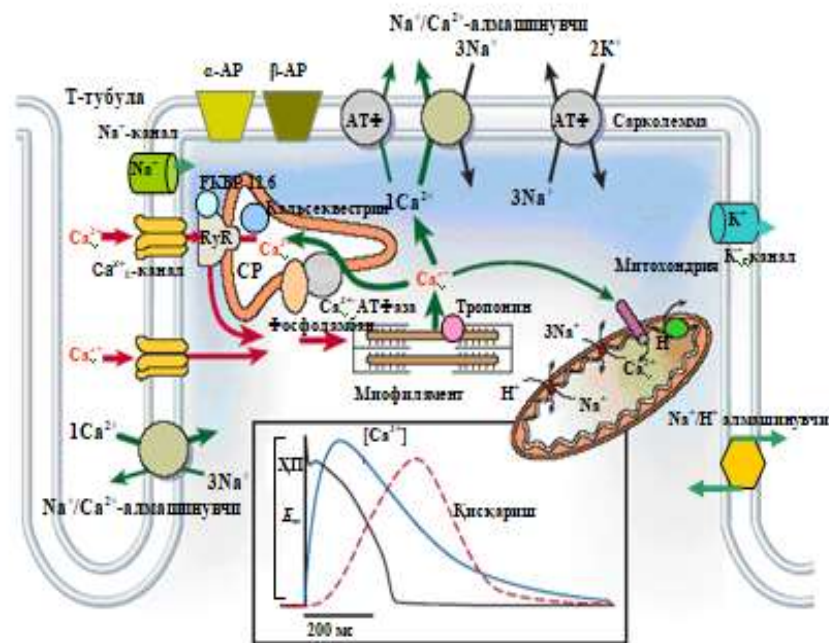
Yurak muskullarining ritmik funksiyasi tufayli bosim xosil boʻladi va qon tomirlar orqali butun tana boʻylab harakatlanadi. Yurakning normal funksiyasida klapanlar tizimi, tojsimon arteriyalar va oʻtkazuvchi tarmoq hujayralari muhim ahamiyatga ega. Miokard yurakning funksional birligi hisoblanib, uning asosiy qismini qisqaruvchi kardiomiotsitlar tashkil qiladi.

Kardiomiotsit sarkolemmasi differensiallashgan strukturaga ega boʻlib, unda ion kanallari, reseptorlar joylashgan. Miokardda HP qoʻzgʻalishining tezkor uzatilishi kardiomiotsitlararo maxsus strukturalar orqali taʼminlanadi. Yurakda qonning bir tomonlama harakati klapanlar funksiyasi orqali taʼminlanib, qisqarish jarayonida papillyar muskullar qorincha va boʻlmachalar oraligʻida joylashgan klapanlarning sistola vaqtida funksiyasi taʼminotida ishtirok etadi va papillyar muskullarning funksiyasi, mexanik xususiyatlari yetarlicha oʻrganilgan. Kardiomiotsit sitoskleti tashqi muhit bilan aloqa va qisqarish jarayonini taʼminlaydi. Kardiomiotsit sitoskleti tarkibiga α -aktinin, talin, desmin, titin, α -, β -tubulin kabi bir qator oqsil molekulalari kiradi.

T-tubula tizimi. Kardiomiotsit sarkolemmasida $\sim 1,8-2$ mkm joydan membranaga perpendikulyar holatda ichkariga yoʻnalgan T-tubula tizimi, kardiomiotsitda qoʻzgʻalishning bir hil taqsimlanib tarqalishi, Ca^{2+} -ionlari taʼsirida SR dan Ca^{2+} -ionlari chiqish jarayonining gomogen, sinxron tarzida amalga oshishini taʼminlaydi. T-tubula tizimi membranasida Na^+/K^+ -ATFaza, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi va L-tip Ca^{2+} -kanali molekulalari joylashgan boʻlib, kardiomiotsitda qisqarish jarayonida muhim ahamiyatga ega hisoblanadi. SR va T-tubula yaqin joylashgan sohada, 10-20 nm masofada, 10-300ta RyR guruhlari joylashgan. Ca^{2+} -spark T-tubulaning SRga yaqin sohasida amalga oshadi.[12,14]

Yurakning peysmeker faolligi va oʻtkazuvchi tizimi. Yurakning ritmik funksiyasi sinoatrial tugun peysmeker kardiomiotsitlarida xosil boʻladigan qoʻzgʻalishning yurak boʻylab tarqalishi va qisqarish jarayoni amalga oshishi orqali amalga oshadi. Yurakning turli qismlarida HP shakli Na^+ , Ca^{2+} va K^+

kanallarining holatiga bog'liq farqlanadi va bu qo'zg'alishning bir tomonlama uzatilishi sinxronligini va Bandle, Giss, Purkine tolalari o'tkazuvchi kardiomiotsitlari orqali ishchi kardiomiotsitlarga tez va ishonchli uzatilishini ta'minlaydi. Sinoatrial tugun peysmeker kardiomiotsitlari faolligi susaysa, o'tkazuvchi tizimda ikkilamchi peysmeker kardiomiotsitlar faollashadi va ritmik qo'zg'alish jarayonida sinxronlik buzilmaydi. Peysmeker kardiomiotsitlarda K_1 -kanali kam va bu E_m qiymatining nisbatan musbatligini ta'minlaydi.



2-rasm. Kardiomiotsitlarida qisqarish jarayoni sxemasi.

Kardiomiotsit Na^+ -kanali yurak Purkine tolalari, bo'lmacha va qorincha kardiomiotsitlari membranasi depolyarizatsiyasida tezkor ravishda faollashib, HP 0-fazasi yuzaga kelishiga sabab bo'ladi. Na^+ -kanali peysmeker kardiomiotsitlarida HP hosil bo'lishida xam qisman ishtirok etadi. Na^+ -kanalining faollashish faollashishi taxminan $E_m = -55$ mV da boshlanadi. HP plato bosqichida $\sim 99\%$ Na^+ -kanallari yopiq holatga o'tib faqat $\sim 1\%$ i faol holatda qolishi qayd etilgan. Na^+ -kanallarining kardiomiotsit HP plato bosqichida (2-faza) qisman faol holatda bo'lishi hujayra tashqarisiga yo'nalgan K^+ ion oqimiga

qarama – qarshi yo‘nalib, repolyarizatsiya tezligini ushlab turadi va plato davomiyligi davriga sezilarli ta‘sir ko‘rsatadi.

Kardiomiotsit Cl–kanallari. Kardiomiotsitda 4 tipdagi: proteinkinazalar (PKA, PKS) ta‘sirida faollanuvchi, Ca^{2+} ga bog‘liq, ATF ga bog‘liq va hajm o‘zgartirilishiga bog‘liq faollashuvchi Cl–kanallari qayd qilingan. Kardiomiotsitda Ca^{2+} ionlariga bog‘liq faollashuvchi Cl–kanali ($\text{Cl}^-/\text{Ca}^{2+}$). $\text{Cl}^-/\text{Ca}^{2+}$ muhitda Ca^{2+} konsentratsiyasirtgan vaqtda faollashadi. Cl^- ionlarining riversiya potentsiali -55 mV ni tashkil qiladi.

Kardiomiotsit Ca^{2+} -kanallari. Kardiomiotsitda ikki tipdagi Ca^{2+} -kanali mavjud: L-tip Ca^{2+} -kanali $E_m > -40$ mV da faollashsa, T-tip Ca^{2+} -kanali $E_m > -60$ mV da faollashadi. Kardiomiotsitda qisqarish jarayoni amalga oshishida va aritmiya yuzaga kelishida asosan L-tip Ca^{2+} -kanali muhim o‘rin tutadi. Yurak qorinchasi kardiomiotsitlarida T-tip Ca^{2+} -kanali deyarli uchramaydi, biroq yangi tug‘ilgan biologik turlar yurak qorinchasi va bo‘lmachalar hamda peysmekler, o‘tkazuvchi kardiomiotsitlarda mavjudligi qayd etilgan. Kardiomiotsitda L- va T-tip Ca^{2+} -kanallari farmakologik, biofizik xususiyatlariga ko‘ra farqlanib, qisqarish jarayonida muhim ahamiyatga ega. T-tip Ca^{2+} -kanali asosan sinoatrial tugun kardiomiotsitlarida keng tarqalgan. Yurak qorincha kardiomiotsitlarida asosan L-tip Ca^{2+} -kanallari mavjud bo‘lib, T-tip Ca^{2+} -kanallari deyarli uchramaydi.

L-tip Ca^{2+} -kanali. Sut emizuvchilar kardiomiotsitlarida L-tip Ca^{2+} -kanali keng tarqalgan. Kardiomiotsitda L-tip Ca^{2+} -kanali membrana depolyarizatsiyasida Na^+ -kanallari bilan bir vaqtda faollashganligi sababli Purkine tolalari, yurak bo‘lmacha va qorincha kardiomiotsitlarida HP 0-fazasi nomoyon bo‘lishida sezilarli ta‘sir ko‘rsatadi. Shuningdek, L-tip Ca^{2+} -kanali orqali hujayraga kirib keluvchi Ca^{2+} ionlari SRdan Ca^{2+} ionlarining chiqishiga sabab bo‘ladi va qisqarish jarayonida muhim o‘rin tutadi.

T-tip Ca^{2+} -kanali. T-tip Ca^{2+} -kanali yurakning ba‘zi sohalarida kardiomiotsitlarda mavjud emasligi yoki T-tubula tizimining SRga yaqin sohasida uchramasligi aniqlangan. T-tip Ca^{2+} -kanali yurak o‘tkazuvchi tizimi va bo‘lmacha

kardiomiotsitlarida qayd etilgan. Kardiomiotsitda T-tip Ca^{2+} -kanalining funksiyasi patologik holatlarda kuchayishi ta'kidlangan. L-tip va T-tip Ca^{2+} -kanali tarqalish miqdori biologik turlarda va yurakning turli qismlarida keskin farqlanadi. T-tip Ca^{2+} -kanali odam yuragi normal va patologiya xolatidagi kardiomiotsitlarida qayd etilmagan. T-tip Ca^{2+} -ion kanallari orqali kirib keluvchi ionlari xam SRdan ionlari chiqishida ishtirok etadi va hatto L-tip Ca^{2+} -kanalining ushbu xususiyatidan ko'ra samaraliroq bo'lishi mumkin, biroq T-tip Ca^{2+} -kanalining kardiomiotsitda qisqarish jarayonida ishtirok etish ehtimolligi juda kam. Chunki T-tubula va SR RyR yaqin joylashgan funksional faol sohada faqat T-tip Ca^{2+} -kanali deyarli uchramaydi. Kardiomiotsitda T-tip Ca^{2+} -kanali nisbatan giperpolyarizatsiya holatidagi potentsialda faollashish xususiyatiga asoslanib, peysmeker miotsitlarda HP hosil bo'lishida ishtirok etishi ta'kidlangan.[16,17]

Kardiomiotsit K^+ -kanallari HP repolyarizatsiyasini ta'minlab, potentsialga bog'liq faollashish xususiyatiga ko'ra I_{to} , K_{ur} , K_{r} , va K_{s} va farmakologik xususiyatlariga ko'ra: K_{ACh} , K_{ATP} , K_1 tiplarga tasniflanadi. Kalamush kardiomiotsitlarida faqat I_{K} -kanallari mavjudligi qayd etilgan. Yurak qorincha kardiomiotsitlarida $I_{\text{K/ATP}}$ -ion kanallari faollashishi yurakda ishemiyada HP davomiyligi qisqarishiga, ya'ni K^+ ion oqimi davom etish vaqti minimallashtirishiga olib keladi.

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - ion almashinuv tizimi Kardiomiotsitda $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi Ca^{2+} -ionlarini hujayra tashqarisiga chiqaruvchi asosiy tizim hisoblanib, Ca^{2+} -homeostazi ta'minlanishida ishtirok etadi $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi faolligi membrana tomonlaridagi Na^+ va Ca^{2+} -ionlari konsentratsiya farqi va E_m qiymati o'zgarishlari orqali idora qilinadi. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi stexiometrik jihatdan 3Na^+ ni 1Ca^{2+} ga almashinib tashilish jarayonini amalga oshiradi. Bunda $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi Ca^{2+} -ionini hujayra tashqarisiga yoki hujayra tashqarisidan sitozolga tashilishini amalga oshirishi mumkin. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi riversiya potentsiali quyidagi tenglama orqali ifodalanadi:

$$E_{\text{Na/Ca}} = 3E_{\text{Na}} - 2E_{\text{Ca}}$$

Bu yerda, E_{Na} va E_{Ca} Na^+ va Ca^{2+} ionlarining muvozanat potensialini ko'rsatadi.[15,19]

1-jadval.

Kardiomiotsitda ionlar taqsimoti

Hujayra ichidagi va tashqarisidagi ionlar konsentratsiyasi			
Ion	Hujayra tashqarisidagi konsentratsiya (mM)	Hujayra ichkarisidagi konsentratsiya (mM)	Tashqi va ichki konsentratsiyalar nisbati
Na^+	135 - 145	10	14:1
K^+	3,5 – 5,0	155	1:16
Cl^-	95 - 110	20 - 30	4:1
Ca^{2+}	2	10^{-4}	$1:2 \times 10^4$

II.1. Kardiomiotsitda harakat potentsiali.

