

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11253816>

AYRIM BIOLOGIK FAOL MODDALARNING KALAMUSH AORTA PREPARATI QISQARISH FAOLLIGIGA TA'SIRINI GIPOKSIYA SHAROITIDA O'RGANISH

Allaniyazova Zuxra Durisbergen qizi

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan,
Tashkent, Republic of Uzbekistan

*e-mail: allaniyazovazuxra93@gmail.com

Mirzaeva Yulduzxon Taxirjanovna

Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan
Institute of Biophysics and Biochemistry at the National University of Uzbekistan,
Tashkent, Republic of Uzbekistan

***Annotasiya:** Ushbu ishda ayrim biologik faol moddalarning kalamush aortasi silliq muskul hujayrasi qisqarish faolligiga ta'sirini gipoksiya sharoitida o'rganildi. Tajribalarda endoteliy qavati olinmagan aorta preparatlari Krebs fiziologik eritmasida 60 daqiqa davomida 95% N₂/5% O₂ bilan aeratsiya qilindi va in vitro gipoksiya sharoiti yuzaga keltirildi. Bunda dastlab, gipoksiya sharoitida FE (1 mkM) bilan chaqirilgan aorta preparati qisqarish kuchi nazoratga (normaksiya) nisbatan kamayishi aniqlandi.*

***Keywords:** gipoksiya, silliq muskul hujayrasi, aorta, ion kanallari, vazorelaksant.*

Kirish. Gipoksiya – kislorod etishmasligi, bu hujayra funktsional xolatini xavf ostiga qo'yadigan jarayon hisoblanadi. Organizmda kislorod gomeostazining buzilishi ko'pchilik fiziologik funktsiyalarga ta'sir qiladi, shu jumladan kontraktil qon tomir devorlarini hosil qiluvchi silliq muskullarning faoliyatiga ham ta'sir qiladi (Chan., Vanhoutte, 2013). Qon tomir silliq muskul hujayralari (SMH) miogenik sensorlar sifatida past kislorod tarangligida ishlaydiganligi haqida ma'lumotlar mavjud. Bu holat shuni ko'rsatadiki gipoksiya qon tomir silliq muskul hujayrasining bo'shashishini keltirib chiqaradi o'z navbatida ularning qisqarish kuchini pasaytiradi (Walshe., D'Amore 2008), shuningdek silliq muskul hujayrasi membranasidagi ATFGa sezgir kaliy kanallarining faollashishiga olib keladi. Gipoksiya ion kanallaridagi harakatlar orqali tomir tonusiga ta'sir qilishi mumkin, ammo bu qisqarish emas, ba'liki

bo'shshishga olib keladi, bu bilan gipoksiya K^+_{ATF} kanallarini ochish orqali koronar silliq muskullarining giperpolyarizatsiyaga olib keladi. Inson organizmining koronar miotsitlarida gipoksiya K^+_{ATF} kanallarining faollashishiga va keyinchalik kuchlanish bilan bog'langan Ca^{2+} ion kanallarining yopilishiga olib keladi (Smani et al., 2002).

Ma'lum bo'lishisha, gipoksiya va reoksigenatsiya paytida qon tomir silliq muskul hujayrasi (SMH) kontraktil faolligini tartibga solish plazmalemmadagi kaliy o'tkazuvchanligining kuchlanishga bog'liq bo'lgan hujayralar komponenti orqali amalga oshiriladi. Ko'pgina tadqiqotchilar kislorod gomeostazini buzilishda yetakchi ishtirokchilar deb hisoblangan K^+_{ATF} kanallarining roli faqat fenilefrin (FE) bilan qon tomir halqalarini stimulyatsiya qilishda namoyon bo'ladi (Gusakova et al., 2016).

Tadqiqot materiallari va usullari. Gipoksiyaning kalamush aorta preparati qisqarish jarayoniga ta'sirini o'rganish uchun gipoksiyaning in vitro modeli qo'llanildi (Бирулина, 2015). Ushbu tadqiqotlarda gipoksiya Krebs eritmasini kislorod o'rniga gazli azot (N_2 , 95%) bilan toyintirish orqali chaqirildi (Бирулина, 2015).

