

**D-286, D-280 VA D-378 TRIAZOLLARNING AORTA SILLIQ
MUSKULI PREPARATI QISQARISHIGA QIYOSIY TA'SIRI**

Mirzaeva Yu. T.^{1,2}, Zaripov A.A.¹, Usmanov P. B.¹, Ismailova D. S.³

¹O'zbekiston Milliy Universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti,

²Alfraganus University

³O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti

e-mail: Ymirzayeva@mail.ru

***Annotatsiya.** Maqolada D-286, D-280 va D-378 triazollarning kalamush aortasi silliq muskul hujayralarining qisqarish faoliyatiga ta'sirini o'rganish xulosalari keltirilgan. Olingan tajriba natijalari shuni ko'rsatadiki, o'rganilayotgan D-286, D-280 VA D-378 triazollarning vazorelaksant ta'siri Ca^{2+} ga bog'liq jarayon bo'lib, $Ca^{2+}L$ -kanallari orqali SMH lariga kiradigan Ca^{2+} ionlarini ingibirlashi bilan amalga oshishi mumkin.*

***Tayanch iboralar:** silliq muskul, aorta, Ca^{2+} kanali, triazol, KCl, nifedipin.*

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ТРИАЗОЛОВ Д-286, Д-280 И Д-378 НА СОКРАЩЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЛАДКИХ МЫШЦ АОРТЫ

Мирзаева Ю. Т.^{1,2}, Зарипов А.А.¹, Усманов П.Б.¹, Исмаилова Д.С.³

**¹Институт биофизики и биохимии Национального университета
Узбекистана,**

²Alfraganus University

³Институт химии растительных веществ АНРУз

e-mail: Ymirzayeva@mail.ru

***Annotatsiya.** В статье представлены выводы исследования влияния триазолов Д-286, Д-280 и Д-378 на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крыс. Полученные экспериментальные результаты показывают, что сосудорасширяющее действие изученных триазолов Д-286, Д-280 И Д-378 является Ca^{2+} -зависимым процессом, при этом может осуществляться ингибирование ионов Ca^{2+} , поступающих в ГМК через $Ca^{2+}L$ -каналы.*

Ключевые слова: гладкая мускулатура, аорта, Ca^{2+} -канал, триазол, KCl, нифедипин.

COMPARATIVE EFFECTS OF TRIAZOLS D-286, D-280 AND D-378 ON CONTRACTIONS OF PREPARATION OF AORTIC SMOOTH MUSCLE

Mirzaeva Yu. T.^{1,2}, Zaripov A.A.¹, Usmanov P.B.¹, Ismailova D.S.³

¹Institute of Biophysics and Biochemistry of the National University of Uzbekistan

²Alfraganus University

³Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

e-mail: Ymirzayeva@mail.ru

Annotation: The article presents the findings of a study of the effect of triazoles D-286, D-280 and D-378 on the contractile activity of rat aortic smooth muscle cells. The experimental results obtained show that the vasodilating effect of the studied triazols D-286, D-280 and D-378 is a Ca^{2+} -dependent process, in this case, inhibition of Ca^{2+} ions entering the SMC through Ca^{2+} L channels can occur.

Key words: smooth muscle, aorta, Ca^{2+} channel, triazole, KCl, nifedipine.

