

УДК 591.1.(575.1)

## 15-АЦЕТОКСИАЗОМЕТИН АТИЗИН ДИТЕРПЕНОИД АЛКАЛОИДИНИНГ ЮРАК МУСКУЛИ ҚИСҚАРИШ ФАОЛЛИГИГА ТАЪСИР МЕХАНИЗМИНИ ЎРГАНИШ

*Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович<sup>1</sup>,  
Хйдаров Жавлонбек Бахтиёр ўгли<sup>2</sup>  
Муталипов Азизбек Абдуллажон ўгли<sup>1</sup>,*

*<sup>1</sup>Андижон давлат университети*

*<sup>2</sup>Наманган давлат университети магистранти*

*E-mail: [azaynobiddinov@bk.ru](mailto:azaynobiddinov@bk.ru)*

**Ключевые слова:** 15-ацетоксиазометин атизина, папиллярной мышцы, частотах стимуляции, ионов  $Ca^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ -каналов.

**Key words:** 15-acetoxyazomethine atisine, papillary muscle, stimulation frequency,  $Ca^{2+}$  influx,  $Ca^{2+}$ -channels.

**Кириш.** Бугунги кунда ўсимликлардан ажратиб олинган дитерпен қатори алкалоидларнинг антиаритмик хусусиятларини ўрганиш борасида бир қатор илмий изланишлар олиб борилган [1]. Бироқ антиаритмик дори воситаларга талаб юқорилиги ва дитерпен алкалоидларнинг кардиотроп дори воситаларга таълаб юқорилиги ва дитерпен алкалоидларнинг кардиотроп таъсир самарадорлиги талабларга тўлиқ жавоб бермаслиги яъни, антиаритмик хусусияти ортиши билан бирга уларнинг манфий инотроп таъсирини ҳам ортиб бориши ушбу йўналишдаги тадқиқотларни давом эттиришни тақозо қилади. Шунинг учун манфий инотроп таъсири кам бўлган антиаритмик хусусияти юқори дитерпен алкалоидларни ўрганиш ва излаб топиш муҳим амалий аҳамиятга эга ҳисобланади [2].

ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институтида ўсимликларнинг *Aconitum zeraevshanicum* туридан структурасига боғлиқ ҳолда таъсир кўрсатадиган бир қатор дитерпен алкалоидлар ажратилган. Уларнинг айримлари хусусан, 15-ацетоксиазометин атизиннинг антиаритмик фаоллиги ортиши кўрсатиб берилган [3].

**Мазкур тадқиқотнинг мақсади** 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаолигига инотроп таъсир механизмини ўрганиш ҳисобланади.

**Материал ва методлар.** Тажрибалар оқ, зотсиз каламушлар (200-250 гр.) юраги ўнг қоринчасидан ажратиб олинган ва перфузияланган, ҳамда махсус тажриба идишига жойлаштирилган папилляр мускул препаратларида (диаметри

0,5-0,8 мм, узунлиги 1-3 мм) олиб борилди. Перфузиялаш учун куйидаги таркибдаги Кребс эритмасидан фойдаланилди (мМ): NaCl-118; KCl-4,7; CaCl<sub>2</sub>-2,5; MgSO<sub>4</sub>-1,2; KН<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-1,1; глюкоза-5,5; NaHCO<sub>3</sub>-25, pH-7,4. Эритмалар 35°C ҳароратда карбоген (O<sub>2</sub> - 95%, CO<sub>2</sub> - 5%) билан оксигенланган. Папилляр мускул препарати тажриба камерасига маҳкамланди ва иккинчи учи билан F30 изометрик датчиги (Hugo Sachs, Германия) илгагига боғланди. Мускул препарати ЭСЛ-2 стимулятори ва Pt-электродлар ёрдамида 0,1-5 Гц частотада, 10 мс давомийликдаги, поғона даражасидан 20% ортувчи, тўғри бурчак остида йўналтирилган импульс билан қўзғатилди. Мускуллар қисқаришини изометрик режимда кучайтиргич (ТАМ-А) ва TZ 4620 самописеци (Чехия) ёрдамида қайд қилинди.

