

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.В.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

ЖУМАЕВ ИНОЯТ ЗУЛФИҚОРОВИЧ

**АЙРИМ ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРНИНГ ИНОТРОП
ТАЪСИРИНИ СТРУКТУРАГА БОҒЛИҚ ҚИЁСИЙ ТАВСИФЛАШ**

03.00.02 – Биофизика ва радиобиология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Жумаев Иноят Зулфиқорович

Айрим изохинолин алкалоидларнинг инотроп таъсирини структурага боғлиқ қиёсий тавсифлаш.....3

Жумаев Иноят Зулфиқорович

Сравнительная характеристика зависимости инотропного действия некоторых изохинолиновых алкалоидов от структуры21

Jumayev Inoyat Zulfiqorovich

Comparative characteristics of the inotropic effect of some isoquinoline alkaloids on the structure.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

С писок опубликованных работ

List of published works.....43

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ БИОФИЗИКА ВА
БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.03/30.2019.B.01.13 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БИОФИЗИКА ВА БИОКИМЁ ИНСТИТУТИ

ЖУМАЕВ ИНОЯТ ЗУЛФИҚОРОВИЧ

**АЙРИМ ИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДЛАРНИНГ ИНОТРОП
ТАЪСИРИНИ СТРУКТУРАГА БОҒЛИҚ ҚИЁСИЙ ТАВСИФЛАШ**

03.00.02 – Биофизика ва радиобиология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/B64 рақам билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори диссертацияси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.ibb-nuu.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот–таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

| | |
|----------------------------|---|
| Илмий раҳбар: | Усманов Пулат Бекмуратович биология фанлари доктори, профессор |
| Расмий оппонентлар: | Қурбанназарова Раънохон Шараповна биология фанлари доктори Гайипов Улуғбек Гаппаржанович биология фанлари бўйича PhD |
| Етакчи ташкилот: | Андижон давлат университети |

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети Биофизика ва биокимё институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.03/30.12.2019.B.01.13 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «__» _____ соат __ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246–68–96).

Диссертация билан Биофизика ва биокимё институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№__ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Талабалар шаҳарчаси, Университет кўчаси, 174-уй. Тел.: (99871) 246-68-96, e-mail: ibb-nuu@mail.ru; asgarov54@mail.ru.

Диссертация автореферати 2020 йил «__» _____ кuni тарқатилди.

(2020йил «__» _____ даги №_____ рақамли реестр баённомаси).

Р.З.Сабиров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, б.ф.д., академик

М.И.Асраров
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, б.ф.д., профессор

И.Г.Ахмеджанов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги
илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир тизими касалликлари дунёнинг кўплаб мамлакатларида касалланиш ва ўлимнинг умумий структурасида етакчи ўринни эгаллашда давом этмоқда. Юрак-қон томир тизими касалликларидан энг кўп учрайдиган юрак аритмияси тўсатдан ўлим хавфининг муҳим омилларидан бири ҳисобланади. Юрак аритмияси патогенези юракнинг функционал шикастланишига асосланган бўлиб, миокарднинг энг муҳим параметрлари қисқариш частотаси ва қисқариш фаоллигининг бузилишига олиб келади. Аксарият антиаритмик воситаларнинг таъсири ушбу параметрларнинг коррекциясига асосланган, бироқ уларнинг кўпчилиги клиник амалиёт талабларига тўлиқ жавоб бермайди ва бир қатор кўшимча ножўя таъсир кўрсатади. Шу нуқтаи назардан хавфсиз ва юқори самарали антиаритмик воситаларнинг янги авлодини яратиш ва ишлаб чиқариш замонавий фармакология ва кардиологиянинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Кейинги йилларда дунёнинг етакчи илмий-тадқиқот марказларида антиаритмик воситаларнинг янги авлодини яратишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилган. Юрак-қон томир тизимининг турли хил касалликларини даволаш учун асрлар давомида халқ табobatiда фойдаланиб келинган ўсимликдан ажратиб олинган биологик фаол бирикмаларга алоҳида эътибор қаратилган. Изохинолин алкалоидлар янги антиаритмик воситаларни яратиш ва ишлаб чиқариш учун турли хил структуралари ва кенг фармакологик таъсирлари билан ажралиб турадиган истиқболли манба сифатида муҳим аҳамият касб этади. Шу сабабли, ушбу алкалоидларнинг биологик таъсири хусусиятларини тадқиқ қилиш юрак аритмияларини даволаш ва олдини олишда антиаритмик воситаларнинг янги авлодини яратиш учун потенциал номзодларини аниқлашга асос бўлади.

Ҳозирги вақтда республикамызда маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида ЮҚТК даволаш ва олдини олиш учун янги дори воситаларини яратишга йўналтирилган кенг кўламдаги тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳолини ва тиббиёт муассасаларини арзон ва сифатли дори воситалари билан таъминлашни яхшилаш»¹ бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Мазкур вазифаларни амалга оширишда юрак-қон томир касалликларини даволаш ва олдини олиш учун дори воситаларининг янги авлодини яратиш мақсадида ўсимликлардан олинган биологик фаол моддаларнинг фармакологик таъсир механизмларини аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони

3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги ва 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг етакчи илмий тадқиқот марказларида ўсимликдан ажратиб олинган биологик фаол бирикмаларнинг фармакологик таъсирини аниқлаш ва тавсифлашга қаратилган тадқиқотлар олиб борилмоқда. Техас университети, соғлиқни сақлаш илмий маркази, тиббий физиология бўлимида турли хил ўсимликлардан ажратиб олинган алкалоидларнинг кардиотроп таъсирини тавсифлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда (Д. Низамутдинов). Австралиянинг Монаш университети физиология бўлимида кенг спектрли инотроп таъсирга эга бўлган турли хил алкалоидлар аниқланган (Д. С. Луазель). Ўсимлик алкалоидлари ва флавоноидларининг кардиопротектив хусусиятлари Япониянинг Хоккайдо университети Тиббиёт олий мактаби юрак-қон томир ва торакал жарроҳлик бўлимида Ё Мацуилар жадал ўрганмоқда.

МДХ миқёсида ушбу йўналишда Санкт-Петербург давлат кимё-фармацевтика академияси ва А.Л.Мнджояна номидаги Ереван органик кимё институтида С.В.Аветисяннинг лаборатория тадқиқотлари ўсимлик бирикмаларининг фармакологик хусусиятларига қаратилган. Республикамизда юрак-қон томир касалликларини даволаш учун дори воситаларини яратишда катта ҳисса қўшган Ўсимлик моддалар кимёси институти ходимлари кардиопротектор ва инотроп фаолликга эга бўлган турли хил ўсимликлардан кўплаб алкалоидларни ажратиб олган. Ўсимлик алкалоидлари ва флавоноидларининг таъсир механизмини аниқлашда Мирзо Улуғбек номидаги ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти ходимлари академик Б.А.Ташмухамедов, академик Р.З.Сабилов ва проф. П.Б.Усманов катта ҳисса қўшган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ФА-А11-Т057: «Табиий ва синтетик биологик фаол моддаларнинг юқори самарали скрининг марказини ташкил этиш» (2015-2017) ва ФА-Ф-6-004: «Юрак-қон томир касалликларини даволашнинг адекват йўллари ишлаб чиқиш учун юрак ва силлиқ мускул хужайралари истиқболли нишонларини модуляция

механизмларининг комплекс тавсифи» (2017-2020) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади айрим изохинолин алкалоидларнинг инотроп таъсирини структурага боғлиқ қиёсий тавсифлашдан иборат.

Тадқиқот ишининг вазифалари:

каламуш юраги папилляр мускули қисқариш фаоллигига F-14², N-14³ ва F-24⁴ алкалоидларининг инотроп хусусиятини тавсифлаш;

F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг манфий инотроп таъсирининг таъминланишида кардиомиоцитларнинг Ca²⁺ ва Na⁺-каналлари ролини баҳолаш;

F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг манфий инотроп таъсирининг таъминланишида Na⁺/Ca²⁺-алмашинув ва кардиомиоцитларнинг CP Ca²⁺-транспорт тизимлари (RyR2, SERCA2a) иштирокини баҳолаш;

аконитин аритмия моделида F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг антиаритмик таъсирини баҳолаш;

F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг инотроп таъсирини уларнинг структурасига боғлиқ таҳлил қилиш;

Тадқиқотнинг объекти каламуш юраги папилляр мускуллари ва F-14, N-14 ва F-24 изохинолин алкалоидларининг кимёвий структураларидан иборат.

Тадқиқотнинг предмети изохинолин алкалоидларининг (F-14, N-14 ва F-24) инотроп таъсир механизмининг таъминланишида Ca²⁺-, Na⁺-каналлари, сарколемма Na⁺/Ca²⁺- алмашинуви ва саркоплазматик ретикулум Ca²⁺-транспорт тизимларининг (RyR2, SERCA2a) роли, алкалоидларнинг инотроп таъсирини структурага боғлиқлиги ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида экспериментал тадқиқотлар натижаларини йиғиш ва қайта ишлаш тизимларидан фойдаланган ҳолда, каламуш юраги папилляр мускулининг қисқариш фаоллигини қайд қилиш ва таҳлил қилишнинг замонавий усуллари ёрдамида амалга оширилди. Каламуш юраги папилляр мускули қисқариш фаоллиги механографик қурилма (ТАМ-А кучайтиргич ва F30 датчик билан жихозланган) ёрдамида қайд қилинган. Папилляр мускулнинг қисқариш фаоллигини изометрик тартибда ёзиб олинди. Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш OriginLab. Pro v. 7.5 SR1 (EULA, АҚШ) компьютер дастури ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларнинг манфий инотроп фаолликка эга эканлиги аниқланган;

алкалоидларнинг манфий инотроп таъсири кардиомиоцитларда Ca²⁺ ионларининг ҳужайра ички камайиши билан боғлиқлиги аниқланган;

² 1-(2-хлоро-4,5-метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидроизохинолин (F-14),

⁴ 1-(4-диметиламинофенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидроизохинолин (F-24).

F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари антиаритмик таъсир эга эканлиги ва бу эса уларнинг Na⁺-каналлари блокадаси ҳисобига таъминланиши исботланган;

F-24 алкалоидининг юқори манфий инотроп таъсири унинг структурасида қўшимча диметиламино- гуруҳининг мавжудлиги бўлиб, бунинг натижасида унинг липофиллиги ва шунга мос равишда мембрана фаоллиги ошиши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Экспериментал натижаларни йиғиш ва қайд қилиш замонавий автоматлаштирилган тизимлардан фойдаланган ҳолда, уларни қайта ишлаш ва таҳлил қилишнинг таъминланганлиги ишончлилигига асос бўлади. Ҳар бир тажриба камида 4-5 марта такрорийликда ўтказилган ва олинган натижаларни қайта ишлаш OriginPro v. 7.5 SR1 (*EULA, Northampton, MA 01060-4401, АҚШ*) дастури ёрдамида амалга оширилган. Тақдим этилган маълумотларнинг ишончлилиги ушбу тадқиқот натижаларини таҳлил қилинган илмий журналларда нашр қилиш орқали экспертларнинг хулосалари олинган. Ишда шаклланган хулосалар замонавий математик статистик методлардан фойдаланиб қайта ишланган натижалар асосида қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти - изохинолин алкалоидларнинг инотроп таъсирига жавоб берадиган механизмлар, Na⁺-каналлари, СР ва плазмолемма Ca²⁺-транспорт тизимларининг роли, ҳамда юрак мускул қисқариш фаоллигини фармакологик регуляция қилишнинг янги ёндашувлари ҳақидаги фундаментал билимларнинг кенгайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти F-24 алкалоидининг структурасига қўшимча диметиламино- гуруҳининг киритилиши билан унинг антиаритмик таъсирининг сезиларли ортиши билан изоҳланади. Ушбу натижалар катта амалий аҳамиятга эга бўлиб, улар янги антиаритмик воситаларни яратиш учун уларнинг самарали номзодлари асосида ишлаб чиқариш жараёнида изохинолин алкалоидларнинг структура дизайнини энг оқилона усуллари аниқлайди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Изохинолин алкалоидларнинг (F-14, N-14 ва F-24) инотроп таъсирини структурага боғлиқ киёсий тавсифлаш бўйича олинган натижалар асосида:

F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг кардиомиоцитларда [Ca²⁺]_{in} ионлари транспортини модификация қилувчи хоссаларидан ФА-А10-Т086 рақамли «Алкоголизм ва унга боғлиқ асоратларни даволаш ва профилактика қилишнинг янги услубларини ишлаб чиқиш» лойиҳасида алкалоидларининг тромбоцит хужайраларига таъсирини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 17 июндаги № 4/1255-1244-сон маълумотномаси). Натижада изохинолин алкалоидларнинг тромбоцит хужайраларига протектор таъсир механизмини аниқлаш имконини берган;

изохинолин алкалоидларининг кардиомиоцитларда Ca²⁺-каналларини блок қилувчи хоссаларидан ФА-А10-Т086 рақамли «Алкоголизм ва унга боғлиқ асоратларни даволаш ва профилактика қилишнинг янги услубларини

ишлаб чиқиш» лойиҳасида алкалоидларининг гемостаз тизимига таъсир механизмини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2020 йил 17 июндаги № 4/1255-1244-сон маълумотномаси). Натижада алкалоидларнинг гемостаз тизимнинг плазма ва тромбоцит омилларига таъсир механизмини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг PhD диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, якуний қисм, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 104 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар очиб берилган.