Yurakning ritmik qisqarishi bevosita kardiomiotsitlarda vujudga keladigan harakat potentsiali(HP)iga bogʻliq hisoblanadi. HP peysmeker kardiomiotsitlarda vujudga kelib ishchi miokardga uzatiladi. Normal holatda yurak peysmeker tugun kardiomiotsitlarida HP davomiyligi tartibli holatda vujudga kelib, avtomatizm jarayonidagi buzilishlar yurak aritmiyalariga sabab boʻladi. Sinoatrial tugunda peysmeker hujayralarda hosil boʻladigan HP qoʻzgʻalish tarzida atrioventrikulyar tugunda qisqa toʻxtalishdan soʻng Purkine tolalari orqali yurak qorinchasiga tarqaladi. Qoʻzgʻalishning peysmeker kardiomiotsitlardan ishchi miokard hujayralariga tomon uzatilish jarayonida tarmoqning turli qismlarida HP turli xil shaklga ega boʻlib, qabul qilingan va navbatdagi qabul qilinishi kerak boʻlgan ritmik qoʻzgʻalishlar oʻrtasida sinxronlikni taʼminlaydi.

Yurak qorinchasi va boʻlmachasi kardiomiotsitlari, shuningdek Purkine tolalari hujayralarida HP nomoyon boʻlishida depolyarizatsiya 0-fazasi tezkor koʻrinishda amalga oshib, bu potentsialga bogʻliq Na^+ -kanallari funksiyasi bilan tushuntiriladi. Sinoatrial va atrioventrikulyar tugun kardiomiotsitlarida esa HP ning 0-fazasi nomoyon boʻlishi nisbatan sekin amalga oshadi. Bu ushbu sohalarda joylashgan kardiomiotsitlarda HP nomoyon boʻlishida Na^+ -kanali funksiyasining ahamiyati kam ekanligi bilan tushuntiriladi. Biroq quyon va dengiz choʻchqasi sinoatrial tugun va atrioventrikulyar tugun kardiomiotsitlarida va quyon sinoatrial tugun kardiomiotsitlarida HP da Na^+ -kanali ahamiyatga egaligi taʼkidlangan. HP shakli yuzaga kelishida Na^+ -kanalining ahamiyati hayvon turlari va yurakning turli qismlarining xususiyatlariga qarab farqlanishi ilmiy asoslangan.

Kardiomiotsitda HP 0-fazasi yaʼni depolyarizatsiya bosqichida hujayra ichkarisiga yoʻnalgan tezkor I_{Na} keladi. HP 0-fazasida Na^+ -kanali tez (<1 ms) faollashib, taxminan 2-10 ms davomida ishlaydi. HP repolyarizatsiyasi dastlabki davrida, 1-fazada K^+ -kanali (I_{to1} va I_{to2}) faollashishi kuzatiladi. I_{to1} ion oqimi tashqariga yoʻnalgan tezkor K^+ -kanali funksiyasi bilan bogʻliq. I_{to2} ($I_{\text{Cl/Ca}}$) hujayra ichki qismiga yoʻnalgan Cl^- -kanali faollashishi bilan bogʻliq. Plato yoki HPning 2-fazasida L-tip Ca^{2+} -kanallari orqali sitozolga Ca^{2+} ionlari kirishi amalga

oshadi Repolyarizatsiya bosqichida, ya'ni HPning 2-fazasi xamda 3-fazasida hujayra tashqarisiga yo'nalgan I_{Kr} , I_{Ks} va I_{K1} -kanallari faollashadi. HP repolyarizatsiya jarayonida yuzaga keluvchi buzilishlar aritmiyaga olib keladi.

Sarkoplazmatik retikulum. $[Ca^{2+}]_{SR}$ dinamikasi o'zgarishlari qisqarish jarayonidada muhim o'rin tutib, ushbu tizimda kelib chiqadigan buzilishlar yurak patologiyalariga sabab bo'ladi.

Sarkoplazmatik retikulum to'rlari kardiomiotsitda Ca^{2+} gomeostazini ta'minlashda ishtirok etadi. SR normal holatda kardiomiotsitda Ca^{2+} ionlari deposi hisoblanib, qisqarish jarayonida SR to'rlarining sarkolemma T-tubula tizimi yaqinida joylashgan sohasi muhim rol o'ynaydi. SR ichki qismida mavjud $[Ca^{2+}]_{SR}$ ning sitozolga chiqishi uchun RyR qo'zg'atilishi talab etiladi $[Ca^{2+}]_{SR}$ va sitozoldagi $[Ca^{2+}]_i$ konsentratsiyasi o'rtasida >100 mM farq mavjud bo'lib, RyRning L-tip Ca^{2+} -kanali orqali kirib keluvchi Ca^{2+} ionlari ta'sirida qo'zg'atilishi Ca^{2+} ionlarini SRdan chiqishini ta'minlaydi. Sut emizuvchilar kardiomiotsitida SRdan chiquvchi Ca^{2+} ionlari qisqarish jarayonida talab qilinuvchi Ca^{2+} ionlarining taxminan $\frac{3}{4}$ qismini tashkil qiladi. Qisqarish jarayonida SRning roli biolgik turlarda o'zaro farqlanadi. Masalan amfibiya va baliqlarda SR to'rlari tizimi yaxshi rivojlanmagan yoki umuman bo'lmasligi qayd etilgan. Baliqlar kardiomiotsitida SR bo'lmasligi hujayra ichki qismida Ca^{2+} ionlari harakati tezligiga ijobiy ta'sir ko'rsatib sarkolemma orqali kirib keluvchi Ca^{2+} ionlari qisqarish uchun yetarli hisoblanadi.

CRdan Ca^{2+} chiqish jarayonini quyidagi tenglama bilan ifodalash mumkin:

$$J_{CP} = n P_o P_{RyR} [Ca^{2+}]_{CP}$$

Bu yerda, J_{SR} – SRning ma'lum bir sohasidan chiquvchi ion oqimi; n – sohada joylashgan RyR soni; R_o – RyRning ochiq holatda bo'lish ehtimolligi; P_{RyR} – rianodin reseptorning o'tkazuvchanlik koeffitsienti; $[Ca]_{SR}$ – SR Ca^{2+} konsentratsiyasini ifodalaydi.

Rianodin reseptori (RyR). Kalamush miokardida RyR SR membranasida, T-tubulada L-tip Ca^{2+} -kanali mavjud qismiga yaqin, funksional faol sohasida joylashadi va HP davomida L-tip Ca^{2+} -kanali va qisman $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi orqali kirib keluvchi Ca^{2+} ionlari ta'sirida RyR faollashib, SRdan Ca^{2+} ionlarining "chaqnash" ko'rinishida (Ca^{2+} -spark) chiqishi kuzatiladi va bu jarayonda RyR SRdan Ca^{2+} ionlari chiqishini ta'minlaydi. RyR struktura tuzilishi yetarlicha o'rganilgan. RyR Ca^{2+} -kanali porasini hosil qiluvchi 4 ta subbirlik (565 kDa) va RyR funksiyasi faolligining idora qilinishida ishtirok etuvchi qo'shimcha regulyator oqsillardan tashkil topgan geterotetramer makromolekula hisoblanadi. RyR funksional faolligi $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{CP}}$, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ konsentratsiyasi o'zgarishlari hamda RyRning funksiyasining moslashish mexanizmlari asosida idora qilinadi.

SR Ca^{2+} -ATFazasi. SR Ca^{2+} -ATFazasi kardiomiotsitda bo'shashish jarayonida $[\text{Ca}^{2+}]_i$ konsentratsiyasini me'yoriga keltirishda ishtirok etib, Ca^{2+} ionlarini SRga yig'ib olinishini ta'minlaydi. SR Ca^{2+} -ATFazasi (110 kD), Ca^{2+} -ATFaza sitoplazma tomonida nukleotid bog'lovchi, fosforlanuvchi sohalari, transmembrana qismida esa Ca^{2+} tashilishini ta'minlovchi domen sohalari joylashgan Ca^{2+} -ATFazasi funksiyasi fosfolamban oqsil molekulasida yordamida idora qilinadi. Fosfolamban sAMF- va Ca^{2+} /kalmodulinga bog'liq proteinkinazalar ta'sirida fosforlangan holatda SR Ca^{2+} -ATFaza funksiyasi kuchayishi kuzatiladi. Diastolada $[\text{Ca}^{2+}]_i$ konsentratsiyasining ~70-80%i SR Ca^{2+} -ATFaza funksiyasi yordamida, jumladan kalamush kardiomiotsitlarida ~92% $[\text{Ca}^{2+}]_i$ SRga yig'ib olinadi. Kardiomiotsitda SR Ca^{2+} -ATFaza funksiyasining izdan chiqishi yurak patologiyalariga sabab bo'lishi qayd etilgan.

Tinch holatda kardiomiotsitda K^+ -kanali, Na^+/K^+ -ATFaza, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi funksiyasi orqali hujayra ichki va tashqi qismidagi ionlar konsentratsiyasi o'rtasidagi muvozanat ta'minlanadi. HP 4-fazasida membrana K^+ ionlariga nisbatan o'tkazuvchanligi yuqoriligi sababli kardiomiotsit TP qiymati K^+ ionlarining muvozanat potentsiali bilan hisoblanadi. Kardiomiotsitda

sarkolemma tomonlarida ionlarning turli xil taqsimlanishi hisobiga potentsiallar farqi vujudga keladi. Bunda membrana ichki tomoni tashqarisiga nisbatan manfiy zaryadga ega bo'ladi. Bu ko'rinishdagi potentsiallar farqi sarkolemmaning ionlarga nisbatan o'tkazuvchanlik xususiyati, Na^+/K^+ -ATFaza funksiyasi orqali ta'minlanadi. Membrananing K^+ ionlariga nisbatan o'tkazuvchanligi yuqoriligi va Na^+ ionlariga nisbatan esa pastligi sababli membrana ichki qismida K^+ ionlari tashqarisiga nisbatan ko'p; Na^+ ionlari esa hujayra tashqarisida ichqarisiga nisbatan ko'p bo'ladi. Shuningdek, hujayra ichki qismida organik anionlar hisobiga manfiy qiymat ortadi. Kardomiotsitda HP amalga oshgan vaqtda membrana orqali ionlar konsentratsiya gradiyenti nisbati o'zgaradi, bu HP oxirida membrana Na^+/K^+ -ion nasosi funksiyasi orqali normallashtiriladi. [15,16]

Tinch holatda kardiomitsitda ionlar gomeostazi Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ion kanallari, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi, Na^+/K^+ -ATFaza va I_{K1} -kanali funksiyasi orqali ta'minlanadi. [23]

II.2. Yurak aritmiya turlari tasnifi.

Yurak kasalliklari bilan olamdan o'tishda statistik jihatdan aritmiyalar birinchi o'rinda turadi. Shuningdek aritmiya sindromlarining irsiylanishi havf darajasini orttiradi. Umumiy ko'rinishda yurak aritmiyalari peysmeker kardiomiotsitlarda qo'zg'alish xosil bo'lishi, qo'zg'alishning uzatilishi jarayonining buzilishi tarzida yuzaga keladi. Qo'zg'alishning avtomatik tarzda yuzaga kelishining buzilishida yuzaga keluvchi aritmiyalarda peysmeker kardiomiotsitlarda Na^+ , K^+ va Ca^{2+} -kanallari funksiyasining buzilishi kuzatiladi. Yurakning ritmik funksiyasi ion kanallarining sinxron faolligi bilan bog'liq bo'lib, bu tizimda yuzaga keluvchi buzilishlar bevosita aritmiyalar holida nomoyon bo'ladi.

Ma'lumki, yurakda qo'zg'alish sinoatrial tugunda yuzaga kelib, Giss tutamlari orqali Purkine tolalariga uzatiladi va ishchi kardiomiotsitlar funksiyasi amalga oshadi. Yurak aritmiyalari yurak urishi chastotasi va ritmining buzilishi hisoblanib, umumiy tarzda sinoatrial tugun aritmiyalari (bradikardiya, taxikardiya) va bo'lmacha (ekstrasistoliya, taxikardiya), qorincha aritmiyalariga (ekstrasistoliya, taxikardiya) ko'rinishida tasniflanadi.

Aritmiya qo'zg'alish impulsining xosil bo'lishi va uzatilishi buzilishida yuzaga keladi. Qo'zg'alish impulsi xosil bo'lish avtomatizmiining buzilishi natijasida sinoatrial tugun taxikardiyasi, bradikardiyasi kabi ko'rinishlarda yuzaga keladi. Qo'zg'alishning uzatilishi buzilishi natijasida sinoatrial blokada, I, II va III darajadagi atrioventrikulyar blokada, qorincha blokadas, Volf-Parkinson-Uayt sindromi, Klerk-Levi-Kristesko sindromi, QRS intervali o'zgarishlari sindromi, qorincha taxikardiyasi yuzaga keladi. Yurakda ritm buzilishi, ya'ni qo'zg'alish, uzatilish va avtomatizm sinxronligi izdan chiqishi natijasida ekstrasistoliya, fibrillyatsiya, taxikardiya kabi aritmiyalar yuzaga keladi. Aritmiya natijasida yurak ritmi buzilishi, qo'zg'alish uzatilishi, qon aylanishi izdan chiqishi ta'sirida yurakning to'xtashi kuzatiladi. Havfli aritmiya turlariga qorincha fibrillyatsiyasi (tebranish), qorincha barqaror taxikardiyasi kiradi. Qorincha taxikardiyasi

monomorf, polimorf tiplarga tasniflanadi. Fibrillyatsiyada kardiomiotsitlarning sinxron qisqarish jarayoni buziladi va natijada kislorod tanqisligi yuzaga keladi.

