

ВИНКАНИН ВА ПИРАЗОЛИН ИНДОЛ АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ КАРДИОПРОТЕКТОР ТАЪСИРИДА K_{ATF} -КАНАЛЛАРИНИНГ РОЛИ

И.З.Жумаев – биология фанлари бўйича фалсафа доктори, катта илмий ходим
С.Н.Бобоев – таянч докторант

ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти

А.Т.Есимбетов – биология фанлари доктори, профессор

Самарқанд давлат ветеринария медицинаси, chorвачилик ва биотехнологиялар университети Нукус филиали

П.Б.Усманов - биология фанлари доктори, профессор

ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти

Ш.М.Адизов - кимё фанлари бўйича фалсафа доктори, катта илмий ходим

ЎзР ФА Ўсимлик моддалар кимёси институти

Таянч сўзлар: юрак мускули, гипоксия, алкалоидлар ва ион канал.

Ключевые слова: сердечная мышца, гипоксия, алкалоиды и ионные каналы.

Key words: cardiac muscle, hypoxia, alkaloids, ion channels.

Кирриш. АТФ га боғлиқ калий каналлари (K_{ATF}) юракни ишемия натижасида келиб чиқадиган шикастланишдан химоя қилишда катта роль ўйнайди. K_{ATF} -каналларининг фаоллашиши ҳаракат потенциалининг давомийлигини қисқартиради, шу билан ишемия даврида қисқариш кучини камайтиради ва энергияни тежайди [1]. Юрак мускул хужайраларида гипоксия натижасида биринчи навбатда K_{ATF} -каналлари модуляцияланади. Бундан ташқари, гипоксия, еҳтимол, метаболик ингибирланишга олиб келиши мумкин бўлган даражада фаоллашиши кўрсатилган. Бир нечта тадқиқотлар шуни кўрсатдики, гипоксия шароитида хужайраларда кислороднинг фаол шакллари (ROC) ортиб кетади [2]. Шунингдек, водород перикс (H_2O_2) каби оксидловчи моддалар K_{ATF} -каналларининг функциясини фаоллаштириши мумкинлиги аниқланган [3]. Умуман олганда, K_{ATF} -каналлари кардиопротекцияда асосий рол ўйнайди. K_{ATF} -каналларининг фаоллашиши миокардни Ca^{2+} ионларининг ҳаддан ташқари юкланишидан химоя қилади [4].

Гипоксия шароитида АТФ нинг камайиши хужайрада ацидознинг юзага келишига олиб келади ва A_1 рецепторлари аденозин таъсири туфайли K_{ATF} -каналлари очилади [5]. K_{ATF} -каналларининг фаоллашиши, шунингдек, миокард хужайраларида ҳаракат потенциалини қисқартиради, Ca^{2+} ионларининг ортикча ортикча юкини ва хужайра энергия талабларини камайтиради [6]. Юқорида келтирилган адабиёт маълумотларидан келиб чиқиб, тадқиқотларда юрак мускул хужайралари K_{ATF} -каналларига винканин ва пиразолин индол алкалоидларнинг норма ва гипоксия шароитида таъсири текширилди.

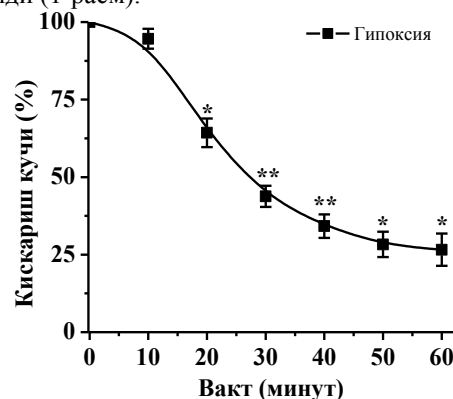
Материал ва методлар. Тадқиқотлар ЎзМУ ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институти Хужайра биофизикаси лабораториясида амалга оширилди. Тажрибалар ок, зотсиз каламушлар (200-250 гр.) юраги ўнг қоринчасидан ажратиб олинган ҳамда махсус тажриба камерасига жойлаштирилган папилляр мускул препаратларида олиб борилди. Тажриба камерасида жойлашган препаратлар доимий равишда қуйидаги таркибдаги кребс эритмаси билан перфузия қилинган. Кребс эритмаси $35^{\circ}C$ ҳароратда карбоген (O_2 - 95%, CO_2 - 5%) билан оксигенланган. Папилляр мускул препаратларининг қисқариш фаоллигини қайд қилишда механографик қурилма (Mayflower Tissue Bath System, Hugo Sachs Electronic, Germaniya) ҳамда аппарат-дастурий комплекси (LabScibe 2, World Precision Instruments, USA) ёрдамида амалга оширилди. Мускул препарати ЭСЛ-2 стимулятори ва Pt-электродлар ёрдамида 0,1-3 Гц частотада, 10 мс давомийликдаги ток кучи билан кўзгатилади.

