УДК 591.1+611.018.63

# АЙРИМ ДИТЕРПЕНОИД АЛКАЛОИДЛАРНИНГ ЮРАК МУСКУЛИ ҚИСҚАРИШ ФАОЛЛИГИГА ИНОТРОП ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИ

**А.Э. Зайнабиддинов, Д.А. Джураева, М.А. Холмирзаева, Б.Т. Салимов**

*Мақолада Aconitum zeravshanicum турига мансуб ўсимликдан ажратиб олинган 15-гидроксиазометин атизин (15-ГАА) ва ацетоксиазометин атизин (15-ААА) алкалоидларининг инотроп таъсири уларнинг структуралари билан боғлиқлиги, шунингдек, уларнинг мусбат ва манфий инотроп фаоллиги асосида ётувчи механизмлар бўйича маълумотлар келтирилган.15-ГАА ва 15-АААнинг манфий инотроп эффекти, асосан, $Na^+$-каналларининг блокадаси билан боғлиқлиги аниқланган.*

**Калит сўзлар:** *папилляр мускул, саркоплазматик ретикулум, қўзғатиш частотаси, рианодин рецептори, $Ca^{2+}$ ионлари, қисқариш кучи.*

*В статье обсуждается взаимосвязь между инотропными эффектами алкалоидов 15-гидроксиазометин-атизина (15-ГАА) и ацетоксиазометин-атизина (15-ААА), выделенных из растения, принадлежащего к роду Aconitum zeravshanicum, с их структурами, а также лежащие на их основе механизмы положительной и отрицательной инотропной активности. Было обнаружено, что отрицательный инотропный эффект 15-GAA и 15-AAA в основном связан с блокадой $Na^+$-каналов.*

**Ключевые слова:** *папиллярная мышца, саркоплазматический ретикулум, частота стимуляции, рецепторы рианодина, ионы $Ca^{2+}$, сила сокращения.*

## Кириш

Ҳозирги кунда бутун дунёда юрак аритмияларини даволашнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш учун истиқболли бўлган потенциал фармакологик фаолликка эга ўсимликдан ажратиб олинувчи бирикмаларни излаб топиш долзарб вазифа ҳисобланади. Бугунги кунга келиб мазкур бирикмалар ёрдамида юрак аритмияларининг ҳужайравий ва молекуляр механизмлари ва уларни даволашнинг энг истиқболли нишонлари ҳақида муҳим маълумотлар олинган [1]. Бундан ташқари, мазкур бирикмалар туфайли бу нишонлар фармакологик регуляциясининг муҳим жиҳатлари аниқланган бўлиб, бу уларнинг функционал ҳолати модуляциясининг самарали усулларини ишлаб чиқиш имконини берди. Умуман олганда, ўсимликдан ажратиб олинган бирикмаларни ўрганиш жараёнида қимматли маълумотлар олинган бўлиб, улар юрак ритми бузилишларини даволаш учун янги истиқболли препаратларни ишлаб чиқиш ва яратишда сезиларли тараққиётни таъминлаб берди. Чунки дитерпен алкалоидлари инотроп таъсир механизмининг ўзига хос жиҳатларини тавсифлашда олинган натижалар хавфли ножўя таъсирлардан холи бўлган самарали антиаритмик воситаларнинг янги авлодини яратишга ёрдам бериши мумкин.

Тадқиқот мақсади *Aconitum zeravshanicum* турига *мансуб ўсимликдан ажратиб олинган* 15-ГАА ва 15-ААА дитерпен алкалоидларининг каламуш юраги папилляр мускули қисқариш фаоллигига инотроп таъсир механизмларини тавсифлашдан иборат.

## Материал ва методлар

Тажрибаларда объект сифатида каламуш юраги папилляр мускули препаратларидан фойдаланилди. Оқ, зотсиз каламушлар (200-250 г) диэтил эфир таъсирида ҳаракатсизлантирилиб, цервикаль дислокация усулида жонсизлантирилди ва хирургик усулда

