

УДК:576.32.36(045)

**Е. CANESCENS (L.) ЎСИМЛИК ТУРИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН
1,2-DI О-ГАЛЛОИЛ-β-D-ГЛЮКОЗА ВА 1-О-ГАЛЛОИЛ-4,6-
ГЕКСАГИДРОКСИДИФЕНОИЛ-β-D-ГЛЮКОЗА ПОЛИФЕНОЛ
БИРИКМАЛАРИНИНГ АОРТА СИЛЛИҚ МУСКУЛИНИНГ
САРКОПЛАЗМАТИК РЕТИКУЛУМ СА²⁺-ТАШИШ
ТИЗИМЛАРИГА ТАЪСИРИ**

А.Муталипов¹, Ф.Сидиқов¹, Ж.Хайдаров²

А.Зайнабиддинов¹, Р.Рахимов³.

Андижон давлат университети¹

Наманган давлат университети²

ЎзР ФА Биоорганик кимё институти³

azizbekabdullajonolovich@gmail.com

Мақолада **Е. Canescens (L.)** ўсимлик туридан ажратиб олинган полифенол бирикмаларининг фармакологик фаоллигини тахлили бўйича маълумотлар келтирилган. Олиб борилган тадқиқот натижаларининг тахлилига кўра, ўрганилаётган полифенолларнинг аорта мускулига релаксат таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Са²⁺-ионларини чиқишини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Ушбу полифеноллар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Са²⁺-ионларини чиқишини сусайиши силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Са²⁺-ионлари миқдорини камайишига сабаб бўлади.

Калит сўзлар: Саркоплазматик ретикулум, инозитол–1,4,5–трифосфат, рианодин рецептори, силлиқ мускул, Са²⁺ ионлари, қисқариш кучи.

В статье представлены сведения об анализе фармакологической активности полифенольных соединений, выделенных из растений вида **Е. Canescens (L.)**. По анализу результатов проведенных исследований показано, что релаксирующее действие изучаемых полифенолов на мышцу аорты связано со снижением выброса ионов Са²⁺ через саркоплазматический ретикулум RyR. Уменьшение выхода ионов Са²⁺ из саркоплазматического ретикулума под влиянием этих полифенолов вызывает уменьшение количества ионов Са²⁺ в цитозоле гладкомышечных клеток.

Ключевые слова: Саркоплазматический ретикулум, инозитол–1,4,5–трифосфат, рецепторы рианоидина, гладкая мышца, ионы Са²⁺, сила сокращения.

Қириш. Замонамизнинг етакчи илмий тадқиқот марказларида қон томир тизими касалликларини олдини олиш ва даволаш мақсадида фармакологик препаратлар ишлаб чиқариш йўналишида ўсимликлардан ажратиб олинган полифеноллар истиқболли манбалар ҳисобланиши тасдиқланган. Ушбу полифенолларнинг асосий потенциал манбаларидан бири **Е. Canescens (L.)**

ўсимлигидан ажратиб олинган полифенолларнинг кенг спектрда фармакологик фаолликка эгаллиги аниқланган. Бу йўналишдаги илмий тадқиқотларни изчил давом эттириш, илмий-амалий нуқтаи назардан долзарб аҳамиятга эга ҳисобланади.

Айни вақтда Республикамизда фармацевтика саноатининг динамик ва барқарор ривожланишини таъминлашга йўналтирилган бир қатор қарор ва дастурлар қабул қилинган. Ушбу меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида ишлаб чиқарилган сифатли ва хавфсиз дори воситалари билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Тадқиқот мақсади **E. Canescens (L.)** ўсимлигидан ажратиб олинган –1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифеноллари ва уларнинг релаксанттаъсирини ўзига хослиги, уларнинг кимёвий структурасига боғлиқлиги ва буни таъминлашда аорта препарати силлиқ мусул ҳужайралари Ca²⁺- транспорт тизимларининг ролини таҳлил қилишдан иборат.

Материал ва методлар. Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедрасининг “Экспериментал инновацион тадқиқотлар” лабораториясида тажрибалар олиб борилди ва вивариясида стандарт озуқа ва сув билан таъминланган шароитда кўпайтирилган, соғлом оқ, зотсиз эркак каламушларда (150–200 гр.) амалга оширилди.

