

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

**М.УЛУҒБЕК НОМИДАГИ ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ
УНИВЕРСИТЕТИ**

БИОЛОГИЯ-ТУПРОҚШУНОСЛИК ФАКУЛЬТЕТИ

САРМАНОВА Матлуба Гофуровна

**ФЕРУЛЕН АЛКАЛОИДИНИ АОРТА ҚОН ТОМИРИ ҚИСҚАРИШИГА
ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ ЎРГАНИШ**

МАЛАКАВИЙ БИТИРУВ ИШИ

Илмий раҳбар:
Биология фанлари номзоди, доцент
Умарова Гулбахор Базарбаевна

Ташкент – 2012

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	3
КИРИШ.....	4
I Боб. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.....	6
1.1. Силлик мускул хужайраларининг тузилиши ва функцияси тўғрисида ҳозирги замон тушунчалари.....	6
1.2. Силлик мускул хужайралари электрофизиологияси.....	9
1.3. Силлик мускул хужайралари ион транспорт тизимлари.....	11
1.3.1. Силлик мускул хужайралари Ca^{2+} -каналлари.....	11
1.3.2. Силлик мускул хужайралари K^{+} -каналлари.....	13
1.3.3. Силлик мускул хужайралари Cl^{-} -каналлари.....	14
1.4. Силлик мускул хужайралари қисқариши ва бўшашининг молекуляр механизмлари.....	15
II Боб. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ.....	18
2.1. Тадқиқот объектлари.....	18
2.2. Каламуш аортаси препаратини тайёрлаш ва унинг қисқариш фаоллигини қайд қилиш.....	18
2.3. Гиперкалийли эритма ёрдамида силлик мускул хужайралари қисқаришини юзага келтириш.....	21
2.4. Норадреналин ёрдамида силлик мускул хужайралари қисқаришини юзага келтириш.....	22
III Боб. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ.....	23
3.1. Каламуш аортаси препаратининг гиперкалийли эритма билан чақирилган қисқариши.....	23
3.2. Феруленнинг гиперкалийли эритмалар билан чақирилган каламуш аортаси силлик мускул хужайралари қисқариш фаоллигига таъсири.....	24
3.3. Феруленнинг силлик мускул хужайралари саркоплазматик ретикулумидаги Ca^{2+} -каналларига таъсири.....	26
ЯКУНИЙ ҚИСМ.....	27
ХУЛОСАЛАР.....	28
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....	28

ҚИСҚАРТМАЛАР РҰЙХАТИ

АТФ – аденозинтрифосфат

ПКС – протеинкиназа С

ПКG – цГМФ га боғлиқ протеинкиназа

ПКА – цАМФ га боғлиқ протеинкиназа

СР – саркоплазматик ретикулум

цАМФ - циклик аденозинмонофосфат

цГМФ - циклик гуанизинмонофосфат

ЭГТА – этиленгликоль (бис-аминоэтиловый эфир)-N,N-тетрасирка кислотаси

IP₃ – инозитол-1,4,5-трифосфат

K_{Ca}-каналлари – Ca²⁺ билан фаоллаштирилувчи K⁺-каналлар

RyR – рианодин рецептори

КИРИШ

Ишнинг долзарблиги. Ҳозирги кунда экологик муҳит шароитининг кескин ёмонлашуви, техноген воситаларнинг жадал суръатларда ривожланиши, турли хил эндоген ва экзоген омиллар таъсирида юрак қон-томир тизими касалликларининг сони дунё миқёсида ортиб бориши кузатилмоқда. Бу ҳолат замонавий тиббиёт, физиология ва биофизика фанлари олдида ушбу касалликлар патогенези механизмларини ойдинлаштириш ва уларнинг олдини олиш ҳамда даволашнинг янги, самарали усулларини яратиш масаласини кўндаланг кўяди.

Маълумки, юрак қон-томир тизими касалликлари, жумладан гипертония, миокард инфаркти, инсульт каби патологиялар бевосита қон томир девори силлиқ мускул хужайралари ион транспорт тизимларининг функционал фаоллиги издан чиқиши натижасида юзага келади. Шу нуқтаи назардан турли хил биологик фаол моддаларнинг қон томирлар силлиқ мускул хужайралари ион транспорт тизимларига таъсир механизмларини ўрганиш бевосита юқорида таъкидланган муаммо ечимига олиб келиши мумкин. Шунингдек, маҳаллий хом ашё асосида ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосида яратилган фармакологик дори воситаларининг организмда турли хил тизимларга таъсир механизмларини ўрганиш ушбу моддаларнинг ижобий ва кўшимча салбий таъсирлари механизмларини аниқлаш имконини беради. Ушбу йўналишда олиб борилаётган илмий тадқиқотлар Республикамизда тиббиёт ва фармацевтика соҳасида бажарилиши керак бўлган Дастурлар режасига мос келади. Жумладан, Республикамиз Президенти И.А.Каримов томонидан замонавий ишлаб чиқариш тармоқларини ташкил этиш, инновацион ва нанотехнологиялар, юқори технологияларни талаб этадиган соҳаларни ривожлантириш бўйича кўрсатмаларида фармакология ва фармацевтика соҳасига ҳам алоҳида тўхталиб ўтилган [И.А.Каримов, 2011] ¹.

Сўнгги йилларда силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} иони транспорти ва Ca^{2+} -гомеостазини бошқариш механизмларини ўрганишда катта ютуқларга эришилган. Сўзсиз, ушбу ютуқлар пэтч-кламп ва специфик флуоресцент индикаторлар ёрдамида хужайра ичидаги Ca^{2+} миқдорини аниқлаш каби янги тадқиқот усулларининг яратилиши билан боғлиқ ҳисобланади. Шунингдек, турли Ca^{2+} -ташувчи системаларнинг функциясини модификацияловчи табиий ва синтетик бирикмаларнинг аниқланиши ҳам маълум даражада ушбу йўналишдаги тадқиқотларда илмий асосланган механизмлар аниқланишида ўз ҳиссасини кўшганлиги таъкидланади.

¹Каримов И.А. Асосий вазифамиз – Ватанимиз тараққиёти ва халқимиз фаровонлигини янада юксалтиришдир (2009 йилнинг асосий якунлари ва 2010 йилда Ўзбекистонни ижтимоий-иқтисодий ривожлантиришнинг энг муҳим устувор йўналишларига бағишланган Вазирлар Маҳкамасининг мажлисидаги маъруза). – Тошкент: Ўзбекистон, 2010. – Б. 48, 60, 72, 74.

Ушбу бирикмалар ёрдамида олинган маълумотлар бошқа маълумотлар билан биргаликда силлиқ мускул хужайралари Ca^{2+} ионлари транспорти механизми ва Ca^{2+} -гомеостазини бошқариш тўғрисидаги замонавий тушунчаларни кенгайтди.

Силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} иони транспорти плазматик мембранада ва хужайра органеллалари мембраналарида, масалан, саркоплазматик ретикулум (СР) ва митохондрияларда жойлашган бир қатор Ca^{2+} -ташувчи системалар иши билан таъминланади. Бунда плазмалеммадаги потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари муҳим ўрин эгаллайди, чунки улар ёрдамида силлиқ мускул хужайраларига қисқариш жараёнини юзага келтириш учун керакли бўлган Ca^{2+} ионлари киради. Шу билан бирга, силлиқ мускул хужайраларига Ca^{2+} ионларининг ташқи муҳитдан рецептор орқали бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари орқали ҳам кириши аниқланган. Силлиқ мускул хужайраларида хужайра ички Ca^{2+} ионлари концентрацияси доимийлиги таъминланишида СР ҳам муҳим рол ўйнайди [Laporte et al., 2004].

Булардан ташқари силлиқ мускул хужайралари ион каналларининг модуляция механизмларини ўрганиш замонавий биофизика ва тиббиётнинг амалий ва назарий жиҳатдан долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Бунинг сабаби шундаки, силлиқ мускул хужайралари ион каналларининг уларнинг функционал фаоллигини таъминлашда етакчи рол ўйнайди ва юрак-томир тизимининг меъёрий фаолият кўрсатишини таъминлайди. Шунинг ион каналларининг ишида рўй берадиган бузилишлар кенг тарқалган касалликлар – юрак етишмовчилиги, аритмиянинг турли кўринишлари, миокард инфаркти, гипертония, ишемик касалликлар ва инсультга олиб келади. Буларни даволаш учун биологик фаол моддалардан фойдаланиш, яъни улар ёрдамида касалликларни коррекция қилиш биофизика ва тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади.

Юқорида келтирилганларни ҳисобга олган ҳолатда, «Ферулен алкалоидини аорта қон томири қисқаришига таъсир механизмини ўрганиш» мавзусидаги битирув малакавий иши устида илмий тадқиқотлар олиб боришни мақсад қилиб белгиладик.

Ишнинг мақсади – Феруленнинг каламуш аортаси препарати силлиқ мускул хужайралари мембранаси ион транспорт тизимларига таъсир механизмларини ўрганиш ҳисобланади.

Ишнинг вазифалари: Белгиланган мақсадни амалга ошириш учун куйидаги вазифалар белгилаб олинди:

- Феруленнинг каламуш аортаси силлиқ мускул хужайралари мембранаси потенциалига боғлиқ Ca^{2+} -каналига таъсири ўрганиш;
- Феруленнинг каламуш аортаси силлиқ мускул хужайралари рецепторга боғлиқ Ca^{2+} -каналига таъсири ўрганиш.

Ишнинг объекти ва предмети: Ишнинг объекти каламуш аорта препарати, ферулен моддаси ҳисобланади, иш предмети феруленнинг қон-томир силлиқ мускул хужайраси қисқариш фаоллигига физиологик таъсир механизмларини ўрганишдан ташкил топган.

Битирув малакавий ишининг тузилиши ва ҳажми: Иш кириш, адабиётлар таҳлили (1 – боб), фойдаланилган материаллар ва усуллар (2 – боб), олинган натижалар ва уларнинг таҳлили (3 – боб), якуний қисм, хулоса ва .. та фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Иш 30 бетда ёритилган бўлиб, .. та расмни ўз ичига олади.

I Боб. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

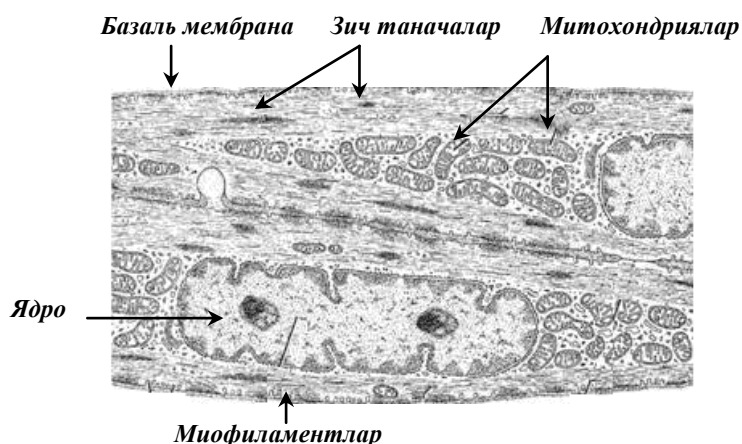
1.1. Силлиқ мускул хужайраларининг тузилиши ва функцияси тўғрисида ҳозирги замон тушунчалари

Силлиқ мускуллар қон томир, овқат ҳазм қилиш ва сийдик-таносил тизимларининг структура ва функционал элементи ҳисобланиб, ушбу тизимларнинг меъёрий функционал фаолият кўрсатиши таъминланишида муҳим рол ўйнайди.