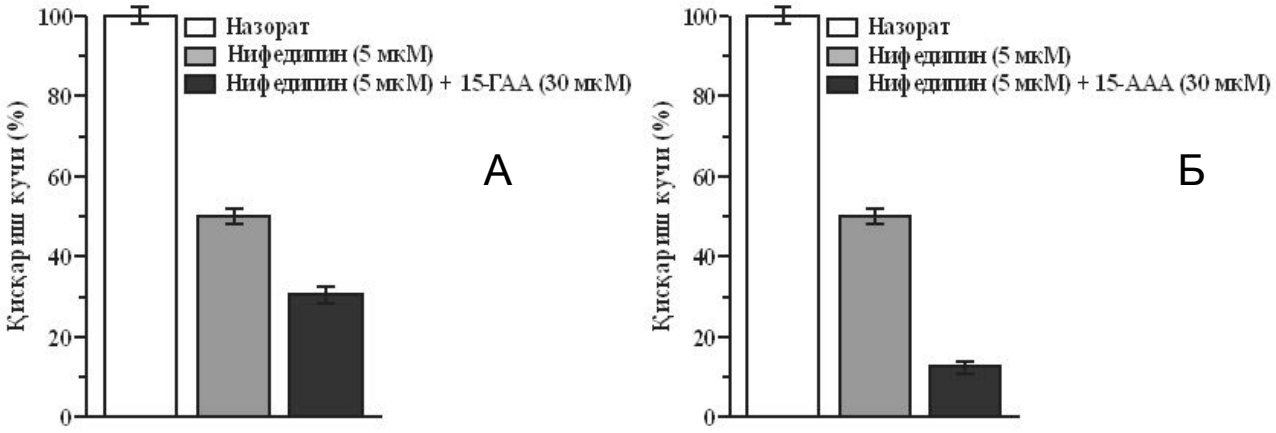
кўкрак қафаси очилди. Юрак қон томирлар тутамидан ажратиб олиниб, физиологик эритма тўлдирилган препарат идишга фиксацияланди. Фойдаланилган Кребс физиологик эритмаси қуйидаги таркибда тайёрланди (мМ): NaCl-118; KCl-4,7; $CaCl_2$-2,5; $MgSO_4$-1,2; $KH_2PO_4$-1,1; глюкоза-5,5; $NaHCO_3$-25, pH-7,4. Юрак ўрта қисмидан кесилиб, ўнг қоринчасида жойлашган папилляр мускул ажратиб олинди. Папилляр мускул препаратининг ўртача диаметри 0,4-0,8 мм, узунлиги 1-3 мм.ни ташкил қилади. Мускул препарати ип ҳалқалари ёрдамида тажриба камераси (5 мл) деворига, иккинчи учи билан F30 (Hugo Sache, Германия) механотрони илгагига маҳкамланди. Тажриба камераси $O_2$ (95%) ва $CO_2$ (5%) таркибли газ билан аэрацияси таъминланган Кребс эритмаси билан 6 мл/мин тезликда перфузияланди. Бунда ҳарорат 35±0,5°C доимийлиги U-8 ультратермостати ёрдамида таъминланди. Мускул препаратини қўзғатиш 5 мс, туғри бурчак остида йўналтирилган ток кучи ёрдамида (ЭСЛ-2 электростимулятори, Россия) Pt-электродлардан фойдаланиб амалга оширилди. Папилляр мускул препарати қисқариш фаоллиги изометрик шароитда ўрганилиб, тажриба бошланишидан олдин 60 минут давомида мускулда барқарор қисқариш фаоллиги ва электрогенез юзага келиши учун 0,1 Гц частотали ток ёрдамида (5 мс давомийликда) инкубация амалга оширилди. Инкубациядан кейин папилляр мускулнинг максимал изометрик қисқариш узунлиги ($L_{max}$) топилди ва барча тажрибалар ушбу шароитда олиб борилди. Папилляр мускул препарати ЭСЛ-2 электростимулятори (Россия) ёрдамида тўғри бурчак остида йўналтирилган ток кучи билан Pt-электродлар орқали қўзғатилиб, унинг механик фаоллиги FT30 механотрони орқали TAM-A (Германия) кучайтиргичга узатилди ва Line Recorder TZ 4620 (Чехословакия) самописеци орқали махсус қоғозга қайд қилинди.

Ишни бажаришда *Aconitum zeravshanicum* ўсимлик туридан ажратиб олинган дитерпен қатори алкалоидлари – 15-ацетоксиазометин атизин (4в-метил-15в 15- ацетоксиатиз 16,17-ен-N, 20-имин) ва 15-гидроксиазометин атизин (4в-метил-15в 15- гидроксиатиз-16,17-ен-N, 20-имин)дан фойдаланилди. Ушбу алкалоидлар Б.Т.Салимов томонидан берилган (ЎзР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти).

## Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

Дастлаб биз олиб борган тажрибаларда 15-ГАА алкалоиди 0,5 Гц қўзғатиш частотасида 30 мкМ концентрацияда папилляр мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан максимал 92,7±2,4% га сусайтирган ва унинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига ярим максимал таъсир концентрацияси $ЕД_{50}$=8,7±2,7 мкМ.ни ташкил қилган эди. Шунингдек, 15-ААА алкалоиди каламуш юраги папиляр мускули қисқариш фаоллигига дозага боғлиқ ҳолда таъсир кўрсатиши, яъни қуйи концентрация (3-8 мкМ) ва паст қўзғатиш частоталари (< 1 Гц)да папилляр мускул қисқариш кучига нисбатан мусбат инатроп таъсир, юқори концентрация (10-30 мкМ) ва юқори қўзғатиш частоталари (> 1 Гц) да папилляр мускул қисқариш кучига нисбатан манфий инотроп таъсирга эга эканлиги тажрибаларимизда аниқланган эди. Ушбу ўрганилган алклоидларнинг мусбат ва манфий инотроп таъсир эффектларини асослаш мақсадида биз муҳитда $Ca^{2+}$-канали специфик блокатори – нифедипин, $Na^+$-канали блокатори – лидокаин ва $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизимга таъсирини унинг блокатори – KB-R7943дан ва оуабаиндан фойдаланиб алкалоидларнинг таъсирини ўргандик. Кардиомиоцит сарколеммаси L-тип $Ca^{2+}$-канали орқали кириб келувчи $Ca^{2+}$ ионлари таъсирида саркоплазматик ретикулумдан (СР) дан $Ca^{2+}$ ионларининг чиқиши қисқариш жараёнида муҳим аҳамиятга эга [2, 3]. 15-ГАА алкалоидининг папилляр мускул қисқариш фаоллигига нисбатан манфий инотроп таъсири кардиомиоцит сарколеммасида жойлашган потенциалга боғлиқ $Ca^{2+}$-канали функциясини сусайтириши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу фикрга ойдинлик киритиш учун $Ca^{2+}$-канали специфик блокатори нифедипин ёрдамида текшириб кўрдик. Ўтказилган тажрибаларда нифедипин дозага боғлиқ ҳолда папилляр мускул қисқариш фаоллигига манфий инотроп таъсир кўрсатиши аниқланди. Нифедипиннинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига нисбатан ярим максимал

таъсир концентрацияси $ЕД_{50}$=5,0±2,1 мкМ.ни ташкил қилди ва нифедипиннинг 5 мкМ концентрацияси 0,5 Гц қўзғатиш частотасида папилляр мускул қисқариш кучининг назоратга нисбатан 50,0±3,9% га камайтириши кузатилди. Муҳитда 5 мкМ нифедипин мавжуд шароитда 15-ГАА алкалоидининг 30 мкМ концентрациясининг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсирини кузатганимизда, қисқариш кучини қўшимча равишда 19,5±4,3% га камайтирди (1-расм, А). Шунингдек, тажрибаларда муҳитда нифедипиннинг ярим максимал таъсир концентрацияси 5 мкМ мавжуд шароитда папилляр мускул қисқариш фаоллигига шароитда 15-ААА алкалоидининг 30 мкМ концентрацияси таъсирини кузатганимизда, папилляр мускул қисқариш кучини нифедипин мавжуд шароитга нисбатан қўшимча 37,6±6,3% га камайтирди (1-расм, Б).

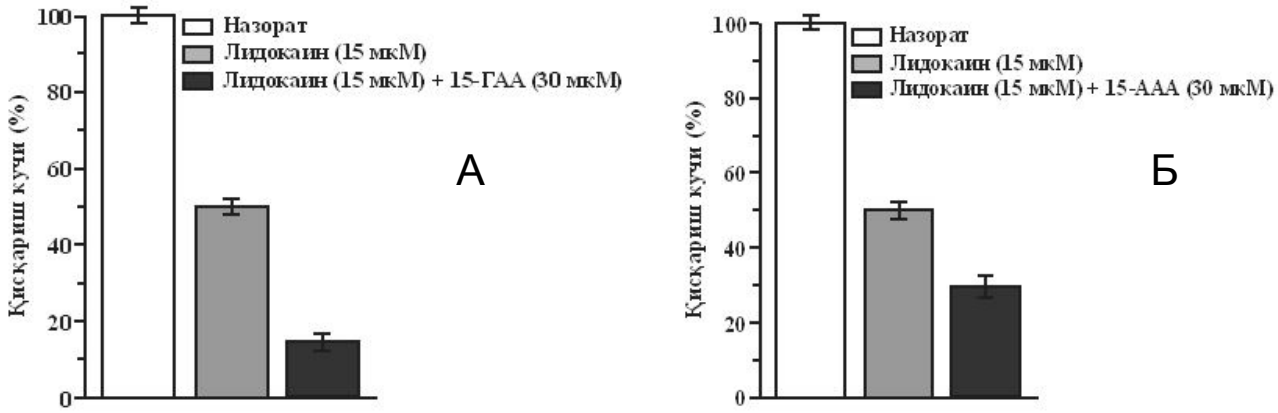



**1-расм.** 15-ГАА ва 15-ААА алкалоидларининг каламуш юраги папилляр мускули қисқариш кучига муҳитда нифедипин мавжуд шароитда таъсири. Ординаата ўқида – папилляр мускул қисқариш кучи назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган. Препаратнинг қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда P<0,05,(n=4).