Yurakda sinoatrial tugunda yuzaga kelgan qo'zg'alish impulsi bo'lmachakorincha o'tkazuvchi tizimi, Purkine tolalari orqali qisqaruvchi kardiomiotsitlarga uzatiladi. Bunda HP davomida Na^+ ionlarining kardiomiotsitga kirib kelishi, Ca^{2+} -kanalini faollashtirib, Ca^{2+} ionlarining kirib kelishi natijasida SR dan Ca^{2+} ionlarining chiqishi qisqarish jarayonini boshlab beradi. Repolyarizatsiya jarayonida K^+ -kanallari faollashadi. Ushbu elektrofiziologik qo'zg'alish jarayonining uzatilishi bevosita EKG tishchalari ko'rinishida nomoyon bo'ladi. Bunda R tishcha bo'lmachalar depolyarizatsiyasi vaqtiga to'g'ri keladi. QRS to'lqini esa qorincha repolyarizatsiyasiga to'g'ri keladi. Kardiomiotsitda ion kanallari funksiyasi buzilishiga bog'liq HP fazalaridagi o'zgarishlar bevosita EKG ko'rinishida nomoyon bo'ladi. Bunda QRS interval kengayishi Na^+ -kanali funksiyasi susayishi bilan izohlanadi. ST segmentdagi o'zgarishlar Brugada sindromi kabi, HP plato bosqichidagi o'zgarishlar bilan bog'liq. HP repolyarizatsiya bosqichining uzayishi, long QT sindromida T to'lqin o'zgarishlariga olib keladi. Aritmiya yuzaga kelganda HP va EKG ko'rinishida keskin o'zgarishlar nomoyon bo'ladi.[12,13]

Yurak ritmi buzilishining elektrofiziologik mexanizmlari. Yurak aritmiyalari qo'zg'alish impulsining xosil bo'lishi va uzatilishi sinxronligigining buzilishi natijasida yuzaga keladi. Qo'zg'alish impulsining xosil bo'lish jarayonining buzilishi avtomatizm o'zgarishi va erta va kechikkan postdepolyarizatsiya ko'rinishidagi trigger faollik, shuningdek qo'zg'alishning qayta tarqalishi re-entry mexanizmlari asosida amalga oshadi. Yurakda sinoatrial tugun peysmekar va ikkilamchi peysmekar kardiomiotsitlarda K^+ -kanali va Ca^{2+} -kanali funksiyasining buzilishi natijasida yuzaga keladi. Shuningdek bunda trigger faollik deb ataluvchi kechikuvchi va erta amalga oshuvchi postdepolyarizatsiya yuzaga kelishi xam xarakterli hisoblanadi. Kechikuvchi postdepolyarizatsiya kardiomiotsitda Ca^{2+} -zo'riqishi natijasida yuzaga keladi. Trigger faollikda kardiomiotsitda Ca^{2+} miqdori ortib ketishi natijasida aritmiya

yuzaga kelishi kuzatiladi. Kardiomiotsitda nonreentrant tipidagi aritmiya kechikuvchi postdepolyarizatsiya ta'sirida SRdan spontan ravishda Ca^{2+} -ionlarining chiqishi, shuningdek $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi orqali kirib keluvchi Ca^{2+} -ionlari ta'sirida yuzaga keladi. Yurakning to'satdan to'xtab qolishi qorincha taxikardiyasi va fibrilyatsiyasi ko'rinishidagi aritmiya ta'sirida yuzaga kelishi keng tarqalgan. Re-entry tipidagi aritmiyada esa qo'zg'alishning sirkulyatsion, qayta yo'nalishda tarqalishi kuzatiladi. Aritmiya yuzaga kelishi mexanizmlaridan biri erta postdepolyarizatsiya natijasida trigger faollik yuzaga kelishi hisoblanadi. Kardiomiotsitda kanalopatiyalar bilan bog'liq irsiylanuvchi aritmiyalar qo'zg'alish xosil bo'lishi va uzatilishining izdan chiqishi bilan bog'liq ritm buzilishlari ehtimolligini oshirib, ion kanallari oqsillarini kodlovchi genlarda yuzaga keluvchi mutatsiyalar bilan bog'liq. Bu guruhga QT interval uzayishi (LQTS) sindromi, Brugada va Lev-Lenegr sindromlari, Volf-Parkinson-Uayt sindromi, bolalarda to'satdan o'lim sindromi kabilar kiradi. [11,12]

Yurakning normal ritmik funksiyasi ion kanallari va ion tashishi tizimlarining sinxron tarzda faoliyati bilan bog'liq bo'lib, bu tizimlarda yuzaga keluvchi buzilishlar bevosita aritmiya yuzaga kelishiga olib keladi. Yurakda LQTS (long-QT), SQTs (short-QT), Brugada va katexolaminergik polimorfik taxikardiya sindromi kabilar genotipda KCNH2 (hERG), SCN5A ($\text{Na}_v1.5$) kabi lokuslarda yuzaga keluvchi mutatsiyalar bilan bog'liq. Andersen, Timothy sindromi ko'rinishidagi aritmiyalar ham genetik mutatsiyalar ta'sirida amalga oshadi. Fibrillyatsiya ko'rinishidagi aritmiyaning soni ortib borishi qayd etilgan.

RyR funksiyasining buzilishi, Ca^{2+} -konsentratsiyasining ortishi natijasida SR dan Ca^{2+} -ionlarining spontan ravishda chiqishi, erta postdepolyarizatsiyaga olib kelib aritmiya yuzaga kelishi qayd etilgan.

Kardiomiotsit sarkolemma L-tip Ca^{2+} -kanali funksiyasining buzilishida yuzaga keluvchi aritmiyalar ham o'rganilgan.

Yurakning ritmik funksiyasi sinoatrial tugunda xosil bo'lgan qo'zg'alishning antriventrikulyar tugun orqali o'tkazuvchi kardiomiotsitlardan Purkine tolalariga va ishchi kardiomiotsitlarga uzatilishi ko'rinishidagi

elektrofiziologik jarayonlarning sinxron tarzda amalga oshishi natijasida yuzaga keladi. Ushbu tizimda yuzaga keluvchi buzilishlar aritmiyaga olib keladi. Kardiomiotsit ion kanallarining sinxron faoliyati natijasida yurakning ritmik funksiyasi amalga oshadi. Kanal genomida yuzaga keluvchi mutatsiyalar aritmiya sindromlariga olib keladi. LQT sindromi torsades de pointes tipidagi taxiaritmiyalarga olib kelib, Romano-Ward sindromi, Jervell va Lange-Nielsen sindromi kabi turlarga bo'linadi. LQT sindromi yuzaga kelishida K^+ -kanallari, shuningdek Na^+ -kanali funksiyasi o'zgarishi qayd qilingan.

Yurakning normal ritmik faoliyati ion kanallari funksiyasidagi sinxronlikka bog'liq bo'lib, bu tizimda yuzaga keluvchi jiddiy o'zgarishlar bevosita aritmiya ko'rinishida nomoyon bo'ladi. Mutatsiya natijasida fenotipda kardiomiotsit Na^+ va K^+ -kanallari funksiyasi buzilishi bir qator aritmiyalarga olib keladi.

LQT sindromi, SQT sindromi, Brugada sindromi, katexolaminergik polimorf taxikardiya sindromlari kardiomiotsit ion kanallari genomidagi mutatsiyalar bilan bog'liq. Shuningdek, Andersen va Timothy sindromlari kabi bir qator aritmiyalar birgina mutatsiya ta'sirida emas, multitizimda yuzaga keluvchi buzilishlar natijasida yuzaga keladi. Kardiomiotsitda Na^+ -kanali HP 0-fazasida faollashib, uning funksiyasi buzilishlari taxiaritmiyaga olib keladi. Brugada sindromi Na^+ -kanal mutatsiyasi bilan bog'liq. Brugada sindromida va o'tkazuvchi tizimda qo'zg'alish uzatilishining izdan chiqishi: Lenegre va Lev sindromlarida Na^+ -kanali funksiyasi o'zgarishi qayd qilingan.

Bradikardiya sinus tugun funksiyasining buzilishi, gipertenziya, miokard infarkti kabilar ta'sirida yuzaga keladi. Sinoatrial tugun taxikardiyasida qo'zg'alish chastotasi 100-180 urish/min. ortadi. Sindrom WPW (taxikardiya) gipertoniya yoki chap qorincha funksiyasining izdan chiqishi ta'sirida yuzaga kelib, EKG QRS intervali o'zgarishlari bilan xarakterlanadi. Qorincha taxikardiyasi miokard infarkti, stenokardiya, gipertoniya, WPW sindromi kabilar asosida kelib chiqadi. LQTS (long QT syndrome) sindromi, Romano-Ward sindromi (RWS), havfli torsade de pointes tipidagi aritmiya bilan bog'liq bo'lib, kardiogrammada QT intervalining uzayishi bilan xarakterlanadi. Odatda QT

interval I_{Kr} va I_{Ks} kanallari faolligining o'zgarishi, shuningdek Na^+ -kanali faolligining ortishi bilan bog'liq bo'lib, genetik irsiylanish xarakteriga ega.

Yurak taxiakardiyasi, fibrilyatsiyasi ko'rinishidagi aritmiyalar keng tarqalishi bevosita kardiomiotsitlarda yuz beradigan jiddiy struktura-funksional o'zgarishlar bilan bog'liqligi qayd etilgan. Taxikardiya ko'pincha kardiomiotsitda L-tip Ca^{2+} -kanali funksiyasi buzilishi bilan xarakterlanadi.

Yurakda qo'zg'alishga bog'liq qisqarish jarayonida Ca^{2+} ionlari markaziy o'rinda turuvchi komponent hisoblanib, Ca^{2+} ionlari kardiomiotsitda miofilamentlar faollashishida ishtirok etadi va kardiomiotsitda ritmik jarayonlarning normal amalga oshishini ta'minlaydi, shuningdek Ca^{2+} ionlari dinamikasida yuzaga keluvchi jiddiy o'zgarishlar aritmiya yuzaga kelishida muhim o'rin tutadi. **Ca^{2+} homeostazining buzilishi kardiomiotsitda patologik holatlarga olib keladi.** Ma'lumki, sarkolemma orqali kirib keluvchi Ca^{2+} ionlari ta'sirida SRdan Ca^{2+} ionlarining chiqishi (Ca^{2+} -spark) qisqarish jarayonida muhim ahamiyatga ega, biroq kardiomiotsitda $[Ca^{2+}]_i$ konsentratsiyasi ortib ketishi natijasida ba'zan spontan ravishda ham Ca^{2+} -spark yuzaga kelishi kuzatiladi. SRda Ca^{2+} ionlarining miqdori ortishi va spontan Ca^{2+} -spark yuzaga kelishi kardiomiotsitda qo'shimcha ravishda qo'zg'alishlar yuzaga kelishi, kechikkan postdepolyarizatsiya ta'sirida trigger tipidagi aritmiya yuzaga kelishiga olib keladi. Kardiomiotsitda muskarin reseptori qo'zg'atilishi natijasida L-tip Ca^{2+} -kanali faolligining o'zgarishi taxiakardiya sabab bo'lishi mumkinligi qayd etilgan. L-tip Ca^{2+} -kanali faolligining depolyarizatsiya davomida E_m qiymatiga bog'liq qisman susayishi, erta postdepolyarizatsiya mexanizmi asosida aritmiyaga olib kelishi mumkin. Ma'lumki, SR kardiomiotsitda qisqarish jarayonida, Ca^{2+} ionlari dinamikasida muhim o'rin tutib, SR RyR funksiyasi buzilishi kardiomiotsitda qisqarish funksiyasining izdan chiqishiga olib kelib, aritmiya yuzaga kelishi ehtimolligini oshiradi. Katexolaminergik polimorf taxikardiya RyR mutatsiyasi bilan xam bog'liq. Katexolaminergik polimorf taxikardiya SR RyR funksiyasining buzilishi, SR dan Ca^{2+} ionlarining chiqishi

kuchayishi va erta postdepolyarizatsiya yuzaga kelishi bilan xarakterlanadi.[14,15]

Fibrillyatsiyaga olib keluvchi yurak qorincha taxikardiyasi re-entrant bo'lmagan mexanizm asosida yuzaga kelishi ta'kidlangan. Yurak qorincha taxikardiyasi yuzaga kelishida trigger tipidagi, erta va kech postdepolyarizatsiya muhim o'rin tutadi. Shuningdek, bunda I_{to} , IK_1 kanallari funksiyasi susayib, HP davomiyligi ortishi kuzatiladi. Erta postdepolyarizatsiya natijasidagi aritmiya K^+ -kanallari funksiyasi buzilishi, HP davomiylik davri uzayishi natijasida ham yuzaga keladi. Fibrillyatsiya tipidagi aritmiya Ca^{2+} -kanali, shuningdek K^+ -kanali funksiyasi o'zgarishi bilan bog'liq. LQT1 sindromi K_s -kanali funksiyasining buzilishi bilan bog'liq. LQTS sindromi kelib chiqishi geterogen xarakterga ega bo'lib, Jervell va Lange-Nielsen sindromi (LQTS4) kardiomiotsit K_r va K_s kanallari genomida yuzaga keluvchi mutatsiyalar bilan bog'liq. Andersen sindromi K_{ir} kanali funksiyasi izdan chiqishi bilan xarakterlanadi. SQT sindromi repolyarizatsiya bosqichida K^+ -kanallari funksiyasi kuchayishi bilan xarakterlanadi.

