

ўсимликлар, ўсимликхўрлар ва этхўр ҳайвонлар билан озукланади.

2. Инсон ақл - заковатга эга. Шу боис унинг табиатга таъсири ўзига хос хусусият касб этади. У бошқа мавжудотлар каби табиатдаги озукалардан фойдаланибгина қолмай, балки ўзи ўсимлик ва чорва маҳсулотларини сунъий равишда етиштиради ҳамда ундан фойдаланади. Инсон селекция методларини қўллаб, ўсимлик ва ҳайвонлар маҳсулдорлигини оширади.

3. Инсон сунъий объектлар (бинолар, сув омборлари, саноат, транспорт воситалари, сув каналлари ва бошқалар) ни яратади. Улар эса турли ишлаб

чиқаришларни ташкил қилиш ҳамда табиатни ўзгартиришга олиб келади.

4. Инсон томонидан яратилган саноат ва турар жой бинолари бутун бир манзарани, яъни абиотик ва биотик омиллар мажмуаларини ўзгартириб юборади.

Хулоса қилиб айтганимизда, аини вақтда инсоният экологияга хос мавқеи биотик таъсир билан чегараланган бўлса, эндиликда, энг аввало, унинг хўжалик фаолиятидаги мавқеи ортди. Шунингдек, инсоният ақл - заковат доирасининг кенгайиши, аҳолининг ўсиши табиатни кенг қамровда ўзлаштиришга, хўжалик юритиш усулларини ривожлантиришга ва такомиллаштиришга олиб келди.

#### Адабиётлар

1. Зверев И. Д. Экология в школьном образовании. –М.: “Знание”, 1988.
2. Зиёмухаммедов Б. Экология ва маънавият. –Тошкент: “Меҳнат”, 1997.
3. Каримов Ю. Олий таълим муассасалари талабаларига экологик таълим беришнинг назарий асослари. –Т.: 1995.
4. Маркович Д. Ж. Социальная экология. –М.: РУДН, 1997.
5. Махмудов Ю. Ф. Экологиядан маълумотнома. –Тошкент: “Фан”, 1997.
6. Турдикулов Э. О. Физика ва экологик таълим. –Тошкент: “Ўқитувчи”, 1992.
7. Жураев И. О., Ғуломов М. Х. Экология: жиноят ва жазо. –Тошкент: “Ўзбекистон”, 1990.
8. Шодиметов Ю. Ш. Региональные проблемы социальной экологии. –Ташкент: «Ўзбекистан», 1992.

#### РЕЗЮМЕ

Муаллиф мақолада тирик организмларга таъсир кўрсатувчи экологик омилларни ўрганишда фанлар интеграциясини мантиқан кетма-кет, изчил баён қилган.

#### РЕЗЮМЕ

Автор логически и последовательно описал интеграцию науки в изучении факторов окружающей среды, влияющих на живые организмы.

#### SUMMARY

The author described logically and consistently the integration of science into the study of environmental factors affecting living organisms.

### РОЛЬ K<sup>+</sup> - КАНАЛОВ В ВАЗОРЕЛАКСАНТНОМ ДЕЙСТВИИ АЛКАЛОИДОВ 1-О-БЕНЗОИЛНАПЕЛЛИНА И 6-О-БЕНЗОИЛГЕТЕРАТИЗИНА НА АОРТЫ КРЫСЫ

**А.Т.Есимбетов** – кандидат биологических наук, доцент

**Б.Кунисов** – ассистент преподаватель

*Нукусский филиал Самаркандского института ветеринарной медицины*

**А.А.Зарипов** – докторант

*Каракалпакский государственный университет имени Бердаха*

**М.Бакиева** – доктор философии по биологическим наукам

*Наманганский государственный университет*

**П.Б.Усманов** – доктор биологических наук, профессор

*Институт биофизики и биохимии при НУУ*

**М.Султанходжаев** – кандидат химических наук

*Институт химии растительных веществ АН РУз*

**Таянч сўзлар:** дитерпен алкалоид, каламвш аортаси, силлик мускул, K<sup>+</sup>-канал, глибенкламид.

**Ключевые слова:** дитерпеноидный алкалоид, аорта крысы, гладкие мышцы, K<sup>+</sup>-канал, глибенкламид.

**Key words:** diterpenoid alkaloid, rat aorta, smooth muscles, K<sup>+</sup>-channel, glibenclamide.

Основную роль в поддержании тонуса гладких мышц играют K<sup>+</sup>-каналы, при этом они участвуют в контроле сокращения гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, оказывая влияние на потенциал покоя, медленные волны деполяризации и длительность потенциала действия [3,4].

