УДК 576.32.36(045)

VINCE ERECTA ЎСИМЛИК ТУРИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН КОПСИНИН ВА N1-АЦЕТИЛ КОПСИНИН АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ АОРТА СИЛЛИҚ МУСКУЛИ САРКОПЛАЗМАТИК РЕТИКУЛУМ Ca^{2+}-ТАШИШ ТИЗИМЛАРИГА ТАЪСИРИ

Л.Юнусов, Г.Абдурасулова, А.Зайнабиддинов, Ш.Адизов

Мақолада Vince erecta Regel ўсимлик туридан ажратиб олинган индол алкалоидлари фармакологик фаоллигининг таҳлили бўйича маълумотлар келтирилган. Тадқиқот натижаларига кўра, ўрганилаётган алкалоидларнинг аорта мускулига релаксант таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} ионлари чиқишини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Ушбу алкалоидлар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ионлари чиқишининг сусайиши силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Ca^{2+} ионлари миқдорининг камайишига сабаб бўлади.

Калит сўзлар: *саркоплазматик ретикулум, инозитол-1,4,5-трифосфат, рианодин рецептори, силлиқ мускул, Ca^{2+} ионлари, қисқариш кучи.*

В статье приведены данные по анализу фармакологической активности индольных алкалоидов, выделенных из растений вида Vince erecta Regel. Анализ результатов исследования показывает, что релаксантное действие исследуемых алкалоидов на мышцу аорты связано с ослаблением высвобождения ионов Ca^{2+} через саркоплазматический ретикулум RyR. Уменьшение высвобождения ионов Ca^{2+}из саркоплазматического ретикулума под действием этих алкалоидов приводит к уменьшению количества ионов Ca^{2+}в цитозоле гладкомышечных клеток.

Ключевые слова: *саркоплазматический ретикулум, инозитол–1,4,5–трифосфат, рецепторы рианодина, гладкая мышца, ионы Ca^{2+}, сила сокращения.*

Кириш

Жаҳоннинг етакчи илмий тадқиқот марказларида қон томир тизими касалликларининг олдини олиш ва даволаш мақсадида фармакологик препаратлар ишлаб чиқариш йўналишида ўсимликлардан ажратиб олинган алкалоидлар истиқболли манбалар ҳисобланиши тасдиқланган. Ушбу алкалоидларнинг асосий потенциал манбаларидан бири Vinca erecta Regel ўсимлигидан ажратиб олинган алкалоидларнинг кенг спектрда фармакологик фаолликка эгалиги аниқланган. Бу йўналишдаги илмий тадқиқотларни изчил давом эттириш илмий-амалий нуқтаи назардан долзарб аҳамиятга эга ҳисобланади.

Бугунги кунда республикамизда фармацевтика саноатининг динамик ва барқарор ривожланишини таъминлашга йўналтирилган бир қатор қарор ва дастурлар қабул қилинган. Ушбу меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда маҳаллий ўсимлик хом ашёси асосида ишлаб чиқарилган сифатли ва хавфсиз дори воситалари билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Тадқиқот мақсади Vinca erecta Regel ўсимлигидан ажратиб олинган – копсинин, N1-ацетил копсинин индол алкалоидлари

ва уларнинг релаксант таъсирининг ўзига хослиги, уларнинг кимёвий структурасига боғлиқлиги ва буни таъминлашда аорта препарати силлиқ мускул ҳужайралари Ca^{2+}- транспорт тизимларининг ролини таҳлил қилишдан иборат.

Материал ва методлар

Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедрасининг экспериментал инновацион тадқиқотлар лабораториясида тажрибалар олиб борилди ва виварияси да стандарт озуқа ва сув билан таъминланган шароитда кўпайтирилган, соғлом оқ, зотсиз эркак каламушларда (150–200 гр.) амалга оширилди.

Аорта қон томир препаратини тайёрлаш стандарт услуб ёрдамида амалга оширилди [1].