Ушбу тадқоқот натижаларидан хулоса қилиш мумкинки, 15-ГАА таъсирида папилляр мускул қисқариш фаоллигининг нифедипин иштирокида камроқ пасайиши унинг манфий инотроп таъсири асосан $Ca^{2+}$-каналлар билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. 15-ГАА молекуласидаги С-15 углерод атомида гидроксил гуруҳининг мавжудлиги туфайли, афтидан, унинг $Ca^{2+}$-каналлари билан ўзаро танлаб таъсирланишини намоён қилади. 15-ГАА $Ca^{2+}$-каналларини танлаб блоклаши орқали $Ca^{2+}$ ионларининг кардиомиоцитларга киришини самарали пасайтиради, чунки у юрак мускулларининг қисқариш кучини белгилайди ва манфий инотроп таъсири яққолроқ намоён бўлади. Муҳитда $Ca^{2+}$-каналлари блокатори нифедипин мавжуд шароитда 15-ААА алкалоидининг манфий инотроп таъсирининг кучлилиги унинг манфий инотроп таъсири ушбу каналларнинг блокадаси билан кам алоқадорлигини кўрсатади.

Юқоридаги тажрибаларимизнинг давомида 15-ГАА алкалоидининг каламуш юраги папилляр мускули қисқариш фаоллигига манфий инотроп таъсири кардиомиоцит $Na^{+}$-канали фаолиятига таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин деган тахминга келдик. Бу тахминни $Na^{+}$- канали блокатори – лидокаин ёрдамида текшириб кўрдик. Тажрибаларда лидокаин папилляр мускул қисқариш фаоллигига дозага боғлиқ ҳолда манфий инотроп таъсир кўрсатиб, 0,5 Гц қўзғатиш частотасида минимал таъсири 5 мкМ.дан бошланиб, 30 мкМ концентрацияда қисқариш кучи амплитудасини назоратга нисбатан максимал 90,0±4,8% га камайтириши аниқланди. Бунда лидокаиннинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига ярим максимал таъсир концентрацияси ($ЕД_{50}$)=15±3,4 мкМ.ни ташкил қилди. Тажрибаларда лидокаиннинг 15 мкМ концентрацияси таъсирида папилляр мускул қисқариш кучи 50,0±4,3% га камайиши аниқланди. Ушбу шароитда 15-ГАА алкалоидининг папилляр мускул қисқариш фаол-

лигига таъсирини кузатганимизда, қисқариш кучини лидокаин мавжуд шароитга нисбатан қўшимча 35,4±5,7% га камайтирди (2-расм, А). Тажрибаларимиз давомида муҳитда лидокаин 15 мкМ мавжуд шароитда 15-ААА алкалоидининг 30 мкМ концентрациясини таъсир эттирганимизда, папилляр мускул қисқариш кучини лидокаин мавжуд шароитга нисбатан қўшимча 20,4±5,9% га камайтирди (2-расм, Б).