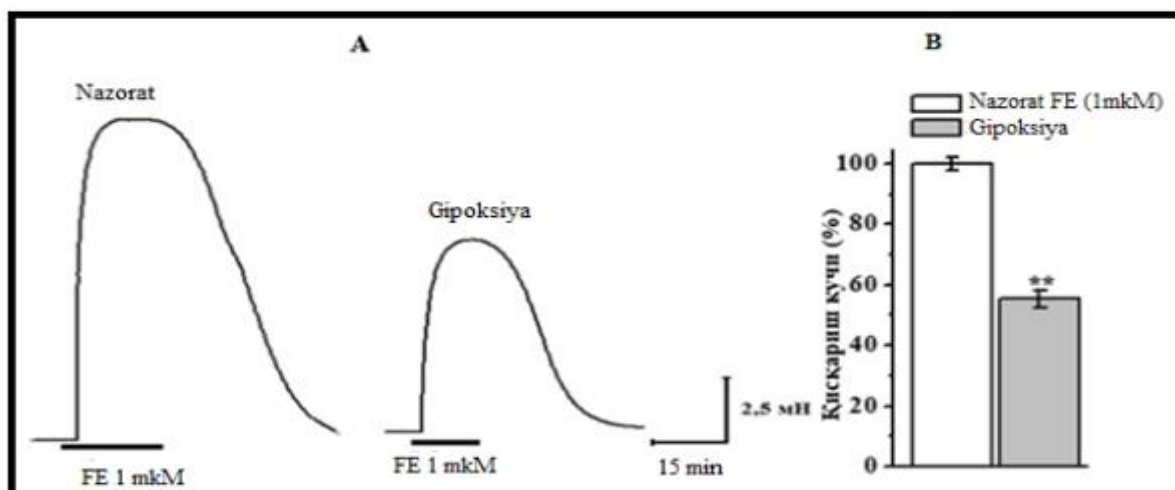
Kalamush aorta preparatlari o'rganilgan birikmalarning har xil konsentrasiyalari bilan birga gipoksiyali Krebs eritmasida 60 daqiqa davomida inkubatsiya qilindi va ularning fenilefrin ta'sirida yuzaga keladigan qisqarish reaksiyalariga javobi o'rganildi.

O'rganilayotgan alkaloidlarning vazoprotektiv ta'sirini baholash ishlari, kislorod O_2 o'rniga 95% N_2 aralashmasiga ega Krebs eritmasida aorta preparatlarini inkuvasiya qilish orqali olingan eksperimental gipoksiya (in vitro) modeli yordamida amalga oshirildi (Satoh., Makino, 2001).

Tadqiqot na'tijalari va ularni tahlili. Arterial gipertenziyaning rivojlanishi asosida endoteliyning disfunktsiyasi, energiya almashinuvining buzilishi, qon tomir SMH larida ion balansining va ion kanallar funksiyasining buzilishi bilan kelib chiqadigan qon tomirlarning o'zgarishi yotadi. Ushbu jarayonlar boshlanishining asosiy omili gipoksiya/ishemiya bo'lib, qon aylanishining buzilishi bilan rivojlanadi, natijada mitoxondriyalar disfunktsiyasiga, kislorod faol shakllarining to'plashini va oksidlovchi stressning rivojlanishiga olib keladi. Oksidlovchi stressning rivojlanishi SMH larida Ca^{2+} gomeostazini boshqarishda, qon bosimi va qon tomirlar tonusini optimallashtirishda yetakchi rol bajaradigan endoteliy hujayralari funksiyasini va NO hosil bo'lishini birinchi navbatda buzadi. Shuning uchun endoteliy funksiyasining buzilishi NO ishlab chiqarishning pasayishi, angiotenzin va endotelin kabi vazokonstriktor omillarini ishlab chiqarilishining ko'payishi bilan amalga oshadigan qon tomirlarining patologik torayishi va arterial gipertenziyaning rivojlanishiga olib keladi. O'rganilayotgan alkaloidlarning modifikatsiyalashi orqali Ca^{2+} -gomeostazini modulyasiya qilish imkoniyatlarini norma va gipoksiya sharoitida ta'sirini baholash ishlari N_2 aralashmasiga ega Krebs eritmasida aorta preparatlarini inkubatsiya qilish

orqali olingan eksperimental gipoksiya (*in vitro*) modeli yordamida amalga oshirildi.

Dastlabki tadqiqotlarda kalamush aorta preparatlarini gipoksik Krebs eritmasi bilan 60 min davomida perfuziya qilindi va uning bazal tonusiga ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi. Ammo, kalamush aorta preparatlarini gipoksik Krebs eritmasi bilan 60 minut davomida perfuziya qilinishi FE bilan chaqirilgan aorta preparatlarining qisqarish kuchini sezilarli darajada pasayishiga olib kelishi ko'rsatildi.