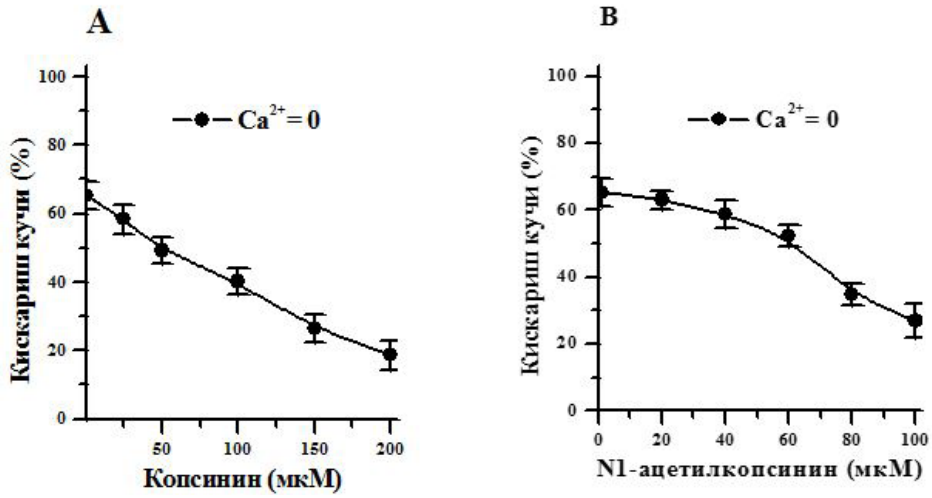
Тажриба ҳайвонлари цервикал дислокация усулида жонсизлантирилгандан кейин кўкрак қафаси жарроҳлик усулида очилиб, аорта қон томири ажратиб олинди ва Кребс–Хензелайт физиологик эритмаси муҳитида бириктирувчи тўқимадан тозаланиб, ҳалқасимон сегментлар (*l*=2–4 мм; ø=1–2 мм) шаклида кесилди. Тажриба ячейкасида (5 мл) доимий равишда қуйидаги кимёвий таркибга эга бўлган Кребс-Хензелейт физиологик эритмаси циркуляцияланди (мМ ҳисобида): (мМ): NaCl – 120,4; KCl – 5; $NaHCO_3$ – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; $MgCl_2$ – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5; $C_6H_{12}O_6$ – 11,5 (pH=7,4). Физиологик эритма карбоген (O_2–95% ва CO_2–5%) билан аэрацияланди, ҳарорат доимийлиги (*t*=+37±0,5°C) ультратермостат (U–8; Болгария) ёрдамида таъминланди. Аорта қон томир препаратининг қисқариш фаоллиги изометрик шароитда FT–03 (Grass Instrument Co., АҚШ) куч сенсори, сигнал кучайтиргич қурилма (Grass Instrument, АҚШ) орқали Endim 621.02 самописецида (Чехия) стандарт услуб (механография) ёрдамида қайд қилинди [2,1]. Олинган натижалар OriginPro v. 8.5 SR1 (*EULA, Northampton*, MA 01060–4401, АҚШ) махсус дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Натижалар Лакин Г.Ф. (1990) томонидан келтирилган услублар ёрдамида математик-статистик қайта ишланди [3].

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили

Аорта силлиқ мускул ҳужайраларида IP_3R медиатор гормонлар ва бошқа агентлар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+}-ионларининг ажралиб чиқишида асосий ўрин тутади. Аорта силлиқ мускул ҳужайраларида IP_3R муҳим функцияни бажариши сабабли унинг фаоллигини бошқаришда турли ҳужайраичи ва омиллар иштирок этади. Жумладан, IP_3R нинг фаоллиги ҳужайраичи Ca^{2+}-ионлар концентрациясига боғлиқ бўлиб, 300нМ гача бўлган концентрацияларда тезлаштиради, катта концентрацияларда эса – уни ингибирлайди [4]. Бу хусусиятлари сабабли IP_3R қайта алоқа механизми билан таъминланган бўлиб, СР дан IP_3R орқали Ca^{2+} ажралиб чиқишини ионларнинг ўзи бошқарадилар. Шу билан бирга, IP_3R нинг фаоллиги ҳужайрадаги АТФнинг даражаси билан боғлиқ бўлиб, ҳужайрадаги АТФнинг миқдори 100 мкМ гача тушганида у фаоллашади, юқори концентрацияларда эса – ингибирланади [5].

