

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA O'RTA MAXSUS  
TA'LIM VAZIRLIGI**

**MIRZO ULUG'BEK NOMIDAGI O'ZBEKISTON MILLIY  
UNIVERSITETI**

*Qo'l yozma huquqida*

*UDK 577.52*

**KOMILOVA NAFISA RAJABOVNA**

**O'simlik alkaloidlarining gipotenziv ta'sir mexanizmini o'rganish**

**5A140105 - Biofizika**

**Magistr  
akademik darajasini olish uchun yozilgan  
dissertatsiya**

**Ilmiy rahbar:  
b.f.n. Radjabova G.G'**

## MAGISTRLIK DISSERTATSIYASI ANNOTATSIYASI

**Mavzuning dolzarbligi:** Tarkibida relaksant ta'sirga ega bo'lgan alkaloidlar saqlovchi endemik o'simlik turlarini aniqlash va ushbu alkaloidlarning hujayra darajasidagi ta'sir mexanizmlarini tadqiq etish turli xil omillar ta'sirida so'ngi yillarda aholi o'rtasida keng tarqalayotgan qon-tomir kasalliklari xususan qon bosimi ko'tarilishi (gipertenziya) kasalligini davolash va oldini olishda samarali ijobiy ta'sirga ega dorivor moddalarni ishlab chiqish imkonini beradi. Relaksant ta'sirga ega moddalarni mahalliy o'simlik turlaridan ajratib olish va uni qo'llash esa ham iqtisodiy ham ijtimoiy samara beradi. Kelgusida tibbiyot xodimlari yangi, istiqbolli farmokologik xususiyatga ega bo'lgan dorivor vositalarni qo'llash orqali bemorlarni davolash va kasallikni oldini olishda ijobiy natijalarga erishishlari mumkin.

**Ishning maqsadi va vazifalari:** Ushbu dissertatsiya ishining maqsadi diterpenoid alkaloidlari digidroatizin gidroxlorid va 6-O-benzoilgeterotizin gidroxloridni kalamush aorta qon-tomiri silliq muskul hujayralari ion kanallariga relaksant ta'sir mexanizmlarini o'rganish hisoblanadi.

Ko'zlangan maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalar belgilab olindi.

- Kalamush aortasi preparatida KCl indutsirlovchi kontraktura sharoitida oreakonin va  $\Pi$ -2Br-IB alkaloidlarining relaksant ta'sirini o'rganish.
- Kalamush aorta preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqarishga oreakonin va  $\Pi$ -2Br-IB alkaloidlarining relaksant ta'sirida  $Ca^{+2}$  kanallarining rolini aniqlash.
- Noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikning tonik komponentasi rivojlanishida potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallarining ahamiyatini o'rganish.
- Oreakonin va  $\Pi$ -2Br-IB o'simlik alkaloidlarining relaksant ta'siri KCl indutsirlovchi kontraktura sharoitida asosan potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallarini bloklashi evaziga amalga oshishini o'rganish.

— Oreakonin va  $\text{U-2Br-IB}$  o'simlik alkaloidlarining noradrenalin indutsirlovchi kontraktura sharoitidagi relaksant ta'siri amalga oshishida retseptor boshqariluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarini ingibirlanishining ahamiyatini tadqiq qilish.

— Oreakonin perxloratning  $\text{Ca}^{2+}$  bo'lmagan inkubatsiya muhitida ingibitorlik ta'siri SRdan ajraluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  miqdorining kamayishiga asoslanganligini o'rganish.

**Tadqiqot obykti va predmeti:** Tadqiqot ob'ekti bo'lib diterpenoid alkaloidlari digidroatizin va 6-O-benzoilgeterotizin, kalamush aorta qon-tomiri silliq muskul preparatlari hisoblanadi. Tadqiqot predmeti bo'lib mazkur alkaloidlarning kalamush aortasi silliq muskul hujayralariga relaksant ta'sirini tadqiq qilish hisoblanadi.

**Tadqiqot uslubiyati va uslublari:** Kalamush aortasidan preparat tayyorlash, kalamush aortasining qisqarish faoliyatini qayd etish, noradrenalin-indutsirlangan kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirini o'rganish, KCl indutsirlangan kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirini o'rganish

**Tadqiqot natijalarining ilmiy jihatdan yangiligi:** Yurtimiz olimlari tomonidan kriptonin,  $\text{U-2Br-IB}$  kabi bir qancha alkaloidlarining relaksant ta'siri o'rganilgan bo'lib tadqiqotlar asosan vena qon tomirida olib borilgan. Mazkur dissertatsiya ishida mahalliy oq parpi va afsonak o'simligidan ajratib olinadigan oreakonin perxlorat va  $\text{U-2Br-IB}$  alkaloidlarining aorta qon tomiriga relaksant ta'siri o'rganildi va amaliy ahamiyatga ega natijalar olindi.

**Tadqiqot natijalarining amaliy ahamiyati va tadbiqu:** Digidroatizin va 6-O-benzoilgeterotizin kabi birikmalarning aorta qon tomir hujayralari ion kanallari bilan ta'sir xususiyatlarini tavsiflash ular orasidan yurak qon-tomir kasalliklarini davolash va oldini olish uchun yangi, potensial farmakologik faollikka ega dorivor vositalarni yaratishda istiqbollilarini ajratib olish imkonini beradi.

**Ish tuzilishi va tarkibi.** Dissertatsiya umumiy hajmi 81 betdan iborat bo'lib, kirish, asosiy qism: adabiyotlar sharhi, materiallar va usullar, natijalar va tahlillar, xulosa, yakun va foydalanilgan adabiyotlar (139 ta manbaadan foydalanilgan, shundan chet el manbaalari 120 tani tashkil etadi hamda 8 tasi internet saytlari) ro'yxatidan tashkil topgan. Ilmiy ishda 10 ta rasm va 14 ta grafik taqdim etilgan.

**Bajarilgan ishning asosiy natijalari:** O'tkazilgan tadqiqot natijalari "Biologiyaning dolzarb muammolari" yosh olimlarning ilmiy-amaliy konferensiya materiallarida Bakiyeva M.Sh, Rajabova G.G' rahbarligida ilmiy maqola va O'zMU tashkil etilganligining 96 yilligi va 2014 yil "Sog'lom bola yili" ga bag'ishlab o'tkazilgan konferensiyada tezis shaklida chop etildi.

**Xulosa va takliflarning qisqacha umumlashtirilgan ifodasi:** Kalamush aortasi preparatida KCl indutsirolovchi kontraktura sharoitida va noradrenalin indutsirolovchi qisqarishga oreakonin va  $\text{I}\text{I}-2\text{Br}-\text{IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'sirida  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarining rolini aniqlandi, noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikning tonik komponentasi rivojlanishida potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarining ahamiyati o'rganildi. Shuningdek, oreakonin va  $\text{I}\text{I}-2\text{Br}-\text{IB}$  o'simlik alkaloidlarining noradrenalin indutsirolovchi kontraktura sharoitidagi relaksant ta'siri amalga oshishida retseptor boshqariluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarini ingibirlanishining ahamiyati tadqiq qilindi.

## ANNOTATION OF MASTER'S DISSERTATION

**Actuality of dissertation theme.** The identification of hypotensive action of alkaloids  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B and oreakonine perchlorate on contractile activity of smooth muscle rat aorta gives the opportunity to identify effective ways of treating and preventing heart diseases and helps to the medicinal spheres.

**The aim and task of dissertation work.** To establish the relaxant activity of oreakonine and  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B by blocking plasma membrane voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channels (in KCl-induced contraction) and receptor-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels of plasma membrane MMC (in nor epinephrine-induced contracture).

**The objects of research.** The objects of research were two alkaloids, alkaloid diterpenoid – oreakonine perchlorate extracted from the aerial parts of the plant species *Aconitum orientale* Mill and chinolized alkaloid -  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B - derived alkaloid cytisine extracted from plants *Thermopsis dolichocarpa*.

**Material and methods.** The studies were conducted on isolated aorta preparations isolated from the chest of inbred albino rats (200-250 g). After removal of the connective tissue and fat surrounding the aorta, they were cut into segments in the form of rings width of 2-3 mm and placed in the experimental cell (5 ml), where from the one side fastened to a stationary silver hook, and from the other - to the sensor voltage Grass FT. 03 (U.S.).

**Novelty of research.** In the study of the alkaloids oreakonine perchlorate and  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B was found to have a concentration of 1 mM data alkaloids cause relaxation of rat aorta preparation, pre-cut giperpotassium solutions. With increasing concentration of these alkaloids in the incubation medium of relaxation effect markedly enhanced, that is to say their relaxant activity was dose-dependent nature.

**Practical significance of research.** According to the results of experiments, the plant alkaloids oreakonine and  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B have a pronounced

relaxant effect. In this case, it is established that relaxant activity of oreakonine and  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B is implemented mainly by blocking plasma membrane voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channels (in KCl-induced contraction) and receptor-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels of plasma membrane MMC (in nor epinephrine-induced contracture).

**Structure of dissertation work.** The dissertation consists of 81 pages. Also there are given introduction, analysis of used literature, materials and methods, the results and conclusion. In addition there are given 10 pictures and 14 graphs.

**The main results of research work.** The results of these experiments was published as an article in a materials of conference organized between young researchers under the hedding “Problems of current interest of biology” and in a conference dedicated to the 96 years of establishment the National University and “2014 year of healthy child” in a form of thesis.

**Conclusion and proposals.** The plant alkaloids oreakonine and  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B have a pronounced relaxant effect. In this case, it is established that relaxant activity of oreakonine and  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B is implemented mainly by blocking plasma membrane voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channels and receptor-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channels of plasma membrane MMC.

## MUNDARIJA

Qisqartmalar ro'yxati .....	8
<b>KIRISH</b> .....	<b>9</b>
<b>1. BOB. ADABIYOTLAR TAHLILI</b> .....	<b>13</b>
1.1. Silliq muskullarning tuzilishi va vazifalari.....	13
1.2. Silliq muskullarning tuzilishi .....	14
1.3. Silliq tolali muskul hujayralarining ion kanallari .....	19
1.3.1. Silliq tolali muskul hujayrasining $Ca^{2+}$ -kanallari .....	19
1.3.2. Silliq tolali muskul hujayrasining $K^{+}$ -kanallari .....	23
1.3.3. Silliq muskul hujayrasining $Cl^{-}$ kanallari .....	24
1.4. Silliq tolali muskul hujayralarining qisqarish va bo'shshish mexanizmi .....	26
1.4.1. Silliq muskullar qisqarishining molekulyar mexanizmlari.....	26
1.4.2. Silliq muskullar bo'shshishining molekulyar mexanizmlari .....	30
1.4.3. Silliq muskullar bo'shshish jarayonining endoteliyga bog'liqligi.....	31
1.5. Alkaloidlar va ular hosilalarining farmakologik xususiyatlari .....	34
I BOB BO'YICHA XULOSA .....	38
<b>II BOB. MATERIAL VA METODLAR</b> .....	<b>39</b>
2.1. Tadqiqot obyekti.....	39
2.2. Kalamush aortasidan preparat tayyorlash va uning qisqarish faoliyatini qayd etish.....	40
2.2. Tajribalarning umumiy sxemasi. Giperkaliyli eritma indutsirlovchi qisqaruvchanlik reaksiyalari.....	41
2.3. Noradrenalin indutsirlovchi qisqarish harakatlari .....	42
2.4. Olingan natijalarni statistik tahlil qilish .....	43
II BOB BO'YICHA XULOSA .....	44
<b>III BOB. NATIJALAR VA TAHLILLAR</b> .....	<b>45</b>
3.1. Kalamush aortasi preparatida giperkaliyli eritmalar indutsirlovchi qisqarish reaksiyalari	45
3.2. $\Pi$ -2Br- $\text{IB}$ (Oreakonin perxlorat) alkaloidlarining kalamush aortasi preparatida KCl indutsirlovchi qisqaruvchanlikka ta'siri. ....	51
3.3. Kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlik .....	55
3.4. Kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikka oreakonin perxlorat va $\Pi$ -2Br- $\text{IB}$ alkaloidlarining ta'siri. ....	59
III BOB BO'YICHA XULOSA .....	64
<b>YAKUN</b> .....	<b>65</b>
<b>FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI</b> .....	<b>68</b>

## Qisqartmalar ro'yxati

1. АТФ – adenzin trifosfat kislota
2. SM – silliq muskul
3. SMH – silliq muskul hujayrasi
4. PKC – Proteinkinaza C
5. PKG – sGMP-ga bog'liq proteinkinaza
6. PKA – sAMP- ga bog'liq proteinkinaza
7. HP – harakat potentsiali
8. TP – tinchlik potentsiali
9. SR – sarkoplazmatik retikulum
10. TEA – тетраэтиламмоний
11. sAMF - siklik adenzin monofosfat
12. sGMF - siklik guanozin monofosfat
13. EGTA – etilenglikol (bis-aminoetil efiri)-N,N-tetrasirka kislota
14. DAG – diatsilglitserol
15. DHF – endoteliyga bog'liq giperqutblovchi faktor
16. IP<sub>3</sub> – inozitol-1,4,5-uchfosfat
17. K<sub>Ca</sub>-kanallar – Ca<sup>2+</sup> faollashtiruvchi K<sup>+</sup>-kanallari
18. L-NAME – N(G)-nitro-L-arginin – metilester
19. NO – azot oksidi
20. PGI<sub>2</sub> – Prostaglandin I<sub>2</sub>
21. RyR – Rianodinli retseptor

## KIRISH

**Mavzusining dolzarbligi.** Hozirgi kunda ekologik vaziyatning buzilishi, sanoatlashish, texnogen vositalarning kuchli taraqqiyoti, odamlarda jismoniy faollikning kamayishi, shuningdek kashandalik va alkogolizm, giyohvandlik kabi salbiy illatlarning keng tarqalishi oqibatida yurak qon-tomir tizimi kasalliklari soni global miqyosda ortib borishi kuzatilmoqda. Adabiyotlardan ma'lumki, ko'pgina qon-tomir kasalliklari qon- tomir hujayralarida turli xil ion kanallari ishida nuqsonlar va buzilishlar bilan bevosita bog'liqdir. Shu nuqtai nazardan, biologik faol moddalarning relaksant ta'sirining hujayra darajasidagi mexanizmlarini tadqiq etish va qon-tomir kasalliklarini davolash va oldini olishda samarali ijobiy ta'sirga ega dorivor moddalarni izlash nafaqat zamonaviy fiziologiya va biofizika, balki umumiy farmakologiya va tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Shu bilan birga mahalliy o'simliklardan ajratib olingan biologik faol moddalar asosida yuqorida ko'rsatib o'tilgan muammo yechimiga qaratilgan ilmiy izlanishlar samarali natijalarga olib kelishi mumkin.

Shubhasiz, ushbu birikmalarning aorta qon tomir hujayralari ion kanallari bilan ta'sir xususiyatlarini tavsiflash ular orasidan yurak qon-tomir kasalliklarini davolash va oldini olish uchun yangi, potensial farmakologik faollikka ega dorivor vositalarni yaratishda istiqbollilarini ajratib olish imkonini beradi.

Yuqorida keltirilganlarni hisobga olgan holda, ushbu ishning asosiy maqsadi o'simliklardan ajratib olingan ayrim diterpenoid alkaloidlarning kalamush aorta qon-tomiri sillik muskul hujayralari ion kanallariga ta'sir mexanizmlarini o'rganish hisoblanadi.

Yuqorida keltirilganlarni hisobga olib, ushbu dissertatsiya ishida diterpenoid alkaloidlari digidroatizin gidrokslorid va 6-O-benzoilgeterotizin gidroksloridni kalamush aorta qon-tomiri silliq muskul hujayralari ion kanallariga relaksant ta'sir mexanizmlarini o'rganish hisoblanadi.

**Tadqiqot obyekti** – diterpenoid alkaloidlar digidroatizin va 6-O-benzoilgeterotizin, kalamush aorta qon-tomiri silliq muskul preparatlari hisoblanadi.

**Tadqiqot predmeti** – diterpenoid alkaloidlar digidroatizin va 6-O-benzoilgeterotizinning kalamush aorta qon-tomiri silliq muskuliga relaksant ta'sirini o'rganish.

**Tadqiqot maqsadi va vazifalari.** Diterpen alkaloidlar qatoriga kiruvchi Oreakonin perxlorat va II-2Br-IB alkaloidlarining SMH ga relaksant ta'sirini o'rganish (Kalamush aortasi misolida).

Shu maqsadda quyidagi **vazifalar** belgilab olindi:

- Alkaloidlarning relaksant ta'siri asosida yotuvchi mexanizmlarni KCl-indutsirlangan kontraktura sharoitida tadqiq qilish.
- Alkaloidlarning relaksant ta'siri asosida yotuvchi mexanizmlarni noradrenalin-indutsirlangan kontraktura sharoitida o'rganish.
- Alkaloidlarning relaksant ta'siri amalga oshishida  $Ca^{2+}$  kanallarining ahamiyatini aniqlash.
- Kalamush aortasi SMH ga alkaloidlarning gipotenziv kompleks ta'sir mexanizmlarini o'rganish.

**Tadqiqotning asosiy masalalari va farazlari.**

— Krebs eritmasida  $K^+$  ionlari konsentratsiyasining 20mM gacha orttirilishi kalamush aortasi preparatida yuqori latent davriga ega bo'lgan qisqarishga sabab bo'ladi.

— Inkubatsiya muhitiga  $Ca^{+2}$  ionlarning qo'shilishi aorta SMH ning giperkaliyli ta'sirlarga bo'lgan sezuvchanligining juda tez qayta tiklanishiga sabab bo'ladi.

— KCl indutsirlovchi qisqarish hosil bo'lishi uchun muhitda  $Ca^{+2}$  ionlari bo'lishi zarur.

— Oreakonin perxlorat va  $\text{I}\text{I}-2\text{Br}-\text{IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri asosida SMH plazmatik membranasidagi potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan tas'irlashib, hujayra sitoplazmasiga ularning kirishini to'xtatish xususiyati yotadi.

**Tadqiqotda qo'llanilgan uslublarning qisqacha tavsifi.** Kalamush aortasidan preparat tayyorlash, kalamush aortasining qisqarish faoliyatini qayd etish, noradrenalin-indutsirlangan kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirini o'rganish, KCl indutsirlangan kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirini o'rganish.

**Tadqiqot natijalarining nazariy va amaliy ahamiyati.** Tadqiq etilgan alkaloidlarning SMH ga relaksant ta'sirini o'rganish natijasida olingan natijalar qon bosimini tushirishga qaratilgan yangi farmokologik vositalarni yaratishda ularning yurak va qon tomirlar devoriga ta'sir mexanizmini aniqlash uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qiladi.

**Tadqiqotning ilmiy yangiligi.** Oreakonin perxlorat va  $\text{I}\text{I}-2\text{Br}-\text{IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri asosida SMH plazmatik membranasidagi potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan tas'irlashib, hujayra sitoplazmasiga ularning kirishini to'xtatish xususiyati yotishi aniqlandi.

Oreakonin perxlorat muhitda  $\text{Ca}^{+2}$  bo'lmaganda SRdan ajralib chiquvchi  $\text{Ca}^{+2}$  miqdorini to'xtatish orqali noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikni tormozlanishi tasdiqlandi.

Oreakonin perxlorat va  $\text{I}\text{I}-2\text{Br}-\text{IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri ularning plazmatik membrana joylashgan retseptor boshqariluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan ta'sirlashuviga asoslanganligini isbotlandi.

**Dissertatsiya tarkibining qisqacha tavsifi.** Dissertatsiya umumiy hajmi 81 betdan iborat bo'lib, kirish, asosiy qism: adabiyotlar sharhi, materiallar va usullar, natijalar va tahlillar, xulosa, yakun va foydalanilgan adabiyotlar (139 ta manbaadan foydalanilgan, shundan chet el manbaalari 110 tani tashkil etadi hamda 8 tasi

internet saytlari) ro'yxatidan tashkil topgan. Ilmiy ishda 10 ta rasm va 14 ta grafik taqdim etilgan.

## **1. BOB. ADABIYOTLAR TAHLILI**

### **1.1. Silliq muskullarning tuzilishi va vazifalari**

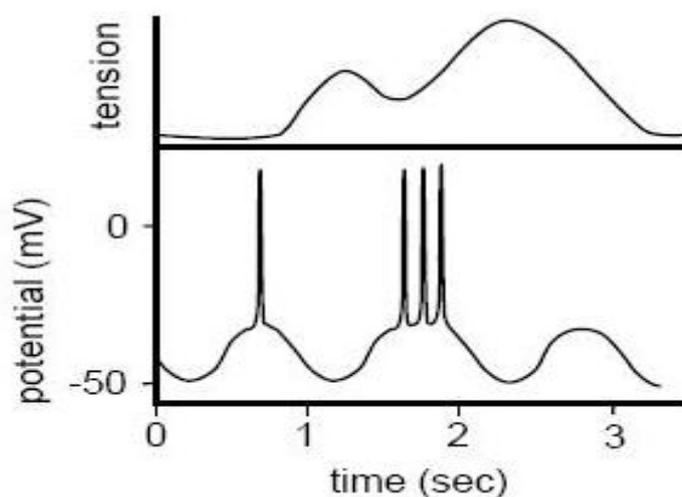
Silliq muskullar (SM) qon tomirlari, hazm qilish organlari va ayirish sistemasining asosiy funksional va tuzilish elementi bo'lib hisoblanadi. Shuningdek, yurak – tomir, hazm qilish va ayirish sistemasining normal ish faoliyati amalga oshishida muhim rol o'ynaydi [5]. Funksional jihatdan SM boshqa turdagi muskullardan farqi shundaki, ular yuzaga keltiruvchi qo'zg'alish jarayonlari nisbatan sekin yuzaga keladi va uzoqroq davom etadi. Oshqozon va ichaklar, shuningdek, siydik pufagi va bachadon SM nisbatan sekin, ko'pincha ritmik xarakterga ega bo'lgan qisqarishlari shu organlar bo'shlig'idagi mahsulotlarni harakati uchun zarur hisoblanadi. Chunonchi, SMning ritmik qisqarishlari (ichak peristaltikasi) oshqozon ichak yo'li bo'ylab oziq substratlarining surilishini ta'minlaydi.

Ayrim organlar, masalan o't pufagining o't suyuqligi bilan yoki siydik pufagining siydik bilan to'lganda hosil bo'ladigan mahsulotlar chiqish yo'lini boshqaruvchi sfinkterlarining faoliyati asosida silliq muskullarning uzoq muddatli tonik qisqarish xususiyati yotadi [102].

Arteriya qon tomirlari devorlarining SM tonusi qon tomirning diametrini belgilab, qon aylanishini idora qiladi. Bu esa o'z navbatida qon bosimini belgilab beradi. Gipertoniya (Gipertenziya) kasalligida mayda arteriya va arteriolalar devoridagi SM tonusining ortib ketishi ularning ichki yuzasining torayishiga va qon oqishining yomonlashuviga sabab bo'ladi. Xuddi shu holat bronxial astma kasalligida ham kuzatiladi. Ya'ni ayrim tashqi va ichki omillar ta'siri natijasida mayda bronxlar devoridagi SM tonusining ortishi bronxlarning torayishi va nafas olish jarayonining buzilishiga sabab bo'ladi [98].

Ayrim SM hujayralariga peysmeker faollik xos bo'lib, ular kalsiy tabiatli overshut bilan spontan HP generirlaydi. Ushbu harakat potentsiallarining generatsiyasi SMH membranasining sekinlik bilan boradigan depolyarizatsiyasi

hisobiga yuzaga keladi va ularning muskul bo'ylab tarqalishi alohida muskul tolalarining ketma – ket qisqarishi natijasida muskul tonusining to'liqsimon harakatiga sabab bo'ladi [70]. Har bir HP SMH ning bir martalik, bir necha soniya davom etadigan qisqarishga olib keladi. HP ning juda past chastotasida sistemada tetanus yuzaga keladi. Peysmeker hujayralari harakat potensialining davriy o'zgarishlari (nerv va boshqa omillar ta'sirida) miogen tonusning tebranishlari va silliq muskullar harakatining murakkab formalarini keltirib chiqaradi ( 1.1 Rasm). Shuni alohida qayd etish lozimki, SMH ning yuqori egiluvchanligi evaziga qon tomirlar, siydik pufagi va boshqa a'zolar SM tonusini periferik boshqarish mumkin[123].



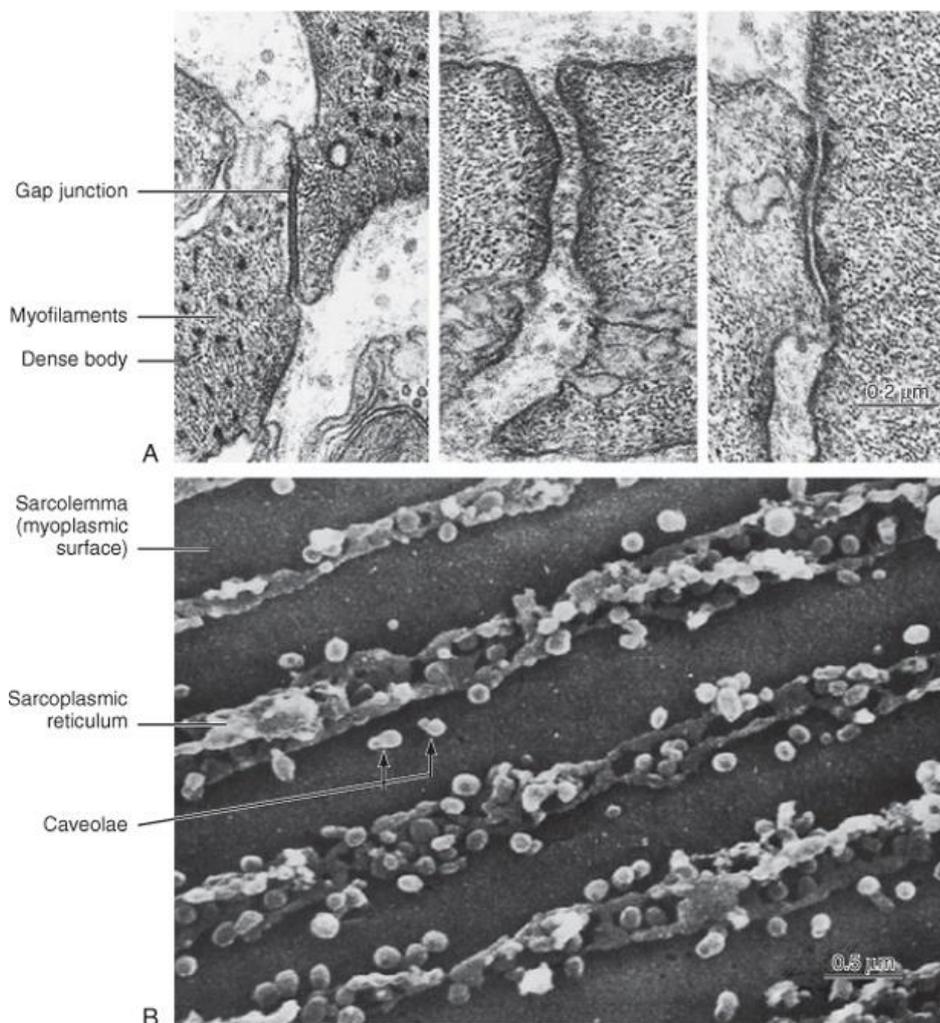
**1.1. Rasm. SMH ning peysmeker faolligi.**

Miogen faollik va periferik o'z – o'zini boshqarish xususiyati deyarli barcha SM uchun xosdir. Juda kuchli innervatsiyaga ega, hujayralararo aloqa (elektrik) kuchsiz rivojlangan ko'z qorachig'i, arteriyalar va urug' yo'lining SM tonusi va uning tebranishlari neyrogen tabiatga ega.

## **1.2. Silliq muskullarning tuzilishi**

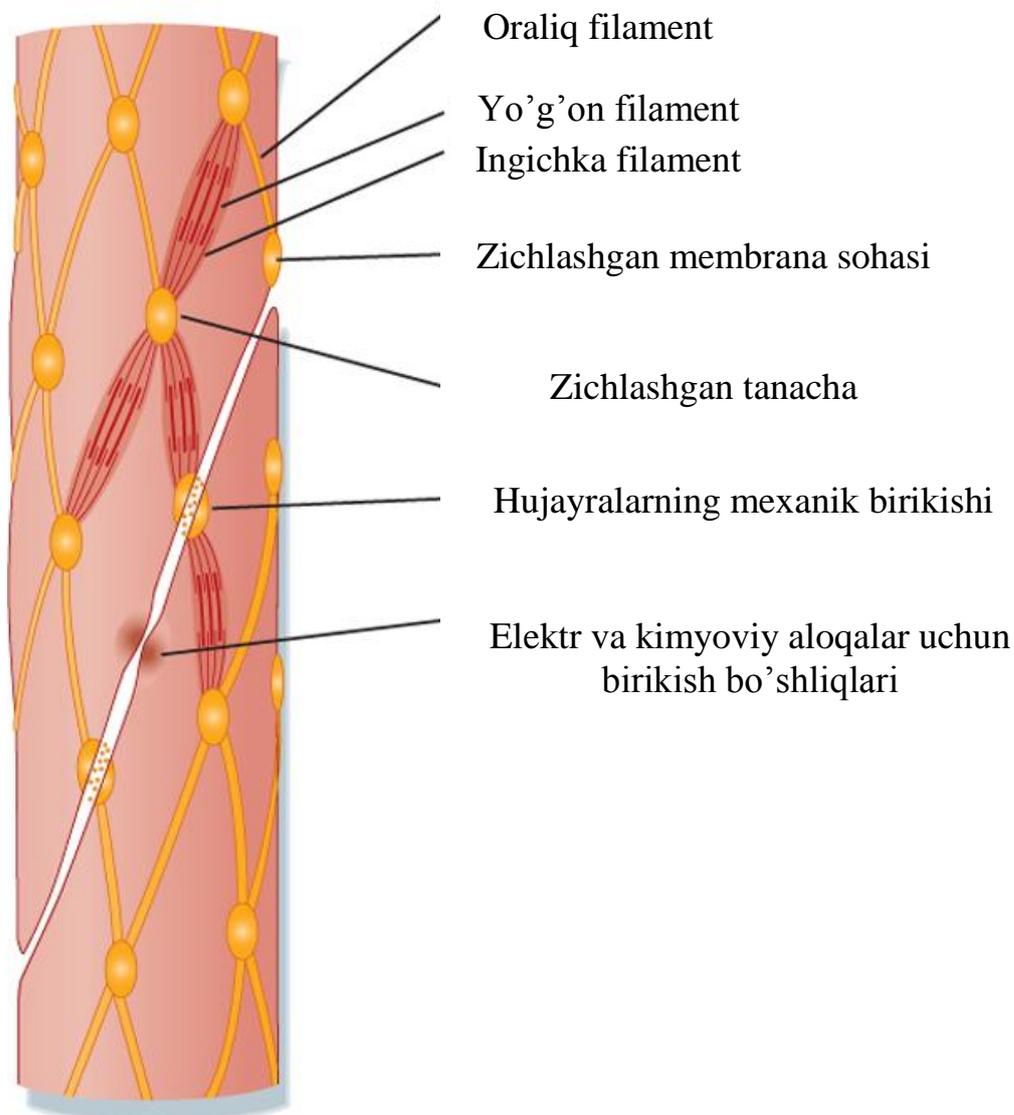
Mezodermadan hosil bo'luvchi va hujayra simplasti bo'lgan ko'ndalang targ'il va yurak muskullaridan farqli ravishda SM mezenximadan hosil bo'ladi va alohida SMH dan tashkil topadi. SMH ning ko'ndalang kesimi halqasimon,

oval, ba'zan esa polygonal shaklga ega. SMH ning o'lchamlari SM turi va funksional holatiga bog'liq. SMH tashqi tomondan 80 Å qalinlikdagi plazmatik membrana yoki plazmalemma bilan o'ralgan. Plazmalemma esa o'z navbatida maxsus sferik vezikulalar hosil qiladi. Bunday sferik vezikulalar muskul to'qimasining boshqa turlarida uchramaydi. Shuning uchun ularni SMH uchun xos ultrastrukturaviy belgi sifatida ko'rib chiqish mumkin [21]. Shuningdek, SMH plazmalemmasi o'ziga xos botiqliklar – kaveolalar hosil qiladi va shu hisobiga uning yuzasi sezilarli darajada kengayadi [29]. Kaveolalarning qatorlari orasida eni 0,2-0,4 mkm bo'lgan aktin protofibrillalari bilan bog'langan elektromustahkam birikmalar joylashgan (1.2. Rasm) [11].