Ma'lumki, Na^+/Ca^{2+} -almashinuvchi kardiomiotsitda Ca^{2+} -ionlari dinamikasida va peysmeker faollikda muhim o'rin tutishi bilan bir qatorda ba'zi holatlarda aritmogenezga xam hissa qo'shadi. Kardiomiotsit sitozolidi $[Ca^{2+}]_i$ konsentratsiyasi me'yordan ortib natijasida SRdan Ca^{2+} -ionlarining chiqishi kuchayib, natijada Na^+/Ca^{2+} -almashinuvchi orqali Na^+ ionlari kirishi kuchayishi natijasida HP plato bosqichida erta postdepolyarizatsiya yuzaga keladi va aritmiya kuzatiladi. [15]

Kardiomiotsitda Ca^{2+} -ionlariga bog'liq faollashuvchi Cl^- -kanali (Cl^-/Ca^{2+}) xam aritmogenez jarayonida ishtirok etadi: E_m qiymati -80 mV da Cl^-/Ca^{2+} qisman faollashadi va postdepolyarizatsiya tipidagi aritmiyaga hissa qo'shadi.

RyR struktura va funksiyasida yuzaga keluvchi disfunktsiyalar bevosita aritmiyaga sabab bo'ladi. Kardiomiotsit RyR funksiyasida yuzaga keladigan

izdan chiqishlar postdepolyarizatsiya tipidagi aritmiyalariga sabab bo'lishi qayd etilgan. β -AR qo'zg'atilishiga bog'liq RyRning giperfosforlangan holatga o'tishi SRdan Ca^{2+} ionlarining spontan ravishda chiqishi va aritmiyaga olib kelishi ta'kidlangan. Ba'zi yurak disfunksiyalari L-tip Ca^{2+} -kanali va RyR o'rtasidagi normal bog'lanish buzilishi natijasida yuzaga keladi. RyR strukturasida va funksiyasidagi o'zgarishlar kardiomiotsitda qisqarish jarayonida buzilishlar kelib chiqishi va bevosita yurak aritmiya patologiyalariga sabab bo'ladi. Kardiomiotsitda $[\text{Ca}^{2+}]_i$ konsentratsiyasi yuqori bo'lgan holatda SRdan yana Ca^{2+} ionlarining chiqish jarayoni postdepolyarizatsiya tipidagi aritmiyasi sabab bo'ladi.

Tajribalarda quyon kardiomiotsitlarida aritmiya vaqtida SRdan Ca^{2+} ionlarining chiqib ketishi kuchayishi va sarkolemma $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi funksiyasi kuchayishi natijasida $[\text{Ca}^{2+}]_i$ kamayishi hamda qisqarish susayishi kuzatilgan.

Kardiomiotsitda spontan tarzda ketma-ket ravishda depolyarizatsiyaning amalga oshishi RyR funksiyasi buzilishiga olib kelib, yurakning qisqarish funksiyasida jiddiy patologik o'zgarishlar kuzatiladi. RyR funksiyasi idora qilinishida ishtirok etuvchi kalsekvestrin, triadin va junktin struktura va funksiyasida yuzaga keluvchi o'zgarishlar aritmiyaga sabab bo'lishi isbotlangan.

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi funksiyasi faolligi o'zgarishi patologik holatlarda katta ahamiyatga ega hisoblanadi. Kardiomiotsitda $[\text{Ca}^{2+}]_i$ konsentratsiyasi ortib ketgan holatda, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi funksiyasi kuchayib, $[\text{Na}^+]_i$ konsentratsiyasi ortishi natijasida postdepolyarizatsiya tipidagi aritmiya yuzaga kelishi ehtimolligi ortadi. SEA-0400, KB-R7943 kabi $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi blokatorlari yuqoridagi ko'rinishdagi postdepolyarizatsiya tipidagi aritmiya yuzaga kelganda antiaritmik ta'sir effektiga ega.

Umuman, yurakning ritmik funksiyasi ion kanallari sinxron ishlashi bilan bog'liq bo'lib, bu tizimdagi buzilishlar aritmiyaga olib keladi. Aritmiyada K^+ , Na^+

va Ca^{2+} kanallaridagi o'zgarishlar asosiy o'rinni egallaydi va antiaritmik terapiya ushbu kanallar funksiyasi modulyatsiyasiga qaratilgan.

II.3. Antiaritmik preparatlar va ularning ta'sir mexanizmlari

Yurak aritmiyalari bevosita kardiomiotsit ion kanallari funksiyasi o'zgarishlariga bog'liq holatda amalga oshib, bunda ion kanallari blokatorlaridan antiaritmik vosita sifatida foydalanish keng qo'llaniladi. Biroq bunda kardiomiotsitda ko'plab ion kanallari mavjudligi va ularning aritmiya yuzaga kelishidagi o'rni e'tiborga olinishi lozim.

Antiaritmik preparatlarni tasniflashning bir qancha variantlari mavjud bo'lib, **Vaughan Williams** tasnifi keng qo'llaniladi. Vaughan Williams tasnifi bo'yicha antiaritmik preparatlar 4 ta sinfga bo'linadi.

I sinfga Na^+ -kanali blokatorlari kirib, HP depolyarizatsiya tezligi, qo'zg'aluvchanlik, signal uzatilishini susaytirishi bilan xarakterlanadi va HP davomiylik va EKG QT intervaliga ta'siriga ko'ra Ia, Ib va Ic kenja sinflarga bo'linadi.

I a sinfga kuinidin, xinidin, novokainamid (prokainamid), dizopiramid (norpeys), prokainamid kabi preparatlar kirib, HP davomiylik va refrakter davrini uzaytirish, qo'zg'alish uzatilishini susaytirish xarakteriga ega;

I b kenja sinfga – lidokain (ksikain), trimekain, piromekain, propafenon (prolekofen) meksiletin (meksitil), difenin (fenitoin), etmozin, tokainid, fenitoin kabi preparatlar kirib, HP davomiylik davrini qisqartirish, qo'zg'alish uzatilishini susaytirish, ammo refrakter davriga kuchsiz ta'sir ko'rsatish xususiyati bilan xarakterlanadi;

I c kenja sinfga - etmozin, etatsizin, moratsizin, allopinin (lappakonitin gidrobromid), flekainid, propanfenon kabi antiaritmik preparatlar kiritilib, HP davomiylik va refrakter davriga sezilarli ta'sir ko'rsatmasligi bilan tavsiflanadi. Ic-sinfga kiruvchi Na^+ -kanali blokatorlari Brugada sindromi kabi taxiakardiya tipidagi aritmiyalarda antiaritmik sifatida keng qo'llaniladi.

II sinfga kiruvchi antiaritmiklar – adrenoblokatorlar: propranolol (anaprilin, obzidan, inderal), nadolol (korgard), metoprolol (vazokardin, betalok, egilok, metokard), talinolol (kordanum), protenalol, atenolol, esmalol, timolol, sotalol,

betaksolol, oksprenolol (trazikor), atsebutolol (sektal), atenolol, pindolol (visken) adrenergik qo'zg'aluvchanlikni susaytirish, simpatik asab tizimini faollashtirib, sinoatrial tugunda qo'zg'alish impulsi xosil bo'lishini va uzatilishini susaytirish xususiyatiga ega va ushbu preparatlar yurak sinus taxikardiyasi, qorincha ekstrasistoliyasi tipidagi aritmiyalarda qo'llaniladi. III sinf: K^+ -kanali antagonistlari, amiodaron, dofetilid, bretiliy tozilat, sotalol kabi preparatlardan iborat bo'lib, bular IV sinf: verapamil, diltiazem kabi Ca^{2+} -kanali blokatorlaridan iborat.

III sinfga Na^+/Ca^{2+} -almashinuvchi, K^+ -kanal blokatorlari: amiodaron (kardoron) , sotalol, bretiliy tozilat kabi antiaritmik preparatlar kiritiladi va HP barcha fazalarini bir xilda uzaytirish xususiyatiga ega.

IV sinfga Ca^{2+} -kanali blokatorlari verapamil (izoptin, falikard), prenilamin, nifedipin, diltiazem (kardil), bepridil kabilar kiradi.[14,15,16]

2-jadval

Vaughan Williams tasnifi bo'yicha antiaritmik preparatlar tasnifi.

Sinflari	Vakillari	Vazifasi
I sinf	kuinidin, xinidin, novokainamid (prokainamid), dizopiramid (norpeys), prokainamid, lidokain (ksikain), trimekain, piromekain, propafenon (prolekofen) meksiletin (meksitil), difenin (fenitoin), etmozin, tokainid, fenitoin, etmozin, etatsizin, moratsizin, allopinin (lappakonitin gidrobromid), flekainid, propanfenon.	HP depolyarizatsiya tezligi, qo'zg'aluvchanlik, signal uzatilishini susaytirishi bilan xarakterlanadi.

II sinf	adrenoblokatorlar: propranolol (anaprilin, obzidan, inderal), nadolol (korgard), metoprolol (vazokardin, betalok, egilok, metokard), talinolol (kordanum), protenalol, atenolol, esmalol, timolol, sotalol, betaksolol, oksprenolol (trazikor), atsebutolol (sektral), atenolol, pindolol (visken).	adrenergik qo'zg'aluvchanlikni susaytirish, simpatik asab tizimini faollashtirib, sinoatrial tugunda qo'zg'alish impulsi xosil bo'lishini va uzatilishini susaytirish xususiyatiga ega.
III sinf	amiadoron (kardoron) , sotalol, bretiliy tozilat	va HP barcha fazalarini bir xilda uzaytirish xususiyatiga ega.
IV sinf	verapamil (izoptin, falikard), prenilamin, nifedipin, diltiazem (kardil), bepridil	Ca^{2+} -kanali blokatorlari hisoblanib, Na^+/Ca^{2+} -almashinishini ta'minlaydi.

Bir qator antiaritmik moddalar ta'sir xususiyatiga ko'ra bir necha guruhlarga kiradi. Masalan xinidin Na^+ va Ca^{2+} -blokatori hisoblanadi. Xinidin taxiaritmiya va ekstrasistoliyada avtomatizm, qo'zg'aluvchanlikni susaytirishi bilan xarakterlanadi. HP refrakter davrini uzaytirishi orqali taxiaritmiyada qo'zg'alish sirkulyatsiyasi oldini oladi. O'tkazuvchanlikni susaytirishi orqali reentry tipidagi qo'zg'alishning qayta kirishi ko'rinishida amalga oshuvchi aritmiyada ijobiy ta'sirga ega. Shuningdek, antiaritmik preparatlar A: taxikardiya va ekstrasistoliyada qo'llaniluvchi va B: yurak blokadasida tipidagi aritmiyalarda qo'llaniluvchi antiaritmiklarga tasniflanadi. A guruhiga Villyams tasnifiga kiruvchi preparatlar, kaliy preparatlari va yurak glikozidlari kiradi. Kaliy xlorid, panangan, asparkam, taxiaritmiya, ekstrasistoliyada qo'llaniladi. Yurak

glikozidlari: digoksin, selanid (izolanid) atriventrikulyar o'tkazuvchanlikni susaytirish xususiyatiga ega bo'lib, supraventrikulyar aritmiyada qo'llaniladi.

Brugada sindromi Na^+ -kanali funksiyasi buzilishi bilan bog'liq bo'lib, flekainid, prokainamid, aymalin kabi antiaritmik preparatlar samarali ta'sirga ega ekanligi qayd etilgan. LQTS sindromida β -blokatorlar qo'llanilishi salbiy holatlarning oldini olishda samarali ta'sirga ega ekanligi qayd etilgan.

Na^+ va K^+ -kanallari genomida yuzaga keluvchi mutatsiyalar bilan bog'liq LQTS sindromi ortirilgan va irsiy holatda yuzaga chiqib, ortirilgan formasida antigistamin, antiaritmik farmakologik preparatlardan foydalaniladi. Bir qator aritmiyalar antiaritmik preparatlar ta'sirida kuchayishi qayd etilgan [. Na^+ -kanali blokatori – flekainid, lidokain preparatlari antiaritmik sifatida keng qo'llaniladi, biroq ba'zi hollarda taxikardiyaga qarshi ishlatilganda ushbu preparatlarning salbiy qo'shimcha ta'sirlari ortib ketishi qayd etilgan.

