



VINCE ERECTA O'SIMLIK TURIDAN AJRATIB OLINGAN INDOL ALKALOIDLARINING FARMOKALOGIK FAOLLIGINI TAXLIL QILISH

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6467356>

Abdurasulova Gulruh Xabibullayevna

ADTI akademik litseyining biologiya fani kafedrasi oliy toifali ukituvchisi

Annotatsiya: Maqolada *Vinca erecta* Regel o'simligidan ajratib olingan – kopsinin, N1-atsetil kopsinin indol alkaloidlari va ularning relaksant ta'sirini o'ziga xosligi, ularning kimyoviy strukturasi bog'liqligi va buni ta'minlashda aorta preparati silliq musul hujayralari Ca^{2+} - transport tizimlarining roli bo'yicha ma'lumotlar keltirilgan.

Kalit so'zlar: Sarkoplazmatik retikulum, inozitol-1,4,5-trifosfat, rianodin retseptori, silliq muskul, Ca^{2+} ionlari, qisqarish kuchi.

Аннотация: В статье представлена информация о специфичности индольных алкалоидов копсина, N1-ацетил копсина и их релаксантном действии, их химической структуре и роли препарата Ca^{2+} - транспортных систем гладкомышечных клеток аорты в отрыве от растения *Vinca erecta* Regel.

Ключевые слова: Саркоплазматический ретикулум, инозитол-1,4,5-трифосфат, рецепторы рианодина, гладкая мышца, ионы Ca^{2+} , сила сокращения.

Annotation: The article provides information on the specificity of the indole alkaloids of copsin, N1-acetyl copsin and their relaxant effects, their chemical structure and the role of aortic drug smooth muscle cells Ca^{2+} - transport systems in isolation from the plant *Vinca erecta* Regel.

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

Kirish. Dunyo miqyosida kardiovaskulyar tizim kasalliklari dolzarb tibbiy-ijtimoiy, iqtisodiy masalalaridan biri sanaladi. Yurak-qon tomir tizimi patologiyalari orasida eng keng tarqalgani bu arterial gipertoniya bo'lib, ishemiya, infarkt va insult kasalliklari rivojlanishining asosiy faktoridir. Ushbu kasalliklarga qarshi bugungi kunda terapevtik maqsadda uch yuzdan ortiq farmakologik preparatlardan foydalaniladi. Ammo, bu preparatlarning aksariyat qismini qo'shimcha salbiy ta'siri ham mavjuddir. O'z navbatida mahaliy dorivor o'simliklar xomashyosi asosida kardioprotektiv xossaga ega bo'lgan samarali birikmalarni izlash, molekulyar ta'sirini aniqlash, farmakologik preparatlar yaratish va davolashning yangicha yondashuvlarini ishlab chiqish muhim ilmiy - amaliy ahamiyat kasb etadi.



Tadqiqot maqsadi *Vince erecta* o'simlik turidan ajratib olingan indol alkaloidlarining farmokalogik faolligini taxlil qilishdan iborat.

Material va metodlar. Andijon davlat universiteti Odam fiziologiyasi va hayot faoliyati xavfsizligi kafedrasining eksperimental innavatsion tadqiqotlar laboratoriyasida tajribalar olib borildi va vivariyasida standart ozuqa va suv bilan ta'minlangan sharoitda ko'paytirilgan, sog'lom oq, zotsiz erkak kalamushlarda (150–200 gr.) amalga oshirildi.