**1.2.Rasm A) SMH membranlari o'rtasidagi bog'lanishlar. B) SMH sarkolemmasining ichki muhiti. Mioplazmadagi kaveolalar.**

Ko'ndalang – targ'il muskullardan farqli ravishda, SM sarkomerlarning tartiblangan sistemasiga ega emas. SM sarkoplazmasining asosiy qismini turli xil diametrdagi filamentlar tashkil qiladi ( 1.3 rasm).



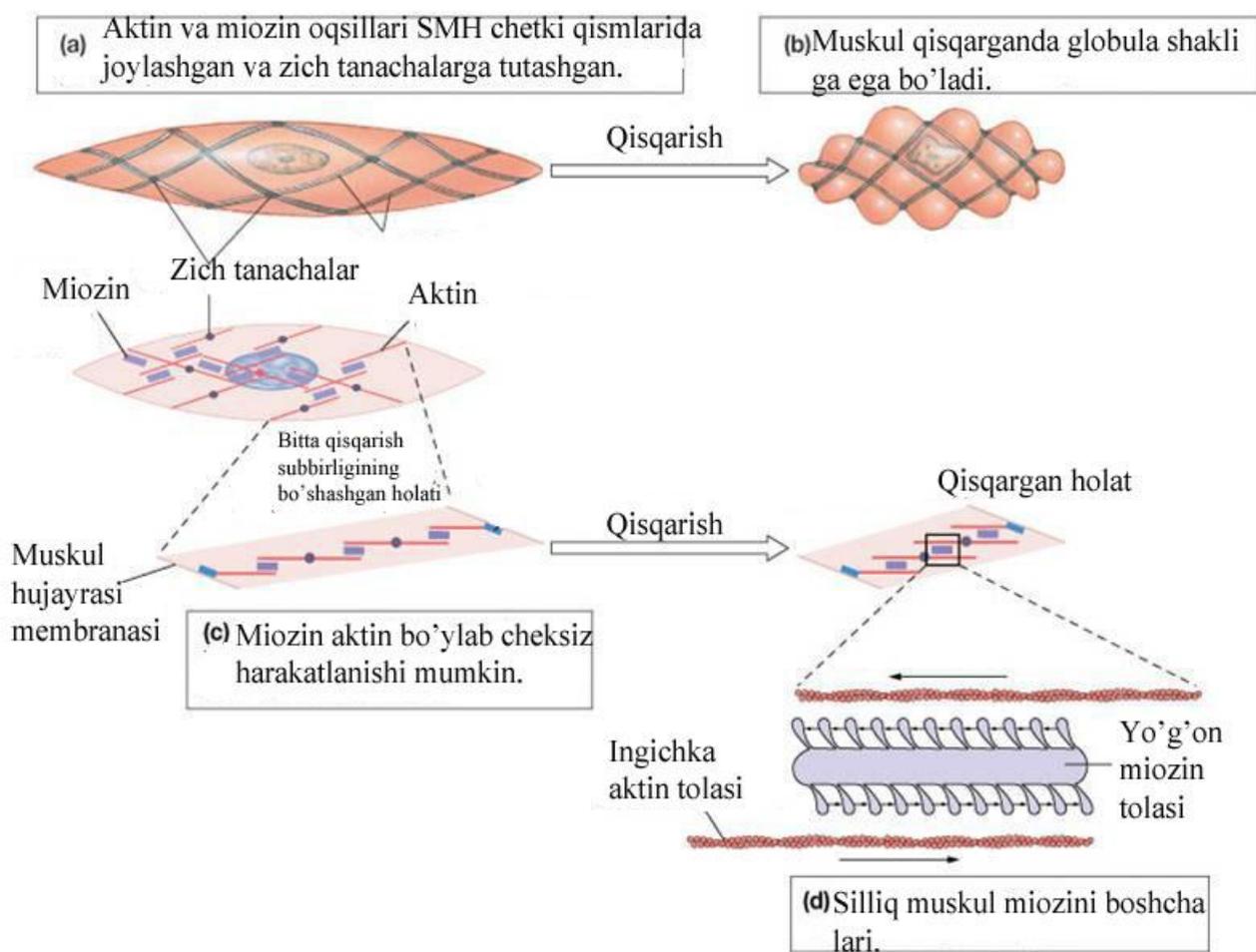
**1.3 Rasm. Silliqlik tolali muskul hujayrasi qisqaruv apparatining hosil bo'lishi.**

Ingichka va yo'g'on filamentlardan tashkil topgan va zichlashgan tanachalar (ZT) orqali birikkan qisqarish birliklari. Tolalar hujayra o'qi bo'ylab uzunasiga joylashgan va sarkolemmaga birikib turadi. Oraliq filamentlar (OF) to'ri qisqaruvchi elementlar aro bo'shliq hosil qiladi va mustahkam tanachalarni sistemaga birlashtirib turadi.

Ingichka filamentlar asosan qalinligi 7 nm bo'lgan aktin oqsilidan iborat. Ularning har biri globulyar aktin (G aktin) molekulasi hosil qilgan ko'p sonli "munchoq" lardan tashkil topgan F – aktinning ikkita spiralidan tashkil topgan. Ushbu aktin iplarining tarkibiga shuningdek tropomiozin oqsillari ham kiradi.

Biroq silliq muskullarda tropomiozin va aktin oqsillari miqdori ko'ndalang yo'lli muskullarga nisbatan ikki barobar ko'pdir. Silliq muskullarda troponin va nebulin oqsili bo'lmaydi. Ammo ularda boshqa xildagi muskul hujayralarida uchramaydigan kaldesmon va kalponin oqsili uchraydi. F – aktin zanjiridagi tropomiozinning shu oqsillar bilan hosil qilgan har bir kompleksi G – oqsilning monomerlari bilan bog'langan holda bo'ladi [106]. Tropomiozin bilan kompleks hosil qilgan bunday subbirliklar aktomiozin tizimining  $Ca^{2+}$  ga bo'lgan sezuvchanligini ta'minlash uchun zarur. Aktin filamentlar diametri 15-17 nm bo'lgan va miozin oqsilidan iborat bo'lgan yo'g'on tolalarni o'rab turadi. Miozin molekulasida ikkita og'ir (200 kDa) va ikki juft yengil (17-20 kDa) zanjirlardan tashkil topgan [91]. Bu subbirliklar yagona molekulani hosil qiladi. Miozin molekulasida funksional qismlar – “sharnir” mavjud. Bu molekulaning bir qismi yo'g'on tolaning tanasida va ikkinchi qismi uning tashqi tomonida joylashgan. Og'ir miozinda faol va aktin bog'lovchi markazlar bor. Muskul tolasi faollashganda  $Ca^{+2}$  ingichka tolalarning boshqaruv kompleksi bilan birikadi va natijada bu tolalarning faol markazi ochilib miozinning ko'prikchalari shu faol markazlari bilan birikadi. Yo'g'on tolalarning strukturasi o'zgarmay ko'prikchalari ingichka tolaning faol markazlari bilan birikadi.

Miozin molekulasida boshchalarining tarkibiga aktin va  $Mg^{2+}$ -ATP bog'lovchi markazlar kiradi va bu ligandlarning birikishi miozin boshchasi konformatsiyasining o'zgarishiga olib keladi (1.4 Rasm). SM larning o'ziga xos jihati shundan iboratki, ularning miofilamentlari SMH tolaning uzunligiga nisbatan perpendikulyar joylashadi [23].



#### 1.4.Rasm. Silliqlik muskul hujayrasining qisqarish mexanizmi.

Shunday qilib, SMH ning qisqaruvchi apparati tartiblangan ultrastrukturaviy tuzilishga ega bo'lmasa ham unda sarkomerning barcha asosiy komponentlari mavjud. Bular aktin va miozin tolalar, tropomiozin, kaldesmon va kalponin oqsillaridir [94].

### **1.3. Silliq tolali muskul hujayralarining ion kanallari**

#### **1.3.1. Silliq tolali muskul hujayrasining Ca<sup>2+</sup>-kanallari**

Silliq tolali muskul hujayrasining Ca<sup>2+</sup>-kanallari ularning faoliyat mexanizmlari va boshqarilish usuliga ko'ra potensialga bog'liq, retseptor boshqariladigan va zahira boshqariluvchi kanallarga bo'linadi.

**Potensialga bog'liq Ca<sup>2+</sup>-kanallari** turli xil SMH da keng tarqalgan. Ularga xos bo'lgan xususiyat shundaki, HP vaqtida ular nofaol yopiq holatda bo'ladi. Ularning faollashuvi (ochiq konformatsiyaga o'tishi) potensialning musbat tomonga siljishi ya'ni membrananing depolyarizatsiyasi vaqtida yuzaga keladi [57]. Potensialga bog'liq Ca<sup>2+</sup> kanallari o'zining biofizik va farmakologik xossalari ko'ra L-, T-, N-, P-, Q- va R tipidagi kanallarga bo'linadi [57]. SMH da ulardan faqat L va T tipi aniqlangan [131].

**L – tipidagi Ca<sup>2+</sup> kanallari** deyarli barcha SMH da Ca<sup>2+</sup> ning asosiy transporteri hisoblanadi. L turdagi Ca<sup>2+</sup> kanallarining aktivlanishi yoki ochilishi membrane potentsiali –50 mV ga yetganda sodir bo'ladi. Faollashgan kanallar ochiq holatda ancha uzoq vaqt saqlanadi. Ularning nomlanishi (long-lasting) ham ana shu xususiyati bilan bog'liq [109]. Bunday kanallar orqali hujayraga kirib kelayotgan Ca<sup>2+</sup> ionlari nafaqat HP ni generirlaydi balki, SMH qisqaruvchi apparatining faollashishida ham ishtirok etadi. Haqiqatdan ham, SMH ga Ca<sup>2+</sup> ning kirishini to'xtatib qo'yuvchi Ca<sup>2+</sup> antagonistlari bilan bunday kanallar bloklanganda ularning qisqarish xususiyati yo'qolganligi kuzatilgan. Bunday kanallarning effektiv blokatorlariga 1,4 – digidropiridin hosilalari (nifedipin va nitrendipin), fenilalkilamin (verapamil va D-600) va benzotiazepin (diltiazem) [40]. Ca<sup>2+</sup>- kanallari blokatorlarining aksariyat qismi SMH ga Ca<sup>2+</sup> ning kirishini boshqarish xususiyatiga egaligi sababli gipotenziv preparat sifatida tibbiyotda keng qo'llaniladi [34].

**T-tipidagi Ca<sup>2+</sup>-kanallari** (ing. transient – qisqa muddatli) ba'zi SMH da aniqlangan va mebrana potentsialining ancha manfiy ko'rsatkichlarida

faollashadi va juda qisqa vaqt ichida nofaol holatga qaytadi. Ya'ni ular SMH ga  $\text{Ca}^{2+}$  ning juda tez transportini ta'minlaydi [124]. Taxminlarga ko'ra, bunday SM kanallari tomirlarning tarangligini ta'minlashda aniq bir vazifani bajaradi. Bunday tipdagi kanallarda digidropiridinga sezuvchanlik yo'q va hozircha ular uchun maxsus tanlab ta'sir etuvchi blokatorlar aniqlanmagan [60]. T-tipdagi  $\text{Ca}^{2+}$ -kanallari yurak hujayralarida keng tarqalgan bo'lib, ularning funksional faoliyatini amalga oshishida muhim rol o'ynaydi.

**Retseptor boshqariladigan  $\text{Ca}^{2+}$ -kanallari** ham SMH funksional va qisqarish faoliyatini ta'minlashda muhim rol o'ynaydi. Bunday kanallarning funksional holati membrana potensialiga bog'liq bo'lmagan holda, mediator va gormonlar kabi birikmalarning bog'lanishidan faollashadi. [6]. Potensialga bog'liq bo'lgan kanallardan farqli ravishda, SMH retseptor boshqariladigan  $\text{Ca}^{2+}$ -kanallari  $\text{Ca}^{2+}$  ionlari uchun yuqori salektivlikka ega emas.

Bugungi kunda retseptor boshqariladigan  $\text{Ca}^{2+}$ -kanallarining uchta kichik guruhining xossalari o'rganilgan.

**Haqiqiy retseptor – boshqariluvchi  $\text{Ca}^{2+}$ -kanallari.** Bu guruhga kiruvchi ion kanallarda retseptorning o'zi kanal vazifasini bajaruvchi yoki bevosita kanal strukturasi bilan ta'sirlashuvchi kanallar kiradi [127]. Bunday kanallarga misol qilib nikotinli xolinoretseptorni keltirish mumkin. U  $\text{Ca}^{2+}$  ionlari uchun o'tkazuvchan hisoblanadi, ammo fiziologik holatlarda u faqatgina  $\text{Na}^+$  va  $\text{K}^+$  transportini amalga oshiradi. Haqiqiy retseptor – boshqariluvchi kanallar sirasiga shuningdek glutamin kislota (Glu retseptorlar) va adenin nukleotidi (P2-purinoretseptorlar) tomonidan aktivlashtiriluvchi kanallarni ham kiritish mumkin [69]. Atsetilxolinli va glutamat retseptorlari faoliyat mexanizmi bo'yicha ko'pgina umumiy jihatlarga ega. Ular kelib chiqishi jihatdan o'xshash bo'lib har ikkalasida ham retseptor qismi past selektivlikka ega bo'lgan kation kanali bilan birikkan va retseptorning faollanishi kanal ochilishiga olib keladi. Adenin nukleotidi aktivlashtiruvchi  $\text{Ca}^{2+}$ -kanallari ilk marotaba quyoning quloq arteriyasi SMH da qayd etilgan edi. ATP/ADP- faollashuvchi  $\text{Ca}^{2+}$

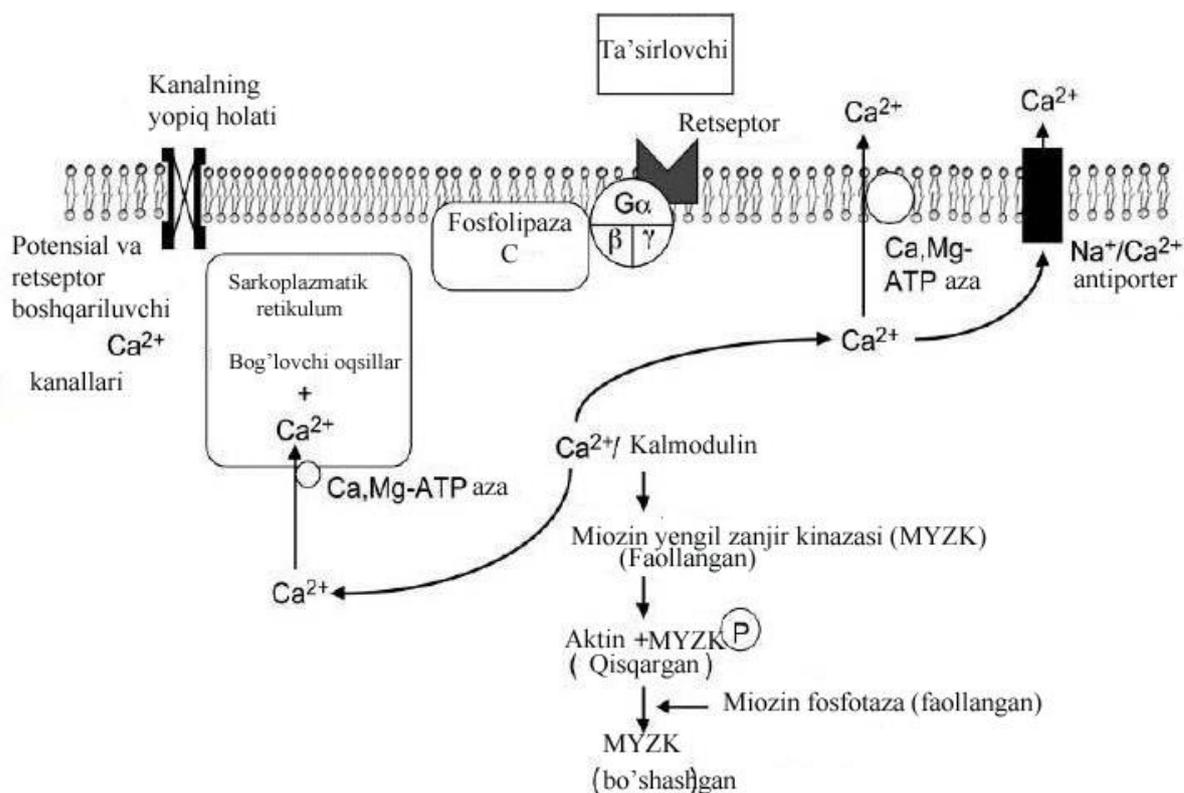
kanallari hayvon hujayralarida keng tarqalgan. P2- purinoretseptorlar bilan bog'langan kanallar makrofaqarlar, trombositlar va yurakda aniqlangan [86].

**Ikkilamchi tashuvchilar orqali faollashuvchi  $Ca^{2+}$ -kanallari.** Bu guruhga kiruvchi  $Ca^{2+}$  kanallarining retseptor bilan birikishi ikkilamchi tashuvchilar ishtirokida boradi. Bunday kanallarning aktivatorlari sifatida inozitol-1,4,5-uchfosfat ( $IP_3$ ), inozitol-1,3,4,5- tetrakisfosfat,  $Ca^{2+}$  ionlari va halqali(siklik) nukleotidlarni ( $\text{цГМФ}$  и  $\text{цАМФ}$ ) keltirish mumkin [112].

Ikkilamchi tashuvchilar tomonidan faollashtiriluvchi  $Ca^{2+}$  kanallari orasida cGMP/cAMP-sezuvchan kanallar atroflicha o'rganilgan. Bu kanallar membrananing ichki tomonidan ularga bevosita halqali nukleotidlarning birikishi natijasida faollashadi [75].

**Zahira - boshqariluvchi  $Ca^{2+}$ -kanallari** 1980-yilning oxirlarida aniqlangan bo'lib SMH ning funksional faoliyatini ta'minlashda muhim rol o'ynaydi [7]. Bunday tipdagi  $Ca^{2+}$  kanallari aktivlanishining muhim sharti bo'lib sarkoplazmatik retikulumda (SR)  $Ca^{2+}$  ionlari zahirasining butunlay sarf bo'lishi hisoblanadi . Ushbu kanallar  $Ca^{2+}$  ionlari uchun past selektivlikka ega bo'lib, membrana potensialining musbat ko'rsatkichlarida ularning ochiq konformatsion holatga o'tish ehtimolligi ortadi. Shu bilan bir qatorda ayrim zahira – boshqariluvchi kanallar  $Ca^{2+}$  uchun yuqori selektivlikka ega bo'lgani holda, membrana potensialining manfiy ko'rsatkichlarida tashqi tekislanish xossasiga egadir [103]. Taxminlarga ko'ra , ushbu kanallarning faollanishida SR tomonidan ishlab chiqariluvchi qandaydir harakatchan omillar ishtirok etadi. Bunday omillarga G – oqsillar, siklik guanozinmonofosfat (sGMF), turli xil lipidlar va proteinkinazalar kiradi [51].

**Sarkoplazmatik retikulumning  $Ca^{2+}$ -kanallari.** SR silliq tolali muskul hujayrasining funksional faoliyatini ta'minlashda rianodin va  $IP_3$  retseptorlari bilan bog'langan maxsus  $Ca^{2+}$  kanallari orqali  $Ca^{2+}$  gomeostazini boshqarishda muhim rol o'ynaydi (1.5. Rasm).



### 1.5. Rasm SMH qisqarish mexanizmlari.

**Rianodinli retseptor (RyR)** Murakkab aktivlanish tizimiga ega bo'lib, o'z ichiga maxsus bevosita elektromexanik ta'sirlanish mexanizmini va  $Ca^{2+}$ -indutsirlovchi  $Ca^{2+}$  ajralishi jarayonlarini oladi [116]. Retseptorning faolligi  $Ca^{2+}$ -kalmodulinga bog'liq proteinkinazaning fosforlanishi va kalsiyneurinning defosforlanishi bilan idora etilishi mumkin. Rianodin o'simlik alkaloidi RyR faolligini boshqaruvchi effektiv va selektiv modulyator hisoblanadi. RyR ning blokatorlari sifatida esa ruteniy qizili va mahalliy anestetik prokainni misol keltirish mumkin [9].

**IP<sub>3</sub>-retseptorni** retseptor agonistlari tomonidan aktivlangan fosfolipaza C ishtirokida, fosfotidilinozitol dan hosil bo'ladigan IP<sub>3</sub> faollashtiradi [127]. IP<sub>3</sub> retseptorlarining faolligiga  $Ca^{2+}$  ionlari va ATP sezilarli ta'sir ko'rsatadi. IP<sub>3</sub> retseptorlarining faolligi shuningdek cAMP – bog'liq proteinkinaza (PKA), proteinkinaza C (PKC) va  $Ca^{2+}$ -kalmodulinga bog'liq proteinkinaza tomonidan

ham boshqarilishi mumkin [42]. Rianodin, ruteniy qizili va mahalliy anestetik prokain  $IP_3$  retseptorlarining effektiv ingibitorlari hisoblanadi [78].

### 1.3.2. Silliq tolali muskul hujayrasining $K^+$ -kanallari

SMHdagi  $K^+$ -kanallari membrana potensialining doimiyligini ta'minlashda, shuningdek ularning funksional faoliyatini amalga oshirishda muhim rol o'ynaydi [12].

Bugungi kunga kelib SMH da 4 xil turdagi  $K^+$ -kanallari aniqlangan. Bular: potensial boshqariluvchi  $K^+$ -kanallari, ichki tekislanish  $K^+$ -kanallari,  $Ca^{2+}$  faollashtiruvchi  $K^+$ -kanallari ( $K_{Ca}$ -kanallar) va ATF-sezuvchan  $K^+$ -kanallari [92].

**Potensial boshqariluvchi  $K^+$ -kanallari** membrana potentsiali depolyarizatsiya tomoniga siljiganda faollashadi. Ushbu kanallar SMH ning membrana potensialini, qon tomirlar tonusini bir maromda tutib turish va boshqarishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Shuningdek bu kanallar turli xildagi vazokonstriktorlar va vazorelaksantlar ta'sir effektini amalga oshirishda ham ishtirok etadi. Xususan vazorelaksantlar ularni bevosita faollashtirishi yoki siklik adenozinmonofosfat (sAMF) orqali faollashtirishi mumkin. Vazokonstriktorlar esa hujayra ichi  $Ca^{2+}$  konsentratsiyasini oshirish va PKC ni aktivlash natijasida ularni nofaol holatga o'tkazadi [113]. Dendrotoksin va maurotoksin potensial boshqariluvchi  $K^+$  - kanallarining effektiv blokatorlari hisoblanadi.

**Ichki tekislanish  $K^+$ -kanallari** bir qator SMHlarida aniqlangan bo'lib hujayra tashqarisidagi  $K^+$  ionlari konsentratsiyasining oshishi natijasida faollanadi [129]. Bu kanallar ham SMH membrana potentsiali, tomirlar tonusining yuzaga kelishi va boshqarilishiga o'z hissasini qo'shadi. Bunday kanallarning effektiv blokatori tertiapin Q hisoblanadi [117].

**Ca<sup>2+</sup>-aktivlashtiruvchi K<sup>+</sup>-kanallari** hujayra ichida Ca<sup>2+</sup> konsentratsiyasi oshishi natijasida va SMH membrana depolyarizatsiyasi natijasida faollashadi [27]. Bunday kanallarga yuqori o'tkazuvchanlik xos bo'lib SMH membrana potensialining yuzaga kelishi va boshqarilishida hal qiluvchi ahamiyatga ega. Shu boisdan bu kanallarning bir qator agentlar tomonidan ingibirlanishi depolyarizatsiya va vazokonstriksiyaga sabab bo'ladi [10]. Shu bilan bir qatorda yuqoridagi kabi kanallarning sAMF yoki sGMP kaskadi orqali ta'sir qiladigan epoksid, araxidon kislota va NO kabi agentlar tomonidan faollashtirilishi giperpolyarizatsiya va vazorelaksatsiyaga olib keladi [89]. TEA, apamin, iberiotoksin va xaribdotoksin bu kabi kanallarning selektiv blokatorlari hisoblanadi [29].

ATF – sezuvchan K<sup>+</sup>-kanallari hujayraning ichki qismidagi ATF ta'sirida faollanadi, ammo ATF konsentratsiyasi ma'lum bir belgilangan miqdordan ortib ketishi natijasida yopiq konformatsion holga o'tadi. Shu bilan bir qatorda bu kanallarning faolligi ATF konsentratsiyasi o'zgarishiga bog'liq bo'lmagan hujayra ichi messendjerlari tomonidan ham boshqarilishi mumkin [95]. ATF – sezuvchan K<sup>+</sup>-kanallarining faollanishi asosan SMH ning vazorelaksatsiyasini belgilab beradi. Ularning inaktivatsiyasi SMH ning vazokonstriksiyasiga sabab bo'ladi. Xususan, adenzin, prostasiklin kabi vazorelaksantlarning PKA ishtirokida amalga oshadigan ta'siri asosida ATF – sezuvchan K<sup>+</sup>-kanallarining faollanishi yotsa, ayrim vazokonstriktorlar ta'siri bunday kanallarning PKC ishtirokida ingibirlanishiga bog'liq. ATF – sezuvchan K<sup>+</sup>-kanallarining selektiv blokatorlari bo'lib glibenklamid va tolbutamid hisoblanadi [99].

### **1.3.3. Silliqlik muskul hujayrasining Cl<sup>-</sup> kanallari**

Cl<sup>-</sup>-kanallari ham yuqorida keltirilgan kanallar singari SMH funksional va qisqaruvchanlik faolayati ta'minlashda muhim rol o'ynaydi [32].

Cl<sup>-</sup> kanallari turli xildagi vaskulyar va novaskulyar SMH da aniqlangan [120]. Chunonchi, Cl<sup>-</sup> kanallari insonning nafas yo'llari gipotonik tuzli eritma bilan ingalyatsiya qilinganda ularning qisqarishida ishtirok etishi aniqlangan. Ya'ni bunda gipotonik eritma Cl<sup>-</sup>kanallarining faollashuviga olib keladi va bu o'z navbatida membrana depolyarizatsiyasi, potensialga bog'liq bo'lgan Ca<sup>2+</sup> kanallarining faollashishi natijasida SMH ning qisqarishini yuzaga keltirib chiqaradi [65].

Yuqoridagi dalillar shundan dalolat beradiki, Cl<sup>-</sup>kanallarining funksional holati muhitning tonik xususiyatiga bog'liq bo'lib, uning kamayishi Cl<sup>-</sup> kanallarining faollashuviga sabab bo'ladi. Bu kabi kanallarni hajm-boshqariluvchi Cl<sup>-</sup>kanallari sirasiga kiritish mumkin. Ular hujayra hajmini boshqarishda ishtirok etadi va SMH Cl<sup>-</sup>kanallarining ochilishi plazmolemmaning depolyarizatsiyasiga olib keladi. Bu esa o'z navbatida potensialga bog'liq Ca<sup>2+</sup> kanallarining aktivlanishi natijasida Ca<sup>2+</sup> ning hujayraga kirishi va qisqarishga sabab bo'ladi [64]. Bunday turdagi kanallar hujayraning bo'kishi yoki membrananing kuchli giperpolyarizatsiyasi natijasida faollashadi. Ularning ingibitorlari sirasiga DIDS, DPC, NPPB, va niflum kislotasini kiritish mumkin [118].

Ca<sup>2+</sup> faollashtiruvchi Cl<sup>-</sup>kanallari neyron va muskul hujayralari qisqaruvchanligini idora qilishda muhim rol o'ynaydi. Bu turdagi anion selektiv kanallar sitozoldagi Ca<sup>2+</sup> konsentratsiyasining oshishi natijasida faol holatga o'tadi. Ular shuningdek, ATF bilan bog'lanish va PKA ning fosforlanishi natijasida ham aktivlanishi mumkin. Bu kabi kanallarning effektiv blokatorlariga yodid ioni kiradi. Ca<sup>2+</sup> faollashtiruvchi Cl<sup>-</sup>kanallari NPPB ga o'xshash arilaminobenzoatlar, 9-AC va klofibrin kislota tomonidan bloklanadi. [120].

Yuqorida keltirib o'tildan adabiyotlardan ma'lumki, SMH funksional va qisqaruvchanlik faoliyatini amalga oshirishida ion kanallarining bir necha xili ishtirok etadi. Bunda potensialga bog'liq, retseptor – boshqariluvchi va zahira boshqariluvchi Ca<sup>2+</sup> kanallari SMH qisqaruvchi apparatining faollashuvi va HP ni yuzaga keltiruvchi Ca<sup>2+</sup> ionlarining hujayraga kirishini amalga oshiradi. Shu

bilan bir qatorda, SMH ning nafaqat qisqaruvchanlik xususiyati balki, uning umumiy funksional holatini belgilab beruvchi SMH membrana potentsiali  $K^+$  va  $Cl^-$  kanallari evaziga boshqarilib boradi.