Аорта қон томири силлиқ мускуллари юрак қисқариш цикли давомидаги функционал фаоллиги таъсирида қон томир тонуси ортишига олиб келади. Бунда қон томирлар деворида силлиқ мускул хужайраларининг қисқариши бевосита қон томир ички радиусининг торайишига олиб келади ва қон томир деворларига қон босимини юзага келтиради [Vandier et al., 2002].

Силлиқ мускул хужайраси узунлиги $\sim 15-500$ мкм ва диаметри $\sim 2-10$ мкм бўлган ипсимон хужайра бўлиб, хужайра ўртасида ядро жойлашган. Цитоплазмадаги ядро атрофида қалин (миозин) ва ингичка (актин) иплари жойлашган. Миозин ипларидан актин ипларига жуда ингичка кўндаланг кўприкчалар чиқади. Актин ипларининг миозин ипларига нисбати 12:1, яъни кўндаланг – тарғил мускул хужайралариникига нисбатан 2 марта кўп ҳисобланади [Хапчаев ва б., 2003]. Кўндаланг – тарғил мускуллардан фарқли равишда, силлиқ мускуллар саркомерларнинг тартибланган системасига эга эмас ва улар саркоплазмасининг асосий ҳажмини турли диаметрдаги филаментлар эгаллайди (1.1 – расм).

Актин 2 та спиралсимон буралган F – актин занжиридан, уларнинг ҳар бири бир нечта – глобуляр актин (G – актин) молекулаларидан иборат. Актин иплари таркибига тропомиозин ва тропонин ҳам киради. Тропомизиннинг ҳар бир молекуласи тропониннинг ҳар бир молекуласи билан комплексда F – актин занжирида G – актиннинг еттита мономерлари билан боғланган. Барча ушбу суббирликлар тропомиозин билан комплексда актомиозин тизимининг Ca^{2+} -сезгирлигини таъминлаш учун зарур ҳисобланади.



1.1 – расм. Силлиқ мускул хужайраларининг тузилиши умумий кўриниши.

Актин филаментлари диаметри 15 – 17 нм бўлган қалин филаментларни ўраб олади, уларнинг ҳар бири *миозин* молекулаларидан иборатдир. Миозин молекуласи 2 та оғир (200 кДа атрофида) ва 2 жуфт енгил (массаси 17 ва 20 кДа) занжирлардан тузилган. Бу суббирликлар 2 та глобуляр бошчали бўйин орқали боғланган ўқ думидан тузилган битта молекулани шакллантиради. Силлиқ мускуллар миозинлар филаментларидаги бошчалар филаментнинг ён юзаси бўйлаб жойлашади ва унинг турли томонларида ён кутбли филаментлар ҳосил қилиб қарама – қарши ориентацияга эга бўлади. Миозин молекуласининг бошчаси миозиннинг оғир занжирининг N – учи ва у билан боғланган енгил занжирлар билан бирикади. Миозин молекуласининг бошчаси таркибига Mg^{2+} -АТФ ва актин боғланиш маркази киради ва ушбу лигандларнинг боғланиши миозин бошчасининг конформациясини ўзгаришига олиб келади. Силлиқ мускулнинг ўзўйига хос хусусияти шундаки, уларнинг миофиламентлари силлиқ мускул хужайралари узун ўқи бўйлаб қия ҳолатда жойлашган [Воротников ва б., 2002].

Функционал жиҳатдан силлиқ мускул бошқа типдаги мускуллардан нисбатан секин қисқариш жараёнларини таъминлаши ва узоқ вақт давомида тонусни ушлаб туриши билан фарқланади. Ичак ва ошқозон, ҳамда сийдик пуфаги ва бачадон силлиқ мускуллари қисқаришининг нисбатан секин ва кўпинча ритмик характерга эга бўлиши ушбу органлар функционал фаоллиги таъминлаши билан боғлиқ ҳисобланади. Жумладан, силлиқ мускулнинг ритмик қисқариши (ичак перистальтикаси) озиқ – овқат субстратларининг ошқозон – ичак тракти бўйлаб ҳаракатланишини таъминлайди. Силлиқ мускулнинг давомли тоник қисқариш хусусиятлари баъзи органлар сфинктерларининг фаолият кўрсатишини таъминлайди, уларнинг тоник қисқариши органдан суяқ чиқиб кетишига тўсқинлик қилади, масалан, ўт пуфагида ўтнинг ва қовуқда сийдикнинг тўпланиши бунга мисол бўла олади.

Қон томирларида, жумладан артерия девори силлиқ мускулининг тонуси қон томир диаметрини ўзгаришларини белгилайди, бу билан у қон босимини ўзгаришига сабаб бўладиган қон оқимини бошқаради. Гипертония касаллигида (қон босими ортиши, ҳафакон) артерия ва артериола деворларида силлиқ мускул тонусининг юқори бўлиши, қон томир деворининг сезиларли торайишига олиб келади ва қон оқими сусаяди. Бронхиал астмада бронхлар деворларида силлиқ мускул тонуси баъзи ташқи ёки ички омилларга жавобан ортади, нафас олиш эффективлигининг бузилишига олиб келади.

Силлиқ мускулларнинг айримлари Ca^{2+} табиатига эга спонтан ҳаракат потенциалини генерациялайди. Ушбу ҳаракат потенциалининг генерацияси силлиқ мускул хужайралари мембранасининг секин деполяризациясига боғлиқ, уларнинг мускул бўйлаб тарқалиши эса алоҳида мускул толаларини навбатма – навбат кўзғалишини чақиради, натижада мускул тонуси тўлқинсимон ўзгаради. Ҳар бир ҳаракат потенциали ўз ҳолича силлиқ мускулни бир неча секунд давом этадиган якка қисқаришини чақиради. Бу системадаги тетанус ҳаракат потенциалининг жуда кичик частоталарида ҳосил бўлади. Пейсмеркер силлиқ мускул хужайралари ҳаракат потенциали частотасини вақти – вақти билан ўзгариши (асаб ва б. омиллар таъсирида) миоген тонуси тўлқини ва силлиқ мускул ҳаракатланиш фаоллигини янада мураккаб шакллари яратади. Шунини таъкидлаш лозимки, силлиқ мускул хужайралари юқори пластикликка эгаллиги ҳисобига томирлар, сийдик пуфаги ва б. органлар силлиқ мускуллари тонусининг периферик ўз – ўзини бошқариши таъминланади.

Силлиқ мускуллар мавзуси кўпгина тиббиёт ва физиология соҳаси бўйича мавжуд дарслик ва қўлланмаларда мускуллар физиологияси бўлимида одатда қисқача ҳолатда тавсифланади. Бироқ, сўнгги вақтларда силлиқ мускуллар физиологияси, силлиқ мускулларнинг тузилиши ва функциясининг хужайра даражасидаги механизмларини чуқур ўрганиш йўналишидаги илмий тадқиқотлар жадал тарзда ривожланишини кўриш мумкин [Gonzales et al., 2000].

Алоҳида ажратиб олинган аорта силлиқ мускул препарати устида бажариладиган тажрибалар бевосита қисқарувчи тизимлар биофизикаси ва мускуллар физиологияси курслари бўйича назарий билимларни мустаҳкамлайди [Gonzales et al., 2000].

Аорта силлиқ мускул препарати асосида қон томир тонуси ва унга эндотелиал омилларнинг хужайра даражасидаги таъсир механизмлари бир қатор тадқиқотчилар томонидан батафсил ҳолатда ёритиб берилган [Gonzales et al., 2000].

Қон томирларда Пуазел газ – гидродинамика қонунлари амал қилади. Бу қонунга биноан цилиндрсимон тузилишга эга қувур орқали суюқликнинг ҳаракатланишида қувур деворларида юзага келувчи босим қуйидаги формула асосида ҳисоблаб топилади:

$$(8 \eta L) / (\pi r^4)$$

Бу ерда, η – қовушқоқлик; L – қувурнинг узунлиги; π – ўзгармас катталиқ; r – қувур радиусини ифодалайди.

Ушбу қонунга асосан қувур радиуси қийматидаги кичик ўзгаришлар ҳам суяқлик оқимининг қувур деворларига кўрсатадиган қаршилик кучи қийматида сезиларли даражада таъсир кўрсатади. Қон томир деворида жойлашган силлиқ мускуллар қисқариши давомида эса қон томир радиуси кескин ўзгариши қайд қилинади [Van Breeman, 1989]. Ушбу кўринишда алоҳида ажратиб олинган қон томир силлиқ мускуллари қисқариш фаоллигига таъсир кўрсатувчи моддалар бевосита қон томир деворига қоннинг кўрсатувчи қаршилиги ёки қон босими ўзгаришларига олиб келади [Gonzales et al., 2000].

Қон томир деворида жойлашган силлиқ мускулларнинг қисқариш фаоллигини ўрганишда қон томир силлиқ мускулларини ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқилган бўлиб, махсус механик таъсирни электр сигналларига ўзгартириб берувчи қурилмалар ёрдамида турли хил моддаларнинг гипотензив таъсир механизмларини ойдинлаштириш имконияти туғилади [Gonzales et al., 2000].

Бундан ташқари силлиқ мускул препарати устида бажарилган тажрибаларда олинган натижалар бевосита қон томир тонусини ушлаб туришда хужайра ички Ca^{2+} ионлари концентрацияси ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) регуляция механизмларини ойдинлаштиришда катта аҳамиятга эга ҳисобланади [Fukuizumi et al., 1995].

Қон томир силлиқ мускул хужайралари қисқариш ва бўшашиш механизмларида Ca^{2+} ионлари марказий ўринда турувчи компонент ҳисобланиб, плазматик мембранада жойлашган ва саркоплазматик руткулум мембранасида жойлашган Ca^{2+} транспорт тизимлари функцияси орқали бошқарилади [Gonzales et al., 2000].

1.2. Силлиқ мускул хужайралари электрофизиологияси

Силлиқ мускулларнинг тинчлик потенциали. Маълумки, қон томирлари силлиқ мускул хужайралари тинчлик потенциали силлиқ мускул хужайралари ичидаги ва ташқарисидаги K^+ ионлари билан, яъни мембранадаги ушбу ионлар концентрацияси градиенти билан белгиланади [Jing et al., 1999; Шуба, Кочемасова, 1988].

Ҳақиқатдан ҳам, тинчлик ҳолатида силлиқ мускул хужайралари калий ўтказувчанлиги Na^+ ва Cl^- ионларидан устун ҳисобланади [Large, Wang, 1996]. Бундан ташқари, K^+ ионлари ташқи концентрациясининг ортиши натижасида деполяризация юзага келади, яъни тинчлик потенциали қиймати камаёди. Бунда K^+ ионларининг ташқи концентрацияси юқори бўлганда (20 –

150 мМ) тинчлик потенциалнинг атроф муҳитдаги K^+ концентрациясига боғлиқлиги чизиқли характерга эга бўлади.

Агар турли томирларнинг силлиқ мускул хужайраларида ташқи K^+ ионларининг концентрациясида юқориликда тинчлик потенциали кўпроқ ёки деярли бир хил ўзгарса, K^+ ионларининг кичик концентрациясида эса тинчлик потенциали турлича ўзгаради.