Диссертациянинг «**Юрак функционал фаоллигини таъминлашда кардиомиоцит ион-транспорт тизимларининг роли**» деб номлаган биринчи бобида замонавий адабиёт маълумотлари асосида миокард структура-функциясининг электрофизиологик асослари, кардиомиоцит ион-транспорт тизимлари (Na^+ , K^+ , ва Ca^{2+} ионканаллари, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашув тизими, Na^+/K^+ -АТФаза ва саркоплазматик ретикулм (СР) рианодин рецептори (RyR) ва Ca^{2+} -АТФаза (SERCA2) ҳамда адренорецепторлар ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек кардиомиоцитнинг қисқариш ва бўшашиш жараёнининг таъминланишида ушбу ион каналларнинг ва рецепторларнинг роли, молекуляр механизмлари тавсифланган. Шунингдек, юрак касалликлари ва уларнинг турлари, юрак касалликларини даволашда фойдаланилувчи биологик фаол моддаларнинг (юрак гликозидлари ва бошқ.) таъсир механизмлари ҳақида умумий маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Изохинолин алкалоидларнинг инотроп ва антиаритмик таъсирини баҳолаш услублари**» деб номланган иккинчи бобида ушбу тадқиқотда фойдаланилган асбоб-ускуналар ва кламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигини қайд қилиш методининг батафсил методи келтирилган. Турли хил экспериментал шароитларда папилляр

мускул қисқариш фаоллигига изохинолин алкалоидларининг таъсирини баҳолашга имкон берувчи эксперимент протоколлари келтирилган. Шунингдек, ион каналлар, рецепторлар ва саркоlemma ташувчилари (Na^+ , K^+ ва Ca^{2+} - каналлари, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинув, Na^+/K^+ - АТФаза) функционал фаоллигига ва СР Ca^{2+} -транспорт тизимларига алкалоидларнинг эффе́ктини баҳолаш методлари тақдим этилган.

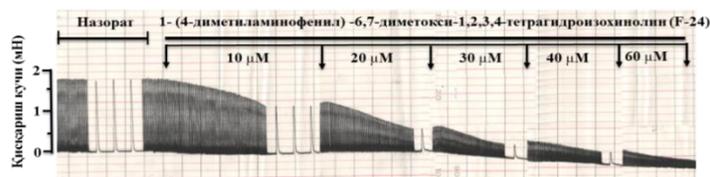
Диссертациянинг «**Изохинолин алкалоидларнинг (F-14, N-14 ва F-24) инотроп таъсирининг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида **изохинолин алкалоидларнинг (F-24, N-14 ва F-14) каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига инотроп таъсирида Na^+ , Ca^{2+} -каналларига ва $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашувчининг ўрнини баҳолаш учун олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.**

Диссертациянинг «**Изохинолин алкалоидларнинг (F-14, N-14 ва F-24) саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -транспорт тизимлари фаоллигига таъсири**» деб номланган тўртинчи бобида изохинолин алкалоидларнинг (F-14, N-14 ва F-24) СР Ca^{2+} транспорт тизимларига, $\beta\text{-AP} \rightarrow \text{AЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{\text{in}} \rightarrow \text{ПКА}$ каскад реакциясига ва антиаритмик таъсирини ўрганиш учун олиб борилган тадқиқот натижалари келтирилган.

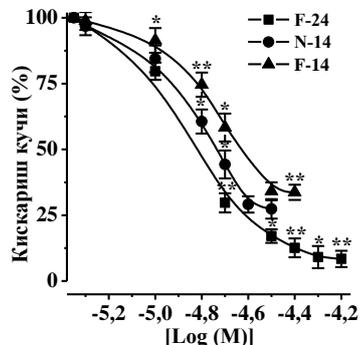
Гетероциклик структура тузилишига эга бўлган кимёвий бирикмалар орасида изохинолин алкалоидлари физиологик таъсир спектри кенг диапазонга эга ҳисобланади (Prasanta D. 2020). Жумладан, шундан айримларининг юрак-қон томир тизими касалликларига антиаритмик ва кардиотроп таъсир кўрсатиши тавсифланган. Бизнинг тажрибаларда F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига дозага боғлиқ таъсирини текширганимизда, ушбу алкалоидлар барча концентрацияларда манфий инотроп таъсир (МИТ) кўрсатиши аниқланди.

1-расм, Б. да тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, F-24 (10-60 мкМ), N-14 (5-30 мкМ) ва F-14 (5-40 мкМ) алкалоидлари папилляр мускули қисқариш кучини назоратга нисбатан мос равишда – $92,4 \pm 3,1\%$, $72,4 \pm 3,7\%$ ва $66,3 \pm 2,9\%$ га камайтириши аниқланди. Шу билан бирга, алкалоидларнинг мускул қисқариш кучини ярим максималга камайтирувчи IC_{50} қиймати концентрацияси F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари учун мос равишда - 15,1 мкМ, 18,6 мкМ ва 23,9 мкМ ни ташкил қилди.

Маълумки, кўплаб фармакологик агентларнинг МИТ нинг асосий сабабларидан бири бу кардиомиоцитларда ҳужайра ички ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) ионлари миқдорининг камайиши ётади. Ушбу агентларнинг айримлари ҳужайра ташқарисидан кардиомиоцитлар ички муҳитига $[\text{Ca}^{2+}]_i$ киришини камайтиради ва бошқалари эса ҳужайра ички Ca^{2+} -депосининг Ca^{2+} -транспорт тизимларини модификация қилади (Striessnig J., 2015).



Б

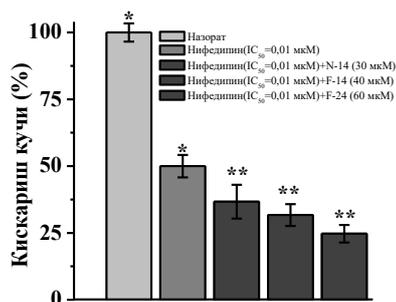


1-расм. F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири. А. F-24 алкалоидининг папилляр мускул қисқариш кучини камайтириши (асл ёзув). Б. F-14, N-14 ва F-24 алкалоидларининг папилляр мускул қисқариш кучини дозага боғлиқ камайтириши. Ордината ўқида – папилляр мускул қисқариш кучи назоратга нисбатан фоиз ҳисобида ифодаланган, 100% деб қабул қилинган, абсцисса ўқида - алкалоидларнинг логарифмда ифодаланган концентрацияси (мкМ) кўрсатилган (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$). Стимуляция частотаси 0,5 Гц ($t = +36 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $n = 3-5$).

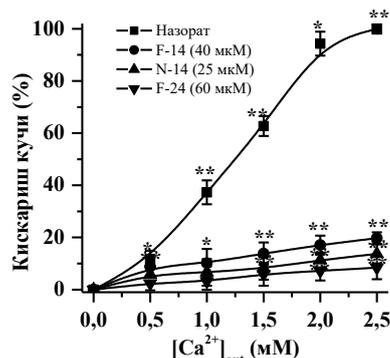
F-24, N-14, F-14 изохинолин алкалоидларининг МИТ нинг таъминланишида Ca^{2+} ионларининг ўрнини аниқлаш учун каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига Ca^{2+}_L -каналларининг специфик блокатори нифедипин иштирокида ўрганилаётган алкалоидларнинг таъсири текширилди. Ушбу экспериментда нифедипиннинг 0.01 мкМ га тенг бўлган концентрациясидан фойдаланилди, бу унинг IC_{50} қийматига мос келади ва папилляр мускул қисқариш кучини 50% га камайтиради. Бунда муҳитда нифедипин 0,01 мкМ мавжуд шароитида F-24 (60 мкМ), N-14 (30 мкМ) ва F-14 (40 мкМ) изохинолин алкалоидларининг МИТ мос равишда – $24,3 \pm 4,2\%$, $31,6 \pm 3,6\%$ ва $36,4 \pm 3,3\%$ га тенг бўлиши аниқланди (2-расм, А). Олиб борилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, нифедипин мавжуд шароитда F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари мускул қисқариш кучини камайтириш хусусияти сақланиб қолди, лекин нифедипин йўқ шароитдаги даражаси билан бир хил эмас. фаоллигини кўшимча равишда камайтириши аниқланди. Ушбу маълумотлар ўрганилаётган алкалоидларнинг МИТ кардиомиоцитларнинг потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L -каналларини блок қилиши орқали бориши ва кардиомиоцитларга Ca^{2+} ионларининг киришини камайтириши мумкин. Ушбу тахминни текшириш учун F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларининг инкубация муҳитида Ca^{2+} ионлари концентрациясига боғлиқ таъсири текширилди. Бунда, инкубация муҳитида Ca^{2+} ионларининг ортишига жавобан алкалоидларнинг иштироки папилляр мускул қисқариш кучини мос равишда камайтириши аниқланди (2-расм, Б). Ушбу тажриба шароитида мускул қисқариш кучининг ортишини асосан потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L каналлари орқали кирувчи Ca^{2+} ионлари ҳисобига таъминланади, ушбу

олинган натижалар шундан далолат берадики, алкалоидларнинг эффекти кардиомиоцитларда Ca^{2+} ионларнинг киришини камайтириши билан боғлиқлигини кўрсатади. Ушбу тажрибалар серияси натижалари шундан далолат берадики, F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари аниқ МИТ га эга бўлиб, ушбу таъсири асосида кардиомиоцитларда $[\text{Ca}^{2+}]_i$ сатҳининг камайиши ётади, бунинг асосида алкалоидларнинг сарколеммадаги потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L каналлари орқали кирувчи Ca^{2+} ионлари камайтириши натижасида келиб чиқади.

А



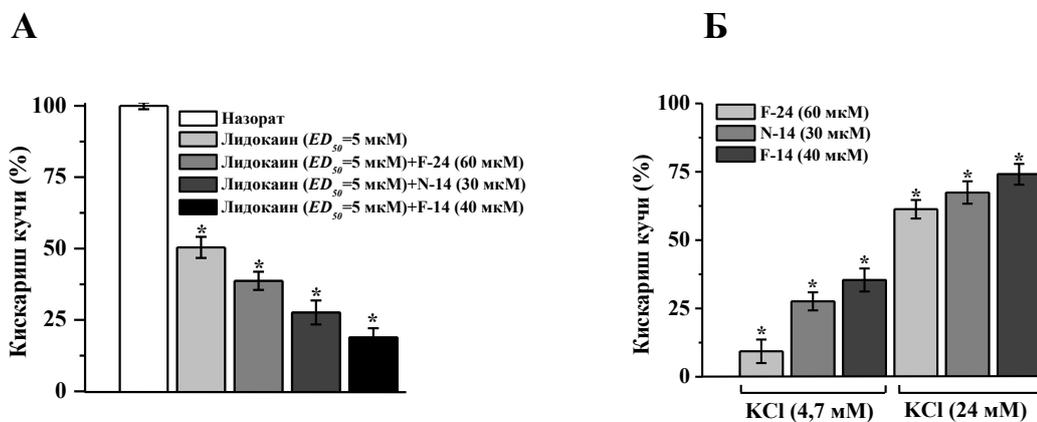
Б



2-расм. F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларнинг манфий инотроп таъсирини таъминлашида Ca^{2+} -ионларининг роли. А. Муҳитда нифедипин мавжуд шароитда F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларнинг папилляр мускул қисқариш кучига таъсири. Б. F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларининг МИТ нинг инкубация муҳитида Ca^{2+} ионлари концентрациясига таъсири. Ордината ўқида - папилляр мускули қисқариш кучи, назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган, абсцисса ўқида - Ca^{2+} тонларининг концентрацияси (мМ). Кўзғатиш частотаси 0,5 Гц. *- $p<0,05$; **- $p<0,01$; $n=4-5$.

Маълумки, I синф антиаритмик воситаларнинг таъсири сарколеммада потенциалга боғлиқ Na^+ -каналларининг блоккланиши билан боғлиқ бўлиб, бу эса юрак мускул қисқариш фаоллигини камайтириши билан боради (Mathew P, 2015.). Ушбу антиаритмик воситалар кардиомиоцитда $[\text{Ca}^{2+}]_i$ сатҳини камайтириши натижасида юрак мускул қисқариш фаоллигининг камайишига олиб келади, бу эса потенциалга боғлиқ Na^+ -каналларининг блокадаси билан боғлиқ бўлади (Heubach & Schule, 1998). Шу билан бирга, F-14, N-14 ва F-14 алкалоидларининг таъсирини таъминлашда потенциалга боғлиқ Na^+ -каналларининг ролини тушунтириш мақсадида ушбу каналларнинг специфик блокатори лидокаин иштирокида папилляр мускул қисқаришига уларнинг таъсирини ўрганилди (Sheu & Lederer, 1985). Ушбу тажрибаларда лидокаиннинг IC_{50} қийматига мос келувчи 5 мкМ концентрацияси иштирокида F-24 (60 мкМ), N-14 (30 мкМ) ва F-14 (40 мкМ) алкалоидлар таъсиридаги қиймати назорат билан солиштирилганда папилляр мускул қисқариш кучини мос равишда – $65,3 \pm 3,4\%$, $56,6 \pm 4,1\%$ ва $42,1 \pm 3,8\%$ га камайтириши аниқланди (расм -3, А). Ушбу тажрибалар натижалари шуни кўрсатадики, ўрганилаётган алкалоидларнинг МИТ ни таъминлашда кардиомиоцитларнинг Na^+ -каналлари иштирок этади. Ўрганилаётган

алкалоидларнинг МИТ ни таъминлашда кардиомиоцитларни Na^+ -каналларининг иштирокига янада ойдинлик киритиш учун уларнинг таъсирини муҳитда KCl концентрациясини 24 мМ га ошириш натижасида юзага келган Na^+ -каналларининг инактивацияси шароитида ўрганилди (Catterall, 2003).



3-расм. F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларининг манфий инотроп таъсирини таъминлашда потенциалга боғлиқ Na^+ -каналларининг роли. А. Лидокаин (5 мкМ) иштирокида папилляр мускули қисқариш кучига F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларининг эффекти. Б. папилляр мускули қисқариш кучига Na^+ -каналларининг инактивация шароитида F-24, N-14 ва F-14 алкалоидларининг таъсирини ўрганиш. Ордината ўқида – папилляр мускул қисқариш кучи, назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган. Қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда $*-p<0,05$ ($n=6$).