Биз тажрибаларимизда ўрганилаётган алкалоидларнинг IP_3Rга таъсирини текшириш мақсадида ФЭ ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига таъсирини текшириб кўрдик. Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+} ионларисиз шароитда ФЭ таъсирида аорта мускули қисқаради. Ушбу ҳолатда қисқариш саркоплазматик ретикулумдан IP_3R орқали чиқаётган Ca^{2+} ионлари ҳисобидан амалга ошади.

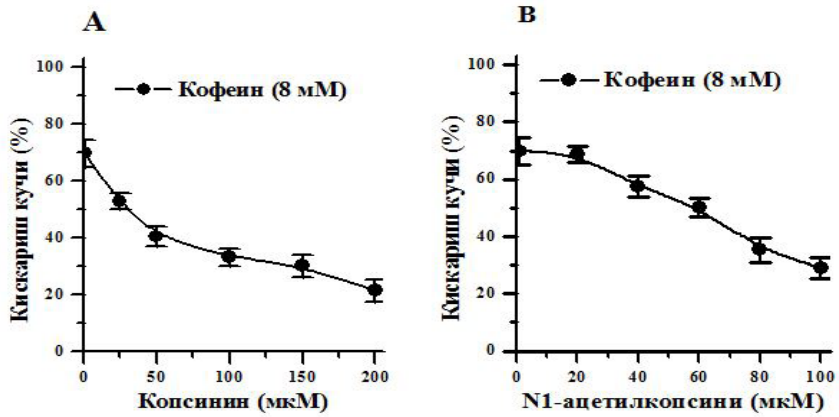
Олиб борган тажрибаларимизда Кребс эритмаси таркибида С**а**$^{2+}$ ионларисиз шароитда фенилэфрин 1 мкМ концентрациясида аорта қисқариш кучини Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+}=2,5 мМ мавжуд қисқаришга нисбатан 65,3±4,2% га тенг бўлган қисқариш кузатилди. Бу ҳолатда қисқариш фақат IP_3Rдан чиқаётган Ca^{2+}ионлари ҳисобига вужудга келади. Шу муҳитда копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларнинг таъсири текширилганда, қисқариш кучини дозага боғлиқ ҳолатда камайтириши кузатилди. Копсининнинг максимал таъсири концентрацияси 200 мкМ да қисқариш кучини 18,7±3,1% га (1-расм, А), N1-ацетил копсинин 100 мкМ концентрацияда 26,8±5,2% гача (1-расм, В) камайтириши кузатилди.



1-расм. Копсинин (А) ва N1-ацетил копсинин (В) Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+}=0 ҳолатида ФЭ ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига дозага боғлиқ таъсири. Кребс эритмасида Ca^{2+}=2,5 мМ мавжуд ҳолатда ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи *p<0,05; n=4).

Ўтказилган тажрибалар таҳлили шундан далолат берадики, копсинин N1-ацетил копсинин алкалоидларининг Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+} сиз шароитда фенилэфрин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига релаксант таъсирининг сақланиб қолиши ушбу алкалоидларнинг саркоплазматик ретикулум IP_3R орқали Ca^{2+} ионлари чиқишига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин.

