

**PUSTIRNIK (*Leonurus turkestanicus*) EKSTRAKTINI AORTA
PREPARATI QISQARISH FAOLLIGIGA TA'SIRI**

Ismailova Sh.N, Omonturdiev S.Z, Inomjanov D.R, Abdullaev .I.Z,

Gayibov U.G, Mamajanov M.M.

E-mail: siroj.2012@mail.ru

O'zRFA Biorganik kimyo instituti

Namangan davlat universiteti

Andijon Davlat Universiteti

O'zbekiston davlat jahon tillari universiteti

Annotatsiya: ushbu maqolada mahalliy o'simliklardan ajratib olingan Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstraktini kalamush aorta preparati silliq muskullari qisqarish faolligiga ta'sir mexanizmi o'rganilgan. Ushbu ekstrakt membranadagi ion kanallariga sezilarli ta'sir ko'rsatib potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarini bloklashi aniqlandi.

Tayanch iboralar: aorta preparati, Ca^{2+} -kanal, blokator, *Leonurus turkestanicus*, ekstrakt.

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ПУСТИРНИКА (*Leonurus turkestanicus*) НА
АКТИВНОСТЬ У КОРОТКИ АОРТАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА**

Исмаилова Ш.Н, Омонтурдиев С.З, Иномжанов Д.Р, Абдуллаев .И.З,

Гайибов У.Г, Мамажанов М.М.

E-mail: siroj.2012@mail.ru

Институт Биоорганической химии

Наманганский государственный университет

Андижанский государственный университет

Узбекский государственный университет мировых языков

Аннотация: в статье изучен механизм влияния экстракта пустырника (*Леонурус туркестанисус*), выделенного из местных растений, на

сократительную активность гладких мышц аорты крыс. Было обнаружено, что этот экстракт блокирует потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы, оказывая значительное влияние на мембранные ионные каналы.

Ключевые слова: препарат аорты, блокатор Ca^{2+} -каналов, пустырник туркестанский, экстракт.

INFLUENCE OF LEONURUS EXTRACT (*Leonurus turkestanicus*) ON THE AORTIC CONTRACTION ACTIVITY

Ismailova Sh.N, Omonturdiev S.Z, Inomjanov D.R., Abdullaev.I.Z,
Gayibov U.G., Mamajanov M.M.

E-mail: siroj.2012@mail.ru

Institute of Biorganic Chemistry

Namangan State University

Andijan State University

Uzbekistan State World Languages University

Abstract: in this article, the mechanism of the effect of the extract of fennel (*Leonurus turkestanicus*) isolated from local plants on the contractile activity of rat aorta smooth muscle was studied. This extract was found to inhibit potential-dependent Ca^{2+} -channels with a significant effect on membrane ion channels.

Key words: aortic preparation, Ca^{2+} -channel blocker, *Leonurus turkestanicus*, extract.

Aorta qon tomirlarining qisqarish va bo'shashish mexanizmida Ca^{2+} ionlari muhim rol o'ynashi adabiyotlardan ma'lum. Ca^{2+} ionlari qon tomir silliq muskul hujayralarining (SMH) qo'zg'alishi, qisqarishi, transkripsiyasi va faolligida muhim rol o'ynaydi [7]. Hujayra ichidagi Ca^{2+} konsentratsiyasini $[Ca^{2+}]_i$ to'g'ri tartibga solinishi fiziologik jihatdan (SMH)larning funksiyasi uchun juda muhimdir. So'nggi bir necha o'n yilliklar davomida olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, SMHlari qisqarish faolligi turli xil Ca^{2+} o'tkazuvchan kanallarni

ifodalaydi, ular dinamik, ammo $[Ca^{2+}]_i$ regulyatsiyasini normal tartibga soladi [2,6,8,9,10].

Potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallari (VDCC) qo‘zg‘aluvchan hujayralar orasida keng tarqalgan va turli xil elektrofiziologik xususiyatlarni namoyon etadi, bu esa ularga ko‘plab fiziologik funksiyalarga ta‘sir qilish imkonini beradi [4]. Odatda potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallari faollashganda dastavval membrana depolyarizatsiya yuzaga keladi va potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallari faollashadi va (SMH)larning qisqarishi yuzaga keladi [4]. Odatda (SMH)larida KCl yoki fenilefrin yordamida qisqarish chaqirilganda sekin lekin uzoq davom etadigan qisqarish yuzaga keladi, ushbu qisqarish silliq muskullarga xos bo‘lgan qisqarish hisoblanadi [2].