3-расм Б. да келтирилган натижалардан кўриниб турибдики, Na^+ -каналларининг инактивацияси шароитида F-24 (60 мкМ), N-14 (30 мкМ) ва F-14 (40 мкМ) алкалоидлари папилляр мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан мос равишда $65,3\pm 3,4\%$, $56,6\pm 4,1\%$ ва $42,1\pm 3,8\%$ га камайтирди. Шу билан бирга, Na^+ -каналларининг инактивацияси шароитида F-24 алкалоидининг таъсирида кўпроқ камайиши кузатилди, N-14 ва F-14 алкалоидларининг таъсирида эса камроқ даражада пасайганлигини таъкидлаш мумкин. Ушбу натижалар шуни кўрсатадики, F-24 алкалоидининг МИТ ни таъминлашда Na^+ -каналларининг блокраниши асосий рол ўйнайди, бу эса Ca^{2+} - каналларининг инактивациясига ва кардиомиоцитларда $[\text{Ca}^{2+}]_i$ сатҳини камайишига олиб келади. Шунингдек, N-14 ва F-14 алкалоидлари Na^+ -каналларининг инактивацияси шароитида нисбатан камроқ таъсир кўрсатиши уларнинг манфий инотроп таъсирида Na^+ -каналларининг блокранишига камроқ даражада таъсири кўрсатиши ва бошқа қўшимча механизмлар билан таъминланиши мумкинлигидан далолат беради.

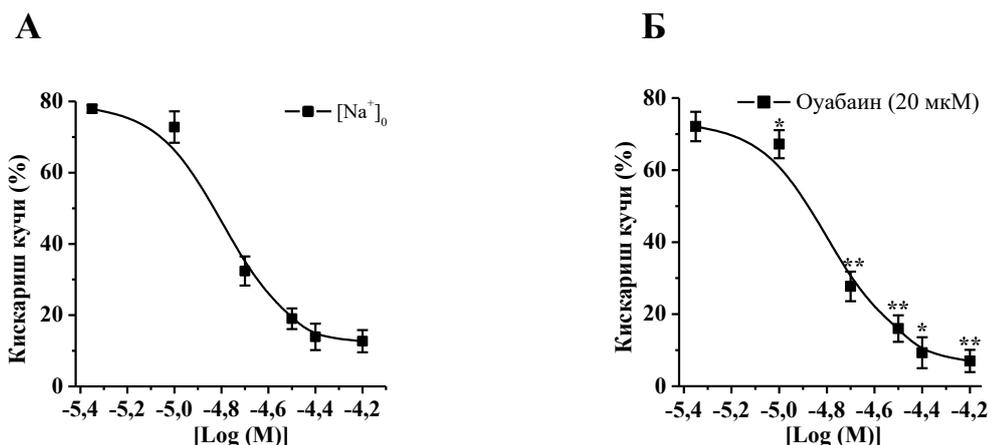
Ушбу натижалар, лидокаин билан олиб борилган тажрибаларда олинган натижалар билан бир қаторда F-24 алкалоидининг МИТ ни таъминлашда кардиомиоцитларни Na^+ -каналлари муҳим рол ўйнашини кўрсатади. Бунда, Na^+ -каналларининг блокраниши кардиомиоцитларда Na^+ -ионларининг камайишига олиб келади, ушбу алкалоид $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинув орқали Ca^{2+} ионларининг чиқарилишини кучайтиради ва бу $[\text{Ca}^{2+}]_i$ миқдорини ҳамда СР даги захирасининг камайишига олиб келиши мумкин (Bers, 2001). Маълумки,

кардиомицитда $[Ca^{2+}]_i$ сатҳини ушлаб туришда Na^+/Ca^{2+} -алмашинув асосий ўрин эгаллайди ва бўшашиш жараёнида Na^+ ионларини киритиши эвазига Ca^{2+} ионларининг чиқарилишини таъминлайди (Yao A, et all 1997).

Шунингдек, МИТ ни таъминланишида Na^+/Ca^{2+} -алмашинув ролини бахолаш учун Na^+ ионларини сақламаган, модификация қилинган Кребс эритмасида ва юрак гликозиди оуабаинда иштирокида мускул қисқариш кучига F-24 алкалоидининг таъсири ўрганилди. Бунда асосан кардиомиоцитга Na^+/Ca^{2+} -алмашинув орқали Ca^{2+} ионларининг кириши орқали таъминланади (Blaustein and Santiago,1977). Ушбу тажрибада Na^+ ионларининг ўрнига унинг эквиволяри холин хлорид билан алмаштирилганда мускул қисқариш кучини ортиши кузатилади, бу эса кардиомиоцит мембранасининг деполяризациясига олиб келади ва Na^+/Ca^{2+} -алмашинувнинг тескари тартибда ишлашини фаоллаштиради, шу орқали Ca^{2+} ионларининг киришини таъминлайди.

Бизнинг тажрибаларда Ca^{2+}_L - каналлари орқали Ca^{2+} ионларининг киришига тўсқинлик қилувчи нифедипин (0,01 мкМ) мавжуд бўлганда, F-24 алкалоидининг қўшилиши дозага боғлиқ ҳолда мускул қисқариш кучини камайтириши кузатилди ва максимал 60 мкМ да назоратга нисбатан $12,7 \pm 3,1\%$ ни ташкил этди (4-расм, А.). Ушбу натижалар индуцирланган Na^+ -сиз Кребс эритмасида F-24 алкалоиди папилляр мускул қисқаришини самарали камайтирди, бу эса Na^+/Ca^{2+} -алмашинув орқали кирувчи Ca^{2+} ионлари асосида таъминланади.

F-24 алкалоидининг МИТ ни таъминлашда Na^+/Ca^{2+} -алмашинувнинг иштирокини қўшимча текшириш учун индуцирланган юрак гликозиди оуабаинни мускул қисқариши эффекига алкалоиднинг таъсири ўрганилди. Индуцирланган оуабаин юрак мускул қисқариши асосида кардиомиоцитларда $[Ca^{2+}]_i$ сатҳининг ортиши ётади, бунда Na^+/K^+ -АТФазанинг ингибирланиши натижасида Na^+ ионларининг ортиши таъминланади, бу эса ўз навбатида Na^+/Ca^{2+} -алмашинув орқали Ca^{2+} ионларининг киришини кучайтиради (Rossoni et al., 2006). Ушбу тажрибада муҳитга оуабаиннинг (20 мкМ) киритилиши мускул қисқариш кучини базал даражадан $72,6 \pm 3,4\%$ га ошириши кузатилди (4-расм, А).

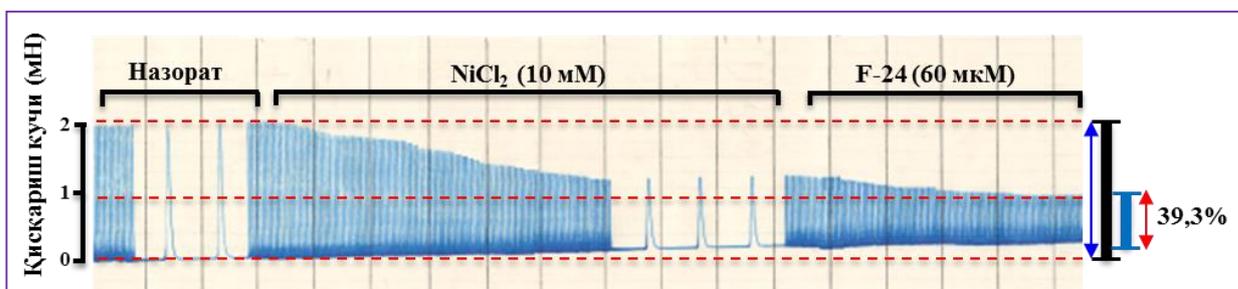


4-расм. F-24 алкалоидининг индуцирланган Na⁺-сиз Кребс эритмаси ва оуабаин мавжуд шароитда каламуш юраги папилляр мускули қисқариш кучига таъсири. Ордината ўқида-папилляр мускул қисқариш кучи назоратга нисбатан 100% деб қабул қилинган. Абсцисса ўқида- F-24 алкалоидининг логарифмда ифодаланган концентрацияси кўрсатилган. Иккала ҳолатда ҳам инкубация муҳитида 0,01 мкМ нифедипин мавжуд. *- p<0,05; **- p<0,01. Стимуляция частотаси 0,5 Гц (t=+36±0,5°C); n=4.

F-24 (60 мкМ) алкалоидининг дастлаб инкубация қилишдан олдин оуабаин қўшилганда папилляр мускул қисқариш кучининг ортишини 7,4±3,9% га камайтириши аниқланди (4-расм, Б). Ушбу натижалар шуни кўрсатадики, модификация қилинган Кребс эритмаси ва оуабаин билан папилляр мускул қисқаришининг ортишига деярли бир хил таъсир қилиб, бу унинг Na⁺/Ca²⁺-алмашинув орқали Ca²⁺ ионларининг киришига таъсир қилишини кўрсатади.

F-24 алкалоидининг Na⁺/Ca²⁺-алмашинув орқали Ca²⁺ ионларининг киришига таъсири исботлаш учун асосли далил бу унинг блокатори NiCl₂ (10 мМ) билан олиб борилган тажриба натижалари ҳисобланади.

Бунда, муҳитда NiCl₂ (10 мМ) мавжуд шароитда F-24 (60 мкМ) алкалоиди мускул қисқариш кучини камйтиди ва назоратга нисбатан 39,3±4,1% га ташкил этди. (5-расм).



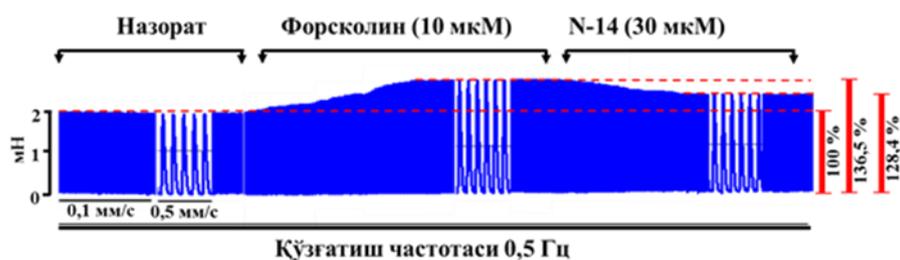
5-расм. NiCl₂ иштирокида папилляр мускул қисқариш кучига F-24 алкалоиди таъсирининг асл ёзуви. Стимуляция частотаси: 0,5 Гц, t=+36±0,5°C.

Шу билан биркалиқда, N-14 ва F-14 алкалоидларининг папилляр мускул қисқариш кучига индуцирланган оуабаин ва NiCl₂ иштирокида таъсири текширилганда, уларнинг таъсири сезиларли ўзгармаганлиги аниқланди, бу алкалоидларнинг МИТ ни таъминлашда Na⁺/Ca²⁺- алмашинувнинг роли аҳамиятсиз эканлигини кўрсатади.

Ушбу тажрибалар натижаларининг таҳлил шуни кўрсатадики, модификация қилинган Кребс эритмаси ва оуабаин иштирокида F-24 алкалоиди каламуш юраги папилляр мускул қисқариш кучини деярли бир хил камайтирди, бу Na⁺/Ca²⁺-алмашинув орқали Ca²⁺ ионларининг кириши билан таъминланади. Ушбу натижалар F-24 алкалоидининг МИТ ни амалга

оширишда $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинув орқали Ca^{2+} ионларини киришини камайтиришда муҳим рол ўйнайди.

Юрак мускули ва барча юрак-қон томир тизимининг фаолиятини тартибга солишда аденилатциклаза сигнал каскади ($\text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{in} \rightarrow \text{ПКА}$) асосий рол ўйнайди, бу ҳужайралар ичидаги турли жараёнларни бошқариш орқали кардиомиоцитда Ca^{2+} гомеостазини ва уларнинг қисқариш фаоллигини таъминлайди (Baldwin & Dessauer, 2018). β -адренорецепторларнинг стимуляциясида ушбу каскаднинг фаоллашиши орқали кардиомиоцитларда $[\text{Ca}^{2+}]_i$ миқдорининг ортиши кузатилади ва бу эса миокард қисқариш фаоллигининг кучайтиришини таъминлайди (Bears, 2008). β -адренорецепторларнинг ҳаддан ташқари қўзғалиши билан юрак мускули қисқариш фаоллигининг сезиларли даражада ортиши кузатилади, бу кардиомиоцитларда Ca^{2+} гомеостазининг ва қисқариш фаоллигининг бузилишига олиб келади (Pogwizd & Bers, 2004). Тиббиёт амалиётида ушбу бузилишларни коорекция қилиш учун β -блокаторлардан кенг фойдаланилади, бу $\text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{in} \rightarrow \text{ПКА}$ сигнал каскадининг фаоллигини пасайтириши орқали кардиомиоцитларда $[\text{Ca}^{2+}]_i$ миқдорини ва уларнинг қисқариш фаоллигини камайтиришини таъминлайди (Cannavo et al., 2013). Шу нуқтаи назардан, ўрганилган алкалоидларнинг $\text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{in} \rightarrow \text{ПКА}$ сигнал каскадига таъсирини баҳолаш учун папилляр мускул қисқаришига уларнинг аденилат циклазининг (АЦ) специфик активатори форсколин алкалоиди мавжуд шароитда ўрганилди (Siegel et al., 1996). Ушбу тажрибаларда ўрганилган деярли барча алкалоидлар форсколин чақирган папилляр мускул қисқаришини турли даражада пасайтириши аниқланди.



