

VINKANIDIN XLOR GIDRATNING AORTA SILLIQ MUSKUL HUJAYRASI Ca^{2+}_L KANALLARI MODULYATSIYASIDAGI ROLI

Ibragimov E.B.¹, Zaripov A.A.¹, Usmanov P.B.¹, Jumaev I.Z.¹, Sobirov
S.B.¹, Adizov Sh. M²

¹O'zMU xuzuridagi biofizika av biokimyo instituti

²O'zR FA O'simlik moddalari kimyosi instituti

E-mail: eldoribragimov1215@gmail .com

Annotatsiya Ushbu maqolada vinkanidin xloridrat indol alkaloidining kalamush aorta qon-tomiri silliq muskul preparatiga relaksant ta'siri o'rganilgan. Qon tomir silliq muskul hujayrasining qisqarish faolligi FT-03 (Grass Instrument Co., AQSh) mexanotroni yordamida qayd qilindi. Xulosa qilib olganda vinkanidin xlor gidratning relaksant ta'siri, silliq muskul hujayralari plazmolemmasida joylashgan potentsialga bog'liq Ca^{2+} kanallarini bloklanishi natijasida ularning sitoplazmasiga Ca^{2+} ionlari kirishi susayishi bilan bog'liqligi aniqlangan.

Tayanch iboralar: Aorta, vinkanidin xlor gidrat, Ca^{2+}_L -kanal, relaksant

РОЛЬ ВИНКАНИДИНА ХЛОРГИДРАТА В МОДУЛЯЦИИ Ca^{2+}_L КАНАЛОВ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ МЫШЦ АОРТЫ

Ibragimov E.B.¹, Zaripov A.A.¹, Usmanov P.B.¹, Jumaev I.Z.¹, Sobirov
S.B.¹, Adizov Sh. M²

¹Институт биофизики и биохимии Национального университета Узбекистана,

²Институт химии растительных веществ АНРУз

E-mail: eldoribragimov1215@gmail .com

Аннотация. В данной статье рассматривали релаксантное действия индольного алкалоида вinkanидина хлоргидрата на препаратах гладкой мускулатуры аорты крысы. Сократительная активность гладкомышечных клеток регистрировали с помощью механотрона FT-03 (Grass Instrument Co., США). Таким образом, было установлено, что релаксантное действие вinkanидина хлоргидрата связано с уменьшением поступления ионов Ca^{2+} в

цитоплазму на основе блокирования потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов в плазмолемме гладкомышечных клеток аорты крыс.

Ключевые слова: Аорта, винканидина хлорид гидрат, Ca^{2+}_L -канал, релаксант.

THE ROLE OF VINCANIDINE CHLORINE HYDRATE IN THE MODULATION OF AORTIC SMOOTH MUSCLE Ca^{2+}_L CHANNELS

Ibragimov E.B.¹, Zaripov A.A.¹, Usmanov P.B.¹, Jumaev I.Z.¹, Sobirov S.B.¹, Adizov Sh. M²

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

²Institute of the Chemistry of Plant Substances Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

E-mail: eldoribragimov1215@gmail .com

Annotation: In this article, the relaxant effect of vincanidine chlorhydrate indole alkaloid on rat aortic blood vessel smooth muscle preparation was studied. Contractile activity of vascular smooth muscle cells was recorded using a FT-03 (Grass Instrument Co., USA) mechanotron. In conclusion, it was determined that the relaxant effect of vincanidine chlorhydrate is related to the decrease in the entry of Ca^{2+} -ions into their cytoplasm as a result of the blocking of potential-dependent Ca^{2+} -channels located in the plasmolemma of smooth muscle cells.

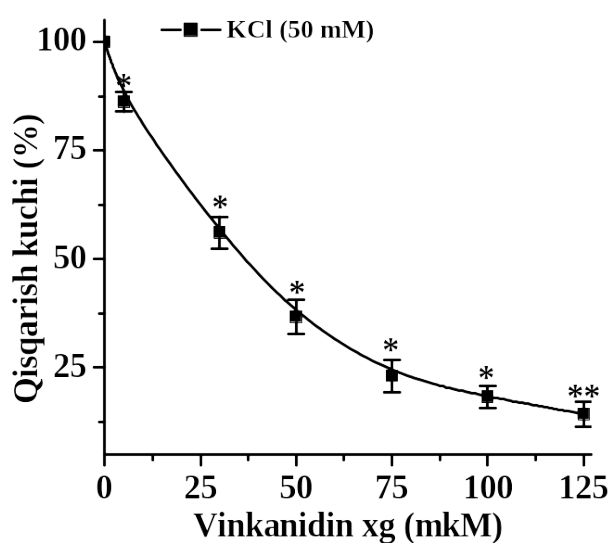
Keywords: Aorta, vincanidine chloride hydrate, Ca^{2+}_L -kanal, relaxant

