

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
PhD.03/30.12.2019.В.76.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЮНУСОВ ЛАЗИЗБЕК СОДИҚОВИЧ

**ЎСИМЛИК АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ
ТАҲЛИЛИ АСОСИДА ФАРМАКОЛОГИК ПРЕПАРАТЛАР ИШЛАБ
ЧИҚИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)
диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора
философии (PhD) по биологическим наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor
of philosophy (PhD) on biological sciences**

Юнусов Лазизбек Содиқович

Ўсимлик алкалоидларининг биологик фаоллиги таҳлили асосида
фармакологик препаратлар ишлаб чиқиш истиқболлари 3

Юнусов Лазизбек Содиқович

Прспективы разработки фармакологических препаратов на основе
анализа биологической активности растительных алкалоидов 21

Yunusov Lazizbek Sodiqovich

The perspectives of the developing of the pharmacological medicines on the
bases of analysis of the biological activity of plant alkaloids..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 43

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ
PhD.03/30.12.2019.B.76.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

ЮНУСОВ ЛАЗИЗБЕК СОДИҚОВИЧ

**ЎСИМЛИК АЛКАЛОИДЛАРИНИНГ БИОЛОГИК ФАОЛЛИГИ
ТАҲЛИЛИ АСОСИДА ФАРМАКОЛОГИК ПРЕПАРАТЛАР ИШЛАБ
ЧИҚИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Наманган - 2021

Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/В489 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Андижон давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.namdu.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович
биология фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Абдуллаев Гофуржон Раҳимжонович
биология фанлари доктори, доцент

Мирзаева Юлдузхон Тохиржоновна
биология фанлари бўйича, PhD

Етакчи ташкилот:

Фарғона давлат университети

Диссертация ҳимояси Наманган давлат университети ҳузуридаги PhD.03/30.12.2019.В.76.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил 25 май куни соат 13:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 160107, Наманган шаҳри, Бобуршоҳ кўчаси, 161 - уй. Наманган давлат университети мажлислар зали. Тел.: (998-69) 228-85-01, факс (+99869) 228-85-02, e-mail: info@namdu.uz).

Диссертация билан Наманган давлат университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (492- рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 160107, Наманган шаҳри, Бобуршоҳ кўчаси, 161 - уй, Тел.: (+99869) 228-85-01.

Диссертация автореферати 2021 йил 13 май куни тарқатилди.
(2021 йил 13 майдаги № 13 рақамли реестр баённомаси)



Ф. И. Каримов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари, б.ф.д.

Х.Э. Эргашева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, биология фанлари бўйича PhD., доцент

А.Р. Батошов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси б.ф.д., доцент

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунё миқёсида турли хил касалликлар, жумладан юрак–қон томир, овқат ҳазм қилиш тизими касалликлари сони тинимсиз ортиб бориши, глобал миқёсида долзарб тиббий–ижтимоий, иқтисодий муаммолардан бири ҳисобланади. Юрак–қон томир тизими патологиялари орасида энг кенг тарқалгани бу артериал гипертония бўлиб, ишемия, инфаркт ва инсульт касалликлари ривожланишининг асосий факторидир. Ўз навбатида маҳаллий доривор ўсимликлар хомашёси асосида кардиопротектив хоссага эга бўлган самарали бирикмаларни излаш, молекуляр таъсирини аниқлаш, фармакологик препаратлар яратиш ва даволашнинг янгича ёндашувларини ишлаб чиқиш муҳим илмий - амалий аҳамият касб этади.

Дунёда қон томир тизими касалликларини олдини олиш ва даволаш мақсадида фармакологик препаратлар ишлаб чиқариш йўналишида ўсимликлардан ажратиб олинган алкалоидлар истиқболли манбалар ҳисобланишини тасдиқлаш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Жумладан, *Vinca erecta Regel* ўсимлигидан ажратиб олинган алкалоидларнинг кенг спектрда фармакологик фаолликка эгаллигини аниқлаш, индол алкалоидларини ажратиб олиш ва кимёвий идентификациялаш ҳамда кардиоваскуляр терапия амалиётида самарали даволаш чора–тадбирлари комплексини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Мамлакатимизда бугунги кунда фармацевтика саноатининг жорий ҳолатини такомиллаштириш ва истиқболдаги ривожланишини белгилаш бўйича муҳим ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада маҳаллий ўсимлик хомашёси асосида ишлаб чиқарилган сифатли ва хавфсиз дори воситалари билан таъминлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш»¹ юзасидан муҳим вазифалар белгилаб берилган. Мазкур вазифаларни амалга оширишда ўсимликлардан ажратиб олинган фармакологик фаолликка эга биологик фаол моддаларни юрак ва силлиқ мускул ҳужайраларининг ион транспорт тизимларига таъсир механизмларини аниқлашга қаратилган изланишлар муҳим илмий-амалий аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сон «Фармацевтика тармоғини жадал ривожлантириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида»ги ва 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда дунёнинг кўпгина етакчи илмий марказларида индол алкалоидларини ажратиб олиш бўйича Macrae C.F. ва Edgington P.R. (2006), кимёвий идентификациялаш, фармакологик таъсирини аниқлашга ва тавсифлаш йўналишида Sheldrick G.M. (2015), Grandberg I.I. (2003), Szilagyí G. ва Nagy Z. (2005) кенг кўламдаги илмий изланишлар олиб боришмоқда.