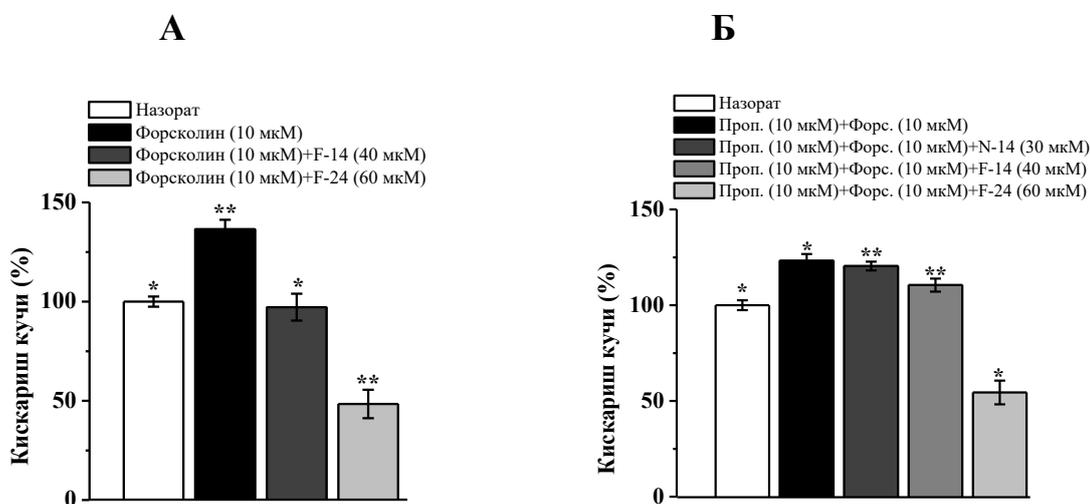
6-расм. АЦ активатори форсколин мавжуд шароитда N-14 алкалоидининг каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири (асл ёзув). Стимуляция: 0,5 Гц, $t=+36 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

6-расмда кўрсатилган асл ёзувдан кўриниб турибдики, N-14 алкалоиди (30 мкМ) форсколиннинг чиқарган папилляр мускул қисқариш кучини $8,1 \pm 2,4\%$ га камайтириши кузатилди. Форсколиннинг чақарган папилляр мускул қисқариш кучини F-14 (40 мкМ) ва F-24 (60 мкМ) алкалоиди нисбатан кучлироқ камайтириши кузатилди ва улар иштирокида назорат сатҳидан мос равишда $39,3 \pm 6,4\%$ ва $87,6 \pm 5,2\%$ га камайтириши аниқланди.

Ушбу тажриба натижалари шуни кўрсатадики, ўрганилган алкалоидлар форсколин чиқарган папилляр мускул қисқаришини турли самарадорликда камайтиради. Ушбу натижаларга асосланиб, F-24 алкалоиди индуцирланган

форсколин шароитида папилляр мускул қисқаришини кўпроқ камайтириши унинг $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнал каскадига таъсири йўқлигини йўқ эканлигини кўрсатади.

Ўрганилган алкалоидларнинг манфий инотроп таъсирининг таъминланишида $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнал каскадининг иштирокини кўшимча аниқлик киритиш учун β –адренорецепторларнинг блокатори пропраналол мавжуд шароитда уларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу тажрибаларда папилляр мускул шпрепарати пропраналол (10 мкМ) билан дастлабки инкубациясидан кейин форсколин (10 мкМ) муҳитга қўшилиши пропраналол йўқлигида олинган натижалар билан солиштирилганда қисқариш кучини $23,2 \pm 3,5\%$ га ошириши кузатилди. Ушбу тажриба шароитида F-24 (60 мкМ) алкалоидининг қўшилиши форсколин индуцирланган мускул қисқаришини $69,5 \pm 6,2\%$ га камайишига олиб келди (7-расм, Б.).



7-расм. Аденилатциклаза активатори - форсколин индуцирланган каламуш юраги папилляр мускул қисқаришига F-24, N-14, F-24 алкалоидларининг таъсири. А. Форсколин (10 мкМ) индуцирланган папилляр мускул қисқаришига F-24, N-14, F-24 алкалоидларининг таъсири. Б. β -АР блокатори пропраналол (10 мкМ) иштирокида форсколин (10 мкМ) индуцирланган папилляр мускул қисқаришига F-24, N-14, F-24 алкалоидларининг таъсири. Ордината ўқида - папилляр мускул қисқариш кучи назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган. Стимуляция частотаси 0,5 Гц ($t=+36 \pm 0,5^\circ\text{C}$). * - назоратга нисбатан $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ ($n=3-5$).

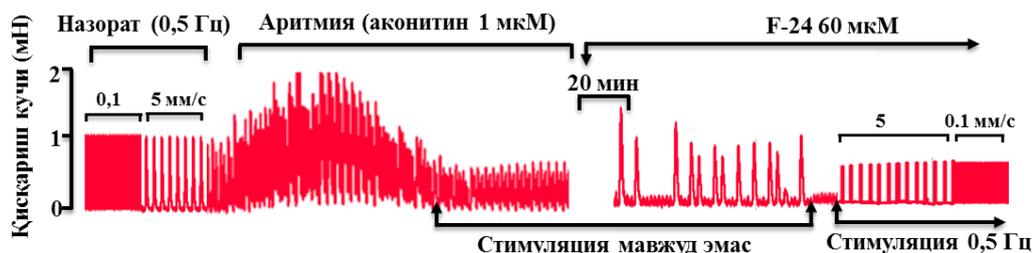
Олинган натижаларга кўра, F-24 алкалоидининг манфий инотроп таъсири β –адренорецептор ва $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнал каскадининг фаоллашиши билан боғлиқ эмаслигидан далолат беради. Бироқ, индуцирланган форсколин ва пропраналол иштирокида N-14 ва F-14 алкалоидлари мускул қисқаришини бироз камайтириши уларнинг МИТ таъминлашида $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнал каскадининг иштироки бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, олинган маълумотларнинг таҳлили F-24 алкалоидининг МИТ да кардиомиоцитларнинг Na^+ -каналлари муҳим рол ўйнашини

кўрсатади. Бунда Na^+ -каналнинг блокляниши кардиомиоцитда Na^+ ионларининг камайишига олиб келади, ушуб алкалоид $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинув орқали Ca^{2+} ионларининг чиқарилишини кучайтириши $[\text{Ca}^{2+}]_i$ микдорининг камайишига олиб келади, натижада юрак мускул қисқариш кучи камаяди.

Юқори айтиб ўтилганидек, I синф антиаритмик воситалар МИТ билан тавсифланади ва бунинг асосида кардиомиоцитларда потенциалга боғлиқ Na^+ каналлари ётади (Chow T. 1998). МИТ барча I синф антиаритмик препаратлар учун хос хусусият бўлиб, булардан бир қатор ЮҚТК ларини даволашда улардан фойдаланиш чекланган. Шунга мувофиқ, манфий инотроп таъсири кам бўлган, юқори антиаритмик самарадорликка эга бўлган воситаларнинг янги авлодини яратишда бунга эҳтиёж сақланиб қолмоқда.

Ўрганилган алкалоидларнинг антиаритмик хусусиятини баҳолаш учун *in vitro* аконитин аритмия моделида уларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу тажрибаларда аконитин (1 мкМ) каламуш юраги папилляр мускул қисқариш кучини оширди, бу эса спонтан қисқаришларнинг номоён бўлиши билан бирга келади. Аконитин аритмиясининг ривожланиши кардиомиоцитларда Na^+ ионлари микдорининг ортишига, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувнинг тескари режимда ишлашининг фаоллашишига ва кардиомиоцитларда Ca^{2+} ионларининг йиғилишига ҳамда юрак ритмининг бузилишига олиб келади. Бизнинг тажрибаларда аконитин чақирган аритмия фонида F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари кўшилганда спонтан қисқариш частоталарини 246 ± 12 та/минутдан 32 ± 6 , 41 ± 6 ва 52 ± 5 га камайиши аниқланди. 8-расмда F-24 алкалоидининг аконитин чиқарган папилляр мускул спонтан қисқаришига таъсирининг асл ёзуви келтирилган.



8-расм. Аконитин чиқарган папилляр мускул спонтан қисқаришига F-24 алкалоиди эффектининг асл ёзуви

Олинган натижалардан шуни кўриш мумкинки, ўрганилган алкалоидлар аконитин чақирган каламуш юраги папилляр мускули спонтан қисқаришининг ривожланишини самарали бартараф этади. Ушбу таъсири N-14 ва F-14 алкалоидлари эффекти билан солиштирилганда F-24 алкалоидининг таъсири кучлироқ эканлиги намоён бўлди.

Шундай қилиб, ушбу диссертация ишини амалга ошириш жараёнида олинган натижалар ўрганилган алкалоидларнинг маълум антиаритмик таъсири эга эканлигини кўрсатади, бу эса Na^+ -каналларининг блокадаси орқали боради ва натижада кардиомиоцитларда $[\text{Ca}^{2+}]_i$ микдорининг камайиши кузатилади ва юрак мускулининг қисқариш фаоллиги пасаяди.

Ўрганилаётган алкалоидларнинг манфий инотроп ва антиаритмик таъсирининг самарадорлигининг турли кузатилиши асосида уларнинг остидаги механизмларда кузатилган фарқлар кимёвий структурасининг ўзига хос хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Хусусан, 1-арилтетрагидроизохинолин таркибига кирувчи F-14 алкалоиди структурасида В халқасида азотдаги водород атоми (Н) гидроксигуруҳига алмаштирилганда N-14 алкалоидининг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири қисман ортиши кузатилди (66% дан 72% гача). Бироқ, унинг структурасида С халқасидаги метилендиокси- (-O-CH₂-O-) гуруҳи диметиламино- гуруҳига алмаштирилганда F-24 алкалоиди папилляр мускул қисқаришини кучини сезиларли даражада камайтириши кузатилиб, 92% ни ташкил этди.

Ушбу маълумотлар шуни кўрсатадики, 1-арилтетрагидроизохинолин структурасига диметиламино гуруҳини киритиш йўли билан модификация қилиш орқали F-24 алкалоидининг юқори манфий ва антиаритмик фаолликка эга бўлиши таъминланди. F-24 алкалоидининг манфий ва антиаритмик фаоллигининг бундай кучайиши унинг структурасида қўшимча диметиламино гуруҳининг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин, бу унинг липофиллигини ва шунга мос равишда мембрана фаоллигини оширишга ёрдам беради.

ХУЛОСАЛАР

1. F-24, N-14 ва F-14 изохинолин алкалоидлари манфий инотроп фаолликка эгаллигини ифодалайди ва антиаритмик таъсир кўрсатади.
2. Ўрганилган изохинолин алкалоидларнинг манфий инотроп таъсири Na⁺-каналларининг блокадасига асосланган бўлиб, Ca²⁺-транспорт тизимлари функциясини модификацияси кузатилади ва кардиомиоцитларда [Ca²⁺]_i сатхини камайтириши ётади.
3. F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари манфий инотроп таъсирида Na⁺/Ca²⁺-алмашинув муҳим рол ўйнайди, унинг фаоллашиши кардиомиоцитларда Ca²⁺ ионларининг чиқишининг кучайтириши орқали юзага таъминлайди.
4. F-24, N-14 ва F-14 алкалоидлари антиаритмик таъсирга эга бўлиб, улар I синф антиаритмик воситаларнинг таъсир механизми билан ўхшаш ҳисобланади ва бу Na⁺-каналларини блоклайди ҳамда кардиомиоцитларда [Ca²⁺]_{in} миқдорини камайтириши орқали таъминланган.
5. F-24 алкалоидининг юқори манфий инотроп ва антиаритмик фаоллиги унинг структурасида қўшимча диметиламино гуруҳининг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб, шунинг учун унинг липофиллиги ва шунга мос равишда мембрана фаоллиги ошади.

6. Ўрганилган алкалоидларнинг манфий инотроп таъсир механизми ҳақидаги маълумотлар юрак аритмиясини олдини олиш ва даволаш учун самарали антиаритмик воситаларнинг янги авлодини яратишда илмий асосланган ёндашувни ривожлантириш учун назарий асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.03/30.12.2019.В.01.13 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ БИОФИЗИКИ И
БИОХИМИИ ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ
УЗБЕКИСТАНА**

ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И БИОХИМИИ

ЖУМАЕВ ИНОЯТ ЗУЛФИКОРОВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАВИСИМОСТИ
ИНОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ИЗОХИНОЛИНОВЫХ
АЛКАЛОИДОВ ОТ СТРУКТУРЫ**

03.00.02 – Биофизика и радиобиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО
БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером В2017.2.PhD/В64.

Диссертационная работа выполнена в Институте биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.ibb-nuu.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

| | |
|-------------------------------|--|
| Научный руководитель: | Усманов Пулат Бекмуратович доктор биологических наук, профессор |
| Официальные оппоненты: | Курбанназарова Раънохон Шараповна доктор биологических наук, профессор Гайилов Улуғбек Гаппаржанович PhD, по биологическим наукам |
| Ведущая организация: | Андижанский государственный университет |

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.03/30.12.2019.B.01.13 по присуждению ученых степеней при Институте биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел. 246-68-96.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института Биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана (зарегистрированной за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, Алмазарский район, Студенческий городок, ул. Университетская, 174. Тел: (99871) 246-68-96. e-mail: ibb-nuu@mail.ru; asrarov54@mail.ru

Автореферат диссертации разослан: «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № «__» от _____ 2020 года).

Сабиров Равшан Заирович
председателя Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.б.н., академик

Асраров Музаффар Исламович
Ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

Ахмеджанов Искандар Гулямович
Председатель Научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация к диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Заболевания сердечно-сосудистой системы продолжают занимать ведущие позиции в общей структуре заболеваемости и смертности во многих странах мира. Наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, являются сердечные аритмии, которые представляют собой один из важнейших факторов риска внезапной смерти. В основе патогенеза сердечных аритмий лежат функциональные поражения сердца, которые приводят к нарушению наиболее важных параметров миокарда, таких как частота сокращения и сократительная активность. Действие большинства антиаритмических средств, основано на коррекция этих параметров, однако большинство из них в полной мере не отвечают требованиям клинической практики и обладают рядом нежелательных побочных эффектов. В связи с этим одной из актуальных проблем современной фармакологии и кардиологии является разработка и создание нового поколения высокоэффективных и безопасных антиаритмических средств.