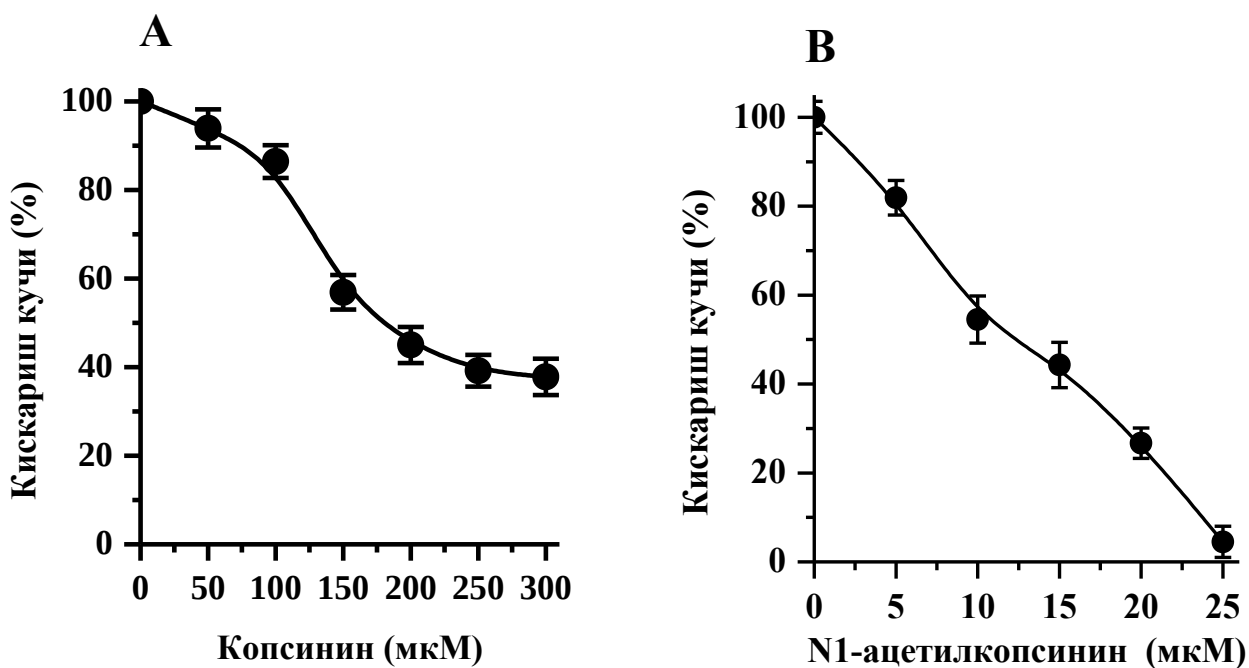
Aorta qon tomir preparatini tayyorlash standart uslub yordamida amalga oshirildi [1].

Tajriba hayvonlari servikal dislokatsiya usulida jonsizlantirilgandan keyin, ko'krak qafasini jarrohlik usulida ochilib, aorta qon tomiri ajratib olindi va Krebs–Xenzelayt fiziologik eritmasi muhitida biriktiruvchi to'qimadan tozalanib, halqasimon segmentlar ($l=2-4$ mm; $\varnothing=1-2$ mm) shaklida kesildi. Tajriba yacheykasida (5 ml) doimiy ravishda quyidagi kimyoviy tarkibga ega bo'lgan Krebs–Xenzeleyt fiziologik eritmasi sirkulyatsiyalandi (mM hisobida): (mM): NaCl – 120,4; KCl – 5; NaHCO₃ – 15,5; NaH₂PO₄ – 1,2; MgCl₂ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; C₆H₁₂O₆ – 11,5 ($pH=7,4$). Fiziologik eritma karbogen (O₂–95% ba CO₂–5%) bilan aeratsiyalandi, harorat doimiyligi ($t=+37\pm0,5^{\circ}\text{C}$) ultratermostat (U-8; Bolgariya) yordamida ta'minlandi. Aorta qon tomir preparatining qisqarish faolligi izometrik sharoitda FT-03 (Grass Instrument Co., AQSh) kuch sensori, signal kuchaytirgich qurilma (Grass Instrument, AQSh) orqali Endim 621.02 samopisetsida (Chexiya) standart uslub (mexanografiya) yordamida qayd qilindi [2, 1]. Olingan natijalar OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, AQSh) maxsus dastur paketi yordamida statistik qayta ishlandi. Natijalar Lakin G.F. (1990) tomonidan keltirilgan uslublar yordamida matematik–statistik qayta ishlandi [3].

Olingan natijalar va ularning tahlili. Dastlab biz tajribalarimizda *Vinca erecta* Regel o'simligidan ajratib olingan, indol alkaloidlari – kopsinin va N1-atsetil kopsininning kalamush aorta qon tomirining izometrik qisqarish faolligiga relaksant ta'siri o'rganildi. Olib borilgan tadqiqotlarimizda kopsinin (50–300 mkM) alkaloidi kalamush aorta qon tomirining KSI (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan izometrik qisqarish faolligiga sezilarli darajada vazorelaksant ta'sirga egaligi aniqlandi. Jumladan, kopsinin 50 mkM kontsentratsiyada qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $6,1\pm3,1\%$ ga kamaytirishi va maksimal 300 mkM kontsentratsiyada $62,2\pm4,9\%$ ga kamaytirishi aniqlandi. Bunda kopsinin uchun (ES50) qiymati mos ravishda – 178,8 mkM ga tengligi aniqlandi (1-rasm A). Shuningdek, tajribalarimiz davomida N1-atsetil kopsinin alkaloidi ham kalamush aorta qon tomirining KSI (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan izometrik qisqarish faolligiga sezilarli darajada vazorelaksant ta'sirga egaligi aniqlandi.