Экспериментально установлено, что активность и экспрессия K<sup>+</sup>-каналов гладкомышечных клеток кровеносных сосудов изменяются во время основных сосудистых заболеваний, таких как гипертония, легочная гипертензия, атеросклероз и сахарный диабет. Чаше всего, дисфункция K<sup>+</sup>-каналов связана с нарушением сосудистых реакций и может стать результатом изменений в K<sup>+</sup>-каналах при сосудистых заболеваниях [6:12].

Учёные предполагают, что регуляция активности K<sup>+</sup>-канала гладких мышц на молекулярном уровне и селективная разработка лекарств могут стать совершенно новым подходом лечения сосудистой дисфункции в будущем [5:11].

Исходя из этого, целью работы является изучение роли калиевой проводимости мембраны в механизмах действия дитерпеноидных алкалоидов 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина на сократительную активность сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК).

**Материал и методы исследования:** Эксперименты

проводились на препаратах, представляющих собой кольца шириной ~3–4 мм, выделенных из аорты белых беспородных крыс (150–200 гр) и помещенных в специальную камеру (5 мл), перфузируемую физиологическим раствором Кребса–Хензелята. В экспериментах использовали модифицированный раствор Кребса–Хензелята следующего состава (мМ): NaCl – 158,3; KCl – 4; CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O – 2; MgCl<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O – 1,5; NaHCO<sub>3</sub> – 10; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O – 0,42; глюкоза – 5,6 (pH=7,4). Для исключения следов ионов Ca<sup>2+</sup> в без-Ca<sup>2+</sup> растворах Кребса добавляли ЭГТА (5 мМ).

Растворы оксигенировали карбогеном (O<sub>2</sub>–95%, CO<sub>2</sub>–5%), температура раствора поддерживалась на уровне +37±0,5°C с помощью ультратермостата U–8 (Германия). Для регистрации сократительной активности кольца аорты подвешивались с одной стороны к неподвижному крючку ячейки, а с другой стороны – к датчику механотрона FT–03 (GrassInstrumentCo., США), предназначенного для измерения изометрического напряжения. Перед экспериментом сегменты аорты предварительно растягивали нагрузкой 1 гр. (~9,8 мН) и промывали физиологическим раствором в течение ~45–60 минут для достижения равновесия.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ OriginLabOriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, США). Полученные результаты экспери-

ментов подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Ранее нами было показано, что алкалоиды 1-О-бензоилнапеллин и 6-О-бензоилгетератизин обладают выраженным вазорелаксantным действием и вызывают расслабление препаратов аорты крысы, предварительно сокращенных фенилэфрином и гиперкалиевым раствором [1, 2].

В настоящей работе изучено влияние данных алкалоидов на  $K^+$ -транспортирующие системы гладкомышечных клеток аорты крысы.

В ходе эксперимента изучалась роль калиевой проводимости мембран на расслабляющее действие алкалоидов 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина, с помощью блокаторов: кальций-активируемых калиевых каналов ( $K_{Ca2+}$ -каналов) - тетраэтиламмония (ТЭА), АТФ-чувствительных калиевых каналов - глибенкламида, потенциал-зависимых калиевых каналов ( $K_v^+$ -каналов) - 4-аминопиридина (4-АП), и калиевых каналов внутреннего выпрямления  $K_{IR}$ -канала - хлорида бария ( $BaCl_2$ ) [7, 8, 10].

Исследованиями установлено, что из использованных блокаторов, только глибенкламид существенно влияет на релаксацию, вызываемую 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином.

Действительно, как выявлено нами в контрольных экспериментах, агонист  $K_{ATP}$ -каналов никорандил дозозависимо расслабляет препараты аорты крысы в условиях КСI-индуцированной контрактуры. Это релаксantное действие никорандила было особенно выражено при использовании 30 мМ КСI в качестве сокращающего агента. Это объясняется тем, что при такой концентрации ионов  $K^+$  в среде создается электрохимический градиент для этих ионов, при котором  $K^+$ -каналы находятся в открытом, т.е. активном состоянии [9,10]. Более того, релаксantное действие никорандила в условиях КСI-индуцированной контрактуры существенно подавляется блокатором  $K_{ATP}$ -каналов глибенкламидом.

Проведенное исследование релаксantных действий алкалоидов 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина на препаратах аорты крысы, предсокращенных 30 мМ КСI в присутствии глибенкламида, показало, что данный блокатор  $K_{ATP}$ -каналов существенно подавляет релаксацию, вызываемую 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином (рис.1. А,В).