В мировых научно-исследовательских центрах, ведутся интенсивные исследования, направленные на создание нового поколения антиаритмических средств. Особое внимание при этом уделяется биологически активным соединениям растительного происхождения, которые веками используются в народной медицине для лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В качестве перспективного источника для разработки и создания новых антиаритмических средств, являются изохинолиновые алкалоиды, которые характеризуются большим разнообразием структур и широким спектром фармакологических эффектов. Поэтому, дальнейшие исследования особенностей биологических эффектов этих алкалоидов, актуально и будет способствовать выявлению потенциальных кандидатов для создания нового поколения антиаритмических средств для профилактики и лечения сердечных аритмий.

В настоящее время, в нашей республике особое внимание уделяется исследованиям, направленным на создание новых лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе местного растительного сырья. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по «дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений дешёвыми и качественными лекарственными средствами»¹. В реализации поставленных задач особую роль играют исследования, направленные на установление механизмов фармакологического действия биологически активных соединений растительного происхождения и создания на их основе нового поколения лекарственных средств для профилактики и лечения ССЗ.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». № УП-4947. [Электрон ресурс]. Режим доступа: <https://lex.uz/docs/3107042>

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан от 14 февраля 2018 г № ПП-3532 «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и Постановлении Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2019 г № ПП-4310 «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере. **Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики -VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В ведущих научных центрах мира ведутся исследования, направленные на выявление и характеристику фармакологических эффектов биологически активных соединений растительного происхождения. В отделе медицинской физиологии научного центра здравоохранения Техасского университета ведутся исследования по характеристике кардиотропных эффектов алкалоидов, выделенных из различных растений (Д. Низамутдиновым). В отделе физиологии Австралийского Университета Монаша охарактеризовано большое количество различных алкалоидов, обладающих широким спектром инотропных эффектов (Д. С. Луазель). Кардиопротекторные свойства растительных алкалоидов и флавоноидов интенсивно изучаются в отделе сердечно-сосудистой и торакальной хирургии высшей медицинской школы Японского Университета Хоккайдо (- Ё. Мацуи).

В масштабах СНГ изучению фармакологических свойств растительных соединений посвящены исследования лаборатории проф. С.В.Аветисяна в Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической Академии и лаборатории Ереванского Института органической химии имени А.Л.Мнджояна. В нашей Республике большой вклад в создании лекарственных средств для лечения ССЗ внесли сотрудники Института химии растительных веществ, которыми из различных растений выделено большое количество алкалоидов обладающих кардиопротекторной и инотропной активностью. Большой вклад в установление механизма действия растительных алкалоидов и флавоноидов внесли сотрудники Института Биофизики и биохимии при НУУ имени Мирзо Улугбека, академики Б.А.Ташмухамедов, Р.З.Сабиров и проф. П.Б.Усманов.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ проекта № ФА-А11-Т057 по теме «Организация высокоэффективного скринингово центра природных и

синтетических биологически-активных веществ» (2015-2017) и № ФА-Ф-6-004 по теме «Комплексная характеристика механизмов модуляции перспективных целей клеток сердца и гладкой мускулатуры для производства адекватных подходов лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (2017-2021) Института биофизики и биохимии при НУУ имени Мирзо Улугбека.

Целью исследования является сравнительная характеристика зависимости инотропного действия некоторых изохинолиновых алкалоидов от их структуры.

Задачи исследования:

характеристика особенностей инотропного действия алкалоидов F-14², N-14³ и F-24⁴ на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы;

оценка роли Ca²⁺ и Na⁺-каналов кардиомиоцитов в обеспечении инотропного действия алкалоидов F-14, N-14 и F-24;

оценка участия Na⁺/Ca²⁺-обменника и Ca²⁺-транспортирующих систем CP (RyR2, SERCA2a) кардиомиоцитов в обеспечении инотропного действия алкалоидов F-14, N-14 и F-24;

оценка антиаритмического действия алкалоидов F-14, N-14 и F-24 на модели аконитиновой аритмии;

анализ зависимости инотропного действия алкалоидов F-14, N-14 и F-24 от их структуры.

Объектом исследования являются папиллярная мышца сердца крысы и химические структуры изохинолиновых алкалоидов F-14, N-14 и F-24.

Предметом исследования являются механизм инотропного действия изохинолиновых алкалоидов (F-14, N-14 и F-24), роль Ca²⁺- и Na⁺-каналов, Na⁺/Ca²⁺-обменника сарколеммы и Ca²⁺-транспортирующих систем саркоплазматического ретикулума (RyR2, SERCA2a) в его обеспечении, а также его зависимость от структуры алкалоидов.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы современные методы регистрации и анализа сократительной активности папиллярной мышцы сердца крысы с применением компьютерных систем сбора и обработки экспериментальных данных. Регистрацию сократительной активности папиллярной мышцы сердца крысы осуществляли с помощью механографической установки (укомплектованной датчиком напряжения F30 и усилителем ТАМ-А) Сократительную активность папиллярной мышцы регистрировали в изометрическом режиме. Статистическая обработка полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы OriginLab. Pro v. 7.5 SR1 (EULA, США).

Научная новизна исследования состоит в следующем:

² 1-(2-хлоро-4,5-метилendioксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидроизохинолин (F-14),

³ 1-(2-хлоро-4,5-метилendioксифенил)-2-гидроксиэтил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидроизохинолин (N-14)

⁴ 1-(4-диметиламинофенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидроизохинолин (F-24).

обнаружено, что изохинолиновые алкалоиды F-14, N-14 и F-24 обладают выраженной отрицательной инотропной активностью;

установлено, что в основе отрицательного инотропного действия алкалоидов сопровождаемая снижением внутриклеточного уровня ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах;

доказано, что алкалоиды F-24, N-14 и F-14 обладают антиаритмическим действием, которое обеспечивается благодаря блокаде Na^+ -каналов.

установлено, что высокая отрицательная инотропная и антиаритмическая активность алкалоида F-24 обусловлена наличием в его структуре дополнительных диметиамино групп, благодаря которым повышается его липофильность и, соответственно, мембранная активность.

Достоверность результатов исследования обоснована использованием современных автоматических систем регистрации и сбора экспериментальных результатов, обеспечивающих обработку и анализ их достоверности. Каждый эксперимент имел 4-5 повторностей, а обработка полученных результатов проведена с помощью программы OriginPro v. 7.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060-4401, США). Подтверждением достоверности представленных данных служат оценки экспертов, полученные при опубликовании результатов этих исследований в рецензируемых научных журналах. Выводы, сформулированные в работе, сделаны на основе результатов, обработанных с использованием современных методов математической статистики.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в существенном расширении фундаментальных знаний о механизмах, ответственных за инотропное действие изохинолиновых алкалоидов, роли Na^+ -каналов и Ca^{2+} транспортирующих систем плазмалеммы и СР в его обеспечении, а также новых подходов фармакологической регуляции сократительной активности сердечной мышцы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в обнаружении существенного усиления антиаритмического действия алкалоида F-24 при введении в его структуру, дополнительных диметиамино групп. Эти результаты имеют важное практическое значение, так как определяют наиболее рациональные пути дизайна структуры изохинолиновых алкалоидов в процессе разработки на их основе эффективных кандидатов для создания новых антиаритмических средств.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов по сравнительной характеристике зависимости инотропного действия изохинолиновых алкалоидов (F-14, N-14 и F-24) от их структуры:

свойства алкалоидов F-14, N-14 и F-24 модифицировать транспорт ионов $[Ca^{2+}]_{in}$ были использованы в проекте №ФА-А10-Т086: «Разработка новых методов профилактики и лечения алкоголизма и связанных с ним осложнений» при выявлении действия алкалоидов на клетки тромбоцитов (справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-1244 от 17 июня

2020 года). В результате появилась возможность выявить механизм протекторного действия изохинолиновых алкалоидов на клетки тромбоцитов;

свойства исследованных изохинолиновых алкалоидов блокировать Ca^{2+} -каналы были использованы в проекте № ФА-А10-Т086: «Разработка новых методов профилактики и лечения алкоголизма и связанных с ним осложнений» при выявлении механизма протекторного действия алкалоидов на клетки тромбоцитов (справка Академии наук Республики Узбекистан № 4/1255-1244 от 17 июня 2020 года). В результате появилась возможность выявить механизм действия алкалоидов на плазменные и тромбоцитарные факторы системы гемостаза;

результаты научных исследований о механизме антиаритмического действия изохинолиновых алкалоидов были использованы при проведении лекционных и практических занятий в Каракалпакском Государственном университете по предмету «Биофизика» (справка Министерства высшего и среднего специального образования № 89-03-1935 от 5 июня 2020 года). В результате это способствовало расширению знаний студентов о механизмах регуляции функциональной активности сердца изохинолиновыми алкалоидами и перспективах их использования в медицине.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 1 международном и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 6 научных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключительной части, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 104 страницы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, представлен обзор зарубежной литературы по теме диссертации, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, озаглавленной «**Роль ион-транспортующих систем кардиомиоцитов в обеспечении функциональной активности сердца**», представлены современные

литературные данные об электрофизиологических основах функционирования миокарда, ион-транспортирующих системах кардиомиоцитов (Na^+ -, K^+ - и Ca^{2+} - каналы, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, Na^+/K^+ -АТФаза и Ca^{2+} -транспортирующих системах СР рианодинорный рецептор (RyR) и Ca^{2+} -АТФаза (SERCA2), а также рецептор- сигнальных системах. При этом представлены молекулярные механизмы функционирования ионных каналов и рецепторов и их роль в обеспечении процессов сокращения и расслабления сердечной мышцы. Кроме того, представлены общие сведения о сердечных заболеваниях и их видах, а также о механизмах действия биологически-активных веществ (сердечные гликозиды и другие), используемых при лечении сердечных заболеваний.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Методы оценки инотропного и антиаритмического действия изохинолиновых алкалоидов»**, приведено подробное описание метода регистрации сократительной активности папиллярной мышцы сердца крысы и оборудования использованного в данном исследовании. Представлены протоколы экспериментов, позволяющие оценивать эффекты исследуемых алкалоидов на сократительную активность папиллярной мышцы в различных экспериментальных условиях. Также представлены методы оценки эффектов алкалоидов на функциональную активность ионных каналов, рецепторов и транспортеров сарколеммы (Na^+ -, K^+ - и Ca^{2+} - каналы, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, Na^+/K^+ - АТФаза) и Ca^{2+} - транспортирующих систем СР (RyR и Ca^{2+} -АТФаза).

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной **«Особенности инотропного действия изохинолиновых алкалоидов (F-14, N-14 и F-24)»**, представлены данные результатов исследования инотропного действия алкалоидов F-14, N-14 и F-24.

В четвёртой главе диссертации, озаглавленной **«Действия изохинолиновых алкалоидов (F-14, N-14 и F-24) на Ca^{2+} -транспортные системы саркоплазматического ретикулума»**, представлены результаты проведённых исследований по изучению влияния алкалоидов изохинолина (F-24, N-14 и F-14) на Ca^{2+} -транспортные системы СР, каскадную реакцию $\beta\text{-АР} \rightarrow \text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{\text{in}} \rightarrow \text{ПКА}$ и их аритмических действий.

Изохинолиновые алкалоиды имеющие гетероциклическую структурную организацию обладают широким диапазоном физиологических эффектов (Prasanta D. 2020). Среди них был выявлен ряд соединений, обладающих кардиотропным и антиаритмическим действием. В наших экспериментах на папиллярной мышце сердца крысы алкалоиды F-14, N-14 и F-24 вызывали доза-зависимое подавление сократительной активности сердечной мышцы, что свидетельствует об их отрицательном инотропном действии (ОИД).

Из данных представленных на Рис.1,Б видно, что в присутствии алкалоидов F-24 (10-60 мкМ), N-14 (5-30 мкМ) и F-14 (5-40 мкМ) сила сокращения папиллярной мышцы снижается на $92,4 \pm 3,1\%$, $72,4 \pm 3,7\%$ и $66,3 \pm 2,9\%$, соответственно, от контрольного уровня. При этом, значения IC_{50} , концентрация алкалоидов вызывающая полумаксимальное подавление силы

сокращения мышцы, для алкалоидов F-24, N-14 и F-14 составляли 15,1 мкМ, 18,6 мкМ и 23,9 мкМ, соответственно.

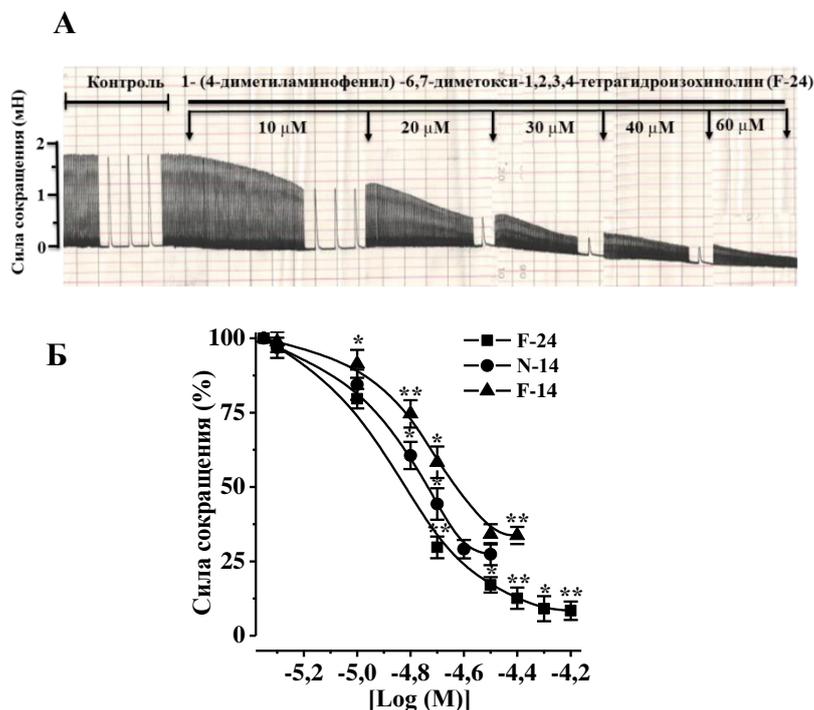


Рис. 1. Влияние алкалоидов F-14, N-14 и F-24 на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крысы. А. Подавление силы сокращения папиллярной мышцы алкалоидом F-24 (оригинальная запись). Б. Доза-зависимое подавление силы сокращения папиллярной мышцы алкалоидами F-14, N-14 и F-24. По оси ординат – сила сокращения папиллярной мышцы, выраженная в процентах от контроля, принятого за 100 % , по оси абсцисс – концентрация алкалоидов (мкМ), выраженная в логарифмах (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$). Частота стимуляции 0,5 Гц ($t = +36 \pm 0,5^\circ\text{C}$; $n = 3-5$).