Винканин ва пиразолин индол алкалоидларининг кардиопротектор хусусияти *in vitro* шароитидаги гипоксия моделида ўрганилди. Бунда, 95% O_2 ва 5% CO_2 бўлган газ 60 дақиқа давомида 95% N_2 ва 5% O_2 билан алмаштириб аэрация қилиниши натижасида экспериментал гипоксия модели қақирилди, тажриба

камерасидаги Ушбу шароитда Кребс эритмасидаги кислороднинг камайиши, папилляр мускул қисқариш фаоллигини кескин камайтиради ва 60 дақиқадан кейин қисқариш кучи $27,6 \pm 3,1\%$ гача камайяди. Гипоксия шароитида БФМ ларнинг кардиопротектор хусусияти ҳамда ушбу шароитда K_{ATF} -каналларининг роли баҳоланди. Олиб борилган тадқиқот натижалари OriginPro 7.5 (OriginLab Corporation, США) статистик дастур асосида таҳлил қилинди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

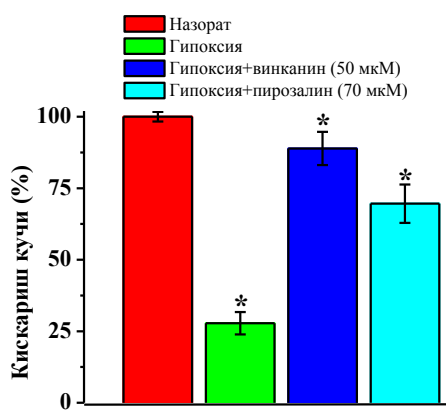
Аввалги тажрибаларда винканин ва пирозалин индол алкалоидлари каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига дозага боғлиқ таъсири текширилганда мусбат инотроп таъсир кўрсатиб, 50 мкМ ва 70 мкМ концентрацияда мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан $73,9 \pm 3,1\%$ ва $45,4 \pm 3,7\%$ га ошириши аниқланган эди [7,8]. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда кейинги тажрибаларда инкубация гипоксия модели қақирилди. Бунда перфузия қилинувчи Кребс эритмасига азот билан 60 дақиқа аэрация қилинганда папилляр мускул қисқариш кучи назоратга нисбатан $27,6 \pm 3,1\%$ гача камайиши аниқланди (1-расм).



1-расм. Каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига гипоксиянинг таъсири. Ордината ўқида – мускул қисқариш кучи, физиологик эритманиннг нормал оксигенацияси шароитида олинган назорат фойзда ифодаланган ва 100% деб қабул қилинган. Абсцисса ўқида - азот билан перфузия қилинган эритманиннг деоксигенация вақти келтирилган. Препарат 1 Гц частота билан стимуляция қилинган. Барча ҳолатларда $P < 0,05$, ($n = 5$).

Папилляр мускул қисқариш кучи Ca^{2+} ионларининг иштироки билан амалга ошишини ҳисобга олсак, ушбу тажрибалар натижалари гипоксия шароитида мускул қисқариш кучининг пасайиши $[Ca^{2+}]_i$ ионларининг камайиши билан боради [9].

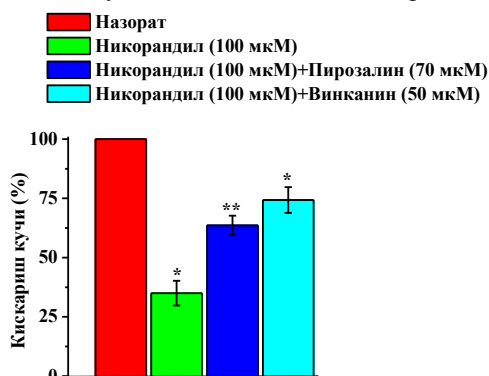
Гипоксия шароитида папилляр мускул қисқариши фаллигига винканин (50 мкМ) ва пиразолин (70 мкМ) алкалоидларининг таъсири ўрганилганда гипоксия натижасида юзага келган папилляр мускул қисқариш фаоллигининг бузилишини $88,8 \pm 4,3\%$ ва $69,6 \pm 5,2\%$ гача қайта тиклаши аниқланди (2-расм).