K^+ -kanalning odamda ether-a-go-go related geni (*HERG*) tomonidan kodlanishi bilan bog'liq mutatsiyalar LQT2 sindromiga sabab bo'ladi. Bu sindromda antiaritmik moddalar III sinfiga kiruvchi dofetilid, ibutilid kabi preparatlar samarali qo'llaniladi. Antiaritmik preparatlar III sinfiga kiruvchi xromanol 293V, benzodiazepin L7 kabi antiaritmik moddalar kardiomiotsit IK_s kanali funksiyasini susaytirishi bilan xarakterlansa, azimilidning antiaritmik ta'siri IK_r va IK_s kanali funksiyasini susaytirishi bilan tavsiflanadi. LQT sindromi K_r va Na^+ -kanali funksiyasi buzilishi bilan bog'liq bo'lib, K_r kanali blokatori hisoblangan E-4031 preparati ijobiy ta'sirga ega ekanligi ta'kidlangan.

RyRning giperfosforlangan holatida yuzaga keluvchi aritmiyalarda angiotenzin kabi β -blokatorlar ta'sirida ijobiy samara berishi ta'kidlangan. SR RyR strukturasida yuzaga keluvchi buzilishlar aritmiyaga olib kelib, SRdan Ca^{2+} ionlari chiqishi kuchayadi va bunda RyR funksiyasini susaytiruvchi moddalarning antiaritmik samarasi yuqori bo'ladi.

Umuman yurak aritmiyalarini davolashda qo'llaniluvchi antiaritmik dori preparatlari Na^+ -, Ca^{2+} - va K^+ -kanallari va adrenoreseptorlar funksiyasini

susaytirishiga asoslangan. Shu nuqtai nazardan, biologik faol moddalarning, jumladan o'simlik alkaloidlarining kardiomiotsit ion kanallari faolligiga ta'sir mexanizmlarini o'rganish, samarali ijobiy ta'sir effektiga ega antiaritmik dori vositalarini tizlab topish imkonini beradi.[19,20]

III. 1. 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining yurak muskuli faolligiga ta'sir mexanizmini o'rganish

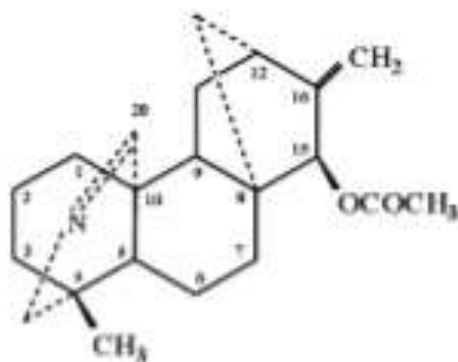
Yurak aritmiyalarini davolashda o'simliklardan ajratib olingan diterpen qatori alkaloidlarning antiaritmik xususiyatlarini o'rganish borasida bir qator ilmiy izlanishlar olib borilgan. [9]

Biroq antiaritmik dori vositalariga talab yuqoriligi va diterpen alkaloidlarning kardiotrop ta'sir samaradorligi talablarga to'liq javob bermasligi, ya'ni antiaritmik xususiyati ortishi bilan birga ularning manfiy inotrop ta'sirining ham ortib borishi ushbu yo'nalishdagi tadqiqotlarni davom ettirishni taqozo qiladi. Shuning uchun manfiy inotrop ta'siri kam bo'lgan antiaritmik xususiyati yuqori diterpen alkaloidlarni o'rganish va izlab topish muhim amaliy ahamiyatga ega hisoblanadi. [10]

Mazkur alkaloidlarning antiaritmik faolligi ularning kimyoviy formulalarida yaqqol namoyon bo'ladi. Bunda diterpenoid alkaloidlarining umumiy strukturaviy elementlari C-4 uglerod atomidagi aminobenzoy kislotalarining, C-1, C-14 va C-16 dagi metoksi guruhlarining va C-8 gidroksil guruhlarining qoldiqlari ekanligi aniqlangan. Shu bilan birga C-14 guruhidagi benzol guruhi va azot atomining asosligi ham mazkur alkaloidlarning antiaritmik faolligini ta'minlash uchun o'ta muhim ekanligi ko'rsatilgan.

O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi institutida o'simliklarning Aconitum zeravshanicum turidan strukturasi bog'liq holda ta'sir ko'rsatadigan bir qator diterpen alkaloidlar ajratilgan. Ularning ayrimlari, xususan, 15-atsetoksiazometin atizinning antiaritmik faolligi ortishi ko'rsatib berilgan [9]. Mazkur tadqiqotning maqsadi 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga inotrop ta'sir mexanizmini o'rganish hisoblanadi.

15-AAA alkaloidining atizin skeletidagi C-15 uglerod atomining OH-guruh o'rniga(15-GAA da C-15 da OH-guruh mavjud) CH₃O-guruhining mavjudligi bilan farq qilib, yaqqol namoyon bo'luvchi antiaritmik ta'sirga ega.



4-rasm. 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidlarining kimyoviy strukturasi.

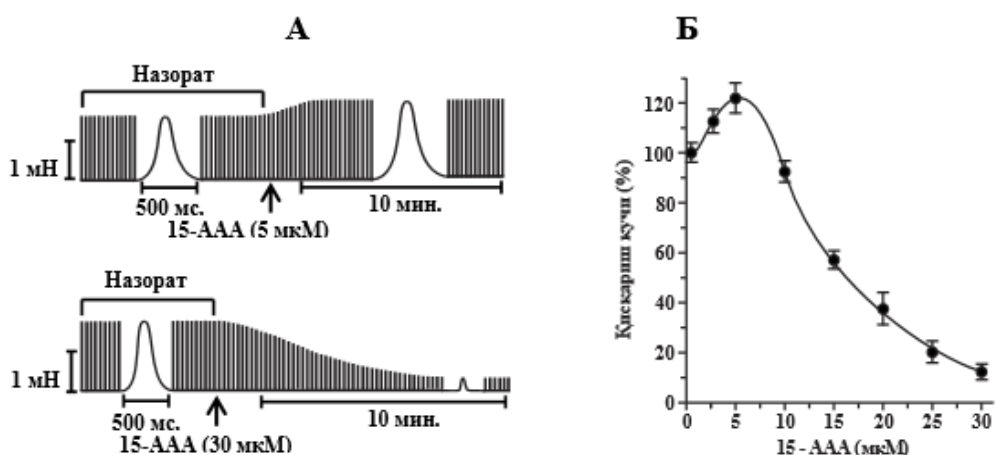
Material va metodlar. Tajribalar oq, zotsiz kalamushlar (200-250 gr.) yuragi o'ng qorinchasidan ajratib olingan va perfuziyalangan hamda maxsus tajriba idishiga joylashtirilgan papillyar muskul preparatlarida (diametri 0,5-0,8 mm, uzunligi 1-3 mm) olib borildi. Perfuziyalash uchun quyidagi tarkibdagi Krebs eritmasidan foydalanildi (mM): NaCl-118; KCl-4,7; CaCl₂-2,5; MgSO₄-1,2; KH₂PO₄-1,1; glyukoza-5,5; NaHCO₃-25, pH-7,4. Eritmalar 35°C haroratda karbogen (O₂ - 95%, CO₂ - 5%) bilan oksigenlangan. Papillyar muskul preparati tajriba kamerasiga mahkamlandi va ikkinchi uchi bilan F30 izometrik datchigi (Hugo Sachs, Germaniya) ilgagiga bog'landi. Muskul preparati ESL-2 stimulyatori va Ptelektrodlar yordamida 0,1-5 Gs chastotada, 10 ms davomiylikdagi, pog'ona darajasidan 20% ortuvchi, to'g'ri burchak ostida yo'naltirilgan impuls bilan qo'zg'atildi. Muskullar qisqarishini izometrik rejimda kuchaytirgich (TAM-A) va TZ 4620 samopisesi (Chexiya) yordamida qayd qilindi.

Olingan natijalar jamlandi va OriginPro 6.1 (OriginLab Corporation; AQSH) kompyuter dasturi yordamida qayta ishlendi. Bunda qisqarish javoblarining amplitudasi maksimal javobga nisbatan foizlarda ifodalandi va 4-6

ta turli tajribalarning o'rtacha qiymatlari hisoblandi ($n=4-6$). $R<0,05$ va $R<0,01$ qiymatlari statistik ahamiyatli farqlarni ko'rsatadi.[20,21]

15-AAAning papillyar muskuliga ta'siri boshqa antiaritmik preparatlardan farq qilib, ikki tomonlama xarakterga ega bo'lib, 15-AAA past konsentratsiyalarida (<8 mkM) va qo'zg'atishning past chastotalarida (0,1-1 Gs) u papillyar muskul qisqarish kuchini oshiradi, yuqori konsentratsiya va qo'zg'atish chastotalarida esa aksincha, uni tormozlab qo'yadi.

Inkubatsiya muhitiga 5 mkM 15-AAA alkaloidining kiritilishi papillyar muskul qisqarish kuchining statsionar qisqarishlar nazorat darajasidan $21,8\pm3,2\%$ ga oshishi bilan kechadi (5-rasm). Yurak muskuli qisqarish kuchining bunday oshishi yoki musbat inotrop ta'siri MIT qator katexolaminlar (adrenalin, noradrenalin) ta'siri uchun xos bo'lib, u kardiomiotsitlarda $[Ca^{2+}]_i$ ning oshishiga bog'liq. Katexolaminlarning bunday ta'siri β -adrenoreseptorlarning stimulyatsiyasi tufayli ta'minlanib, ular adenilatsiklazani faollashtiradi va SAMF faollashishini kuchaytirgan xolda Ca^{2+} ionlarining safarbar etilishiga va $[Ca^{2+}]_i$ ning oshishiga zamin yaratadi va buning natijasida yurak muskuli qisqarishlarining kuchayishi ro'y beradi Bu ma'lumotlar xuddi shunga o'xshash mexanizm 15-AAA alkaloidining MIT asosida yotishi mumkin deb taxmin qilishga asos bo'ladi.



5-rasm. 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidi inotrop ta'sirining uning konsentratsiyalariga bog'liqligi.

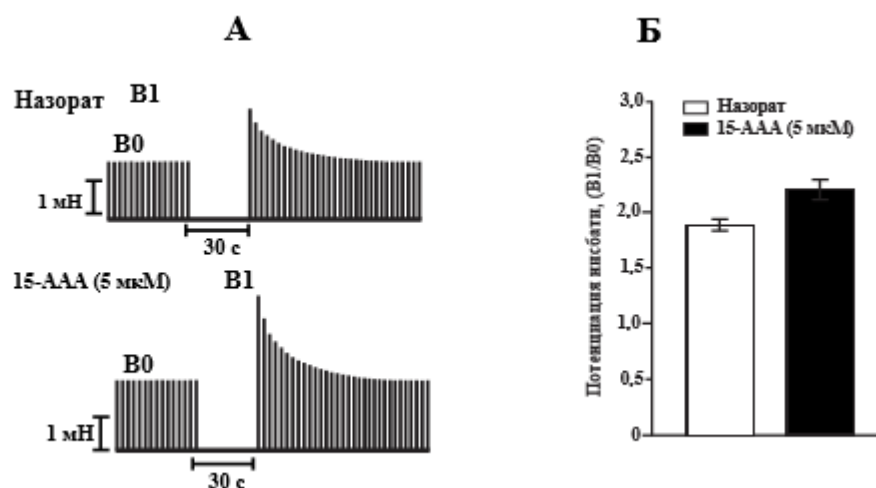
A. 5 va 30 mkM 15atsetoksiazometin atizin inotrop ta'sirining original tasviri.

B. 15atsetoksiazometin atizinning papillyar muskul qisqarishlariga ta'sirini uning konsentratsiyasiga bog'liqligi. Ordinata o'qida - muskul qisqarish kuchi, 100% deb qabul qilingan maksimal nisbatan foizda ifodalangan. Barcha hollarda $P < 0,05$, ($n=6$).

Tajribalarimizda alkaloidning MIT v-adrenoreseptorlarning spetsifik blokatori bo'lgan propranolol ishtirokida ham saqlanib qolishi kuzatildi, bu 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining MIT v-adrenoreseptorlar va adenilatsiklaza tizimining faollashuviga bog'liq emasligidan guvohlik beradi. Shu bilan birga, 15-atsetoksiazometin atizinning ta'siri potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarining blokatori – nifedipin ishtirokida o'tkazilgan tajribalarimizda ham kuzatilib, bu uning MIT mazkur kanallar orqali Ca^{2+} -ionlarining kirib kelishi bilan bog'liq emasligidan dalolat beradi. Shuningdek, 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining MIT qo'zg'atishning past chastotalarida (0,1-1 Gs), yurak muskulining qisqarishi, asosan, sarkoplazmatik retikulum (SR) dan ajralib chiquvchi Ca^{2+} -ionlari hisobiga ta'minlanuvchi sharoitlarda kuzatildi [13] va taxmin qilish mumkinki, uning amalga oshishida SR darajasidagi xuddi shunga o'xshash mexanizm ishtirok etadi. Bu taxminni tekshirib ko'rish uchun 15-atsetoksiazometin atizinning xuddi yuqorida ko'rsatilganidek, papillyar muskulning post-rest potentsiatsiyasiga ta'siri o'rganildi va u Ca^{2+} -ionlarini SR ga yig'ilishi va ajralib chiqish jarayonlarini aks ettiradi. Bunday muhitda 15-atsetoksiazometin atizin (5 mkM) mavjud sharoitda V1 birinchi qisqari shning amplitudasi 30 soniyalik tinchlik davridan keyin nazoratdan $76,6 \pm 8,1\%$ ga oshishi kuzatildi (5-rasm).