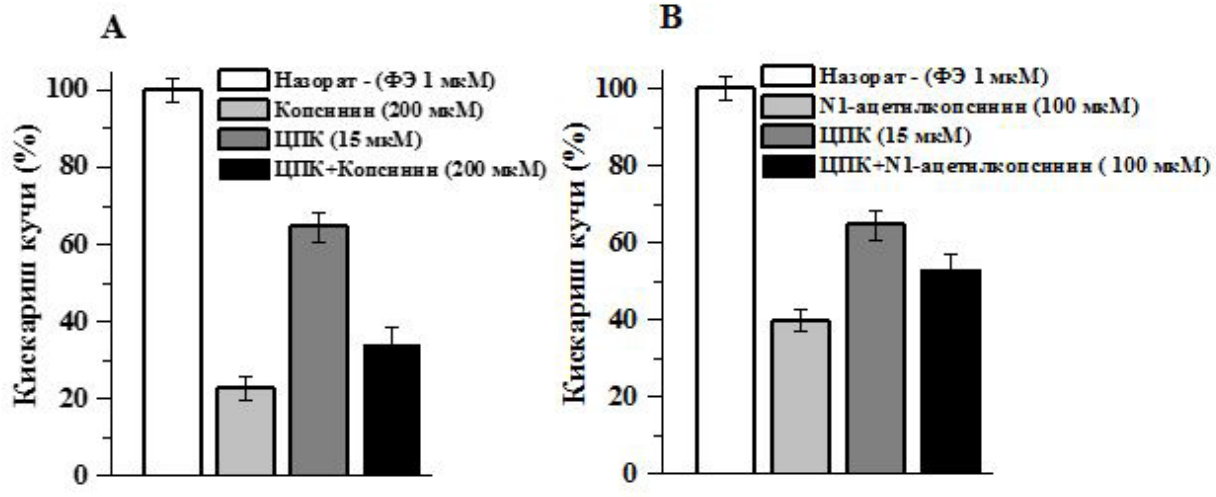
Аорта қон томир силлиқ мускули ҳужайраларида саркоплазматик ретикулум RyR Ca^{2+} ионларининг ажралиб чиқишини таъминловчи каналлардан бири ҳисобланади. Тажрибаларимиз давомида алкалоидларнинг саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ионларининг чиқишига таъсирини ўрганиш мақсадида RyRнинг махсус активатори – кофеиндан фойдаландик. Маълумки, кофеин RyR орқали Ca^{2+} ионларининг цитозолга чиқишини таъминлаб, силлиқ мускул ҳужайрасида қисқаришни вижудга келтиради ва бу қисқариш саркоплазматик ретикулумда барча Ca^{2+} ионларининг миқдорини кўрсатиб беради. Ўтказилган тажрибаларимизда кофеин 8 мМ концентрацияда назоратга нисбатан 69,8±4,7% га тенг бўлган қисқаришни вужудга келтириши аниқланди. Аорта мускулида кофеин (8 мМ) таъсирида ҳосил бўлган қисқаришга копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг дозага боғлиқ таъсири кузатилди. Копсинин 200 мкМ концентрацияда аорта мускули қисқаришини назоратга нисбатан 21,5±3,9% га камайтирган бўлса (2-расм, А), N1-ацетил копсинин алкалоидининг 100 мкМ концентрацияси таъсирида қисқариш кучи назоратга нисбатан 29,1±3,6% га камайиши кузатилди (2-расм, В).



2-расм. Копсинин (А) ва N1-ацетил копсинин (В) алкалоидларининг кофеин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига дозага боғлиқ релаксант таъсири. ФЭ 1 мкМ ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи *p<0,05, n=3).