2-расм. Каламуш юраги папилляр мускул қисқариш фаоллигига гипоксия шароитида винканин ва пирозалин алкалоидларининг таъсири. Ордината ўқида – максималга нисбатан фоиз (%) ҳисобида ифодаланган қисқариш кучининг амплитуда киймати ифодаланган. Препаратни кўзғатиш частотаси 1 Гц. Барча ҳолатларда * - $p < 0,05$; $n = 5$.

К_{АТФ}-каналларининг функционал фаоллиги гипоксия шароитида юрак мускул хужайраларининг протекциясида муғим ахамият касб этади. Шўни инобатга ҳолда, навбатдаги тадқиқотларда ўрганилаётган алкалоидларни К_{АТФ}-каналларига таъсири текширидик. Ушбу тажрибаларда К_{АТФ}-каналларининг активатори никорандилдан фойдаланилди. Бунда дастлаб никорандилнинг каламүш юраги папилляр мускул кискариш фаоллигига дозага боғлиқ таъсири текширилди. Никорандил папилляр мускул кискариш кучига 10 мкМ дан 100 мкМ гача бўлган концентрацияда текширилганда мускул кискариш кучини 31,6±3,8% дан 63,6±4,1% гача камайтириши аниқланди.

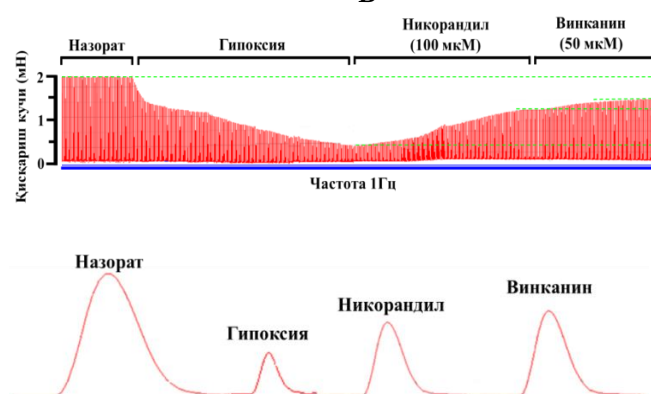
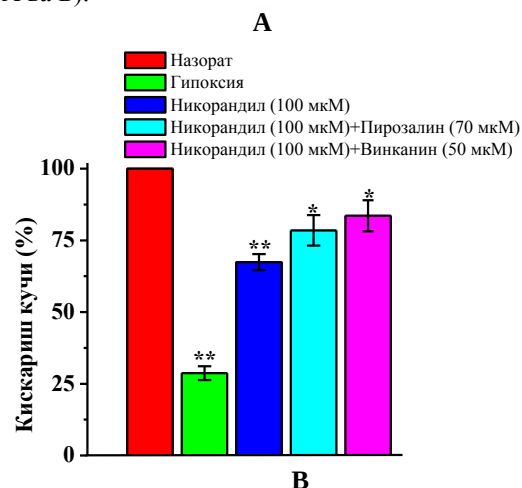
Никорандилининг бундай таъсири K_{ATF}^{+} -каналларини фаоллаштириши ва нитратга ўхшаш таъсир кўрсатиши билан тушунтирилади. Навбатдаги тажрибаларда 100 мкМ никорандил мавжуд шароитда винканин ва пирозалиннинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири текширилди. Ушбу шароитда пирозалин ва винканиннинг юрак мускул қисқариш кучига таъсири назоратга нисбатан мос равишда $29,6 \pm 4,1\%$ ва $74,3 \pm 5,4\%$ ни ташкил этди (4-расм). Демак, никорандил мавжуд шароитда пирозалин ва винканиннинг мусбат инотроп таъсири назорат вариант билан солиштирилганда сезиларли даражада камайиб кетиши кузатилди (назоратда яъни, никорандил мавжуд бўлмаган шароитда мускул қисқариш кучини пирозалин $145,4 \pm 3,7\%$ ва $173,9 \pm 3,1\%$ га ошириши кузатилган эди). Бундан келиб чиқиб шуни айтишимиз мумкинки, ўрганилаётган индол алкалоидларнинг мусбат инотроп таъсирида K_{ATF}^{+} -каналларининг иштироки мавжуд эканлигидан dalolat беради.



3-расм. Инкубация муҳитида K_{ATP} -канал блокатори никорандил (100 мкМ) мавжуд шароитда винканин ва

пирозалин алкалоидларининг папилляр мускул қисқариши кучига таъсири. Ордината ўқида – папилляр мускулнинг қисқариш кучи фоиз (%) ҳисобида ифодаланган. Стимуляция частотаси 1 Гц; n=4.