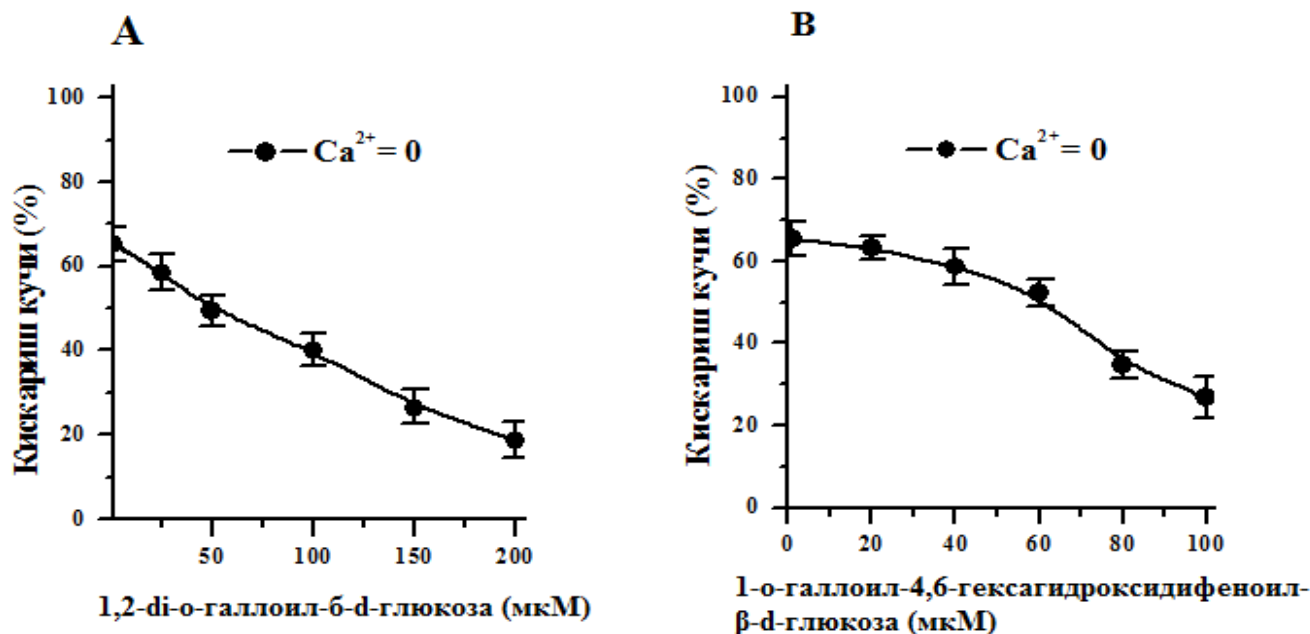
Аорта қон томир препаратини тайёрлаш стандарт услуб ёрдамида амалга оширилди [1].

Тажриба ҳайвонлари цервикал дислокация усулида жонсизлантирилгандан кейин, кўкрак қафасини жарроҳлик усулида очилиб, аорта қон томири ажратиб олинди ва Кребс–Хензелейт физиологик эритмаси муҳитида бириктирувчи тўқимадан тозаланиб, ҳалқасимон сегментлар (l=2–4 мм; ø=1–2 мм) шаклида кесилди. Тажриба ячейкасида (5 мл) доимий равишда қуйидаги кимёвий таркибга эга бўлган Кребс–Хензелейт физиологик эритмаси циркуляцияланди (мМ ҳисобида): (мМ): NaCl – 120,4; KCl – 5; NaHCO₃ – 15,5; NaH₂PO₄ – 1,2; MgCl₂ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; C₆H₁₂O₆ – 11,5, HEPES- (pH=7,4). Физиологик эритма карбоген (O₂–95% ва CO₂–5%) билан аэрацияланди, ҳарорат доимийлиги (t=+37±0,5°C) ультратермостат (U–8; Болгария) ёрдамида таъминланди. Аорта қон томир препаратининг қисқариш фаоллиги изометрик шароитда FT–03 (Grass Instrument Co., АҚШ) куч сенсори, сигнал кучайтиргич қурилма (Grass Instrument, АҚШ) орқали Endim 621.02 самописецида (Чехия) стандарт услуб (механография) ёрдамида қайд қилинди [2,1]. Олинган натижалар OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, АҚШ) махсус дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Натижалар Лакин Г.Ф. (1990) томонидан келтирилган услублар ёрдамида математик–статистик қайта ишланди [3].

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Аорта силлиқ мускул хужайраларида IP_3R медиатор, гормонлар ва бошқа агентлар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини ажралиб чиқишида асосий ўрин тутади. Аорта силлиқ мускул хужайраларида IP_3R муҳим функцияни бажариши сабабли, унинг фаоллигини бошқаришда турли хужайраичи ва омиллар иштирок этади. Жумладан, IP_3R нинг фаоллиги хужайраичи Ca^{2+} -ионлар концентрациясига жуда боғлиқ бўлиб, 300нМ гача бўлган концентрацияларда тезлаштиради, катта концентрацияларда эса – уни ингибирлайди [4]. Бу хусусиятлари сабабли IP_3R қайта алоқа механизми билан таъминланган бўлиб, СР дан IP_3R орқали Ca^{2+} ажралиб чиқишини ионларнинг ўзи бошқарадилар. Шу билан бирга, IP_3R нинг фаоллиги хужайрадаги АТФнинг даражаси билан боғлиқ бўлиб, хужайрадаги АТФнинг миқдори 100 мкМ гача тушганида у фаоллашади, юқори концентрацияларда эса – ингибирланади [5].