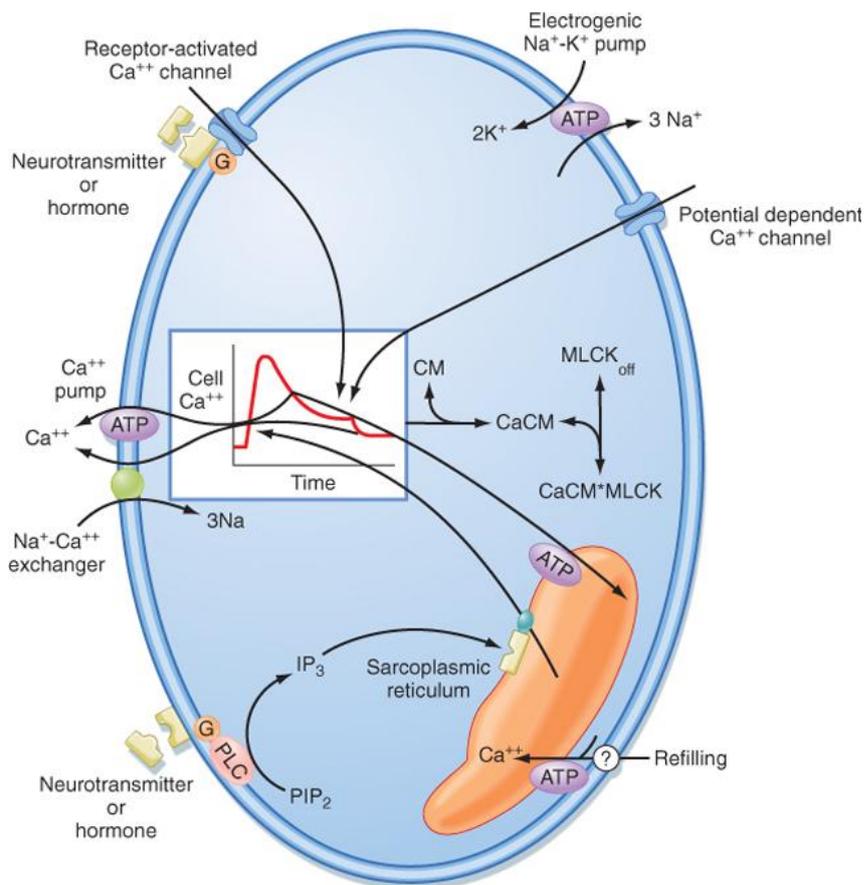
#### **1.4. Silliqlik tolali muskul hujayralarining qisqarish va bo'shashish mexanizmi**

##### **1.4.1. Silliqlik muskullar qisqarishining molekulyar mexanizmlari**

Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek SMH ning qisqarish faoliyati asosan shu hujayra sitoplazmasidagi erkin  $Ca^{2+}$  ning miqdori bilan aniqlanadi. Muskulning boshqa turlarida bo'lgani kabi SMH da hujayra ichida  $Ca^{2+}$  miqdorining ortishiga hujayra tashqarisidan  $Ca^{2+}$  ning kirib kelishi va hujayra ichi deposi ya'ni SR dan  $Ca^{2+}$  chiqishi sabab bo'ladi [53]. Shunday qilib, SMH ning mediatorlar va gormonlar tomonidan indutsirlanadigan qisqarishi ham hujayra tashqarisidan, ham hujayra ichi deposidan kirib keluvchi  $Ca^{2+}$  ionlari hisobiga amalga oshadi [66].  $Ca^{2+}$  ning SMHga kirish yo'llaridan eng keng o'rganilgan turi bo'lib potentsialga bog'liqlik L – tipidagi  $Ca^{2+}$  kanallari hisoblanadi. Shu bilan bir qatorda, SMH ga  $Ca^{2+}$  ning kirishini boshqa turdagi xususan, retseptor – boshqariluvchi va zaxira – boshqariluvchi  $Ca^{2+}$  kanallari ham ta'minlaydi [5]. Shu sababdan SMH da qo'zg'alish va qisqarish jarayonlarining o'zaro bog'liqligi ikki xil: elektromexanik va farmakomexanik mexanizm bo'yicha amalga oshishi mumkin [77]. Elektromexanik ta'sirda hujayra ichi  $Ca^{2+}$  miqdorini ortishiga olib keluvchi harakatlantiruvchi kuch bo'lib SMH membranasining depolyarizatsiyasi hisoblanadi. Membrananing depolyarizatsiyasi potentsialga bog'liqlik  $Ca^{2+}$  kanallarini faollashtiradi va hujayra tashqarisidan sarkoplazmaga  $Ca^{2+}$  kirishini indutsirleydi (1.6 rasm). Natijada hujayra ichki muhitidagi  $Ca^{2+}$  miqdori 500-700 nmgacha ortadi. Bunday miqdor esa qisqarish jarayonining faollashuvi uchun yetarli hisoblanadi. Elektromexanik ta'sirlashish membrana potentsiali ossilyatsiyalar bilan o'lchanuvchi fazali SMH da muhim rol o'ynaydi. Membrana potentsialining

bunday xususiyati potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{2+}$  kanallarining sinxron faollashishi, natijada yuqori chastotali va yuqori amplitudali  $\text{Ca}^{2+}$  signali generatsiyasini ta'minlaydi [112].

Farmakomexanik ta'sirlashish membrana potensialining o'zgarishi va potensialga bogliq bo'lgan kanallar orqali hujayraga  $\text{Ca}^{2+}$  kirib kelishiga bog'liq emas [56]. Bu holatda hujayra ichi  $\text{Ca}^{2+}$  miqdorining ortishi asosan, hujayra ichi deposidan  $\text{Ca}^{2+}$  ning chiqarilishi va retseptor – boshqariluvchi hamda zaxira – boshqariluvchi  $\text{Ca}^{2+}$  kanallari orqali plazmolemmaga kiritilishi hisobiga amalga oshadi [90]. Bunda agonistning retseptor bilan ta'sirlashishi avvaliga hujayra ichi deposidan ajraladigan  $\text{Ca}^{2+}$  miqdorining hujayra ichida tez, ammo vaqtinchalik ortishiga sabab bo'ladi. Keyinchalik hujayra ichi  $\text{Ca}^{2+}$  miqdorining tez ortishi  $\text{Ca}^{2+}$  ning hujayra tashqarisidan kirib kelishi evaziga sekin ammo barqaror ravishda ortib boradi (1.6. Rasm).



**1.6. rasm. SMH qisqaruvchi apparatining faollashish mexanizmlari.**

Bu turdagi  $\text{Ca}^{2+}$  ning kechikuvchi ichki oqimi « $\text{Ca}^{2+}$  sensitizatsiyasi» jarayoni bilan bog'liq, natijada qisqaruvchi apparat hujayra ichi  $\text{Ca}^{2+}$  konsentratsiyasi past darajada bo'lganda ham faollasha oladi va agonist mavjud muhitda muskul o'z tonusini uzoq vaqt saqlab turadi [127]. Bu jarayon energetik jihatdan samarali bo'lib, asosan, tonusni uzoq vaqt saqlab turishda ishtirok etuvchi SMH da kechadi.

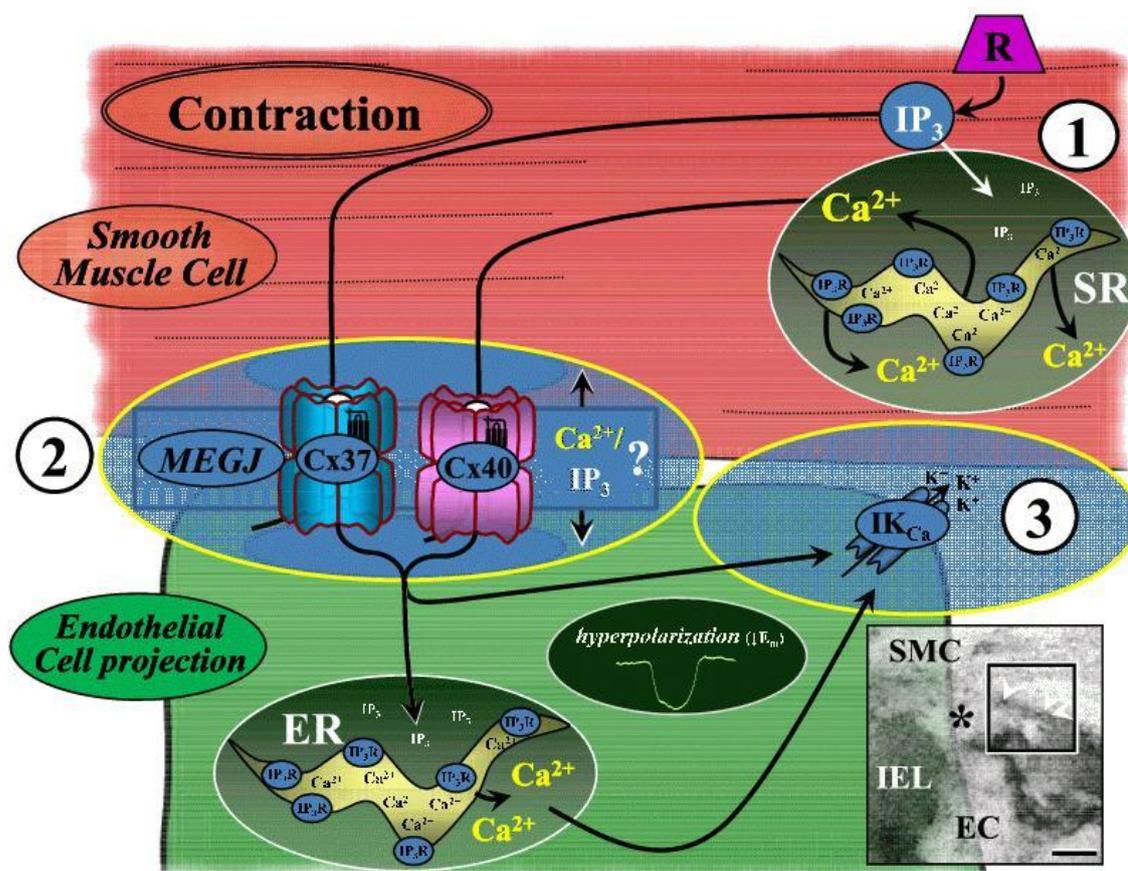
Skelet va yurak muskullarida  $\text{Ca}^{2+}$  ning birlamchi retseptori bo'lgan troponin C SMH da aniqlanmagan va uning vazifasini unga gomolog bo'lgan universal  $\text{Ca}^{2+}$  bog'lovchi oqsil kalmodulin bajaradi. Troponin C dan farqli ravishda kalmodulin doimo aktinli filament tarkibida bo'lmaydi va bir qator qisqarishni boshqaruvchi oqsillar bilan ta'sirlashadi [19]. SMH qisqarishini idora etuvchi eng muhim regulyator bo'lib  $\text{Ca}^{2+}$ -KM bog'liq miozin yengil zanjir kinazasi hisoblanadi [17]. Ushbu kinazaning birdan – bir substrati Ser19 qoldig'i bo'yicha fosforlanuvchi, mol.massasi 20 kDa bo'lgan miozinning yengil zanjiri hisoblanadi. [15]. Miozinning bunday modifikatsiyasi natijasida miozinning aktin – faollashuvchi  $\text{Mg}^{2+}$ -ATFaza 1000 karra faollashtiriladi. Natijada miozin ATFning depolimerizatsiyalovchi ta'siriga uchrab, teskari o'girilgan konformatsiyaga ega bo'ladi va filamentlarga yig'iladi.

Taxminlarga ko'ra , miozin yengil zanjirining fosforlanishi natijasida uning butun molekulasini va fosfat birikkan qismiga yaqin qismida strukturaviy jihatdan qayta shakllanish ro'y beradi [91].

SMHning qisqarish jarayoni initsirlanishida miozinning yengil zanjir kinazasi ishtirok etishi bir qator tadqiqotlarda ko'rsatib o'tilgan bo'lib, ularda  $\text{Ca}^{2+}$  konsentratsiyasining oshishi, miozin yengil zanjirining fosforlanishi va qisqarish tezligi va kuchi o'rtasidagi korrelyatsiya belgilab berilgan. Unga ko'ra, tolalarda maksimal qisqarish yuzaga kelishi uchun miozin yengil zanjirining 40% yetarli hisoblanar ekan [83].

SMH sarkoplazmasida  $\text{Ca}^{2+}$  konsentratsiyasining tinchlik potentsiali darajasida tiklanishi natijasida kalmodulin miozinning yengil zanjir kinazasi

bilan hosil qilgan kompleksdan ajraladi va nofaol holatga o'tadi (1.7. Rasm) Miozin esa yengil zanjir fosfotazasi ta'sirida defosforlanadi, aktindan ajraladi va muskul bo'shashadi [127].



1.7. Rasm. Kalamush arteriyasi SMH va endoteliy hujayrasi qisqarish faoliyati mexanizmi.

Silliq muskullarning qisqarish va bo'shashish mexanizmida miozinning fosforlanish – defosforlanish jarayonlari markaziy o'rinni egallashi xususida bir qator dalillar mavjud [106]. Shuningdek, qisqaruvchi apparatning  $Ca^{2+}$  ga bo'lgan sezuvchanligini o'zgartirish yoki  $Ca^{2+}$  signalini tarqalishida ishtirok etuvchi boshqa bir molekulyar jarayonlar evaziga SM qisqarishini boshqaruvchi qo'shimcha, ikkilamchi mexanizmlar mavjudligi haqida ham taxminlar mavjud [111]. Bu kabi bir qancha boshqaruv mexanizmlarining mavjudligi SMHning qisqarish faolligi moslashuvchan va yuqori darajada egiluvchan bo'lishiga

imkon beradi. Bu esa o'z navbatida qon tomirlar tonusini samarali boshqarishda muhim ahamiyatga ega.

#### **1.4.2. Silliq muskullar bo'shashishining molekulyar mexanizmlari**

Tabiiy sharoitda silliq muskullarning barcha turida ularning fiziologik holatidan kelib chiqqan holda qisqarish va bo'shashish jarayonlari galma – gal keladi. Aniqlanishicha xuddi SMH ning qisqarish jarayonida bo'lgani kabi bo'shashish jarayonida ham bir qancha molekulyar mexanizmlar ishtirok etadi.

SMH ning bo'shashish jarayonini initsirlovchi asosiy faktor bo'lib sarkoplazmada erkin  $Ca^{2+}$  konsentratsiyasining kamayishi ya'ni qisqarishni initsirlagan signalning so'nishi hisoblanadi. Qisqarish jarayoni amalga oshgandan so'ng SMH da  $Ca^{2+}$  ionlarining dastlabki miqdori qayta tiklanishini  $Ca^{2+}$  - ATFaza, plazmatik membranadagi  $Na^+/Ca^{2+}$ -tashuvchi va SR  $Ca^{2+}$ -ATFazasi ta'minlaydi. Yuqoridagilarga qo'shimcha tarzda  $Ca^{2+}$  hujayra ichi  $Ca^{2+}$  bog'lovchilari bilan bog'lanib, mitoxondriyalar tomonidan akkumulyatsiya qilinishi mumkin [91]. Ko'ndalang – targ'il muskullardan farqli ravishda SMH da SR to'ri kuchli rivojlanmagan. Shu sababli  $Ca^{2+}$  deposi bo'lgan SR  $Ca^{2+}$  ning hujayralar aro bo'shliqqa chiqarilishida ikkilamchi ahamiyatga ega [126].

Qisqarish jarayoni kabi SMH ning bo'shashishi ham elektromexanik va farmakomexanik mexanizm asosida amalga oshishi mumkin. Elektromexanik mexanizmga ko'ra  $\beta$  - adrenergik retseptor agonistlari, atrial natriyuretik omil va endotelial relaksatsiya faktori kabi fiziologik signallar hujayraga  $Ca^{2+}$  kirib kelishini to'xtatish hisobiga SMH ni bo'shashtiradi. Bunda plazmolemmaning giperpolarizatsiyasi natijasida potensialga bog'liq bo'lgan  $Ca^{2+}$ -kanallarining inaktivatsiyasi kuzatiladi. Shu bilan bir qatorda potensialga bog'liq bo'lgan  $Ca^{2+}$ -kanallarining ingibirlanishi va muskul bo'shashishi proteinkinazalar tomonidan  $K^+$  - kanallarining faollashishi yoki sAMF konsentratsiyasining ortishi hisobiga ham yuzaga kelishi mumkin [83].

SMH bo'shshishining farmakomexanik mexanizmi asosida esa hujayra ichi  $Ca^{2+}$  miqdorining kamayishiga sabab bo'luvchi sAMF konsentratsiyasining ortishi yotadi [93]. Bunda sarkolemma va SRda joylashgan  $Ca^{2+}$ -ATFaza nasoslar ishini ingibirlovchi oqsil – fosfolambanning fosforlanishi oqibatida aktivlashadi [9]. PKA va G fosfolambaning fosforlanishi uning ingibirlovchi ta'sirini yo'qotadi. Bu esa nasoslarning inaktivatsiyasi, SMH da  $Ca^{2+}$  miqdorining kamayishi va muskulning bo'shshishiga olib keladi. Bir qator tadqiqotlarda ma'lum bo'lishicha bu jarayonda sGMF ga bog'liq proteinkinaza (PKG), PKA ga qaraganda asosiy o'rinni egallaydi [19].

#### **1.4.3. Silliq muskullar bo'shshish jarayonining endoteliyga bog'liqligi**

Ma'lumki tomirlar tonusini boshqarishda endoteliy muhim ahamiyatga ega. Aniqlanishicha, endoteliy hujayralari bir qator tomirlarni kengaytiruvchi (vazorelaksantlar) va tomirlarni toraytiruvchi (vazokonstriktorlar) ni ishlab chiqaradi. Shu sababli ham ular SMH qisqarish jarayonini boshqarishda bevosita ishtirok etadi [26]. Xususan, endoteliy hujayralari endotelin, tromboksan  $A_2$ , prostaglandin  $F_{2a}$  va endoperoksidlar kabi vazokonstriktorlarni hosil qiladi [82]. Endotelial vazorelaksantlarga endoteliy giperpolyarizatsiya faktori (EDHF), prostasiklin  $I_2$  ( $PGI_2$ ), azot oksidi (NO), C tipdagi neyrouretik peptid va adrenomedulin kiradi [82]. Fiziologik sharoitda vazorelaksantlarning sintezi va muhitga ajralishi ancha jadal kechadi. Normal holatda faoliyat ko'rsatayotgan endoteliy qon oqimini normal bo'lishida muhim ahamiyatga ega bo'lgan qon tomirlarni dilyatatsiya holatini saqlab turish uchun uzluksiz ravishda oz miqdorda NO sintezlaydi. Endoteliy hujayralarida NO sintezi NO-sintaza ishtirokida amalga oshadi. Bu ferment L-argininni yarimyemirilish davri bir necha soniyaga teng bo'lgan noturg'un faktor NO ga aylantirib beradi [4]. Hosil bo'lgan NO SMH ga diffuziyalanib, sGMF hosil bo'lishini kuchaytiradi. So'ngra PKG aktivlashadi va  $K^+$  va  $Ca^{2+}$  faol holatga o'tadi [32].  $K_{Ca}$ -

kanallarining aktivlashishi va ochilishi SMH dan  $K^+$  va  $Ca^{2+}$  ning chiqarilishi evaziga SM bo'shashishiga olib keladi [60]. SMH da zichligi juda yuqori bo'lgan  $K_{Ca}$ -kanallarining faollanishi azot oksidining asosiy ta'sir mexanizmi hisoblanadi [3].

Nomiga muvofiq ravishda EDHF, uning ta'siri asosida SMH ning giperpolyarizatsiyasi yotadi. Bu jarayon esa NO va prostanoidlarga bog'liq bo'lmaydi. Ilk bor bunday ta'sir dengiz cho'chqasi va it arteriyasiga atsetilxolin yoki bradikinin ta'sir ettirilganda kuzatilgan [3]. Kuzatishlar SMH ga tashqaridan ta'sir qilib uni giperpolyarizatsiyalovchi endotelial giperpolyarizatsiyalovchi faktor mavjudligi haqida taxminlarga sabab bo'ldi [77]. Olingan natijalar EDHF indutsirlovchi giperpolyarizatsiya potensialga bog'liq  $Ca^{2+}$ -kanallarini ingibirlab, SMH da  $Ca^{2+}$  miqdorini kamaytirish orqali ularda relaksatsiya jarayonini yuzaga keltirishi mumkinligi haqidagi mulohazalarga olib keldi. Shu bilan bir qatorda EDHF vazorelaksant ta'siri  $K_{Ca}$ -kanallari ishtirokida ham amalga oshishi mumkinligini isbotlovchi dalillar mavjud [80].

Shuningdek, EDHF indutsirlovchi relaksatsiya SMH da  $K_{Ca}$ -kanallarini aktivlashtiruvchi epoksieykozatriyen kislota yoki  $H_2O_2$  [54] tomonidan ham amalga oshirilishi mumkin. Shu bilan birga zahira – boshqariluvchi kanallar orqali  $Ca^{2+}$  ionlarining kirib kelishi nafaqat SMH ning giperpolyarizatsiyasiga sabab bo'luvchi  $K_{Ca}$ -kanallarini ochiq holatda tutib turadi, balki prostanoidlarga bog'liq bo'lmagan sAMF sinteziga olib keladi [82]. Biroq, EDHF effektida eykozanoidlarning rolini aniqlash uchun yana bir qator tadqiqotlar o'tkazish talab etiladi. Buning asosiy sababi epoksieykozatriyen kislota  $K_{Ca}$ -kanallarining ochilishi yoki sAMF sintezi stimulyatsiyasi hisobiga membrana giperpolyarizatsiyasiga sabab bo'ladi]. Bu ikki mexanizm o'rtasidagi o'zaro aloqalar EDHF effektining ko'pgina o'ziga xosliklarini, xususan SMH dagi signal jarayonlarini tushuntirib bera oladigan gipoteza uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.

Shu bilan bir qatorda EDHF ta'sirida universal xossaga ega araxidon kislota metabolitlari ishtirok etishi mumkinligi ham taxmin qilinadi. Fosfolipaza A<sub>2</sub> va sitoxrom P<sub>450</sub> epoksigenaza NO/prostanoidga bog'liq bo'lmagan bo'shashishni sekinlashtiradi. [49]. Shuningdek, EDHF ta'siri Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATFaza va ichki K<sup>+</sup> kanallari aktivlashishi natijasida SMHga kirib keluvchi K<sup>+</sup> ionlari hisobiga ham amalga oshadi [50].

Shunday qilib, yuqorida keltirilganlardan ma'lum bo'ldiki endoteliy hujayralari SMHning funksional, qisqaruvchanlik faoliyatini va qon tomirlar tonusini boshqarishda muhim rol o'ynovchi bir qator faktorlarni ishlab chiqaradi.

## **1.5. Alkaloidlar va ular hosilalarining farmakologik xususiyatlari**

O'simliklar struktura jihatidan o'ziga xos bo'lgan xilma xil organik moddalar ishlab chiqaruvchi tabiiy manbaa hisoblanadi. Bunday moddalar orasida alkaloidlar asosiy o'rinlardan birini egallaydi. Alkaloidlar kimyosining rivojlanishi qadimdan ma'lum bo'lgan va xalq tabobatida qo'llanilib kelinayotgan, hozirgi kunda esa kimyogarlar va tibbiyot xodimlarining diqqatini o'ziga jalb etayotgan morfin, kadein kabi alkaloidlarga ko'p jihatdan bog'liqdir. Alkaloidlar – o'zida azot guruhi saqlovchi, murakkab strukturaga ega organik birikmalar bo'lib, kuchli farmakologik ta'sirga ega va o'simlik organizmida uchraydi.

Alkaloidlar o'simliklar olamining faqat ayrim oila va turkumlarida uchraydi va yirik taksonomik guruhlarining deyarli barcha vakillarida uchrash holati kamdan kam uchraydi. O'simlik oilalarining deyarli 40 % ga yaqini hech bo'lmaganda alkaloid saqlovchi bitta o'simlikni o'z ichiga oladi. Alkaloidlar 10000 ga yaqin turkumdan 9% da aniqlangan .

O'simlik tarkibida alkaloidlarning bajaradigan vazifasi bizga ma'lum. Ya'ni alkaloidlar o'simlik metabolizmining oxirgi mahsuloti bo'lib xizmat qiladi. Bundan tashqari ular oqsillar sintezi uchun zahira moddasi, hayvonlar va hasharotlardan himoya vositasi, fiziologik jarayonlarni (o'sish, moddalar almashinuvi va ko'payish) boshqaruvchi bioregulyatorlar yoki o'simlikni yot moddalardan saqlovchi moddalarni o'simlik tanasida to'planib qolishini oldini oluvchi detoksikatsiya jarayonining oxirgi mahsuloti sifatida namoyon bo'ladi. Keltirilgan dalillarning har biri ma'lum bir aniq holatga tegishlidir. Chunonchi, 85-90 % o'simliklar o'zida umuman alkaloid tutmaydi.

Avvalo alkaloidlar kuchli farmakologik xususiyatlarga ega bo'lgan moddalar va dori vositalari sifatida qadrlanadi. Shu sababli hozirgi kunda alkaloidlarni o'rganish va ularning kimyoviy tarkibini aniqlashga bo'lgan

qiziqish tobora ortib bormoqda. Alkoloidlarning farmakologik faolligi ularning strukturasi bog'liq ravishda o'zgarib turadi.

Alkoloidlar fiziologik faolligining turlicha namoyon bo'lishi ulardan olingan dori moddalarning tibbiyotda qo'llanilish sohasini ham belgilab beradi.

Ular orasida steroid alkoloidlar o'zida katta qiziqish uyg'otadi. Ular MDH davlatlari hududida keng tarqalgan *Veratrum*, *Petilium*, *Korolkowia*, *Rhenopetalum*, *Fritillaria*, *Zyganeus* (*Liliaceae oilasi*), *Solanium* (*Solanaceae oilasi*), *Buxus* (*Buxaceae oilasi*) turkumiga kiruvchi 30 tur o'simlikdan ajratib olingan.

*Veratrum*, *Petilium*, *Korolkowia*, *Solanium* turkumiga kiruvchi o'simliklar xalq tabobatida gipotenziv, bronxlarni kengaytiruvchi, spazmolitik va yallig'lanishga qarshi vositalar sifatida qo'llanib kelingan. *Buxus* (samshit) bargi ekstrakti teri-tanosil kasalliklari va bezgak kasalliklarini davolashda ter haydovchi, ich suruvchi vosita sifatida qo'llanilgan.

Bugungi kunda 153 dan ortiq steroid alkoloidlar ajratib olingan va 80 dan ortiq asoslarning tuzilishi o'rganilgan. Ularning asosiy qismi oddiy va C-nor  $\Delta$ -gomosteroid alkoloidlar hisoblanadi. *Buxus* turkumiga kiruvchi o'simliklar tarkibida pregnanning 2 ta (C-3 va C-20) azot tutgan geterosiklik skeleti uchraydi.

Alkoloidlarning ikkinchi guruhi – diterpenli asoslardir. Bu guruh alkoloidlarning manbai sifatida keng tarqalgan *Aconitum* va *Delphinium* turkumi o'simliklari, shuningdek ba'zi *Consolida*, *Thalictrum*, *Afragene* (*Ranunculaceae oilasi*), *Carrya* (*Carryaceae oilasi*), *Spiraea* (*Rosaceae oilasi*), *Inula*, *Artemisia* (*Compositae oilasi*), *Anopterus* (*Escolloniaceae oilasi*), *Lavandulla* (*Labiatae oilasi*) turkumi vakillari xizmat qiladi.

*Aconitum* va *Delphinium* turkumiga kiruvchi o'simliklar qadimgi davrlardan oq turli xalqlar tomonidan zahar yoki tibbiy preparatlar sifatida foydalanilgan. Diterpenoid alkoloidlarning biologik faollik spektri ancha keng hisoblanadi. *Aconitum* turkumining zaharli ta'siri uning tarkibida akonitin

nefrotoksini va uning analoglarining mavjudligi bilan belgilanadi. Uning kichik dozalaridan aritmiyaning eksperimental modelini yaratishda foydalaniladi. Diterpenoid alkaloidlar va uning hosilalaridan 150 dan ortig'i farmakologik tadqiq qilinmoqda [35]. Metilaktonitin va kondelfin tibbiyot sohasi amaliyotida keng qo'llaniladi. Shuningdek eng muhim erishilgan yutuqlardan biri bu diterpenoid alkaloidlarning antiaritmik xususiyatlarining aniqlanishi bo'ldi. Lappakonitin bromgidrati tibbiy amaliyotda bir necha yillardan buyon samarali qo'llanilib kelinmoqda. Bulardan tashqari, ular orasida mahalliy anestetik, psixotrop, spazmolitik va akonitinga antitoksik bo'lgan birikmalar ham aniqlangan. Shuningdek, diterpen alkaloidlari orasida antiaritmik xususiyatga ega bo'lgan turlari ham uchraydi. Bu kabi alkaloidlarning ta'siri asosida ularning sarkolemmadagi  $\text{Na}^+$  kanallarini va SR rianodin retseptorini ingibirlash xususiyati yotadi [67].

Alkaloidlarning uchinchi guruhi - *Solanaceae* oilasining 14 turkumiga kiruvchi o'simliklarda aniqlangan tropan alkaloidlaridir. Ular shuningdek, *Convolvulaceae*, *Erytroxylaceae*, *Euphorbiaceae*, *Agaricaceae*, *Proteaceae* oilalariga kiruvchi ayrim tur o'simliklarda ham aniqlangan. Tropan alkaloidlari turli xil murakkablik darajasiga ega bo'lgan ko'p sonli asoslarni o'z ichiga oladi. Ularning strukturasi asosida nortropan (8-aza-(3,2,1) bisiklooktan)ning geterosiklik skeleti yotadi. Uning tarkibida esa piperidin va pirrolidinning kondensirlangan halqasi mavjud. Tropan alkaloidlarining asosiy vakillari aminospirtlarning murakkab efirlari hisoblanadi va ular ham alifatik, ham aromatik kislotalar sifatida eterifikatsiya qilinishi mumkin. Tropan alkaloidlari yaqqol namoyon bo'luvchi M-xolinolitik va miorelaksant xususiyatlarga ega. Ya'ni ular atropin va kuraresimon xususiyatlarni namoyon etadi [76].

To'rtinchi guruh vakillari – xinolizidin alkaloidlari –*Ammopiptantus*, *Goebelia*, *Sophora*, *Thermopsis* (*Fabaceae* oilasi) va *Leontice* (*Berberidaceae* oilasi) turkumiga kiruvchi o'simliklarda aniqlangan. Bu alkaloidlarning toksik dozasi nafas qisishiga olib keladi. Ular o'zining ganglobloklovchi ta'siri bilan

bachadon silliq muskulini stimullovchi(4) paxikarpinni eslatadi. Bundan tashqari matrin mahalliy anestetik ta'sirga, soforidin esa infiltratsion va o'tkazuvchan anestetik ta'sirga ega. Aniqlanishicha, Thermopsis alternifloraning yer usti qismi – sanoat miqyosida sitizin ishlab chiqarish uchun qimmatli manbaa hisoblanadi. Sitizin chiqindilaridan bachadon vositasi – paxikarpin olinadi [41].

Shuningdek, alkaloidlar orasida og'riq qoldiruvchi va narkotik vositalari (morfin, kodein); markaziy nerv sistemasining kuchli stimulyatorlari (stixnin, brutsin), midriatik (ya'ni ko'z qorachig'ini kengaytiruvchi) vositalar (atropin, giotsiamin) va miotik (ya'ni ko'z qorachig'ini toraytiruvchi) vositalar (fiziostigmin, pilokarpin) uchraydi. Ayrim alkaloidlar adrenergetik faollikka ega bo'lib, simpatik nerv sistemasini qo'zg'atadi, yurak faoliyatini tezlashtiradi va qon bosimini oshiradi (efedrin).

Shu bilan bir qatorda, ko'pgina alkaloidlar qon tomirlarni kengaytirish xossasiga ega. Bu jarayonda shuningdek hujayra ichi deposining kofein va noradrenalina ta'sirchan kalsiy ionlari ham ishtirok etadi. Alkaloidlarning vazorelaksant ta'siri retseptor yoki potensial boshqariluvchi  $Ca^{2+}$  kanallarining ingibirlanishi [66], shuningdek  $\alpha_1$  va  $\alpha_2$ -adrenoretseptorlar , 5-gidrotriptamin retseptorlar [83],  $\beta$ -adrenergik retseptorlar ishini tezlashtirish, proteinkinaza C ni va inozitoltrifosfat hosil bo'lishiga olib keluvchi fosfolipaza Cni ingibirlash bilan bog'liqdir [130]. Bundan tashqari, alkaloidlarning bu kabi ta'siri retikulum  $Ca^{2+}$ -ATFazasining ingibirlanishi bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin [53]. Shu bilan bir qatorda ayrim alkaloidlar NO sintaza faolligini o'zgartirish vositasida tomirlar endoteliyi ishini boshqaradi [18].

## I BOB BO'YICHA XULOSA

Yuqorida keltirilgan ma'lumotlar yana bir bor alkaloidlar turli xil farmokologik ta'sirga ega ekanligi haqida ma'lumot beradi. Biroq ularning biologik faolligi yetarlicha o'rganilmagan. Shu bilan bir qatorda, tekshirishlardan ma'lum bo'lishicha bu birikmalarning aksariyat qismi ion kanallari modifikatorlari bilan umumiy stukturaga ega.