Олинган натижаларни жамланди ва OriginPro 6.1 (OriginLab Corporation; США) компьютер дастури ёрдамида қайта ишланди. Бунда қисқариш жавобларининг амплитудасини максимал жавобга нисбатан фоизларда ифодаланди ва 4-6 та турли тажрибаларнинг ўртача қийматлари ҳисобланди (n=4-6). P<0,05 ва P<0,01 қийматлари статистик аҳамиятли фарқларни кўрсатади.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Тажрибаларда 15-ацетоксиазометин атизиннинг папилляр мускулига таъсири икки томонлама характерга эга эканлиги аниқланди, 15-ацетоксиазометин атизин паст концентрацияларида (<8 мкМ) ва қўзғатишнинг паст частоталарида (0,1-1 Гц) папилляр мускул қисқариш кучини ошириши, юқори концентрация ва юқори қўзғатиш частоталарида аксинча, камайтириши аниқланди.

Папилляр мускул қисқариш фаолилигига 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг 5 мкМ концентрациясини таъсирини кузатганимизда папилляр мускул қисқариш кучини назорат даражасидан 21,8±3,2% га ошиши кузатилди (1-расмга қаранг). Юрак мускули қисқариш кучининг бундай ошиши ёки мусбат инотроп таъсири (МИТ) қатор катехоламинлар (адреналин, норадреналин) таъсири учун хос бўлиб, у кардиомиоцитларда [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> нинг ошиши билан боғлиқ. Катехоламинларнинг бундай таъсири β-адренорецепторларнинг стимуляцияси туфайли таъминланиб, улар аденилатциклазани фаоллаштиради ва цАМФ фаоллашишини кучайтирган ҳолда Ca<sup>2+</sup> ионларининг сафарбар этилишига ва [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> нинг ошишига замин яратади ва бунинг натижасида юрак мускули қисқаришларининг кучайиши рўй беради [4]. Бу маълумотлар худди шунга ўхшаш механизм 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг МИТ асосида ётиши мумкин деб тахмин қилишга асос бўлади.

Тажрибаларимизда алкалоиднинг МИТ β-адренорецепторларнинг специфик блокатори бўлган пропранолол иштирокида ҳам сақланиб қолиши кузатилди, бу 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг МИТ β-адренорецепторлар ва аденилатциклаза тизимининг фаоллашувига боғлиқ эмаслигидан гувоҳлик беради. Шу билан бирга, 15-ацетоксиазометин

атизиннинг таъсири потенциалга боғлиқ  $Ca^{2+}$ -каналларининг блокатори – нифедипин иштирокида ўтказилган тажрибалармизда ҳам кузатилиб, бу унинг МИТ мазкур каналлар орқали  $Ca^{2+}$  ионларининг кириб келиши билан боғлиқ эмаслигидан далолат беради. Шу билан бирга, 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг МИТ кўзғатишнинг паст частоталарида (0,1-1 Гц), юрак мускулининг қисқариши асосан саркоплазматик ретикулум (СР) дан ажралиб чиқувчи  $Ca^{2+}$  ионлари ҳисобига таъминланувчи шароитларда кузатилди [5] ва тахмин қилиш мумкинки, унинг амалга ошишида СР даражасидаги худди шунга ўхшаш механизм иштирок этади. Бу тахминни текшириб кўриш учун 15-ацетоксиазометин атизиннинг худди юқорида кўрсатилганидек, папилляр мускулнинг пост-рест потенцияциясига таъсири ўрганилди ва у  $Ca^{2+}$  ионларини СР га йиғилиши ва ажралиб чиқиш жараёнларини акс эттиради. Бунда муҳитда 15-ацетоксиазометин атизин (5 мкМ) мавжуд шароитда В1 биринчи қисқаришнинг амплитудаси 30 сониялик тинчлик давридан кейин назоратдан  $76,6 \pm 8,1\%$  га ошиши кузатилди (2-расм, А га қаранг). Шу билан бирга, мазкур шароитларда стационар қисқаришлар амплитудасининг бирмунча кўтарилиши ҳам кузатилиб, у В1 га нисбатан бироз пастроқ бўлиб, нисбий потенцияция қийматини ( $2,20 \pm 0,18$ ) (В1/В0) назорат даражасига нисбатан  $1,89 \pm 0,10\%$  га сезилари даражада ошишидан далолат беради (2-расм, Б га қаранг). Потенцияция нисбати қийматини ошиши  $Ca^{2+}$  ионларининг СР йиғилиш жараёнини кўрсатгичи бўлиб [6], 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг потенцирловчи таъсири  $Ca^{2+}$  нинг СР да йиғилишининг ва кўшимча ошишининг кучайишига боғлиқ бўлиб, у папилляр мускул қисқаришининг кучайишини таъминлайди. Ўтказилган тажрибалармиздан кўриниб турибдики, СР да  $Ca^{2+}$  ионлари миқдорининг регуляциясида  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинувчи тизим муҳим рол ўйнаб, улар кардиомиоцитларга  $Ca^{2+}$  ионлари кириб келишини таъминлайди ва уларнинг СР да йиғилишини кучайтириб, юрак мускулининг қисқарувчанлик фаоллигининг ошишига имкон беради [7].