Биз тажрибаларимизда ўрганилаётган полифенолларни IP_3R га таъсирини текшириш мақсадида ФЭ ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига таъсирини текшириб кўрдик. Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+} -ионларисиз шароитда ФЭ таъсирида аорта мускули қисқаради. Ушбу ҳолатда қисқариш саркоплазматик ретикулумдан IP_3R орқали чиқаётган Ca^{2+} -ионлари ҳисобидан амалга ошади.

Олиб борган тажрибаларимизда Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+} -ионларисиз шароитда фенилэфрин 1 мкМ концентрациясида аорта қисқариш кучини Кребс эритмаси таркибида $Ca^{2+}=2,5$ мМ мавжуд қисқаришга нисбатан $65,3\pm 4,2\%$ га тенг бўлган қисқариш кузатилди. Бу ҳолатда қисқариш фақат IP_3R дан чиқаётган Ca^{2+} -ионлари ҳисобига вижудга келади. Шу муҳитда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза полифенолларнинг таъсири текширилганда қисқариш кучини дозага боғлиқ ҳолатда камайтириши кузатилди. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкозанинг максимал таъсири концентрацияси 220 мкМ да қисқариш кучини $16,4\pm 2,1\%$ га (1-расм А), 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза 120 мкМ концентрацияда $23,8\pm 3,2\%$ гача (1-расм В) камайтириши кузатилди.

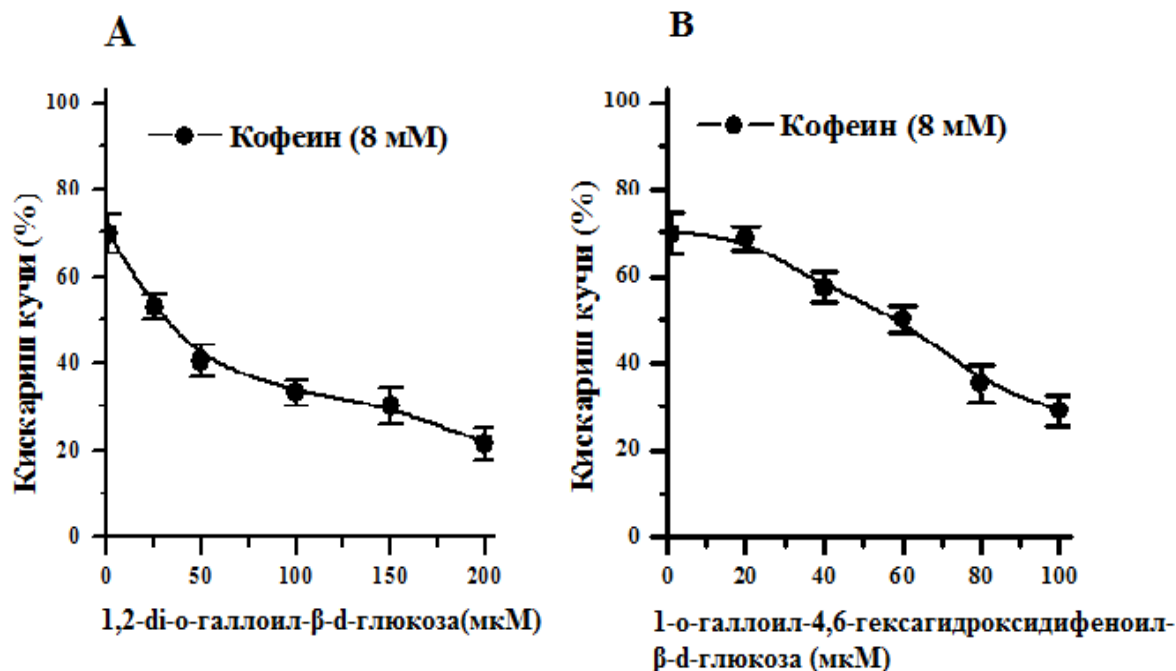


1-расм. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (А) ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза(В) Кребс эритмаси таркибида $Ca^{2+}=0$ ҳолатида ФЭ ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига дозага боғлиқ таъсири. Кребс эритмасида $Ca^{2+}=2,5$ мМ мавжуд ҳолатда ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилиқ кўрсаткичи $*p<0,05$; $n=4$).