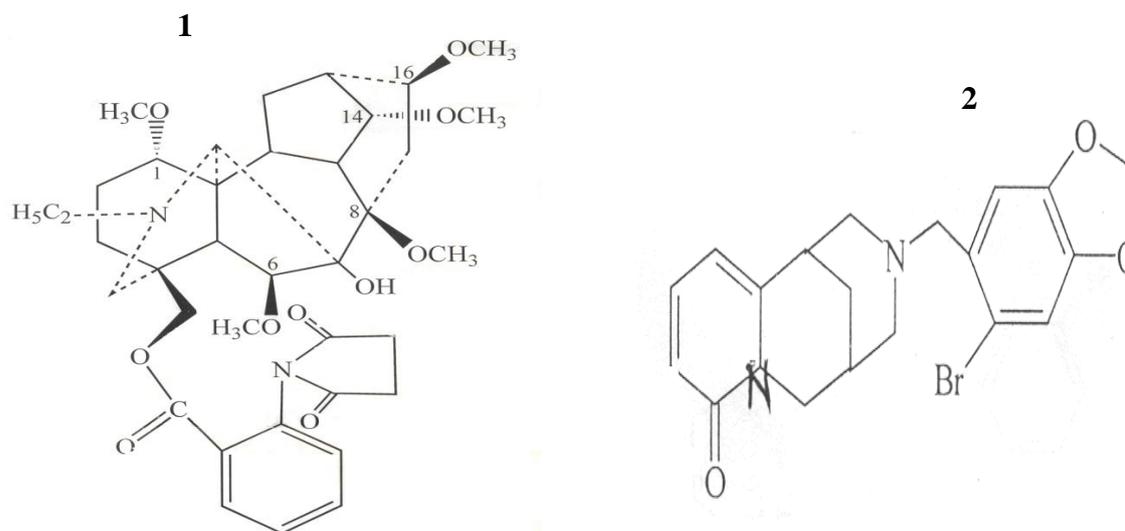
Demak, SM qisqarish mexanizmini oshkor etilishi SM qisqarishini tuzatish uchun yangicha ximioterapevtik yondashuvlarni ishlab chiqishning yangi bosqichini boshlab beradi. Tibbiyotda bu kabi dori vositalarini qo'llashdan asosiy maqsad qisqarishning tonik (spastik) komponenti ishini susaytirish va shu bilan bir vaqtda SM larning adaptiv reaksiyalarga bo'lgan layoqatini saqlab qolishdan iborat. Afsuski, zamonaviy dori vositalari biokimyoviy qismiga qaratilgan bo'lib, ular qisqaruvchanlik faoliyati bilan birga qisqarishning tonik fazasi, masalan  $Ca^{2+}$  metabolizmi uchun umumiy bo'lib qolmoqda. Tonus mexanizmining spetsifik regulyatorlarini tadqiq qilish anchayin selektiv vazoaktiv va antispastik vositalarini yaratish imkonini beradi.

## II BOB. MATERIAL VA METODLAR

### 2.1. Tadqiqot obyekti

Tadqiqot obyekti sifatida ikki alkaloid, *Aconitum orientale* Mill o'simligining yer usti qismidan ajratib olingan diterpenoid alkaloid – oreakonin perxlorat ( $1\alpha,6\beta,8\beta,14\alpha,16\beta$ -pentametaoksi- $7\beta$ -gidroksi- $4\beta$ -o-(suksinimido)benzoiloksimetilen-N-etilakonitan) va *Thermopsis dolichocarpa* o'simligidan ajratib olingan sitizin alkaloidining hosilasi bo'lgan xinolizidin alkaloidi II-2Br-IB tanlab olindi (2.1 rasm). Alkaloidlar k.f.n B.T.Salimova va Sh.Rahimov (O'zR FA o'simlik moddalari kimyosi instituti) tomonidan taqdim etildi.

Tadqiqotlarda quyidagi farmkologik preparatlar qo'llanildi: nifedipin, EGTA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ , glyukoza (Sigma, AQSH), noradrenalin bitartrat (SERVA, Germaniya. Qo'shimcha reaktivlar :  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  .



#### 2.1. Rasm. O'rganilgan alkaloidlarning kimyoviy strukturasi.

Oreakonin perxlorat (1) va II-2Br-IB (2).

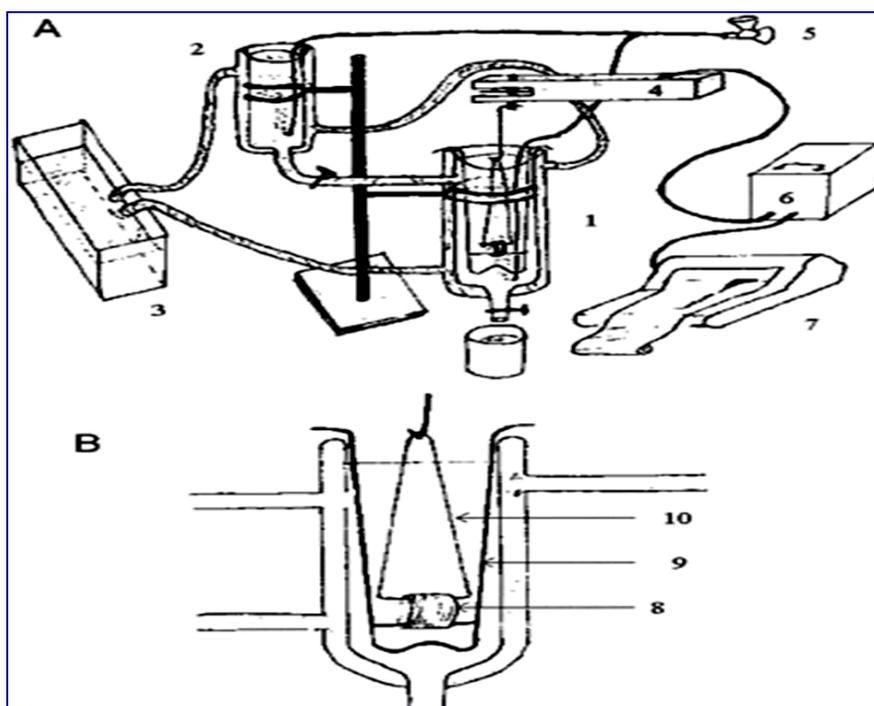
## **2.2. Kalamush aortasidan preparat tayyorlash va uning qisqarish faoliyatini qayd etish.**

Oq zotsiz kalamushlar (200-250gr) servikal dislokatsiya yordamida jonsizlantiriladi. So'ng ko'krak qafasi ochilib, tezlikda ko'krak aortasi ajratib olinadi va hajmi 5 ml bo'lgan, uzluksiz ravishda Krebs fiziologik eritmasi bilan perfuziyalanib turuvchi maxsus kameraga joylashtiriladi. Tadqiqot uchun tarkibi quyidagicha bo'lgan Krebs eritmasidan foydalaniladi (mM): NaCl-120,4; KCl-5; NaHCO<sub>3</sub>-15,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-1,2; MgCl<sub>2</sub>-1,2; CaCl<sub>2</sub>-2,5; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>-11,5, pH 7.4. Ayrim tajribalarda shuningdek kalsiysiz eritmalardan ham foydalanilgan. Buning uchun Krebs eritmasidan Ca<sup>2+</sup> ionlari ajratib olinadi va EGTA qo'shiladi (1 mM). Eritmalarni karbogen bilan oksigenirlanadi (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>), eritmaning harorati ultratermostat U-8 yordamida 37°C darajada doimiy saqlanadi.

Aorta uni o'rab turgan biriktiruvchi va yog' to'qimasidan xalos etilgandan so'ng aortani eni 3-4 mm bo'lgan halqalar shaklida kesib olinadi Aorta halqalari Grass FT.03 (Grass-Telefactor, CIIIA) taranglik datchigiga ulangan kumush ilmoqlarga osib qo'yiladi. Bu datchik yordamida izometrik kuchlanish o'lchanadi. Bu holatda aorta halqalari muvozanatga erishish uchun 50-60 daqiqa tutib turiladi. Har bir preperatga 1 gr ga to'g'ri keluvchi boshlang'ich kuchlanish beriladi.

Kalamush aortasi preparatining qisqaruvchanlik aktivligini qayd etish uchun eksperimental yacheyka va registratsiya blokidan iborat qurilmadan foydalaniladi ( 2.2 rasm). Eksperimental yacheyka shishadan tayyorlangan bo'lib, termostatlanuvchi eritma sirkulyatsiyasini amalga oshiruvchi qopchadan iborat. Ishchi kamera yacheykasida kalamush aortasidan tayyorlangan preparat bir tomondan harakatsiz kumush ilmoqqa mahkamlanadi, ikkinchi tomondan esa kuchlanish datchigiga ulanadi. Datchikdan olingan signal ko'rinishidagi

ma'lumotlar kuchaytirgich va so'ngra Endim 621.02 deb nomlanuvchi yozuv apparatida qayd etiladi.



**2.2.Rasm. Kalamush aortasi preparatining qisqaruvchanlik aktivligini qayd etuvchi qurilma blok – sxemasi .**

A. Eksperimental yacheyka, hajmi 5 ml (1), Krebs fiziologik eritmasi bilan to'ldirilgan (2); haroratni doimiy saqlash uchun termostat (3) va fiziologik eritmani oksigenirlash imkonini beruvchi sistema (95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>) (5). (4) –kuchlanish datchigi, (6) –kuchaytirgich, (7)- o'zi yozib boruvchi asbob.

B. Aorta preparati (8), harakatsiz kumush ilmoqqa mahkamlanadi (9), va kumush sim yordamida kuchlanish datchigiga ulanadi (10).

**2.2. Tajribalarning umumiy sxemasi. Giperkaliyli eritma indutsirlovchi qisqaruvchanlik reaksiyalari.**

Alkoloidlarning relaksant ta'siri asosida yotuvchi mexanizmlarni KCl-indutsirlangan kontraktura sharoitida o'rganish bo'yicha tadqiqotlar quyidagi sxema bo'yicha amalga oshirildi.

1. Dastlabki tadqiqotlarda kalamush aortasi preparatida KCl (20-140 mM) ning turli konsentratsiyalari indutsirlovchi qisqaruvchanlik o'rganilgan bo'lib, bunda fiziologik eritmaning izotonikligi NaCl konsentratsiyasini ekvimolyar kamaytirib borish orqali ta'minlab turiladi.

2. Alkoloidlarning turli xil konsentratsiyasini (1  $\mu\text{M}$  dan 100  $\mu\text{M}$  gacha) qo'shish orqali KCl indutsirlovchi qisqarishning barqaror pog'onasi (plato)ga erishgandan so'ng ulaning relaksant ta'siri o'rganiladi.

3. KCl-indutsirlangan kontraktura sharoitida alkoloidlarning relaksant ta'sirida  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarining rolini aniqlash uchun kalamush aortasi preparatini 20 daqiqa tarkibida 50 mM KCl va turli konsentratsiyada (1-100  $\mu\text{M}$ ) alkoloidlar bo'lgan, kalsiysiz Krebs eritmasiga inkubatsiya qilinadi va  $\text{CaCl}_2$  ni turli konsentratsiyada (0,5-2,5 mM) qo'shib borish orqali qisqaruvchanlik o'rganib boriladi.

4. Kalamush aortasi preparatida KCl-indutsirlovchi kontraktura sharoitida alkoloidlarning relaksant ta'sirida potensial boshqariluvchi  $\text{Ca}^{2+}$  kanallarining ishtirokini o'rganish uchun kalamush aortasi preparatini 20 daqiqa tarkibida nifedipin (0,01-0,1  $\mu\text{M}$ ) tutuvchi normal Krebs eritmasiga inkubatsiya qilinadi va 50mM KCl qo'shish orqali alkoloidlarning turli konsentratsiyasida (1  $\mu\text{M}$  dan 100  $\mu\text{M}$  gacha) qisqarish javobi tadqiq qilinadi.

### **2.3. Noradrenalin indutsirlovchi qisqarish harakatlari**

Alkoloidlarning relaksant ta'siri asosida yotuvchi mexanizmlarni noradrenalin-indutsirlangan kontraktura sharoitida o'rganish bo'yicha tadqiqotlar quyidagi sxema bo'yicha amalgam oshirildi.

1. Dastlabki tadqiqotlarda kalamush aortasi preparatida noradrenalinning turli konsentratsiyalari (0,1-10  $\mu\text{M}$ ) indutsirlovchi qisqaruvchanlik o'rganilgan.

2. Alkoloidlarning turli xil konsentratsiyasini (1  $\mu\text{M}$  dan 100  $\mu\text{M}$  gacha) qo'shish orqali noradrenalin indutsirlovchi qisqarishning barqaror pog'onasi (plato)ga erishgandan so'ng ulaning relaksant ta'siri o'rganiladi.

3. Noradrenalin-indutsirlangan kontraktura sharoitida alkoloidlarning relaksant ta'sirida  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarining rolini aniqlash uchun kalamush aortasi

preparatini 20 daqiqa tarkibida 50 mM KCl va turli konsentratsiyada (1-100 mkM) alkaloidlar bo'lgan, kalsiysiz Krebs eritmasiga inkubatsiya qilinadi va 1 mkM dan noradrenalin qo'shib borish orqali qisqaruvchanlik o'rganib boriladi.

4. Kalamush aortasi preparatida noradrenalin-indutsirlovchi kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirida potensial boshqariluvchi  $Ca^{2+}$  kanallarining ishtirokini o'rganish uchun kalamush aortasi preparatini 15 daqiqa nifedipin (1 mkM) bilan inkubatsiya qilinadi va noradrenalin qo'shish orqali ular indutsirlagan qisqarish javobi o'rganiladi.

5. Kalamush aortasi preparatidagi noradrenalin-indutsirlovchi kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirida retseptor boshqariluvchi  $Ca^{2+}$  kanallarining ishtirokini o'rganish uchun kalamush aortasi preparatini 20 daqiqa tarkibida nifedipin (1 mkM) tutuvchi normal Krebs eritmasiga inkubatsiya qilinadi va noradrenalin qo'shish orqali qisqarish indutsirlanadi. Alkaloidlarning turli xil konsentratsiyasini (1 mkM dan 100 mkM gacha) qo'shish orqali noradrenalin indutsirlovchi qisqarishning barqaror pog'onasi (plato)ga erishgandan so'ng ularning relaksant ta'siri o'rganiladi.

#### **2.4. Olingan natijalarni statistik tahlil qilish**

Olingan ma'lumotlarni qayta ishlash va ko'rgazmali vositalarga ishlov berish Origin 6.1 va Excel (Microsoft, AQSH) kompyuter dasturlari yordamida amalgam oshirildi. Bunda qisqarish javoblarining kattaligi noradrenalin (1mkM) yoki KCl (50mM) indutsirlagan maksimal javobdan % da ifoda etildi va 4-8 xil tadqiqotlar uchun o'rtacha kattalik sifatida qabul qilingan. Nazorat va tajriba natijalaridagi olingan farqlarning statistik ahamiyatini bir qator ma'lumotlar uchun nazorat va tajriba natijalari birgalikda olingan juft t-test va alohida olingan toq t-test yordamida aniqlangan.  $P < 0.05$  va  $P < 0,01$  ko'rsatkichlari statistik ahamiyatga ega farqlardan dalolat beradi.

## II BOB BO'YICHA XULOSA

Kalamush aortasi preparatida KCl-indutsirlovchi kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirida potensial boshqariluvchi Ca<sup>2+</sup> kanallarining ishtirok etadi va 50mM KCl qo'shish orqali alkaloidlarning turli konsentratsiyasida (1  $\mu$ M dan 100  $\mu$ M gacha) qisqarish javobini keltirib chiqaradi.

Kalamush aortasi preparatidagi noradrenalin-indutsirlovchi kontraktura sharoitida alkaloidlarning relaksant ta'sirida retseptor boshqariluvchi Ca<sup>2+</sup> kanallarining ishtirok etib, turli xil konsentratsiyasida (1  $\mu$ M dan 100  $\mu$ M gacha) uning relaksant ta'siri o'rganiladi.

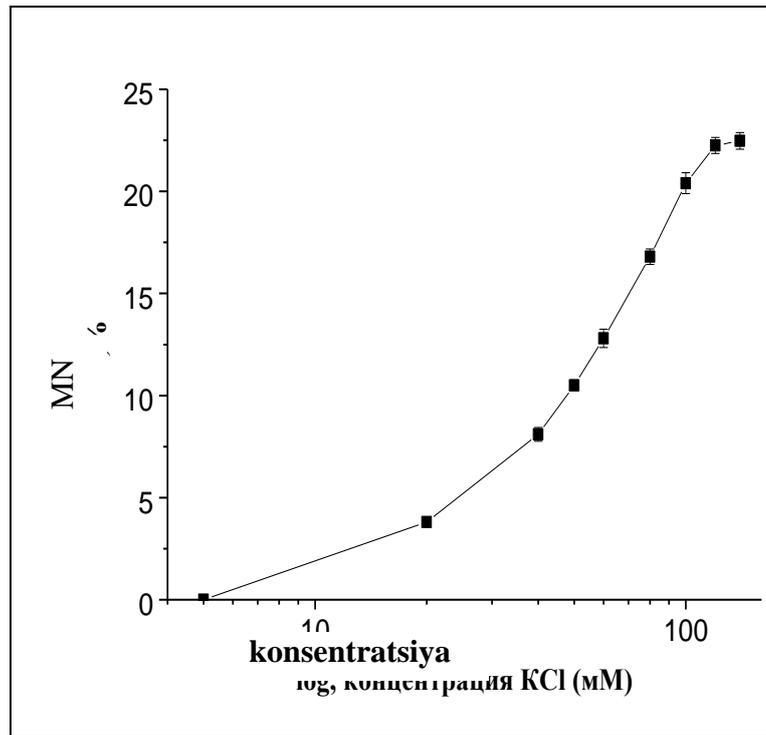
### III BOB. NATIJALAR VA TAHLILLAR

#### 3.1. Kalamush aortasi preparatida giperkaliyli eritmalar indutsirlovchi qisqarish reaksiyalari

SMH ning qisqaruvchanlik va funksional faoliyatini boshqarilishida ishtirok etuvchi eng muhim omillardan biri bo'lib SMH membrana potentsiali hisoblanadi.

Ushbu mexanizm asosida SMH plazmatik membranasining depolyarizatsiyasi yotadi. Depolyarizatsiya potentsial boshqariluvchi  $Ca^{2+}$  kanallarining ochilishi va shu orqali SMH sitoplazmasiga  $Ca^{2+}$  ionlarining kirib kelishi va sitozolda erkin  $Ca^{2+}$  konsentratsiyasining oshishiga olib keladi. Sitozolda erkin  $Ca^{2+}$  konsentratsiyasining oshishi esa o'z navbatida miozin yengil zanjirining (MYZ)  $Ca^{2+}$  -kalmodulin bog'liq kinazasini faollashtiradi. Kinaza miozinning yengil zanjirini fosfolirlab, qisqarish jarayonini yuzaga keltiradi. Shuning uchun qo'zg'atuvchi/javob bog'liqligining KCl-indutsirlovchi mexanizmi standart metod hisoblanadi va birmuncha murakkab mexanizmlarni o'rganishda qo'llaniladi. Bunday murakkab jarayonlarga turli xil agonistlar, mediator va gormonlar indutsirlovchi qisqarish jarayonlari yotadi.

Dastlabki tadqiqot natijalariga ko'ra, Krebs eritmasida  $K^+$  ionlari konsentratsiyasining 20mM gacha orttirilishi kalamush aortasi preparatida yuqori latent davriga ega bo'lgan qisqarishga sabab bo'ladi [1] (3.1 rasm).



**3.1. Rasm. Kalamush aortasi SMH qisqarish darajasining inkubatsiya qilingan muhitdagi KCl konsentratsiyasiga bog'liqligi.**

Ordinata o'qi – qisqarish javobining millinyutonlardagi qiymati (mN) (o'ngda) va membrana potensialining o'zgarishi millivoltlarda (mV) (chapda); n=8; P≤0,01

$K^+$  ionlari konsentratsiyasining 40 mM gacha oshirilishi qisqarish amplitudasini, kinetikasi va shaklini sezilarli darajada orttiradi. Bunda qayd etilayotgan qisqarishlar xarakteriga ko'ra ikki komponentga ajratiladi: boshlang'ich tez o'sib boruvchi component va keying sekin o'sib boruvchi fazaviy component [1]. Bir qator mualliflar qayd etganidek, KCl-indutsirlovchi javobning har ikkala komponenti faqatgina olazmatik membrananing depolyarizatsiyasi vaqtida faollanuvchi potensial bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari orqali hujayra ichiga  $Ca^{+2}$  ionlarining kirib kelishiga bog'liqdir [76].

Shu tarzda, olingan ma'lumotlardan ma'lum bo'lishicha, inkubatsiya muhitida  $K^+$  ionlari konsentratsiyasining oshirilishi natijasida qisqarishning kuchayishi asosan, boshlang'ich fazaviy component hisobiga amalga oshadi. Yuqorida qayd etilganidek, giperkaliyli sharoitda qisqarish javobining

boshlang'ich fazaviy komponenti asosan, potensial bog'liq, tez inaktivatsiyalanuvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari orqali SMH ga  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarining kirishiga bog'liqdir.

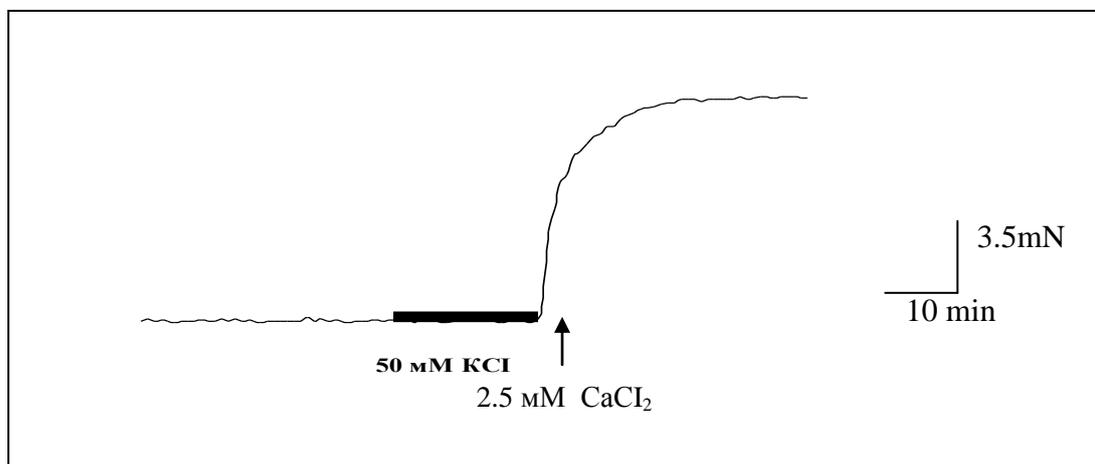
Shu sababli giperkaliyli eritmalar indutsirlovchi kalamush aortasi preparatining qisqarish javobiga hujayra tashqarisidagi  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarining ta'sirini o'rganish qiziqarli hisoblanadi. Bu tajribalarda tarkibida 1mM EGTA saqllovchi va  $\text{Ca}^{+2}$  ioni izlarini bog'lovchi kalsiysiz Krebs eritmalaridan foydalanildi. Tajriba natijalaridan ma'lum bo'ldiki, inkubatsiya muhitida  $\text{Ca}^{+2}$  ionlari bo'lmagan sharoitda KCl konsentratsiyasini 60mM gacha oshirilishi kalamush aortasi preparatida hech qanday qisqarishni keltirib chiqarmagan. Faqatgina KCl konsentratsiyasini 80-100 mM gacha ko'paytirilgandagina sekin rivojlanuvchi kinetikali va jadal fazaviy komponenti bo'lmagan uncha katta bo'lmagan qisqarishlar kuzatilgan (3.2 rasm).



**3.2 Rasm.  $\text{Ca}^{+2}$  ionlaridan holi bo'lgan Krebs eritmasida kalamush aortasi preparatining qisqaruvchanlik faoliyatiga KCl ta'siri.**

Preparat unga KCl qo'shilguniga qadar 10 daqiqa davomida kalsiysiz Krebs eritmasida inkubatsiya qilingan. Strelka KCl qo'shilgan vaqtni ko'rsatadi. Mexanik kuchlanish millinyutonlarda (mN) ifodalangan.

O'tkazilga tajribalar shuni ko'rsatdiki, inkubatsiya muhitiga  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarning qo'shilishi aorta SMH ning giperkaliyli ta'sirlarga bo'lgan sezuvchanligining juda tez qayta tiklanishiga sabab bo'lgan. Xususan, 3.3 rasmda ko'rsatilganidek inkubatsiya muhitiga 50 mM  $\text{Ca}^{+2}$ siz KCl eritmasi qo'shilganda kalamush aortasi preparatida hech qanday sezilarli qisqarushni keltirib chiqarmaydi. Shu bilan bir qatorda, shu muhitga 2,5mM CaCl eritmasidan qo'shilsa qisqarish amplitudasi normal Krebs eritmasida 50mM KCl indutsirlovchi qisqarish amplitudasiga teng bo'lgan ko'rsatkichga ega bo'ladi. Tajriba natijalari KCl indutsirlovchi qisqarish hosil bo'lishi uchun muhitda  $\text{Ca}^{+2}$  ionlari bo'lishi zarurligini ko'rsatdi.

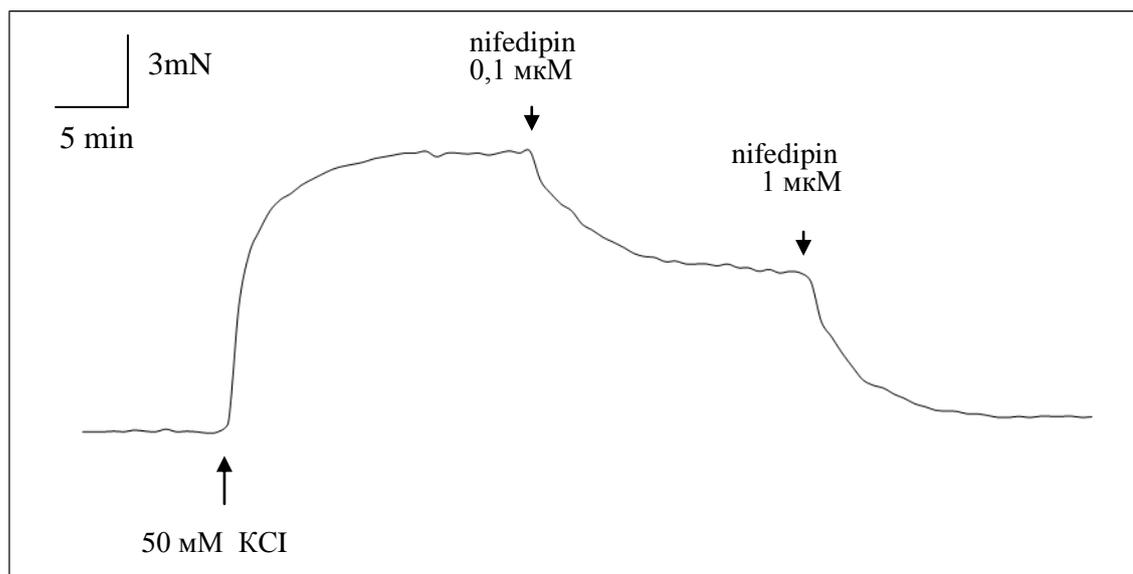


### 3.3.Rasm Kalamush aortasi preparatida KCl-indutsirlovchi qisqarishda $\text{Ca}^{+2}$ ionlarining roli.

Preparat 50mM KCl bilan birga 20 daqiqa davomida kalsiysiz Krebs eritmasida inkubatsiya qilingan. Strelka  $\text{CaCl}_2$  (2,5 mM) qo'shilgan vaqtni ko'rsatadi. Mexanik kuchlanish millinyutonlarda (mN) ifodalangan.

KCl indutsirlovchi qisqarishda  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarining ishtirokini tasdiqlovchi qo'shimcha ma'lumotlar L-tipdagi potensial-bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarining spetsifik blokatori hisoblangan nifedipin bilan olib borilgan tajribalarda olindi. Dastlabki tajribalarda ta'kidlanganidek, tinchlik holatida nifedipin kalamush aortasi preparatining qisqaruvchanlik faolligiga hech qanday ta'sir o'tkazmaydi. Biroq

kalamush aortasi preparatini nifedipindagi (2mkM) preinkubatsiyasi butunlay KCl indutsirlovchi qisqarish javoblarini to'xtatganligi kuzatildi. Bundan tashqari, aorta preparatining giperkaliyli eritma keltirib chiqargan turg'un kontrakturasi sharoitida inkubatsiya muhitiga nifedipin kiritilishi ularning dozaga bog'liq bo'lgan bo'shish, ya'ni relaksatsiyasini keltirib chiqaradi (3.4 rasm).

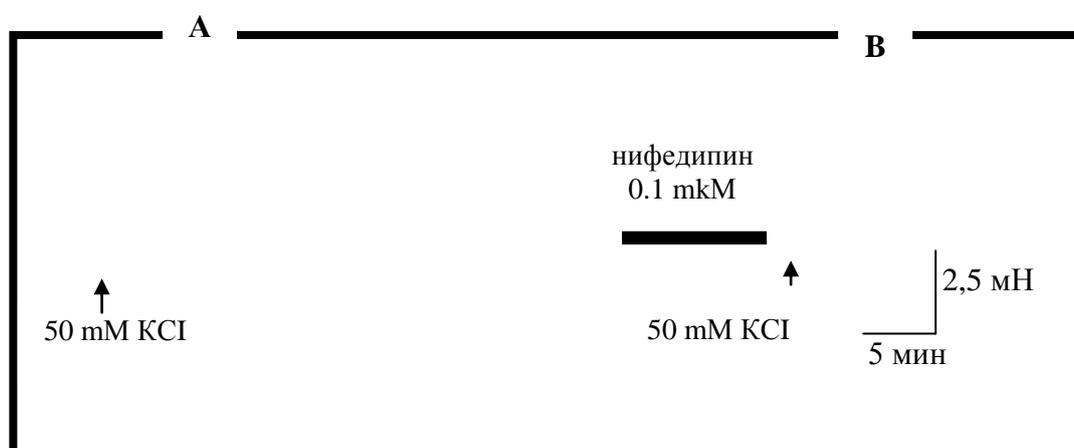


**3.4. Rasm. Aorta preparatida KCl indutsirlovchi qisqarish jarayoniga nifedipin ta'siri.**

50 mM KCl qo'shish orqali indutsirlangan qo'zg'alish o'z platosiga yetgandan so'ng har xil konsentratsiyadagi (0,1-1 mkM) nifedipin qo'shiladi. Strelka KCl va nifedipin qo'shilgan vaqtni ko'rsatadi. Mexanik kuchlanish millinyutonlarda (mN) ifodalangan.

Tajriba natijalari kalamush aortasi preparatida KCl indutsirlovchi qisqarish asosan membrana depolyarizatsiyasi vaqtida aktivlashuvchi potensial-bog'liq  $Ca^{2+}$ -kanallari orqali SMHga  $Ca^{2+}$  ionlarining kirishiga bog'liq ekanligining guvohi bo'lamiz. Shu bilan birga, tajriba davomida kaliyli kontrakturaning fazaviy va tonik komponentalarining nifedipinga bo'lgan sezuvchanligi turlicha ekanligi aniqlandi. Ya'ni bunda qisqarish javobining

tonik komponenti fazaviy komponentga nisbatan nifedipinning nisbatan past konsentratsiyasida tormozlanadi (3.5 Rasm).



**3.5.Rasm. Kalamush aortasi preparatida giperkaliyli eritma keltirib chiqaruvchi qisqarishning fazaviy va tonik komponentasiga nifedipin ta'siri.**

A – Normal Krebs eritmasida KCl (50 mM) qo'zg'atuvchi fazaviy – tonik qisqarish (Nazorat). B-Preparatlar 10 daqiqa davomida nifedipin (0,1 mkM) bilan inkubatsiyalanadi va KCl qo'shib boriladi. Strelka – KCl qo'shilgan vaqtni ko'rsatadi. Mexanik kuchlanish millinyutonlarda (mN) ifodalangan.

Ushbu olingan natijalar KCl indutsirlovchi qisqarishning fazaviy va tonik qisqarishlariga nifedipinning ta'siri turli xil ekanligini ko'rsatadi. KCl indutsirlovchi qisqarishning fazaviy va tonik komponentiga nifedipinning har xil ta'siri ularning rivojlanishida ikki xildagi  $Ca^{+2}$  kanallarining ishtirok etishi bilan bog'liqdir. Xususan, SMH qisqarishining fazaviy komponentining rivojlanishida potensialga bog'liq tez inaktivatsiyalanuvchi  $Ca^{+2}$  kanallari, tonik komponentning rivojlanishida esa nafaqat potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari, balki sekin inaktivatsiyalanuvchi  $Ca^{+2}$  kanallari ham ishtirok etadi [53].