Шунингдек,  $Ca^{2+}$  ионларининг кардиомиоцитлардан чиқиб кетишини таъминловчи  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинувчи тизимнинг асосий функциясидан ташқари, ҳар бир қисқариш актидан кейин ҳаракат потенциали платосининг тушиб кетиш вақтида уларнинг кириб келишида ҳам иштрок этади. Бундан ташқари юрак гликозидлари келтириб чиқарадиган мусбат инотроп таъсир ҳам  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинувчи тизим орқали кириб келадиган  $Ca^{2+}$  ионлари орқали таъминланади ва бунинг натижасида кардиомиоцитларда  $Na^{+}$  ионларининг ҳужайра ичи даражаси пасаяди [8]. Бу маълумотларни  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинувчи тизимга 15-ацетоксиазометин атизиннинг потенцирловчи таъсирини таъмилашдаги эҳтимолий ролини ҳисобга олган ҳолда унинг специфик блокатори – KB-R7943 иштирокида унинг таъсир эффеқтлари ўрганилди. Бунда KB-R7943 нинг максимал таъсир концентрацияси иштирокида (30 мкМ),  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинувчи

тизим тўлиқ блоклаб қўйилган шароитда муҳитга 5 мкМ 15-ацетоксиазометин атизиннинг киритилиши алкалоиднинг потенцирловчи таъсирининг ривожланишига олиб келмади (3-расм, А га қаранг). Шу билан бирга мазкур тажрибаларда аниқланилдики, KB-R7943нинг паст концентрацияларида  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ - алмашинувчи тизимнинг функцияси қисман сақланиб қолганда 15-ацетоксиазометин атизин потенцирловчи таъсирни келтириб чиқаради (3-расм, Б га қаранг).

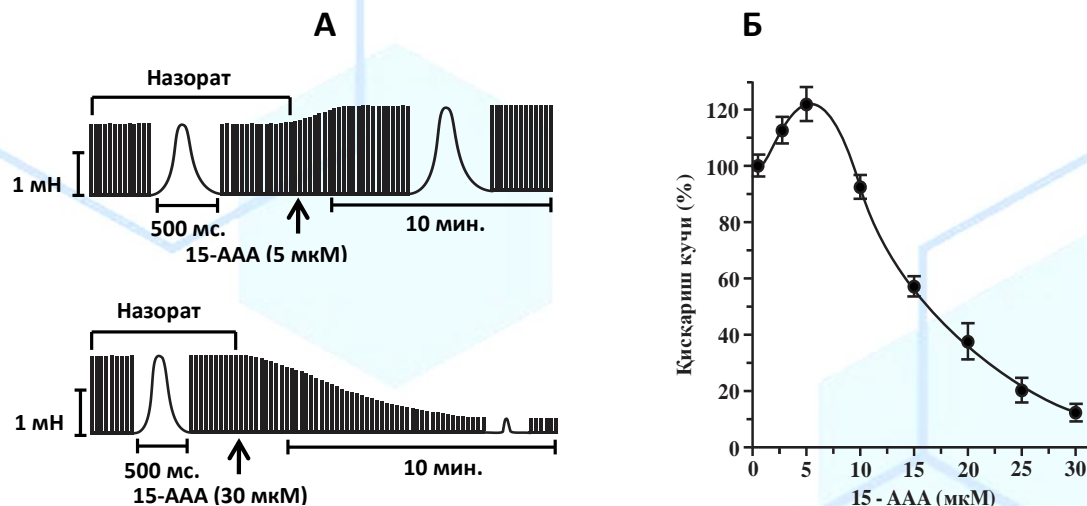
Шундай қилиб, олинган тажриба натижалари шундан гувоҳлик берадики, 15-ацетоксиазометин атизин потенцирловчи таъсирини амалга оширишда,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -алмашинувчи тизим томонидан етказиб берилувчи  $\text{Ca}^{2+}$  ионлари иштирок этиб, улар кейинчалик СР кириб, папилляр мускул қисқаришининг кучайишига замин яратади.