Силлиқ мускул хужайралари тинчлик потенциали уларни узоқ вақт давомида кальцийсиз эритмада инкубацияланганда ҳам ўзгаради. Бундай шароитларда хужайра ичидаги K^+ ионлари концентрацияси камаяди ва Na^+ ортади, натижада яна ҳам кўпроқ деполяризация содир бўлади. Ушбу ҳолатда хужайра ичидаги K^+ ионлари концентрациясини камайишининг сабаби Na^+/K^+ -насоси ишининг тўсқинланиши ҳисобланади. Ҳақиқатдан ҳам, кальцийсиз эритмага K^+ ионлари кўшилса тинчлик потенциали ўзгармайди ва силлиқ мускул хужайраларидан Na^+ ионларининг электроген чиқарилиши билан боғлиқ бўлган гиперполяризацияни чақиради [Шуба, Кочемасова, 1988].

Ca^{2+} ионлари силлиқ мускул хужайралари функционал фаоллигини таъминланиши ва бошқарилишида муҳим роль ўйнашига қарамай, тинчлик ҳолатида ушбу ионлар учун уларнинг мембрана ўтказувчанлиги пастлиги сабабли силлиқ мускул хужайралари тинчлик потенциали катталигига ҳисса кўшмайди [Kuryama et al., 1998; Шуба, Кочемасова, 1988].

Шундай қилиб, силлиқ мускул хужайраларида тинчлик потенциали генерацияланишидаги бевосита иштирок этадиган асосий ион K^+ ионлари ҳисобланади.

Силлиқ мускул хужайраларининг ҳаракат потенциали. Силлиқ мускул бўсаға стимуляциясига жавобан ҳаракат потенциали генерациялаши хусусиятига кўра шартли равишда фазали ва тоник силлиқ мускулларга бўлинади. Фазали силлиқ мускул кўзгатишга жавобан «ҳаммаси ёки ҳеч нарса» қонуни бўйича тўлиқ қимматли тинчлик потенциални генерациялайди, тоник силлиқ мускул эса энг узоғи билан локал деполяризация билан жавоб беради. Бироқ, бу тоник мускулларнинг силлиқ мускул хужайралари мембранасида ҳаракат потенциали тўлиқ генерацияланиш механизми йўқ, дегани эмас. Бунда тоник мускулларда нормал ҳаракат потенциали йўқлигининг асосий сабаби силлиқ мускул хужайралари мембранасининг калий учун ўтказувчанлигининг юқорилиги билан белгиланади [Togo et al., 1986].

Адабиётлардан маълум бўлишича, ювилаётган эритмалардан Na^+ иони олиб ташланса, кўплаб силлиқ мускул хужайраларида тўлиқ ҳаракат потенциални генерацияланишига тўсқинлик қилмайди. Шу билан бирга эритмадан Ca^{2+} ионларини олиб ташланса ҳам ёки инкубация муҳитига Ca^{2+} -каналлари блокатори кўшилганда ҳам ҳаракат потенциални ҳосил бўлиши тўсилади. Кальцийсиз эритмага Ba^{2+} ёки Sr^{2+} ионлари эквивалент миқдорда кўшилса, ҳаракат потенциали тикланади. Бу эса силлиқ мускул хужайралари

ҳаракат потенциали генерацияланишида Ca^{2+} ионлари етакчи ўрин эгаллашини кўрсатади [Angus, Cocks, 1984].

Шу билан бирга K^+ ионлари силлиқ мускул ҳужайралари ҳаракат потенциали генерациясида ҳам қатнашади ва ҳаракат потенциали амплитудаси ва давомийлиги унинг муҳитдаги концентрациясига боғлиқдир. Ҳақиқатдан ҳам, инкубация муҳитидан K^+ ионларини олиб ташлаш ва K^+ -каналлари блокторини қўшиш ҳаракат потенциалининг ушбу параметрларига таъсир қилади [Holman, Surprenant, 1979]. Хусусан, инкубация муҳитига K^+ -каналлари блоктори – тетраэтиламмоний қўшилганда, ҳаракат потенциали давомийлиги узаяди, бу K^+ -каналлари ва K^+ ионларини силлиқ мускул ҳужайралари ҳаракат потенциали реполяризация фазасини шаклланишида иштирок этишини кўрсатади [Imaizumi et al., 1993].

1.3. Силлиқ мускул ҳужайралари ион транспорт тизимлари

Маълумки, силлиқ мускул ҳужайралари функционал фаоллигини таъминлашда турли типдаги ион каналлари муҳим роль ўйнайди. Ҳозирги вақтда қон томирлари силлиқ мускул ҳужайраларининг 4 типдаги Ca^{2+} -каналлари, 4 типдаги K^+ -каналлари ва икки типдан ортиқ Cl^- -каналларини экспрессиялаши аниқланган [Jackson, 2000].

1.3.1. Силлиқ мускул ҳужайралари Ca^{2+} -каналлари

Силлиқ мускул ҳужайраларининг Ca^{2+} -каналлари фаолият кўрсатиши ва бошқариш хусусиятларига кўра потенциалга боғлиқ, рецептор орқали бошқарилувчи каналларга бўлинади.

Потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари турли силлиқ мускул ҳужайраларида мавжуд. Улар тинчлик потенциали вақтида нофаол, ёпиқ ҳолатда бўлиши, ҳамда потенциалнинг мусбат томонга ўзгариши, яъни мембранани деполяризацияси вақтида фаоллашуви (очирилиши) билан характерланади [Gao, 2000]. Потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари биофизикавий ва фармакологик хусусиятига кўра *L*-, *T*-, *N*-, *P*-, *Q*- ва *R*-типдаги [Gao, 2000] каналларга бўлинади, улардан силлиқ мускул ҳужайраларида фақатгина *L*- ва *T*-типидаги каналлар учрайди [Hughes, 1995].

***L*-типидаги Ca^{2+} -каналлари деярли барча силлиқ мускул ҳужайраларида** Ca^{2+} транспортёри ҳисобланади. Уларнинг фаоллашуви ёки очирилиши мембрана потенциали -50 мВ бўлганида содир бўлади ва бундай ҳолатда улар узок вақт давомида ўтказувчан ҳолатда бўлади. Уларнинг номланиши ҳам шундан келиб чиққан (*long-lasting*) [Catterall, 2000]. Ушбу каналлар орқали кирадиган Ca^{2+} ионлари фақатгина ҳаракат потенциалини таъминлаб қолмасдан, балки силлиқ мускул ҳужайраларининг фаоллашишида ҳам иштирок этади. Дарҳақиқат, ушбу каналларни силлиқ мускул ҳужайраларига Ca^{2+} ионларини киришига тўсқинлик қилувчи Ca^{2+}

антагонистлари таъсирида блокраниши уларнинг қисқариш фаоллигини сусайтиради. Ушбу каналларнинг самарали блокаторлари – 1,4-дигидропиридин (нифедипин ва нитрендипин), фенилалкиламин (верапамил ва D-600) ва бензотиазепин ҳосилалари (дилтиазем) ҳисобланади. Ca^{2+} -каналларининг кўплаб блокаторлари силлик мускул ҳужайраларига кальций киришини бошқариш хусусиятига эга бўлганлиги сабабли тиббиётда гипотензив препаратлар сифатида кенг ишлатилади [Чазов и др., 2000].

T-типидаги Ca^{2+} -каналлари (*transient* – қисқа муддатли сўзидан олинган) айрим силлик мускул ҳужайраларида аниқланган ва улар мембрана потенциалининг кўпроқ манфий кўрсаткичларида фаоллашади ва тезда фаоллигини йўқотади, яъни улар Ca^{2+} ионларини силлик мускул ҳужайраларига тезда киришини таъминлайди. Тахмин қилинишича, силлик мускулда ушбу каналлар томир тонусини ушлаб туришда маълум роль ўйнайди. Бу типдаги каналлар дигидропиридинларга юқори сезгирликка эга бўлмасдан, улар учун селектив блокаторлар аниқланмаган [Heady et al., 2001]. T-типидаги Ca^{2+} -каналлари юрак ҳужайраларида кўп бўлиб, уларнинг функционал фаоллигини таъминлайди.

Рецептор-бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари ҳам силлик мускул ҳужайралари функционал ва қисқариш фаоллигини таъминлашда муҳим роль ўйнайди. Ушбу каналларнинг функционал ҳолати мембрана потенциалига боғлиқ эмас, ва уларнинг фаоллашувини медиатор ва гормонлар типдаги специфик бирикиш таъминлайди [Large, 2002]. Силлик мускул ҳужайраларининг потенциалга боғлиқ каналларидан фарқли равишда рецептор орқали бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари Ca^{2+} ионлари учун юқори селективликка эга эмас.

Ҳозирги вақтга келиб рецептор орқали бошқарилувчи Ca^{2+} -каналларининг 3 та кичик гуруҳи тавсифланган.

Ҳақиқий рецептор орқали бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари. Бу гуруҳга рецепторни ўзи канал вазифасини бажарувчи ёки бевосита канал структураси билан ўзаро таъсирлашувчи каналлар киради [Webb, 2003; Fasolato et al., 1994]. Бунга мисол қилиб никотин холинорецепторини олиш мумкин, у Ca^{2+} учун ўтказувчан, лекин физиологик шароитларда кўпроқ Na^+ ва K^+ ни ташийди.

Ҳақиқий рецептор орқали бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари қаторига глютамин кислотаси (*Glu* – рецепторлар) ва аденин нуклеотидлари (P_2 – пуринорецепторлар) активлайдиган каналлар ҳам киради.

Иккиламчи мессенжерлар ёрдамида фаоллашувчи Ca^{2+} -каналлари. Ушбу кичик гуруҳга Ca^{2+} -каналининг рецепторлари билан таъсирлашиши иккиламчи мессенжерлар орқали рўй берадиган каналлар киради. Буларнинг активаторлари сифатида инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3), инозитол-1,3,4,5-тетраakisфосфат, Ca^{2+} ионлари ва циклик нуклеотидларни кўрсатиш мумкин (цГМФ ва цАМФ).

Запас оперирловчи Ca^{2+} -каналлари ҳам силлик мускул хужайралари функционал фаоллигини таъминлашда муҳим роль ўйнайди. Бундай типдаги Ca^{2+} -каналларнинг фаоллашиши учун саркоплазматик ретикулумдаги (СР) Ca^{2+} ионларининг захираси тугаган бўлиши керак [Bolotina, 2004; McFadzean, Gibson, 2002]. Бу каналлар Ca^{2+} учун паст селективликка эга, уларнинг очилиш эҳтимоли эса мембрана потенциали мусбат кўрсаткичларга эга бўлганда ортади. Шу билан бирга айрим запас оперирловчи каналлар юқори Ca^{2+} селективликка эгаллиги аниқланган.

Саркоплазматик ретикулумнинг Ca^{2+} -каналлари. СР и силлик мускул хужайралари функционал фаоллигини таъминлашда муҳим роль ўйнайди ва рианодин ва IP_3 – рецепторлар билан боғланган махсус Ca^{2+} -каналлари ёрдамида уларнинг Ca^{2+} гомеостазини бошқаришда иштирок этади.

Рианодин рецептори (RyR) мураккаб фаоллаштириш тизимига эга бўлиб, у тўғридан – тўғри электромеханик уйғунлашувнинг махсус механизми ва Ca^{2+} ажралишининг Ca^{2+} -индуцирланган механизмдан иборатдир. Рецептор Ca^{2+} -кальмодулинга боғлиқ протеинкиназанинг фосфорилланиши билан модуллашиши ва кальцинеурин билан дефосфорилланиши натижасида фаоллашади. RyR фаоллигининг самарали ва селектив модулятори ўсимлик алкалоиди рианодин ҳисобланади. RyR блокаторлари – рутеин қизили ва маҳаллий таъсир қилувчи анестетик прокаиндир [Рубцов ва Батрукова, 1997].