Jumladan, N1-atsetil kopsinin alkaloidi minimal 5 mkM konsentratsiyada qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $18,1 \pm 3,3\%$ ga kamaytirishi va maksimal 25 mkM konsentratsiyada $95,5 \pm 4,0\%$ kamaytirishi aniqlandi (1-rasm V). Ushbu sharoitda N1-atsetil kopsinin alkaloidining yarim maksimal ta'sir konsentratsiyasi $EC_{50} = 12,4$ mkM ni tashkil qildi va kalamush aorta silliq muskul



preparati qisqarish faolligini $50,2 \pm 3,6\%$ ga susaytirishi aniqlandi.

1-rasm. Kopsinin (A) va N1-atsetil kopsinin (V) alkaloidlarining aorta preparatida KS1 (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarishga konsentratsiyaga bog'liq vazorelaksant ta'siri. Ordinata o'qida – aorta qisqarish kuchi 50 mM KCl yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchi 100% deb olingan. Abtsissa o'qida – alkaloidlarning konsentratsiyasi mkM ifodalangan. Barcha holatlarda ishonchlilik ko'rsatkichi (* – $p < 0,05$; $n=4$).

Olib borilgan tadqiqot natijalar shundan dalolat beradiki, kopsinin alkaloidining kimyoviy strukturasi N1 holatiga metilen hamda atsetil guruhini kiritish orqali hosil qilingan N1-atsetil kopsinin alkaloidlarining giperkaliyli sharoitida relaksant ta'sirining kuchayishiga olib kelgan. Shu bilan birga, kaliyli kontraktura sharoitidagi IC_{50} qiymatlari tahlil qilinganda, kopsinin alkaloidining hosilasi N1-atsetil kopsinin nisbatan bir necha barobar kuchli relaksant faollikka ega ekanligini aniqlandi.

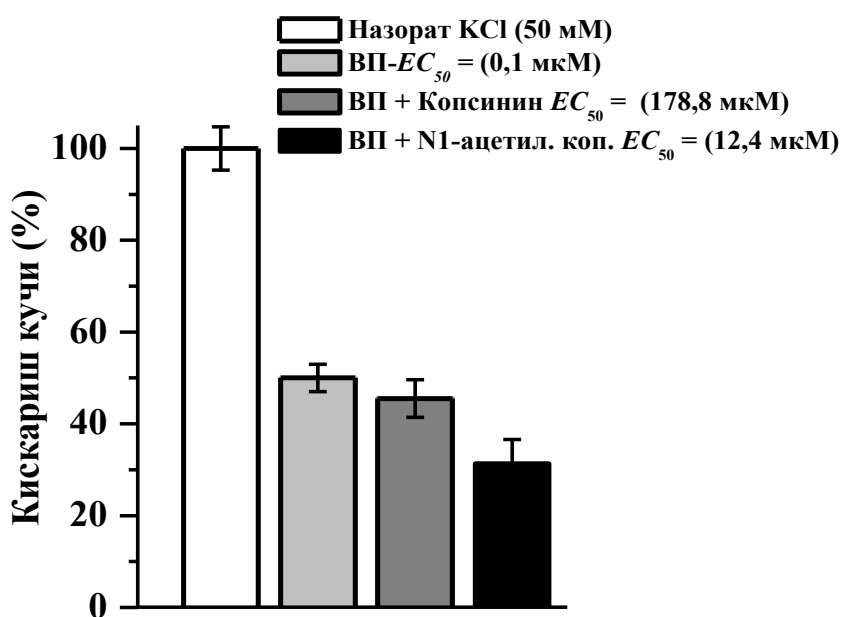
Yuqorida keltirilgan tajribalarga qo'shimcha qilish va yanada oydinlik kiritish maqsadida biz kopsinin va N1-atsetil kopsinin alkaloidlarning



potentsialga bog'liq Ca^{2+} kanallariga ta'sirini uning spetsifik blokatori - verapamil ($0,01-1 \text{ mkM}$) yordamida tekshirib ko'rdik.