Ушбу тахминини аниқлаштириш учун биз винканин ва пирозалинининг антигипоксант эффектини никорандилнинг таъсири бўйича қиёсий тадқиқотлар ўтказдик. Муҳитда никорандил мавжуд бўлганда винканин ва пирозалин гипоксия шароитида мускул қисқаришига таъсири сезиларли даражада ўзгармади. Мускул қисқариш кучи гипоксия шароитида, никорандил иштирокида пирозалин (70 мкМ) ва винканин (50 мкМ) таъсирида назоратга нисбатан мос равишда $78,5 \pm 5,3\%$ ва $83,6 \pm 5,4\%$ ни ташкил этди (5-расм А ва Б).



4-расм. А. Винканин ва пирозалин индол алкалоидларининг гипоксия шароитида никорандил иштирокида папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири. Ордината ўқида папилляр мускул қисқариш кучи назорат нисбатан фоиз ҳисобида ифодаланган ва 100% деб олинган. Препаратни кўзғатиш частотаси 1 Гц. Барча ҳолатларда * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, (n=5). Б. Винканиннинг гипоксия шароитида никорандил иштирокида папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсири (Оригинал ёзув).

Хулоса. Умуман олганда, ўрганилаётган бирикмалар гипоксия шароитида кардиомиоцитларнинг K^{+}_{ATP} -каналларининг фаоллашувини амалга оширишда муҳим рол ўйнаши мумкин. Албатта, уларнинг ушбу таъсирини гипоксия шароитида текширилиши кардиопротектор таъсир хусусиятларини тўлиқроқ тавсифлаш имконини берди. Никорандил мавжуд шароитдаги эффекти битта нишон билан ўзаро таъсир қилувчи бирикмалар учун хос бўлганлиги сабабли, гипоксия шароитида пирозалин ва винканинларнинг папилляр мускул препаратларининг қискаришига қузатилган эффекти унинг кардиомиоцитларнинг K^{+}_{ATP} -каналларига ўзаро таъсири билан bog'liқ деб тахмин қилиш мумкин.

Адабиётлар

1. Colin G. Nichols, ATP-sensitive Potassium Currents in Heart Disease and Cardioprotection // Card Electrophysiol Clin. 2016 Jun; 8(2): -P. 323–335.
2. Gianluca Sgarbi, Giulia Gorini, Francesca Liuzzi, Giancarlo Solaini, and Alessandra Baracca. Hypoxia and IF₁ Expression Promote ROS Decrease in Cancer Cells // Cells. 2018 Jul; 7(7): 64.
3. Kimberly A. Smith, Gregory B. Waypa, and Paul T. Schumacker. Redox signaling during hypoxia in mammalian cells. // Redox Biol. 2017 Oct; 13: -P. 228–234.
4. Garvan C. Kane, Xiao-Ke Liu, Satsuki Yamada, Timothy M. Olson, and Andre Terzic. Cardiac K_{ATP} channels in health and disease // J Mol Cell Cardiol. 2005 Jun; 38(6): -P. 937–943.
5. Aida Salameh, Helena Zöbisch, Bianca Schröder, Jonas Vigelahn, Mandy Jahn, Getu Abraham, Johannes Seeger, Ingo Dähnert, and Stefan Dhein. Effects of Hypoxia and Acidosis on Cardiac Electrophysiology and Hemodynamics. Is NHE-Inhibition by Cariporide Still Advantageous? // Front Physiol. 2020; 11: -P. 224.
6. Andrew Tinker, Qadeer Aziz, and Alison Thomas. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system // Br J Pharmacol. 2014 Jan; 171(1): -P. 12–23.
7. Inoyat Z. Zhumaev, Sadridin N. Boboev, Pulat B. Usmanov, Shakhnoza B. Qurbonova, Shavkat Yu. Rustamov, Adilbay T. Esimbetov, Gulnaz S. Begdullaeva, Abdusalim A. Zaripov and Shahobiddin M. Adizov. Mechanism of positive inotropic effect of vincanine on cardiac muscle contraction activity Biomedical & Pharmacology Journal, december 2022. Vol. 15(4)
8. Inoyat Z. Zhumaev, Sadridin N. Boboev, Abdusalim A. Zaripov, Shavkat Yu. Rustamov, Eldor B. Ibragimov, Pulat B. Usmanov, Shahobiddin M. Adizov. Evaluation of the inotropic effects of the pirozoline alkaloid. // European Journal of Research; Vienna, Austria. V.8; issue 8; 2023. P. 9-15. (SJIF 2022: 4.4)
9. Calaghan S.C. and White E. The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch. Progress in Biophysics and Molecular Biology // Volume 71, Issue 1, January 1999, -P. 59-90

РЕЗЮМЕ. Мақолада каламуш юраги папилляр мускул кискариш фаоллигига гипоксия шароитида винканин ва пирозалин индол алкалоидларининг таъсири текширилган. Винканин ва пирозалин индол алкалоидлари кучли кардиопротектор хусусиятга эга эканлиги аниқланди. Ушбу алкалоидларнинг кардиопротектор хусусиятида юрак мускул хужайралари мембранаси K_{ATP}-каналларининг модуляцияси орқали таъминланиши тавсифланди.