Dolzarbli. Bugungi kunda yurak-qon tomir kasalliklari butun dunyo bo'ylab nogironlik va o'limning asosiy sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining bergan ma'lumotiga ko'ra ushbu kasalliklar tufayli bemorlar o'limi, qolgan barcha o'lim bilan tugovchi holatlarning 31% ni tashkil qiladi [1]. Yurak-qon tomir tizimining eng keng tarqalgan patologiyasi arterial gipertenziya hisoblanib, uning kelib chiqishida silliq muskul qisqarish faolligini boshqaruvchi Ca^{2+} –gomeostazining buzilishi yotadi [2]. Qon tomir silliq muskul hujayrasida Ca^{2+} –gomeostazini ta'minlashda plazmatik membrana Ca^{2+} –ion-

transport tizimlari muhim ahamiyat kasb etadi [3]. Shunga ko'ra, ushbu kasalliklarning oldini olish va davolashda silliq muskul hujayralarida Ca^{2+} -ion-transport tizimlarini korrektsiyalashning yangi usullarini ishlab chiqish, hozirgi vaqtda kardiologiya va farmakologiya ning dolzarb muammosi hisoblanadi. O'simliklardan ajratib olinadigan indol alkaloidlari muhim va kuchli farmakologik faollikka ega bo'lib, ushbu muammolarning yeshimi sifatida qaralmoqda [4]. Shu sababdan xam bu ishning maksadi vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining aorta silliq muskul hujayrasi potentsialga bog'liq Ca^{2+} -kanallariga ta'sirini o'rganishdan iborat.

Tadqiqot usullari va materiallar. Oq zotsiz kalamushlari natriy pentobarbitolni (40 mg / kg) yordamida hushsizlantirildi ko'krak qafasi ochilib aorta qon tomiri ajratib olindi va mahsus idishga solinib ortiqcha yog' to'qimalaridan tozalaniib 3-4 mm aorta preparatlari tayyorlab olindi. Tayyorlab olingan aorta preparati Krebs eritmasi: (mM hisobida) NaCl – 118; KCl – 4,8; MgCO_4 – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; CaCl_2 – 2,5; NaHCO_3 —25; glyukoza – 11; (pH=7,4) bor yacheykaga joylashtirildi. Harorat doimiyligi ($t=37\pm0,5$ C) U-8 ultratermostati orqali ta'minlandi. Aorta qon tomir preparatining qisqarish faolligi izometrik sharoitda FT-03 (Grass Instrument Co., AQSh) datchikiga platinali simdan yasalgan ilgaklar yordamida ulandi va signal kuchaytirgich qurilma (Grass Instrument, AQSh) orqali kompyuterda mahsus programma yordamida standart uslub (mexanografiya) yordamida qayd qilindi. Dastlab, kalamush aorta preparati 1 gr (~10 mN) kuchlanish berilgan holda 45–60 minut davomida me'yoriy holatga kelgunga qadar inkubatsiya qilinadi. So'ng aorta preparati KCl (50 mM) bilan qisqartirildi va o'rganilayotgan indol alkaloidning bo'shashtiruvchi ta'siri tekshirildi. 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.