Tajriba muhitida verapamil ($\text{IC}_{50} = 0,1 \text{ mkM}$) inkubatsiyasi sharoitida aorta silliq muskul preparatining qisqarish kuchi nazoratga nisbatan $50 \pm 3,4\%$ ga kamayishi kuzatilib, ushbu sharoitda kopsinin ($\text{IC}_{50}=178,8 \text{ mkM}$) alkaloidi ta'sirida aorta silliq muskul preparati qisqarish kuchi qo'shimcha ravishda - $4,6 \pm 3,4\%$ gacha, nazoratga nisbatan $54,6 \pm 4,2\%$ ga kamayishi kuzatildi (2-rasm).

Shuningdek, tajribalarimiz davomida N1-atsetil kopsinin alkaloidining verapamil mavjud sharoitda aorta silliq muskul preparatiga relaksant ta'siri o'rganilganda uning relaksant faolligi Ca^{2+} -L-kanali blokadasini bog'liqligini aniqlandi (2-rasm). Bunda verapamil inkubatsiyasi sharoitida aorta silliq muskul preparatining qisqarish kuchi nazoratga nisbatan $50 \pm 3,4\%$ ga kamaytirishi va ushbu sharoitda N1-atsetil kopsinin alkaloidining yarim maksimal kontsentratsiyasi $12,4 \text{ mkM}$ (IC_{50}) qisqarish kuchi amplitudasini verapamil mavjud sharoitga nisbatan qo'shimcha ravishda $18,8 \pm 5,2\%$ ga susaytirishi qayd qilindi.



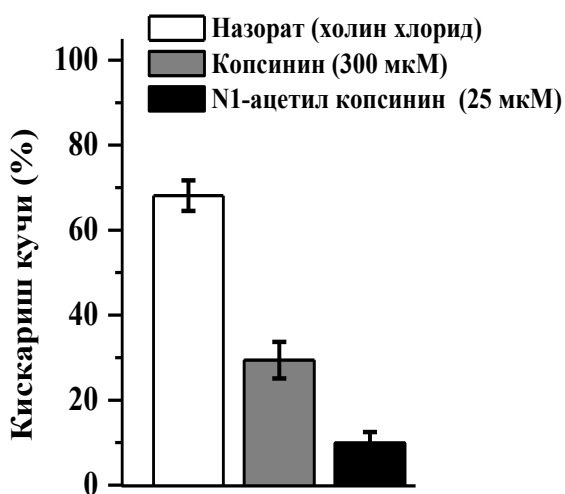
2-rasm. Kopsinin va N1-atsetil kopsinin alkaloidlarining relaksant ta'sirini potentsialga-bog'liq L-tip Ca^{2+} -kanallari holatiga bog'liqligi. verapamil ($0,1 \text{ mkM}$) mavjud sharoitda 50 mM KCl yordamida chaqirilgan muskul qisqarishiga kopsinin va N1-atsetil kopsininning relaksant ta'siri (barcha holatlarda ishonchlilik ko'rsatkichi * - $p < 0,05$; $n=4$).

O'tkazilgan tajriba natijalari ushbu alkaloidlarning relaksant ta'siri Ca^{2+} -L-kanali blokadasini bog'liqligini ko'rsatadi, shu bilan birga N1-atsetil kopsinin ($\text{IC}_{50}=12,4 \text{ mkM}$) alkaloidi verapamil ta'sirini qo'shimcha ravishda kamaytirishi



ushbu alkaloidning Ca^{2+} -L-kanali blokadasidan tashqari qo'shimcha ta'sir mexanizmiga ega ekanligini ko'rsatadi.