IP_3 -рецепторини IP_3 фаоллаштиради, уни фосфолипаза С ёрдамида фосфатидилинозитол ишлаб чиқаради [Webb, 2003]. IP_3 -рецепторининг фаоллашишига Ca^{2+} ионлари ва АТФ таъсир қилади. IP_3 -рецепторининг фаоллигини цАМР-га боғлиқ протеинкиназа (ПКА), протеинкиназа С (ПКС) ва Ca^{2+} -кальмодулин-га боғлиқ протеинкиназа модуллаши мумкин. Ушбу рецептор фаоллигининг самарали модуляторлари – рианодин, рутеин қизили ва маҳаллий таъсир қилувчи анестетик прокаин ҳисобланади [Laporte et al., 2004].

1.3.2. Силлик мускул хужайралари K^+ -каналлари

Силлик мускул хужайралари K^+ -каналлари уларнинг мембрана потенциалини ушлаб туриш ва уларнинг функционал фаоллигини бошқаришда муҳим роль ўйнайди.

Ҳозирга келиб силлик мускул хужайраларида 4 та турли типдаги K^+ -каналлари аниқланган. Булар потенциалга боғлиқ K^+ -каналлари, ички тўғриланувчи K^+ -каналлари, Ca^{2+} активлаштирувчи K^+ -каналлари (K_{Ca} -каналлари) ва АТФга сезгир K^+ -каналлари [Jackson, 2000].

Потенциалга боғлиқ K^+ -каналлари мембрана потенциалини деполяризация томонга силжиганда фаоллашади. Ушбу каналлар силлик мускул хужайраларининг мембрана потенциалини, умуман томир тонусини

ушлаб туриш ва уни бошқаришда етакчи рол ўйнайди [Jackson, 2000]. Бундай каналлар турли вазоконстриктор ва вазорелаксантларни таъсир кўрсатишида иштирок этади. Бунда вазорелаксантлар уларни бевосита ёки циклик аденозинмонофосфат (цАМФ)-га боғлиқ йўл орқали фаоллаштириши мумкин, вазоконстрикторлар эса уларни хужайра ичидаги Ca^{2+} концентрациясини ортириши ва ПКСни фаоллаштириши натижасида инактивлашади. Потенциалга боғлиқ K^+ -каналларининг эффектив блокаторлари дендротоксин ва мауротоксин ҳисобланади.

Ички тўғриланувчи K^+ -каналлари бир қатор силлиқ мускул хужайралари да аниқланган ва хужайра ташқарисиддаги K^+ ионлари концентрацияси ошганда активлашади [Jackson, 2000]. Бу каналлар ҳам силлиқ мускул хужайраларининг мембрана потенциалини, умуман томир тонусини ушлаб туриш ва уни бошқаришда етакчи рол ўйнайди. Блокатори тертиапин Q ҳисобланади [Jin et al., 1999].

Ca^{2+} активлаштирувчи K^+ -каналлари хужайра ичидаги Ca^{2+} иони концентрацияси ошганда ва силлиқ мускул хужайралари мембранаси деполяризацияланганда фаоллашади. Ушбу каналлар юқори ўтказувчанлиги билан тавсифланади ва силлиқ мускул хужайралари мембрана потенциалини ушлаб турилиши ва бошқарилишида етакчи рол ўйнайди. Шунинг учун ушбу каналларни бир қатор агентлар ёрдамида ингибирланиши деполяризация ва вазоконстрикцияга олиб келади [Brayden and Nelson, 1992]. Шу билан бирга ушбу каналларнинг селектив блокаторлари – тетраэтиламмоний, ибериотоксин кабилар ҳисобланади.

АТФга сезгир K^+ -каналларини хужайра ичидаги АТФ фаоллаштиради, лекин унинг концентрацияси маълум бир даражага ошганда улар ёпиқ ҳолатга ўтади. Шу билан бирга, ушбу каналларнинг фаоллаштиришини АТФ концентрациясининг ўзгаришига боғлиқ бўлмаган хужайра ичидаги бошқа мессенжерлар орқали ҳам бошқарилиши мумкин [Teramoto, 2006]. АТФга сезгир K^+ -каналларини фаоллашуви силлиқ мускул хужайралари вазорелаксацияси жараёнини белгилаб беради, шу билан бир вақтнинг ўзида уларнинг инактивация силлиқ мускул хужайралари вазоконстрикциясига олиб келади. Жумладан, аденозин ва простациклин вазорелаксантларнинг таъсирини АТФга сезгир K^+ -каналларини ПКА иштирокида фаоллаштириши билан тушунтирилиши мумкин [Jackson, 2000]. АТФга сезгир K^+ -каналларининг специфик блокаторлари глибенкламид ва толбутамид ҳисобланади.

1.3.3. Силлиқ мускул хужайралари Cl^- -каналлари

Cl^- -каналлари ҳам силлиқ мускул хужайралари функционал ва қисқариш фаоллигини таъминлашда муҳим роль ўйнайди.

Cl^- -каналлари турли васкуляр ва новаскуляр силлиқ мускул хужайраларида учрайди. Хусусан, Cl^- -каналлари гипотоник тузли эритмалар

билан ингалация қилинганда инсонларнинг ҳаво чиқариш йўллари кичирилишида иштирок этади. Аниқланишича, гипотоник эритма Cl^- -каналларини фаоллаштириши, мембрана деполяризацияланиши билан кечадиган кейин силлиқ мускул ҳужайралари қисқартирувчи потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари активлашади.

Ушбу маълумотлар Cl^- -каналларининг функционал ҳолати муҳитнинг тониклигига боғлиқлиги ва уларнинг фаоллашиши уни пасайганлигида рўй берганлиги сабабли уларни ҳажм-бошқарилувчи Cl^- -каналларига киритиш мумкин. Улар ҳужайра ҳажмини бошқаришда қатнашади. Бундай каналлар ҳужайра шишганда ёки мембрананинг кучли гиперполяризациясида фаоллашади.

Ca^{2+} активлаштирувчи Cl^- -каналлари нейрон ва мускул ҳужайраларининг кўзгалувчанлигини бошқаришда муҳим роль ўйнайди. Анион-селектив каналларнинг бундай типини цитозолда Ca^{2+} концентрацияси ошганда активлашади. У ПКА фосфорилланганда ва АТФни бириктирганда ҳам фаоллашади. Бу типдаги каналларнинг самарали блокатори иодид иони ҳисобланади. Ca^{2+} активлаштирувчи Cl^- -каналларини ариламинобензоат, клофибрин кислотаси блоклайди [Eggermont, 2004].

Шундай қилиб, адабиётларнинг таҳлили кўрсатишича, силлиқ мускул ҳужайралари функционал ва қисқариш фаоллигини таъминланишида турли типдаги ион каналлари иштирок этади. Бунда потенциалга боғлиқ, рецепторлар бошқарувчи ва запас оперирловчи Ca^{2+} -каналлари ҳаракат потенциалининг генерацияси ва силлиқ мускул ҳужайралари аппаратининг қисқаришининг фаоллашиши учун зарур бўлган Ca^{2+} ионларини киришини таъминлайди. Шу билан бирга K^+ и Cl^- -каналлари силлиқ мускул ҳужайралари мембрана потенциалини бошқарилишини таъминлайди. Бу эса нафақат силлиқ мускул ҳужайралари қисқариш фаоллиги, балки унинг функционал ҳолатини таъминлайди.

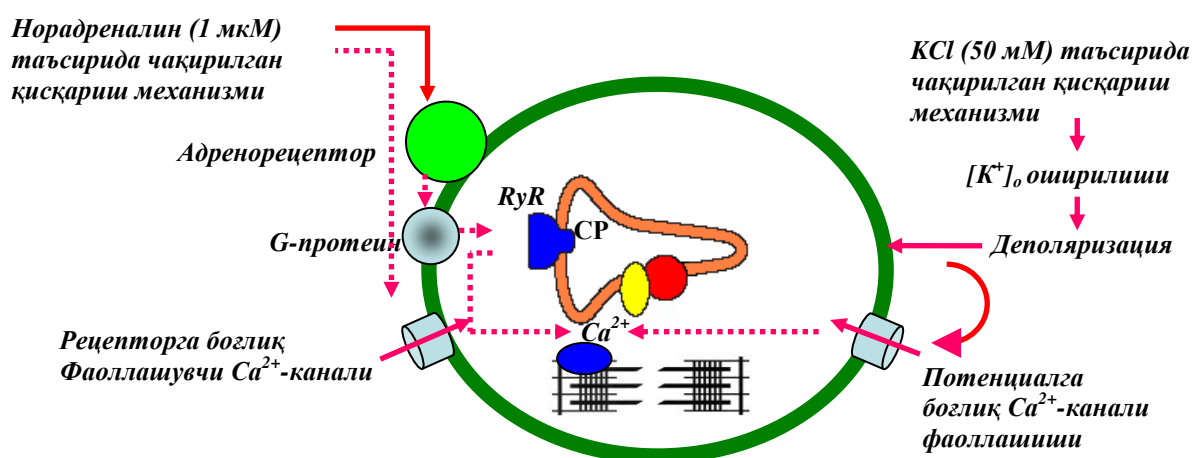
1.4. Силлиқ мускул ҳужайралари қисқариши ва бўшагининг молекуляр механизмлари

Юқорида таъкидланганидек, силлиқ мускуллар у қон томирлари, нафас олиш ва ошқозон-ичак тракти йўллари ва сийдик ажратиш тизими таркибида асосий структура ва функционал элементлардан бири ҳисобланади. Қон томирларининг тонусини кўплаб омиллар белгилайди, улардан Ca^{2+} ионлари марказий ўринни эгаллайди. Силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Ca^{2+} концентрациясини ортиши ҳужайра ичида кечадиган қатор жараёнларнинг триггери ҳисобланиб, силлиқ мускулни қисқаришига олиб келади. Ҳужайра ичидаги Ca^{2+} миқдори ҳужайра ташқарисидан Ca^{2+} ни кириши ва уни саркоплазматик ретикулум (СР)дан чиқиши ҳисобига ортади. Цитозолда Ca^{2+} ни ортиши уни кальмодулин билан боғланишини стимуллади ва конформацион ўзгаришлар содир

бўлади. Масалан, силлиқ мускул хужайраларининг медиаторлар ёки гормонлар билан чақирилган қисқаришини ҳам хужайра ичидан, ҳам хужайра ташқарисидан кирадиган Ca^{2+} ионлари таъминлайди [Laporte et al., 2004]. Силлиқ мускул хужайралари Ca^{2+} киришининг батафсил ўрганилган йўли L-типтаги Ca^{2+} -каналлари ҳисобланади. Бундан ташқари Ca^{2+} хужайрага Ca^{2+} -каналлари орқали киради [McFadzean, Gibson, 2002]. Шу сабабли силлиқ мускул хужайралари да кўзғалиш ва қисқариш жараёнларининг уйғунлиги – **электромеханик** ва **фармокомеханик** механизмлар орқали амалга ошади [McFadzean, Gibson, 2002]. Электромеханик қисқаришда мембрана деполяризацияси амалга оширилади, бунда потенциалга боғлиқ бўлган Ca^{2+} -каналлари фаоллашади, хужайранинг ташқарисидан саркоплазмага Ca^{2+} киради.