При этом в присутствии 50 мкМ глибенкламида 1-О-бензоилнапеллин и 6-О-бензоилгетератизин в 100 мкМ концентрациях вызывали расслабление препаратов аорты крысы, предсокращенных гиперкалиевым раствором, до  $40,7 \pm 2,9\%$  и  $38,3 \pm 3,7\%$ , в то время как в отсутствии блокатора расслабление достигало  $90 \pm 2,5\%$  и  $86,3 \pm 3,1\%$  соответственно.

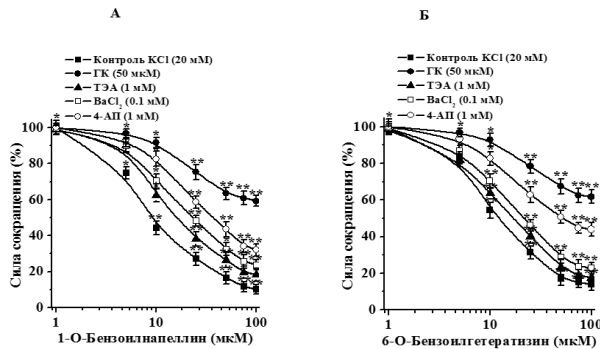


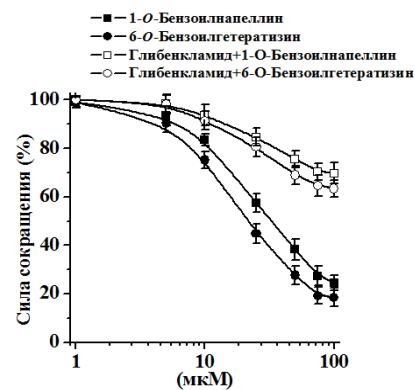
Рис. 1. Влияние блокатора  $K^+$ -каналов на релаксantные действия 1-О-бензоилнапеллина (А) и 6-О-бензоилгетератизина (В) на препаратах аорты крысы в условиях 30 мМ КСI-индуцированной контрактуры.

туры. Сила сокращения препарата аорты крысы, индуцируемая 30 мМ КСI, принята за 100 %. Во всех случаях  $P < 0,05$  ( $n=5-7$ ).

Аналогичное действие глибенкламида на релаксацию, вызываемую 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином, было получено и на препаратах аорты крысы в условиях фенилэфрин (ФЭ) - вызываемого сокращения.

В этих экспериментах в присутствии глибенкламида (50 мкМ) данные алкалоиды вызывали расслабление препаратов аорты крысы, предсокращенных ФЭ до  $30,3 \pm 4,3\%$  и  $36,6 \pm 3,4\%$ , а в то время как в отсутствии глибенкламида расслабление достигало  $75,4 \pm 3,1\%$  и  $81,5 \pm 3,8\%$  соответственно (рис.2).

Рис. 2. Влияние блокатора  $K^+$ -канала глибенкламида на релаксantные действия 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина на препаратах аорты крысы в условиях ФЭ-индуцированной контрактуры. Сила сокращения препарата аорты крысы, индуцируемая 1 мкМ ФЭ, принята за 100 %. Во всех случаях  $P < 0,05$  ( $n=6-7$ ).



Экспериментальные данные полученных результатов, показали, что в присутствии глибенкламида эффективность релаксantных действий 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина в условиях КСI-вызываемой контрактуры подавляется на  $40,7 \pm 2,9\%$  и  $38,3 \pm 3,7\%$  соответственно, а в ФЭ-вызываемой контрактуры подавляется на  $30,3 \pm 4,3\%$  и  $36,6 \pm 3,4\%$  соответственно. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о том, что релаксация, вызываемая 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином, обусловлена их взаимодействием с  $K_{ATP}$ -каналами.

В отличие от глибенкламида эффекты ТЭА (1 мМ), 4-аминопиридина (1 мМ) и  $BaCl_2$  (0,1 мМ) на релаксацию, вызываемую 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином, были менее выражены и не оказывают существенного влияния на данный процесс.