Shu nuqtai nazardan ushbu tadqiqot ishimiz KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan aorta preparatlarida olib borildi [3].

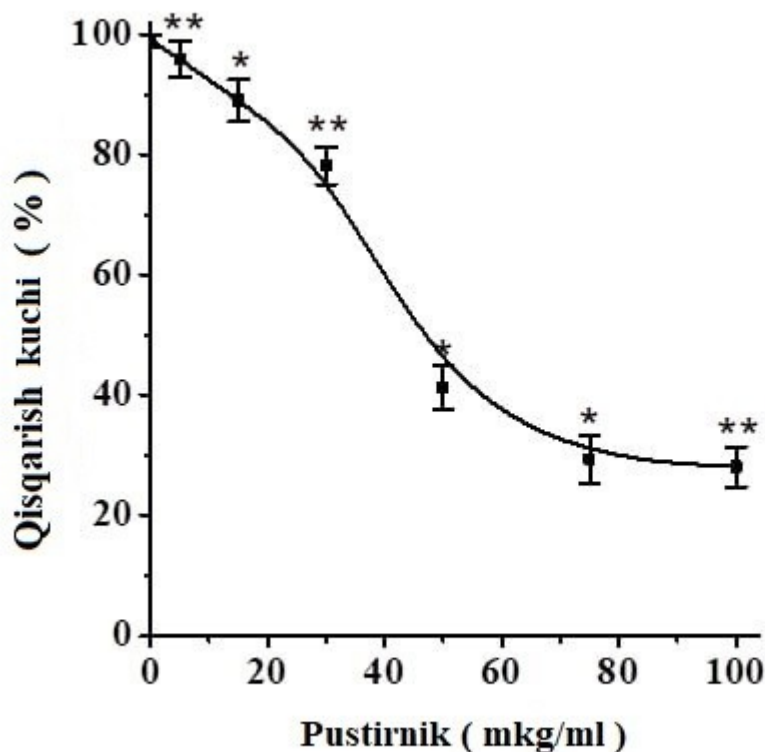
Tadqiqotning ob’ekti sifatida mahalliy o‘simlikdan ajratib olingan Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstrakti va kalamush aorta preparatlari olingan.

Tadqiqot materiallari va usullari. Tajribalar oq, zotsiz erkak kalamushlarning (200-250 g) aorta preparatlarida olib borildi. Tajriba hayvonlari servikal dislokatsiya usulida jonsizlantirildi va ko‘krak qafasini ochilib, aorta qon tomiri jarrohlik usulida ajratib olindi va Krebs - Xenzeleyt fiziologik eritmasi (mM): NaCl 120,4; KCl 5; $NaHCO_3$ 15,5; NaH_2PO_4 1,2; $MgCl_2$ 1,2; $CaCl_2$ 2,5; $S_6N_{12}O_6$ 11,5, HEPES *rN* 7.4 bilan perfuziyalangan maxsus kameraga (5 ml) joylashtirildi. Ayrim tajribalar uchun tarkibida Ca^{2+} bo‘lmagan Krebs eritmalar ham ishlatildi. Buning uchun Krebs eritmasiga EGTA (1 mM) qo‘shildi. Fiziologik eritmalar karbogen (95% O_2 , 5% SO_2) bilan oksigenlandi va U-8 ultratermostati yordamida $+37^\circ S$ da ushlab turildi. Aortani o‘rab turgan biriktiruvchi to‘qima va yog‘ni olib tashlagandan so‘ng aortani 3-4 mm li halqa ko‘rinishida segmentlarga bo‘lindi. Aorta halqalari Radnoti (Isometric-Transducer, AQSH) datchikiga platinali simdan yasalgan ilgaklar yordamida ulandi. Bunday holatda aorta

halqalari 60 min. davomida muvozanatga kelgunga qadar ushlab turildi. Har bir preparatga 1 gr (10 mN) ga mos keladigan boshlang'ich kuchlanishni berildi. Qisqarish kuchi mexanotrondan keluvchi signal kuchaytirgichga uzatiladi va Go-link avtomatlashtirilgan raqamli konvertor yordamida kompyuterda qayd qilinadi. Olingan natijalar OriginLab OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, AQSh) maxsus dastur paketlari yordamida statistik qayta ishlandi. *In vitro* sharoitida kalamush aorta qon tomiri preparatining izometrik qisqarish kuchi (mN) statistik qayta hisoblashda foiz (%) qiymatida hisoblandi [7].