Как известно, в основе ОИД большинства фармакологических агентов лежит снижение внутриклеточного уровня ионов $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах. При этом установлено, что некоторые из этих агентов снижают уровень $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах благодаря подавлению поступления в них ионов Ca^{2+} , а другие, в результате модификации транспорта ионов Ca^{2+} на уровне СР (Striessnig, et al, 2015).

Для установления роли ионов Ca^{2+} в обеспечении ОИД алкалоидов F-24, N-14 и F-14 были изучены эффекты исследуемых алкалоидов на сократительную активность папиллярной мышцы в присутствии специфического блокатора Ca^{2+}_L -канала – нифедипина. В этих экспериментах была использована концентрация нифедипина равная 0,01 мкМ, которая соответствует его значению IC_{50} , при которой сила сокращения мышцы подается на 50%. При этом было обнаружено, что в присутствии 0,01 мкМ нифедипина в среде, добавление алкалоидов F-24 (15,1 мкМ), N-14 (18,6 мкМ) и F-14 (23,9 мкМ), сопровождалось снижением силы сокращения мышцы на $24,3 \pm 4,2\%$, $31,6 \pm 3,6\%$ и $36,4 \pm 3,3\%$, соответственно (рис.2, А). Результаты этих экспериментов указывают на то, что при наличии в среде нифедипина,

алкалоиды F-24, N-14 и F-14 сохраняют способность снижать силу сокращения мышцы, но не в такой степени как в отсутствии нифедипина. Эти данные могут свидетельствовать о том, что ОИД исследуемых алкалоидов может обеспечиваться благодаря блокаде потенциал-зависимых Ca^{2+}_L -каналов кардиомиоцитов и снижению поступления ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты. Для проверки этого предположения была изучена зависимость эффектов алкалоидов F-24, N-14 и F-14 от концентрации ионов Ca^{2+} в среде инкубации. При этом было обнаружено, что в присутствии алкалоидов рост силы сокращения мышцы, в ответ на увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в среде инкубации существенно снижается (рис.2, Б). В связи с тем, что в этих экспериментальных условиях увеличение силы сокращения мышцы обеспечивается в основном ионами Ca^{2+} , поступающими через потенциал-зависимые Ca^{2+}_L каналы, эти результаты указывают на то, что эти эффекты алкалоидов связаны с подавлением поступления ионов Ca^{2+} в кардиомиоциты. Результаты этой серии экспериментов являются свидетельством того, что алкалоиды F-24, N-14 и F-14 обладает выраженным ОИД, в основе которого лежит уменьшение уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах, которое происходит в результате подавления ими поступления Ca^{2+} через Ca^{2+}_L -каналы сарколеммы.

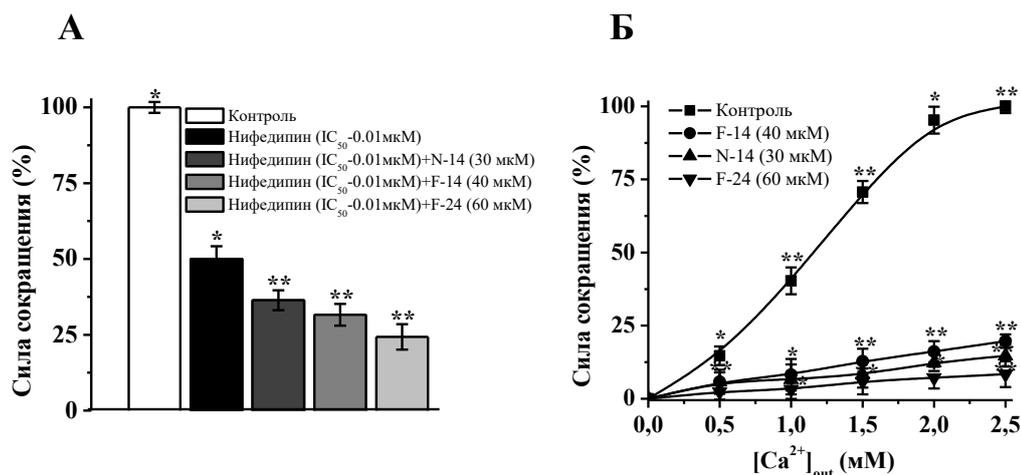


Рис.2. Роль ионов Ca^{2+} в обеспечении отрицательного инотропного действия алкалоидов F-24, N-14 и F-14. А. Эффекты алкалоидов F-24, N-14 и F-14 на силу сокращения папиллярной мышцы при наличии в среде нифедипина. Б. Влияние концентрации ионов Ca^{2+} в среде инкубации на ОИД алкалоидов F-24, N-14 и F-14. По оси ординат – сила сокращения папиллярной мышцы, выраженная в процентах от контроля, принятого за 100 %, по оси абсцисс – концентрация ионов Ca^{2+} (мМ). Частота возбуждения 0,5 Гц. *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; $n = 4-5$.

Известно, что эффекты антиаритмических средств I класса обусловлены блокадой потенциал-зависимых Na^+ -каналов сарколеммы, которая сопровождается снижением сократительной активности сердечной мышцы (Mathew, 2015). Снижение сократительной активности сердечной мышцы вызываемое этими антиаритмическими средствами происходит в результате уменьшения уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах, которое связано с блокадой

потенциал-зависимых Na^+ -каналов (Heubach & Schule, 1998). В связи с этим и с целью выяснения роли Na^+ -каналов, в обеспечении эффектов алкалоидов F-24, N-14 и F-14, было изучено их действие на сокращения мышцы в присутствии лидокаина, специфического блокатора этих каналов (Sheu & Lederer, 1985). В этих экспериментах было обнаружено, что в присутствии 5 мкМ лидокаина, концентрации соответствующей его значению IC_{50} , алкалоиды F-24 (60 мкМ), N-14 (30 мкМ) и F-14 (40 мкМ) снижают силу сокращения мышцы на $65,3 \pm 3,4\%$, $56,6 \pm 4,1\%$ и $42,1 \pm 3,8\%$, соответственно, по сравнению с контролем (рис.3, А). Результаты этих экспериментов указывают на то, что в обеспечении ОИД исследуемых алкалоидов участвуют Na^+ -каналы кардиомиоцитов. Для уточнения участия Na^+ -каналов в обеспечении ОИД исследуемых алкалоидов были изучены их эффекты в условиях инактивации Na^+ -каналов, деполяризацией, которую вызывали путем увеличения концентрации KCl в среде до 24 мМ (Catterall, 2003).

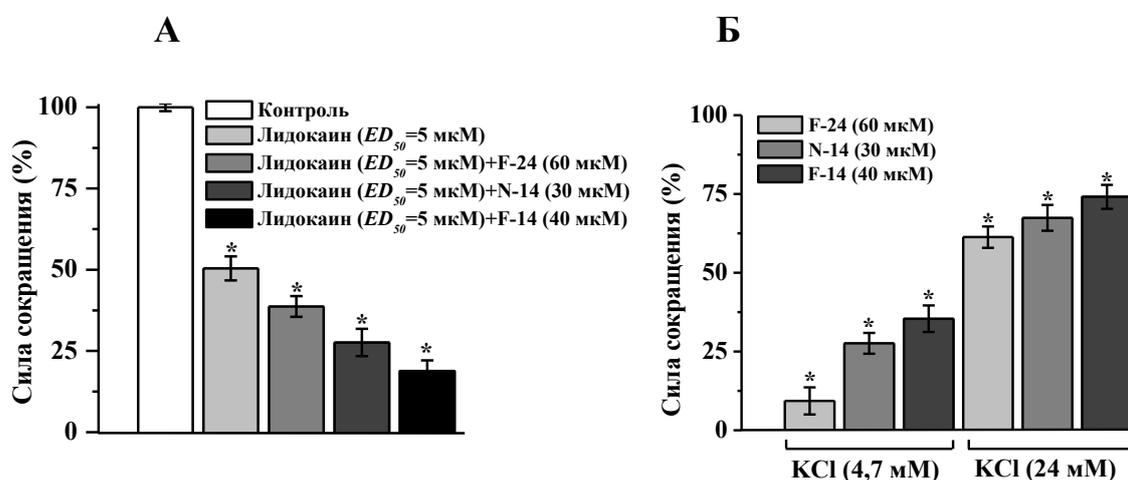


Рис.3. Роль потенциал-зависимых Na^+ -каналов в обеспечении отрицательного инотропного действия алкалоидов F-24, N-14 и F-14. А. Эффекты алкалоидов F-24, N-14 и F-14 на силу сокращения папиллярной мышцы в присутствии лидокаина (5 мкМ). Б. Влияние алкалоидов F-24, N-14 и F-14 на силу сокращения папиллярной мышцы в условиях инактивации Na^+ -каналов. По оси ординат – сила сокращения папиллярной мышцы, выраженная в процентах от контроля, принятого за 100%. Частота стимуляции 0,5 Гц. Во всех случаях $*-p < 0,05$ ($n=6$).

Из результатов, представленных на рис.3.Б, видно, что в условиях инактивации Na^+ -каналов, алкалоиды F-24 (60 мкМ), N-14 (30 мкМ) и F-14 (40 мкМ) подавляют силу сокращения мышцы на $65,3 \pm 3,4\%$, $56,6 \pm 4,1\%$ и $42,1 \pm 3,8\%$, соответственно, от контрольного уровня. При этом можно заметить, что в условиях инактивации Na^+ -каналов, более эффективно подавляется эффект алкалоида F-24, в то время как эффекты алкалоидов N-14 и F-14 снижались в меньшей степени. Эти результаты свидетельствуют о том, что в обеспечении ОИД алкалоида F-24 ведущую роль играет блокада Na^+ -каналов, сопровождаемая инактивацией Ca^{2+} -каналов и уменьшением уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах. Вместе с тем менее выраженный эффект

алкалоидов N-14 и F-14, в условиях инактивации Na^+ -каналов, может указывать на то, что их ОИД в меньшей степени связан с блокадой Na^+ -каналов, и возможно обеспечивается дополнительным механизмом.

Эти результаты наряду с результатами, полученными в экспериментах с лидокаином, свидетельствуют о том, что в обеспечении ОИД алкалоида F-24 важную роль играют Na^+ -каналы кардиомиоцитов. При этом, блокируя Na^+ -каналы, и уменьшая содержание ионов Na^+ в кардиомиоцитах, этот алкалоид, по-видимому, способствует усилению выведения ионов Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, что может способствовать уменьшению уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и их запасов в СР (Bers, 2001). Известно, что в кардиомиоцитах $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник играет важную роль в поддержании уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ и обеспечивает выведение ионов Ca^{2+} в процессе расслабления в обмен на ионы Na^+ (Yao A, et all 1997).

В связи с этим для оценки роли $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника в обеспечении ОИД алкалоида F-24 были изучены его эффекты на сокращения мышцы, индуцируемые модифицированным раствором Кребса, не содержащим ионы Na^+ и сердечным гликозидом оуабаином, которые в основном обеспечиваются ионами Ca^{2+} поступающими в кардиомиоциты через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (Blaustein and Santiago, 1977). В этих экспериментах замена ионов Na^+ на эквимольный холин хлорид сопровождалась увеличением силы сокращения мышцы, которое обусловлено деполяризацией мембраны кардиомиоцитов и активацией обращенного режима работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, который обеспечивает поступление ионов Ca^{2+} . В наших экспериментах в присутствии нифедипина (0,01 мкМ), который предотвращал поступление ионов Ca^{2+} через Ca^{2+}_L -каналы, добавление алкалоида F-24, сопровождалось доза-зависимым подавлением силы сокращения мышцы с максимумом при 60 мкМ, при которой она составляла $12,7 \pm 3,1\%$, от контроля (рис.4,А). Эти результаты свидетельствуют о том, что алкалоид F-24 эффективно подавляет сокращения папиллярной мышцы, индуцируемые без- Na^+ раствором Кребса, которые в основном обеспечиваются ионами Ca^{2+} , поступающими через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник.