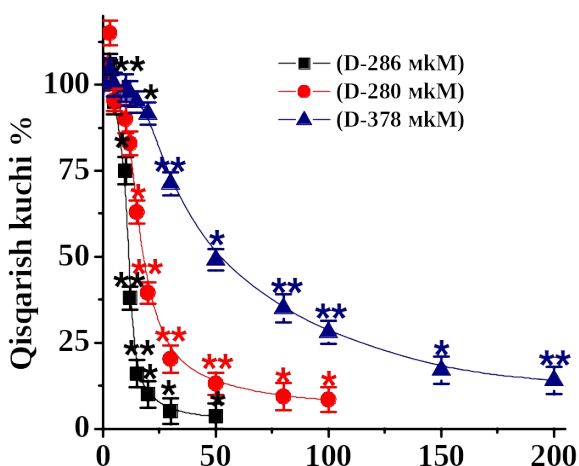
Dolzarbliigi. Arterial gipertenziya dunyoda eng keng tarqalgan kasalliklardan biri bo'lib, yurak-qon tomir kasalliklari asoratlarning eng xavfli omillaridan biri hisoblanadi. Bugungi kunda gipertoniyaning oldini olish va davolashga qaratilgan ishlar butun dunyo sog'liqni saqlash tashkilotining ustuvor yo'nalishlaridan biri bo'lib qolmoqda [1]. Zamonaviy tasavvurlarga ko'ra, yurak-qon tomir kasalliklarining kelib chiqishida silliq muskul hujayralari (SMH) disfunktsiyasi, Ca^{2+} ionlarini transporti va qon tomir tonusini tartibga soluvchi mexanizmlarning buzilishi natijasida yuzaga chiqadi [2]. Kaltsiy organizmdagi ko'plab hujayralarning stimulyatori bo'lib, fiziologik funktsiyalar, biofizik va biokimyoviy jarayonlarni tartibga solishda muhim rol o'ynaydi [3]. Shu bilan birga, ushbu Ca^{2+} transpot tizimlar faolligini korrektsiya qilishda biologik faol birikmalarga alohida e'tibor qaratilgan. Bu borada, tarkibida azot saqlovchi geterotsiklik birikmalar, yani trizollar va ularning hosilalari muhim biologik xususiyatlarga ega bo'lib kelmoqda [4]. Shu sababli molekular farmakologiyaning

soʻnggi yutuqlariga asoslangan holda arterial gipertenziyani adekvat davolashning yangicha yondashuvlarini ishlab chiqish zamonaviy farmakologiyaning dolzarb masalalaridan biri hisoblanadi. Shu sababli ushbu tadqiqot ishining maqsadi D-286, D-280 va D-378 triazollarning vazorelaksant taʼsirini tavsiflash va ularni taʼminlovchi mexanizmlarni oʻrganish hisoblanadi.

Tadqiqot usullari va materiallari. Tadqiqotlarda oq kalamushlarning aorta silliq muskullari segmentlaridan ajratilgan preparatlar qoʻllanildi (kalamushning vazni 200-250 g). Tajriba hayvonlari dislokatsion uslubda jonsizlantirilib, jarrohlik yoʻli bilan koʻkrak qafasi ochildi va aorta qon tomiri ajratib olinib, Krebs–Xenzeleyt fiziologik eritmasi quyilgan Petri chashkasi muhitida yogʻ toʻqimalaridan tozalandi. Aorta preparati uzunligi ~3–4 mm oʻlchamdagi xalqa shaklida kesib olindi va tajriba yacheykasiga (5 ml) mahkamlangan maxsus ilgakka va ikkinchi tomonidan Grass FT–03 (Grass Instrument, AQSH) izometrik kuch oʻlchash qurilmasiga bogʻlandi. Tajriba yacheykasida doimiy ravishda quyidagi kimyoviy tarkibga ega boʻlgan Krebs–Xenzeleyt fiziologik eritmasi sirkulyatsiyalandi (mM hisobida): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ – 1,2; KH₂PO₄ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25; glyukoza – 11 (pH=7,4). Shuningdek, fiziologik eritma tarkibi karbogen (O₂–95% va CO₂–5%) bilan aeratsiyalandi, harorat doimiyligi (t=+37±0,5°C) termostat yordamida taʼminlandi. Dastlab, kalamush aorta preparati 1 gr=9,8 mN kuchlanish berishi natijasida, ~45–60 minut davomida meʼyoriy elektromexanik faollik qayd qilinishga qadar inkubatsiyalandi [5].