Adabiyotlardan ma'lumki aorta qon tomiri silliq muskul hujayrasida normal fiziologik holatda $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim Na^{+} ionlarini hujayraga kiritib, Ca^{2+} ionlarini hujayra tashqarisiga chiqaruvchi asosiy tizim hisoblanadi [4]. Shuningdek, bundan tashqari nofiziologik holatlarda $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizimning teskari rejimda ishlashi natijasida Ca^{2+} ionlarining hujayra ichkarisiga kirishi Ca^{2+} kontsentratsiyasini me'yoridan ortib ketishiga olib keladi. [5]. Yuqorida keltirilgan ma'lumotlar asosida keyingi tajribalarmizda, kopsinin va N1-atsetil kopsinin alkaloidlarining relaksant ta'sirini amalga oshishida $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ -almashtiruvchi tizimning ishtrokini baholash uchun Na^{+} ionlarisiz Krebs eritmasi bilan inkubatsiyalangan aorta qisqarishlariga ta'siri tekshirildi. Tajriba muxitida Krebs eritmasi tarkibidagi NaCl ni ekvimolyar xolin xloridga almashtirish orqali muhitda verapamil 10 mkM mavjud sharoitda aorta qisqarishi $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ almashuvchi tizimning teskari rejimda ishlashi orqali sitozolga kirib keluvchi Ca^{2+} ionlari hisobiga amalga oshadi. Ushbu sharoitda xolin xlorid yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi $68,1 \pm 3,6\%$ ni tashkil qildi. Ushbu tajribada dastlab aorta muskulida 1 mkM FE bilan qisqarish chaqirilib, undan so'ng normal Krebs eritmasi bilan yuvib tashlanadi va xolin xlorli eritmaga almashtiriladi. Aorta preparati Na^{+} miqdori kamaytirilgan eritma bilan 25-30 daqiqa davomida yuvilgandan so'ng muskul qaytadan qisqaradi. Qisqarish yuqori pog'onaga yetganda kopsinin (300 mkM) va N1-atsetil kopsinin (25 mkM) alkaloidlarining aorta silliq muskuli qisqarishiga ta'sirini kuzatganimizda qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $70,6 \pm 4,3\%$ va $90,1 \pm 4,7\%$ ga kamaytirishi kuzatildi (3-rasm).

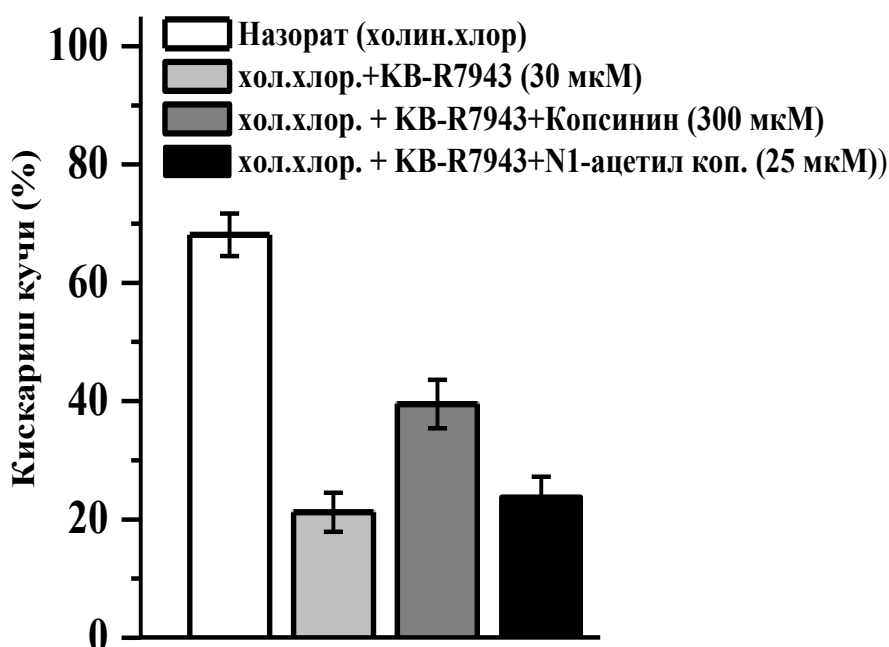


3-rasm. Kopsinin va N1-atsetil kopsinin alkaloidlarini Na^{+} -ionlarisiz Krebs eritmasi bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarish kuchiga ta'siri. Na^{+} -ionlari mavjud bo'lmagan Krebs eritmasi bilan modifikatsiyalash natijasida



chaqirilgankalamush aortasi qisqarish kuchiga Kopsinin (300 mkM) va N1-atsetil kopsinin (25 mkM) alkaloidlarini ta'siri. Ordinata o'qida – eritmada Na^+ -ionlarisiz induktsiyalangan aorta qisqarish kuchi 100% deb olingan. (barcha holatlarda ishonchlilik ko'rsatgichi $*p < 0,05$; $n=4$).