Shu tarzda, kalamush aortasi preparatida giperkaliyli eritmalar indutsirlovchi qisqaruvchanlikni o'rganish ustida olib borilgan dastlabki tadqiqot natijalari qisqarish yuzaga kelishi asosida SMH plazmatik membranasini

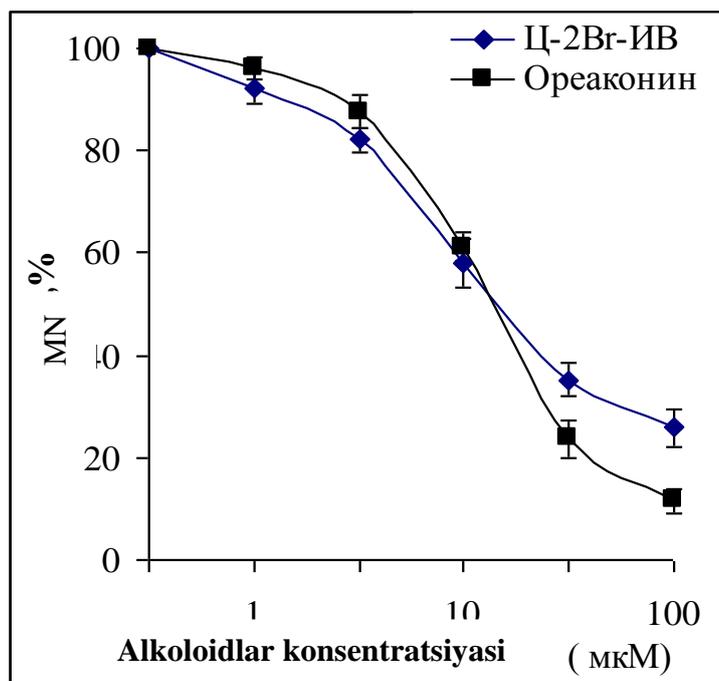
va qisqaruvchi apparat bilan elektromexanik birikishi yotishini yana bir bor tasdiqladi. Chunonchi, qo'zg'alish bilan qisqarishning o'zaro birikishida asosiy rolni potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallarining funksional holatini belgilab beruvchi SMHning membrana potentsiali o'ynaydi. Bu kanallar KCl ta'sirida SMH depolyarizatsiyasi vaqtida aktivlashadi va  $Ca^{+2}$  ionlarining SMH sarkoplazmasiga kirishi,  $Ca^{+2}$  konsentratsiyasining ortishi natijasida hujayra ichi qisqaruv apparatini ishga tushiradi.

### **3.2. $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B va Oreakonin perxlorat alkaloidlarining kalamush aortasi preparatida KCl indutsirlovchi qisqaruvchanlikka ta'siri.**

Normal sharoitda  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B va Oreakonin perxlorat alkaloidlari hatto yuqori konsentratsiyada (100 mkM) ham kalamush aortasining tonusiga ta'sir qilmaydi. Bundan kelib chiqadiki bu alkaloidlar tinchlik holatida hech qanday ta'sir qilmaydi.

Tajriba natijalari ushbu alkaloidlar SMHning funksional muhim strukturasi ta'sir etmaydi va ularning qisqaruv apparatiga ta'sir qilmaydi. Biroq keyingi olib borilgan tajribalarda o'rganilayotgan alkaloidlar kalamush aortasi preparatiga samarali ta'sir qilib, giperkaliyli eritma ta'siridan qisqargan aortani bo'shashtirish xususiyatiga ega ekanligi ma'lum bo'ldi.

**Oreakonin perxlorat va  $\Pi$ -2Br- $\Pi$ B** alkaloidlarining ta'siri o'rganilganda ular 1 mkM konsentratsiyada giperkaliyli eritma kalamush aortasi preparatida indutsirlovchi qisqarishdan so'ng ularni bo'shashtirishi ma'lum bo'ldi. Inkubatsiya muhitida ushbu alkaloidlar konsentratsiyasini oshirib borish natijasida ularning relaksant ta'siri ham kuchayib borishini kuzatish mumkin. Ya'ni ularning relaksant ta'siri konsentratsiyaga uzviy bog'liqligini kuzatish mumkin. (3.6. rasm).



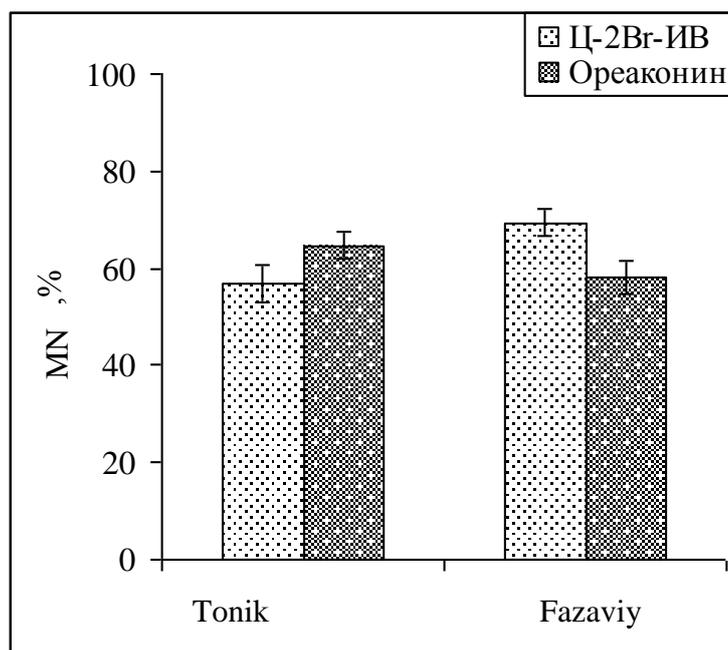
**3.6.rasm O'rganilayotgan alkaloidlar relaksant ta'sirining konsentratsiyaga bog'liqligi.** 50 mM KCl indutsirlovchi Muskel kuchlanishi (MN), 100% uchun qabul qilingan. ( $P < 0,01$ ;  $n = 10$ )

Demak, 1  $\mu\text{M}$  konsentratsiyada ushbu alkaloidlar kalamush aortasi preparatini  $4,6 \pm 2,2\%$  va  $7,6 \pm 3,1\%$  da boshashtirgan bo'lsa, 10  $\mu\text{M}$  konsentratsiyada esa bu ko'rsatkich  $39,4 \pm 3,1\%$  va  $42,9 \pm 3,6\%$  ga yetganligini ko'rish mumkin. Oreakonin va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari konsentratsiyasini 100  $\mu\text{M}$ gacha oshirishda davom etilsa ularning bo'shashtiruvchi ta'siri  $88,5 \pm 3,4\%$  va  $74,6 \pm 3,8\%$  gacha yetadi. Kalamush aortasi preparatini oldindan oreakonin va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari bilan inkubatsiya qilib qo'yilsa, preparatning giperkaliyli eritmaga qisqarish javobi sezilarli darajada pasaygan.

Shuni alohida qayd etish lozimki, oreakonin va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari bir vaqtning o'zida qisqarishning ham fazaviy, ham tonik komponentalarini sondiradi.

Shu tarzda, o'tkazilgan tadqiqot natijalari shuni ko'rsatmoqdaki oreakonin va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari kalamush aortasi preparatini giperkaliyli eritma qo'zg'atuvchi qisqarishdan so'ng sezilarli darajada bo'shashtiradi. Shu bilan birga, inkubatsiya muhitida oreakonin va Ц-2Br-ИБ alkaloidlarining

mavjudligi shuningdek KCl indutsirlovchi qisqarish javobining ham fazaviy ham tonik komponentlarining rivojlanishiga to'sqinlik qilgan ( 3.7 rasm).



**3.7.rasm. Kalamush aortasi preparatida giperkaliyli eritmalar indutsirlovchi qisqaruvchanlikning fazaviy va tonik komponentlariga oreakonin va Ц-2Br-IB alkaloidlarining ta'siri.**

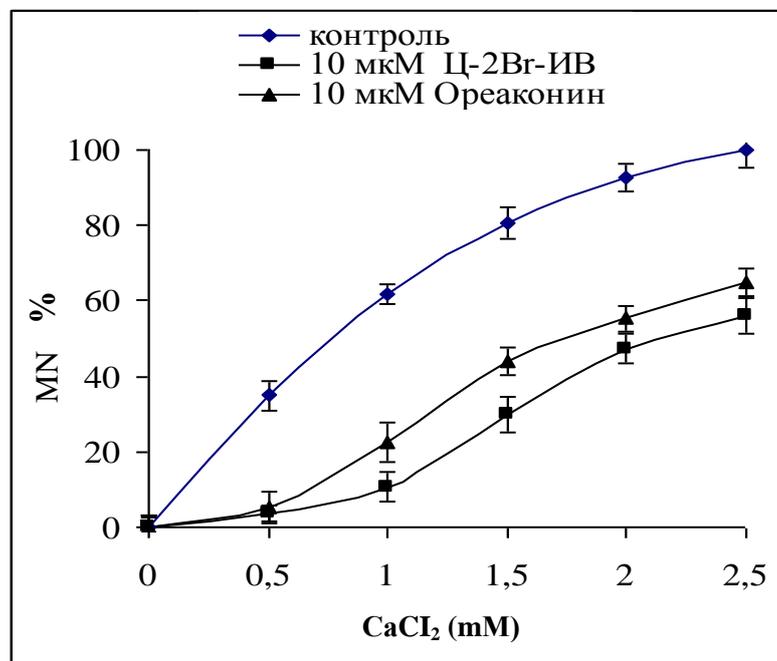
Preparatlar 20 daqiqa davomida tarkibida 10 mkM oreakonin perxlorat bo'lgan normal Krebs eritmasida inkubatsiya qilingan va 50 mM KCl qo'shish orqali qisqarish indutsirlangan. Muskul kuchlanishi 100 % deb hisoblangan (MN), kuzatilayotgan na'munada 50 mM KCl indutsirleydi. ( $P < 0,05$ ;  $n=5$ ).

KCl indutsirlovchi qisqarish javobining fazaviy va tonik komponentlarining rivojlanishi SMHdagi potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari orqali  $Ca^{+2}$  ionlarining hujayra ichiga kirishi bilan bog'liq bo'lganligi sababli, biz o'rganayotgan alkaloidlar xususan, oreakonin perxlorat va Ц-2Br-IB alkaloidlarining ta'siri ham shu kanallar bilan bog'liq deb taxmin qilish mumkin.

Ushbu taxmini tekshirish maqsadida biz kalsiysiz Krebs eritmalaridan foydalangan holda bir qancha tadqiqotlar o'tkazildi.

Yuqorida qayd etilganidek, kalsiysiz muhitda KCl (50mM) qo'shilishi kalamush aortasi preparatida hech qanday qisqarish vujudga keltirmagan bo'lsa, muhitga  $Ca^{+2}$  ionlarining qo'shilishi qisqaruv javobining qayta tiklanishiga olib

kelgan. Haqiqatdan ham, 3.8 rasmda tasvirlanganidek tarkibida KCl (50 mM) bo'lgan kalsiysiz muhitga  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarining qo'shilishi natijasida xuddi normal Krebs eritmasida KCl indutsirlovchi qisqarish kabi qo'zg'aluvchanlik kuzatiladi.



### 3.8.rasm Oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari relaksant ta'sirining $\text{Ca}^{+2}$ ionlari konsentratsiyasiga bog'liqligi

Kalamush aortasi preparatini kalsiysiz, tarkibida oreakonin perxlorat, Ц-2Br-ИБ (10 мкМ) va 50 mM KCl bo'lgan Krebs eritmasida inkubatsiya qilinadi. 20 daqiqadan so'ng  $\text{CaCl}_2$  turli xil konsentratsiyada qo'shib boriladi. Muhitga tarkibida oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ tutmagan  $\text{CaCl}_2$  eritmasidan 2,5 mM qo'shish orqali indutsirlangan muskul kuchlanishi (MN) 100 % ga qabul qilingan. ( $P < 0,01$ ;  $n=6$ )

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, kalamush aortasi preparatini oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari bilan birga kalsiysiz Krebs eritmasida inkubatsiya qilinganda  $\text{Ca}^{2+}$  ionlarining qo'shilishi qisqaruvchanlikni keltirib chiqargan, biroq kattaligi jihatdan ushbu ko'rsatkich nazorat uchun olingan eritma ko'rsatkichidan sezilarli miqdorda past bo'lgan. Ya'ni, tarkibida 10 мкМ oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ alkaloidlari bo'lgan inkubatsiya muhitiga 2,5 mM  $\text{CaCl}_2$  qo'shilishi kalamush aortasi preparatida keltirib chiqargan qisqaruvchanlik nazorat eritmadagiga nisbatan  $44,4 \pm 2,1\%$  va  $88,7 \pm 3,6\%$  ga teng miqdorda kamroq ko'rsatkichga ega (3.8 rasm).

Ushbu olingan natijalar oreakonin perxlorat va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri amalga oshishida hujayra tashqarisi  $\text{Ca}^{+2}$  ionlari muhim ahamiyatga ega degan xulosaga kelish imkonini beradi. Bu esa o'z navbatida oreakonin perxlorat va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlari faoliyatining SMHsi plazmatik membranasidagi potensialga bog'liq bo'lgan  $\text{Ca}^{+2}$ -kanallari bilan uzviy bog'liqligidan dalolat beradi.

Shuningdek, oreakonin perxlorat va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlari potensialga bog'liq bo'lgan  $\text{Ca}^{+2}$ -kanallari bilan spetsifik bog'lanadi va SMH sitoplazmasiga  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarining kirishini ingibirlaydi. Natijada, SMH sitoplazmasi tarkibida  $\text{Ca}^{+2}$  ionlarining konsentratsiyasi kamayib ketadi. Bu esa qisqaruv apparatining ingibirlanishi va oxir oqibat bo'shashishga olib keladi.

Demak, oreakonin perxlorat va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlari kalamush aortasi preparatida dastlab giperkaliyli eritmalar sabab bo'lgan qisqarishni dozaga bog'liq ravishda bo'shashtiradi. Olingan natijalar tahliliga ko'ra, oreakonin perxlorat va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri asosida SMH plazmatik membranasidagi potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan tas'irlashib, hujayra sitoplazmasiga ularning kirishini to'xtatish xususiyati yotadi.

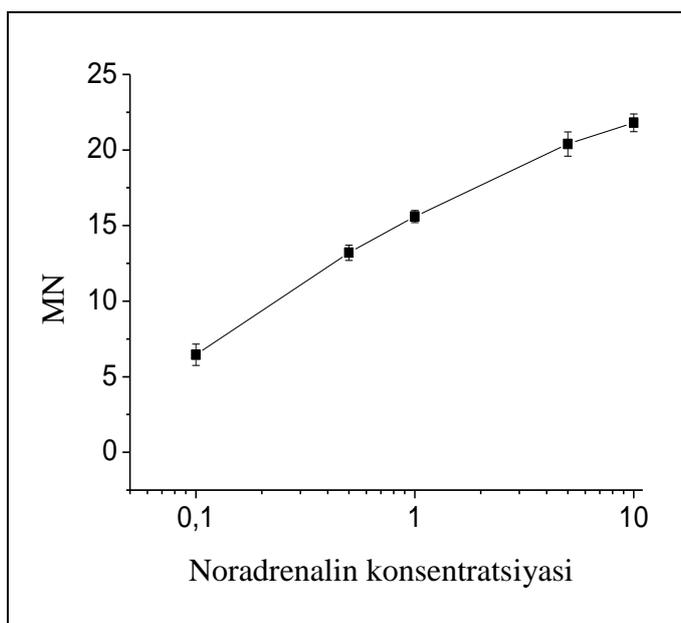
### **3.3. Kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlik**

Oreakonin perxlorat va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'sirini yanada batafsil bayon qilish maqsadida kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikka ularning ta'siri o'rganildi.

Noradrenalin SMHda keng tarqalgan va ularning qisqaruvchanlik faoliyatini boshqarishda muhim hisoblangan  $\alpha_1$ -adrenergik retseptorlarining agonisti hisoblanadi .

Normal sharoitda noradrenalin odatda SMHning qisqarishiga sabab bo'ladi. Ushbu qisqarish amplituda va kinetikasi bilan giperkaliyli eritmalar

indutsirlovchi qisqarish amplitudasi va kinetikasidan keskin farq qiladi ( 3.9 rasm).



**3.9.Rasm. Kalamush aortasi preparati qisqarish javobining inkubatsiya muhitidagi noradrenalin (NA) konsentratsiyasiga bog'liqligi**

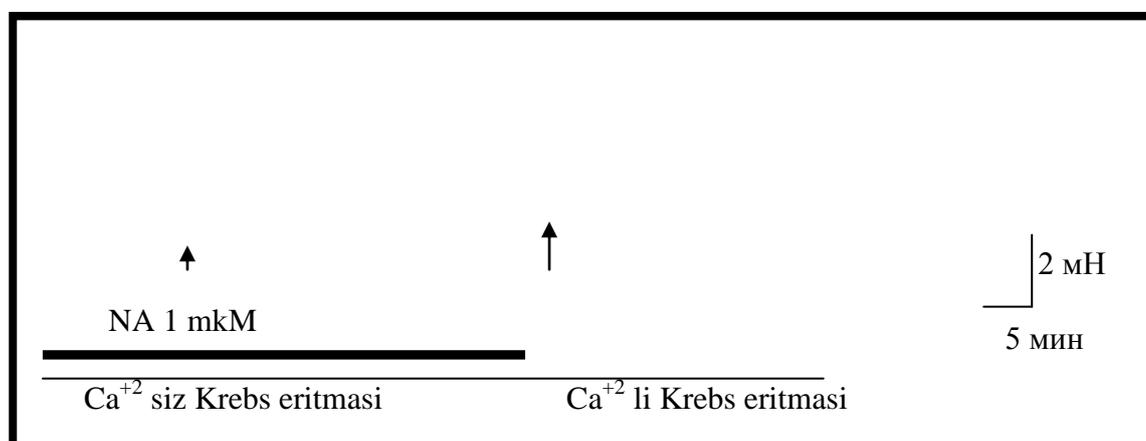
Ordinata o'qi bo'ylab – millinyutonlarda (MH) ifodalangan qisqarish ko'rsatkichi ( $P < 0,05$ ;  $n=8$ ).

Bunda noradrenalin ta'siridagi qisqarish yuqori amplitudaga va bifazaviy xarakterga ega. Ya'ni uning rivojlanish kinetikasida tez va sekin komponentalar farq qiladi. Biroq bu komponentlarning rivojlanish kinetikasi KCl indutsirlovchi qisqarish javobining fazaviy va tonik komponentlari rivojlanishi kinetikasidan farq qiladi. Buning sababi noradrenalin indutsirlovchi qisqarishning generatsiyasida ishtirok etuvchi  $Ca^{+2}$  ionlari konsentratsiyasining ortishida nafaqat hujayra tashqarisidan potensialga bog'liq va retseptor – boshqariluvchi  $Ca^{2+}$ - kanallari orqali kirib keluvchi, balki SR dan ajraladigan  $Ca^{+2}$  miqdoriga ham bog'liqdir [61].

Xususan, qisqaruvchanlikning noradrenalin indutsirlovchi tez fazaviy komponentining rivojlanishi asosan SRdan ajralib chiqadigan  $Ca^{2+}$  ionlari evaziga amalga oshadi [6]. Sekin kechuvchi tonik fazaning rivojlanishida esa SMHga asosan retseptor – boshqariluvchi va kam miqdorda potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari orqali kiruvchi  $Ca^{2+}$  ionlari ishtirok etadi [55]. Bu xususida

o'tkazgan tajribalarimizning natijalari guvohlik beradi. Ya'ni unda giperkaliyli eritmalar va noradrenalin birgalikda qo'llanilganda qo'shimcha depolyarizatsiya va muskul kuchlanishining o'sishiga sabab bo'ladi garchi bunda potensialga bog'liq  $Ca^{2+}$ -kanallari ishtirok etmasada [104].

Quyida o'tkazilgan bir qator tajriba natijalari noradrenalin indutsirlovchi qisqarish javoblarining rivojlanishida ishtirok etuvchi turli xil  $Ca^{+2}$  manbalari haqida ma'lumot beradi. Chunonchi, inkubatsiya muhitidan  $Ca^{+2}$  ionlari chiqarib tashlanganda adrenalin, giperkaliyli eritmalardan farqli ravishda tez kechuvchi qisqaruvchanlik javobini indutsirlaydi. Bundan kelib chiqadigan xulosa shuki, noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikni birinchi o'rinda SR dan ajraluvchi  $Ca^{+2}$  ionlari ta'minlaydi. Shu bilan birga, shunday muhitda preparatlar  $Ca^{+2}$  saqlovchi normal Krebs eritmasi bilan yuvilganda ularda qayta qisqarish kuzatilgan. Bu jarayonda endi zahira boshqariluvchi, retseptor boshqariluvchi va oz miqdorda potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari orqali hujayra tashqi muhitidan kirib keluvchi  $Ca^{+2}$  ionlari ishtirok etadi [90] (3.10 rasm).

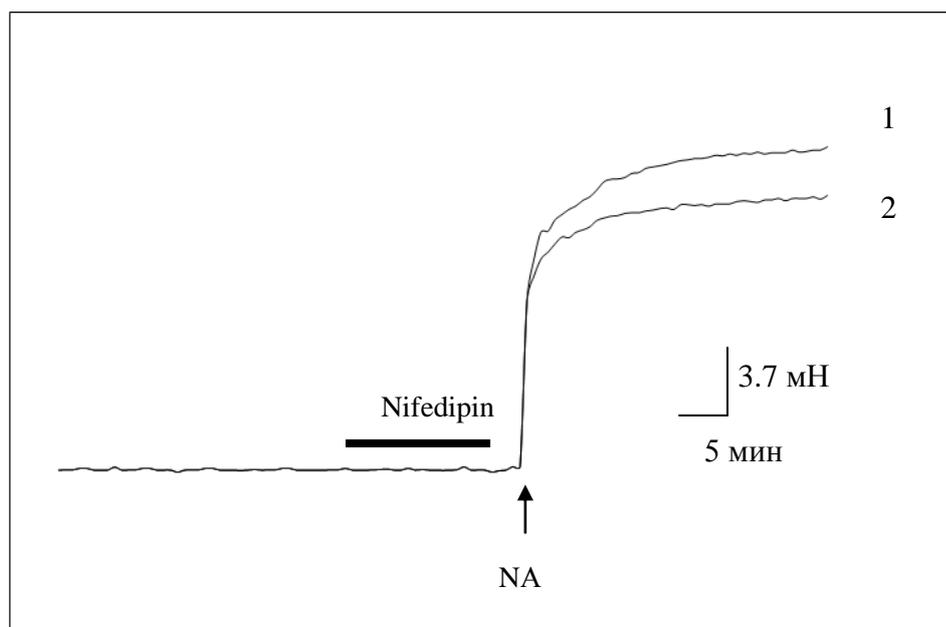


**3.10.rasm Kalsiysiz Krebs eritmalarida noradrenalin indutsirlovchi kalamush aortasi preparatining qisqaruv javobi.**

Preparatlar dastlab 10 daqiqa davomida kalsiysiz Krebs eritmasida inkubatsiya qilinadi. So'ngra unga 1 mkM noradrenalin qo'shiladi. Mexanik kuchlanish millinyutonlarda ifodalangan.

Qisqarish javobining noradrenalin indutsirlovchi fazaviy komponentining rivojlanishida faqatgina SRdan ajraluvchi  $Ca^{+2}$  ionlari ishtirok

etishini tasdiqlovchi yana bir dalili sifatida nifedipin bilan o'tkazilgan tajriba natijalarini keltirish mumkin. 3.11 rasmda keltirilgan ma'lumotlarga ko'ra, inkubatsiya muhitida nifedipin bo'lganda noradrenalin avvalgidek faqatgina pastroq amplitudali qisqarishni keltirib chiqaradi. Shuningdek nifedipin mavjud muhitda asosan qisqaruvchanlikning tonik komponentasi tormozlanishini alohida qayd etish lozim.



**3.11.rasm Kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqaruv javobiga nifedipin ta'siri.**

1 – Normal Krebs eritmasida noradrenalin (1 mkM) indutsirlovchi qisqaruv javobi (nazorat) 2- 15 daqiqa nifedipin (100 mkM) bilan preinkubatsiya qilingan preparatda noradrenalin – indutsirlovchi qisqarish javobi.

Shunday qilib, yuqoridagi o'tkazilgan tajriba natijalari yana bir bor kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqarish javobi, ayniqsa uning boshlang'ich fazasi, asosan SR dan ajralib chiquvchi  $Ca^{+2}$  ionlari hisobiga amalga oshishini tasdiqlaydi. Bunda noradrenalinning  $\alpha_1$ -adrenoretseptorlar bilan bog'lanishi reaksiyalar zanjirini ishga tushiradi. Natijada, fosfolipaza C aktivlashadi. U esa fosfotidilinozitol – 4,5 difosfatni parchalab,  $IP_3$  va DAG hosil qiladi [126].  $IP_3$  va DAG, o'z navbatida, SR dagi  $Ca^{+2}$  kanallari yoki PKC ni faollashtirish orqali SMH sitoplazmasida  $Ca^{+2}$  konsentratsiyasining orttirish orqali qisqarish apparatini faollashtiradi.

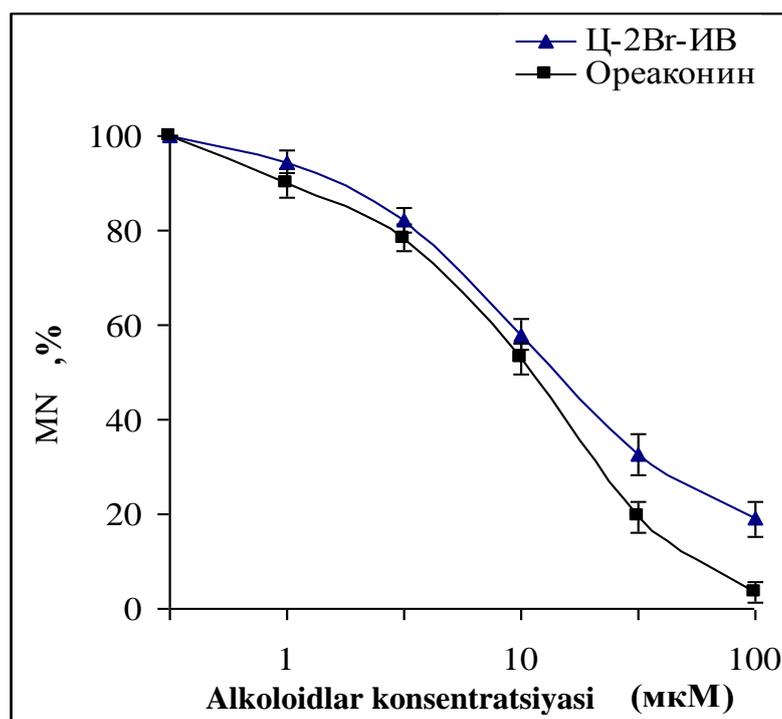
Noradrenalin indutsirlovchi turg'un (tonik) kuchlanish asosan SMH plazmatik membranasida joylashgan retseptor boshqariluvchi va kam miqdorda potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari tomonidan tutib turiladi [29] Haqiqatdan ham, 3.11 rasmdan ko'rinib turibdiki nifedipin asosan noradrenalin indutsirlagan qisqarishning tonik komponentini susaytiradi. Bundan tashqari preparatning kalsiysiz Krebs eritmasida noradrenalin ta'siridagi fazaviy qisqarishidan keyingi tonik kuchlanishi o'z bazal pog'onasiga yetmaydi, aksincha o'sib boradi. Noradrenalin ta'sirida tonik kuchlanishning o'sib borishining asosiy sababi diatsilglitserol tomonidan PKC ning faollanishi hisoblanadi. U esa o'z navbatida SMH qisqaruvchi oqsillarining  $Ca^{2+}$  ga bo'lgan sezuvchanligini oshiradi [6].

#### **3.4. Kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikka oreakonin perxlorat va $\Pi$ -2Br-IB alkaloidlarining ta'siri.**

Yuqorida ko'rib chiqilganidek normal Krebs eritmasida noradrenalin kalamush aortasi preparatida jadal fazaviy va sekinlik bilan sodir bo'ladigan tonik komponentga ega bo'lgan qisqaruvchanlikni keltirib chiqaradi. Oreakonin perxlorat va  $\Pi$ -2Br-IB alkaloidlarining noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikka ta'siri o'rganilganda ushbu alkaloidlar dozaga bog'liq relaksant ta'sirga ega ekanligi ma'lum bo'ldi (3.12 rasm).

Xususan, inkubatsiya muhitiga 1 mkM **oreakonin perxlorat va  $\Pi$ -2Br-IB** alkaloidlarining qo'shilishi dastlab noradrenalin (1 mkM)  $10,1 \pm 2,4\%$  va  $5,5 \pm 3,2\%$  ga qisqartirilgan aorta preparatining bo'shashishiga olib keladi.

Alkaloidlar konsentratsiyasini 10 mkM gacha oshirish  $48,4 \pm 3,4\%$  va  $42,4 \pm 3,1\%$  gacha bo'shashishiga sabab bo'lgan. Oreakonin perxlorat va  $\Pi$ -2Br-IB alkaloidlarining konsentratsiyasi 100 mkMga yetganda kalamush aortasi preparatining bo'shashishi  $96,5 \pm 3,1\%$  va  $81,5 \pm 3,1\%$  ko'rsatkichga ega bo'ladi (3.12 rasm).



**3.12.rasm Oreakonin perxlorat va U-2Br-IB alkaloidlari relaksant ta'sirining ularning konsentratsiyasiga bog'liqligi.** 1 mkM noradrenalin indutsirlovchi Muskel kuchlanishi (MK) 100% sifatida qabul qilingan ( $P < 0,01$ ;  $n = 8$ ).

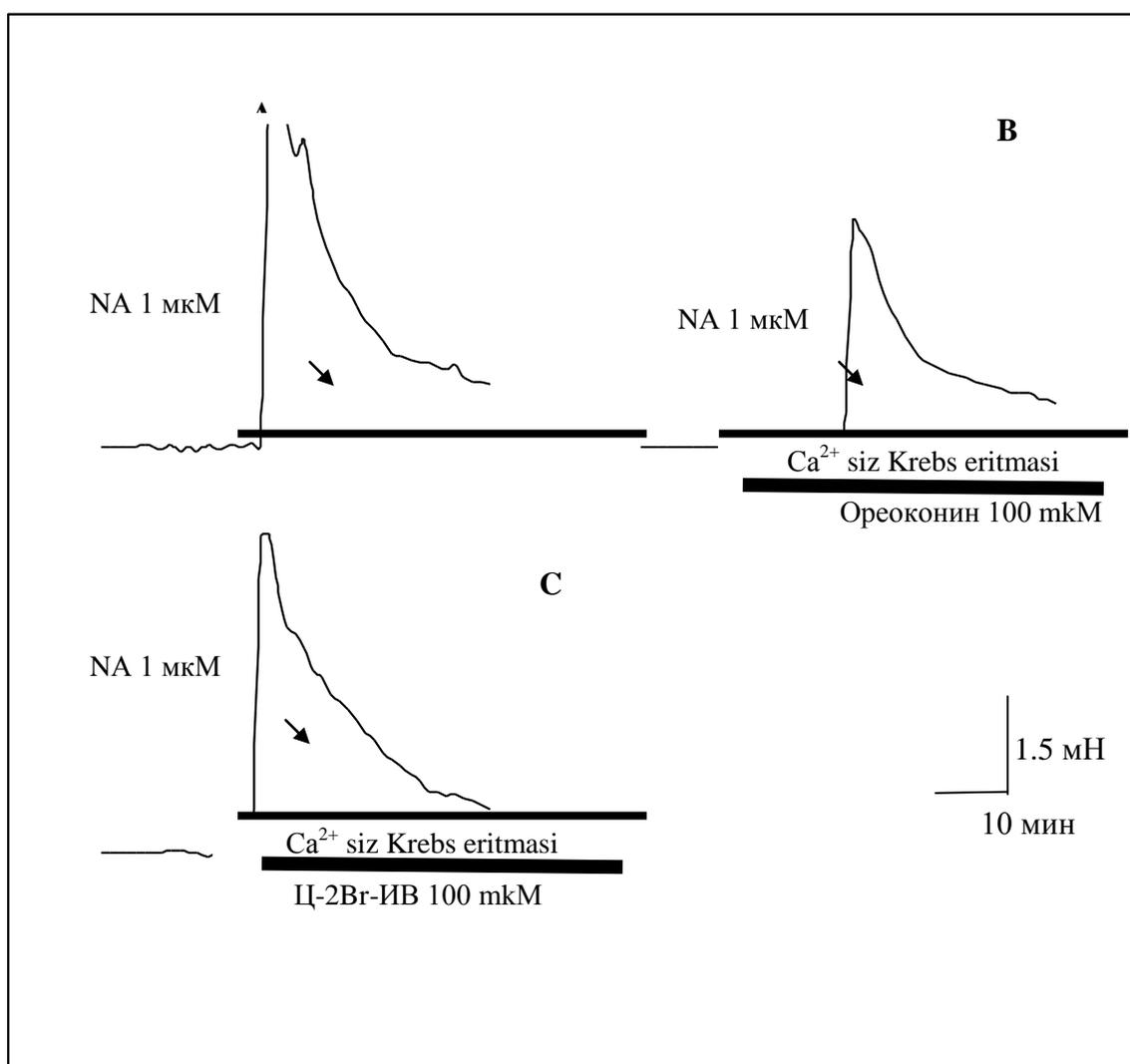
Shu bilan birga, o'tkazilgan tajriba natijalari oreakonin perxlorat ta'sirida noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikning fazaviy komponentasi bilan birga tonik komponentasi ham to'xlatilishini ko'rsatdi. U-2Br-IB ta'sirida esa faqatgina tonik component tormozlanadi.