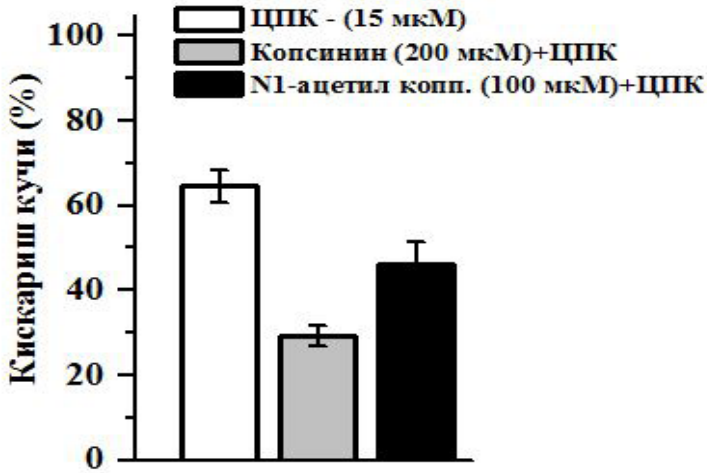
Тажриба натижалари таҳлилига кўра, биз ўрганаётган алкалоидларнинг аорта мускулига релаксант таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} ионларининг чиқишини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Ушбу алкалоидлар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ионлари чиқишининг сусайиши силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Ca^{2+} ионлари миқдорининг камайишига сабаб бўлади, бу ҳолат аорта мускули қисқариш кучини камайтиради. Олиб борилган тажриба натижалари копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг аорта мускули қисқаришига релаксант таъсири уларнинг саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ионларининг чиқишини камайтириши билан боғлиқ бўлиб, бу бевосита ўрганилаётган алкалоидларнинг релаксант таъсирини вужудга келтиришини кўрсатади.

Аорта силлиқ мускулининг саркоплазматик ретикулум Ca^{2+}-АТФазаси насос вазифасини бажариб, Ca^{2+} ионларини цитоплазмадан саркоплазматик ретикулумга йиғиб олади ва шу орқали силлиқ мускул ҳужайрасидаги Ca^{2+} ионлари миқдорини пасайтириб туради [6]. Шу билан барча мускулларда саркоплазматик ретикулумнинг Ca^{2+}-АТФазаси цитоплазмадан Ca^{2+} ионлари чиқиб кетишини таъминловчи асосий механизм бўлиб хизмат қилади. Аорта силлиқ мускул ҳужайраларида Ca^{2+} ионларининг саркоплазматик ретикулумга йиғилишини таъминлашда ва Ca^{2+} гомеостазини сақлашда Ca^{2+}-АТФазаси асосий роль ўйнайди [7]. Биз кейинги тажрибаларимизда Ca^{2+} ионларининг саркоплазматик ретикулумга йиғиб олинишига копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг таъсирини Ca^{2+}-АТФаза тизими блокатори – циклопиазон кислота (ЦПК) ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига таъсирини кузатдик. Аорта силлиқ мускули ҳужайраларида ЦПК саркоплазматик ретикулум Ca^{2+}-АТФаза тизимини блоклаб, саркоплазматик ретикулумга Ca^{2+} ионларининг йиғиб олинишини тўхтатади ва ушбу ҳолат ҳужайра цитозолида Ca^{2+} ионлари миқдорининг ортишига сабаб бўлади. Бу эса аорта силлиқ мускулининг қисқаришига сабаб бўлади [8]. Ушбу фикрларга асосланиб, копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг саркоплазматик ретикулум Ca^{2+}-АТФаза тизимига таъсирини текшириш учун биз унинг блокатори ЦПКдан фойдаландик. ЦПК (15 мкМ) таъсирида аорта мускули қисқариш кучи ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига нисбатан 64,5±3,9% ни ташкил этди. Ушбу шароитда копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг максимал релаксант таъсирининг камайиши кузатилди (3-расм, А ва В).



3-расм. Копсинин (А) ва N1-ацетил копсинин (В) алкалоидларининг циклопиазин кислотаси мавжуд шароитда аорта мускули қисқаришига релаксант таъсири. ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи **$p<0,05$; $n=4$).