Для дополнительной проверки участия $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника в обеспечении ОИД алкалоида F-24 были изучены его эффекты на сокращения мышцы, индуцируемые сердечным гликозидом оуабаином. В основе сокращения сердечной мышцы индуцируемого оуабаином, лежит увеличение уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах, которое обеспечивается благодаря ингибированию Na^+/K^+ -АТФазы и последующему увеличению уровня Na^+ способствующего усилению поступления ионов Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник (Rossoni et al., 2006). В этих экспериментах внесение в среду оуабаина (20 мкМ) сопровождалось увеличением силы сокращения мышцы до $71,6 \pm 3,4\%$, от базального уровня (рис.4 А). При предварительной инкуба-

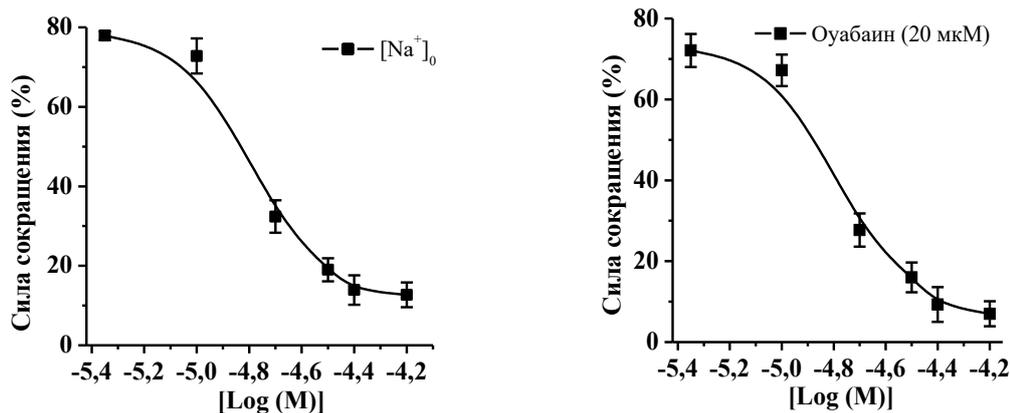


Рис.4. Влияние алкалоида F-24 на силу сокращения папиллярной мышцы сердца крысы, индуцируемую без- Na^+ раствором Кребса (А) и оубаином (Б). По оси ординат – сила сокращения папиллярной мышцы, выраженная в процентах от контроля, принятого за 100%. По оси абсцисс – концентрация алкалоида F-24, выраженная в логарифмах. Модифицированный раствор Кребса получали путем замены ионов Na^+ на эквимольный холин хлорид. В обоих случаях инкубационная среда содержала 0,01 мкМ нифедипина. (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$). Частота стимуляции 0,5 Гц ($t = +36 \pm 0,5^\circ C$); $n = 4$).

ции препарата мышцы с алкалоидом F-24 (60 мкМ), добавление оубаина сопровождалось увеличением силы сокращения мышцы всего на $7,4 \pm 3,9\%$, от базального уровня (рис.4, Б). Эти результаты показывают, что алкалоид F-24 почти с одинаковой эффективностью подавляет сокращения мышцы, индуцируемые модифицированным раствором Кребса и оубаином, что указывает о его влиянии на поступление ионов Ca^{2+} через Na^+/Ca^{2+} -обменник.

Веским аргументом в пользу влияния алкалоида F-24 на поступление ионов Ca^{2+} через Na^+/Ca^{2+} -обменник, являются результаты экспериментов с его блокатором - $NiCl_2$ (10 мМ). При этом было обнаружено, что при наличии в среде $NiCl_2$ (10 мМ), эффект алкалоида F-24 (60 мкМ) на силу сокращения мышцы уменьшался и составлял $39,3 \pm 4,1\%$, от контроля (рис.5).

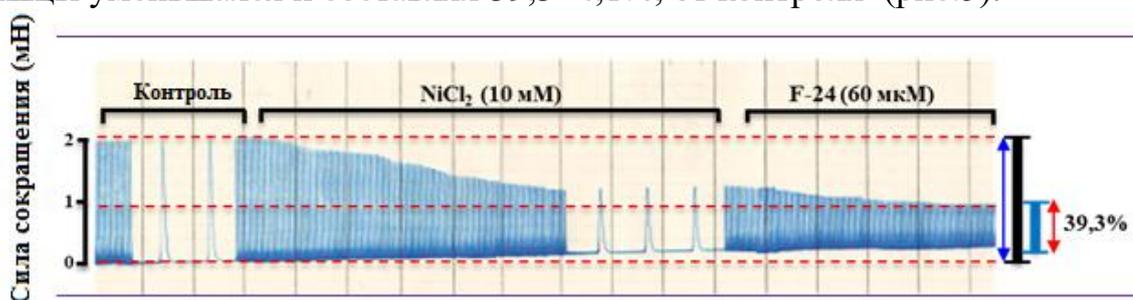


Рис. 5. Оригинальная запись влияния алкалоида F-24 на силу сокращения папиллярной мышцы сердца крысы в присутствии $NiCl_2$. Частота стимуляции: 0,5 Гц, $t = +36 \pm 0,5^\circ C$.

Вместе с тем при изучении влияния алкалоидов N-14 и F-14 на силу сокращения мышцы, индуцируемую оубаином в присутствии $NiCl_2$, было обнаружено что их эффекты существенно не изменяются, что указывает на то, что в обеспечении их ОИД роль Na^+/Ca^{2+} -обменника незначительна.

Анализ результатов этих экспериментов показал, что алкалоид F-24 почти одинаково эффективно подавляет силу сокращения мышцы сердца крысы, индуцируемые модифицированным раствором Кребса и оуабаином, которые обеспечиваются ионами Ca^{2+} поступающими через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник. Эти результаты свидетельствуют о том, что в реализации ОИД алкалоида F-24 важную роль играет подавление им поступления ионов Ca^{2+} через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник.

Ключевую роль в регуляции работы сердечной мышцы, играет аденилатциклазный сигнальный каскад ($\text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{in} \rightarrow \text{ПКА}$), который управляя разнообразными внутриклеточными процессами, обеспечивает поддержание Ca^{2+} гомеостаза кардиомиоцитов и их сократительной активности (Baldwin & Dessauer, 2018). Активация этого каскада при стимуляции β - адренорецепторов сопровождается увеличением уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах, что обеспечивает усиление сократительной активности миокарда (Bears, 2008). При чрезмерной стимуляции β - адренорецепторов происходит существенное усиление деятельности сердечной мышцы, что приводит к нарушению Ca^{2+} гомеостаза в кардиомиоцитах и их сократительной активности (Pogwizd & Bers, 2004). В медицинской практике для коррекции этих нарушений широко используются β - блокаторы, которые подавляя активность $\text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{in} \rightarrow \text{ПКА}$ сигнального каскада обеспечивают снижение уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах и их сократительной активности (Cannavo et al., 2013). В связи с этим для оценки роли $\text{АЦ} \rightarrow [\text{цАМФ}]_{in} \rightarrow \text{ПКА}$ сигнального каскада в ОИД исследуемых алкалоидов, были изучены их эффекты на сокращения мышцы, индуцируемые алкалоидом форсколином, специфическим активатором аденилатциклазы (АЦ) (Siegel et al., 1996). В этих экспериментах было обнаружено, что почти все исследуемые алкалоиды в разной степени подавляют форсколин-индуцированные сокращения мышцы.

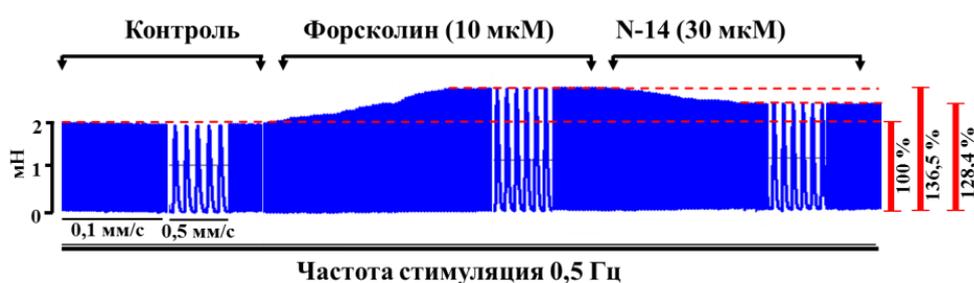


Рис.6. Влияние алкалоида N-14 на силу сокращения папиллярной мышцы сердца крысы, индуцируемую активатором АЦ – форсколином. (оригинальная запись). Частота стимуляции- 0,5 Гц, $t=+36\pm 0,5^\circ\text{C}$.

Как можно видеть на оригинальной записи, представленной на Рис.6 внесение в среду алкалоида N-14 (30 мкМ) сопровождается снижением силы сокращения мышцы, индуцированной форсколином на $8,1\pm 2,4\%$. Более существенное подавление силы сокращения мышцы, индуцированной форсколином, вызывали алкалоиды F-14 (40 мкМ) и F-24 (60 мкМ), в

присутствии которых она снижалась на $39,3 \pm 6,4\%$ и $87,6 \pm 5,2\%$, соответственно, от контрольного уровня (рис. 7, А).

Результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что исследуемые алкалоиды с разной эффективностью подавляют сокращения мышцы, индуцированные форсколином. При этом более выраженное подавление форсколин-индуцированного сокращения мышцы алкалоидом F-24 может указывать на отсутствие его влияния на $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнальный каскад.

Дополнительное подтверждение отсутствия взаимодействия алкалоида F-24 с $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнальным каскадом было получено при изучение его эффекта в условиях блокады β -адренорецепторов пропранололом. В этих экспериментах при предварительной инкубации препаратов папиллярной мышцы с пропранололом (10 мкМ), внесение в среду форсколина (10 мкМ), также сопровождалось увеличением силы её сокращения на $23,2 \pm 3,5\%$, но не в такой степени как при отсутствии пропранолола. Несмотря на это, добавление алкалоида F-24 (60 мкМ) в этих экспериментальных условиях приводило к снижению форсколин-индуцированного сокращения мышцы на $69,5 \pm 6,2\%$ (рис.7, Б).

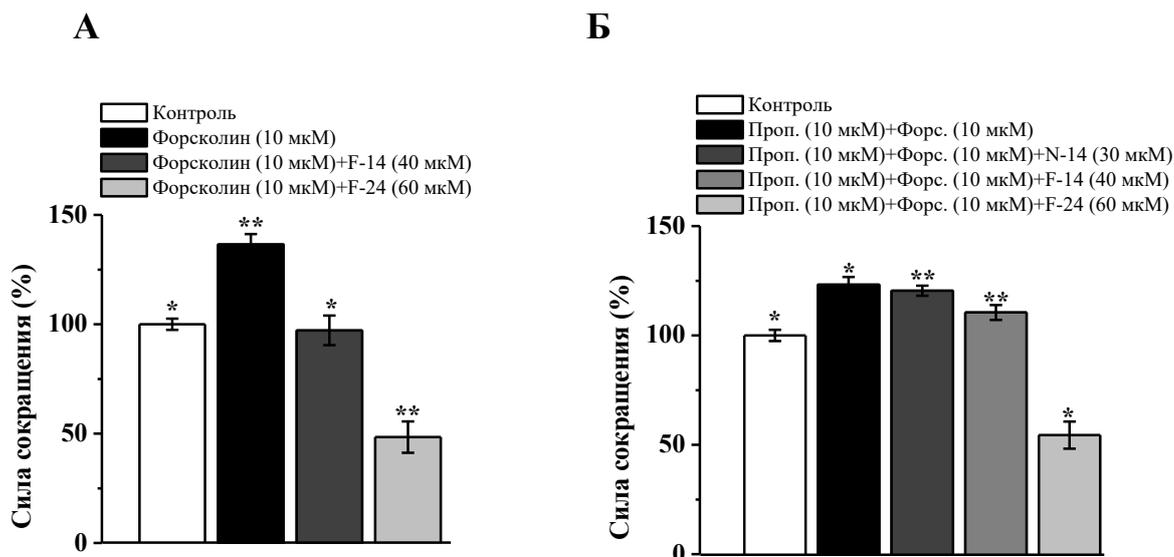


Рис.7. Влияние алкалоидов F-24, N-14, F-24 на сокращения папиллярной мышцы сердца крысы индуцированные активатором аденилатциклазы - форсколином. А. Эффекты алкалоидов F-24, N-14, F-24 на сокращения папиллярной мышцы индуцированные форсколином (10 мкМ). Б. Эффекты алкалоидов F-24, N-14, F-24 на сокращения папиллярной мышцы индуцированные форсколином (10 мкМ) в присутствии блокатора β -адренорецепторов пропранолола (10 мкМ). По оси ординат – сила сокращения папиллярной мышцы, выраженная в процентах от контроля, принятого за 100%. Частота стимуляции 0,5 Гц ($t=+36 \pm 0,5^\circ\text{C}$). * - $p < 0,05$ по отношению к контролю, ** - $p < 0,01$ ($n=3-5$).

Эти результаты указывают на то, что ОИД алкалоида F-24 не связано с его взаимодействием с β -адренорецепторами и активацией $АЦ \rightarrow [цАМФ]_{in} \rightarrow ПКА$ сигнального каскада. Однако некоторое снижение эффектов

алкалоидов N-14 и F-14, на форсколин-индуцированные сокращения мышцы в присутствии пропранолола, может указывать на участие $AC \rightarrow [cAMP]_{in} \rightarrow PKA$ сигнального каскада в обеспечении их ОИД.

Таким образом анализ полученных данных показал, что в обеспечении ОИД алкалоида F-24 важную роль играют Na^+ -каналы кардиомиоцитов. При этом, блокируя Na^+ -каналы, и уменьшая содержание ионов Na^+ в кардиомиоцитах, этот алкалоид может способствовать усилению выведения ионов Ca^{2+} через Na^+/Ca^{2+} -обменник и уменьшению уровня $[Ca^{2+}]_i$, в результате которого снижается сократительная активность сердечной мышцы.

Как отмечалось выше антиаритмические средства I класса также характеризуются ОИД, в основе которого лежит блокада потенциал-зависимых Na^+ каналов кардиомиоцитов (Chow T. 1998). ОИД является характерным свойством всех антиаритмических препаратов I класса, из-за которого ограничено их использование при лечении ряда ССЗ. В связи с этим сохраняется острая необходимость в создании нового поколения более эффективных антиаритмических средств с менее выраженным отрицательным инотропным эффектом.