Dastlab oreakonin perxlorat bilan preinkubatsiya qilingan kalamush aortasi preparatiga noradrenalin qo'shilganda yuzaga kelgan qisqaruv javobining fazaviy komponentasi amplitudasi nazorat uchun olingan preparat amplitudasidan sezilarli miqdorda past ekanligini kuzatish mumkin. Noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikning fazaviy komponenti asosan SR dan ajraladigan  $Ca^{+2}$  ionlari ta'sirida amalga oshishini hisobga olgan holda oreakonin perxlorat SR bilan spetsifik bog'lanib undan  $Ca^{+2}$  ionlari chiqishini to'xtatadi deb taxmin qilish mumkin. Shu bilan bir qatorda, tonik komponentaning tormozlanishi oreakonin perxlorat SMH plazmatik membranasida joylashgan retseptor- boshqariluvchi va potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$

kanallari orqali  $\text{Ca}^{+2}$  kirib kelishini to'xtatadi degan xulosaga kelish imkonini beradi.

Yuqoridagi dalillarni hisobga olgan holda oreakonin perxlorat va  $\text{II-2Br-IB}$  alkaloidlarining noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikka bo'lgan relaksant ta'sirini o'rganishda keyingi o'tkazilgan tajribalar  $\text{Ca}^{+2}$  dan holi bo'lgan muhitda olib borildi. Bizga ma'lumki, noradrenalin kalsiysiz muhitda SRdan ajraluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  ionlari ta'minlaydigan vaqtinchalik qisqaruv javobini indutsirlaydi. Tajriba natijalariga ko'ra oreakonin perxlorat noaradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikni to'xtatish qobiliyatini kalsiysiz muhitda ham saqlab qoladi (3.13 rasm).

Shuningdek, kalsiysiz muhitda o'tkazilgan tajribalarda noradrenalin faqat tez fazaviy komponentdan iborat qisqarish javobini keltirib chiqargan bo'lsa,  $\text{II-2Br-IB}$  uning rivojlanishi va amplitudasiga hech qanday ta'sir ko'rsatmagan. Ushbu olingan natijalar  $\text{II-2Br-IB}$  alkaloidining relaksant ta'siri asosan plazmatik membranadagi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarini bloklash natijasida SMHga  $\text{Ca}^{+2}$  ionlari kirishini to'xtatishga asoslanganligi haqida xulosaga kelish imkonini beradi.



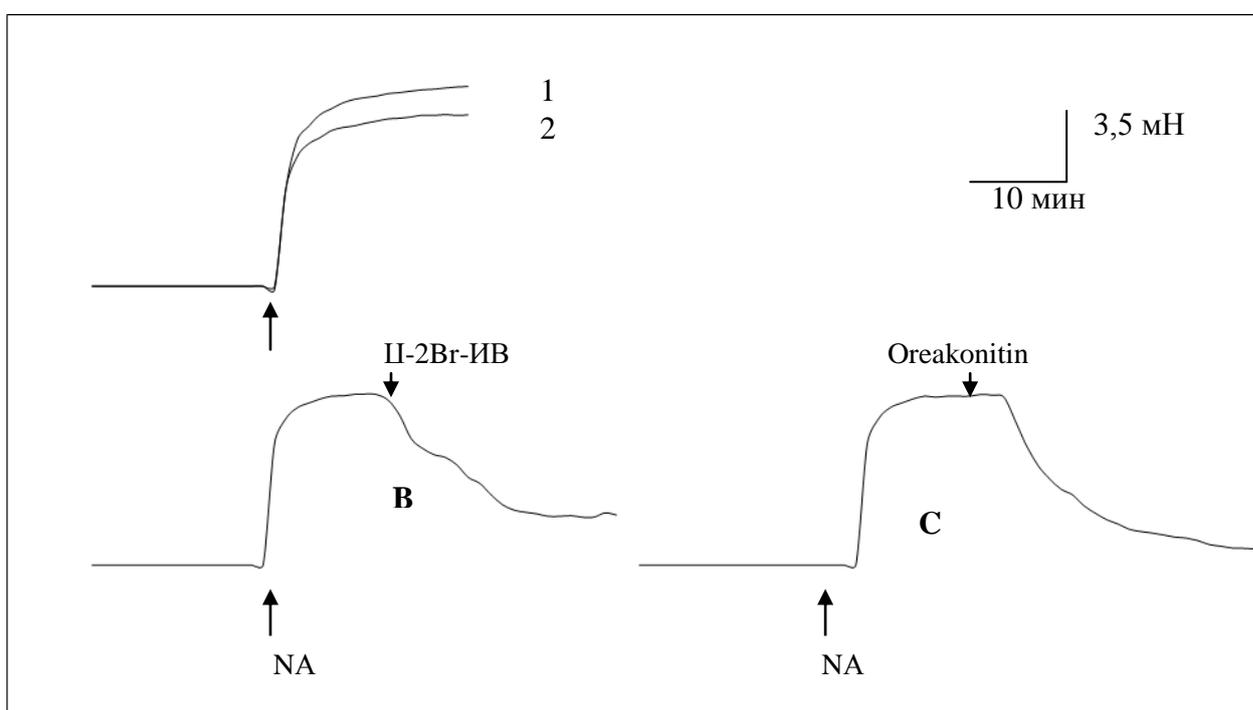
**3.13.Rasm. Oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ alkaloidlarining kalsiysiz Krebs eritmasida kalamush aortasi preparatida noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikka ta'siri.**

A - nazorat; B va C – preparatlar dastlab 20 daqiqa davomida kalsiysiz Krebs eritmasida oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ (100 мкМ) , so'ngra noradrenalin qo'shish natijasida qisqaruv javobini kuzatish mumkin. Mexanik kuchlanish millinyutonlarda ifodalangan (mN)

O'tkazilgan tajriba natijalari oreakonin perxlorat muhitda  $Ca^{+2}$  bo'lmaganda SRdan ajralib chiquvchi  $Ca^{+2}$  miqdorini to'xtatish orqali noradrenalin indutsirlovchi qisqaruvchanlikni tormozlanishini yana bir bor tasdiqladi. Shu bilan birga, normal muhitda noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikning oreakonin perxlorat va Ц-2Br-ИБ tomonidan so'ndirilishi ularning SMH plazmolemmasidagi retseptor boshqariluvchi  $Ca^{+2}$  kanallari bilan

ta'sirlashishidan darak beradi. Haqiqatdan ham, nifedipin ta'sirida potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallarining butunlay bloklanganda ham ushbu alkaloidlar dastlab noradrenalin qisqartirgan kalamush aortasi preparatini bo'shashtirganligini kuzatish mumkin (3.14 rasm).

Xususan, nifedipinning 100  $\mu$ M konsentratsiyasida potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$  kanallari butunlay boklanadi va 100  $\mu$ M oreakonin perxlorat va  $\Pi$ -2Br- $\text{IB}$  aorta preparatini nazorat preparatiga nisbatan  $68,7 \pm 4,8\%$ , va  $93,5 \pm 3,3\%$ , ga bo'shashtirgan.



**3.14.rasm. Oreakonin perxlorat va  $\Pi$ -2Br- $\text{IB}$  alkaloidlarining nifedipinli muhitda dastlab noradrenalin ta'sirida qisqartirilgan kalamush aortasi preparatiga ta'siri.**

Preparatlar dastlab 15 daqiqa davomida nifedipin (100  $\mu$ M) bilan inkubatsiya qilinadi va 1  $\mu$ M noradrenalin (NA) qo'shish orqali qisqarish javobi hosil qilinadi (A, 2). Barqaror qisqarish javobi (plato) ga yetgandan so'ng alkaloidlarning turli xil konsentratsiyasi qo'shib borildi (B, 100  $\mu$ M  $\Pi$ -2Br- $\text{IB}$ ; C, 100  $\mu$ M oreakonin). Nazorat (A, 1). Mexanik kuchlanish millinyutonlarda ifodalangan (mN).

### **III BOB BO'YICHA XULOSA**

Tajriba natijalari Oreakonin perxlorat va  $\alpha$ -2Br-IB alkaloidlarining relaksant ta'siri asosida ularning plazmatik membranada joylashgan retseptor boshqariluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan ta'sirlashuviga asoslanganligini isbotladi. Demak, ushbu tajribalardan olingan natijalarga ko'ra oreakonin perxlorat va  $\alpha$ -2Br-IB alkaloidlari dastlab noradrenalin ta'sirida qisqartirilgan kalamush aortasi preparatiga relaksant ta'sir etib, uning bo'shashishiga olib keladi.

## YAKUN

Qon tomir hujayralari – miotsitlarda kalsiy oqimining boshqarilish mexanizmlarini aniqlash bugungi kunda zamonaviy fiziologiya, biofizika va bir qator tibbiyot sohalarining dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi. Shu bilan bir qatorda qon tomir miotsitlarining qisqaruvchanlik faoliyatiga ta'sir etib uni boshqaruvchi moddalarni izlash va ularning ta'sirini aniqlash ham muhim vazifalardan biri bo'lib hisoblanadi.

Olib borilgan tadqiqot natijalarini tahlil qilib shuni aytish mumkinki, olingan ikki alkaloid giperkaliyli eritma va noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlik sharoitida gipotenziv xususiyatni namoyon etadi.

Tajribalarda juda yuqori gipotenziv ta'sirga ega bo'lgan ikki alkaloid ya'ni Oreakonin perxlorat va II-2Br-IB alkaloidlari tanlab olingan.

Tinchlik holatida ushbu alkaloidlar yuqori harorat bo'lishiga qaramay kalamush aorta preparatining bazal tonusiga ta'sir qilmaydi. Bundan olingan alkaloidlar SMH qisqarish faoliyatiga hech qanday ta'sirga ega emasligi haqida xulosaga kelish mumkin. Shu bilan birga dastlab giperkaliyli eritma va noradrenalin ta'sirida qisqartirilgan kalamush aortasi preparatini ular dozaga bog'liq ravishda bo'shashtiradi. Shuningdek, mazkur alkaloidlar KCl indutsirlagan qisqaruvchanlikning ham tonik, ham fazaviy komponentlarining rivojlanishiga to'sqinlik qiladi. Qisqaruvchanlikning fazaviy va tonik komponentlarining yuzaga chiqishida asosan SMH plazmolemmasidagi potensialga bog'liq bo'lgan  $Ca^{2+}$  - kanallari ishtirok etishini hisobga olgan holda olingan natijalar mazkur alkaloidlarning shu kanallar bilan ta'sirlashishi haqida guvohlik beradi. Haqiqatdan ham tadqiqot kalsiysiz Krebs eritmasida o'tkazilganda inkubatsiya muhitida  $Ca^{+2}$  konsentratsiyasi asta sekin tiklanganga alkaloidlarning relaksant ta'siri ham ortib borganligini kuzatdik.

Ushbu dalillar dastlab KCl ta'sirida qisqartirilgan preparatga oreakonin va II-2Br-IB alkaloidlarining relaksant ta'siri potensialga bog'liq  $Ca^{+2}$

kanallarining ingibirlanishiga asoslanganligi haqida xulosaga kelish imkonini berdi.

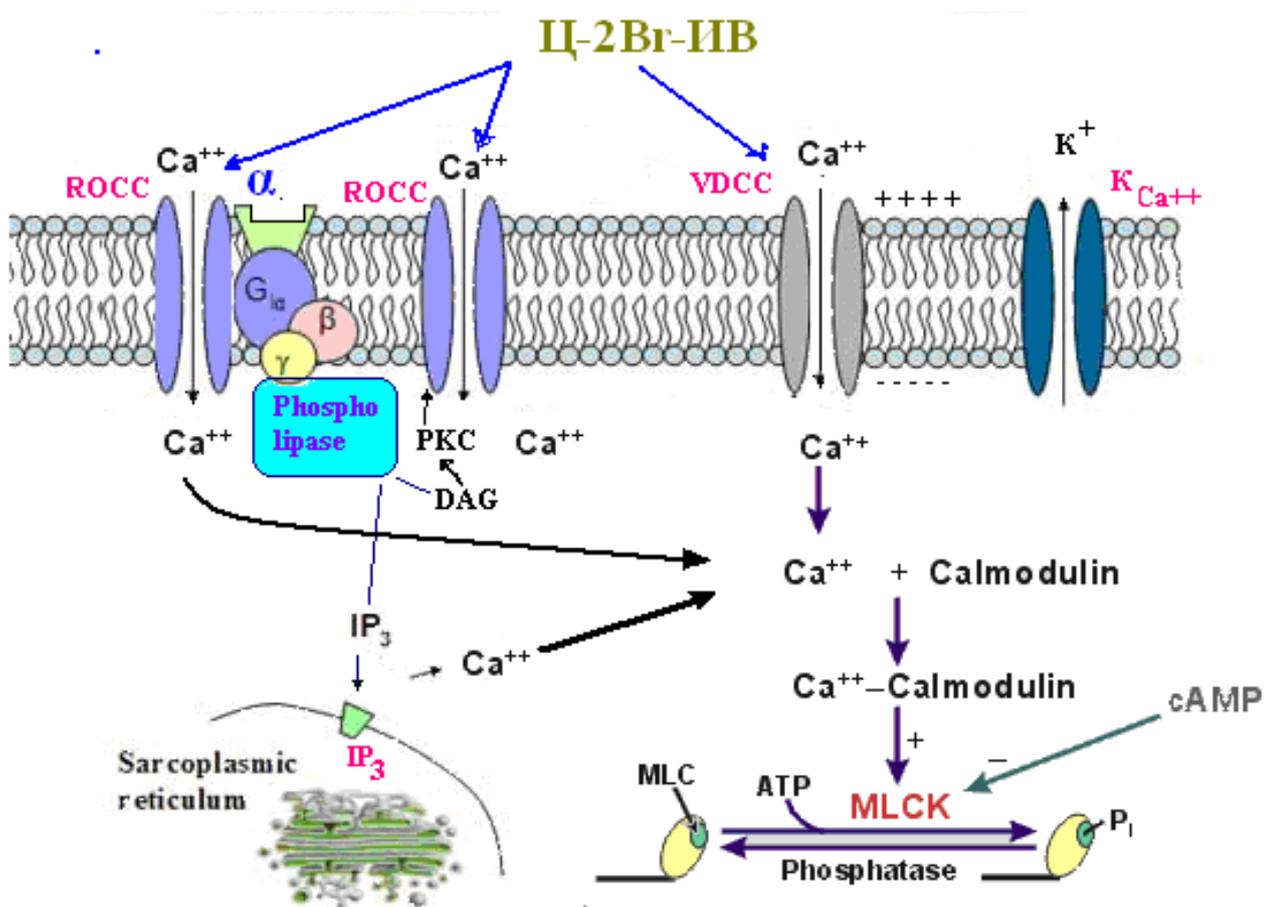
Xuddi shu kabi kalamush aorta preparatining dastlab noradrenalin tomonidan qisqartirilishi oreakonin va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri nafaqat SMHning potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarini bloklash balki, boshqa mexanizmlar bo'yicha ham amalga oshishi mumkinligini ko'rsatdi. Xususan, oreakonin va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlari dastlab noradrenalin bilan qisqartirilgan kalamush aortasi preparatiga relaksant ta'sir etib, bir vaqtning o'ziga ham fazaviy ham tonik komponentasini so'ndirish xususiyatiga ega ekanligini aniqladik. Noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikning tonik komponentasi rivojlanishida potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan bir qatorda retseptor boshqariluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari ham ishtirok etganligi sababli, uning so'ndirilishi oreakonin va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlari shu kanallar bilan ham ta'sirlashishini ko'rsatdi. Ushbu ma'lumotlar mazkur alkaloidlarning noradrenalin indutsirlagan kontraktura sharoitidagi relaksant ta'siri ularning retseptor – boshqariluvchi  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan ham ta'sirlashuviga asoslanganligini ko'rsatadi. Shuningdek, noradrenalin indutsirlovchi qo'zg'aluvchanlikning jadal fazaviy komponenti rivojlanishini asosan SR dan ajralib chiquvchi  $\text{Ca}^{+2}$  ionlari ta'minlanishini e'tiborga olib, uning so'ndirilishi oreakonin alkaloidi SRning  $\text{Ca}^{+2}$  kanallari bilan ta'sirlashadi degan xulosaga kelindi. Darhaqiqat, kalsiysiz muhitda noradrenalin faqat jadal (tez) fazaviy komponentdan iborat qisqarish javobini keltirib chiqarganda ham oreakonin o'zining relaksant ta'sirini saqlab qolgan.  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidi esa deyarli fazaviy komponentga ta'sir etmagan. Biroq noradrenalin indutsirlagan qisqaruvchanlikning faqat tonik komponentasini ancha samarali so'ndirdi.

Tadqiqotda natijalariga ko'ra oreakonin va  $\text{Ц-2Br-IB}$  o'simlik alkaloidlari yaqqol relaksant ta'sirga egaligi ma'lum bo'di. Bunda, oreakonin va  $\text{Ц-2Br-IB}$  alkaloidlarining relaksant ta'siri asosan plazmolemmada joylashgan potensialga bog'liq  $\text{Ca}^{+2}$  kanallarini (KCl indutsirlovchi kontraktura sharoitida)

va SMH plazmolemmasi retseptor boshqariluvchi  $Ca^{2+}$  kanallarini (noradrenalin indutsirlovchi kontraktura sharoitida) bloklash hisobiga amalga oshishi aniqlandi.

Shuningdek, oreakonin perxloratning  $Ca^{2+}$  bo'lmagan inkubatsiya muhitida ingibitorlik ta'siri SRdan ajraluvchi  $Ca^{2+}$  miqdorining kamayishiga asoslangan.

Olingan natijalar va ularning tahlili o'rganilgan birikmalarning relaksant ta'sir mexanizmini oydinlashtirish imkonini beradi. (3.15 rasm).



3.15.rasm Alkoloidlarning relaksant ta'sir qilish mexanizmlari.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. А.Т. Есимбетов, К.Э. Насиров, П.Б. Усманов, А. Набиев “Релаксантное действие алкалоида криптонина на гладкомышечные клетки аорты крысы”. Институт физиологии и биофизики АН РУз., Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз., Ташкент, Узбекистан. Abstracts\_IV\_Visceral Conference. 2007 С 92-94
2. Базилюк О. В., Бернштейн С. А., Соловьев А. И. Роль эндотелия в развитии сократительных реакций сосудистых гладких мышц при снижении их оксигенации. // Бюлл. эксп. биол. и мед. 2004. - № 2. - С. 139-141.
3. Базилюк О. В., Бернштейн С. А., Соловьев А. И. Роль эндотелия в развитии транзиторного повышения тонуса коронарных артерий при гипоксигенации. // Физиолог, журн. 2009. С. 16 - 22.
4. Берлин Г. С., Петров А. Г., Харкевич Д. А., Шорр В. А. О возможности применения механотронных преобразователей в экспериментальных биологических исследованиях // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. С. 626 - 629.
5. Бернштейн С.А., Гуревич М.И., Соловьев А.И. Молекулярные механизмы сокращения сосудистых гладких мышц и роль транслокации  $Ca^{2+}$  в развитии сократительных реакций на изменение оксигенации // Физиологический журнал АН УССР.- 1990. С. 473-487.
6. Бржестовский П.Д., Замойский В.Л., Серебряков В.Н. и др.  $Ca^{2+}$  - активируемый калиевый канал большой проводимости в мембране культивируемых гладкомышечных клеток меди аорты человека. // Биологические мембраны. 2004. С. 487 - 498.

7. Бурдыга Ф.В., Бабич Л.Г., Таран Т.Т., Костерин С.А. Кальциевый ток сарколеммы контролирует расслабление гладкой мышцы. //Биофизика. - 2004, С.365-371.
8. Ведерников Ю.П., Игнатенко А.С. Спонтанная сократительная активность крупных коронарных артерий человека : Роль ионов кальция и возможные пути активации. // Кальций в сердечно-сосудистой системе.- Каунас: Б. И., 2002,С. 61-80.
9. Говырин В.А., Леонтьева Г.В. Медиаторные механизмы регуляции кровеносных сосудов. //Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 2001 С. 154-185.
10. Клевец М.Ю., Шуба М.Ф. Механизмы действия адреналина, норадреналина и ацетилхолина на электрофизиологические свойства гладких мышечных клеток. //Синаптические процессы. Киев: Наукова Думка, 1986-С. 92-106.
11. Клишов А.А., Зашихин А.Л. Гладкие мышечные клетки (актуальные вопросы ультраструктурной организации. //Арх. анат., гистол. и эмбриол. 1989, Т.96, № 3,- С.82-92.
12. Конради Г.П. Регуляция сосудистого тонуса. Наука, 2011, 310- 326 с.
13. Костерин С.А., Червоненко И. Б., Бурдыга Ф.В. Механизмы кальциевого контроля тонического сокращения гладкой мышцы. //Биофизика. 1990.-Т.35, № 4,- С.665-669.
14. Никитина Е. И. Роль внеклеточных ионов кальция в активации сокращения и поддержании базального тонуса изолированных гладких мышц коронарных артерий: Автореф. дис. кан. мед наук. Киев,2012.
15. Никитина Е.И., Шуба М.Ф. О механизмах расслабляющего действия верапамила и норадреналина на гладкомышечные клетки коронарных артерий. // Физиол. журн. АН УССР,- 1983,- Т.29, № 1,- С.17-22.

- 16.** Никитина Е. И. Калиевая контрактура гладких мышц коронарных артерий. // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. 1987. - Т. 73, № 10.-С. 1349- 1355.
- 17.** Погадаев В. И., Тимин Е. Н., Ходоров Б. И. О механизмах самопроизвольного расслабления деполяризованной в гиперкалиевой среде гладкой мышцы. // Биофизика. 2001 вып. 5. - С. 848 -855.
- 18.** Савчук В. Ф., Дмитриева А. В. Роль эндотелия в развитии реакций коронарных артерий. // Кардиология. 1999. - Т. 30, № 1. - С. 62 - 65.
- 19.** Тишин С.М., Баидан Л.В., Шуба М.Ф. Ионный механизм возбуждающего действия АТФ и норадреналина на гладкомышечные клетки. // Физиол. журн. АН УССР.-1989,- Т.27, № 4- С.521-526.
- 20.** Ткаченко М. Н., Сагач В. Ф. Роль эндотелия в реализации зависимости длина сила сосудистых гладких мышц у крыс. // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. - 1995. - Т. 81, № 9. - С. 60 - 64.
- 21.** Ширинский В. П. Молекулярные механизмы регуляции сократительного аппарата гладких мышц. // Российский физиол. ж. им. И. М. Сеченова. -1999. Т. 85, № 6. - С. 798 - 812.
- 22.** Aksoy M. O., Murphy R. A. Regulation of the dynamic properties of smooth muscle: Ca stimulated cross-bridge phosphorylation. - In: Biochemistry of smooth muscle Ed. N. L. Stephens. Boca Raton, CRC Press.-2004.-p. 141-166.
- 23.** Axelsson I. Mechanical properties of smooth muscle and relationship between mechanical and electrical activity. // Smooth Muscle.- London.: Edward Arnold, 2009.-p.289-315.
- 24.** Barr L., Jakobsson E. The spread of current in electrical syncytia. // Physiology of Smooth Muscle.- New York: Raven Press, 1999,- P. 41-48
- 25.** Blaustein M. P. The role of Na Ca exchange of the regulation of tone in vascular smooth muscle. - Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier. - 2009. -p. 101-108.

26. Bryan RM, Jr., You J, Golding EM, Marrelli SP. Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a cousin to nitric oxide and prostacyclin. *Anesthesiology* 2005; p 61-77.
27. Boillot A, Haddad E, Vallet B, Barale F. Effects of anesthetic agents on arterial reactivity. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2003; p 15-29.
28. Budel S, Schuster A, Stergiopoulos N, Meister JJ, Beny JL. Role of smooth muscle cells on endothelial cell cytosolic free calcium in porcine coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 2001; p 156-162.
29. Bolton TB, Gordienko DV, Povstyan OV, Pucovsky V. Smooth muscle cells and interstitial cells of blood vessels. *Cell Calcium* 2004; p 43-57.
30. Campbell WB, Gauthier KM. What is new in endothelium-derived hyperpolarizing factors? *Curr. Opin. Nephrol. Hyperten. Res.* 2002; 177-183.
31. Crane GJ, Gallagher NT, Dora KA, Garland CJ. Small and intermediate calcium-dependent  $K^+$  channels provide different facets of endothelium-dependent hyperpolarization in rat mesenteric artery. *J. Physiol.* 2003; p 183-189.
32. Cao YX, Zheng JP, He JY, Li J, Xu CB, Edvinsson L. Induces vasodilatation of rat mesenteric artery in vitro mainly by inhibiting receptor-mediated  $Ca^{2+}$ -influx and  $Ca^{2+}$ -release. *Arch. Pharm. Res.* 2005; p 9-15.
33. Chen MX, Gorman SA, Benson B, *et al.* Small and intermediate conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channels confer distinctive patterns of distribution in human tissues and differential cellular localisation in the colon and corpus cavernosum. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004; p 2-15.
34. Chen MX, Sandow SL, Doceul V, *et al.* Improved functional expression of recombinant human ether-a-go-go (hERG)  $K^+$  channels by cultivation at reduced temperature. *BMC. Biotechnol.* 2007; p 93-102.

- 35.** Dhein S, Polontchouk L, Salameh A, Haefliger JA. Pharmacological modulation and differential regulation of the cardiac gap junction proteins connexin 43 and connexin 40. *Biol. Cell* 2002; p 9-22.
- 36.** Diep HK, Vigmond EJ, Segal SS, Welsh DG. Defining electrical communication in skeletal muscle resistance arteries: a computational approach. *J. Physiol.* 2005; p 67-81.
- 37.** Dora KA, Doyle MP, Duling BR. Elevation of intracellular calcium in smooth muscle causes cell generation of NO in arterioles. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1997; p 29-34.
- 38.** Doyle MP, Duling BR. Acetylcholine induces conducted vasodilation by nitric oxide-dependent and -independent mechanisms. *Am. J. Physiol.* 1999; p 64-71.
- 39.** Doughty JM, Plane F, Langton PD. Charybdotoxin and apamin block EDHF in rat mesenteric artery if selectively applied to the endothelium. *Am. J. Physiol.* 2004; p 7-12.
- 40.** Dora KA, Gallagher NT, McNeish A, Garland CJ. Modulation of Endothelial Cell  $K_{Ca}3.1$  Channels During Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor Signaling in Mesenteric Resistance Arteries. *Circ. Res.* 2008; p 47-55
- 41.** Dewine C.E., Somlyo A.V. and Somlyo A.P. Sarcoplasmic reticulum and excitation-contraction coupling in mammalian smooth muscle. // *Journ. Cell Biol.*- 2008, p.690-718.
- 42.** de Wit C, Esser N, Lehr HA, Bolz SS, Pohl U. Pentobarbitol-sensitive EDHF mediates ACh-induced arteriolar dilation in the hamster microcirculation. *Am. J. Physiol.* 2004; 127-134.
- 43.** de Wit C, Roos F, Bolz SS, *et al.* Impaired conduction of vasodilation along arterioles in connexin40-deficient mice. *Circ. Res.* 2000; p 49-55.
- 44.** de Wit C, Wolfle SE. EDHF and gap junctions: important regulators of vascular tone within the microcirculation. *Current Pharm. Biotechnol.* 2007; p 11-25.

- 45.** Ellis A, Triggle CR. Endothelium-dependent reactive oxygen species: their relationship to endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2003; p 113-128.
- 46.** Ellis A, Goto K, Brackenbury T, Falck JR, Hill CE. Gap junction-dependent and independent mechanisms underlie EDHF dilation in mesenteric arteries from normotensive and hypertensive rats. *J. Vasc. Res.* 2008; p 45-52.
- 47.** Emerson GG, Segal SS. Electrical coupling between endothelial cells and smooth muscle cells in hamster feed arteries. Role in vasomotor control. *Circ. Res.* 2000;74-79.
- 48.** Emerson GG, Segal SS. Endothelial cell pathway for conduction of hyperpolarization and vasodilation along hamster feed arteries. *Circ. Res.* 2000; p 94-100.
- 49.** Edwards G, Dora KA, Gardener MJ, Garland CJ, Weston AH. K<sup>+</sup> is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 2008; 269-272.
- 50.** Forstermann Ulrich, Mudse A., Bode S., Frolich J. C. Response of human coronary arteries to aggregating platelets: importance of endothelium -derived relaxing factor and prostanoids. // *Circ. Res.* 2012. P 306-312.
- 51.** Forstermann Ulrich, Mudse A., Bode S., Frolich J. C. Response of human coronary arteries to aggregating platelets: importance of endothelium -derived relaxing factor and prostanoids. // *Circ. Res.* 2007. p. 306-312.
- 52.** Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: past beliefs and present facts. *Annals of Medicine* 2007; 495-516.
- 53.** Fukao M, Hattori Y, Kanno M, Sakuma I, Kitabatake A. Sources of Ca<sup>2+</sup> in relation to generation of acetylcholine-induced endothelium-dependent hyperpolarization in rat mesenteric artery. *Br. J. Pharmacol.* 2011; p 28-34.
- 54.** Firth AL, Remillard CV, Yuan JX. TRP channels in hypertension. *Biochim. Biophys. Acta* 2007; p 89-96.