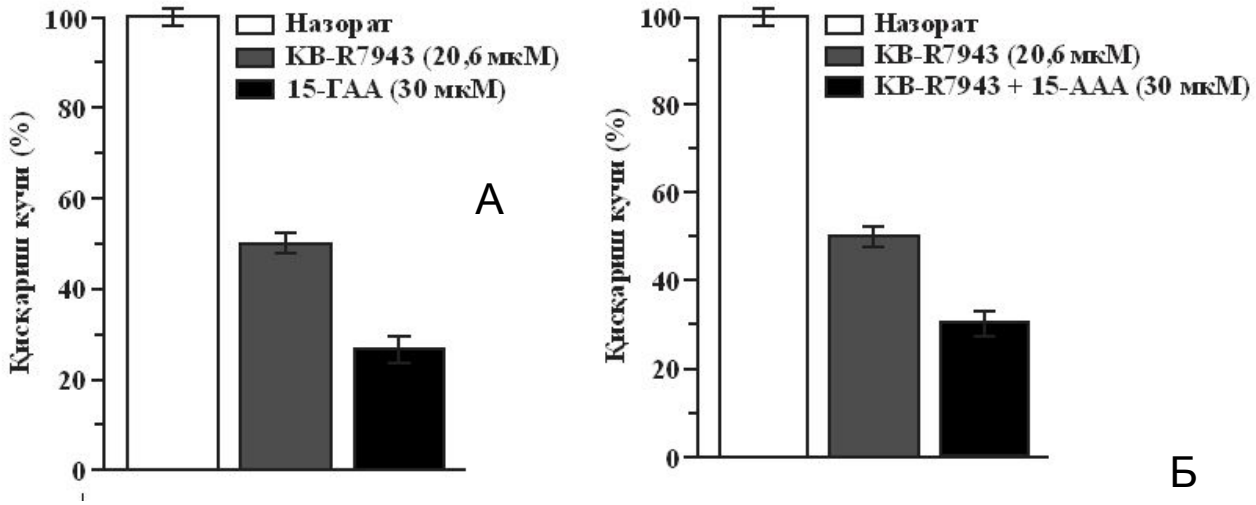

**2-расм.** 15-ГАА ва 15-ААА алкалоидларининг папилляр мускули қисқариш фаоллигига муҳитда лидокаин мавжуд шароитда таъсири. Ординатa ўқида – папилляр мускул қисқариш кучи, назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган. Препаратнинг қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда P<0,05,(n=4-5).

Ушбу ўтказилган тажриба натижалари таҳлили $Na^+$-каналларини қисман блоклаш шароитида алкалоидларнинг таъсири анча пасайиши, ушбу ҳолатни алкалоидлар билан ўзаро таъсирланадиган очиқ каналлар сонининг камайиши билан тушунтириш мумкинлигини кўрсатади. $Na^+$-каналларининг блокланишига 15-ГААнинг нисбатан кам сезгирлиги, унинг манфий инотроп таъсири $Na^+$-каналларини блок қилишга кам даражада боғлиқлигини ва асосан, мускул қисқариш кучини камайтиришга қаратилган қўшимча механизм билан таъминланишини кўрсатади. 15-ААА алкалоидининг Na+-каналларини қисман блоклаш шароитида таъсири анча пасаяди, ушбу ҳолатни алкалоид билан ўзаро таъсирланадиган очиқ каналлар сонининг камайиши билан тушунтириш мумкин. Шу билан бирга, Na+-каналларининг блокланиш шароитида 15-АААнинг манфий инотроп таъсири камайиши унинг манфий инотроп таъсири кўпроқ Na+-каналларини блоклашга қаратилганлигидан далолат беради.

15-ГАА алкалоиди таъсирида папилляр мускул қисқариш кучининг камайиши $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизим $Ca^{2+}$ транспортига таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунинг учун биз тажрибада ушбу алкалоиднинг папилляр мускул $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизимга таъсирини ўргандик.