Ўтказилган тажрибалар таҳлили шундан далолат берадики, 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларининг Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+} -сиз шароитда фенилэфрин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига релаксант таъсирини сақланиб қолиши ушбу полифенолларнинг саркоплазматик ретикулум IP_3R орқали Ca^{2+} ионлари чиқишига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин.

Аорта қон томир силлиқ мускули ҳужайраларида саркоплазматик ретикулум RyR Ca^{2+} -ионларни ажралиб чиқишини таъминловчи каналлардан бири ҳисобланади. Тажрибаларимиз давомида полифенолларининг саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини чиқишига таъсирини ўрганиш мақсадида RyRнинг махсус активатори-кофеиндан фойдаландик. Маълумки, кофеин RyR орқали Ca^{2+} -ионларини цитозолга чиқишини таъминлб, силлиқ мускул ҳужайрасида қисқаришни вижудга келтиради ва бу қисқариш саркоплазматик ретикулумда барча Ca^{2+} -ионларининг миқдорини кўрсатиб беради. Ўтказилган тажрибаларимизда кофеин 8 мМ концентрацияда назоратга нисбатан $66,4 \pm 2,4\%$ тенг бўлган қисқаришни вижудга келтириши аниқланди. Аорта мускулида кофеин (8 мМ) таъсирида ҳосил бўлган қисқаришга 1,2-di-o-

галлоил- β -d-глюкоза ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксифеноил- β -d-глюкоза полифенолларининг дозага боғлиқ таъсири кузатилди. 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза 220 мкМ концентрацияда аорта мускули қисқаришини назоратга нисбатан $23,5 \pm 2,9\%$ га камайтирган бўлса (2-расм А), 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксифеноил- β -d-глюкоза алкалоидининг 120 мкМ концентрацияси таъсирида қисқариш кучи назоратга нисбатан $27,1 \pm 3,2\%$ га камайиши кузатилди (2-расм В).

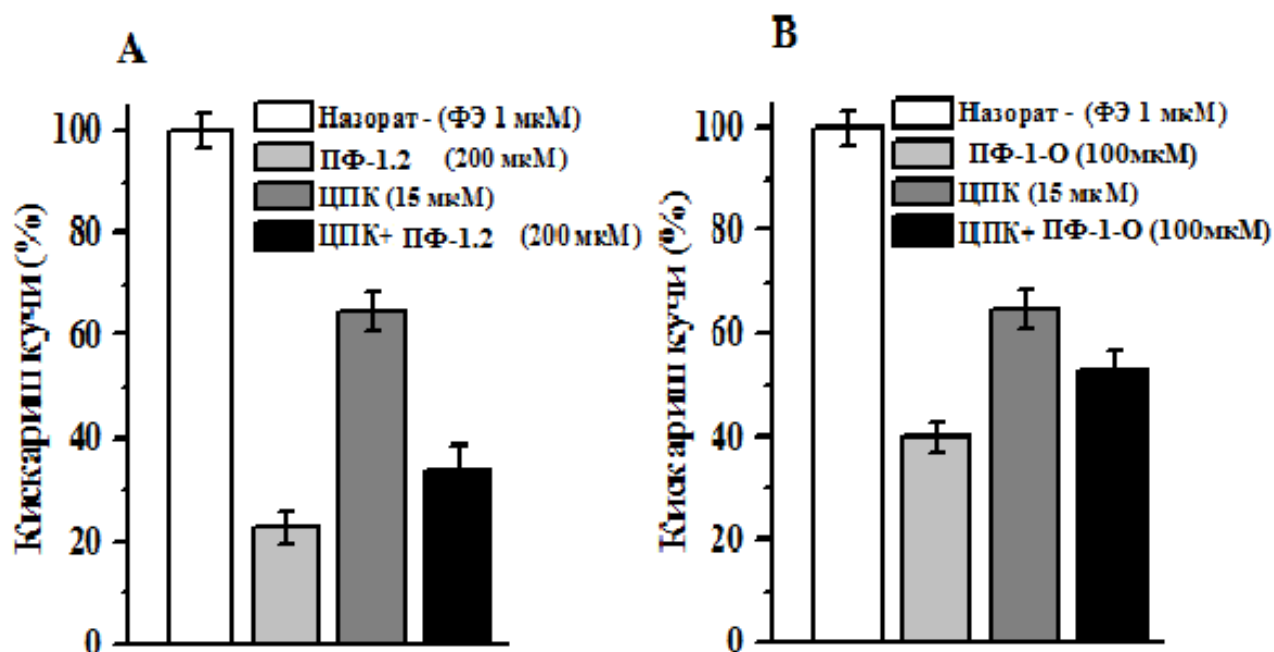


2-расм. 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза (А) ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксифеноил- β -d-глюкоза(В) полифенолларининг кофеин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига дозага боғлиқ релаксанти таъсири. ФЭ 1 мкМ ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи * $p < 0,05$, $n = 3$).