Натижада Ca^{2+} нинг миқдори 500-700 нМ (наномоль) гача ортади ва қисқариш амалга ошади. Электромеханик қисқаришда мембрана потенциали осцилляция билан характерланган фазада силлиқ мускул хужайраларида асосий роль ўйнайди. Мембрана потенциалининг бундай характери потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларини синхрон фаоллашиши ва юқори частотали, ҳамда юқори амплитудали Ca^{2+} сигналини таъминлайди [McFadzean, Gibson, 2002].

Фармокомеханик қисқариш мембрана потенциалини ўзгаришига боғлиқ бўлмайди. Бу ҳолда хужайра ичидаги Ca^{2+} миқдори асосан Ca^{2+} ионларини хужайра ичидаги деполардан чиқиши ва уни плазмалеммадаги рецептор орқали бошқарилувчи Ca^{2+} -каналларидан кириши ҳисобига ортади. Бунда агонист билан рецепторнинг ўзаро таъсири натижасида хужайра ичидаги Ca^{2+} миқдори ортади. Бу унинг хужайра ичидаги деполардан чиқишига боғлиқдир. Кейинчалик хужайра ичидаги Ca^{2+} миқдори секин, лекин барқарор ортиши билан алмашинади. Бу эса хужайра ташқарисидан Ca^{2+} ни киришига боғлиқдир (1.2-расм).



1.2-расм. Силлиқ мускул хужайралари қисқариш механизмлари.

Силлик мускул хужайрасида Ca^{2+} нинг бирламчи рецепторларидан бири универсал Ca^{2+} боғловчи оксил – кальмодулин ҳисобланади. Кальмодулин юрак ва склет мускулларининг Ca^{2+} нинг рецептори бўлган тропонин C нинг гомологи ҳисобланади. Лекин ундан фарқи шуки, кальмодулин ҳар доим ҳам фаол ҳолда бўлмайди. Силлик мускул хужайрасининг асосий қисқарувчи регулятори бу миозиннинг энгил занжиридаги Ca^{2+} -кальмодулинга боғлиқ киназадир. Унинг ягона субстрати массаси 20 кД келадиган миозиннинг энгил занжиридир. Фосфорланиши актинни активловчи Mg^{2+} АТФаза орқали амалга ошади ва ўзининг тескари конформацияли филаментини тузади.

Силлик мускул хужайралари қисқаришида миозиннинг энгил занжири киназасининг иштироки кўп ишларда ёритилган бўлиб, уларда Ca^{2+} концентрациясининг ортиши, миозин энгил занжирининг фосфорилланиши ва қисқаришнинг тезлиги ва кучи ўртасидаги корреляциялар очиб берилган. Маълум бўлишича, миозин энгил занжирининг 40% фосфорилланиши силлик мускул толалари қисқаришини максимал ривожланиши учун етарлидир [Хапчаев ва б., 2003].

Силлик мускул хужайралари саркоплазмасида Ca^{2+} концентрациясининг тинчлик даражасигача тикланиши натижасида кальмодулин миозин энгил занжири киназаси комплексида ажралади, ва у инактивлашади, миозин миозин энгил занжирининг фосфатазаси билан дефосфорилланади, актиндан ажралади ва мускул бўшаши [Hilgers, Webb, 2005].

Миозин энгил занжирининг фосфорилланиши натижасида унинг молекуласида структуравий ўзгаришлар рўй беради, жумладан, фосфат киритилган жойдан узоқликда ўзгаришлар амалга ошади. Силлик мускулларнинг қисқариши ва бўшашиши механизмларида миозиннинг фосфорилланиш – дефосфорилланиш жараёнларининг марказий ўрин эгаллаши исботланган [Metchell et al., 2003]. Шу билан бирга, силлик мускул қисқаришини қисқарувчи аппаратнинг Ca^{2+} га нисбатан сезгирлигини ўзгариши ҳисобига модуловчи ёки Ca^{2+} сигнални тарқалишида ўрин эгалловчи бошқа молекуляр жараёнлар ҳисобига рўй бериши ҳақидаги иккиламчи механизмлар ҳам борлиги тахмин қилинади.

Силлик мускул хужайралари бўшашишининг молекуляр механизмлари. Табиий шароитларда барча типдаги силлик мускулларда уларнинг физиологик шароитларига боғлиқ ҳолда қисқариш ва бўшашиш жараёнлари содир бўлади. Бу жараёнларда бир неча механизмлар иштирок этади.

Силлик мускул хужайраларининг бўшаши, уларнинг саркоплазмасида эркин Ca^{2+} концентрациясининг камайиши билан амалга ошади. Силлик мускул хужайраларида қисқариш жараёнидан сўнг Ca^{2+} ионларини бошланғич даражагача тикланишини плазматик мембранадаги Ca^{2+} -АТФаза

ва $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи ва СРдаги Ca^{2+} -АТФ-аза таъминлайди. Ca^{2+} кўшимча равишда хужайра ичидаги Ca^{2+} -боғловчи оксиллар билан бирикиши ва митохондрияларда аккумуляцияланиши мумкин. Бошқа кўндаланг – тарғил мускуллардан фарқли силлиқ мускул хужайраларида СР яхши ривожланмаган ва ушбу Ca^{2+} депосининг роли хужайралар орасига Ca^{2+} ни чиқарилишига нисбатан иккиламчи ҳисобланади.

Силлиқ мускул хужайралари да қисқариш каби бўшашиш ҳам икки хил механизм бўйича кетади: **электромеханик** ва **фармокомеханик**.

Электромеханик механизмда β -адренергик рецепторлар агонистлари ва эндотелийдаги бўшаштирувчи омиллари каби физиологик сигналлар потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари орқали Ca^{2+} киришини камайтириши ҳисобига силлиқ мускул хужайраларини бўшаштиради. Шу билан бирга, потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларининг ингибирланиши ва кейинчалик мускулларнинг бўшашиши протеинкиназалар ёрдамида K^+ -каналларини фаоллаштириши ёки цАМФ концентрациясининг ортиши натижаси бўлиши мумкин [Griffith, 2004].

Фармакомеханик механизмда эса цАМФ концентрацияси ортиб кетади ва хужайра ичидаги Ca^{2+} миқдори камаяди. Бундай пасайиш эса саркоплазматик ретикулумдаги Ca^{2+} -АТФазанинг фаоллашиши билан ва фосфоламбан оксиланинг фосфорланиши билан амалга ошади. Фосфоламбан фосфорилланганда протеинкиназа А ва G унинг ингибирловчи таъсирини йўқотади, насослар фаоллашади, силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} миқдори камаяди ва бўшашиш амалга ошади. Кўпгина ишларда ушбу жараёнда цГМФга боғлиқ протеинкиназа PKA га нисбатан етакчи рол ўйнаши кўрсатилган [Chaytor, 2002; Griffith, 2004].

II Боб. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСЛУБЛАРИ

2.1. Тадқиқот объектлари

Тажрибалар зотсиз оқ каламушлар (120-150 г) нинг аорта силлиқ мускул хужайраларларида олиб борилди.

Ишда *Ferula sp.* тур ўсимлигидан ажратиб олинган ферулен ҳамда куйидаги фармакологик препаратлар ва реактивлар ишлатилди: нифедипин, ЭГТА, NaHCO_3 , CaCl_2 , MgSO_4 , глюкоза (Sigma, АҚШ), норадреналин битартрат (SERVA, Германия), NaCl , KCl , NaH_2PO_4 (Россия).

2.2. Каламуш аортаси препаратини тайёрлаш ва унинг қисқариш фаоллигини қайд қилиш

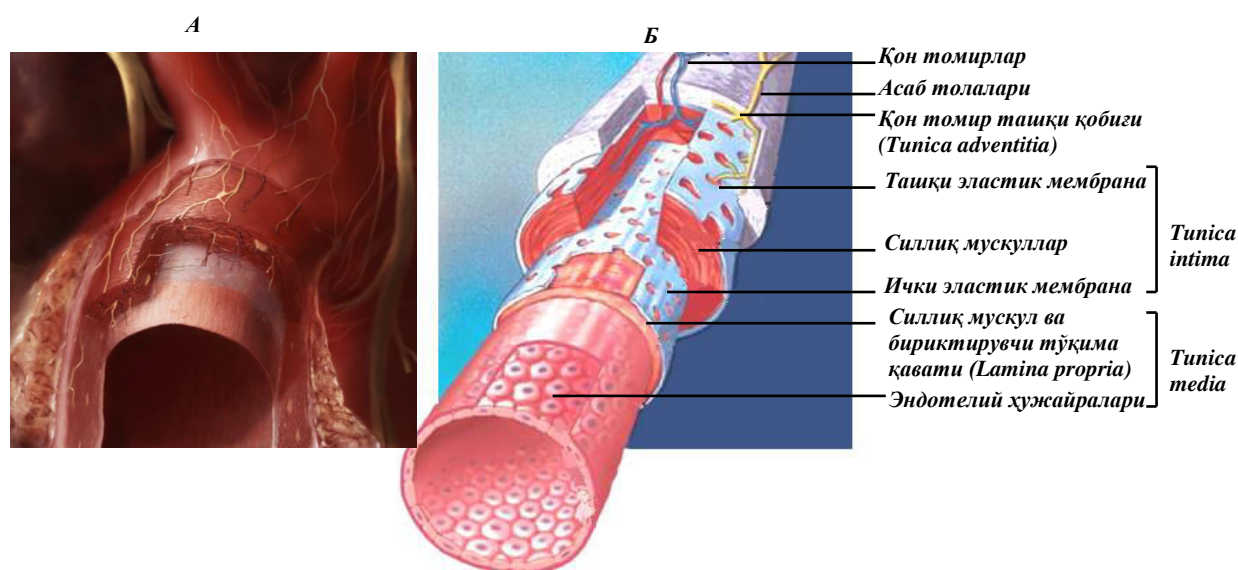
Лаборатория шароитида алоҳида ажратиб олинган аорта препаратидан фойдаланиб, тажрибаларда қон томирлар деворида жойлашган силлиқ

мускул хужайраларининг қисқариш фаоллиги ўрганиш асосида қон босими юзага келиши ва унга турли хил моддаларнинг таъсир механизмларини ўрганиш имконияти туғилади [Vandier et al., 2002].

Алоҳида ажратиб олинган аорта препарати устида амалга ошириладиган тажрибалар бевосита силлиқ мускул хужайралари, юрак қон – томир тизимининг меъёрий ва патологик электрофизиологияси бўйича мавжуд билимларни ошириши [Gonzales et al., 2000] билан биргаликда фармакологик дори воситаларининг гипотензив таъсир механизмларини ўрганиш ишларида ҳам кенг қўлланилади [Vandier et al., 2002]. Шунингдек, аорта препарати силлиқ мускул хужайраларининг анатомик тузилиши, қўзғалиш ва қисқариш жараёнлари ва унинг регуляция механизмларини ўрганишда, қон томир эндотелий қаватининг функционал аҳамиятини ўрганишда ҳам муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

Албатта, лаборатория шароитида тажриба ҳайвонлари билан ишлаганда ҳайвонларга нисбатан белгиланган тартибда муносабатда бўлиш меъёрлари мавжудлиги ва уларга амалга қилиш кераклиги таъкидлаб ўтилган [Vandier et al., 2002].