Такой незначительный эффект ТЭА, 4-аминопиридина и  $BaCl_2$  на релаксацию даже при использовании высоких концентраций, вызываемую 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином, свидетельствует о том, что данные алкалоиды существенно не влияют на активность  $K_{Ca}$ ,  $K_v^+$  и  $K_{IR}$ -каналов гладкомышечных клеток аорты крысы.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что из всех исследованных блокаторов  $K^+$ -каналов на релаксantное действие 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина существенное влияние оказывает блокатор  $K_{ATP}$ -каналов-глибенкламид и в меньшей степени – блокатор  $K_{Ca}$ -каналов-ТЭА. Эти данные могут быть свидетельством того, что в основе релаксantного действия данных алкалоидов может лежать также их взаимодействие с  $K_{ATP}$ -каналами плазмалеммы гладких мышц аорты крысы. При этом в результате такого взаимодействия 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина с  $K_{ATP}$ -каналами, возможно, происходит активация

ция этих каналов, которая приводит к гиперполяризации мембраны ГМК. Гиперполяризация мембраны, в свою очередь, как уже отмечалось, приводит к инак-

тации потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, в результате которой уменьшается поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК, и как следствие – к их расслаблению.

### Литература

1. Bakieva M., Zaynabiddinov A., Usmanov P., Esimbetov A. Vasorelaxation effect of heteratisine and 6-O-benzoyl heteratisine on functional activity of rat aorta smooth muscle cells. *Int.J.Curr. Microbiology.App.Sci.* - 2019, 8(4): 2624-2630.
2. Есимбетов А.Т., Зарипов А.А., Бегдуллаева Г.С., Усманов П.Б., Хушматов Ш.С. Действие дитерпеновых алкалоидов зогорина и 1-О-бензоилнапеллина на сократительную активность гладкой мускулатуры аорты крысы. Вестник Ташкентской медицинской академии. –Ташкент: №1, 2019,- С.35-39.
3. Сабируллина Г.И., Шафигуллин М.У., Хаертдинов Н.Н., Зефилов Р.А., Ситдикова Г.Ф. Калиевые каналы в эффектах сероводорода на сократительную активность тонкого кишечника крысы. Вестник науки Сибири. 2015. Спец.выпуск (15).
4. Мохорт Н.А., Самарская И.В. Фармакодинамическая активность активаторов калиевых каналов. *Укр.мед.часопис.* 2003, 6(38) -С. 26-38.
5. Gross I., Toman A., Uhde I., Schwanstecher C., Schwanstecher M. Stoichiometry of potassium channel opener action. *MolPharmacol.* - 1999; 56(6): 1370-1373.
6. Dogan MF, Yildiz O, Arslan SO, Ulusoy KG. Potassium channels in vascular smooth muscle: a pathophysiological and pharmacological perspective. *FundamClinPharmacol.* 2019; Oct;33(5):504-523.
7. Jackson WF. Potassium channels in the peripheral microcirculation. *Microcirculation.* -2005;12(1): 113–127.
8. Jackson WF. Potassium Channels in Regulation of Vascular Smooth Muscle Contraction and Growth. *AdvPharmacol.* -2017.
9. Horowitz B., Ward S.M., Sanders K.M. Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. *Annu. Rev. Physiol.* 1999, V. 61. – P.19–43.
10. MuhammedFatihDogan, OguzhanYildiz, SevfullahOktayArslan, Kemal GokhanUlusov. Potassium channels in vascular smooth muscle: a pathophysiological and pharmacological perspective. *Fundamental&Clinical Pharmacology.* -2019. -V. 33.-P.504–523.
11. Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol.* 1995, Apr;268(4 Pt1):C799-822.
12. Sobey C. G. "Potassium channel function in vascular disease," *Arteriosclerosis,Thrombosis, and Vascular Biology.* -2001. -V. 21.-P.28–38.

### РЕЗЮМЕ

Ушбу ишда 1-О-бензоилнапеллин ва 6-О-бензоилгетератизин алкалоидларининг каламуш аортасига релаксант таъсири ўрганилди. Алкалоидлар КСl (30 мМ) ёрдамида чакирилган аорта препаратининг кискаришига самарали релаксант таъсир кўрсатади. Глибенкламид алкалоидларининг релаксант таъсирини сезиларли даражада камайтади ва бунинг асосида ушбу алкалоидлар АТФга боғлиқ калий каналларини фаоллашув механизмига таъсир килади деган хулосага келиш мумкин. ТЭА ҳамда 4-аминопиридиннинг глибенкламиддан фарқли 1-О-бензоилнапеллин ва 6-О-бензоилгетератизин билан чакирилган релаксацияга таъсир кўрсатмайди. Бундан ушбу алкалоидларининг каламуш аорта силлиқ мускул хужайрасининг  $\text{K}_{\text{Ca}}$ ,  $\text{K}_{\text{V}}$  ва  $\text{K}_{\text{IR}}$  каналларига таъсир қилмаслигини қўришимиз мумкин.