Ўтказилган тажриба натижалари таҳлиliga кўра, биз ўрганаётган полифенолларнинг аорта мускулига релаксанти таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} -ионларини чиқишини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Ушбу полифеноллар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини чиқишини сусайиши силлиқ мускул хужайралари цитозолида Ca^{2+} -ионлари миқдорини камайишига сабаб бўлади, бу ҳолат аорта мускули қисқариш кучини камайтиради. Олиб борилган тажриба натижалари, 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксифеноил- β -d-глюкоза полифенолларини аорта мускули қисқаришига релаксанти таъсири, уларнинг саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини чиқишини

камайтириши билан боғлиқ бўлиб, бу беввосита ўрганилаётган полифенолларни релаксат таъсирини вижудга келтиради.

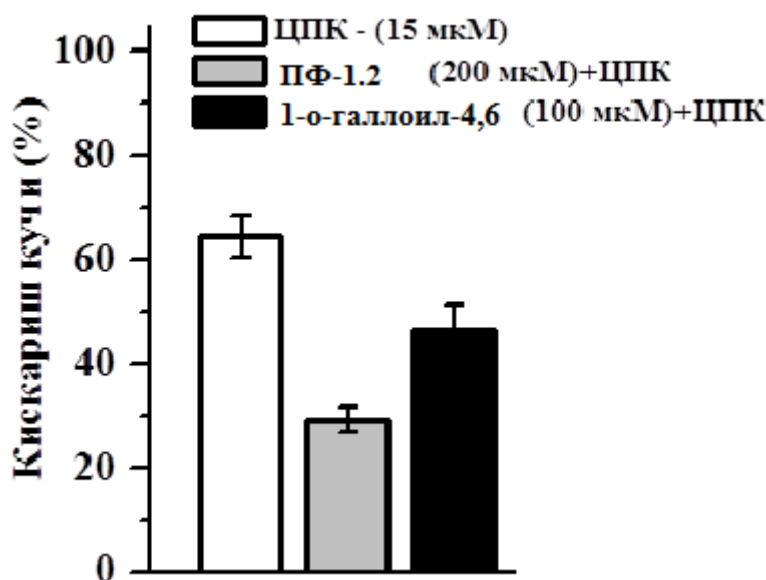
Аорта силлиқ мускулининг саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФазаси насос вазифасини бажариб, Ca^{2+} ионларини цитоплазмадан саркоплазматик ретикулумга йиғиб олади ва шу орқали силлиқ мускул хужайрасидаги Ca^{2+} -ионлари миқдорини пасйтириб туради [6]. Шу билан барча мускулларда саркоплазматик ретикулумнинг Ca^{2+} -АТФазаси цитоплазмадан Ca^{2+} ионлар чиқиб кетишини таъминловчи асосий механизм бўлиб хизмат қилади. Аорта силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} ионларини саркоплазматик ретикулумга йиғилишини таъминлашда ва Ca^{2+} -гомеостазини сақлашда Ca^{2+} -АТФазаси асосий рол ўйнайди [7]. Биз кейинги тажрибаларимизда Ca^{2+} -ионларни саркоплазматик ретикулумга йиғиб олинишига 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларини таъсирини Ca^{2+} -АТФаза тизими блокатори - циклопиазон кислота (ЦПК) ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига таъсирини кузатдик. Аорта силлиқ мускули хужайраларида ЦПК саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФаза тизимини блоклаб, саркоплазматик ретикулумга Ca^{2+} -ионларини йиғиб олинишини тўхтатади ва ушбу ҳолат хужайра цитозолида Ca^{2+} -ионлари миқдорини ортишига сабаб бўлади. Бу эса аорта силлиқ мускулининг қисқаришига сабаб бўлади [8]. Ушбу фикрларга асосланиб 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларини саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФаза тизимига таъсирини текшириш учун биз унинг блокатори ЦПКдан фойдаландик. ЦПК (15 мкМ) таъсирида аорта мускули қисқариш кучи ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига нисбатан $59,5 \pm 3,4\%$ ни ташкил этди. Ушбу шароитда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларининг максимал релаксат таъсирини камайиши кузатилди (3-расм А ва В).



3-расм. 1,2-di-o-галлоил-б-d-глюкоза (А) ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил-β-d-глюкоза(В) полифенолларининг циклопиазин кислотаси мавжуд шароитда аорта мускули қисқаришига релаксант таъсири. ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи $**p<0,05$; n=4).