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Hujayra ichidagi Ca²⁺ miqdori hujayra tashqarisidan Ca²⁺ ni kirishi va uni sarkoplazmatik retikulumdan chiqishi hisobiga ortadi. Sitozolda Ca²⁺ konsentratsiyasini ortishiuni kalmodulin bilan bogʻlanishini stimullaydi va konformatsion oʻzgarishlar sodir boʻladi. Masalan, silliq muskul hujayralarining mediatorlar yoki gormonlar bilan chaqirilgan qisqarishini ham hujayra ichidan, ham hujayra tashqarisidagi depodan kiradigan Ca²⁺ ionlari taʼminlaydi [6]. KCl bilan indutsirlangan kontraktura sharoitida triazollarning vazorelaksant taʼsiri asosida yotadigan mexanizmlarini quyidagi sxema boʻyicha oʻrganildi. Amalga oshirilgan tajribalarda D-286, D-280

va D-378 triazollarning 10–200 mkM konsentratsiya diapazonida kalamush aorta qon tomiri preparatining me'yoriy tonusiga ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi. Biroq, muskul preparatida 50 mM KCl yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish faolligiga D-286 50 mkM konsentratsiyada qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $96,5 \pm 3,7\%$ ga, D-280 100 mkM konsentratsiyada $91,6 \pm 3,6\%$ ga va D-378 $86 \pm 4\%$ kamaytirishi aniqlandi (1-rasm).



1-rasm. A) D-286, D-280 va D-378 triazollarning kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatida KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish faolligiga konsentratsiyaga bog'liq vazorelaksant ta'siri. KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchi nazorat (100%) sifatida qabul qilingan (barcha holatlarda * $p < 0,05$; va ** $p < 0,05$; $n=6$).

Yuqorida keltirilgan tajriba natijalari bilan taqqoslash asosida ko'rish mumkinki, bunda D-378 triazolliga nisbatan D-286, D-280 larning vazorelaksant faolligi yuqori qiymatga ega ekanligi aniqlandi.

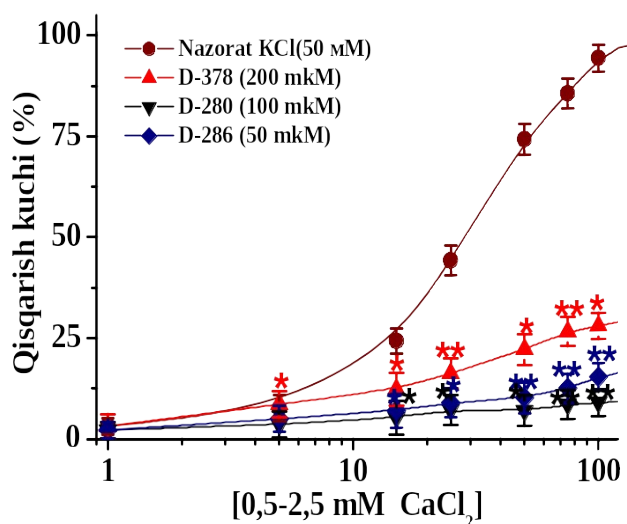
Demak, in vitro sharoitda kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatining 50 mM KCl yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish faolligi plazmalemmada joylashgan potensialga bog'liq faollashuvchi Ca^{2+} -L-kanali faollashuvi bilan izohlanishi [7], D-286, D-280 va D-378 triazollarning vazorelaksant ta'siri Ca^{2+} -L-kanali blokadasi va $[Ca^{2+}]_{in}$ konsentratsiyasini kamayishi bilan bog'liqligini taxmin qilish mumkin.

Ushbu taxminni tekshirib ko'rish uchun, navbatdagi tajribalarda Krebs–Xenzelayt fiziologik eritmasi tarkibida $CaCl_2$ konsentratsiyasini o'zgartirish

asosida, $[Ca^{2+}]_{out}$ konsentratsiyasi 0,1–2,5 mM diapazonda D-286, D-280 va D-378 triazollarning vazorelaksant ta'siri tahlil qilindi. Bunda $[Ca^{2+}]_{out}=2,5$ mM sharoitda silliq muskul preparatining izometrik qisqarish kuchi amplitudasi maksimal qiymatga yetishi qayd qilindi [8].