Олиб борилган тажриба натижаларининг таҳлили асосида шуни хулоса қилиш мумкинки, ўрганилаётган алкалоидларнинг аорта силлиқ мускули қисқаришига релаксант таъсирининг камайиши Ca^{2+}-АТФаза тизими блокланиши оқибатида Ca^{2+} ионларининг саркоплазматик ретикулумга йиғиб олинишининг тормозланиши натижасида амалга ошади. Бу фикримизни юқорида олиб борган тажрибаларимиз исботлайди. Ушбу фикримизга қўшимча қилиш мақсадида тажрибада аорта мускули препаратига ўрганилаётган алкалоидларни олдиндан инкубация қилиб, ЦПК ёрдамида қисқариш чақириб, алкалоидларнинг релаксант таъсир эффектини ўргандик. Ўтказилган тажрибаларимизда копсинин (200 мкМ) ва N1-ацетил копсинин (100 мкМ) алкалоидларининг инкубацияси шароитида ЦПК ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқариш кучининг камайиши аниқланган (4-расм). Бу натижалар шундан далолат беради, алкалоидлар мавжуд шароитда ЦПК таъсирида юзага келган аорта силлиқ мускули қисқариш кучининг камайиши силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Ca^{2+} ионлари миқдорининг ортишини кўрсатади. Тажрибада ЦПК ёрдамида чақирилган аорта қисқариши 64,5±3,9% ни ташкил қилган бўлса, алкалоидлар мавжуд шароитда ушбу кўрсаткич бир неча бараварга камайганлиги кузатилди.



4-расм. Инкубация муҳитида копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидлари мавжуд шароитда циклопиазон кислота ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқариши. Копсинин (200 мкМ) ва N1-ацетил копсинин (100 мкМ) алкалоидлари мавжуд шароитда ЦПК ёрдамида чақирилган аорта қисқариши. Мускул қисқариш кучи назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи *p<0,05; n=4).

Олиб борилган тажриба натижаларининг таҳлили асосида шундай ҳулоса қилишимиз мумкин: саркоплазматик ретикулум Ca^{2+}-АТФаза тизимининг ЦПК билан блокланиши силлиқ мускул ҳужайраларида Ca^{2+} ионлари миқдорининг ошишига олиб келади, бу жараён ўз навбатида аорта силлиқ мускулида қисқаришни вижудга келтиради. Ўрганилаётган алкалоидларнинг аорта силлиқ мускули қисқаришига релаксант таъсири саркоплазматик ретикулумда Ca^{2+} ионлари миқдорини камайтириши билан изоҳланади.

Хулосалар

Олиб борилган тадқиқот натижалари таҳлилига кўра, ўрганилаётган алкалоидларнинг аорта мускулига релаксант таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} ионлари чиқишини сусайтириши билан боғлиқ экан. Ушбу алкалоидлар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ионлари чиқишининг сусайиши силлиқ мускул ҳужайралари цитозолида Ca^{2+} ионлари миқдорининг камайишига сабаб бўлади, бу ҳолат эса аорта мускули қисқариш кучини камайтиради. Юқорида ўтказилган тажриба натижаларидан шуни хулоса қилиш мумкинки, копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг аорта мускули қисқаришига релаксант таъсири, уларнинг саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} ионлари чиқишини камайтириши билан боғлиқ бўлиб, ушбу ҳолат ўрганилаётган алкалоидларнинг релаксант таъсирини вужудга келтирди.

Ўтказилган тажрибалар копсинин алкалоидининг аорта силлиқ мускули қисқаришларига релаксант таъсири силлиқ мускул плазмолеммасида жойлашган рецепторга боғлиқ Ca^{2+}-канали ва, шунингдек, саркоплазматик ретикулум Ca^{2+}-

каналининг блокланиши орқали амалга ошишидан далолат беради. Бу фикримизнинг исботи сифатида биз юқорида ўтказилган Кребс эритмаси таркибида Ca^{2+} сиз шароитда фенилэфрин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига релаксант таъсирининг сақланиб қолиши ушбу алкалоиднинг саркоплазматик ретикулум IP_3R орқали Ca^{2+} ионлари чиқишига таъсири билан изоҳлашимиз мумкин.