Олиб борилган тажриба натижаларининг тахлили асосида шуни хулоса қилиш мумкинки, биз ўрганаётган полифенолларнинг аорта силлиқ мускули қисқаришига релаксант таъсирини камайиши Ca^{2+} -АТФаза тизимининг блоккланиши натижасида Ca^{2+} -ионларининг саркоплазматик ретикулумга йиғиб олинишини тормозланиши натижасида амалга ошади. Бу фикримизни юқорида олиб борган тажрибаларимиз исботлайди. Ушбу фикримизга қўшимча қилиш мақсадида тажрибада аорта мускули препаратига ўрганилаётган полифенолларни олдиндан инкубация қилиб, ЦПК ёрдамида қисқариш чақириб полифенолларни релаксант таъсир эффеќтини ўргандик. Ўтказилган тажрибаларимизда 1,2-di-o-галлоил-б-d-глюкоза (220 мкМ) ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил-β-d-глюкоза (120 мкМ) полифенолларининг инкубатцияси шароитида ЦПК ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқариш кучининг камайиши аниқланган (4-расм). Бу натижалар шундан далолат берадики, полифеноллар мавжуд шароитда ЦПК таъсирида юзага келган аорта силлиқ мускули қисқариш кучини камайиши силлиқ мускул ҳужайраларининг цитозолида Ca^{2+} -ионлари миқдорини ортишини кўрсатади. Тажрибада ЦПК ёрдамида чақирилган аорта қисқариши 64,5±3,9%ни ташкил қилган бўлса,

полифеноллар мавжуд шароитда ушбу кўрсаткич бир неча бараварга камайганлиги кузатилди.



4-расм. Инкубация муҳитида 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифеноллари мавжуд шароитда циклопиазон кислота ёрадида чақирилган аорта мускули қисқариши. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (200 мкМ) ва 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза (100 мкМ) полифеноллари мавжуд шароитда ЦПК ёрадида чақирилган аорта қисқариши. Мускул қисқариш кучи назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилиқ кўрсаткичи *p<0,05; n=4).

Олиб борилган тажриба натижаларининг таҳлили асосида шундай хулоса қилишимиз мумкинки, саркоплазматик ретикулум Ca²⁺-АТФаза тизимини ЦПК билан блокраниши силлиқ мускул ҳужайраларида Ca²⁺-ионларини миқдорини ошишига олиб келади, бу жараён ўз навбатида аорта силлиқ мускулида қисқаришни вижудга келтиради. Ўрганилаётган полифенолларнинг аорта силлиқ мускули қисқаришига релаксат таъсири саркоплазматик ретикулумда Ca²⁺-ионлари миқдорини камайтириши билан изоҳланади.

Хулосалар:

Олиб борилган тадқиқот натижаларининг таҳлилига кўра, ўрганилаётган полифенолларнинг аорта мускулига релаксат таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca²⁺-ионларини чиқишини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Ушбу полифеноллар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca²⁺-ионларини чиқишини сусайиши силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Ca²⁺-ионлари миқдорини камайишига сабаб бўлади, бу ҳолат аорта мускули қисқариш кучини камайтиради. Юқорида ўтказилган тажриба

натижаларидан шуни хулоса қилиш мумкинки, 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза полифенолларини аорта мускули қисқаришига релаксant таъсири, уларнинг саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини чиқишини камайтириши билан боғлиқ бўлиб, ушбу ҳолат ўрганилаётган полифенолларни релаксant таъсирини вижудга келтирди.

Ўтказилган тажрибалар 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза алкалоидининг аорта силлиқ мускули қисқаришларига релаксant таъсири силлиқ мускул плазмолеммасида жойлашган рецепорга боғлиқ Ca^{2+} -канални ва шунингдек, саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -каналининг блоканиши орқали амалга оширидан далолат беради. Бу фикримизни исботи сифатида биз юқорида ўтказилган Кребс эритмаси таркибидан Ca^{2+} -сиз шароитда фенилэфрин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига релаксant таъсирини сақланиб қолиши ушбу алкалоиднинг саркоплазматик ретикулум IP_3R орқали Ca^{2+} -ионлари чиқишига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин.

Шу билан бирга олиб борилган тажрибаларимиз натижалари 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза полифенолларининг аорта мускули қисқаришларига релаксant таъсири асосан плазмолеммада жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L -канални ва саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} -ионларини цитозолга чиқишига таъсири билан боғлиқлигини кўрсатади. Ушбу фикримизни гиперкалийли эритма билан ва кофеин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига алкалоидни кўрсатган релаксant таъсир самараси билан изоҳлашимиз мумкин.