Olingan natijalar va ularning tahlili. Ma'lumki, KCl (50 mM) yordamida yuzaga keladigan aorta preparati qisqarishida silliq muskullardagi potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallari faollashishi orqali qisqarish yuzaga keladi [12]. Bunda muhitdagi membrana ichida K^+ ionlarining miqdori ortishi sababli membranada potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallari faollashadi [13,14].

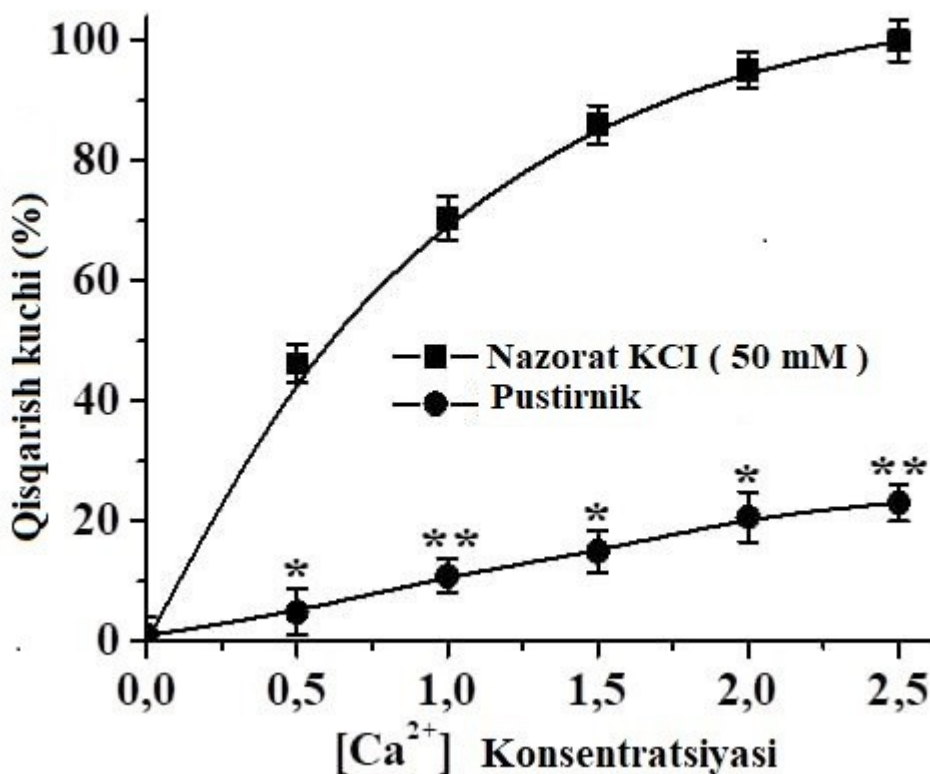
Olib borilgan tajribalarimizda Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstrakti KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan aorta preparatlari qisqarishiga ta'siri o'rganildi. Jumladan, Pustirnik ekstrakti 10 mkg/ml konsentratsiyasi preparat qisqarish faolligini nazoratdagi qisqarishga nisbatan $10 \pm 4,2\%$ ga susaytirishi, 100 mkg/ml konsentratsiyada esa $71,8 \pm 3,3\%$ ga susaytirishi aniqlandi (1-rasm).



1-rasm. Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstraktini KCl (50mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi silliq muskul preparatlarining qisqarishiga ta'siri. Ordinata o'qida – aorta preparatining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi, 100% deb hisoblangan, abssissa o'qida Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstrakti konsentratsiyasi (mkM) ifodalangan. Barcha holatlarda * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 4-5$).