РЕЗЮМЕ. В статье изучено влияние индольных алкалоидов винканина и пиразолина на активность сокращения папиллярных мышц сердца крыс в условиях гипоксии. Было обнаружено, что индольные алкалоиды винканина и пиразолина обладают сильными кардиопротекторными свойствами. Описано, что кардиопротекторные свойства этих алкалоидов обеспечиваются за счёт модуляции K_{ATP}-каналов мембраны клеток сердечной мышцы.

SUMMARY. The article studied the effect of indole alkaloids vincanine and pyrazoline on the contraction activity of the papillary muscles of the heart of rats under hypoxic conditions. The indole alkaloids vincanine and pyrazoline have been found to have potent cardioprotective properties. It is described that the cardioprotective properties of these alkaloids are provided by modulating K_{ATP} - channels in the membrane of cardiac muscle cells.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОДОСНАБЖЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ КАРАКАЛПАКСТАН

Н.П.Мираметова – доктор философии по биологическим наукам

Нукусский государственный педагогический институт имени Ажинияза

Таянч сўзлар: сув таъминоти, ифлосланиш, сув сифати, аҳоли саломатлиги.

Ключевые слова: водоснабжение, загрязнение, качество воды, здоровье населения.

Key words: water supply, pollution, water quality, population health.

Как известно, водоснабжение в Республике Каракалпакстан является основным фактором, влияющим на состояние здоровья населения. В настоящее время интенсивное развитие сельского хозяйства в Республике Каракалпакстан привело к уменьшению поступления воды в дельте Амударьи по сравнению с её гидрологическим режимом. По данным специалистов очень сильно повысились показатели минерализации воды, ухудшилось общее качество питьевой воды [1, 3]. Определенная доля эксплуатируемых месторождений подземных линз перестала удовлетворять требованиям питьевого водоснабжения городского и сельского населения Республики Каракалпакстан.

Выявление основных тенденций развития экологических проблем питьевого водоснабжения и его воздействие на состояние здоровья населения Республики Каракалпакстан является основной целью данного исследования. Нами проведен общий анализ качества питьевых вод для разработки действий по обеспечению населения качественной питьевой водой.

Материал и методы. Главным источником информации послужили данные о качестве питьевых вод за период с 2018 по 2022 гг., предоставленные Комитетом по экологии и охраны окружающей среды Республики Каракалпакстан, а также использовались статистические данные Министерства экономики и статистики Республики Каракалпакстан. Все расчеты были произведены на компьютере с использованием пакета прикладных медико-биологических программ CSS и Excel.

Результаты и их обсуждение. Оценка состояния окружающей среды в Республике Каракалпакстан свидетельствует об основных трендах экологической трансформации и увеличению их воздействия на состо-

яние здоровья человека. В связи с этим, актуальность данной проблемы не снижается. Разработка критериев оценки состояния здоровья населения с целью проведения научно-обоснованных комплексных санитарно-гигиенических мероприятий по снижению общей заболеваемости особенно важное значение приобретает в условиях сложившейся экологической ситуации в Республике Каракалпакстан.

В настоящее время население Республики Каракалпакстан пользуется питьевой водой из водоисточников, а именно - водопроводной водой, из оросительной сети, открытых водоемов, колодцев, опреснительных установок и артезианских скважин. Как известно, жаркий, резко континентальный климат Южного Приаралья снижает адаптационные возможности и жизненные условия населения, формирует основу для различных болезней, связанных с водным фактором, т.к. в засушливом климате водопотребление населением возрастает в 8-10 раз [1, 4].

Проведенный нами анализ показал, что в таких районах Республики Каракалпакстан, как Муйнакский, Кунградский, Тахтакупырский, Канлыккульский, имеются различные категории питьевых вод (водопроводная, колодезная, открытых водоемов). Данные категории отличаются важнейшими физико-химическими ингредиентами, а именно по минерализации воды, жесткости (Са+Mg), содержанию хлоридов и сульфатов, рН, наличия органического вещества, макро и микроэлементов. Согласно данным многочисленных исследований установлено, что в исследуемых районах показатели минерализации питьевой воды резко повышена [3, 6, 12].