Ушбу ўтказилган тажрибалар асосида олинган маълумотлар юрак қон-томир тизими касалликларини олидини олиш ва даволашда самарали таъсирга эга бўлган дори воситаларини яратишда фундаментал асос бўлиб хизмат қилиши мумкин.

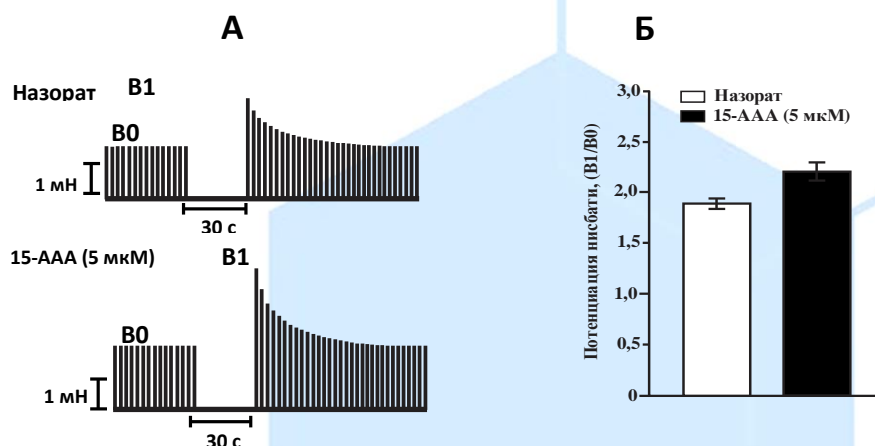
#### Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.

1. Джахангиров Ф.Н., Султанходжаев М.Н., Ташходжаев Б., Салимов Б.Т. Дитерпеноидные алкалоиды как новый класс антиаритмических средств. Взаимосвязь структура-активность // Химия природн. соедин. – 1997. – №2. – С. 254.
2. Zaynabiddinov A.E., Salimov B.T., Usmanov P.B. 15-atsetoksiazometin atizin o'simlik alkaloidining kalamush yuragi papillyar muskuli qisqarish faolligiga musbat inotrop ta'siri // O'zbekiston biologiya jurnali – Toshkent, 2015 y. - №2. – 10-13 b. (03.00.00, №5)
3. М.Ш. Қодирова, Ф.М. Турсунходжаева, Б.Т. Салимов, Ф.Н. Джахангиров, Ж. Режепов. Атизин ва гетизин қатори алкалоидларининг антиаритмик таъсири ва кимёвий тузилиш – фаоллик муносабатлари // Farmatsevtika jurnali. 2010 - йил 4-сон 72-75 бет.
4. Bers D.M. Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction // Circ. Res. – 2000. – Vol. 87. – P. 275-281.
5. Maier L.S., Pieske B., Allen D.G. Influence of stimulation frequency on  $[\text{Na}^+]_i$  and contractile function in Lungendorff-perfused rat heart // Am. J. Physiol. – 1997. – V. 273. – P. H1246-H1254.
6. Maier L.S., Bers D.M., Pieske B. Differences in  $\text{Ca}^{2+}$ -handling and sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -content in isolated rat and rabbit myocardium // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2000. – V. 32. – P. 2249-258.

7. Bers D.M., Christensen, D.M. Functional interconversion of rest decay and ryanodine effects in rabbit and rat ventricle depends on  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchange // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1990. – V. 22. – P. 715-723.
8. Nesher M., Shpolansky U., Viola N., M. Dvela, N. Buzaglo, H. Cohen Ben-Ami, H. Rosen, and D. Lichtstein. Ouabain attenuates cardiotoxicity induced by other cardiac steroids // J. Pharmacol. – 2010. – V. 160. – P. 346-354.