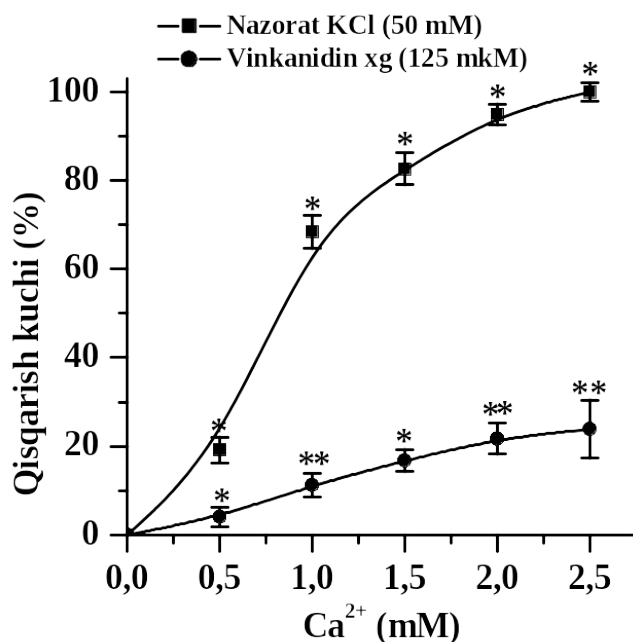
Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Ma'lumki, KCl ta'sirida chaqirilgan aorta preparatining qisqarish faolligi silliq muskul hujayralari plazmalemmasida joylashgan potentsialga bog'liq Ca^{2+} –kanallar aktivatsiyasi bilan belgilanadi. Bunda tashqi muhitda K^+ kontsentratsiyasining ortishi hisobidan membrana potentsial qiymati o'zgaradi va membrana depolyarizatsiyasi yuzaga keladi. So'ng potentsialga bog'liq Ca^{2+} –kanallari faollashadi va hujayra ishki Ca^{2+} – kontsentratsiyasi ortishi bilan muskul qisqarishi kuzatiladi [5]. Shu sababli vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining relaksant ta'sirida potentsialga bog'liq Ca^{2+} –kanallarining rolini o'rganish uchun aorta qon tomir silliq muskul preparatlarida KCl yordamida qisqarish yuzaga keltirildi. Tajribalarning dastlabki bosqichida vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining *in vitro* sharoitida kalamush aorta qon tomirining izometrik qisqarish faolligiga relaksant ta'siri o'rganildi. Bunda vinkanidin KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchi amplitudasiga 5–125 mkM kontsentratsiyada sezilarli darajada relaksant ta'sirga ega ekanligi aniqlandi. Yani, 5 mkM konsentratsiyada KCl bilan yuzaga keltirilgan aorta qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $3,4 \pm 2,1\%$ ga susaytirgan bo'lsa, maksimal 125 mkM konsentratsiyada aorta qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $79,9 \pm 2,0\%$ ga kamaytirishi kuzatildi. KCl bilan indutsirlangan qisqarish kuchini 50% ga kamaytiruvchi (EC_{50}) kontsentratsiyasi 56,4 mkM tashkil qildi (1-rasm).



1–rasm. Vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatida KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish faolligiga dozaga bog‘liq relaksant ta’siri. KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchi nazorat (100%) sifatida qabul qilingan(* – $p<0,05$; ** $p<0,01$; $n=6$).

KCl bilan yuzaga keltirilgan aorta preparati qisqarishi Ca^{2+} –kanallarining faollashuvi natijasida hujayra ichkarisida Ca^{2+} ionlarining ko‘payishi bilan amalga oshishini hisobga olgan holda, ushbu alkaloidning relaksant ta’siri potentsilga-bog‘liq Ca^{2+} –kanallarning ingibirlanishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Ushbu taxminni tekshirib ko‘rish uchun navbatdagi tajribalarda tarkibida $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{out}}=0,5\text{--}2,5$ mM diapazondagi Krebs–Xenzelayt fiziologik eritmasidan foydalanib, vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining (125 mkM) relaksant ta’siri tahlil qilindi. Tajribalarda vinkanidin aorta izometrik qisqarish kuchiga maksimal ta’siri 125 mkM ni tashkil qildi. Bunda vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining relaksant ta’siri $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{out}}$ kontsentratsiyasiga bog‘liq amalga oshishi aniqlandi, bunda alkaloid mavjud inkubatsiya sharoitda aorta preparatining qisqarish kuchini nazoratga nisbatan $76,1\pm6,6\%$ gacha kamaytirdi (2–rasm).

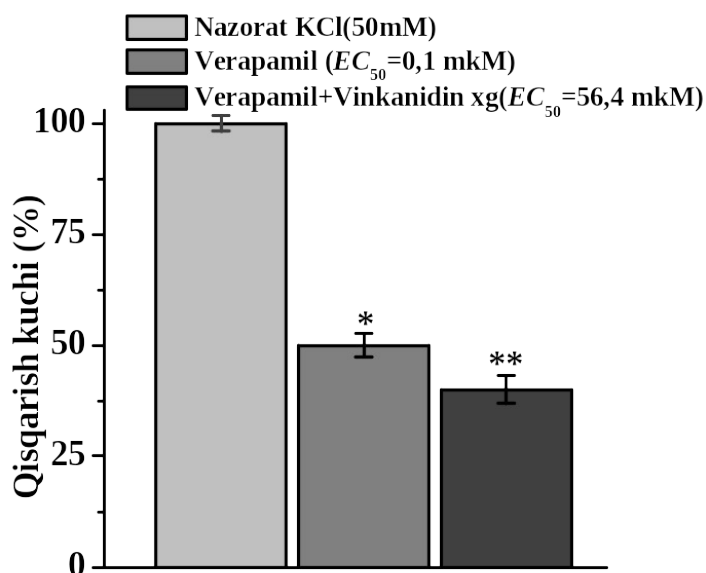


2–pacm. Vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatida KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan

qisqarish faolligiga $[Ca^{2+}]_{out}$ konsentratsiyasiga bog'liq relaksant ta'siri. KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchi nazorat (100%) sifatida qabul qilingan (* – $p<0,05$; ** $p<0,01$; $n=4$).

Yuqoridgi natijalar, qon tomir silliq muskul hujayrasi qisqarish funksiyasida Ca^{2+}_L -kanali muhim ahamiyatga ega hisoblanadi va olingan natijalar vinkanidin alkaloidining relaksant ta'siri Ca^{2+}_L -kanali blokadasini bilan bog'liqligini qo'shimcha tasdiqlaydi.

Shuningdek, Ca^{2+}_L -kanalining spetsifik blokatori – verapamil (0,01-0,1 mkM) yordamida amalga oshirilgan tajribalarda ushbu natijalar qo'shimcha tahlil qilindi [6]. Adabiyotlarda verapamil silliq muskul hujayralari membranasidagi Ca^{2+} -kanallarining faoliyatini susaytiradi va hujayraga Ca^{2+} -ionlarini kirishini kamaytirish orqali relaksant ta'sir ko'rsatadi. Bizni tajribalarda Ca^{2+}_L -kanalining blokatori verapamil ($EC_{50}=0,1$ mkM) inkubatsiyasi sharoitida aorta silliq muskul preparatining qisqarish kuchi nazoratga nisbatan $50,2\pm2,6\%$ ga kamayishi va ushbu sharoitda vinkanidin xlor gidrat ($EC_{50}=56,4$ mkM) qisqarish kuchini qo'shimcha $9,0\pm2,8\%$ gacha susaytirishi aniqlandi (3-rasm).



3–rasm. Vinkanidin xlor gidrat indol alkaloidining kalamush aorta qon tomiri silliq muskul preparatida Ca^{2+}_L -kanali spetsifik blokatori – verapamil ($EC_{50}=0,1$ mkM) inkubatsiyasi sharoitida KCl (50 mM) yordamida yuzaga keltirilgan qisqarish faolligiga ta'siri. KCl (50 mM) yordamida yuzaga

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

Olingan tajriba natijalarining tahlili vinkanidin indol alkaloidining relaksant ta'siri Ca^{2+} -kanali blokadasini bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

Shuningdek, tadqiqotlarda ayrim alkaloidlarning in vitro sharoitida relaksant ta'siri Ca^{2+} -kanali blokadasini bilan bog'liqligi taxmin qilingan va olingan tajriba natijalari ushbu adabiyot ma'lumotlariga mos keladi.

Xulosa. Olib borilgan tadqiqot natijalaridan xulosa qiladigan bo'lsak, KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan aorta qon tomir preparati qisqarish faolligiga o'rganilgan alkaloidning relaksant ta'siri, silliq muskul hujayralari plazmolemmasida joylashgan potentsialga bog'liq Ca^{2+} kanallarini bloklanishi natijasida ularning sitoplazmasiga Ca^{2+} ionlari kirishi susayishi bilan bog'liqligi taxmin qilindi. Bu taxminni potentsialga bog'liq Ca^{2+} kanali spetsifik blokatori verapamil yordamida olingan natijalar ham qo'shimcha isbotladi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Disease Factsheet. 2015; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, 2015.
2. Wang, L., Kong, L., Wu, F., Bai, Y., Burton, R. Preventing chronic diseases in China. Lancet 2005, V.366, P.1821–1824.
3. de Lanerolle P., Paul R.J. Myosin phosphorylation / dephosphorylation and regulation of airway smooth muscle contractility. Am J Physiol. –1991.– V. 261. – P.1–14.
4. Gul W., Hamann M.T. Indole alkaloid marine natural products: an established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. Life Sci. 2005; V.78: P.442–453.
5. Vandier C., Jean-Yves Le Guennec., 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.

6. 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.