Шу билан бирга, олиб борилган тажрибаларимиз натижалари N1-ацетил копсинин алкалоидларининг аорта мускули қисқаришларига релаксант таъсири, асосан, плазмолеммада жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L-канали ва саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} ионларининг цитозолга чиқишига таъсири билан боғлиқлигини кўрсатади. Ушбу фикримизни гиперкалийли эритма билан ва кофеин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига алкалоид кўрсатган релаксант таъсир самараси билан изоҳлашимиз мумкин.

Биз ўрганган алкалоидларнинг аорта мускули қисқаришига релаксант таъсири Ca^{2+} ионларининг саркоплазматик ретикулумга йиғилиши модификацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Саркоплазматик ретикулум Ca^{2+}-АТФаза тизимининг ЦПК билан блокланиши силлиқ мускул ҳужайраларида Ca^{2+} ионлари миқдорининг ошишига олиб келади, бу жараён ўз навбатида аорта силлиқ мускулида қисқаришни вужудга келтиради. Биз ушбу ўтказилган тажриба натижалари таҳлилидан ўрганилаётган алкалоидларнинг аорта силлиқ мускули қисқаришига релаксант таъсири саркоплазматик ретикулумда Ca^{2+} ионлари миқдорини камайтириши билан боғлиқ бўлиши мумкин деган хулосага келдик.

EFFECTS OF ALKALOIDES OF COPES AND N1-ACYLETY COPSINTS ISOLATED FROM VINCE ERECTA PLANT TYPES ON THE SARCOPLASMIC RETICULUM Ca^{2+}-TRANSPORT SYSTEMS OF THE AORTIC SMOOTH MUSC

L.Yunusov[1], G.Abdurasulova[1], A.Zaynabiddinov[1], Sh.Adizov[2]

Ilmiy xabarnoma. Seriya: Biologik tadqiqotlar – Scientific Bulletin. Series: Biological Research. 2021. 8(60). 96-102.
[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: Sarcoplasmic reticulum, inositol-1,4,5-triphosphate, rianodine receptors, smooth muscle, **Ca^{2+}** ions, contraction force.

The article provides with the information on the analysis of the pharmacological activity of indole alkaloids isolated from the plant Vince erecta Regel.

The analysis of the results of the study shows that the relaxant effect of the studied alkaloids on the aortic muscle is associated with attenuation of the release of Ca^{2+} ions through the sarcoplasmic reticulum RyR. Decreased release of Ca^{2+} ions from the sarcoplasmic reticulum under the influence of these alkaloids leads to a decrease in the amount of Ca^{2+} ions in the cytosol of smooth muscle cells, which reduces the force of contraction of the aortic muscle. From the results of the above experiment, it can be concluded that the relaxant effect of the alkaloids copsin and N1-acetylcopsin on aortic muscle contraction is due to their reduction of Ca^{2+} -ion ions from the sarcoplasmic reticulum, which created the relaxant effect of the studied alkaloids.

Experiments have shown that the relaxant effect of the alkaloid copsin on aortic smooth muscle contractions occurs through blockade of the receptor-dependent Ca^{2+}-channel located in the smooth muscle plasmolemma, as well as the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-channel. As proof of this idea, we can explain the persistence of the relaxant effect of phenylephrine-induced aortic muscle contraction in the Krebs solution without Ca^{2+} without the effect of this alkaloid on the release of Ca^{2+} ions through the sarcoplasmic reticulum IP3R.

However, the results of our experiments show that the relaxant effect of alkaloids of N1-acetyl copsin on aortic muscle contractions is mainly related to the effect of Ca^{2+} ions on cytosol through the potential-dependent Ca^{2+} L-channel located in the plasmolemma and sarcoplasmic reticulum RyR. We can explain this idea with a hypercalcemic solution and the effect of a relaxant effect that showed an alkaloid on aortic muscle contraction caused by caffeine.

The relaxant effect of the alkaloids we studied on aortic muscle contraction may be due to modification of the accumulation of Ca^{2+} ions in the sarcoplasmic reticulum, blockade of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase system by TPK leads to an increase in Ca^{2+} ions in smooth muscle cells.