1 -rasm. Gipoksiya sharoitida kalamush aorta preparatining FE bilan chaqirilgan qisqarish kuchiga ta'siri. A. Asl yozuv.

Aorta preparatining qisqarish kuchi millinyuton (mN) da ifodalandi. **B. Grafik ko'rinishida.** Ordinata o'qida – aorta preparati qisqarish kuchi foizda ifodalangan, 1 mkM FE yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi 100% deb olingan. (** $p < 0,01$; $n = 6$).

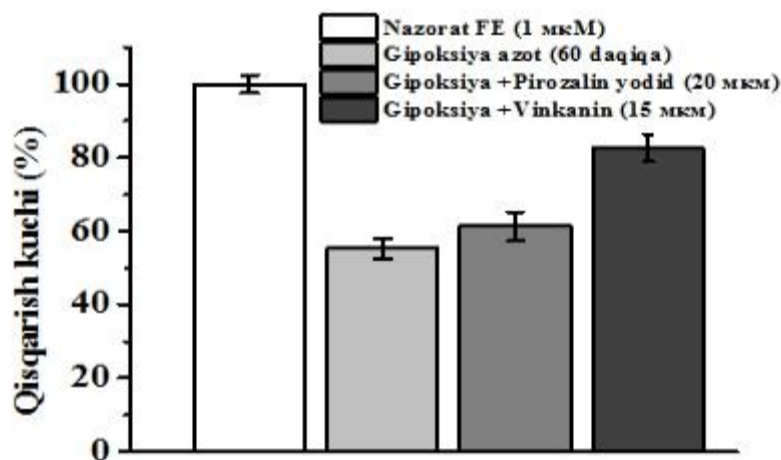
Shu bilan birga, gipoksiya sharoitida aorta preparatlarining FE bilan bog'liq qisqarishi normal Krebs eritmasida olingan nazoratga nisbatan $55,3 \pm 4,1$ % ga kamaydi (1-rasm, B). Ushbu nazorat tadqiqot eksperimentlarining natijalari shuni ko'rsatadiki, gipoksiyaning rivojlanishi FE tomonidan keltirib chiqarilgan aorta preparatlarining qisqarishini sezilarli darajada kamaytiradi. Gipoksiyaning FE tomonidan chaqirilgan qisqarish kuchiga salbiy ta'siri ularni ta'minlashda ishtirok etadigan mexanizmlarning o'ziga xos xususiyatlaridan kelib chiqadi.

Ushbu nazorat tadqiqot eksperimentlarining natijalari shuni ko'rsatadiki, gipoksiyaning rivojlanishi FE tomonidan keltirib chiqarilgan aorta preparatlarining qisqarishini sezilarli darajada kamaytiradi. Gipoksiyaning FE tomonidan chaqirilgan qisqarish kuchiga salbiy ta'siri ularni ta'minlashda ishtirok etadigan mexanizmlarning o'ziga xos xususiyatlaridan kelib chiqadi. Jumladan, FE bilan chaqirilgan silliq muskullarning qisqarishini ta'minlashda bir qator gipoksiya ko'proq ta'sir

ko'rsatadigan ion-transport tizimlari va SMHlaridagi signal kaskadlari ishtirok etadi (Бирулина, 2015).

Shu bilan birga, gipoksiya sharoitida, birinchi navbatda, kislorod faol shakllarining (KFSH) to'planishi va oksidlovchi stressing rivojlanishi natijasida mitoxondriyaning funksiyasi va makroergiklarning ishlab chiqarilishi buziladi. Oksidativ stressing rivojlanishi, o'z navbatida, Ca^{2+} -transport tizimlari va hujayradagi signalizatsiya kaskadlarining buzilishiga olib keladi, natijada SMH larida $[Ca^{2+}]_{in}$ konsentratsiyasining pasayishi va ularning bo'shashishi kelib chiqadi.

Tajribalarimizda indol alkaloidlar vinkanin hamda pirozolin yoditlarning SMHga ta'sir xususiyatlarini hisobga olib, gipoksiya sharoitida FE bilan chaqirilgan aorta preparatining qisqarishiga ta'sirini o'rgandik. O'rganilayotgan alkaloidlarning vazoprotektiv ta'sirini baholash uchun, gipoksiyaning (in vitro) modeli qo'llanildi. Tadqiqotlarda o'rganilayotgan indol alkaloidlar bilan aorta preparatlarining dastlabki inkubatsiyasi gipoksiyaning qisqarish faolligiga salbiy ta'sirini sezilarli darajada kamaytirishi aniqlandi (2 -rasm).