- 55.** Hill CE, Phillips JK, Sandow SL. Heterogeneous control of blood flow amongst different vascular beds *Med. Res. Rev.* 2001; p 21-60.
- 56.** Haddock RE, Howitt L, Morris MJ, Sandow SL. Changes in  $K_{Ca}$  subtype activity may underlie altered endothelium-derived hyperpolarization in diet-induced obese rat mesenteric artery. *J. Vasc. Res.* 2008; p 45- 63.
- 57.** Hill CE. Inward rectification and vascular function: as it was in the beginning. *J. Physiol.* 2008; p 65-77.
- 58.** Haddock RE, Grayson TH, Brackenbury TD, *et al.* Endothelial coordination of cerebral vasomotion via myoendothelial gap junctions containing connexins37 and 40. *Am. J. Physiol.* 2006; p 47-56.
- 59.** Hirst GDS, Neild TO. Evidence for two populations of excitatory receptors for noradrenaline on arteriolar smooth muscle. *Nature* 1980. p 67-68.
- 60.** Haddock RE, Hill CE. Rhythmicity in arterial smooth muscle. *J. Physiol.* 2005; 645-656.
- 61.** Isshiki M, Mutoh A, Fujita T. Subcortical  $Ca^{2+}$  waves sneaking under the plasma membrane in endothelial cells. *Circ. Res.* 2004; p 11-21.
- 62.** Isakson BE, Duling BR. Organization of  $IP_3$ -R1 and TRPC3 at the myoendothelial junction may influence polarized calcium signaling. *FASEB J.* 2006; p 78-83
- 63.** Kohler R, Heyken WT, Heinau P, *et al.* Evidence for a functional role of endothelial transient receptor potential V4 in shear stress-induced vasodilatation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; p 14-18
- 64.** Kerr PM, Sandow SL, Baserman JN, Welsh DG, Cole WC, Plane F. Role of intermediate conductance  $Ca^{2+}$ -activated potassium channels in NO-mediated modulation of vasoconstriction in rat mesenteric arteries. *J. Vasc. Res.* 2008; 53-58.
- 65.** Kraft R. The  $Na^+/Ca^{2+}$  exchange inhibitor KB-R7943 potently blocks TRPC channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 230-236.

- 66.** Kansui Y, Garland CJ, Dora KA. Enhanced spontaneous  $\text{Ca}^{2+}$  events in endothelial cells reflect signalling through myoendothelial gap junctions in pressurized mesenteric arteries. *Cell Calcium* 2008; 135-146
- 67.** Kohler R, Brakemeier S, Kuhn M, *et al.* Expression of ryanodine receptor type 3 and TRP channels in endothelial cells: comparison of in situ and cultured human endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2001; p 160-168.
- 68.** Koepfen M, Feil R, Siegl D, *et al.* cGMP-dependent protein kinase mediates NO- but not acetylcholine-induced dilations in resistance vessels *in vivo*. *Hypertension* 2004; p 52-55.
- 69.** Kaiman M., Shibata S. Mechanisms by which smooth muscle sensitivity may be altered by calcium. // *Blood Vessels*. -1978.p. 93-109.
- 70.** Karaki H., Ozaki H., Hori M., Mitsui Saito M., Amano K., Harada K., Miyamoto S., Nakazwa H., Won K.J., Sato K. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. // *Pharmacol. Rev.* - 2007. p. 157-230.
- 71.** Luseher T. F., Dahi Y. Endothelium derived relaxing factor and endothelin in hyper tension. // *News Physiol.: Sci (Nips)*. - 2001. p. 96.
- 72.** Luckhoff A, Busse R. Calcium influx into endothelial cells and formation of endothelium-derived relaxing factor is controlled by the membrane potential. *Pflügers Arch.* 1999; p 35-41.
- 73.** Loeb AL, Godeny I, Longnecker DE. Anesthetics alter relative contributions of NO and EDHF in rat cremaster muscle microcirculation. *Am. J. Physiol.* 2004; p 18-27.
- 74.** Looft-Wilson RC, Payne GW, Segal SS. Connexin expression and conducted vasodilation along arteriolar endothelium in mouse skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 2004; 152-158.
- 75.** Leuranguer V, Vanhoutte PM, Verbeuren T, Feletou M. C-type natriuretic peptide and endothelium-dependent hyperpolarization in the guinea-pig carotid artery. *Br. J. Pharmacol.* 2008; p 57-65.

- 76.** Ledoux J, Taylor MS, Bonev AD, *et al.*  $\text{Ca}^{2+}$  pulsars: spatially restricted,  $\text{IP}_3\text{R}$ -mediated  $\text{Ca}^{2+}$  release important for endothelial function. *J. Vasc. Res.* 2008; p 36-42
- 77.** Ledoux J, Taylor MS, Bonev AD, *et al.* Functional architecture of inositol 1,4,5-trisphosphate signaling in restricted spaces of myoendothelial projections. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2008; p 105- 111.
- 78.** Lamboley M, Schuster A, Beny JL, Meister JJ. Recruitment of smooth muscle cells and arterial vasomotion. *Am. J. Physiol.* 2003; p 56 - 59.
- 79.** Lamboley M, Pittet P, Koenigsberger M, Sauser R, Beny JL, Meister JJ. Evidence for signaling via gap junctions from smooth muscle to endothelial cells in rat mesenteric arteries: possible implication of a second messenger. *Cell Calcium* 2005; p 11-20.
- 80.** Mangel A.W., Nelson D.I., Rabovsky J.L., Prosser C.L., Connor J.C. Depolarization-induced contractile activity of smooth muscle in calcium-free solution.// *Amer. Journ. Physiol.*- 2012. p.36-40.
- 81.** Michael J.P. Indolizidine and quinolizidine alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* 2004. Vol. 21. p. 625–649
- 82.** McGuire JJ, Ding H, Triggle CR. Endothelium-derived relaxing factors: a focus on endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2001; 443-70.
- 83.** Mather S, Dora KA, Sandow SL, Winter P, Garland CJ. Rapid endothelial cell-selective loading of connexin 40 antibody blocks EDHF dilation in rat small mesenteric arteries. *Circ. Res.* 2005;399-407.
- 84.** McSherry IN, Sandow SL, Campbell WB, Falck JR, Hill MA, Dora KA. EDHF-like responses in rat cremaster muscle arterioles involve  $\text{SK}_{\text{Ca}}$  and  $\text{IK}_{\text{Ca}}$  channels, and Cyp P450 metabolites. *Microcirculation* 2006; 119-130.
- 85.** Murphy TV, Kotecha N, Hill MA. Endothelium-independent constriction of isolated, pressurized arterioles by Nomega-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME). *Br. J. Pharmacol.* 2007; p 60-69.

- 86.** Mauban JR, Lamont C, Balke CW, Weir WG. Adrenergic stimulation of rat resistance arteries affects  $\text{Ca}^{2+}$  sparks,  $\text{Ca}^{2+}$  waves, and  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations. *Am. J. Physiol.* 2001; p 25-36.
- 87.** McNeish AJ, Sandow SL, Neylon CB, Chen MX, Dora KA, Garland CJ. Evidence for involvement of both  $\text{IK}_{\text{Ca}}$  and  $\text{SK}_{\text{Ca}}$  channels in hyperpolarizing responses of the rat middle cerebral artery. *Stroke* 2006;77-82.
- 88.** Mauban JR, Weir WG. Essential role of EDHF in the initiation and maintenance of adrenergic vasomotion in rat mesenteric arteries. *Am. J. Physiol.* 2004; p 8-16.
- 89.** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 1991; p 109-142.
- 90.** McCarron JG, Chalmers S, Bradley KN, MacMillan D, Muir TC.  $\text{Ca}^{2+}$  microdomains in smooth muscle. *Cell Calcium* 2006; 61-93.
- 91.** Marchenko SM, Sage SO. Smooth muscle cells affect endothelial membrane potential in rat aorta. *Am. J. Physiol.* 2004; p 8-11.
- 92.** Marchenko SM. Acetylcholine and ATP hyperpolarize endothelium via activation of different types of  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^{+}$  channels. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002;42-48.
- 93.** Marsault R, Murgia M, Pozzan T, Rizzuto R. Domains of high  $\text{Ca}^{2+}$  beneath the plasma membrane of living A7r5 cells. *EMBO J.* 1997; 75-81.
- 94.** Marrelli SP, Eckmann MS, Hunte MS. Role of endothelial intermediate conductance  $\text{K}_{\text{Ca}}$  channels in cerebral EDHF-mediated dilations. *Am. J. Physiol.* 2003; p159-65.
- 95.** Neylon CB, Nurgali K, Humme B, *et al.* Intermediate-conductance calcium-activated potassium channels in enteric neurones of the mouse: pharmacological, molecular and immunochemical evidence for their role in mediating the slow after hyperpolarization. *J. Neurochem.* 2004; 141-142.
- 96.** Nixon GF, Mignery GA, Somlyo AV. Immunogold localization of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and characterization of ultrastructural

features of the sarcoplasmic reticulum in phasic and tonic smooth muscle. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2013; 682-700.

**97.** Oishi H, Budel S, Schuster A, Stergiopoulos N, Meister J, Beny J. Cytosolic-free calcium in smooth-muscle and endothelial cells in an intact arterial wall from rat mesenteric artery *in vitro*. *Cell Calcium* 2001; 261-267.

**98.** Poburko D, Kuo KH, Dai J, Lee CH, van Breemen C. Organellar junctions promote targeted  $\text{Ca}^{2+}$  signalling in smooth muscle: why two mechanisms are better than one. *Trends Pharmacol. Sci.* 2004; p 8-15.

**99.** Poburko D, Liao CH, Lemos VS, *et al.* Transient receptor potential channel  $\delta$ -mediated, localized cytosolic  $[\text{Na}^+]$  transients drive  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  entry in purinergically stimulated aorta smooth muscle cells. *Circ. Res.* 2007; 103-108.

**100.** Popp R, Brandes RP, Ott G, Busse R, Fleming I. Dynamic modulation of interendothelial gap junctional communication by 11,12-epoxyeicosatrienoic acid. *Circ. Res.* 2002; p 80-86.

**101.** Peng H, Matchkov V, Ivarsen A, Aalkjaer C, Nilsson H. Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ. Res.* 2001; 81-85.

**102.** Somlyo A. P., Somlyo A. V. Vascular smooth muscle in normal structure, pathology, biochemistry and biophysics. // *Pharmacol. Rev.*- 1968. v. 20, N1.-p. 197-213.

**103.** Somlyo A. P., Somlyo A. V. Ultrastructural aspect of activation and contraction of vascular smooth muscle. // *Fed. Proc.* 1976. - v. 35, N 5. -p. 1288-1293.

**104.** Somlyo A.P., Somlyo A.V., Shuman H., Endo M. Calcium and monovalent ions in smooth muscle. // *Federal Proceed.* -1982,- v.41.-p.2883-2890.

**105.** Somlyo A.P. and Himpens B. Cell calcium and its regulation in smooth muscle. // *FASEB Journ.*-1989,- v.3.- p.2266-2276.

- 106.** Somlyo A.P. and Somlyo A.V. Smooth muscle structure and function. // The Heart and Cardiovascular System.- New York.: Raven Press, 1992,-
- 107.** Sandow SL. Factors, fiction and endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2004; p 63-70.
- 108.** Sandow SL, Tare M. C-type natriuretic peptide: a new endothelium-derived hyperpolarizing factor? *Trends Pharmacol. Sci.* 2007; p 61-67.
- 109.** Smith PD, Brett SE, Luykenaar KD, *et al.*  $K_{IR}$  channels function as electrical amplifiers in rat vascular smooth muscle. *J. Physiol.* 2008; p 47-60.
- 110.** Schilling T, Eder C. TRAM-34 inhibits nonselective cation channels. *Pflügers Arch.* 2007; p 59-63.
- 111.** Sandow SL, Goto K, Rummery N, Hill CE. Developmental changes in myoendothelial gap junctions in the rat saphenous artery. *J. Physiol.* 2004; p 85-86.
- 112.** Sandow SL, Tare M, Coleman HA, Hill CE, Parkington HC. Involvement of myoendothelial gap junctions in the actions of endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Circ. Res.* 2002; p 108-113.
- 113.** Sandow SL, Looft-Wilson RC, Grayson TH, Segal SS, Hill CE. Expression of homocellular and heterocellular gap junctions in hamster arterioles and feed arteries. *Cardiovasc. Res.* 2003; p 60-64.
- 114.** Sandow SL, Gzik DJ, Lee RMKW. Arterial internal elastic lamina holes: relationship to function? *J. Anat.* 2008; p 26-32
- 115.** Scotland RS, Chauhan S, Vallance PJ, Ahluwalia A. An endothelium-derived hyperpolarizing factor-like factor moderates myogenic constriction of mesenteric resistance arteries in the absence of endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide. *Hypertension* 2001; p 33-39.
- 116.** Schilling WP. Effect of membrane potential on cytosolic calcium of bovine aortic endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1989; p 78-84.

- 117.** Sheng JZ, Braun AP. Small- and intermediate-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channels directly control agonist-evoked nitric oxide synthesis in human vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 2007; p 58-67.
- 118.** Siegl D, Koeppen M, Wolfle SE, Pohl U, de WC. Myoendothelial coupling is not prominent in arterioles within the mouse cremaster microcirculation in vivo. *Circ. Res.* 2005; p 78-82.
- 119.** Sandow SL, Hill CE. The incidence of myoendothelial gap junctions in the proximal and distal mesenteric arteries of the rat is suggestive of a role in EDHF-mediated responses. *Circ. Res.* 2000; p 41-43.
- 120.** Sosinsky GE, Nicholson BJ. Structural organization of gap junction channels. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 99-125.
- 121.** Segal SS, Welsh DG, Kurjiaka DT. Spread of vasodilatation and vasoconstriction along feed arteries and arterioles of hamster skeletal muscle. *J. Physiol.* 1999; p 83-91.
- 122.** Segal SS, Duling BR. Flow control among microvessels coordinated by intercellular conduction. *Science* 1992; p 68-70.
- 123.** Schuster A, Oishi H, Beny JL, Stergiopoulos N, Meister JJ. Simultaneous arterial calcium dynamics and diameter measurements: application to myoendothelial communication. *Am. J. Physiol.* 2001; p 88-96.
- 124.** Sandow SL, Neylon CB, Chen MX, Garland CJ. Discrete  $\text{K}_{\text{Ca}}$  localization in resistance vessels: Implications for endothelium-derived signaling? *J. Anat.* 2006; p 68-98.
- 125.** Segal SS, Beny JL. Intracellular recording and dye transfer in arterioles during blood flow. *Am. J. Physiol.* 2008; p 41-47
- 126.** Vanhoutte PM, Feletou M, Taddei S. Endothelium-dependent contractions in hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 2005; p 49-58.
- 127.** Webb R. C., Bohr D. F. Regulation of vascular tone, molecular mechanisms. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1981. p. 213 - 242.

128. Weston A, Absi M, Harno E, *et al.* The expression and function of Ca<sup>2+</sup>-sensing receptors in rat mesenteric artery; comparative studies using a model of type II diabetes. *Br. J. Pharmacol.* 2008; p 52-66.
129. Welsh DG, Segal SS. Role of EDHF in conduction of vasodilation along hamster cheek pouch arterioles *in vivo*. *Am. J. Physiol.* 2000; p 83-89 .
130. Wolfle SE, Schmidt VJ, Hoepfl B, *et al.* Connexin45 cannot replace the function of connexin40 in conducting endothelium-dependent dilations along arterioles. *Circ. Res.* 2007; p 56-67.
131. Wang SQ, Wei C, Zhao G, *et al.* Imaging microdomain Ca<sup>2+</sup> in muscle cells. *Circ. Res.* 2004;p 11-22
132. <http://www.biol.net/>
133. <http://medicinform.net/>
134. [www.nature.uz](http://www.nature.uz)
135. <http://www.library.biophys.msu.ru/rubin/>
136. <http://bio-phys.narod.ru/>
137. <http://www.krugosvet.ru/articles/02/1000293/1000293a1.htm>
138. <http://www.rubin-center.ru/podhod.htm>
139. <http://www.pubmed.ru>

**O'zMU Biologiya-tuproqshunoslik fakulteti Biofizika kafedrasining**

**2014-yil 26-maydagi 17-sonli majlis bayonnomasidan**

**KO'CHIRMA**

**QATNASHDILAR:** Kafedra mudiri v.b. dots. Radjabova G.G', prof. Mirxadjayev U.Z., prof. Sobirov R.Z., akad. Tashmuhamedov B.A., b.f.n. Levitskaya Yu.V., dots. Qurbonnazarova R.Sh., dots. Egamberdiyeva L.Sh., o'qituvchilar Saydullayeva I.U., Rustamova S.I., Charishnikova O.S., Siferova N.A., yordamchi xodimlar, bitiruvchi magistrantlar, 4-kurs bitiruvchilar.

**KUN TARTIBI:** 1. 5A140105- Biofizika mutaxassisligi bitiruvchi magistrLARining himoya oldi sinovi

**ESHITILDI:** Kafedra mudiri v.b dots. Radjabova G.G' so'zga chiqib kafedraning navbatdagi majlisini ochiq deb e'lon qildilar. 2013-2014-o'quv yili kafedrada 5A140105-biofizika mutaxassisligi bo'yicha 5 nafar magistr bitiruvchilari bo'lib, ularning himoya kuni 16-iyunga, DAK raisi etib O'zFA Bioorganik kimyo instituti yetakchi ilmiy xodimi b.f.d professor Axmedjanov I.G' etib tayinlanganligini ma'lum qildilar. Himoyaning tartibi bilan barcha bitiruvchilarni tanishtirib, kerakli ko'rsatmalar berildi va barcha bitiruvchilarga himoyada muvaffaqiyatlar tiladilar.

**ESHITILDI:** Magistrant Komilova Nafisa Rajabovnaning MDI mavzusi "O'simlik alkaloidlarini gipotenziv ta'sir mexanizmini o'rganish.". Ilmiy rahbar: dots.Radjabova G.G'

Komilova Nafisa Rajabovna MDI ni kafedra qoshida prezentatsiya asosida ma'ruza qildi. O'z ma'ruzasida mavzusining dolzarbligi, maqsadi, obyekti, tadqiqot usullari, ilmiy yangiligi, nazariy va amaliy ahamiyati haqida to'xtalib o'tdi. Ma'ruzadan so'ng savol-javoblar tinglandi.

**BAXS-MUNOZARADA** b.f.n. Levitskaya Yu.V., prof.Mirxodjayev U.Z. va kafedraning boshqa o'qituvchilari ishtirok etdilar.

**QAROR QILINDI:** Komilova Nafisa Rajabovna MDI qo'yilgan talablarga to'liq javob beradi va kafedra DAK rasmiy himoyasiga tavsiya etadi.

**Majlis raisi:**

**Kotiba:**

**Radjabova G.G'.**

**Shergunova S.**

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети  
Биология-тупрокшунослик факултети биофизика кафедраси  
«5A140105 -Биофизика» мутахассислиги магистранти Комилова Нафиса  
Ражабовнага илмий раҳбарнинг

### ТАҚРИЗИ

**Комилова Нафиса Ражабовна** 2011 йил Низомий номидаги Тошкент Давлат Педагогика Университетининг табиёт фанлари факултети биология йўналишини тамомлаган. 2012 йил М.Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети Биология-тупрокшунослик факултети Биофизика кафедрасига магистратура 5A140105 –биофизика мутахассислиги бўйича контракт тўлови асосида ўқишга қабул қилинди.

**Комилова Нафиса** магистрлик диссертация ишини биофизика кафедраси доц.в.б., б.ф.н. Раджабова Г.Ғ. раҳбарлиги остида “Ўсимлик алкалоидларини гипотензив таъсир механизмини ўрганиш” мавзуси устида тадқиқот ишларини олиб борди. МД ишининг тажриба қисмини Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг Биоорганик кимё илмий текшириш институтининг “Хужайра биофизикаси” лабораториясида олиб борди. Магистратурада 2 йил ўқиш мобайнида у биофизика йўналишидаги физик-кимёвий методларни ўзлаштирди, ўз тадқиқотларида эндемик, яъни маҳаллий (*Aconitum orientale* Mill- *Oq Parpi*, *Thermopsis dolichocarpa* - *Afsonak* ) ўсимликлардан ажратиб олинган алкалоидларнинг каламуш аортаси силлиқ мускул хужайраларига таъсирини ўрганиш устида тадқиқотлар олиб бориб, ишонарли натижалар олишга муваффақ бўлди.

Комилова Нафиса ўқишда ва илмий-тадқиқот ишларини олиб боришда, интизомли, камтарин, маъсулиятли ва одобли магистрант сифатида ўзини кўрсатиб, кафедра жамоаси ва курсдошлари орасида хурматга сазовор бўлди.

Комилова Нафиса томонидан тайёрланган магистрлик диссертацияси “Ўсимлик алкалоидларини гипотензив таъсир механизмини ўрганиш” мавзусида бўлиб, бунда тадқиқот объекти сифатида дитерпеноид алкалоидларидан:

ореаконин перхлорат ва хинолизидин, каламуш аорта қон-томири силлик мускул препаратлари ҳисобланади.

Комилова Нафиса магистрлик диссертация мавзусига доир олинган натижалар асосида 1та мақола “Биологиянинг долзарб муаммолари” Ёш олимларнинг илмий-амалий конференция материалларида, 1 та тезис ЎзМУ ташкил этилганлигининг 95 йиллиги ва 2014 йил “Соғлом бола йили” га бағишлаб ўтказилган конференцияда фаол иштирок этиб чоп эттирди.

Комилова Нафиса ушбу магистрлик диссертациясини юқори илмий даражада бажарган. Олинган натижаларнинг таҳлили диссертацияда тўлиқ баён этилган бўлиб, магистрлик диссертацияси олдига қўйилган барча талабларга тўлиқ жавоб беради.

Диссертант “магистр” академик даражасини олишга лойиқ деб ҳисоблайман.

Илмий раҳбар:



б.ф.н. Раджабова Г.Ғ.

Илмий раҳбар  
Комилова Нафиса ўзини  
патентлаш, халқаро, махсуслаш  
кўрсатиш, махсуслаш  
Комилова Нафиса ўзини

Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий Университети  
Биология-гупрокшунослик факультети Биофизика кафедраси  
«5А140105 -Биофизика» мутахассислиги магистранти Комилова  
Нафиса Ражабовнанинг “Ўсимлик алкалоидларини гипотензив  
таъсир механизмини ўрганиш” мавзусидаги магистрлик  
диссертациясига

### ТАҚРИЗ

Ҳозирги кунда экологик вазиятнинг бузилиши, индустриаллашиш, техноген воситаларнинг кучли таракқиёти, одамларда жисмоний фаолликнинг камайиши, шунингдек кашандалик ва алкоғолизм, гиёҳвандлик каби салбий иллатларнинг кенг тарқалиши оқибатида юрак қон-томир тизими касалликлари сони глобал миқёсда ортиб бориши кузатилмоқда. Адабиётлардан малумки, кўпгина қон-томир касалликлари қон- томир хужайраларида турли хил ион каналлари ишидаги дефект ва бузилишлар билан бевосита боғлиқдир. Шу нуқтаи назардан, биологик фаол моддаларнинг релаксант таъсирининг хужайра даражасидаги механизм-ларини тадқиқ этиш ва қон-томир касалликларини даволаш ва олдини олиш-да самарали ижобий таъсирга эга доривор моддаларни излаш нафақат замо-навий физиология ва биофизика, балки умумий фармакология ва тиббиёт-нинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Шу билан бирга маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосида юқорида кўрсатиб ўтилган муаммо ечимига қаратилган илмий изланишлар самарали натижаларга олиб келиши мумкин. Шубҳасиз, ушбу бирикмаларнинг аорта қон томир хужайралари ион каналлари билан таъсир хусусиятларини тавсифлаш улар орасидан юрак қон-томир касалликларини даволаш ва олдини олиш учун янги, потенциал фармакологик фаолликка эга доривор воситаларни яратишда истиқболлиларини ажратиб олиш имконини беради.

**Тадқиқот ишининг мақсади** –дигтерпеноид алкалоидлари дигидроатизин гидрохлорид ва 6-О-бен-зоилгетеротизин гидрохлоридни каламуш аорта қон-томири силлиқ мускул хужайралари ион каналларига релаксант таъсир механизмларини ўрганиш ҳисобланади.

**Тадқиқот объекти** - дигтерпеноид алкалоидлар дигидроатизин ва 6-О-бензоилгетеротизин, каламуш аорта қон-томири силлиқ мускул препаратлари ҳисобланади.

**Тадқиқот предмети-** Ўрганилган алкалоидларнинг релаксант таъсир эффектлари уларнинг каламуш аорта силлиқ мускули изометрик шароитда қисқариш фаоллиги параметрларига таъсири асосида баҳоланади.

**Тадқиқот вазифалари:** Каламуш аортаси препаратиди гиперкалийли эритмалар индуцирловчи қисқариш жавоб реакцияларини ўрганиш, 2Br-IB (Ореаконин перхлорат) алкалоидларининг каламуш аортаси препаратиди KCL индуцирловчи қисқарувчанликка таъсирини ўрганиш, каламуш аортаси препаратиди норадреналин индуцирловчи қисқарувчанлик ҳамда каламуш аортаси препаратиди норадреналин индуцирлаган қисқарувчанликка ореаконин перхлорат

ва Ц-2Br-ИБ алколоидларининг таъсирини ўрганишдан иборат, олинган натижаларни статистик таҳлилни ўрганишдан иборат.

Магистрлик диссертация кириш қисми, уч боб, хотима, хулоса ва адабиётлар рўйхати, кўргазмали материалларидан таркиб топган.

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети, тадқиқот усуллари, илмий янгилиги ҳамда илмий иш-нинг аҳамияти ёритилган.

**Илмий янгилиги.** Дитерпен қатори алкалоидлари дигидроатизин ва 6-О-бензоилгетеротизин, каламуш аорта силлиқ мускули қисқариш фаоллигига релаксанти таъсири асосида ушбу моддаларнинг хужайра мембранаси рецептори ва хужайра ичидаги ион транспорти тизимлари фаолиятига таъсир механизмларини ойдинлаштириш ишнинг илмий янгилигини белгилайди.

**Илмий ва амалий аҳамияти.** Бажарилган ишнинг илмий аҳамияти шундаки, бугунги кунда энг долзарб бўлиб турган муаммолардан бири турли хил ион каналлари ва рецепторлари модуляторларидан ва услубий ёндошувлардан фойдаланиб, маҳаллий ўсимликлардан ажратиб олинган дитерпен қатори алкалоидлари дигидроатизин ва 6-О-бензоилгетеротизинни, каламуш аортаси силлиқ мускули қисқариш фаоллигига релаксанти таъсир механизмларини ойдинлаштириш асосида келгусида юрак қон-томир касалликларини даволаш ва олдини олиш учун янги, потенциал фармакологик фаолликка эга доривор воситаларни яратишда истиқболларини ажратиб олиш имконини беради.

**Биринчи боб** “Адабиётлар шарҳи” деб номланиб, силлиқ мускулларнинг тузилиши ва вазифаси, силлиқ толали мускул хужайраларининг ион каналларидан  $Ca^{2+}$  каналлари,  $K^{+}$  каналлари,  $Cl^{-}$  каналлари ва силлиқ толали мускул толаларининг қисқариш ва бўшашиш механизмлари, алкалоидлар ва уларнинг ҳосилаларининг фармакологик хусусиятлари бўйича замонавий адабиётларнинг таҳлили баён этилган.

**Иккинчи боб** “Тадқиқот материаллари ва усуллари”да ишда қўлла-ниладиган материаллар, тадқиқот объектларидан дитерпеноид алкалоидлар дигидроатизин ва 6-О-бензоилгетеротизин, каламуш аорта қон-томири силлиқ мускул препаратларидан фойдаланилган.

**Учинчи боб** “Натижалар ва унинг таҳлили”да тадқиқот объекти сифатида каламуш аортаси препаратида гиперкалийли эритмалар индуцирловчи қисқариш жавоб реакцияси ўрганилган, 2Br-ИБ (Ореаконин перхлорат) алкалоидларининг каламуш аортаси препаратида KCL индуцирловчи қисқарувчанликка таъсири тажрибаларда кўриб чиқилган, каламуш аортаси препаратида норадреналин индуцирловчи қисқарувчанлик ҳамда каламуш аортаси препаратида норадреналин индуцирлаган қисқарувчанликка ореаконин перхлорат ва Ц-2Br-ИБ алкалоидларининг таъсири ўрганилган ва олинган натижаларнинг муҳокамаси келтирилган.

**Хулоса** илмий ишнинг олдига қўйган мақсад ва вазифаларининг ечимини тўлиқ ёритиб берган. Диссертант дитерпен қатори алкалоидлари дигидроатизин ва 6-О-бензоилгетеротизин, каламуш аорта силлиқ мускули эндотелийга боғлиқ релаксанти таъсирини ўрганган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертациянинг умумий ҳажми 80 бетдан иборат бўлиб, кириш, асосий қисм: адабиётлар шарҳи, материаллар ва усуллар, натижалар ва таҳлиллар, хотима, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан (140 та манбадан фойдаланилган, шундан чет эл манбалари 120 тани ташкил этади ҳамда 12 таси интернет ресурслари) ташкил топган. Илмий ишда 10 та расм ва 14 график намоиш этилган.

Лекин, ушбу ишда баъзи орфографик ва стилистик хатоликлар ҳам мавжуд, аммо бу хатоликлар ишнинг мазмун ва моҳиятига умуман таъсир қилмайди.

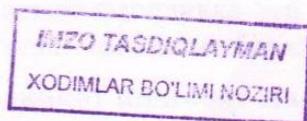
Комилова Нафиса Ражабовнанинг “Ўсимлик алкалоидларини гипотензив таъсир механизмини ўрганиш” мавзусидаги магистрлик диссертацияси магистр академик даражаси талабларига биноан бажарилган ва расмийлаштирилган

Диссертант “магистр” академик даражасини олиши учун «аъло» баҳога лойиқ деб ҳисоблайман.

ЎзФА Биоорганик кимё институти  
Биофизика бўлими к.и.х.

*Handwritten signature*

б.ф.н. Наджимова Х. К.



*Handwritten signature*



**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ОЛИЙ ВА ЎРТА  
МАХСУС ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**МИРЗО УЛУҒБЕК НОМИДАГИ ЎЗБЕКИСТОН  
МИЛЛИЙ УНВЕРСИТЕТИ**

**ТАРИХ ФАКУЛЬТЕТИ  
ЎЗБЕКИСТОН ТАРИХИ КАФЕДРАСИ**

**"Соғлом бола йили" ҳамда  
Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий  
университети ташкил топганлигининг 96 йиллигига  
бағишланади**

**“ЮҚОРИ МАЛАКАЛИ, ЕТУК ВА  
СОҒЛОМ АВЛОДНИ ТАРБИЯЛАШ –  
МАМЛАКАТ ТАРАҚҚИЁТИНИНГ  
ПОЙДЕВОРИ”**

**мавзусида иқтидорли талабаларнинг анъанавий илмий-  
амалий анжумани материаллари**

**Тошкент, 12 май 2014 йил**

5. Политрофлар гуруҳига онд нематодалардан *Eudorylaimus*, *Enchodella* авлоди вакиллари топилиб, уларни ҳар-хил озикланиш хусусиятига эга эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, Олмалиқ саноат ҳудуди атрофи турли хил масофалардан олинган тупроқ намуналарида эколого-трофик гуруҳларнинг барча вакиллари учради. Уларнинг 4 тури ҳақиқий паразит, 3 тури потенциал паразит, 2 тури микотроф, 8 тури девисапробионт, ва 2 тури политрофларни ташкил қилди.

Ҳамма узокликлардан олинган намуналарда сон жихатидан девисапробионтлар биринчи ўринни эгаллади. Ҳақиқий паразитлар охириги ўринни эгаллади ва жуда оз миқдорда учради. Хатто 1500 м масофада учрамади.

#### Адабиётлар

1. Абдурахманова Г.А. Фитонематоды хлопково-люцерновых агроценозов и значение агротехнических факторов в формировании их сообществ. Фан номзоди илмий даражасини олиш учун ёзилган автореферат. Тошкент. 2004. 20 б.
2. Бабьева И.П., Зенова К.И. Биология почв. М.: МГУ. 1989. с.30.
3. Кирьянова Е.С., Краль Э.П. Паразитические нематоды растений и меры борьбы с ними. Изд. Наука. М.: Т.2. 1971. С.1-447
4. Кирьянова Е.С., Краль Э.П. Паразитические нематоды растений и меры борьбы с ними. Изд. Наука. М.: Т.1. 1969. С. 1-357
5. Мавлянов О.М. Зависимость поражений хлопчатника паразитическими нематодами от физических свойств почвы // Совр.зоология и научн. методич. проблемы при ее обучении. –Ташкент. 1993. –с.38.
6. Парамонов А.А. Основы фитогельминтологии. М.: 1962, 1964, 1970. Т 1. С.479., Т 2. С.443., Т 3. С.253.
7. Соловьева Г.И. Экология почвенных нематод. –Л.: Наука, 1986. 247 с.

## ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ РЕЛАКСАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ АЛКОЛОИДОВ

Комилова Н.

Национальный университет Узбекистана  
магистр биолого-почвенного факультета

Выяснение механизмов регуляции кальциевых потоков в миоцитах сосудов остается одной из актуальных проблем современной физиологии, биофизики, фармакологии и других разделов медицины. Также важным остается поиск новых веществ, регулирующих сократительную активность миоцитов сосудов.

Биологическая активность двух алкалоидов обусловлена у них гипотензивных свойств индуцированные гиперкалиевым раствором и норадреналином.

В состоянии покоя данные алкалоиды даже при высоких концентрациях не влияют на базальный тонус препаратов аорты крысы, что свидетельствует об отсутствии их действия на процессы активации сократительного аппарата ГМК. Вместе с тем, данные алкалоиды дозозависимо расслабляют препараты аорты крысы, предварительно сокращенные гиперкалиевыми растворами и норадреналином. Вместе с тем, данные алкалоиды предотвращают развитие как фазной, так и тонической компонент, сократительного ответа, индуцированного КС1. Учитывая то, что развитие фазной и тонической компонент обеспечивается в основном входом ионов  $Ca^{2+}$  через потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы плазмалеммы ГМК, наблюдаемые эффекты данных алкалоидов свидетельствуют о их взаимодействии с этими каналами. Действительно, в бескальциевых растворах Кребса, релаксантная эффективность данных алкалоидов резко возрастает по мере восстановления нормальной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в среде инкубации.

Эксперименты на препаратах аорты крысы, предварительно сокращенных норадреналином, показали, что релаксантное действие ореаконина и Ц-2Вг-ИВ может реализоваться не только через блокирование потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов плазмалеммы ГМК, но и с помощью других механизмов. В частности было обнаружено, что ореаконин и Ц-2Вг-ИВ эффективно расслабляют препараты аорты крысы, предварительно сокращенные норадреналином, одновременно подавляя как фазную, так и тоническую компоненты сократительного ответа. В связи с тем, что в развитии тонической компоненты норадреналин-индуцированного ответа наряду с потенциал-зависимыми  $Ca^{2+}$ -каналами принимают участие и рецептор-управляемые  $Ca^{2+}$ -каналы, ее подавление ореаконин и Ц-2Вг-ИВ может указывать на их взаимодействие и с этими каналами. Эти данные указывают на то, что релаксантное действие данных алкалоидов в условиях норадреналин-индуцированной контрактуры может быть обусловлено также его взаимодействием и с рецептор-управляемыми  $Ca^{2+}$ -каналами. Вместе с тем, принимая во внимание то, что развитие быстрой фазной компоненты норадреналин-индуцированного ответа обеспечивается в основном ионами  $Ca^{2+}$ , высвобождаемыми из СР, ее подавление ореаконин может указывать на его взаимодействие и с  $Ca^{2+}$ -каналами СР. Действительно, и в бескальциевых средах, когда норадреналин вызывает ответы, состоящие только из быстрой фазной компоненты, ореаконин сохраняет свою релаксантную эффективность. А алкалоид Ц-2Вг-ИВ практически не действует на фазную компоненту, но эффективно подавлял только тоническую компоненту норадреналин-индуцированного ответа.

Результаты, полученные экспериментов, обнаружено, что растительные алкалоиды ореаконина и Ц-2Вг-ИВ обладают выраженным релаксантным действием. При этом, установлено, что релаксантное действие ореаконина и Ц-2Вг-ИВ реализуется в основном благодаря блокированию плазмалеммальных потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (в условиях КСІ-индуцированной контрактуры) и рецептор-управляемых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов плазмалеммы ГМК (в условиях норадреналин-индуцированной контрактуры).

Также, ингибиторное действие ореаконина перхлорат в условиях отсутствия в среде инкубации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  обусловлено, подавлением высвобождения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из СР.

#### Литература.

1. Am J Physiol Heart Circ Physiol 284: H1808-H1817, 2003. First published February 13, 2003;
2. Richard P. Burt - Phasic contractions of the rat portal vein depend on intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  release stimulated by depolarization. Issue 5, H1808-H1817, May 2003
3. Richard B. Herbert; Herbert, Richard B.; Herbert, Richard B. (1999). "The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites". Nat. Prod. Rep 16: 199–208.

Абдужалилова О., Хурсанова Ф.	Ўғитлашда	ИННОВАЦИОН
КУЗГИ БУГДЎЙНИ	ТЕХНОЛОГИЯЛАР	100
Баротова А., Саидова Ш.	ТОҒ-МЕТАЛЛУРГИЯ	КОМБИНАТИ ХУДУДИДА
ОЛМАЛИҚ	ТУПРОҚ НЕМАТОДАЛАРИНИНГ ТУР	ТАРҚИБИ ВА УЛАРИНИНГ
ТУПРОҚ КАТЛАМЛАРИДА	ТАРҚАЛИШИ	102
Ғаниева Х.Х.	МАТНИЙ МУЛОҚОТДА	ТАЪСИРЧАНЛИКНИ ОШИРИШ ВА
ПУБЛИЦИСТНИНГ	ТИЛ ВА УСЛУБИЙ	ВОСИТАЛАРДАН
Фойдаланиши	МАҲОРАТИ (ПУБЛИЦИСТ ЭРКИН	АЪЗАМ ИЖОДИ
МИСОЛИДА)	105	
Бекпазаров Б.	ЯНГИДАН СУҒОРИЛАДИГАН БУЪ	ЎТЛОҚИ ТУПРОҚЛАРДА
СУВНИ ТЕЖАШ	ТЕХНОЛОГИЯСИНИ КЎЛЛАШ	112
Усманов Н.	ЎЗИНИ РИВОЖЛАНИШИГА	ВА ХОСИЛДОРЛИГИГА
МИНЕРАЛ ЎГИТЛАРНИ	ИККИ МУДДАТДА КЎЛЛАШНИ	ТАЪСИРИ
БЎЙИЧА	ДАЛА ТАЖРИБА УСЛУБИЁТИ	114
Зиядов Ш.	ХИСОР ДАВЛАТ КЎРИҚХОНАСИДАГИ	ЎСИМЛИК ВА ХАЙВОНЛАР
ЭКОЛОГИЯСИ	116	
Солтев Н.Н., Иброҳимхўжаева Д.Б.	ИЧАК МИТОХОНДРИЯЛАРИДА	ЛИПИДЛАР
АЛМАШИНУВИНИ	ЮҚОРИ ҲАРОРАТ ТАЪСИРИДА	ЎЗГАРИШИ
120		
Искандарова С.	ПАРАЗИТ ГЕЛЬМИНТЛАР	ВА ГЕЛЬМИНТОЗЛАР
123		
Каримов А.	ОЛМАЛИҚ САНОАТ ХУДУДИ	ТУПРОҚ ФИТОНЕМАТОДАЛАРИ
125		
Комилова Н.	ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ	РЕЛАКСАНТНОГО
ДЕЙСТВИЯ	РАСТИТЕЛЬНЫХ АЛКОЛОИДОВ	128
Мирзаев Ж.А.	АЙРИМ Фойдала	ЎСИМЛИКЛАРИНИНГ
БИОЭКОЛОГИЯСИ	130	
Мирзаева Ф.	ЎЗБЕКИСТОН МОЙЛИ	ВА ТОЛАЛИ ЭКИНЛАР
ТАЖРИБА	СТАНЦИЯСИДА	ТАРҚАЛГАН ЎТЛОҚИ
АЛЛЮВИАЛ	ТУПРОҚЛАР	ЭВОЛЮЦИЯСИ
ВА	МОРФОЛОГИЯСИ	134
Насируллаева Д.	ТУТ ИПАК ҚУРТИНИНГ	НОЗЕМАТОЗ
КАСАЛЛИГИГА	ЧИДАМЛИ	136
ЗОТЛАРИНИ	АНИҚЛАШ	
Норматов И., Эргашев Д.	ЎЗБЕКИСТОННИНГ	АНГРЕН-ОЛМАЛИҚ
САНОАТ	ХУДУДИДА	СОВУТЛИ
КАНАЛАР (ORIVATIDAE)	ВА	КОЛЛЕМБОЛАЛАР
(COLLEMBOLA)	СОНИНИНГ	МАВСУМИЙ ДИНАМИКАСИ
139		

Абдолов К.О.	МЕХАНИЗМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ	СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ	ГРАЖДАН
РЕСПУБЛИКИ	УЗБЕКИСТАН	51	
Омонов Р.	МАТБУОТ САМАРАДОРЛИГИНИНГ	АСОСИЙ	ОМИЛЛАРИ
55			
Полванов Ж.	ЎРТА ОСИЕННИНГ	ЭНГ	ҚАДИМГИ ЙЎЛЛАРИ
59			
Ўсаров У.	АБУ БАКР НАРШАХИЙНИНГ	“ТАЪРИХИ	БУХОРО”
АСАРИ	БУХОРО	ВИЛЯТИ	ТОПONIМИЯСИДА
МУХИМ	МАНБА	63	
Хакбердиева М.	ЭКОСАЙЁҲЛИК	ВА	ИНСОН САЛОМАТЛИГИ
67			
Ҳамрақулова О.	МОЛОДЕЖЬ И	ИННОВАЦИЯ	68
Холдоров У.А.	ТУРКИСТОНДА	АНЪАНАВИЙ	ТАЪЛИМ
ТИЗИМИ	70		
Холматов О.	ШАХРИСАБЗ – «СУББАТУ	ЛУ ИЛМ	ВАЛ АДАБ»
75			
Шакиров И.	РОЛЬ ЧАСТНОГО	БИЗНЕСА	И ПРЕДПРИНИМАТЕЛЬСТВА
В	РАЗВИТИИ	ОБЩЕСТВА	В УЗБЕКИСТАНЕ
80			
Shorpo'latov Sh.	МАТЕМАТИКА	SONASI	VO'YISCHA
TALABA	YOSHLARNING	OLIV	83
TA'LIMGA	JORIY	ETAUYOTGAN	INNOVATSIYALARI
Эшмуродов С.	ҚАДИМГИ	БОШҚАРУВ	АСОСЛАРИНИНГ
ШАКЛЛАНИШИ	ТАРИХИДАН	86	
И-ШУЪБА	ЕШЛАР	ВА	ФАН
Abduhamidova L.	TARIXIY-BADIIY	MATNLARDA	INSON RUVIYATI
TANHLILI	88		
Nurmetov F.	QARAG'AY (Pinus L.) -	MANZARALI	IGNAVARGILI
O'SIMLIK	89		
Rahmonova N., Saitlova G.	INFRAQIZIL	NURLARNI	LOVIYA
URUG'INING	UNISH	DAVRI	90
BOSHLANG'ICH	KUNLARIDA	FOSFOLIPIDLARINING	O'ZGARISHIGA
TA'SIRI	91		
Г.Р.Жолдасбаева	ИЗ ИСТОРИИ	СТРОИТЕЛЬСТВА	ЖЕЛЕЗНОЙ
ДОРОГИ	НАВОИ-	УЧКУДУК-НУКУС	93
Суюмова С.	20 – 30-	ЙИЛЛАР	ЎЗБЕК
ТЕРМИНОЛОГИЯСИДА	АФФИКСЛАР	95	
СИНОНИМИЯСИ	96		
Ҳамрақулова Х.З.	G'O'ZA	TUNLAMI	(HELICOVERPAARMIGERANEN)NING
BIOLOGIK	VA	EKOLOGIK	XUSUSIYATLARI
98			



Табиий фанлар  
III - қисм

## XXI АСР - ИНТЕЛЛЕКТУАЛ АВЛОД АСРИ

## XXI ВЕК - ВЕК ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО ПОКОЛЕНИЯ



Тошкент-2014

Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлиги  
Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Истеъдод» жамғармаси  
Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси  
Ўзбекистон Республикаси “Камолот” ёшлар ижтимоий ҳаракати  
Марказий Кенгаши  
Фан ва технологияларни ривожлантиришни мувофиқлаштириш  
қўмитаси  
Мирзо Улуғбек номидаги Ўзбекистон Миллий университети

*Ёш олим ва талабаларнинг*

## **XXI АСР – ИНТЕЛЛЕКТУАЛ АВЛОД АСРИ**

*шиори остидаги Тошкент вилоят ва Тошкент шаҳар ҳудудий  
илмий-амалий конференцияси*

**МАТЕРИАЛЛАРИ**

**III**

**Табиий фанлар**

---

**III**

**Естественные науки**

**МАТЕРИАЛЫ**

*Региональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов  
города Ташкента и  
Ташкентской области под девизом*

## **XXI ВЕК – ВЕК ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО ПОКОЛЕНИЯ**

Тошкент – 2014

*spinosum*), темиртикан (*Tnibutueta terristris*), шўрадошлар (*Salsolseta* sp) ва окбош (*Karelinieta caspical*) каби ўсимликлар формацияларида ҳаёт кечиради.

#### Адабиётлар:

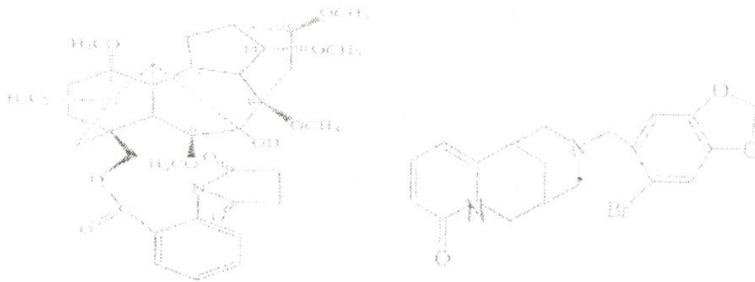
1. Абдуллаев И.И. Туркистон термитининг (*A. turkestanicus Jacobs*) энтомопотоген замбуруғларга мойиллиги// Узб. биол. жур. 2001.№:2.-Б.49-52.
2. Васильев И.В Два новых вида термитов из Средней Азии// Русск. энтомол. обозрение. -1911.-Т.11.-№2.-С.268-270.
- 3.Караваев В.А. Описание солдат и рабочих *Hodotermes (A. ahnderianus Jacobs)* и несколько замечаний о постройках Среднеазиатских термитов// Русск. Энтомол. Обозрения.-1909.-Т.9.-№1-2.-С.157-162.
- 4.Луппова А.Н. Материалы побиологии Туркестанского термита *A. turkestanicus Jacobs.* и его распространение Туркменистане// Энтомол. Обозрение.-1953.-Т.33.-С.142-156.
- 5.Якобсон Г.Г. О термитах России// Тр. Бюро по энтомол. Ученого комитета Глав.упр.земле устройства и земледелия.-1904.-Г.4.-№8.-С.3-54.
- 6.Weinder H Die termite von Afganistan, Iran und Irak (Isoptera)//Abhandl. Naturwissenschaftl., Vereins in Hamburg, 1960.-Bd.4.-S.43-70.

### ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕЛАКСАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ АЛКАЛОИДОВ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК АОРТЫ КРЫСЫ

Комилова Н.Р., Бакиева М.Ш., Раджабова Г.Г.

Национальный университет Узбекистана

Изучение механизмов модуляции ионных каналов сердечных и гладкомышечных клеток является одной из актуальнейших проблем современной биофизики и медицины. Это объясняется тем, что ионные каналы сердечных и гладкомышечных клеток играют ведущую роль в обеспечении их функциональной активности, и определяют нормальную деятельность сердечно-сосудистой системы в целом. Особое значение при этом имеет характеристика действия различных биологических активных соединений, для создания новых гипотензивных средств. При этом особое внимание уделяется природным соединениям, таким как растительные алкалоиды, которые характеризуются широким спектром биологических эффектов, а целый ряд из них проявляют выраженное гипотензивное действие. Целью данного исследования явилось изучение влияния дитерпеноидный алкалоид – орсаконина бензоилоксиметилена-N-этилаконитан) выделенный из надземные части растения вида *Aconitum orientale Mill* хинолизидоновый алкалоид - Ц-2Br-IV, производного алкалоида цитизина выделенный из растения *Thermopsis dolichocarpa* (рис. 2.1), обладающего гипотензивным и антиаритмическим действиями [2] на  $Ca^{2+}$ -транспортирующие системы гладкомышечных клеток (ГМК) аорты крысы. В гладкомышечных клетках кровеносных сосудов ионы  $Ca^{2+}$  играют ведущую роль в обеспечении и регуляции их сократительной и функциональной активности.



**Рис. 1. Химические структуры исследованных алкалоидов**  
Ореаконина перхлорат (1) и Ц-2Вг-ИВ (2).

Исследования проводились на изолированных препаратах аорты, выделенных из грудной клетки беспородных белых крыс (200-250 г). После удаления соединительной ткани и жира, окружающих аорту, их нарезали на сегменты в виде колец шириной 2-3 мм [1] и помещали их в экспериментальную ячейку (5 мл), где с одной стороны крепились к неподвижному серебряному крючку, а с другой стороны – к датчику напряжения GrassFT. 03 (США). Препарат перфузировали физиологическим раствором Кребса следующего состава (мМ): NaCl-118; KCl-4,8; MgSO<sub>4</sub>-1,2; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-1,2; CaCl<sub>2</sub>-2,5; NaHCO<sub>3</sub>-25; глюкоза-11; pH=7,4, оксигенированного карбогеном (O<sub>2</sub>-95%, CO<sub>2</sub>-5%), а его температура поддерживалась на уровне 37±0,5°C. В некоторых опытах также использовали бескальциевые растворы, для чего из раствора Кребса исключали ионы Ca<sup>2+</sup>, а для связывания их следов добавляли ЭГТА (1 мМ). При исследовании действия алкалоидов ореаконина перхлорат и **Ц-2Вг-ИВ** было обнаружено, что уже в концентрации 1 мкМ данные алкалоиды вызывают расслабление препарата аорты крысы, предварительно сокращенного гиперкалиевыми растворами. С увеличением концентрации данных алкалоидов в среде инкубации их релаксантное действие заметно усиливалось, т.е. их релаксантное действие имело дозозависимый характер (рис.2).



**Рис.2. Зависимость релаксантное действие данных алкалоидов от их концентрации.** Мышечное напряжение (МН), индуцируемое 50 мМ KCl, принято за 100%. (P<0,01; n=10)

Так, при концентрации 1 мкМ данные алкалоиды вызывали расслабление препарата аорты крысы на 4,6±2,2% и 7,6±3,1%, а при концентрации 10 мкМ расслабление достигало 39,4±3,1% и 42,9±3,6 %, соответственно. При дальнейшем увеличении концентрации ореаконина и Ц-2Вг-ИВ до 100 мкМ их расслабляющее действие усиливалось и достигало 88,5±3,4% и 74,6±3,8 %

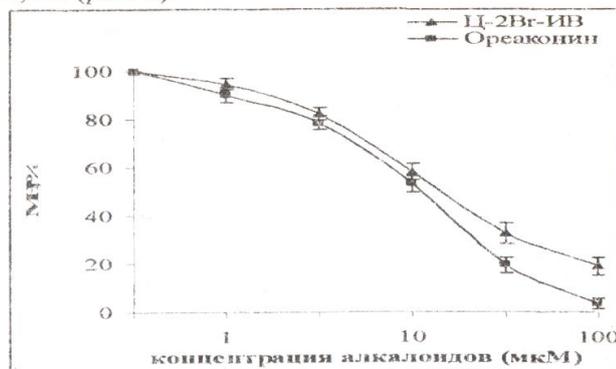
соответственно. При предварительной инкубации препаратов аорты крысы с ореаконином и Ц-2Вг-ИВ сократительные ответы на гиперкалиевые растворы также заметно подавлялись.

При этом можно заметить, что ореаконина перхлората и Ц-2Вг-ИВ вызывают одновременное угнетение как фазной, так и тонической компоненты сократительного ответа.

В связи с тем, что развитие фазного и тонического компонентов сократительных ответов, индуцированных КСI, обусловлено входом ионов  $Ca^{2+}$  через потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы ГМК, можно предположить, что наблюдаемые эффекты ореаконина перхлората и Ц-2Вг-ИВ обусловлены их взаимодействием с этими каналами.

Как было показано выше, в нормальном растворе Кребса норадреналин вызывает сократительные ответы препаратов аорты крысы, которые характеризуются наличием быстрой фазной и медленной – тонической компонент. При исследовании действия алкалоидов ориоконитина перхлората и Ц-2Вг-ИВ на сократительные ответы, индуцированные норадреналином, нами было обнаружено, что данные алкалоиды и в этих условиях проявляют дозозависимое релаксантное действие (рис.3).

В частности, внесение в среду инкубации 1 мкМ ореаконина перхлората и Ц-2Вг-ИВ вызывали расслабление препарата аорты, предсокращенного норадреналином (1 мкМ), на  $10,1 \pm 2,4\%$  и  $5,5 \pm 3,2\%$ , соответственно. Увеличение концентрации алкалоидов до 10 мкМ приводило к еще большему расслаблению до  $48,4 \pm 3,4\%$  и  $42,4 \pm 3,1\%$ . При концентрации ореаконина перхлората и Ц-2Вг-ИВ 100 мкМ расслабление препарата аорты крысы достигало величины  $96,5 \pm 3,1\%$  и  $81,5 \pm 3,1\%$  (рис. 3).



**Рис.3.** Зависимость релаксантного действия алкалоидов ореаконина перхлората и Ц-2Вг-ИВ от его концентрации. Мышечное напряжение (МН), индуцируемое 1 мкМ норадреналина, принято за 100%. ( $P < 0,01$ ;  $n = 8$ )

Вместе с тем, результаты этих экспериментов показали, что при действии ореаконина перхлората одновременно подавляются как фазная, так и тоническая компоненты сократительного ответа, индуцированного норадреналином. А действия Ц-2Вг-ИВ только тонические компоненты подавлялись. Результаты, полученные экспериментов, обнаружено, что растительные алкалоиды ореаконина и Ц-2Вг-ИВ обладают выраженным релаксантным действием. При этом, установлено, что релаксантное действие ореаконина и Ц-2Вг-ИВ

реализуется в основном благодаря блокированию плазмалеммальных потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов (в условиях KCl-индуцированной контрактуры) и рецептор-управляемых  $Ca^{2+}$ -каналов плазмалеммы ГМК (в условиях норадреналин-индуцированной контрактуры).

#### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Блаттнер Р. и др. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. Пер. с англ. / Под. ред. О.М. Авакяна. – М.: Мир. – 1983. – С. 208.
2. Джахангиров Ф.Н., Султанходжаев М.Н., Салимов Б.Т. Дитерпеноидные алкалоиды как новый класс антиаритмических средств. Взаимосвязь структура-активность // Химия природ. соединений – 1997. - №2. – С. 254-270.
3. Cribbs L.L. Vascularsmoothmusclecalciumchannels, could “T” beatarget? // Circulationresearch – 2001. – Vol. 9. – P. 560.
4. Cleary L., Vandeputte C., Kelly J.G., Docherty J.R. Actions of R- and S-verapamil and nifedipine on rat vascular and intestinal smooth muscle // Auton. Autacoid. Pharmacol. – 2004. – Vol. 24. – P. 63-67.

### ГЕСТАЦИЯ ДАВРИДА ОНА ТОКСИК АНЕМИЯСИНИНГ ЛАКТАЗА ВА ЛАКТОБАКТЕРИЯЛАР ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИРИ

Кудешова Г.Т., Кучкарова Л.С.  
*Ўзбекистон Миллий университети*

Маълумки, атроф-мухитда абиоген моддаларнинг (минерал ўғитлар, инсектицидлар, ксенобиотиклар) ортиши, репродуктив ёндаги аёллар билан болаларда анемиянинг кўпайишига олиб келиши билан боғлиқ. Табиат ва жамият ўртасида муносабатлар мувозанатнинг силжиши, айниқса кимёвий моддалар билан мухитнинг ифлосланиши, тирик организм функцияларнинг бузилишини келтирувчи энг кучли омиллардандир. Кимёвий токсикантлар орасида огир металллар энг мухим физиологик, биологик ва соғлиқни саклашдаги токсикантлардир. Шунинг учун огир металл ионларининг овқат ҳазм ферментлари фаоллигига таъсирини ўрганиш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан биридир.

Гестация даврида она токсик анемиясининг лактотроф ва мустақил овқатланиш давридаги ўсаётган каламушларда сут шакарини ҳазм қилишда иштирок этган ингичка ичакдаги лактаза ва йўғон ичакдаги лактобактерияларнинг фаоллигига огир метал тузи яъни курғошин ацетат таъсирини ўрганишни мақсад қилиб қўйдик.

Углеводларнинг гидролитик тизимини ўрганиш шуни кўрсатдики, организм қанчалик ёш бўлса, турли абиотик омиллар уларга шунчалик кучли таъсир кўрсатади.

Табиий равишда, лактаза фаоллигининг ошиши йўғон ичакка гексозаларнинг ўтиши камайишига олиб келади. Лактобактериялар учун озика субстратнинг камайиши уларнинг сони ва умумий фаоллигини камайтиради. Бу эса, ўз навбатида шартли патоген ва патоген бактерияларнинг кўпайишига олиб келиши мумкин.

Кўзатувлар натижасига кўра, она ва бола токсик анемияси лактаза фаоллигини ошишига олиб келади. Мазкур феномен умуман олганда наслнинг лактотроф

19. Аҳмадова Г.А., Салихов Ф.Д., Аминов С.Н. Hippocastanicum L. Уругидан эсцин ажрагиб олиш технологиясини ишлаб чиқиш, технологик параметрларини аниқлаш.....54
20. Бегимкулова Ч.Қ., Шакарова Д.Ш. Фиброин асосида олинган бионаноконпозицион материалларнинг физик-кимёвий тадқиқотлари.....59
21. Бекмухамедова Н.К., Бахтиёрова М.С. Выживаемость коллекционных культур микроорганизмов при хранении различными методами.....61
22. Бекназарова М.Б., Иномов А.У., Жабборов А.М., Мусаев Д.М. половые особенности распространения и активности ферментов при гепатитах В и С у подростков города Ташкента.....62
23. Бўрихонов Б.Х., Тожимухамедов Х.С., Халлиева С.М. Этиленхлоргидриннинг учламчи аминлар билан реакциялари.....64
24. Геворгян А.М., Зияев Д.А., Зияев А.Л. Аналитические возможности инверсионной вольтамперометрии при определении сурьмы в промышленных материалах.....66
25. Джалалова Ш.Б., Насуллаев Х.А., Гуломов Ш.Т., Асадова Д.Ф., Ибодуллоева Л.Р. Влияние азотной кислоты на свойства каолинового компонента носителей кат ализаторов.....69
26. Джураев Олим А., Джураев Одил А., Хусомиддинов А.С., Джураев А. Проявление Марджанбулакского землетрясения 26 мая 2013года на лессовых грунтах .....71
27. Жабборов А.М., Иномов А.У., Мусаев Д.М., Бекназарова М.Б., Кудешова Г.Т., Кучкарова Л.С. Роль различных факторов внешней среды в развитии пищеварения плода и потомства.....74
28. Жалолова Н., Зияева М., Холтураева Н.Р., Мухамедиев М.Г., Мирзахидов Х.А., Бабаев Т.М. Синтез и физико-химические свойства стимулчувствительных полимеров на основе гексаметиленмина.....76
29. Жўраев С.Т., Раззоков Ж.И., Аллапов Б.Д. Сулининг “Ўзбекистон кенг баргли” навида олиб борилган бирламчи уругчилик ишлари ва агротехник тадбирлар.....80
30. Жўраев С.Т., Тореев Ф.Н., Умедова М., Исроилов Ж.М. Истикболли тизмаларнинг тола индекси кўрсаткичлари.....83
31. Жураева Р.Н. Жизнеспособность и биохимическая активность спорных бактерий при хранении на полосках фильтровальной бумаги.....85
32. Зиядов Ш.Р. Ҳисор давлат кўриқхонасидаги флора ва фаунанинг экологияси.....87
33. Журакулов Б.А., Рахматуллина Н.Ш., Хакбердиев Ш.М., Раджабова Г.Г., Левицкая Ю.В. Влияние производных госсипола на процессы перекисного окисления липидов в митохондриях печени крыс.....88
34. Завкиева Д.Ш., Юсупова У.Р. Касимова Г.М. Роль фосфолипидов и липолитической системы в развитии воспалительного процесса при ревматоидном артрите.....91
35. Латипова Д.М., Рахимов М.Ш. Туркистон термити – *Anacanthoptermes turkestanicus* Jacobs. нинг Хоразм вилоятида тарқалиши.....94

36. Комилова Н.Р., Бакиева М.Ш., Раджабова Г.Г. Изучение механизма релаксантного действия алкалоидов на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крысы.....96
37. Кудешова Г.Т., Кучкарова Л.С. Гестация даврида она токсик анемиясининг лактаза ва лактобактериялар фаоллигига таъсири.....99
38. Мамасолиева М.А., Хашимова Н.Р., Ахунов А.А., Гофуров М.Б., Далимов Д.Н. Глицирризинатларни ёўза ўсимлигининг оксидловчи ферментларига таъсирини ўрганиш.....100
39. Мирзаев Ж.А., Рахимова Т.У. Адир мийтақасидаги кам ҳосил яйловларини истиқболли озукабоб ўсимликлар ёрдамида оптимизация қилиш.....101
40. Мирзахмедова М.Х. Исследование возможности однотонного крашения хлопко-шелковых смесевых материалов активными красителями.....103
41. Муродова С.С., Давранов К.Д., Сулайманова Ш.Х. Ризосферы хлопчатника ризосферными бактериями.....106
42. Мухитдинова И.Р., Соҳибназарова Х.А., Тўхтаева М.М. Табиий-ўчоқли вирусли инфекциялар ва Жиззах вилояти геморрагик иситмали касаллик мониторинги.....109
43. Мухамедова М.Г. Оптимизация терапии хронической сердечной недостаточности.....111
44. Мухаммаджонов С.Д., Фарманова Н.Т., Маликова Г.Ю., Фарманов Ш.И. Стандартизации сухого экстракта нефролитического сбора.....116
45. Насируллаева Д. Х. Тут инак қуртининг нозематоз (*nozema bombucis*) касаллигига қарши кураш чоралари ва унга чидамли зотларни аниқлаш.....118
46. Нормаматов И.С., Рахимов М.Ш. Оёқдумлиларнинг (*collembola*) морфо – биологик хусусиятлари.....120
47. Пардабоева Ш.П., Жалилов Х.К. Юмшоқ дори турларини қадоқлашни GMP талаблари асосида ташиқил қилиш.....122
48. Рахимова Г.Р., Рахимова О.Р., Эгамбердиева М.Х. Гарлспин таблеткасининг сақланиш муддатига таъқи муҳит таъсирини ўрганиш.....128
49. Раҳмонова Н.Б., Сайдова Г.Қ. Ловия уруғи фосфолипидларининг ўзгаришига инфрақизил нурларининг таъсири.....132
50. Раззақова М.А., Абдурахманова Г.А. Олмалиқ саноат худуди тупрок нематодаларини ўрганишга доир.....135
51. Рейнназаров Б.Д., Хайдаров В.Р. Ибупрофен таблеткасининг янги таркиби ва технологияси.....137
52. Роҳимова Ш.О., Кучкарова Л.С. Ҳар хил агрофонларда сапрофит нематодалардаги модда алмашинувини жараёнини ўрганиш.....142
53. Сайдуллаева М.Ф., Жалилов Х.К. Дори воситаларини ишлаб чиқаришда gmp коидаларининг тутган ўрни.....144
54. Сайдова Ш.О., Арамова Г.Б. Влияние арахисовых галловых нематод - *meloidogyne arenaria* на морфологию и ткани корней томата.....149
55. Салихов Ф.Д., Юнусхўжаев А.Н., Аминов С.Н. Мумиё капсуласининг таркибини танлаш ва технологик параметрларини ўрганиш.....152
56. Самадова Ф.Р., Махмудова М.М., Худойберганов Х.М., Азизов Н.Я. *Potentilla* интродукцияси ва ундан фойдаланиш.....157