Yuqoridagi tajribalardan ma'lum bo'ldiki, tekshirilayotgan ekstraktning relaksant effekti, potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarga bog'liq holda yuzaga kelayotgan bo'lishi mumkinligini taxmin qilish mumkin. Mana shu tahminni yanada oydinlashtirish uchun, navbatdagi tajribalarda Kalsiy ionlarisiz, Krebs eritmasi va potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallari blokatorlari bilan tajribalar amalga oshirildi. Adabiyotlardan ma'lumki kalsiy ionlarisiz Krebs eritmasida KCl yordamida qisqarish chaqirilganda aorta preparatlarida qisqarish faolligi kuzatilmaydi, Krebs eritmasiga Ca^{2+} ionlarini (0 – 2.5 mM) oshirib borilishi aorta preparatlarida qisqarishning sekin ortib borishini yuzaga keltirdi [11]. Ushbu

holatda (*Leonurus turkestanicus*) ekstrakti (80 mkg/ml) konsentratsiyada ta'siri o'rganilganda har xil dozadagi Ca^{2+} ionlari yuzaga keltirayotgan aorta preparatlaridagi sekin ortib boruvchi qisqarishni nazoratdagi qisqarishga nisbatan sezilarli darajada susaytirishi kuzatildi (3-rasm).

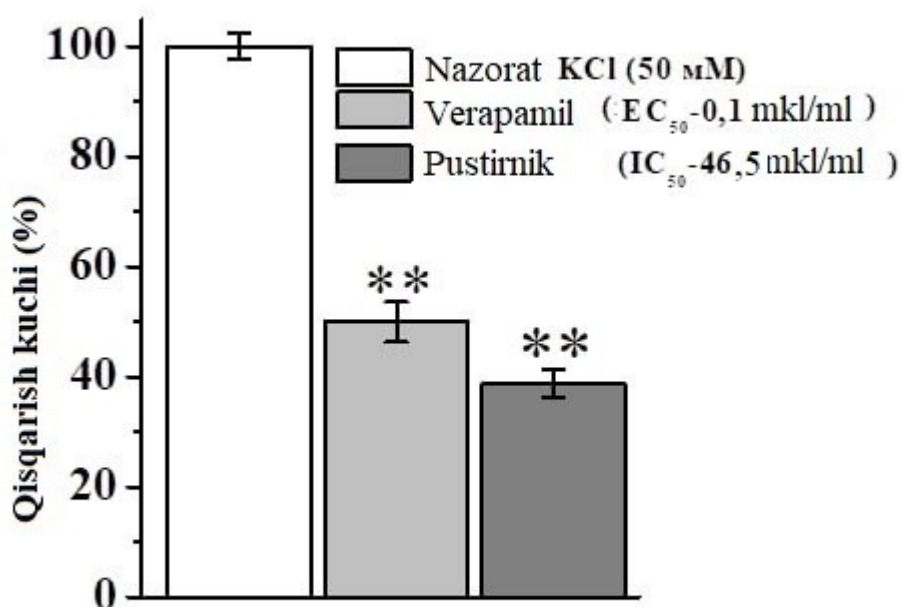


2-rasm. Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstraktini relaksant faolligiga muhitda $[\text{Ca}^{2+}]$ konsentratsiyasini ta'siri. Ordinata o'qida – aorta preparatining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi, 100% deb hisoblangan, abssissa o'qida – Ca^{2+} konsentratsiyasi (0 - 2.5 mM) ifodalangan. Barcha holatlarda * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 5$).

Tajriba natijalaridan ko'rinib turibdiki (*Leonurus turkestanicus*) ekstrakti Ca^{2+} ionlari yuzaga keltirayotgan aorta preparatlari qisqarishiga kuchli relaksant ta'sir ko'rsatmoqda va bu orqali L tip Ca^{2+} kanallari orqali membranaga Ca^{2+} ionlari kirishini susaytirishini taxmin qilishimiz mumkin.

Odatda biologik faol moddalarni ion kanallariga bog'liqligini tekshiish uchun ushbu kanallarning maxsus blokatori bilan o'zaro ta'siri solishtiriladi. Shu

nuqtai nazardan navbatdagi tajribalarimizda Pustirnik ekstraktini L tip Ca^{2+} kanallariga bog'liqligini isbotlash uchun L tip Ca^{2+} kanallarning maxsus blokatori Verapamil bilan o'zaro ta'siri solishtirildi [5]. Tajribalarda KCl (50mM) bilan chaqirilgan aorta preparatlari qisqarish faolligiga Verapamilning yarim maksimal konsentratsiyasi (0,1 mkM)da tajribalar olib borildi. So'ngra inkubatsiya muhitida 44,5 mkg/ml Pustirnik (EC_{50}) va Verapamil (0,1 mkM) mavjud sharoitda KCl (50 mM) yordamida tajribalar olib borilganda ushbu ekstrakt Verapamilning yarim maksimal ta'siriga qo'shimcha ravishda $8,2 \pm 2,4\%$ ga susaytirishi qayd qilindi (4-rasm).