Shu bilan birga, mazkur sharoitlarda statsionar qisqarishlar amplitudasining birmuncha ko'tarilishi ham kuzatilib, u V1 ga nisbatan biroz pastroq bo'lib, nisbiy potentsiatsiya qiymatini ($2,20 \pm 0,18$) ($B1/B0$) nazorat darajasiga nisbatan $1,89 \pm 0,10\%$ ga sezilarli darajada oshishidan dalolat beradi (6-rasm).

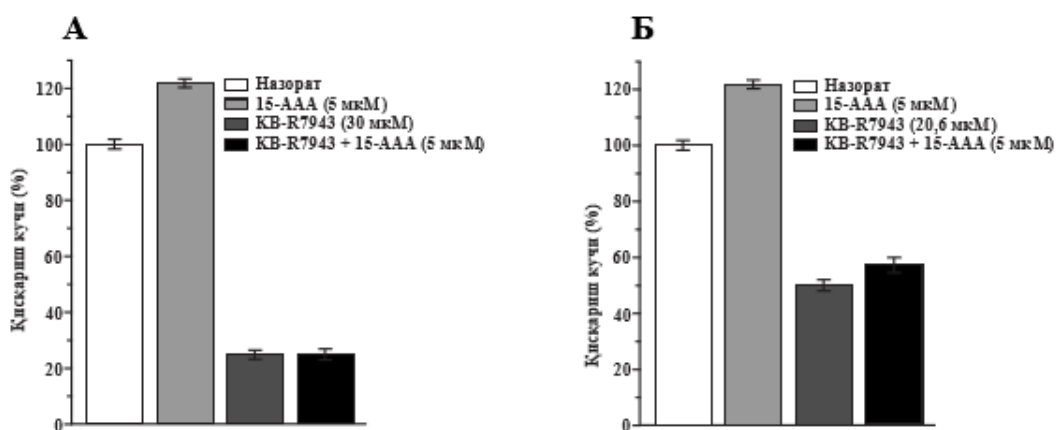
Potensiatsiya nisbati qiymatini oshishi Ca^{2+} -ionlarining SR yigʻilish jarayonining koʻrsatgichi boʻlib [14], 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining potensirolovchi taʼsiri Ca^{2+} ning SR da yigʻilishining va qoʻshimcha oshishining kuchayishiga bogʻliq boʻlib, u papillyar muskul qisqarishining kuchayishini taʼminlaydi. Oʻtkazilgan tajribalarimizdan koʻrinib turibdiki, SR da Ca^{2+} -ionlari miqdorining regulyatsiyasida $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim muhim rol oʻynab, ular kardiomiotsitlarga Ca^{2+} -ionlari kirib kelishini taʼminlaydi va ularning SR da yigʻilishini kuchaytirib, yurak muskulining qisqaruvchanlik faolligi oshishiga imkon beradi [15].



6-rasm. 15-atsetoksiazometin atizin (5 mkM) ni kalamush yuragi papillyar muskulining post-rest potensiatsiyasiga taʼsiri. A. 15atsetoksiazometin atizinning (5 mkM) papillyar muskul post-rest potensiatsiyasiga taʼsirini tasvirlovchi yozuv. B. 15-atsetoksiazometin atizinning potensiatsiya nisbatiga (V_1/V_0) taʼsiri. Ordinata oʻqida – V_1/V_0 nisbati. Barcha hollarda $P < 0,05$, ($n=5$).

Shuningdek, Ca^{2+} -ionlarining kardiomiotsitlardan chiqib ketishini taʼminlovchi $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizimning asosiy funksiyasidan tashqari, har bir qisqarish aktidan keyin harakat potentsiali platosining tushib ketish vaqtida ularning kirib kelishida ham ishtirok etadi. Bundan tashqari yurak glikozidlari keltirib chiqaradigan musbat inotrop taʼsir ham $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim orqali kirib keladigan Ca^{2+} -ionlari orqali taʼminlanadi va buning natijasida

kardiomiotsitlarda Na^+ ionlarining hujayra ichi darajasi pasayadi [16]. Bu ma'lumotlarni $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizimga 15-atsetoksiazometin atizinning potensirolovchi ta'sirini ta'milashdagi ehtimoliy rolini hisobga olgan holda uning spesifik blokatori – KV-R7943 ishtirokida uning ta'sir effektlari o'rganildi. Bunda KV-R7943 ning maksimal ta'sir konsentratsiyasi ishtirokida (30 mkM), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim to'liq bloklab qo'yilgan sharoitda muhitga 5 mkM 15-atsetoksiazometin atizinning kiritilishi alkaloidning potensirolovchi ta'sirining rivojlanishiga olib kelmadi (7-rasm, A). Shu bilan birga mazkur tajribalarda aniqlandiki, KB-R7943ning past konsentratsiyalarida $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizimning funksiyasi qisman saqlanib qolganda 15-atsetoksiazometin atizin potensirolovchi ta'sirni keltirib chiqaradi (7-rasm, B).



7-rasm. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - almashinuvchi tizimning spesifik blokatori KB-R7943ning 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining potensirolovchi effektiga ta'siri. 15-atsetoksiazometin atizinning 30 mkM (A) va 20,6 mkM (B) KB-R7943 ishtirokida papillyar muskul qisqarishiga ta'siri. Ordinata o'qida - muskul qisqarish kuchi, 100% deb qabul qilingan maksimalga nisbatan foizlarda ifodalangan. Barcha hollarda $P < 0,05$, ($n=6$).

Shunday qilib, olingan tajriba natijalari shundan guvohlik beradiki, 15-atsetoksiazometin atizin potensirolovchi ta'sirini amalga oshirishda, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -

almashinuvchi tizim tomonidan yetkazib beriluvchi ionlari ishtirok etib, ular keyinchalik SR kirib, papillyar muskul qisqarishining kuchayishiga zamin yaratadi. Ushbu o'tkazilgan tajribalar asosida olingan ma'lumotlar yurak qon-tomir tizimi kasalliklarini oldini olish va davolashda samarali ta'sirga ega bo'lgan dori vositalarini yaratishda fundamental asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

III.2. Yurak muskuli qisqarish faolligiga 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining manfiy inotrop ta'sirini tavsiflash.

Bugungi kunda turli tipdagi yurak aritmiyalarini davolashda, asosan, sintetik bo'lgan katta miqdordagi dorivor vositalardan foydalaniladi. Bu antiaritmik vositalarning terapevtik effekti, asosan, yurak hujayralaridagi Na^+ , Ca^{2+} va K^+ ionlar oqimini boshqaruvchi reseptorlar, transportyorlar va ion kanallarning faolligini modulyatsiyalash orqali ta'minlanadi [17].

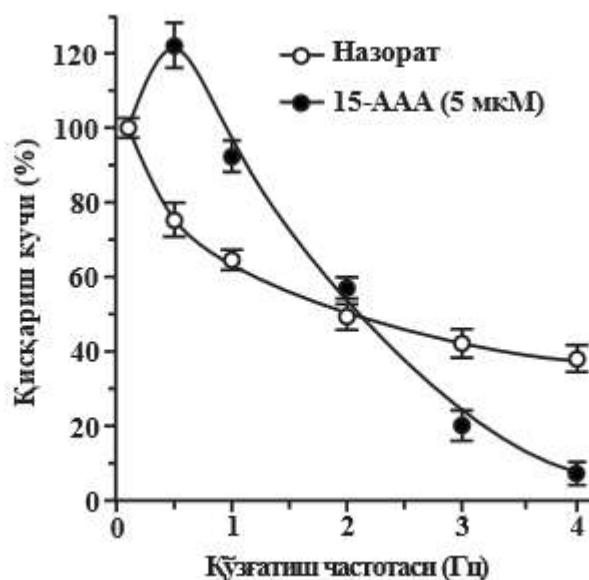
Deyarli barcha antiaritmik vositalar, u yoki bu darajada, manfiy inotrop effektni namoyon qiladi va miokardning qisqarish faolligini ancha bosib turadi. Ayniqsa, birinchi sinf antiaritmik vositalarda manfiy inotrop effekt yaqqol namoyon bo'lib, antiaritmik va manfiy inotrop faollik o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik ular uchun xosdir [16]. Antiaritmik vositalarning manfiy inotrop effekti asosida turli xil mexanizmlar bo'lib, kardiomyotsitlarda hujayra ichidagi Ca^{2+} ionlar miqdorini kamaytirishga asoslanadi. Shu bilan birga, antiaritmik vositalarning manfiy inotrop effekti xavfli nojo'ya ta'sirga ega. Bu esa yurakning ba'zi patologiyalarida aritmiyalarni davolash uchun ulardan foydalanishni keskin chegaralaydi. Xususan, yurak yetishmovchiligi bilan og'rigan yoki yurakning chap qorinchasi funksiyasi pasayganda ulardan foydalanish tavsiya etilmaydi. Sababi, ular kasallikni og'irlashtirishi va ko'pincha, o'limga olib keluvchi yurak haydash funksiyasining jiddiy buzilishlarini keltirib chiqarishi mumkin [19].

Shunday qilib, ko'rinib turibdiki, hozirgi kunda foydalaniladigan deyarli barcha antiaritmik vositalar u yoki bu darajada proaritmik yoki manfiy inotrop effektga ega. Xatto, antiaritmik vositalarning ko'pchiligida bunday nojo'ya ta'sirlar bo'lganligi sababli yurakning ba'zi bir patologik holatlarida aritmiyalarni davolashda ulardan foydalanishni chegaralaydi yoki umuman foydalanilmaydi. Shu sababli, manfiy inotrop faolligi va proaritmik effekti bo'lmagan, yuqori samarali antiaritmik vositalarning yangi avlodini ishlab chiqish va yaratish zamonaviy farmakologiya va kardiologiyaning dolzarb va muhim masalalaridan

biri bo'lib qoladi. Mazkur tadqiqotning maqsadi 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga manfiy inotrop ta'sir mexanizmini o'rganish hisoblanadi.

Tajribalar oq, zotsiz kalamushlar (200-250 gr.) yuragi o'ng qorinchasidan ajratib olingan va perfuziyalangan hamda maxsus tajriba idishiga joylashtirilgan papillyar muskul preparatlarida (diametri 0,5-0,8 mm, uzunligi 1-3 mm) olib borildi. Perfuziyalash uchun quyidagi tarkibdagi Krebs eritmasidan foydalanildi (mM): NaCl-118; KCl₄,7; CaCl₂-2,5; MgSO₄-1,2; KH₂PO₄-1,1; glyukoza-5,5; NaHCO₃-25, pH-7,4. Eritmalar 35°C haroratda karbogen (O₂ - 95%, CO₂ - 5%) bilan oksigenlangan. Papillyar muskul preparati tajriba kamerasiga mahkamlandi va ikkinchi uchi bilan F30 izometrik datchigi (Hugo Sachs, Germaniya) ilgagiga bog'landi. Muskul preparati ESL-2 stimulyatori va Ptelektrodlar yordamida 0,1-5 Gs chastotada, 10 ms davomiylikdagi, pog'ona darajasidan 20% ortuvchi, to'g'ri burchak ostida yo'naltirilgan impuls bilan qo'zg'atildi. Muskullar qisqarishini izometrik rejimda kuchaytirgich (TAM-A) va TZ 4620 samopisesi (Chexiya) yordamida qayd qilindi. [20,21]

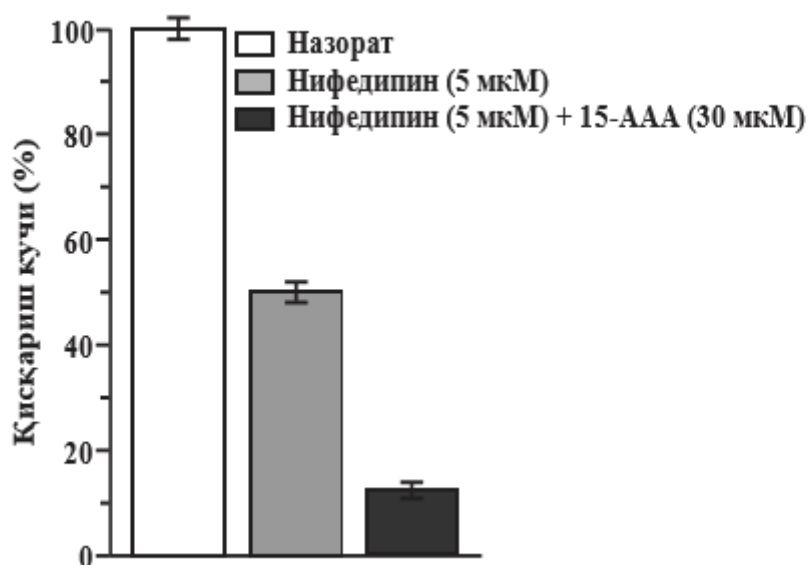
Olingan natijalar jamlandi va OriginPro 6.1 kompyuter dasturi yordamida qayta ishlendi. Bunda qisqarish javoblarining amplitudasi maksimal javobga nisbatan foizlarda ifodalandi va 4-6 ta turli tajribalarning o'rtacha qiymatlari hisoblandi (n=4-6). $R < 0,05$ va $R < 0,01$ qiymatlari statistik ahamiyatli farqlarni ko'rsatadi. Olingan natijalar va ularning tahlili. O'tkazilgan tajribalarimizda 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining 5 mkM konsentratsiyada va past qo'zg'atish chastotalari (< 1 Gs) da papillyar muskul qisqarish faolligiga nisbatan musbat inotrop ta'sir ko'rsatib, qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $21,8 \pm 3,2\%$ ga oshirishi aniqlangan bo'lsa, qo'zg'atish chastotasining oshirilishi ushbu alkaloidning papillyar muskul qisqarish faolligiga nisbatan manfiy inotrop ta'sirini oshirdi. Jumladan, 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidi 5 mkM konsentratsiyada 4 Gs qo'zg'atish chastotasida papillyar muskul qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $92,3 \pm 2,4\%$ ga kamaytirdi (8-rasmga qarang).