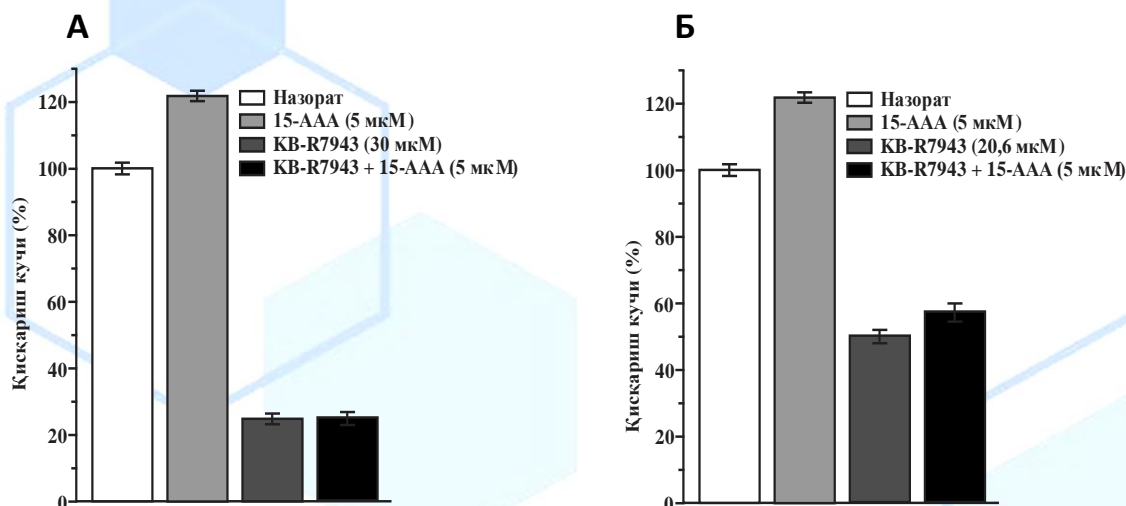


**1-расм. 15-ацетоксиазометин атизин алкалоиди инотроп таъсирининг унинг концентрацияларига боғлиқлиги. А. 5 ва 30 мкМ 15-ацетоксиазометин атизин инотроп таъсирининг оригинал записи. Б. 15-ацетоксиазометин атизиннинг папилляр мускул қисқаришларига таъсирини унинг концентрациясига боғлиқлиги. Ордината ўқида - мускул қисқариш кучи, 100% деб қабул қилинган максимал нисбатан фойдаланган. Барча ҳолларда  $P < 0,05$ , (n=6).**



**2-расм. 15-ацетоксиазометин атизин (5 мкМ) ни каламуш юраги папилляр мускулининг пост-рест потенциясига таъсири. А. 15-ацетоксиазометин атизиннинг (5 мкМ) папилляр мускул пост-рест потенциясига таъсирини тасвирловчи ёзув. Б. 15-ацетоксиазометин**

атизиннинг потенция нисбатига (B1/B0) таъсири. Ордината ўқида – B1/B0 нисбати. Барча ҳолларда  $P < 0,05$ , (n=5).



**3-расм.  $Na^+/Ca^{2+}$ - алмашинувчи тизимнинг специфик блокатори KB-R7943нинг 15-ацетоксиазометин атизин алкалоидининг потенцияловчи эффектига таъсири.** 15-ацетоксиазометин атизиннинг 30 мкМ (А) ва 20,6 мкМ (Б) KB-R7943 иштирокида папилляр мускул қисқаришига таъсири. Ордината ўқида - мускул қисқариш кучи, 100% деб қабул қилинган максималга нисбатан фойизларда ифодаланган. Барча ҳолларда  $P < 0,05$ , (n=6).

### РЕЗЮМЕ

В статье исследовано влияние растительного алкалоида 15-ацетоксиазометин атизина на сократительную активность папиллярной мышцы крысы.

### SUMMARY

The article analyzes the effects of plant alkaloid 15-acetoxymethine atisine on the contractile activity of the rat papillary muscle was studied.