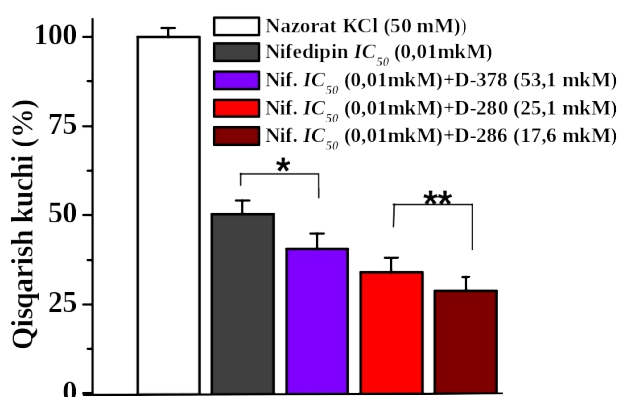
Triazollarning vazorelaksant ta'sirini ta'minlashda L – tipidagi potentsialga bog'liq Ca^{2+} - kanallarning ishtiroki baholandi va bunda 50 mM KCl bilan kalsiysiz inkubatsiya muhitiga $CaCl_2$ ni kumulyativ qo'shish orqali chaqirilgan aorta preparatlari qisqarishlariga ularning ta'siri o'rganildi. Bu tajribalarda inkubatsiya muhitida $CaCl_2$ (0,5-2,5 mM) konsentratsiyasini ortishi L - tip Ca^{2+} - kanallari orqali Ca^{2+} ionlarining kirishi natijasida aorta qisqarish kuchini pog'onali ko'tarilishiga sabab bo'ladi (2-rasm).

Tajribalarda D-286, D-280 va D-378 triazollarning vazorelaksant ta'siri $[Ca^{2+}]_{out}$ konsentratsiyasiga bog'liq amalga oshishi aniqlandi, bunda triazollar mavjud sharoitda aorta preparatining qisqarish faolligini nazoratga nisbatan D-286 $9,5\pm3,9\%$ ga, D-280 esa $17,5\pm4\%$ hamda D-378 $30,1\pm4,2\%$ gacha kamaytirdi (2-rasm), o'z navbatida ushbu olingan natijalar o'rganilgan triazollarning vazorelaksant ta'siri Ca^{2+} L-kanali blokadasi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi.



2-rasm. D-286, D-280 va D-378 triazollarning kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatida KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarishiga $[Ca^{2+}]_{out}$ konsentratsiyasiga bog'liqrelaksant ta'siri. KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchi nazorat (100%) sifatida qabul qilingan (barcha holatlarda *p < 0,05; va **p < 0,05; n=5).

Triazollarning KCl bilan indutsirlangan kontraktura sharoitida relaksant ta'sir ko'rsatishida potensialga bog'liq Ca^{2+} kanallarining ishtirokini tekshirish uchun Ca^{2+} -L-kanalining spetsifik blokatori - nifedipin (0,01-1 mkM) yordamida amalga oshirilgan tajribalarda ushbu natijalar qo'shimcha tahlil qilindi [9]. Bunda nifedipin (0,01 mkM) inkubatsiyasi sharoitida aorta silliq muskul preparatining qisqarish kuchi nazoratga nisbatan $50 \pm 3,9\%$ ga kamayishi va ushbu sharoitda D-286 ($IC_{50}=17,6$ mkM) qisqarish kuchini qo'shimcha $21,3 \pm 4\%$ kamaytirishi, D-280 ($IC_{50}=25,1$ mkM) qisqarish kuchini $16,1 \pm 4,1\%$ gacha hamda D-378 ($IC_{50}=53,1$ mkM) esa qisqarish kuchini qo'shimcha $9,5 \pm 4,4\%$ % susaytirishi aniqlandi. D-378 nifedipin (0,01 mkM) inkubatsiyasi sharoitida aorta silliq muskul preparatining qisqarish kuchiga sezilarli darajada ta'sir ko'rsatmasligi qayd qilindi (3-rasm).



3-rasm. D-286, D-280 va D-378 triazollarning kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatida Ca^{2+} -L - kanali spetsifik blokatori – nifedipin (0,01 mkM) inkubatsiyasi sharoitida KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarishigarelaksant ta'siri. KCl (50 mM) yordamida yuzaga

keltirilgan qisqarish kuchi nazorat (100%) sifatida qabul qilingan (barcha holatlarda $*p < 0,01$; va $**p < 0,05$; $n=5$).