Тажрибаларда аорта силлиқ мускул препаратини тайёрлашда каламуш (150-250 гр.), денгиз чўққаси (~300 гр.) каби тажриба ҳайвонлардан кенг фойдаланилади. Тажриба ҳайвони жонсизлантиришдан олдин натрий пентобарбитал (50 мг/кг) [Vandier et al., 2002] ёки дихлорэтан таъсирида хушсизлантирилади. Кейин эса жарроҳлик скальпели ва қайчи ёрдамида кўкрак бўшлиғи очилиб, аорта қон томири эҳтиёткорлик билан ажратиб олинади [Vandier et al., 2002]. Аорта қон томири олдиндан тайёрлаб қўйилган физиологик эритма тўлдирилган махсус препарат идишига солинади. Қон томирнинг устки қисиллиқ мускули пинцет ва қайчи ёрдамида ортиқча ёғ қатламидан тозаланади. Бунда аорта қон томирининг жароҳатланмаслигига, томирни ортиқча чўзмасликка катта эътибор қаратиш талаб қилинади.



Аорта қон-томирнинг тузилиши (А) ва схематик кўриниши (Б).

Қон томир эндотелийси функционал фаоллиги ва унга турли хил моддаларнинг таъсир механизмларини ўрганиш мақсадларида амалга ошириладиган тажрибаларда аорта препарати ички қисми пинцетнинг қирраси ёки пахта тампон ёрдамида тозаланади.

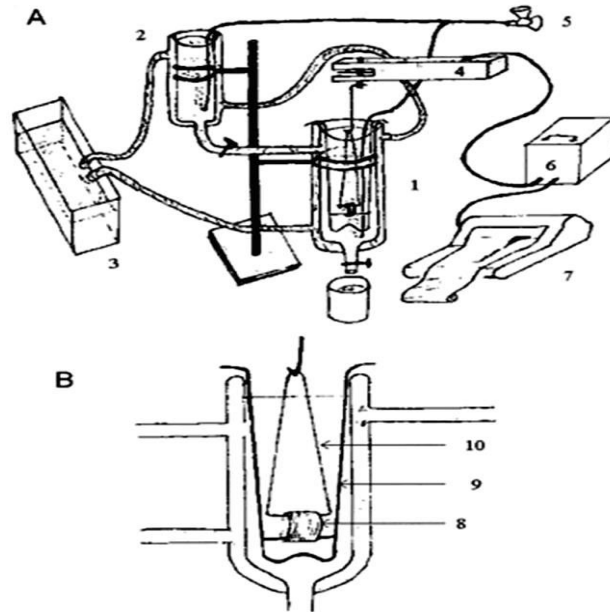
Аорта препарати скальпел ёрдамида ~2-5 мм узунликда ҳалқасимон бўлакчаларга ажратилади. Тайёрланган аорта силлиқ мускул препаратларини тажрибаларда фойдаланиш мумкин.

Тажрибаларда оқ зотсиз каламушлар (200-250 г) цервикал дислокация ёрдамида жонсизлантирилди. Кўкрак қафасини очиб, кўкрак аортасини ажратиб олдиқ ва тезлик билан ҳажми 5 мл бўлган ва доимо Кребс физиологик эритмаси билан перфузияланиб турадиган махсус камерага жойлаштирдик. Кребс эритмасининг таркиби (мМ): NaCl-120,4; KCl-5; NaHCO₃-15,5; NaH₂PO₄-1,2; MgCl₂-1,2; CaCl₂-2,5; C₆H₁₂O₆-11,5, рН 7.4. Баъзи тажрибалар учун таркибида кальций бўлмаган эритмалар ҳам ишлатилди. Бунинг учун Кребс эритмасидан Ca²⁺ ионлари чиқариб ташланди, унинг изларини йўқотиш учун эса ЭГТА (1 мМ) қўшдик. Эритмалар карбоген (95%O₂, 5% CO₂) билан оксигенланди, эритманинг ҳарорати U-8 ультратермостати ёрдамида 37°Сда ушлаб турилди.

Аортани ўраб турган бириктирувчи тўқима ва ёғни олиб ташлаганимиздан сўнг аортани 3-4 мм ли ҳалқа кўринишида сегментларга бўлдиқ [Блаттнер ва б., 1983]. Аорта ҳалқаларини Grass FT.03 (Grass-Telefactor, США) датчикига уланган платинали симдан ясалган илгакларга осдик. Бундай ҳолатда аорта ҳалқалари 50-60 мин. давомида мувозанатга келгунга қадар ушлаб турилди. Ҳар бир препаратга 1 гр га мос келадиган бошланғич кучланишни бердик.

Тажрибаларда аорта силлиқ мускул препарати қисқариш фаоллиги ва унга турли хил фармакологик моддаларнинг таъсир механизмларини ўрганишда бир қатор фирмалар томонидан ишлаб чиқарилган механик фаолликни қайд қилиш қурилмаларидан кенг фойдаланилади.

Каламуш аортаси препаратларини қисқариш активлигини қайд қилиш учун тажриба ячейкаси ва қайд қилиш блокидан иборат бўлган қурилмадан фойдаландик (2.1-расм). Тажриба ячейкаси шишадан ясалган ва унда термостатланувчи эритмани циркуляцияланиши учун ўраб турган қатлами (рубашкаси) бўлган. Ячейканинг ишчи камерасида аорта препарати бир томондан ҳаракатланмайдиган кумуш илгакка, иккинчи томондан эса кучланиш датчикига маҳкамланган. Кучланиш датчигидан келадиган сигнал кучайтиргичга узатилади ва Endim 621.02. самописеци ёрдамида қайд қилинади.



2.1-расм. Аорта силлиқ мускул препарати қисқариш фаоллигини қайд қилиш қурилмасининг умумий схематик кўриниши (Vandier et al., 2002). Бу ерда, А – тажриба қурилмаси, 5 мл ҳажмга эга бўлган (1) махсус идиш физиологик эритма билан (2) тўлдирилган бўлиб, физиологик эритманинг ҳарорати доимийлиги термостат (3) ёрдамида таъминланади. Шунингдек, эритма 95% O₂-5% CO₂ таркибли газлар аралашмаси билан таъминланган (5) бўлиб, механик фаолликни сезувчи қурилма (4) сигнал кучпайтиргич (6) орқали ўзи ёзувчи асбобга (7) уланган. В – алоҳида ажратиб олинган аорта силлиқ мускул препарати (8) ҳаракатланмайдиган илгакка (9) ва иккинчи томонидан эса механотрон илгагига маҳкамланган (10).

2.3. Гиперкалийли эритма ёрдамида силлиқ мускул хужайралари қисқаришини юзага келтириш

Инкубация муҳотида K⁺ ионлари концентрациясининг юқори бўлиши силлиқ мускул хужайралари қисқариш фаоллигини ўрганиш учун умум қабул қилинган ва яхши ўрганилган усул ҳисобланади. Инкубация муҳотида K⁺ ионлари концентрациясининг юқори бўлиши силлиқ мускул хужайралари мембранасининг деполяризацияси ва кейинчалик силлиқ мускул хужайраларида хужайра ичида кальций ионларини ортишига олиб келиши натижасида плазмалемманинг потенциалга боғлиқ Ca²⁺-каналларини фаоллашиши билан боғланган қисқаришни чақиради. Шу сабабли гиперкалийли эритмалар силлиқ мускул хужайраларининг қисқариш фаоллигини ўрганиш амалиётида кенг ишлатилади.

KCl билан индуцирланган контрактура шароитида алкалоидларнинг релаксант таъсири асосида ётадиган механизмларини қуйидаги схема бўйича ўргандик:

1. Дастлабки тажрибаларда турли концентрациядаги KCl (20-140 мМ) билан чақирилган каламуш аортаси препаратининг қисқариш жавоби

ўрганилди. Бунда физиологик эритманинг изотониклиги NaCl концентрациясини эквиволяр камайтириш йўли билан ушлаб турилди.

2. KCl билан индуцирланган қисқариш турғун даражага келгандан сўнг алкалоидларни турли концентрацияларда (1 мкМ дан 100 мкМ гача) қўшиб уларнинг релаксанти таъсирини ўргандик.

3. KCl билан индуцирланган контрактура шароитида модданинг релаксанти таъсир кўрсатишида Ca^{2+} ионлари ролини баҳолаш учун каламуш аортаси препаратини 20 минут давомида таркибида 50 мМ KCl ва турли концентрациядаги алкалоид (1-100 мкМ) бўлган кальцийсиз Кребс эритмасида 20 минут давомида инкубацияладик ва турли концентрацияда $CaCl_2$ (0,5-2,5 мМ) қўшиб индуцирланган қисқариш жавобларини ўргандик.

4. Модданинг KCl билан индуцирланган контрактура шароитида релаксанти таъсир кўрсатишида потенциалга боғлиқ Ca^{2+} каналларининг иштирокини текшириш учун каламуш аортаси препаратини 20 минут давомида таркибида нифедипин (0,01-0,1 мкМ) бўлган нормал Кребс эритмасида 20 минут давомида инкубацияладик ва турли концентрацияда модда фоиида 50 мМ KCl қўшиб қисқаришни чақирдик.

2.4. Норадреналин ёрдамида силлиқ мускул хужайралари қисқаришини юзага келтириш

Норадреналин α_1 -адренергик рецепторларнинг силлиқ мускул хужайраларида кенг ўрганилган селектив агонисти ҳисобланади ва уларнинг қисқариш фаоллигини бошқаришда муҳим рол ўйнайди. Меъёрий шароитларда одатда норадреналин, асосан тоник характерга эга бўлган қисқариш жавобларини чақиради. Аниқланишича, норадреналин билан индуцирланган қисқариш жавоблари асосан CP дан ажралиб чиқадиган Ca^{2+} ва ташқи муҳитдан силлиқ мускул хужайраларининг рецептор билан бошқариладиган ва потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари орқали кирадиган Ca^{2+} ионлари билан таъминланади.

Норадреналин билан индуцирланган контрактура шароитида модданинг релаксанти таъсир механизларини қуйидаги схема бўйича ўргандик:

1. Дастлабки тажрибаларда турли концентрациядаги норадреналин (0,1-10 мкМ) билан чақирилган каламуш аортаси препаратининг қисқариш жавоби ўрганилди.

2. Норадреналин билан индуцирланган қисқариш турғун даражага келгандан сўнг модданинг турли концентрацияларда (1 мкМ дан 100 мкМ гача) қўшиб уларнинг релаксанти таъсирини ўргандик.

3. Норадреналин билан индуцирланган контрактура шароитида модданинг релаксанти таъсир кўрсатишида Ca^{2+} ионлари ролини баҳолаш учун каламуш аортаси препаратини 20 минут давомида таркибида турли

концентрациядаги модда (1-100 мкМ) бўлган кальцийсиз Кребс эритмасида 20 минут давомида инкубацияладик ва 1 мкМ норадреналин кўшиб, улар чақирган қисқариш жавобларини ўргандик.

4. Норадреналин билан индуцирланган контрактура шароитида алкалоидларнинг релаксат таъсир кўрсатишида потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларини иштирокини текшириш учун каламуш аортаси препаратини 15 минут давомида нифедипин (1 мкМ) билан инкубацияладик ва норадреналин кўшиб улар чақирган қисқариш жавобларини ўргандик.