Для оценки особенностей антиаритмического действия исследуемых алкалоидов, были изучены их эффекты на *in vitro* модели аконитиновой аритмии. В этих экспериментах аконитин (1 мкМ) вызывал увеличение силы сокращения папиллярной мышцы, которое сопровождалось проявлением спонтанных сокращений. Развитие аконитиновой аритмии обусловлено увеличением уровня ионов Na^+ в кардиомиоцитах, сопровождаемого активацией обращенного режима работы Na^+/Ca^{2+} -обменника и накоплением ионов Ca^{2+} в кардиомиоцитах, которые способствуют нарушению сердечного ритма. В наших экспериментах добавление алкалоидов F-24, N-14 и F-14, на фоне аритмии вызванной аконитином, приводило к снижению частоты спонтанных сокращений от 246 ± 12 до 32 ± 6 , 41 ± 6 и 52 ± 5 ударов в минуту, соответственно. На Рис. 8 представлена оригинальная запись эффекта алкалоидов F-24 на спонтанные сокращения папиллярной мышцы сердца, вызванные аконитином (1 мкМ).

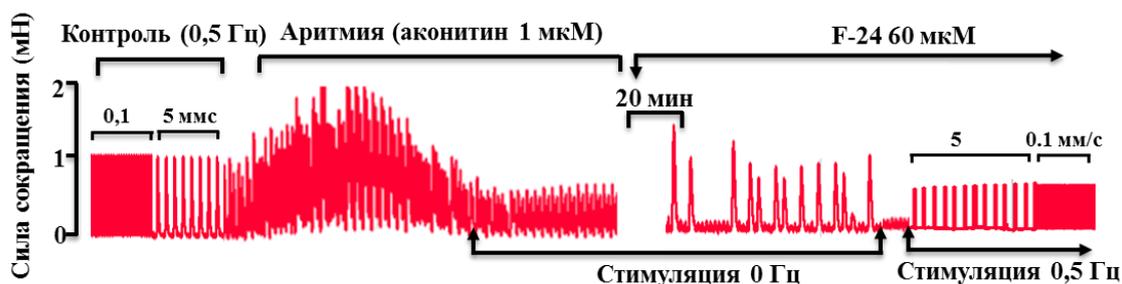


Рис.8. Оригинальная запись эффекта алкалоида F-24, на спонтанные сокращения папиллярной мышцы сердца, вызванные аконитином.

Из представленных результатов видно, что исследуемые алкалоиды эффективно подавляют развитие спонтанных сокращений папиллярной

мышцы сердца крысы, вызванные аконитином. При этом эффект алкалоида F-24 был более выражен, по-сравнению с эффектами алкалоидов N-14 и F-14.

Таким образом результаты, полученные в процессе реализации данной диссертационной работы свидетельствуют о том, что исследуемые алкалоиды обладают выраженным антиаритмическим действием, которое обеспечивается благодаря блокаде Na^+ -каналов, сопровождаемой уменьшением уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах и снижением сократительной активности сердечной мышцы.

Наблюдаемые различия в эффективности отрицательного инотропного и антиаритмического действия, исследуемых алкалоидов, и возможно в механизмах, лежащих в их основе, по-видимому, обусловлены особенностями их химической структуры. В частности, замена в структуре алкалоида F-14, представляющего собой 1-арилтетрагидроизохинолин, атомов водорода (H) при азоте в цикле В на гидроксиэтиленые- группы, приводила к незначительному увеличению эффекта алкалоида N-14 на силу сокращения папиллярной мышцы (от 66% до 72%). Однако, замена в его структуре метилendioкси- группы (-O -CH₂-O-) в цикле С на диметиламино-группу, сопровождалась существенным увеличением способности алкалоида F-24 подавлять силу сокращения папиллярной мышцы, которая составила 92%.

Эти данные свидетельствуют о том, что модификация структуры 1-арилтетрагидроизохинолина, путем введения диметиламино группы, обеспечивает алкалоиду F-24 более высокую отрицательную инотропную и антиаритмическую активность. Такое усиление инотропной и антиаритмической активности алкалоида F-24 может быть обусловлено наличием в его структуре дополнительных диметиламино групп, которые могут способствовать повышению его липофильности и, соответственно, мембранной активности.

Выводы

1. Изохинолиновые алкалоиды F-24, N-14 и F-214 обладают выраженной отрицательной инотропной активностью и проявляют антиаритмическое действие.
2. В основе отрицательного инотропного действия исследованных изохинолиновых алкалоидов лежит блокада Na^+ -каналов, сопровождаемая модификацией функции Ca^{2+} -транспортирующих систем и снижением уровня $[\text{Ca}^{2+}]_i$ в кардиомиоцитах.
3. Важную роль в реализации отрицательного инотропного действия алкалоидов F-24, N-14 и F-14 выполняет $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник, активация которого обеспечивает усиление выведения ионов Ca^{2+} из кардиомиоцитов.
4. Алкалоиды F-24, N-14 и F-14 обладают антиаритмическим действием, механизм которого подобен механизму действия антиаритмических

средств I класса, и обеспечивается благодаря блокаде Na^+ -каналов и последующему снижению уровня $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ в кардиомиоцитах.

5. Высокая отрицательная инотропная и антиаритмическая активность алкалоида F-24 обусловлена наличием в его структуре дополнительных диметиамино групп, благодаря которым повышается его липофильность и, соответственно, мембранная активность.
6. Данные о механизме отрицательного инотропного действия исследованных алкалоидов могут служить теоретической основой для разработки научно-обоснованного подхода рационального создания нового поколения эффективных антиаритмических средств для профилактики и лечения сердечных аритмий.

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDED SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.B.01.13 AT THE INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND
BIOCHEMISTRY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

INSTITUTE OF BIOPHYSICS AND BIOCHEMISTRY

JUMAYEV INOYAT ZULFIQOROVICH

**COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF DEPENDENCE OF THE
INOTROPIC ACTION OF SOME ISOQUINOLINE ALKALOIDS ON THE
STRUCTURE**

03.00.02 – Biophysics and radiobiology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

Tashkent - 2020

The title the dissertation of PhD Has been registered with number B2017.2.PhD/B64 at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan.

The abstract of the dissertation in three (Uzbek, Russian and English (Resume) languages on the website of the Scientific Council (www.ibb-nuu.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Usmanov Pulat Bekmuratovich
doctor of biological sciences, academician

Official opponents:

Qurbannazarova Ranokhon Sharapovna
doctor of biological sciences

Gayipov Ulugbek Gapparjanovich
PhD, of philosophy

Leading organization:

Andijan State University

The dissertation will be defended on _____2020 year ___ at the meeting of the Scientific Council DSc.03/30.12.2019.B.01.13 at the Institute of biophysics and biochemistry, at the National University of Uzbekistan at the following Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student`s town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Institute of biophysics and biochemistry, National University of Uzbekistan (registration number № ____). Address: 100174, Tashkent city, Almazar district, Student`s town, University st., 174. Phone: (99871) 262-68-96. e-mail: ibb-nuu@mail.ru; asrarov54@mail.ru.

The abstract of the dissertation has been distributed on « ____ » _____ 2020
(Protocol at the register № ____ dated « ____ » _____ 2020)

Sabirov Ravshan Zairovich
Chairman of the Scientific Council Awarding
Scientific Degrees, D.B.Sc., academician

Asrarov Muzaffar Islamovich
Scientific secretary the Scientific Council Awarding
Scientific Degrees, D.B.Sc., professor

Axmedjanov Iskandar Gulyamovich
Chairman of the academic seminar under the
Scientific Council Awarding Scientific Degrees, D.B.Sc., professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study is a comparative characteristic of the dependence of the inotropic action of some isoquinoline alkaloids on their structure.

The object of the study is the papillary muscle of the rat heart and the isoquinoline alkaloids F-14, N-14, and F-24.

The scientific novelty of the research work is as follows:

it was found that the isoquinoline alkaloids F-14, N-14, and F-24 have pronounced negative inotropic activity;

it was found that the negative inotropic effect of the studied alkaloids is based on the blockade of Na^+ - channels and the subsequent modification of the function of the Ca^{2+}_L -channels and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange of the sarcolemma, as well as the ryanodine receptor (RyR2) and Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) of the sarcoplasmic reticulum accompanied by a decrease in the intracellular level of Ca^{2+} ions in cardiomyocytes;

it was found that the alkaloids F-24, N-14, and F-14 have an antiarrhythmic effect, which is ensured by the blockade of Na^+ - channels and the subsequent decrease in the level of $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ cardiomyocytes.

it was established that the high negative inotropic and antiarrhythmic activity of the F-14 alkaloid is due to the presence of additional dimethylamino groups in its structure, due to which its lipophilicity and, accordingly, membrane activity are increased.

Implementation of research results. Based on the results obtained on a comparative characteristic of the inotropic effect of isoquinoline alkaloids (F-14, N-14, and F-24) on their structure:

the modification of the $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ transport properties of the alkaloids F-14, N-14 and F-24 used in the project №ΦA-A10-T086: “Development of new methods for the protection and treatment of alcoholism and related complications” in identifying the effects of alkaloids on cells platelets (approve of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan № 4/1255-1244 of June 17, 2020). As a result, it became possible to identify the mechanism of the protective effect of isoquinoline alkaloids on platelet cells;

blocking properties of the studied isoquinoline alkaloids of the Ca^{2+} channels were used in project № ΦA-A10-T086: “Development of new methods for the protection and treatment of alcoholism and related complications” in identifying the protective effect of alkaloids on platelet cells (approve of the Academy of Sciences of the Republic Uzbekistan No. 4/1255-1244 of June 17, 2020). As a result, it became possible to identify the mechanism of action of alkaloids on plasma and platelet factors of the hemostatic system;

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of publications. The volume is 104 pages

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Журакулов Ш.Н., Виноградова В.И., Жумаев И.З., Усманов П.Б. Синтез 1-арл-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрогидро изохинолинов и ряда производных. // Доклад Академии наук Республики Узбекистан. – 2014. – №3. – С.51-53. (03.00.00 №6)

2. Жумаев И.З., Журакулов Ш.Н., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С., Рустамов Ш.Ю., Виноградова В.И. Инотропное воздействие алкалоида 1-(4-диметиламинофенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (F-24) // Фармацевтика журнали №4 2018 С. 93-97. (03.00.00 №2)

3. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Жўракулов Ш.Н., Виноградова В.И. F-24 ва N-14 алкалоидларининг кардиомиоцит Ca^{2+} -транспорт тизимларига таъсир механизмини тавсифлаш // Инфукция, иммунитет и фармакология. – 2019. – №3. – С. 21-27. (03.00.00 №7)

4. Жумаев И.З., Усманов П.Б. Курбанова Ш. Б. Есимбетов А. Т. Рустамов Ш. Ю. Журакулов Ш. Виноградова В.И. Характеристика инотропной активности некоторых изохинолиновых алкалоидов // Universum: Химия и иология (Россия): – 2019.– №5(59). – С. 5-8. (02.00.00 №1)

5. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С., Есимбетов А.Т., Рустамов Ш.Ю., Жўракулов Ш.Н., Виноградова В.И. Изучение инотропного и антиаритмического действия некоторых изохинолиновых алкалоидов // ЎЗР ФА Қорақалпоғистон бўлимининг ахборотномаси Нукус. – 2019. – №2. – С. (03.00.00 №10)

Biomedical & Pharmacology Journal (India). – 2020.– V.13(1), – P. 325-333. (Scopus– IF. 0.8)

II бўлим (II часть; II part)

7. Жумаев И.З., Хушматов Ш.С., Усманов П.Б., Салимов Б.Т. Изучение механизма инотропного действия алкалоида атидина на сократительную активность миокарда крысы // Международная конференция молодых ученых. Экспериментальная и теоретическая биофизика. – 2012. – С. 38-39.

8. Жумаев И.З., Зайнобиддинов А.З., Усманов П.Б., Жўракулов Ш.Н., Виноградова В.И. Изучение влияния изохинолиновых алкалоидов на сократительную активность папиллярной мышцы крысы // Биоорганик кимёни ривожлантиришнинг долзарб муаммолари. Халқаро илмий анжуманининг тезислар тўплами. – 2013. – С.-50-51.

9. Jumayev I., Khushmatov Sh., Usmanov P., Jurakulov Sh., Vinogradova V. The negative inotropic effects of 1-(4-dimethylaminophenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline // Scientific Conference of Ph.D. Students with international participation, Nitra7th. – 2017. – P. 28.

10. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Есимбетов А.Т., Жўрақулов Ш.Н., Виноградова В.И. Айрим изохинолин алкалоидларнинг инотроп таъсир механизмини баҳолаш//2019 йил «Фаол инвестициялар ва ижтимоий ривожланиш йили»га бағишланган «Фан ва таълим-тарбиянинг долзарб масалалари» мавзусидаги Республика илмий-назарий анжуман материаллари – 2019. – С.65-66.

11. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Рустамов Ш.Ю., Жўрақулов Ш.Н., Виноградова В.И. Сравнительная характеристика инотропной активности некоторых изохинолиновых алкалоидов // Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари республика илмий анжуманининг тезислар тўплами. – 2019. – Б.125-126.

12. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С., Жўрақулов Ш.Н., Виноградова В.И. Сравнительная оценка инотропной активности некоторых изохинолиновых алкалоидов //XXI аср – интеллектуал ёшлар асри мавзусидаги республика илмий-амалий конференцияси. – 2019. – Б. 68.

13. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Рустамов Ш.Ю., Жўрақулов Ш.Н., Виноградова В.И. Характеристика антиаритмическая активность некоторых изохинолиновых алкалоидов//«Одам физиологияси, валеологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлигининг долзарб муаммолари» Республика илмий ва илмий-техник анжумани материаллари. Андижон. – 2019. – С. 100-101
In negative inotropic effect of n-14 in rat papillary muscle//Биофизика ва биокимё муаммолари - илмий конференция материаллари. –2020. – Б. 7.

Автореферат «Ўзбекистон биология журнали» журналида
тахрирдан ўтказилди