Experimental results show that the relaxant effect of these alkaloids is associated with Ca^{2+}_L-channel blockade, whereas the additional reduction of the alkaloid N1-acetylcopsin (IC50=12,4 мкМ) by verapamil has an additional mechanism of action in addition to Ca^{2+}_L-channel blockade shows.

The results of the study show that the relaxant effect of the studied alkaloids is associated with blockade of L-type Ca^{2+}-channels, manifested by a decrease in the entry of Ca^{2+} ions into smooth muscle cells, a decrease in the amount of $[Ca^{2+}]_i$ in them and a decrease in this contractile activity.

References:

1. Zhang, D. (2007). *Hydroperoxide–induced oxidative stress in the arterial wall: Pharmacological characterization of the effects on arterial contractility*. Dissertation. Der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zur Erlangung des Grades eines doktors. P. 110.

2. Vandier, S., Le Guennec, J.Y., Bedfer, G. (2002). What are the signaling pathways used by norepinephrine to contract the artery? A demonstration using guinea pig aortic ring segments. *Advances in Physiology Education*. Vol. 26. Pp. 195-203.

3. Lakin, G.F. (1990). *Biometriya*. Moskva: Vysshaya shkola.

4. Mak, D.O., McBride, S., Foskett, J.K. (1998). Inositol 1,4,5-trisphosphate activation of inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} channel by ligand tuning of Ca^{2+} inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 95. Pp. 15821-15825.

5. Webb, R.C. (2003). Smooth muscle contraction and relaxation. *Advances in Physiology Education*. Vol. 27(1-4). Pp. 201-206.

6. Wu, K.D., Lee, W.S., Wey, J., Bungard, D., Lytton, J. (1995). Localization and quantification of endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase isoform transcripts. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. Vol. 269. Pp. 775-784.

7. Floyd, R., Wray, S. (2007). Calcium transporters and signalling in smooth muscles. *Cell Calcium*. Vol. 42(45). Pp. 467-476.

8. Nobel, D., Borisova, L., Wray, S., Burdyga, T. (2014). Store-operated Ca^{2+} entry and depolarization explain the anomalous behaviour of myometrial SR: Effects of SERCA inhibition on electrical activity, Ca^{2+} and force. *Cell Calcium*. Vol. 56(3). Pp. 188-194.

9. Gibson, A., McFadzean, I., Wallace, P., Wayman, C. (1998). Capacitative Ca^{2+} entry and the regulation of smooth muscle tone. *Trends in Pharmacological Sciences*. Vol. 19. Pp. 266-269.

10. Chaytor, A.T., Taylor, H.J., Griffith, T.M. (2002). Gap junction-dependent and independent EDHF-type relaxations may involve smooth muscle cAMP accumulation. *American Journal of Physiology*. Vol. 282. Pp. 1548-1555.

11. O`Rourke, B., Kass, D.A., Tomaselli, G.F., Kääb, S., Tunin, R., Marbán, E. (1999). Mechanisms of altered excitation-contraction coupling in canine tachycardia-induced heart failure. *Circulation Research*. Vol. 84. Pp. 562-570.

12. Berridge, M.J. (2008). Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. *Journal of Physiology*. Vol. 586. Pp. 5047–5061.

13. Nishizuka, Y. (1995). Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *FASEB Journal.* Vol. 9. Pp. 484-496.

14. Somlyo, A.P., Somlyo, A.V. (1998). From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiologica Scandinavica*. Vol. 164. Pp. 437-448.

Муаллифлар ҳақида маълумот:

ЮНУСОВ Лазизбек Содиқович – биология фанлари бўйича фалсафа доктори, Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси катта ўқитувчиси.

АБДУРАСУЛОВА Гулрух Хабибуллаевна – Андижон давлат университети Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.

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

АДИЗОВ Шахобиддин Муҳаммадович – Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институти катта илмий ходими.