Биз ўрганган полифенолларнинг аорта мускули қисқаришига релаксant таъсири Ca^{2+} -ионларининг саркоплазматик ретикулумга йиғилишини модификацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин, саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФаза тизимини ЦПК билан блоканиши силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} -ионларини миқдорини ошишига олиб келади, бу жараён ўз навбатида аорта силлиқ мускулида қисқаришни вижудга келтиради. Биз ушбу ўтказилган тажриба натижаларини таҳлилидан ўрганилаётган полифенолларнинг аорта силлиқ мускули қисқаришига релаксant таъсири саркоплазматик ретикулумда Ca^{2+} -ионлари миқдорини камайтириши билан боғлиқ бўлиши мумкин деган хулосага келдик.

Адабиётлар

1. Zhang D. Hydroperoxide-induced oxidative stress in the arterial wall: Pharmacological characterization of the effects on arterial contractility // Dissertation. – Der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zur Erlangung des Grades eines doktors. – 2007. – P.110.

2. 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 // *Adv. Physiol. Educ.* – 2002. – V.26. – P.195–203.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия // Москва. – Изд – во «Высшая школа». – 1990. – С.23–284.
4. Mak D.O., McBride S., Foskett J.K. Inositol 1,4,5-trisphosphate activation of inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} channel by ligand tuning of Ca^{2+} inhibition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* –1998. –V. 95. –P. 15821-15825.
5. Webb C. Smooth muscle contraction and relaxantion // *Advan. Physiol. Edu.* – 2003. –V. 27. –P. 201-206.
6. Wu K.D., Lee W.S., Wey J., Bungard D., Lytton J. Localization and quantification of endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform transcripts // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* –1995. –V. 269. –P. 775-784.
7. Floyd R., Wray S. Calcium transporters and signalling in smooth muscles // *Cell Calcium.* – 2007. – V.42(45). – P. 467-476.
8. Nobel D., Borisova L., Wray S., Burdyga T. Store-operated Ca^{2+} entry and depolarization explain the anomalous behaviour of myometrial SR: Effects of SERCA inhibition on electrical activity, Ca^{2+} and force // *Cell Calcium.* – 2014. – V.56(3). – P. 188-194.
9. Gibson A., McFadzean I., Wallace P., Wayman C. Capacitative Ca^{2+} entry and the regulation of smooth muscle tone // *Trends Pharmacol. Sci.* –1998. –V. 19. – P. 266-269.
10. 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. 1548-1555.
11. O'Rourke B., Kass D.A., Tomaselli G.F., Käab S., Tunin R., Marbán E. Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure // *Circ. Res.* – 1999. – V. 84. – P. 562-570.
12. Berridge M.J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms // *Journal of Physiology.* – 2008. – V.586. – P.5047–5061.
13. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses // *FASEB. J.* –1995. –V. 9. –P. 484-496.
14. Somlyo A.P., Somlyo A.V. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase // *Acta. Physiol. Scand.* –1998. –V. 164. –P. 437-448.

EFFECTS OF POLYPHENOLS OF 1,2-DI-O-GALLOY-b-D-GLUCOSE AND 1-O-GALLOY-4,6-HEXAHYDROXYDIPHENOYL-b-D-GLUCOSE ISOLATED FROM *E. CANESCENS* (L.) PLANT TYPES ON THE SARCOPLASMIC RETICULUM Ca^{2+} -TRANSPORT SYSTEMS OF THE AORTIC SMOOTH MUSC

A. Mutalipov., F. Sidikov., A. Zaynabiddinov.,
Kh. Karimjonov. R. Rakhimov.

Key words: Sarcoplasmic reticulum, inositol – 1,4,5 – triphosphate, rianodine receptors, smooth muscle, Ca^{2+} ions, contraction force.

The article provides information on the analysis of the pharmacological activity of indole alkaloids isolated from the plant *E. canescens*.

The analysis of the results of the study shows that the relaxant effect of the studied polyphenols on the aortic muscle is associated with attenuation of the release of Ca^{2+} ions through the sarcoplasmic reticulum RyR. Decreased release of Ca^{2+} ions from the sarcoplasmic reticulum under the influence of these alkaloids leads to a decrease in the amount of Ca^{2+} ions in the cytosol of smooth muscle cells, which reduces the force of contraction of the aortic muscle. From the results of the above experiment, it can be concluded that the relaxant effect of the alkaloids copsin and N1-acetylcopsin on aortic muscle contraction is due to their reduction of Ca^{2+} -ion ions from the sarcoplasmic reticulum, which created the relaxant effect of the studied polyphenols.