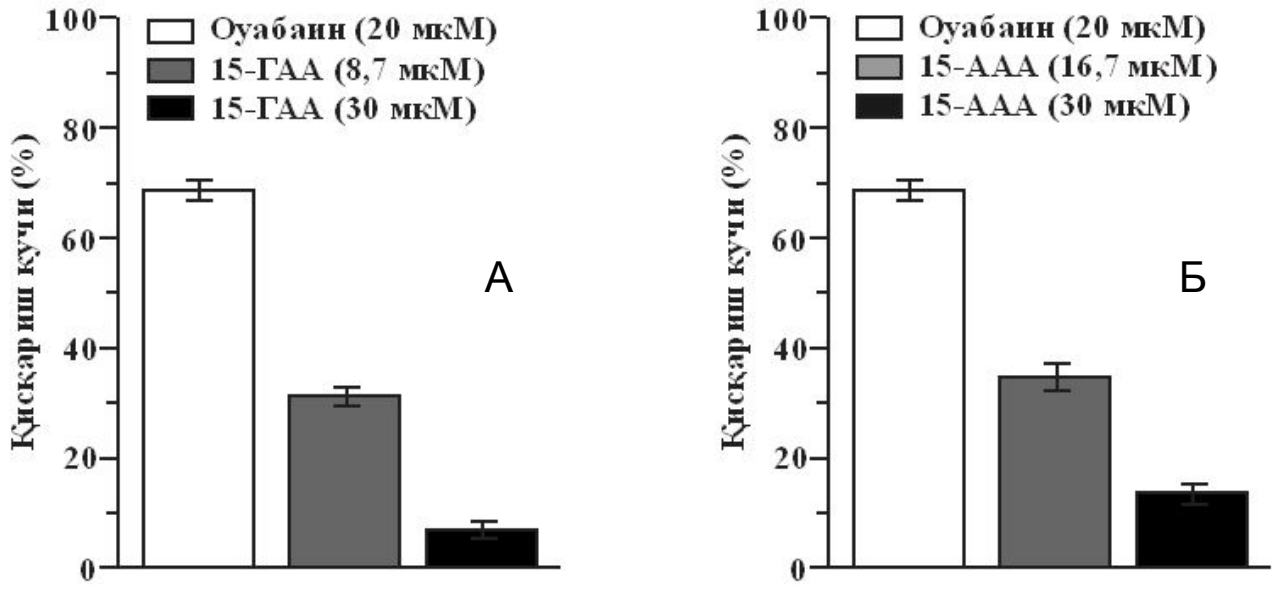
Тажрибаларда 15-ГААнинг папилляр мускули қисқариш фаоллигига таъсирида кардиомиоцит сарколеммасида жойлашган $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизимининг ролини унинг блокатори – KB-R7943 ёрдамида текшириб кўрдик. KB-R7943 $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизимни блок қилиб, кардиомиоцитларда $[Ca^{2+}]_i$ миқдорини пасайтириши натижасида юрак мускулининг қисқарувчан фаоллигини сусайтиради ва бу жараён манфий инотроп таъсир кўринишида акс этади [4, 5]. Тажрибада папилляр мускул қисқариш кучига KB-R7943нинг таъсирини кузатганимизда, дозага боғлиқ ҳолда таъсир кўрсатиб, 30 мкМ концентрацияда мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан максимал 24,8±3,9% га камайтириши аниқланди. Ушбу шароитда KB-R7943 нинг ярим максимал таъсир концентрацияси $ЕД_{50}$=20,6±3,1 мкМ ни ташкил қилди ва папилляр мускул қисқариш кучини назоратга нисбатан 50,0±4,5% га камайтирди. Муҳитда KB-R7943 20,6 мкМ мавжуд шароитда 15-ГААнинг 30 мкМ концентрациясини папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъси-

рини кузатганимизда, KB-R7943нинг таъсирига нисбатан қўшимча 23,4±3,3% га камайтириши аниқланди (3-расм, А). Ушбу алкалоиднинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига KB-R7943 мавжуд шароитдаги таъсири назорат вариантидаги 92,7±2,4% га нисбатан анча камайганлигини кўришимиз мумкин. Ушбу ҳолатни алкалоиднинг $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизим орқали ҳужайрага $Ca^{2+}$ ионлари киришини камайтиришига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин. Шунингдек, муҳитда KB-R7943нинг 20,6 мкМ концентрацияси мавжуд шароитда 15-АААнинг (30 мкМ) таъсирини кузатганимизда, папилляр мускул қисқариш кучини KB-R7943 мавжуд шароитга нисбатан қўшимча 19,8±4,5% га камайтирди (3-расм, Б).




**3-расм.** 15-ГАА ва 15-ААА алкалоидларининг папилляр мускули қисқариш фаоллигига $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизим блокатори – KB-R7943 мавжуд шароитда таъсири. Ординатада ўқида – папилляр мускул қисқариш кучи, назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган. Препаратнинг қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n = 4-5$).

Юқорида келтирилган фикрларга қўшимча қилиш ва янада ойдинлик киритиш мақсадида 15-ААА алкалоидининг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсирида $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизимнинг ролини ўрганишда тажрибада юрак гликозиди – оуабаиндан фойдаланилди. Юқоридаги тажрибаларимизда оуабаиннинг папилляр мускул қисқариш фаоллигига таъсирини кузатганимизда, дозага боғлиқ ҳолда мусбат инотроп таъсир кўрсатиб, 20 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назорат (100 % олинган)га нисбатан 84,8±5,3% га ошириши кузатилган эди. Шунингдек, ушбу тажрибада потенциалга боғлиқ $Ca^{2+}$-канали орқали $Ca^{2+}$ ионининг киришини йўқ қилиш мақсадида унинг блокатори – нифедипиндан фойдаланилди. Тажрибада нифедипиннинг 10 мкМ концентрацияси мавжуд шароитда оуабаиннинг 20 мкМ концентрациясини таъсир эттирганимизда, папилляр мускул қисқариш кучи 68,6±3,6% га ошган. Ушбу ҳолатда оуабаин чақирган қисқариш фақат $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизим орқали кирадиган $Ca^{2+}$ ионлари ҳисобига амалга ошади. Ушбу шароитда 15-ГААнинг ярим максимал концентрацияси $ЕД_{50}$=8,7 мкМ таъсирида оуабаин ёрдамида чақирилган папилляр мускул қисқариш кучи 68,6±3,6% дан 31,1±3,3% гача, максимал концентрацияси 30 мкМ таъсирида 6,9±3,1% гача камайиши аниқланди (4-расм, А). Тажрибада 15-АААнинг ҳам оуабаин ёрдамида чақирилган папилляр мускул қисқариш кучига нисбатан дозага боғлиқ ҳолда манфий инотроп таъсир кўрсатиши аниқланди. 15-АААнинг ярим максимал концентрацияси ($ЕД_{50}$) 16,7 мкМ таъсирида оуабаин ёрдамида чақирилган папилляр мускул қисқариш кучи 68,6±3,6% дан 34,7±5,1% гача ва максимал концентрацияси 30 мкМ таъсирида 15,4±3,8% гача камайди (4-расм, Б).