### РЕЗЮМЕ

В настоящей работе изучается релаксантное действие алкалоидов 1-О-бензоилнапеллина и 6-О-бензоилгетератизина на аорты крысы. Данные алкалоиды эффективно расслабляют сокращение аорты, вызываемое КСl (30 мМ). Выяснено, что глибенкламид существенно уменьшает релаксантный эффект алкалоидов, и на основании его можно предположить, что в механизм действия этого соединения вовлечена активация АТФ-зависимых калиевых каналов. В отличие от глибенкламида эффекты ТЭА и 4-аминопиридина на релаксацию, вызываемую 1-О-бензоилнапеллином и 6-О-бензоилгетератизином, были менее выражены и не оказывают существенного влияния на данный процесс. Это указывает на то, что данные алкалоиды существенно не влияют на активность  $\text{K}_{\text{Ca}}$ ,  $\text{K}_{\text{V}}$  и  $\text{K}_{\text{IR}}$ -каналов гладкомышечных клеток аорты крысы.

### SUMMARY

In our investigation the relaxant effect of the alkaloids 1-O-benzoylnapelline and 6-O-benzoylgeteratisine on the rat aorta was studied. These alkaloids effectively relax the aortic contraction induced by KCl (30 mM). It would be concluded that the glibenclamide significantly reduces the relaxing effect of alkaloids on the basis of it, and can be assumed that the activation of ATP-dependently potassium channels which is involved in the mechanism of action. In contrast to glibenclamide, the effects of TEA, BaCl<sub>2</sub> and 4-aminopyridine on relaxation caused by 1-O-benzoylnapelline and 6-O-benzoylgeteratisine were less pronounced and did not significantly affect this process. This indicates that these alkaloids do not significantly affect the activity of  $\text{K}_{\text{Ca}}$ ,  $\text{K}_{\text{V}}$ , and  $\text{K}_{\text{IR}}$  channels of rat aortic smooth muscle cells.

УДК 577.352+612.821.41

## КАЛАМУШ АОРТА СИЛЛИҚ МУСКУЛ ХУЖАЙРАСИ КИСКАРИШИГА F-37 ВА N-24 АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ РЕЛАКСАНТ ТАЪСИРИНИ ЎРГАНИШ

А.А.Зарипов - докторант

Бердақ номидаги Қорақалпоқ давлат университети

А.Т.Есимбетов - биология фанлари номзоди, доцент

Самарқанд ветеринария медицинаси институтини, Нукус филиали

Ш.Н.Жўрақулов – кимё фанлари бўйича фалсафа доктори

ЎзР ФА Ўсимликлар моддалари кимёси институтини

П.Б.Усманов - биология фанлари доктори, профессор

ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтини

**Таянч сўзлар:** аорта, саркоплазматик ретикулум, алкалоид,  $\text{Ca}^{2+}$  канал, кофеин.

**Ключевые слова:** аорта, саркоплазматик ретикулум, алкалоид,  $\text{Ca}^{2+}$  канал, кофеин.

**Key words:** aorta, sarcoplasmic reticulum, alkaloid,  $\text{Ca}^{2+}$  channel, caffeine.

Силлиқ мускул хужайраларининг (СМХ) кискариш фаоллиги қон томир тонусини тартибга солишда муҳим роль ўйнайди, бу, ўз навбатида, оптимал қон айланиш ва нормал қон босимини таъминлайди [1]. Шунинг учун СМХ си кискариш фаоллигининг бузилиши юрак қон томир тизими касаллиги бўлган артериал гипертониянинг ривожланишига олиб келади [2]. СМХ нинг кискариш ва бўшашиш жараёнлари учун жаваб берадиган турли хужайра тизимларини тартибга солишда  $\text{Ca}^{2+}$  ионларининг аҳамияти катта ҳисобланади

[3]. СМХ плазмалеммаси ва саркоплазматик ретикулумда (СР) жойлашган  $\text{Ca}^{2+}$ -транспорт тизими хужайрада  $\text{Ca}^{2+}$  гомеостазини таъминлайди [4]. Қон томир тизимида турли патологик жараёнларнинг ривожланишида СР да жойлашган  $\text{Ca}^{2+}$  транспорт тизимлари яни инозитол 1,4,5-трифосфат рецептори (IP3R), рианодин рецептори (RyR) ва  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза (SERCA) муҳим роль ўйнайди [5]. Бунда IP<sub>3</sub>R аҳамият касб этиб, у α-адренорецептор стимуляцияси орқали фаоллашиб СР даги  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини чиқариши орқали