Experiments have shown that the relaxant effect of the polyphenol 1,2-di-o-galloy-b-d-glucose on aortic smooth muscle contractions occurs through blockade of the receptor-dependent Ca^{2+} -channel located in the smooth muscle plasmolemma, as well as the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -channel. As proof of this idea, we can explain the persistence of the relaxant effect of phenylephrine-induced aortic muscle contraction in the Krebs solution without Ca^{2+} without the effect of this alkaloid on the release of Ca^{2+} ions through the sarcoplasmic reticulum IP3R.

However, the results of our experiments show that the relaxant effect of polyphenols of 1-o-galloy-4,6-hexahydroxydiphenoyl-b-d-glucose on aortic muscle contractions is mainly related to the effect of Ca^{2+} -ions on cytosol through the potential-dependent Ca^{2+} L-channel located in the plasmolemma and sarcoplasmic reticulum RyR. We can explain this idea with a hypercalcemic solution and the effect of a relaxant effect that showed an polyphenol on aortic muscle contraction caused by caffeine.

The relaxant effect of the polyphenols we studied on aortic muscle contraction may be due to modification of the accumulation of Ca^{2+} ions in the sarcoplasmic

reticulum, blockade of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase system by TPK leads to an increase in Ca^{2+} ions in smooth muscle cells.

Experimental results show that the relaxant effect of these polyphenols is associated with Ca^{2+} _L-channel blockade, whereas the additional reduction of the polyphenol 1-o-galloy-4,6-hexahydroxydiphenoyl-b-d-glucose ($\text{IC}_{50}=12,4$ мкМ) by verapamil has an additional mechanism of action in addition to Ca^{2+} _L-channel blockade shows.

The results of the study show that the relaxant effect of the studied polyphenols is associated with blockade of L-type Ca^{2+} -channels, manifested by a decrease in the entry of Ca^{2+} -ions into smooth muscle cells, a decrease in the amount of $[\text{Ca}^{2+}]_i$ in them and a decrease in this contractile activity.

References:

1. Zhang D. Hydroperoxide-induced oxidative stress in the arterial wall: Pharmacological characterization of the effects on arterial contractility // Dissertation. – Der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zur Erlangung des Grades eines doktors. – 2007. – P.110.
2. 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 // Adv. Physiol. Educ. – 2002. – V.26. – P.195–203.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия // Москва. – Изд – во «Высшая школа». – 1990. – С.23–284.
4. Mak D.O., McBride S., Foskett J.K. Inositol 1,4,5-trisphosphate activation of inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} channel by ligand tuning of Ca^{2+} inhibition // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. –1998. –V. 95. –P. 15821-15825.
5. Webb C. Smooth muscle contraction and relaxantion // Advan. Physiol. Edu. – 2003. –V. 27. –P. 201-206.
6. Wu K.D., Lee W.S., Wey J., Bungard D., Lytton J. Localization and quantification of endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform transcripts // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. –1995. –V. 269. –P. 775-784.
7. Floyd R., Wray S. Calcium transporters and signalling in smooth muscles // Cell Calcium. – 2007. – V.42(45). – P. 467-476.
8. Nobel D., Borisova L., Wray S., Burdyga T. Store-operated Ca^{2+} entry and depolarization explain the anomalous behaviour of myometrial SR: Effects of

- SERCA inhibition on electrical activity, Ca^{2+} and force // Cell Calcium. – 2014. – V.56(3). – P. 188-194.
9. Gibson A., McFadzean I., Wallace P., Wayman C. Capacitative Ca^{2+} entry and the regulation of smooth muscle tone // Trends Pharmacol. Sci. –1998. –V. 19. – P. 266-269.
 10. 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. 1548-1555.
 11. O'Rourke B., Kass D.A., Tomaselli G.F., Käab S., Tunin R., Marbán E. Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure // Circ. Res. – 1999. – V. 84. – P. 562-570.
 12. Berridge M.J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms // Journal of Physiology. – 2008. – V.586. – P.5047–5061.
 13. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses // FASEB. J. –1995. –V. 9. –P. 484-496.
 14. Somlyo A.P., Somlyo A.V. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase // Acta. Physiol. Scand. –1998. –V. 164. –P. 437-448.

Муаллифлар хақида маълумот

1. Муталипов Азизбек Абдуллажон ўғли-Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси докторанти. E-mail: azizbekabdullajonolovich@gmail.com
2. Сидиков Файзулло-Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.
3. Зайнабиддинов АнварЭркинжонович-биология фанлари доктори, профессор Андижон давлат университети
4. Каримжонов Хаётбек-Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси докторанти.
5. Рахимов Рахматилло Нураллиевич- Биоорганик кимё институти катта илмий ходими