Ushbu natijalardan ko‘rinib turibdiki, nifedipin yordamida Ca^{2+} -kanallarini yarim maksimal konsentratsiyasida ingibirlash sharoitida o‘rganilayotgan triazollar KCl - bilan chaqirilgan aorta qisqarish kuchini qo‘shimcha ravishda susaytiradi. Tekshirilayotgan triazollarning ushbu ta‘sir effekti nifedipin ishtirokida qolgan bloklanmagan L-tip Ca^{2+} -kanallarining ikkinchi yarmi blokadasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Olingan natijalarga asoslanib aytish mumkinki, D-286, D-280 va D-378 triazollarning vazorelaksant ta‘siri L-tip Ca^{2+} -kanallari blokadasi asosida yotadi. Lekin, nifedipin mavjud sharoitda tadqiq qilinayotgan triazollarning vazorelaksant ta‘sirining saqlanib qolishi, L-tip Ca^{2+} -kanallari blokadasi bilan bir qatorda silliq muskul hujayralaridagi Ca^{2+} -ionlari tashilishi ingibirlanishining boshqa mexanizmlari ham harakatga kelgan bo‘lishi mumkin.

Xulosa. Ushbu olingan natijalardan shunday xulosaga kelish mumkinki, *In vitro* sharoitda kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatining 50 mM KCl yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish faolligi plazmalemmadagi potensialga bog‘liq faollashuvchi Ca^{2+} L - kanali faollashuvi bilan izohlanishi, D-286, D-280 va D-378 triazollarning vazorelaksant ta‘siri Ca^{2+} L - kanali blokadasi va $[Ca^{2+}]_{in}$ konsentratsiyasini kamayishi bilan bog‘liqligini taxmin qilish mumkin.

Foydalanilgan adabiotlar:

1. Krasimir Kostov. The Causal Relationship between Endothelin-1 and Hypertension: Focusing on Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, Vascular Remodeling, and Blood Pressure Regulation// *Frontiers in Vascular Biology*. -2021, 11(9), 986; <https://doi.org/10.3390/life11090986>.
2. Wright P., Thomas M. Pathophysiology and management of heart failure // *Clinical Pharmacist*. – 2018. – V.10 (12). – P.261-269.
3. Huang, H., Sun, Z., Hill, M. A., and Meininger, G. A. (2018). A calcium mediated mechanism coordinating vascular smooth muscle cell adhesion during KCl activation. *Front. Physiol.* doi: 10.3389/fphys.2018.01810.
4. Mohammed M. Matin, Priyanka Matin, Md. Rezaur Rahman, Taibi Ben Hadda, Faisal A. Almalki, Shafi Mahmud, Mohammed M. Ghoneim, Maha Alruwaily,

Sultan Alshehri. Triazoles and Their Derivatives // Front. Mol. Biosci., Sec. Molecular Diagnostics and Therapeutics. Volume 9 - 2022 .864286.

5. Mirzayeva Yu.T. Д.С. Исмаилова, А.В. Шкинев, П.Б. Усманов, Б.Ж. Элмурадов. Вазорелаксантное действие 5-(4- аминофенил)-4-амино-1,2,4-триазол-3(2H)-иона на гладкомышечные клетки аорты крысы// Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023 том 86 № 2. С.3-7.
6. Laporte R., Hui A., Laher I. Pharmacological modulation of sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle // Pharmacol. Rev. – 2004. – V.56(4). – P. 439-513.
7. RatzP., BergK., UrbanN., MinerA. Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calcium-sensitizing stimulus // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2005. – V.288. – P. 769–783.
8. Nishimura K., Ota M., ItoK. Existence of two component tsinthetic contraction of rat aorta mediated by alpha 1–adrenoceptor activation // British Journal of Pharmacology. – 2002. – V.102. – P.215–221.
9. Cleary L., Vandeputte C., Kelly J.G., Docherty J.R. Actions of R– and S–verapamil and nifedipine on rat vascular and intestinal smooth muscle // Auton. Autacoid. Pharmacol. – 2004. – V.24. – P.63–67.