3-rasm. Pustirnik (*Leonurus turkestanicus*) ekstrakti va Ca^{2+} -kanali blokatori - Verapamil (ES_{50}) mavjud sharoitda KCl (50mM) yordamida chaqirilgan aorta preparatlari qisqarishiga o'zaro ta'siri. Ordinata o'qida – aorta silliq muskul preparatining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi, 100% deb hisoblangan. Barcha holatlarda $p < 0,05$ ($n = 6$).

Olib borilgan tajriba natijalari asosida quydagicha xulosa qilish mumkin, tekshirilgan ekstrakt kuchli relaksant ta'sirga ega bo'lib, KCl (50 mM) yordamida

chaqirilgan qisqarishni, sezilarli darajada kamaytirdi. Shuningdek , Calsiy ionlarisiz, Krebs eritmasi va potensialga bog‘liq Ca^{2+} -kanallari blokatorlari Verapamil yordamida olib borilgan tajribalarda ham sezilarli ta’sirga ega ekanligi aniqlandi. Ushbu ekstrakt silliq muskul hujayralari plazmolemmasidagi potensialga bog‘liq Ca^{2+} -kanalini bloklashi natijasida va ularga Ca^{2+} ionlarini kirishi kamaytirishi orqali silliq muskullarning bo’shashishiga olib kelishi aniqlandi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati

1. Adebiyi A, Thomas-Gatewood C.M, Leo M.D, Kidd M.W, Neeb Z.P, Jaggar J.H. An elevation in physical coupling of type 1 inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptors to transient receptor potential 3 (TRPC3) channels constricts mesenteric arteries in genetic hypertension. Hypertension. 2012. Nov;60(5):1213-9.
2. Amberg, G. C., & Navedo, M. F. (2013). Calcium dynamics in vascular smooth muscle. Microcirculation, 20(4), 281–289. <http://dx.doi.org/10.1111/micc.12046>.
3. Bezanilla, F. (2008). How membrane proteins sense voltage. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 9(4), 323–332. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2376>.
4. Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011 Aug 1;3(8):a003947.
5. Cleary L., Vadeputte 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. Vol. 24. Pp. 63-67.
6. Earley S, Brayden JE. Transient receptor potential channels in the vasculature. Physiol Rev. 2015 Apr;95(2):645-90.
7. [Ghosh D.A.](#), [Syed M.P.](#), [Prada M.A.](#), [Nystoriak L.F.](#), [Santana M.](#), [Nieves C.](#), [Navedo M.F.](#) Calcium channels in vascular smooth muscle // Advances in Pharmacology. 2017. Vol. 78. Pp. 49-87.

8. Harraz OF, Welsh DG. Protein kinase A regulation of T-type Ca^{2+} channels in rat cerebral arterial smooth muscle. *J Cell Sci.* 2013 Jul 1;126(Pt 13):2944-54.
9. McCarron JG, Wilson C, Sandison ME, Olson ML, Girkin JM, Saunter C, Chalmers S. From structure to function: mitochondrial morphology, motion and shaping in vascular smooth muscle. *J Vasc Res.* 2013;50(5):357-71.
10. Narayanan D, Adebiyi A, Jaggar JH. Inositol trisphosphate receptors in smooth muscle cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012 Jun 1;302(11):H2190-210.
11. Nishimura K., Ota M., Ito K. Existence of two components in the tonic contraction of rat aorta mediated by alpha 1-adrenoceptor activation // *British Journal of Pharmacology.* 2002. Vol. 102. Pp. 215-221.
12. Plamen I.Z., Kokova V.Yu., Apostolova E.G., Peychev L.P. Possible role of 18-kDa translocator protein (TSPO) in etifoxine-induced reduction of direct twitch responses in isolated rat nerve-skeletal muscle preparations // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2018. Vol. 17 (7). Pp. 1309-1315.
13. Vandier S., Guennec Jean-Yves L., 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. Vol. 26(1-4). Pp. 195-203.
14. Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation // *Adv. Physiol. Edu.* 2003. Vol. 27. Pp. 201-206.