МДХ миқёсида ушбу йўналишда Lavrenova G.V. (1997), Андрианов В.М. (2015), Kurmukov A.G. (1992) ва Соколова Н.Д. (1981) томонидан амалга оширилган тадқиқотларда ёритилган.

Ўзбекистон республикаси Фанлар академияси Ўсимлик моддалари кимёси институти ходимлари томонидан *Vinca erecta Regel* ўсимлигидан ажратиб олинган индол алкалоидлар бўйича дастлаб асосан Юлдашев П.Х., Маликов В.М. ва шогирдлари тадқиқотлар олиб борган. Ушбу алкалоидларнинг фармакологик хусусиятлари проф., Курмуков томонидан ўрганилиб, амалиётга тавсия этилган. Асосий индол алкалоидларини ўсимликлардан ажратиш технологиясини ва тиббиётга тадбиқ қилишни акад., Арипов Х.Н. ва унинг шогирдлари томонидан амалга оширилган. Кардиотроп, спазмолитик ва гипотензив таъсирга эга кўп миқдорда турли ўсимликлардан алкалоидлар ва флаваноидлар ажратиб олинган бўлиб, Салимов Б.Т. (2010), Султонхаджаев М.Н. (2002), Адизов Ш.М. (2014), Хушбақтова З.А. (2015) лар юрак-қон томир тизими касалликларини даволаш учун дори воситаларини яратишда катта ҳисса қўшган. Бу бирикмаларнинг молекуляр таъсир механизмлари Усманов П.Б., Зайнабиддинов А.Э. ва бошқ. томонидан илмий изланишлар олиб борилмоқда. Лекин ушбу алкалоидларнинг кўпчилигининг фармакологик фаоллиги, жумладан вазорелаксант таъсир механизмлари тўлиқ аниқланмаган ва шу сабабли, ушбу йўналишдаги илмий тадқиқотларни давом эттириш назарий-амалий нуқтаи назардан долзарб аҳамиятга эга ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон миллий университети ҳузуридаги Биофизика ва биокимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ФА-Ф-6-004 «Юрак-қон томир касалликларини даволашни адекват йўллари ишлаб чиқиш учун юрак ва силлиқ мушак ҳужайралари истиқболли нишонларини модуляция механизмларининг комплекс тавсифи» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Vinca erecta Regel* ўсимлигидан ажратиб олинган – копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин индол алкалоидларининг структурага боғлиқ релаксанти таъсирини қиёсий тавсифлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин алкалоидларининг аорта силлиқ мускул препаратига релаксанти таъсирини тадқиқ қилиш ва уларнинг таъсирларини концентрацияга боғлиқлигини тавсифлаш;

копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин алкалоидларининг аорта силлиқ мускул препаратига релаксанти таъсирида мембрана Ca^{2+} -каналларининг ўрнини баҳолаш;

копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксанти таъсирида Na^+/Ca^{2+} -алмашинувчи тизим фаолиятини таҳлил қилиш;

копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин алкалоидларининг $CP\ Ca^{2+}$ -ташувчи тизимлар фаолиятига таъсирини тадқиқ қилиш;

копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксанти таъсирини уларнинг кимёвий структурасига боғлиқ томонини таҳлил қилиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида *Vinca erecta Regel* ўсимлигидан ажратиб олинган – копсинин ($C_{21}H_{26}N_2O_2$), N4-йод метилат копсинин $[C_{22}H_{29}N_2O_2]^+(I)^-$ ва N1-ацетил копсинин ($C_{23}H_{28}N_2O_3$) индол алкалоидлари, шунингдек каламуш аорта қон томир препаратлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин индол алкалоидларининг релаксанти таъсирини ўзига хослиги, уларнинг кимёвий структурасига боғлиқлиги ва буни таъминлашда аорта препарати силлиқ мусул хужайралари Ca^{2+} -транспорт тизимларининг роли ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот давомида аорта мускулининг қисқариш, функционал фаоллигини қайд этиш ва таҳлилинини ўтказиш учун замонавий биофизик-физиологик тадқиқот услублари, жумладан – *in vitro* шароитида қон томир препаратининг изометрик қисқариш фаоллигини қайд қилиш механография, ингибиторли таҳлил услубларидан фойдаланилди. Олинган натижаларни қайта ишлаш ва статистик таҳлил қилишда OriginPro v. 8.5 (OriginLab Corporation; АҚШ) компьютер дастуридан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин индол алкалоидларининг кимёвий структураси ва фойдаланилган концентрацияга боғлиқ релаксанти фаоллиги ва унинг асосида ётувчи механизмлар очиб берилган;

N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксанти фаоллиги потенциалга боғлиқ фаоллашувчи Ca^{2+} -каналларининг ингибирланиши ҳисобига юз бериши асосланган;

копсинин алкалоидининг релаксанти фаоллиги фенилэфрин билан чақирилган қисқариш шароитида рецепторга боғлиқ фаоллашувчи Ca^{2+} -каналлари орқали Ca^{2+} ионларини хужайрага киришини камайиши ва саркоплазматик ретикулумдан уларнинг ажралишини блоканиши орқали таъминланиши аниқланган;

копсинин алкалоидининг кимёвий структурасини N4 ва N1 ҳолатларига метилен ҳамда ацетил гуруҳини киритиш орқали ҳосил қилинган N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларида релаксанти фаолликнинг кучайиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат:

Vinca erecta Regel ўсимлигидан ажратиб олинган – копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин индол алкалоидларининг релаксанти фаоллиги, бу фаоллик уларнинг кимёвий структураси ва фойдаланилган концентрацияга боғлиқ эканлиги аниқланган;

копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин индол алкалоидларининг қон томир препаратига релаксанти таъсирининг ион механизмлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотларда замонавий биофизик ва физиологик тадқиқот усулларини қўллаш орқали олинганлиги, натижалар таҳлили замонавий компьютер дастури ёрдамида таҳлил қилинганлиги билан тасдиқланади ҳамда республика ва халқаро анжуманлардаги муҳокама, натижалар рецензияланган илмий нашрларда чоп этилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти – доривор ўсимликлардан ажратиб олинган индол алкалоидларининг релаксанти таъсир механизмлари ва улар ёрдамида қон томир силлиқ мускул хужайраларида $[Ca^{2+}]_{in}$ динамикасини фармакологик регуляция қилиш ҳақидаги назарий билимларни кенгайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти индол алкалоидларининг релаксанти таъсири билан боғлиқ механизмларнинг янги тафсилотларини очиб беради ва муҳим амалий аҳамиятга эга бўлган алкалоидларининг структураси ва уларнинг релаксанти фаоллиги орасидаги ўзаро алоқаларни тушунишга имкон берди. Мазкур тадқиқотнинг натижалари жиддий ножўя таъсирлардан холи бўлган ва юқори самарали вазорелаксанти фармакологик препаратларнинг оқилона дизайни ва янги авлодини яратишда муҳим амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўсимлик алкалоидларининг биологик фаоллиги таҳлили асосида фармакологик препаратлар ишлаб чиқиш истиқболлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

копсинин алкалоидининг релаксанти таъсирида рецепторга боғлиқ фаоллашувчи Ca^{2+} -каналларини блокловчи хоссасидан №ПЗ-2017092060 «Сульфатланган полисахаридлар асосида гепаринга ўхшаш антикоагулянтни ишлаб чиқиш» лойиҳасида дезоксипеганин, N-Dal алкалоидининг тромбоцитларга протектор таъсирини тавсифлашда фойдаланилган (Ўзбекистон республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 24 ноябрдаги 89-03-4917-сон маълумотномаси). Натижада, алкалоиднинг қонни ивиш тизимига, тромбоцит хужайраларига протектор таъсир механизмларини тавсифлаш имконини берган;

N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин алкалоидлари силлик мускул хужайрасида потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари блокадаси орқали $[Ca^{2+}]_{in}$ миқдорини камайтириш хусусиятидан №ПЗ-2017092060 «Сульфатланган полисахаридлар асосида гепаринга ўхшаш антикоагулянтни ишлаб чиқиш» лойиҳасида N-метилцитизин, цитизиннинг гемостаз тизимидаги плазма ва тромбоцитлар факторларига блокловчи таъсирини тавсифлашда фойдаланилган (Ўзбекистон республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2020 йил 24 ноябрдаги 89-03-4917-сон маълумотномаси) Натижада, алкалоидларнинг қонни ивиш тизимига, тромбоцит хужайраларига протектор таъсир механизмларини тавсифлаш имконини берган;

копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин индол алкалоидларининг кимёвий структураси ҳамда концентрацияга боғлиқ релаксанти фаоллиги бўйича олинган натижалар Барселона Автоном университетининг илмий тадқиқотида фойдаланилган (Universitat Autònoma de Barcelona (Испания) 2020 йил 12 ноябрдаги маълумотномаси). Натижада, организмдаги нейродегенератив касалликлар ва оксидловчи стресс ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 3 та мақола, жумладан 2 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, якуний қисм, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 94 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган илмий тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика

фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

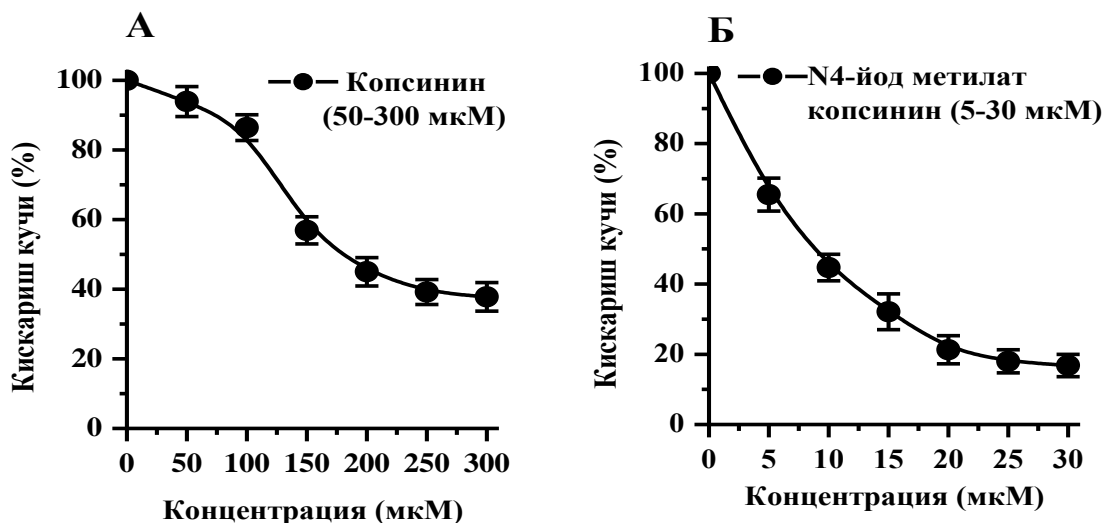
Диссертациянинг **«Қон томир силлиқ мускул хужайралари функционал фаоллиги таъминланишининг молекуляр механизмлари тавсифи»** деб номланган биринчи бобида замонавий адабиёт маълумотлари асосида силлиқ мускул хужайраси тузилиши ва функциясининг физиологик асослари, қисқариш - бўшашиш жараёни таъминланишининг молекуляр механизмлари, ион каналлари ва рецепторлари (рецепторга боғлиқ Ca^{2+} каналлари, потенциалга боғлиқ фаоллашувчи Ca^{2+} -каналлари, Na^+ , K^+ ион каналлари, Na^+/Ca^{2+} -алмашинувчи тизим ва саркоплазматик ретикулум рианодин рецептори (RyR), Ca^{2+} АТФаза тизими) ҳақида маълумотлар келтирилган. Шунингдек, силлиқ мускул функционал фаоллигида Ca^{2+} -ионларининг ўрни ва бошқарилиши ҳамда маҳаллий ўсимлик турларидан ажратиб олинган биологик фаол моддаларнинг классификацияси ва фармакологик фаоллиги ҳақида умумий маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Аорта силлиқ мускулининг қисқариш фаоллигини ўрганиш услублари»** деб номланган иккинчи бобида ушбу ишни бажаришда фойдаланилган фармакологик препаратлар ва реактивлар, тадқиқот материаллари, тажриба протоколлари (схемалари) ва олинган натижаларни статистик қайта ишлаш ҳамда каламуш аорта қон томир мускул препаратидида қисқариш фаоллигини қайд қилиш услублари келтирилган.