**4-расм.** 15-ГАА ва 15-ААА алкалоидларининг оуабаин ёрдамида чақирилган папилляр мускул қисқариш кучига таъсири. Ординатa ўқида – папилляр мускул қисқариш кучи, назоратга нисбатан фоизда ифодаланган, 100% деб қабул қилинган. Препаратнинг қўзғатиш частотаси 0,5 Гц. Барча ҳолатларда $P < 0,05$ ($n = 4-5$).

Олинган натижалар таҳлили асосида 15-ГАА ва 15-ААА таъсирида оубаин ёрдамида чақирилган папилляр мускул қисқариш кучининг камайишини ушбу алкалоидлар таъсирида $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизим орқали ҳужайрага $Ca^{2+}$ ионлари киришининг камайишига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин.

## Хулоса

15-ГАА ва 15-АААнинг манфий инотроп эффекти асосан $Na^+$-каналларининг блокадаси билан боғлиқ бўлиб, у кардиомиоцитлардаги $Ca^{2+}$ ионлари даражасининг пасайишига олиб келувчи $Ca^{2+}$-ташувчи тизимлари функциясининг модификациялари билан бирга амалга ошиши аниқланди.

15-ГАА ва 15-ААА алкалоидларининг манфий инотроп эффектини таъминлашда $Na^+/Ca^{2+}$-алмашинувчи тизим муҳим роль ўйнаб, унинг $Na^+$-каналлари блокадаси ва $Na^+$ ионлари миқдорининг пасайиши шароитида фаоллашуви, кардиомиоцитлардан $Ca^{2+}$ ионларининг чиқиб кетишининг кучайиши аниқланди.

## MECHANISMS OF INOTROPIC ACTIVITY OF SOME DITERPENOID ALKALOIDS TO HEART MUSCLE CONTRACTIVE ACTIVITY

**A.E. Zaynabiddinov[1], D.A. Djuraeva[1], M.A. Xolmirzaeva[1]., B.T. Salimov[2]**

*Ilmiy xabarnoma. Seriya: Biologik tadqiqotlar – Scientific Bulletin. Series: Biological Research*. 2021. 8(60). 103-110.

[1]Andijan State University, Andijan, 170100, str. University, 129 (Uzbekistan). E-mail: agsu_info@edu.uz
[2]Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Mirzo Ulugbek dist., 77 (Uzbekistan). E-mail: ixrv@mail.ru

**Key words:** Papillary muscle, sarcoplasmic reticulum, frequency of stimulation, yanodine receptors, $Ca^{2+}$ions, contraction force.

Today, the search for plant-derived compounds with potential pharmacological activity, which is promising for the development of new approaches to the treatment of cardiac arrhythmias around the world, is an urgent task. To date, with the help of these compounds, important information has been obtained about the cellular and molecular mechanisms of cardiac arrhythmias and the most promising indications for their treatment. In addition, due to these compounds, important aspects of the pharmacological regulation of these markers have been identified, which has allowed the development of effective methods of modulation of their functional state.

The article discusses the relationship between the inotropic effects of the alkaloids 15-hydroxyazometine atysine (15-GAA) and acetoxyazometine atysine (15-AAA) isolated from a plant belonging to the genus Aconitum zeravshanicum with their structures, as well as the mechanisms underlying their positive and negative inotropic activity.The negative inotropic effect of 15-GAA and 15-AAA was found to be mainly associated with blockade of $Na^+$-channels.