2-rasm. Vinkanin va pirozalin yodid alkaloidlarining gipoksiya sharoitidagi protektor effekti.

Ordinata o'qida – aorta preparati qisqarish kuchi foizda ifodalangan, 1 mkM FE yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi 100% deb olingan. (* $p < 0,05$;** $p < 0,01$; $n=5$).

Shu bilan birga biz fenilefrin ishtirokidagi tajribalarda vinkaninning pirozalin yodidga nisbatan sezilarli ravishda himoya ta'sirini ham kuzatdik, ya'ni gipoksiya ta'sirini samarali kamaytirishi aniqlandi. Ma'lumki gipoksiya tufayli qon tomir SMH faolligini izdan chiqishi, asosan plazmalemmaning (Ca^{2+}_L -, Ca^{2+}_R -kanallari va IP_3R -retseptori SR) faolligining buzilishi bilan bog'liqdir. Shuni inobatga olgan holda

vinkanining relaksant ta'siri Ca^{2+} tashuvchi tizimlar funksiyasining o'zgarishi bilan bog'liqligini hisobga olgan holda ushbu alkaloidning vazoprotektiv ta'siri borligini tahmin qilishimiz mumkin. Gipoksiyaning aorta preparatlari qisqarish faolligiga ta'siri pirozalin yodid alkaloidining effektiga nisbatan sezilarli darajada pasayishi vinkanin alkaloidi ta'sirida aniqlandi. 2-rasmda ko'rsatilganidek, 15 mkM vinkanin ishtirokida aorta preparatlarining FE bilan chaqirilgan qisqarish kuchiga gipoksiyaning ta'siri $27,3 \pm 3,7\%$ ga kamaydi. Ya'ni nazorat gipoksiya sharoitidagi fenilefrin chaqirgan qisqarish kuchi $55,3 \pm 4,1\%$ bo'lsa, vinkanin ishtirokida esa qisqarish kuchi $82,6 \pm 3,7\%$ ga, pirozalin yodid ishtirokida qisman $61,3 \pm 4\%$ yetgan.

Xulosa. Indol alkaloidlar bilan o'tkazilgan tajribalardan olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, vinkanin alkaloidi gipoksiya tufayli kelib chiqqan kalamush aortasining faolligiga shikastlanishini oldini oladi. Nazorat tajribalardan olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, in vitro gipoksik sharoitda kalamush aortasi preparatining kontraktil faolligidagi o'zgarishlarni baholash turli xil birikmalarning antigipoksik samaradorligini tekshirish va tavsiflash uchun adekvat yondashuv hisoblanadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Chan CK, Vanhoutte PM. Hypoxia, vascular smooth muscles and endothelium. *Acta Pharmacol. Sin. B.* 2013;3(1):1-7
2. Satoh S., Makino N. Intracellular mechanisms of cGMP-mediated regulation of myocardial contraction // *Basic. Res. Cardiol.* – 2001. – V.96. –P.652-658.
3. Smani T, A. Hernandez, J. Urena, A.G. Castellano, A. Franco Obregon, A. Ordonez, et al. Reduction of Ca^{2+} channel activity by hypoxia in human and porcine coronary myocytes // *Cardiovas Res*, 53 (2002), pp. 97-104
4. Gusakova S.V, Yu. G. Birulina, L. V. Smagliy Regulation of Contractile Responses of Vascular Smooth Muscle Cells under Conditions of Hypoxia—Reoxygenation 2016 // *General pathology and pathophysiology* C195-198.
5. Walshe TE, D'Amore PA. The role of hypoxia in vascular injury and repair. *Annu. Rev. Pathol.* 2008;3:615-643.
6. Бирулина Ю.Г., Гусакова С.В., Рязанцева Н.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В., Алейник А.Н. Влияние гипоксии и реоксигенации на механическое напряжение гладких мышц сосудов при активации $\alpha 1$ -адренорецепторов // *Вестник науки Сибири.* – 2015. – Спецвып. 15. – С.390–394.
7. Мирзаева Ю.Т., Усманов П.Б., Наджимова Х.К., Алланиязова З.Д., Адизов Ш.М. Изучение влияния вinkanina на сократительную активность препаратов аорты крысы в условиях гипоксии in vitro. *Узбекиский биологический журнал* 4 (2021) С.3-8