8-рasm. 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining papillyar muskul qisqarish faolligining qo'zg'atish chastotasiga bog'liq ta'siri. *Izoh: Ordinata o'qida – nazoratda muskul qisqarish kuchi 100% deb qabul qilingan, abssissa o'qida – qo'zg'atish chastotasi ifodalangan. Barcha holatlarda $P < 0,05$ ($n = 8$).*

Tajribalarda olingan natijalarning tahlili asosida 15atsetoksiazometin atizin alkaloidining past qo'zg'atish chastotalari (< 1 Gs) da papillyar muskul qisqarish faolligiga nisbatan musbat inotrop ta'siri bevosita ushbu alkaloid sarkoplazmatik retikulum (SR) ga ta'sir qilib, SRdan Ca^{2+} -chiqish jarayonini tezlashtirishi va buning natijasida sitozolda Ca^{2+} ionlari miqdorini ortishi hisobiga qisqarish kuchini ortishi yuzaga kelishi bilan izohlanadi. Yuqori qo'zg'atish chastotalari (> 1 Gs) da 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining papillyar muskul qisqarish faolligiga nisbatan manfiy inotrop ta'siri kardiomiotsit sarkolemmasida joylashgan Ca^{2+} -kanali va $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim funksiyasini susaytirishi hisobiga SRdan Ca^{2+} -chiqish jarayonining kamayishi orqali amalga oshadi. Buning natijasida sitazolda Ca^{2+} ion miqdorini kamayishi kuzatilib, manfiy inotrop ta'siri yuzaga keladi. Ushbu fikrlarga oydinlik kiritish uchun tajribalarda 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining kardiomiotsit sarkolemmasida joylashgan potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanali funksiyasiga ta'sirini

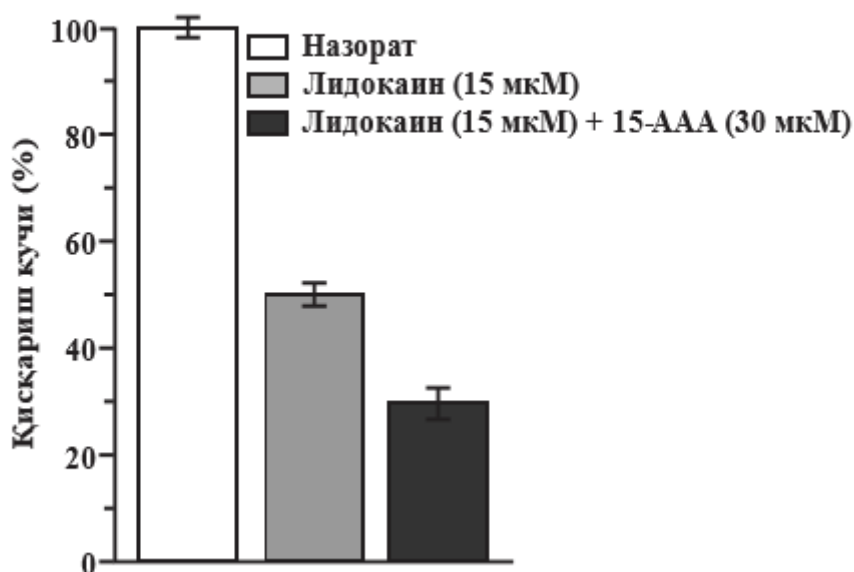
uning spesifik blokatori - nifedipin yordamida tekshirib ko'rdik. O'tkazilgan tajribalarda nifedipin dozaga bog'liq holatda papillyar muskul qisqarish faolligiga manfiy inotrop ta'sir ko'rsatishi kuzatilib, uning yarim maksimal ta'sir konsentratsiyasi $ED_{50} = 5,0 \pm 2,1$ mkMni tashkil qildi. Tajribada nifedipin 0,5 Gs qo'zg'atish chastotasida 5 mkM konsentratsiyasi papillyar muskul qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $50,0 \pm 3,9$ % ga kamaytirdi. Ushbu sharoitda 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining 30 mkM konsentratsiyasining ta'sirini kuzatganimizda, papillyar muskul qisqarish kuchini nifedipin mavjud sharoitga nisbatan qo'shimcha $37,6 \pm 6,3$ % ga kamaytirdi (9-rasm).



9-rasm. 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskuli qisqarish kuchiga muhitda nifedipin mavjud sharoitda ta'siri. *Izoh: Ordinata o'qida – papillyar muskul qisqarish kuchi, nazoratga nisbatan foizda ifodalangan, 100% deb qabul qilingan. Preparatni qo'zg'atish chastotasi 0,5 Gs. Barcha holatlarda $P < 0,05, (n=4)$.*

Ushbu o'tkazilgan tadqiqot natijalari muhitda Ca^{2+} -kanallari blokatori nifedipin mavjud sharoitda 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining manfiy inotrop ta'siri kuchliyligi, bu uning manfiy inotrop ta'siri ushbu kanallarning

blokadasi bilan kam alokadorligini ko'rsatadi. 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskuli qisqarish faolligiga manfiy inotrop ta'siri kardiomiotsit Na⁺-kanali faolligiga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bu taxminni Na⁺-kanali blokatori – lidokain yordamida tekshirib ko'rdik. Tajribalarda lidokain papillyar muskul qisqarish faolligiga dozaga bog'liq holatda manfiy inotrop ta'sir ko'rsatib, 0,5 Gs qo'zg'atish chastotasida uning yarim maksimal ta'sir konsentratsiyasi (ED₅₀) = 15 mkM ni tashkil qildi. Tajribada lidokainning 15 mkM konsentratsiyasi ta'sirida papillyar muskul qisqarish kuchi 50,0±4,3% ga kamaydi. Ushbu sharoitda 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining 30 mkM konsentratsiyasini ta'sir ettirganimizda qisqarish kuchini lidokain mavjud sharoitga nisbatan qo'shimcha 20,4±5,9% ga kamaytirishi kuzatildi (3-rasmga qarang).



10-rasm. 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskuli qisqarish kuchiga muhitda lidokain mavjud sharoitda ta'siri. *Izoh: Ordinata o'qida – papillyar muskul qisqarish kuchi, nazoratga nisbatan foizda ifodalangan, 100% deb qabul qilingan. Preparatni qo'zg'atish chastotasi 0,5 Gs. Barcha holatlarda $P < 0,05, (n=5)$.*

Ushbu o'tkazilgan tajriba natijalarining tahlili asosida, Na⁺-kanallarni qisman bloklash sharoitida alkaloidning ta'siri ancha pasayadi, ushbu holatni alkaloid bilan o'zaro ta'sirlanadigan ochiq kanallar sonining kamayishi bilan tushuntirish mumkin. Shu bilan birga, Na⁺-kanallarining bloklanish sharoitida 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidining manfiy inotrop ta'sirining kamayishi bu uning manfiy inotrop ta'siri ko'proq Na⁺-kanallarini bloklashga qaratilganligidan dalolat beradi. Quyidagi ma'lumotlardan foydalanib, shuni aytishimiz mumkinki, 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidi ta'sirida Na⁺-kanallarining bloklanishi Ca²⁺-ionlarini kardiomiotsitlarga Na⁺/Ca²⁺-almashinuvchi tizim orqali kirishini kamaytiradi, ular yurak muskullarining inotropiyasiga kamrok ta'sir qiladi, shuning uchun uning manfiy inotrop ta'siri nifedipin mavjud sharoitda o'tkazilgan tajribaga qaraganda nisbatan pastrokdir. Ushbu alkaloidning inotrop ta'sir mexanizmlarini va o'ziga xos xususiyatlarini qiyosiy taqqoslash orqali uning inotrop faolligi o'rtasidagi bog'liqligini aniqlashga hamda 15-atsetoksiazometin atizindagi manfiy inotrop effektni keltirib chiqarish sabablarini aniqlash haqidagi ma'lumotlarni olishimiz mumkin.

Shunday qilib, ushbu olingan ma'lumotlar nafaqat muhim fundamental ahamiyatga ega bo'ladi, manfiy inotrop effekti bo'lmagan, samarali antiaritmik vositalarning yangi avlodini ishlab chiqilishi va yaratilishida nazariy asos sifatida xizmat qilishi mumkin.

III.3. Yangi antiaritmik preparatlarning yurak muskul hujayralariga tasiri.

O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi institutida o'simliklarning Aconitum zeravshanicum turidan strukturasiga bog'liq holda ta'sir ko'rsatadigan bir qator diterpen alkaloidlar ajratilgan. Bu haqda yuqorida aytilgan edi. Bunday preparatlarni O'zR FA Bioorganik kimyo instituti olimlari izometrik sharoitda o'rganib bu moddalarni yurak muskul hujayralariga tasiri aniqlab beradilar.

Tajribalar oq, zotsiz kalamushlar (200-250 gr.) yuragi o'ng qorinchasidan ajratib olingan va perfuziyalangan hamda maxsus tajriba idishiga joylashtirilgan papillyar muskul preparatlarida (diametri 0,5-0,8 mm, uzunligi 1-3 mm) olib borildi. Kalamush yuragi papilliyar muskul qisqarishini izometrik sharoitda qayd qilish qurilmasida ishlash uchun tayyorlanadigan Krebs-Xenzeleyt eritmasi (mM): NaCl-120; KCl-4,8; CaCl₂-2,0; MgSO₄-1,2; KH₂PO₄-1,2; glyukoza-10; NaHCO₃-20, pH-7,4. (250 ml).

Eritmalar 35°C haroratda karbogen (O₂ - 95%, CO₂ - 5%) bilan oksigenlangan. Papillyar muskul preparati tajriba kamerasiga mahkamlandi va ikkinchi uchi bilan F30 izometrik datchigi ilgagiga bog'lanadi. Muskul preparati ESL-2 stimulyatori va Ptelektrodlar yordamida 0,1-5 Gs chastotada, 10 ms davomiylikdagi, pog'ona darajasidan 20% ortuvchi, to'g'ri burchak ostida yo'naltirilgan impuls bilan qo'zg'atildi. Muskullar qisqarishini izometrik rejimda kuchaytirgich (TAM-A) va TZ 4620 samopisesi yordamida qayd qilindi.

Inkubatsiya muhitidan so'ng meyorida qisqarayotgan yurak muskul hujayrasiga **akonitin** moddasi tomiziladi. Ma'lum vaqtdan so'ng (ko'pincha 20 daqiqadan 30 daqiqa oralig'i) bir meyorda qisqarayotgan kardiomiotsitda aritmiya yuzaga keladi. Sun'iy ravishda aritmiya yuzaga kelgandan so'ng inkubatsiya muhitidagi muskul hujayrasiga **allopinin** antiaritmik preparati tomiziladi. Yana shuncha vaqt oralig'ida kardiomiotsitdagi qisqarish avvalgi qisqarishgadan qisman farq qilsada, aks holga qaytadi.