Based on the analysis of the experimental results, the positive inotropic effect of 15-AAA alkaloid on papillary muscle contraction activity at low excitation frequencies (<1 Gts) directly affects this alkaloid SR, accelerating the process of $Ca^{2+}$release from SR and consequently reducing the amount of Sa2 ions in cytosol. Explained by the occurrence of an increase in strength. At high excitation frequencies (>1 Gts), the negative inotropic effect of the 15-AAA alkaloid on papillary muscle contraction activity is mediated by a decrease in $Ca^{2+}$-exit from SR due to impairment of $Ca^{2+}$-channel and $Na^+/Ca^{2+}$--change system function in the cardiomyocyte sarcolemma. As a result, a decrease in the amount of $Ca^{2+}$ ions in cytazole is observed, resulting in a negative inotropic effect. An additional decrease in the negative inotropic effect of 15-AAA on rat heart papillary muscle contraction activity in the presence of phentolamine and propranalol suggests that the alkaloid is related to the effect on cardiomyocyte b- and v-AR excitation. That is, this alkaloid affects the excitation of b- and v-Ars, slowing the entry of $Ca^{2+}$ ions through the potential-dependent $Ca^{2+}$-channels and the release of $Ca^{2+}$ions from SR through the rianodine receptor (RyR), which in turn reduces the amount of $Ca^{2+}$ ions in cardiomyocyte cytosol.

**References**


1. Doshchicin, V.L. (1999). Vnezapnaya aritmicheskaya smert i ugrozhayushchie aritmii. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 1. Pp. 46-51.

2. Belinger, A.M., Reiken, S., Carlson, C., Mongillo, M., Liu, X., Rothman, L., Matecki, S., Lacampagne, A., Marks, A.R. (2009). Hypernitrosylated ryanodine receptor calcium release channels are leaky in dystrophic muscle. *Nature Medicine*. Vol. 15. Pp. 325–330.

3. Bers, D.M. (2006). Altered cardiac myocyte $Ca^{2+}$ Regulation in heart failure. *Physiology*. Vol. 21. Pp. 380-387.

4. Bers, D.M., Christensen, D.M. (1990). Functional interconversion of rest decay and ryanodine effects in rabbit and rat ventricle depends on $Na^+/Ca^{2+}$ exchange. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Vol. 22. Pp. 715-723.

5. Bers, D.M., Christensen, D.M., Nguyen, T.X. (1988). Can Ca entry via Na-Ca exchange directly activate cardiac muscle contraction? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. Vol. 20. Pp. 405-414.

6. Watano, T., Kimura, J., Morita, T., Nakanishi, H. (1996). A novel antagonist, No. 7943 of the $Na^+/Ca^{2+}$ exchange current in guinea-pig cardiac ventricular cells. *British Journal of Pharmacology*. 119. Pp. 555–563

7. Mohammadi, K., Liu, L., Tian, J., Kometiani, P., Xie, Z., Askari, A. (2003). Positive inotropic effect of ouabain on isolated heart is accompanied by activation of signal pathways that link $Na^+/K^+$-ATPase to ERK1/2. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. Vol. 4. Pp. 609-614.

8. Delbridge, L.M., Bassani, J.W.M., Bers, D.M. (1996). Steady-state twitch $Ca^{2+}$ fluxes and cytosolic Ca2+ buffering in rabbit ventricular myocytes. *American Journal of Physiology*. Vol. 270. Pp. 192-199.

9. MacLennan, D.H., Kranias, E.G. (2003). Phospholamban: a crucial regulator of cardiac contractility. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Vol. 4. Pp. 566-577.

10. Hove-Madsen, L., Bers, D.M. (1993). Sarcoplasmic reticulum $Ca^{2+}$ uptake and thapsigargin sensitivity in permeabilized rabbit and rat ventricular myocytes. *Circulation Research*. 73. Pp. 820-828

11. Davis, J.P., Tikunova, S.V. (2008). $Ca^{2+}$ exchange with troponin C and cardiac muscle dynamics. *Cardiovascular Research*. Vol. 77. Pp. 619-626.

12. Berridge, M.J., Lipp, P. Bootman, M.D. (2000). The versatility and universality of calcium signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 1. Pp. 11-21.

13. Trafford, A.W., Dnaz, M.E., Negretti, N., Eisner, D.A. (1997). Enhanced $Ca^{2+}$ current and decreased $Ca^{2+}$ efflux restore sarcoplasmic reticulum content after depletion. *Circulation Research*. Vol. 81. Pp. 477-484.

*Муаллифлар ҳақида маълумот:*

**ЗАЙНАБИДДИНОВ Анвар Эркинжонович** – биология фанлари доктори, Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси мудири, профессор. E-mail: azaynabiddinov@bk.ru

**ДЖУРАЕВА Дилафруз Акбаровна** – Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.

**ХОЛМИРЗАЕВА Мадина Акромовна** – биология фанлари бўйича фалсафа доктори, Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси доценти.

**САЛИМОВ Баҳодир Тахирович** – Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институти катта илмий ходими.