III Боб. ОЛИНГАН НАТИЖАЛАР ВА УЛАРНИНГ ТАҲЛИЛИ

3.1. Каламуш аортаси препаратининг гиперкалийли эритма билан чақирилган қисқариши

Силлиқ мускул ҳужайралари мембрана потенциали уларни қисқарувчи ва функционал фаоллигини бошқаришда асосий омиллардан бири ҳисобланади. Тинчлик ҳолатида силлиқ мускул ҳужайралари мембрана потенциали асосан, уларнинг цитоплазматик мембранасининг K^+ ионлари учун ўтказувчанлиги билан белгиланади. Шунинг учун ҳужайра ташқарисидаги K^+ ионлари концентрациясининг ўзгариши мембрана потенциалининг алмашишига олиб келади, бу силлиқ мускул ҳужайралари функционал фаоллигида акс этади. Хусусан, инкубация муҳитида K^+ ионларини юқори бўлиши силлиқ мускул ҳужайралари плазматик мембранасининг деполяризациясига олиб келади, бу эса уларнинг барқарор қисқаришини ривожланиши билан кечади. Шу сабабли амалиётда силлиқ мускул ҳужайралари қисқариш фаоллигини ўрганишда гиперкалийли эритмалар кенг фойдаланилади. Бу жуда ҳам қулай усул ҳисобланиб, силлиқ мускул ҳужайралари қисқаришини оддий механизм бўйича амалга оширади. Мазкур механизм асосида силлиқ мускул ҳужайралари плазматик мембранасининг деполяризацияси ётади. У потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларини фаоллаштиради (очади), натижада силлиқ мускул ҳужайралари цитоплазмасига Ca^{2+} ионлари киради ва цитозолдаги эркин Ca^{2+} концентрацияси ортади. Цитозолда Ca^{2+} концентрациясини ортиши, ўз навбатида миозиннинг энгил занжиридаги Ca^{2+} -кальмодулинга боғлиқ киназани фаоллаштиради, у эса миозиннинг энгил занжирини фосфориллаб, қисқариш жараёнини ишга туширади. Шу сабабли ҳам, стимул/жавоб уйғунлашувнинг КС1 билан индуцирланган механизми стандарт методлар билан ҳисобланади ва тадқиқотларда кенг ишлатилади.

Олинган натижаларимизга кўра, Кребс эритмасидаги K^+ иони концентрациясини 20 мМ гача оширсак, аорта препарати қисқара бошлайди ва у катта латент даври билан ортиб боради.

3.2. Феруленнинг гиперкалийли эритмалар билан чақирилган каламуш аортаси силлиқ мускул ҳужайралари қисқариш фаоллигига таъсири

Ферулен моддаси ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти олимлари томонидан ажратиб олинган бўлиб, сексвитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари йиғиндисини ташкил қилади [Саидходжаев ва Никонов, 1976; Котенко ва б., 2009]. Ҳозирги вақтда ферулен экстроген таъсирга эга бўлганлиги учун физиолог ва фармакологлар томонидан чуқур ўрганилмоқда.

Ҳозирги вақтга келиб, ферулен қон ивиши системасининг турли звенолари ва Ca^{2+} ионлари гомеостазига таъсир қилиши аниқланган. У Ca^{2+} ионлари транспортини модуляциялаши орқали таъсир қилиши мумкин, дейилган. Бундан ташқари ушбу препарат Ca^{2+} ионининг митохондрия мембранаси ўтказувчанлигига кўрсатадиган зарарловчи таъсирини кучайтирган. Бу эса феруленнинг ионофор хоссаларга эгаллигини кўрсатади.

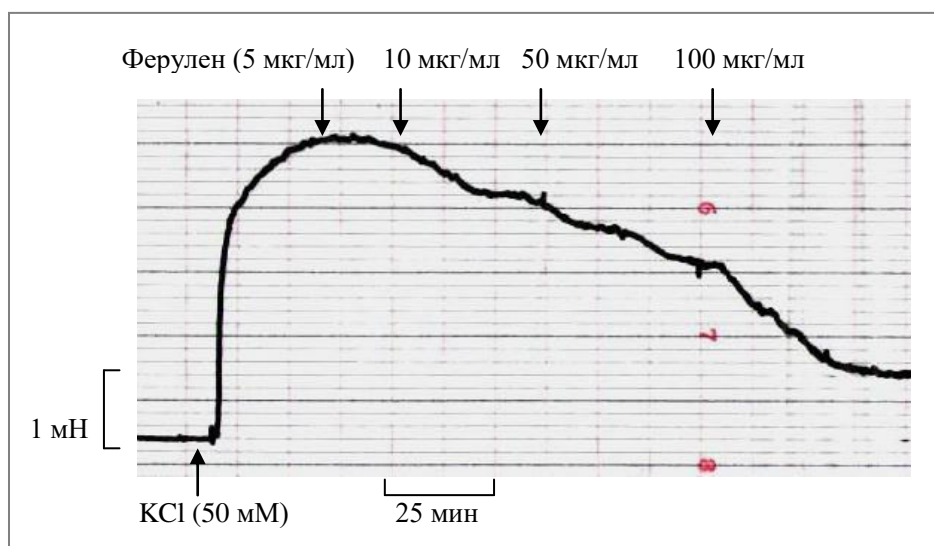
Биз тадқиқот ишимизда феруленнинг каламуш аортаси силлиқ мускул ҳужайралари қисқарувчи фаоллигига таъсири ўргандик. Буни ўрганишимиздан мақсад замонавий физиология, фармакология ва тиббиётнинг энг муҳим долзарб муаммоларидан бири юрак-қон томири касалликлари патогенезини коррекциялаш йўллариини излашдир. Ушбу касалликлар силлиқ мускул ҳужайралари мембранасидаги турли типдаги ион каналларининг ишида бузилишлар ва камчиликлар натижасида келиб чиқади.

Дастлабки тажрибаларимиздан ферулен нормал шароитларда турли концентрацияларда (10-100 мкг/мл) каламуш аортаси препаратларининг тонусига таъсир қилмаслиги маълум бўлди. Демак, бу тинчлик ҳолатида ферулен каламуш аортаси препаратининг қисқаришига таъсир қилмаслигини исботлайди. Лекин аввал гиперкалийли эритмалар билан чақирилган каламуш аортаси препаратининг қисқаришини эса бўшаштирди, яъни аниқ акс этган релаксанти таъсирга эгаллиги аниқланди (3.1-расм).

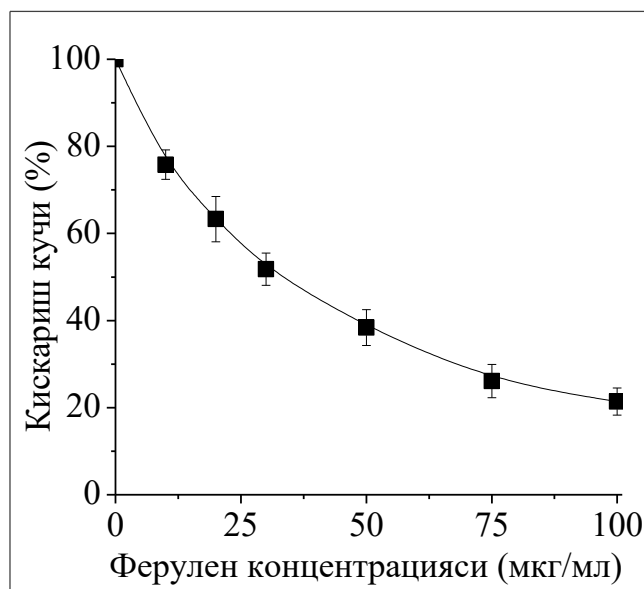
Хусусан феруленнинг бундай таъсири дозага боғлиқ характерга эга ҳисобланади. У 10 мкг/мл концентрациядан бошлаб, гиперкалийли эритма билан билан чақирилган қисқариш кучини сусайтирди (назоратга нисбатан 24,2%).

Релаксация даражаси ферулен концентрациясини ошириб борганимиз сари ўсиб борди ва энг юқори даражага 100 мкг/мл (назоратга нисбатан 78,6%) концентрацияда кузатилди (3.2-расм).

Ушбу шароитларда EC_{50} (қисқариш кучини 50%га камайтирадиган концентрация) кўрсаткичи ферулен учун 46,3 мкМ ни ташкил қилди.



3.1-расим. Феруленни KCl билан чақирилган каламуш аортаси препаратининг қисқаришига таъсири. KCl (50 мМ) ёрдамида қисқариш жавобини чақирдик ва улар бир платога етганидан сўнг турли концентрациялардаги ферулен (10-100 мкг/мл) қўшдик. Стрелкалар билан KCl ва ферулен қўшилган вақт кўрсатилган. Механик кучланиш миллиньютон (мН)да берилган.



3.2-расиллик мускул. Феруленнинг дозага боғлиқ холда релаксант таъсир кўрсатиши ($n = 4$, $P < 0,05$). Ордината ўқида - мускулнинг қисқариш кучи, абсцисса ўқида – феруленнинг муҳитдаги концентрацияси (мкг/мл).

Олинган натижаларимизнинг таҳлили асосида феруленнинг таъсир механизми сарколемманинг потенциалга боғлиқ каналларини блоклянишин натижасида силлиқ мускул ҳужайралари цитозолига Ca^{2+} кириши билан боғлиқ бўлиши мумкин, деб ўйлаймиз.

Биз олинган натижалар асосида келинган хулосаларимизни текшириш учун кальцийсиз Кребс эритмаси ва потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари блокатори – нифедипиндан фойдаландик.

Бу тажрибаларда, яъни кальцийсиз муҳитга KCl (50 мМ) қўшганимизда каламуш аортаси препарати қисқармади, лекин Ca^{2+} (2,5 мМ) ионини қўшганимизда қисқариш юзага келди. Ферулен (10-100 мкг/мл) қўшганимизда эса қисқариш бирмунча пасайди.

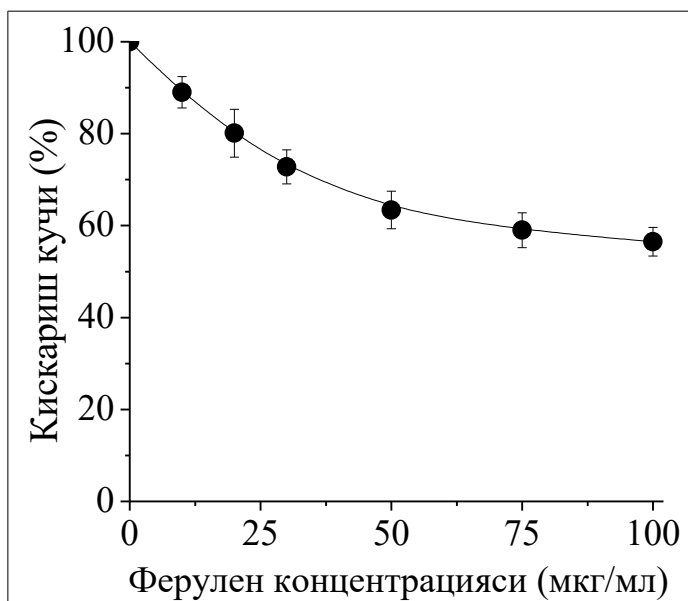
Ушбу натижалардан қўшимча хулоса қилиш мумкинки, феруленнинг изолирланган аорта препаратининг гиперкалийли эритма билан чақирилган қисқаришига релаксанти таъсири каламуш аортаси силлиқ мускул хужайралари сарколеммасидаги потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларини блоканиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу фаразни охиригача ечиш учун феруленнинг норадреналин билан индуцирланган қисқариш жавобига таъсирини ўрганиш мақсадга мувофиқ бўлади, деб ўйладик. Буни текшириш учун кальцийсиз Кребс эритмаси ва потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари блокатори – нифедипиндан фойдаландик. Аниқланишича, ферулен қўшилган кальцийсиз Кребс эритмасига Ca^{2+} ионларини қўшсак, Ca^{2+} назоратга нисбатан анча кичик бўлган қисқариш жавобини чақирди.