Ma'lumki Na^+ ionlari hujayra tashqarisida ko'p, K^+ ionlari esa aksincha hujayra ichkarisida ko'p. Yurak muskul hujayrasiga **akonitin** moddasi tomizilganda u hujayra membranasi orqali hujayra ichiga Na^+ ionlarini olib kira boshlaydi. Hujayra membranasi orqali har doim boshqa ionlar ham kirib turadi. Masalan Ca^{2+} , K , Cl ionlari. Yuqoridagi tajribalarimizda aytganimizdek hujayra ichida Sarkoplazmatik retikulum (SR) Ca^{2+} deposi bo'lib xizmat qiladi va yurak qisqarishida muhim ionlardan hisoblanadi. Hujayraga Na^+ ionlari ko'p miqdorda kirgani uchun hujayra avtomatik ravishda ionlar gomeostazni uchlab qolishga harakat qiladi. Natijada Na^+ ionlarini tashqariga chiqarishga intiladi. Buni Sarkoplazmatik retikulum (SR) Ca^{2+} ionlari bilan amalga oshiradi. Bunda $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi Ca^{2+} -ionini hujayra tashqarisiga yoki hujayra tashqarisidan sitozolga tashilishini amalga oshirishi mumkin. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi riversiya potentsiali quyidagi tenglama orqali ifodalanadi:

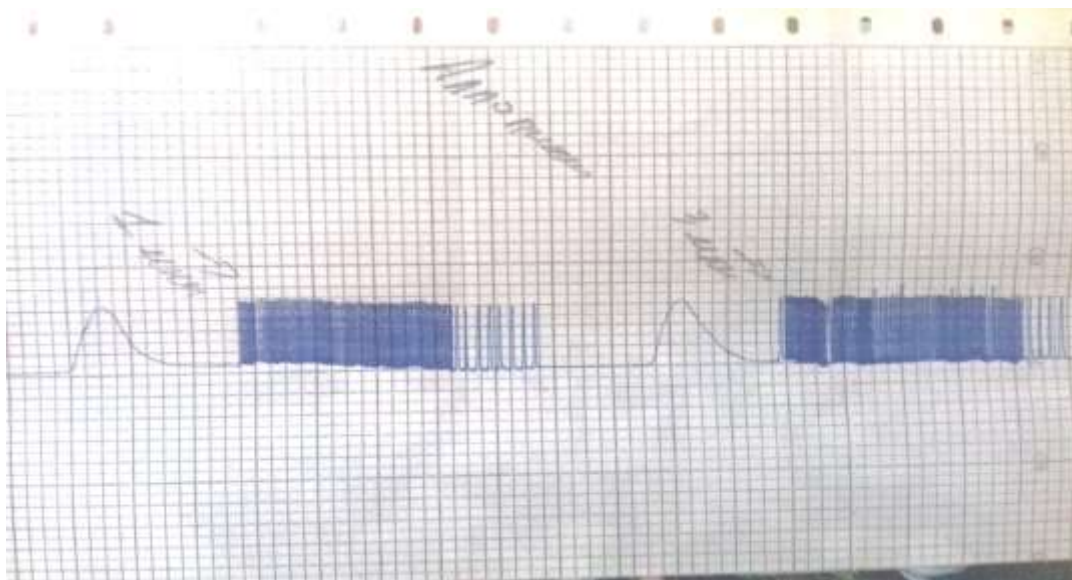
$$E_{\text{Na/Ca}} = 3E_{\text{Na}} - 2E_{\text{Ca}}$$

Bu yerda, E_{Na} va E_{Ca} Na^+ va Ca^{2+} -ionlarining muvozanat potensialini ko'rsatadi.[13,17]

Natijada aritmiya yuzaga keladi. Buni muskullar qisqarishini izometrik rejimda kuchaytirgich (TAM-A) va TZ 4620 samopisesi yordamida qayd qilingandan so'ng yanada aniqroq ko'rish mumkin.

Tajribamizning ikkinchi qismida **allopinin** antiaritmik preparati tasir ettirga edik. **Allopinin** Na^+ -kanali blokatorlari hisoblanib, hujayraning ichiga Na^+ ionlarini o'tkazmaydi. Natijada kardiomiotsitga ionlar yana gameotstaz holatda kiradi. Bu esa kardiomiotsitlarni meyorida qisqarishini taminlaydi.

O'zR FA Bioorganik kimyo institutining ilmiy loybaratoriyasida nafaqat yurak muskullari balki silliq tolalali (aorta) muskullar ustida ham jadal ishlar amalga oshirilmoqda.



11-rasm. Papilliyar muskulga allopinin antiaritmik preparati tasir etgan vaqtda TZ 4620 samopisesi yordamida qayd qilingan xolati.

Xulosa

Kardiomiotsitlar o'z xususiyatlariga ko'ra skelet muskullaridan farq qiladi. Birinchidan, yurak miokardi skelet muskullariga nisbatan uzoqroq qisqarib turadi va unda latent davri uzoqroq bo'ladi. Ikkinchidan, me'yoriy sharoitda yurak miokardining qisqarishi ta'sirot kuchining ortishiga qarab kuchlanmaydi. Kardiomiotsitlardagi ionlar gomeostazining buzilishi natijasida qo'zg'alish chostatasining o'zgarishi aritmiyaga olib keladi.

Aritmiyalarni davolashda asosan hozirgi kunda o'simliklardan ajratib olinayotgan antiaritmik preparatlardan tajribalarda keng foydalanilmoqda. Albatta bu tajribalar fundamental asos bo'lib xizmat qiladi.

Aritmiyalarni davolashda eng asosiy yo'l, yurak muskul hujayralaridagi ionlar harakati va ularning blokatorlarini bilish eng muhim vazifa hisoblanadi. Kardiomiotsit sarkolemmasida T-tubula tizimi, kardiomiotsitda qo'zg'alishning bir hil taqsimlanib tarqalishi, Ca^{2+} -ionlari ta'sirida SR dan Ca^{2+} -ionlari chiqish jarayonining gomogen, sinxron tarzida amalga oshishini ta'minlaydi. T-tubula tizimi membranasida Na^+/K^+ -ATFaza, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi va L-tip Ca^{2+} -kanali molekulalari joylashgan bo'lib, kardiomiotsitda qisqarish jarayonida muhim ahamiyatga ega hisoblanadi.

Kardiomiotsit membranasidan Na^+ ionlarining ko'plab kirishi natijasida kardiomiotsit sarkolemmasi avtomatik ravishda Na^+ ionlarini membranadan tashqariga chiqaradi. Natijada $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizmda Ca^{2+} ionlari hujayraga kira boshlaydi. Bundan tashqari Ca^{2+} ionlari kardiomiotsit sarkolemmasiga membrana orqali kiradi va bu ionlar SR ga to'planadi. Yurakda sinoatrial tugunda yuzaga kelgan qo'zg'alish impulsi bo'lmacha-qorincha o'tkazuvchi tizimi, Purkine tolalari orqali qisqaruvchi kardiomiotsitlarga uzatiladi. Bunda HP davomida Na^+ ionlarining kardiomiotsitga kirib kelishi, Ca^{2+} -kanalini faollashtirib, Ca^{2+} -ionlarining kirib kelishi natijasida SR dan Ca^{2+} -ionlarining chiqishi qisqarish jarayonini boshlab beradi. Repolyarizatsiya jarayonida K^+ -kanallari faollashadi. Kardiomiotsitda ion kanallari funksiyasi

buzilishiga bog'liq HP fazalaridagi o'zgarishlar bevosita EKG ko'rinishida nomoyon bo'ladi. Bunda QRS interval kengayishi Na^+ -kanali funksiyasi susayishi bilan izohlanadi.

Yurak muskulining qisqarish faolligi kardiomiotsitlarda Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) ionlarining hujayra ichi konsentratsiyasi bilan aniqlanishi munosabati bilan, alkaloidning kuzatiluvchi ta'siri kardiomiotsitlarda Ca^{2+} ionlari konsentratsiyasining pasayishidan darak berishi mumkin. Bu taxminni tekshirish uchun inkubatsiya muhitida Ca^{2+} ionlari konsentratsiyasini oshishida 15-AAning papillyar muskul qisqarishining rivojlanishiga ta'siri o'rganildi.

Shunday qilib, 15-atsetoksiazometin atizin potensirolovchi ta'sirini amalga oshirishda, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim tomonidan yetkazib beriluvchi ionlari ishtirok etib, ular keyinchalik SR kirib, papillyar muskul qisqarishining kuchayishiga zamin yaratadi.

Xulosa qilib shuni aytishimiz mumkinki, 15-atsetoksiazometin atizin alkaloidi ta'sirida Na^+ -kanallarining bloklanishi Ca^{2+} -ionlarini kardiomiotsitlarga $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim orqali kirishini kamaytiradi, ular yurak muskullarining inotropiyasiga kamrok ta'sir kiladi

Shunday qilib o'tkazilgan tajribalar asosida olingan ma'lumotlar yurak qon-tomir tizimi kasalliklarini oldini olish va davolashda samarali ta'sirga ega bo'lgan dori vositalarini yaratishda fundamental asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro`yhati.

1. I.A.Karimov Nushyorlikka da`vat. –T . O`zbyekiston, 1999.
2. I.A.Karimov. Bizdan ozod va obod vatan qolsin. II Tom. Toshkent-“O`zbekiston”1996.
3. I.A.Karimov. Biz kelajagimizni o`z qo`limiz bilan quramiz.VII Tom Toshkent-“O`zbekiston”1999.
4. I.A.Karimov. Yuksak ma`naviyat - yengilmas kuch. Toshkent-“Ma`naviyat”- 2011.
5. Шавкат Мирзияев “2017-2021 йилларда Ўзбекистон республикасини ривожлантришнинг бешта устивор йўналишлари **Харакатлар стратегияси**”
- 6.Шавкат Мирзияев “Andijonnoma” 2018-йил Халқимизнинг эртанги кунга ишончи, яхши яшашга интилиши ва иштиёқи ортмоқда. Шавкат мирзиёевнинг 19-20 май кунлари Андижонга ташрифи
7. A.G‘. AHMEDOV. O DAM ANATOMIYASI Pediatriya fakultetlari talabalari uchun. TOSHKENT «IQTISOD-MOLIYA» 2007.
8. I. Badalxo`djayev. Gistologiya. Andijon 2007
9. Djaxangirov F.N., Sultanxodjayev M.N., Tashxodjayev B., Salimov B.T Diterpenoidnyye alkaloidy kak novyy klass antiaritmicheskix sredstv. Vzaimosvyazь struktura-aktivnostь // Ximiya prirod. soyedin. 1997. №2. S. 254.
10. Zaynabiddinov A.E., Salimov B.T., Usmanov P.B. 15-atsetoksiazometin atizi o`simlik alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskuli qisqarish faolligiga musbat inotrop ta`siri // O`zbekiston biologiyasi jurnali. Toshkent, 2015. №2. B. 10-13 (03.00.00, №5)
11. Qodirova M.SH., Tursunxodjayeva F.M., Salimov B.T., Djaxangirov F.N., Rejepov J. Atizin va getizin qatori alkaloidlarining antiaritmik taъsiri va kimyoviy tuzilish – faollik munosabatlari // Farmatsevtika jurnali. 2010, 4-son. B. 72-75.

12. Bers D.M. Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction // Circ. Res. 2000. Vol. 87. P. 275-281.
13. Maier L.S., Pieske B., Allen D.G. Influence of stimulation frequency on $[Na^+]_i$ and contractile function in Lungendorff-perfused rat heart // Am. J. Physiol. 1997. V. 273. P. H1246-H1254.
14. Maier L.S., Bers D.M., Pieske B. Differences in Ca^{2+} -handling and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -content in isolated rat and rabbit myocardium // J. Mol. Cell. Cardiol. 2000. V. 32. P. 249-258.
15. Bers D.M., Christensen D.M. Functional interconversion of rest decay and ryanodine effects in rabbit and rat ventricle depends on Na^+/Ca^{2+} exchange // J. Mol. Cell. Cardiol. 1990. V. 22. P. 715-723.
16. Nesher M., Shpolansky U., Viola N., Dvela M., Buzaglo N., Cohen Ben-Ami H., Rosen H., and Lichtstein D.. Ouabain attenuates cardiotoxicity induced by other cardiac steroids // J. Pharmacol. 2010. V. 160. P. 346-354.
17. Jackman W.M., Szabo B., Friday K.J. et al. Ventricular arrhythmias related to early after depolarizations and triggered firing: relationship to QT interval prolongation and potential therapeutic role for calcium channel blocking agents // Cardiovasc. Electrophysiol. 1990. V.1. P.170-195.
18. Nawada T. et al. Evaluation of negative inotropic and antiarrhythmic effects of class 1 antiarrhythmic drugs. Int. J. Clin. Pharmacol. 1994. 32 P. 347-355.
19. Hoffmeister H.M., Hepp A., Seipel L., Negative, Eur. Heart J., 1987. 8. P. 1126-1132
20. Zaynabiddinov A.E., Salimov B.T., Usmanov P.B.. 15-atsetoksiazometin atizin o'simlik alkaloidining kalamush yuragi papillary muskuli qisqarish faolligiga musbat inotrop ta'siri // O'zbekiston biologiyasi jurnali. Toshkent. 2015. №2. B. 10-13. (03.00.00, №5).
21. Zaynabiddinov A.E., Mutalipov A.A. - 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining yurak muskuli qisqarish faolligiga ta'sir mexanizmini

o'rganish . Magistrlar va iqtidorli talabalar ilmiy maqolalar to'plami .Andijon – 2018., 7-14 .

22. Zaynabiddinov A.E., Mutalipov A.A. - Yurak muskuli qisqarish faolligiga 15-atsetoksiazometin atizin diterpenoid alkaloidining manfiy inotrop taʼsirini tavsiflash ..., . Magistrlar va iqtidorli talabalar ilmiy maqolalar to'plami .Andijon – 2018., 14-20.

23. Inesi et al., 2006; Toyoshima and Inesi, 2004; Toyoshima and Mizutani, 2004.