Yuqoridagi tajribalarga yanada oydinlik kiritish maqsadida biz $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim maxsus blokatori – KB-R7943 mavjud sharoitda alkaloidlarning ta'sirini kuzatdik. O'tkazilgan tajribalarimizda KB-R7943 aorta muskuli qisqarishiga dozaga bog'liq holda ta'siri kuzatilib, 30 mkM kontsentratsiyada aorta qisqarishini nazoratga nisbatan maksimal $46,9 \pm 4,4\%$ ga kamaytirdi. Shu sharoitda kopsinin (300 mkM) va N1-atsetil kopsinin (25 mkM) alkaloidlarining aorta silliq muskuli qisqarishiga ta'sirini kuzatganimizda qisqarish kuchini sezilarli darajada kamaytirishi kuzatildi (4-rasm).



4-rasm. Kopsinin va N1-atsetil kopsinin alkaloidlarini Na^+ -ionlarisiz Krebs eritmasi bilan chaqirilgan aorta muskul qisqarishiga muhitda KB-R7943 mavjud sharoitda relaksant ta'siri. Na^+ -ionlarisiz eritma bilan chaqirilgan aorta muskul qisqarishi 100% deb olingan. (barcha holatlarda ishonchlilik ko'rsatgichi $*p < 0,05$; $n=4$).

Olingan tajriba natijalarining tahlili shundan dalolat beradiki, kopsinin va N1-atsetil kopsinin alkaloidlarining Na^+ ionlarisiz chaqirilgan aorta muskuli qisqarishiga muhitda KB-R7943 mavjud sharoitda relaksant ta'sirini saqlanib qolishi, lekin ushbu ko'rsatgich KB-R7943 ishtirokisiz olingan natijaga qaraganda ancha kam ekanligi yana bir bor ushbu alkaloidlarni $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi



tizim bilan o'zaro ta'sirlashib, ushbu tizim orqali hujayraga Ca^{2+} ionlarini kirishini kamaytirishidan dalolat beradi.

Xulosalar

Olib borilgan tadqiqot natijalari asosida shuni xulosa qilish mumkinki, kopsinin alkaloidining kimyoviy strukturasini N1 holatiga atsetil guruhini kiritish orqali hosil qilingan N1-atsetil kopsinin alkaloidlarining giperkaliyli sharoitida relaksant ta'sirining kuchayishiga olib kelgan. Shuningdek, kaliyli kontraktura sharoitidagi IC_{50} qiymatlari tahlil qilinganda, kopsinin alkaloidining hosilasi N1-atsetil kopsinin nisbatan bir necha barobar kuchli relaksant faollikka ega ekanligini aniqlandi. Kopsinin alkaloidining kimyoviy strukturasini N1 holatiga atsetil guruhini kiritish yo'li bilan N1-atsetil kopsinin strukturasini modifikatsiyalash, ularning hosilalari relaksant faolligini sezilarli kuchayishiga olib kelgan.

O'rganilayotgan alkaloidlarni potentsialga bog'liq Ca^{2+} -kanaliga ta'sirini uning spesifik blokatori - verapamil bilan o'tkazgan tajribalarimiz isbotlaydi. O'ragnilayotgan alkaloidlarning verapamil majud sharoitda relaksant ta'sirini kamayishi ushbu alkaloidlarning Ca^{2+} -kanalni blokadasini bilan bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Ammo verapamil mavjud sharoitda tadqiq qilinayotgan alkaloidning relaksant ta'sirining saqlanib qolishi, Ca^{2+} -kanallarini blokadasini bilan bir qatorda, silliq muskul hujayralaridagi boshqa Ca^{2+} -transport tizimlariga ta'siri mavjud ekanligidan dalolat beradi.

Keyingi olib borilgan tajriba natijalarimiz taxlili Na^+ ionlarisiz Krebs eritmasi bilan inkubatsiyalangan aorta muskuli qisqarish kuchini o'rganilayotgan alkaloidlar ta'sirida bir xil qiymatlarda kamayishi ushbu alkaloidlarning relaksant ta'siri $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -almashinuvchi tizim orqali hujayraga kiruvchi Ca^{2+} -ionlarini bloklashi bilan amalga oishishini tasdiqlaydi.

ADABIYOTLAR:

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. **Blaustein M., Lederer W.J.** Sodium/calcium exchange: its physiological implications // *Physiol. Rev.* – 1999. – V. 79. – P. 763-854.

5. Ashida T., Blaustein M. Regulation of cell calcium and contractility in mammalian arterial smooth muscle: the role of sodium–calcium exchange // *J. Physiol.* – 1987. – V.392. – P.617–635. Nabel E.G., Berk B.C., Brock T.A., Smith T.W. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ –exchange in cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res.* – 1988. – V.62. – P.486–493.