3.3. Феруленни силлиқ мускул хужайралари саркоплазматик ретикулумидаги Ca^{2+} -каналларига таъсири

Норадреналин силлиқ мускул хужайраларилари α_1 -адренергик рецепторларнинг агонисти ҳисобланади ва уларнинг қисқариш фаоллигини бошқаришда муҳим рол ўйнайди. Нормал шароитларда норадреналин одатда силлиқ мускул хужайралари препаратларининг қисқариш жавобини чақиради, улар гиперкалийли эритмалар билан индуцирланган қисқариш жавобларининг ривожланишидан амплитудаси ва кинетикаси бўйича фарқланади.

Навбатдаги тажрибаларимизда феруленни силлиқ мускул хужайралари рецептор-бошқарилувчи ва запас-оперирловчи Ca^{2+} -каналларига таъсирини ўргандик. Маълумки, ушбу каналлар саркоплазматик ретикулумнинг Ca^{2+} -ташувчи системалари билан функционал жиҳатдан боғланган.

Олган натижаларимизга кўра, норадреналин (1 мкМ) билан чақиртирилган аорта контрактураси фонида ферулен (100 мкг/мл) ва потенциалга-боғлиқ Ca^{2+} -каналларининг специфик блокатори – нифедипин (10 мкМ) таъсирида каламуш аортаси силлиқ мускул хужайралари қисқариш кучини назоратга нисбатан $43,5 \pm 4,1\%$ га пасайтиргани маълум бўлди (3.4-расм).



3.4-расм. Феруленнинг нифедипин (10 мкМ) иштирокида норадреналин билан чақирилган каламуш аортаси препаратининг қисқаришига таъсири ($n = 4$, $P < 0,05$). Ордината ўқи бўйича – мускулнинг қисқариш кучи, максималга нисбатан %да берилган. Абсцисса ўқи бўйича - феруленнинг муҳитдаги концентрацияси.

Шундай қилиб, олган натижаларимиз асосида ферулен аниқ акс этган релаксанти таъсирга эга эканлиги, бунинг асосида эса каламуш аортаси силлик мускул хужайралари саркоплазматик ретикулуми ва сарколеммасидаги Ca^{2+} -ташувчи системаларни модификациялай олиш хусусияти ётади, деб хулоса қилиш мумкин.

ЯКУНИЙ ҚИСМ

Ишимизнинг асосий мақсади биологик фаол модда ҳисобланган феруленнинг силлик мускул хужайралари мембранасига таъсирини ўрганишдан иборат эди ва биз мақсадимизни амалга ошира олдик.

Юқорида айтиб ўтганимиздек, ферулен *Ferula sp.* ўсимлиги туридан ажратиб олинган бўлиб, табиатига кўра сесквитерпен спиртларининг мураккаб эфирлари йиғиндисидир. Феруленни силлик мускул хужайралари мембранасига таъсирини ўрганиш учун каламуш аортаси препаратидан фойдаландик.

Тажрибаларимиз натижасида шундай хулосага келдикки, ферулен каламуш аортаси препаратининг аввалдан гиперкалийли эритмалар билан чақирилган қисқаришига релаксанти таъсир кўрсатади, лекин аортани норадреналин билан индуцирланган қисқаришига эса камроқ релаксанти

таъсир кўрсатади. Таҳлилларимизга кўра феруленнинг релаксат таъсири каламуш аортаси силлиқ мускул ҳужайралари сарколеммаси ва СР даги Ca^{2+} -ташувчи системаларнинг ўзгартира олиш хусусиятига эгаллиги билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, тадқиқотларимизнинг кўрсатишича, ўрганилган ферулен алкалоиди силлиқ мускул ҳужайраларининг функционал фаоллигини модуллайди, бунда асосан плазматик мембранадаги турли типдаги ион каналлари билан ўзаро таъсирлашиб кальций транспортини модификациялайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ферулен эстероген препарати релаксат фаолликка эга бўлиб, аввалдан гиперкалийли эритмалар билан чақирилган каламуш аортаси препаратини қисқаришини бўшаштиради.
2. Ферулен норадреналин билан чақирилган каламуш аортаси препаратини қисқаришига эса нисбатан камроқ релаксат таъсир кўрсатади
3. Феруленнинг КС1 билан чақирилган контрактура шароитидаги релаксат таъсири инкубация муҳитида Ca^{2+} ионлари ва нифедипин бўлишига боғлиқдир, бу эса унинг плазмалеммадаги потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари билан ўзаро таъсирлашувидан далолат беради.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Воротников А.В., Крымский М.А., Ширинский В.П. Внутриклеточная сигнализация и фосфорилирование белков при сокращении гладких мышц // Биохимия. – 2002. – Т 6. – С.1587–1610.
2. Котенко Л.Д., Халилов Р.М., Маматхонов А.У. Методики качественного и количественного анализа суммы сложных эфиров из корней *Ferula tenuisecta* // Химия растительного сырья. – 2009. – №1. – С. 89-92.
3. Рубцов М.А., Батрукова М.А. Кальциевые каналы (рианодиновые рецепторы) саркоплазматического ретикулума: структура и свойства // Биохимия. – 1997. – Т.62. – №9. – С.1091–1105
4. Саидходжаев А.И., Никонов Г.К. Строение теферидина – нового сложного эфира из плодов *Ferula tenuisecta* // Химия природ. соедин. – 1976. – №1. – С. 105-106.
5. Хапчаев А.Ю., Ширинский В.П., Воротников А.В. Структура, свойства и регуляция белковых продуктов генетического локуса киназы легких цепей миозина // Успехи биологической химии. – 2003. – Т.43. – С.365—420.
6. Чазов Е.И. Меньшиков М.Ю., Ткачук В.А. Кальций и патологии // Успехи физиол. наук. – 2000. – №31. – С. 3–17.

7. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц. – Киев: Наукова думка, 1988.– С.247.
8. Angus J.A., Cocks T.M. Role of endothelium in vascular responses to norepinephrine, serotonin and acetylcholine // *Vasodilator mechanisms/ Eds P.M. Vanhoutte et al. Basel etc.: Karger. –1984. –P. 43–53.*
9. Bolotina M. Store-Operated Channels. Diversity and Activation Mechanisms // *Science's STKE – 2004. –V.243. – P.34-34.*
10. Brayden J.E., Nelson M.T. Regulation of arterial tone by activation of calcium-dependent potassium channels // *Science – 1992. – V.256. – P.532–535.*
11. Catterall W.A. Structure and regulation of voltage-gated Ca^{2+} channels // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.–2000. – V.16. – P.521–555.*
12. Chaytor A.T., Taylor H.J., Griffith T.M. Gap junction-dependent and -independent EDHF-type relaxations may involve smooth muscle cAMP accumulation.// *Am. J. Physiol. 2002. V. 282. P. H1548–H1555.*
13. Eggermont J. Calcium-activated chloride channels. (Un) known, (Un) loved? // *The Proceedings of the American Thoracic Society. – 2004. – V.1. – P.22-27.*
14. Fasolato C., Innocenti B., Pozzan T., Receptor – activated Ca^{2+} – influx: how many mechanism for haw many channels? // *TiPS. – 1994. – V.15. – P.77–83*
15. Fukuizumi Y, Kobayashi S, Nishimura J, and Kanaide H. Cytosolic calcium concentration-force relation during contractions in the rabbit femoral artery: time-dependency and stimulus specificity. *Br J Pharmacol 114: 329-338, 1995.*
16. Gao B. Functional properties of voltage-dependent calcium channel // *J.Biol.Chem. – 2000. – V.275. – P.12237–12242.*
17. Gonzales R.J., Carter R.W., Kanagy N.L. Laboratory demonstration of vascular smooth muscle function using rat aortic ring segments // *Advan. Physiol. Edu. – 2000. – V. 24. – P. 13–21.*
18. Griffith T.M. Endothelium-dependent smooth muscle hyperpolarization: do gap junctions provide a unifying hypothesis?// *British Journal of Pharmacology 2004 V. 141. p. 881–903.*
19. Heady T.N., Gomora J.C., Macdonald T.L., Perez R.E. Molecular pharmacology of T-type Ca^{2+} channels // *Jpn. J. Pharmacol. – 2001. – V.85. – P.339–350.*
20. Hilgers R.H., Webb R. C. Molecular Aspects of Arterial Smooth Muscle Contraction: Focus on Rho // *Experimental Biology and Medicine. – R. Clinton –2005. –230. – P.829-835.*
21. Holman M.E, Surprenant A.M. Some properties of the excitatory junction potentials recorded from saphenous arteries of rabbits // *Ibid. – 1979. – V. 287. –P. 337–351.*
22. Hughes A.D. Calcium channels in vascular smooth muscle cells // *J.Vasc.Res. –1995. – V.32. – P.353–370.*

23. Imaizumi Y., Henmi H., Uyama Y., Watanabe M., Ohizumi Y. Effects of 9-methyl-7-bromo-eudistomin D (MBED), a powerful Ca^{2+} releaser, on smooth muscles of the guinea pig // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* –1993. – V.707. –P.546–549
24. Jackson W.F. Ion Channels and Vascular Tone // *Hypertension.* – 2000. – V.35. – P.173–194.
25. Jin W., Klem A.M., Lewis J.H., Lu Z. Mechanisms of inward-rectifier K^+ channel inhibition by tertiapin-Q // *Biochemistry.* –1999. – V.38. – P.14294–14301.
26. Kuryama H., Kitamura K., Itoh T., Inoue R. Physiological Features of Visceral Smooth Muscle Cells, With Special Reference to Receptors and Ion Channels // *Physiol. Rev.* –1998. – V.78. – P. 811–920.
27. Laporte R., Hui A., Laher I. Pharmacological Modulation of Sarcoplasmic Reticulum Function in Smooth Muscle // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – V.56. – P.439–513.
28. Large W.A., Wang Q. Characteristics and physiological role of the Ca^{2+} -activated Cl^- conductance in smooth muscle // *Am. J. Physiol.* – 1996. – V. 271. – P.C435–C454.
29. McFadzean I., Gibson A. The developing relationship between receptor-operated and store-operated calcium channels in smooth muscle.// *British Journal of Pharmacology* 2002 V.135.p. 1–13
30. Metchell B.M., Chitaley K.C., Webb P.C. Vascular smooth muscle contraction and relaxation // In: *hypertension Primer: The Essentials of High blood pressure*, edited by Izzo JL and Black HR. Dallas, TX: Am. Heart Assoc. – 2003. – P.97-99.
31. Teramoto N. Physiological roles of ATP-sensitive K^+ channels in smooth muscle // *J. Physiol.* – 2006. – V. 572. – P.617 – 624.
32. Toro L., Gonzalez R.A., Stefani E. Electrical properties and morphology of single vascular smooth muscle cells in culture // *Am.J.Physiol.* – 1986. – V.251. – P.C763–773.
33. Van Breeman C. Cellular mechanisms regulating $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in smooth muscle. *Ann Rev Physiol* 51: 315-329, 1989.
34. Vandier C., Le Guennec J.Y., Bedfer G. What are the signaling pathways used by norepinephrine to contract the artery? A demonstration using Guinea pig aortic ring segments // *Advan. Physiol. Educ.* – 2002. – V.26. – P.195–203.
35. Webb C. Smooth muscle contraction and relaxation // *Advan. Physiol. Edu.* – 2003. – V.27. – P.201–206.