Диссертациянинг **«Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида плазмалемма ион-транспорт тизимларининг роли»** деб номланган учинчи бобида копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида $[Ca^{2+}]_o$ концентрациясини ва потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларининг роли, плазмолеммада жойлашган рецепторга боғлиқ Ca^{2+} -каналларининг иштироки ҳамда аорта мускулининг функционал фаоллигига таъсирида Na^+/Ca^{2+} -алмашинувчи тизимларининг иштирокини баҳолаш учун олиб борилган тажриба натижалари келтириб ўтилган.

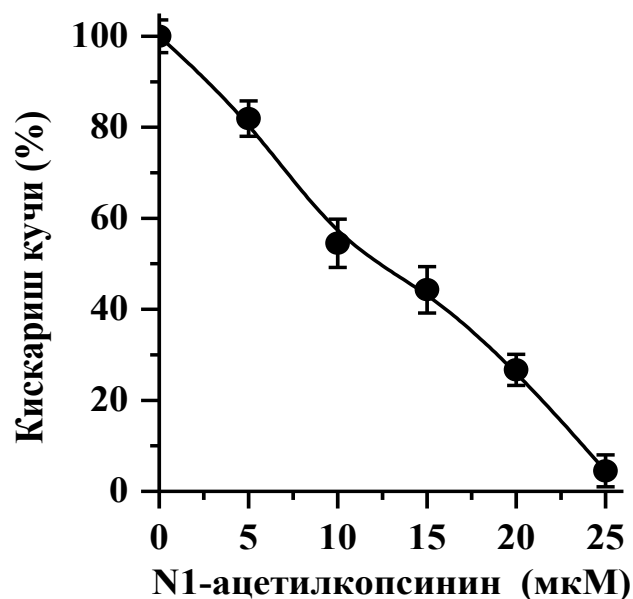
*Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида $[Ca^{2+}]_o$ концентрациясини ва потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларининг роли. *Vinca erecta Regel* ўсимлигидан ажратиб олинган, индол алкалоидлари – копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсининнинг *in vitro* шароитида каламуш аорта қон томирининг изометрик қисқариш фаоллигига вазорелаксат таъсири ўрганилди. Қон томир силлиқ мускул хужайралари функционал фаоллиги таъминланишида $[Ca^{2+}]_{in}$ динамик ўзгариши марказий аҳамиятга эга бўлиб, силлиқ мускул*

хужайрасида KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи бевосита Ca²⁺_L-канални активацияси билан боғлиқлиги тасдиқланган (Berridge et al., 2008). Олиб борилган тадқиқотларимизда копсинин (50–300 мкМ) ва N4-йод метилат копсинин (5–30 мкМ) алкалоидлари каламуш аорта қон томирининг KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган изометрик қисқариш фаоллигига сезиларли даражада вазорелаксант таъсирга эгаллиги аниқланди. Жумладан, копсинин 50 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан 6,1±3,1% га камайтириши ва максимал 300 мкМ концентрацияда 62,2±4,9% га камайтириши аниқланди. Шунингдек, N4-йод метилат копсинин 5 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан 34,5±4,7% га камайтириши ва максимал 30 мкМ концентрацияда 83,2±3,2% га камайтириши аниқланди. Бунда копсинин ва N4-йод метилат копсинин учун (EC₅₀) қиймати мос равишда – 178,8 мкМ ва 8,7 мкМ га тенглиги аниқланди (1–расм А ва Б).



1-расм. Копсинин (А) ва N4-йод метилат копсинин (Б) алкалоидларининг аорта препаратида KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқаришга концентрацияга боғлиқ вазорелаксант таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 50 мМ KCl ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи 100% деб олинган. Абцисса ўқида – алкалоидларнинг концентрацияси мкМ ифодаланган. Барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи (* – $p < 0,05$; $n = 4$).

Шунингдек, тажрибаларимиз давомида N1-ацетил копсинин алкалоиди каламуш аорта қон томирининг KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган изометрик қисқариш фаоллигига сезиларли даражада вазорелаксант таъсирга эгаллиги аниқланди. Жумладан, N1-ацетил копсинин алкалоиди минимал 5 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан 18,1±3,3%га камайтириши ва максимал 25 мкМ концентрацияда 95,5±4,0% камайтириши аниқланди (2–расм). Ушбу шароитда N1-ацетил копсинин алкалоидининг ярим максимал таъсир концентрацияси EC₅₀ = 12,4 мкМ ни ташкил қилди ва каламуш аорта силлиқ мускул препарати қисқариш фаоллигини 50,2±3,6% га сусайтириши аниқланди.



2-расм. N1-ацетил копсинин алкалоидининг аорта препаратиди KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқаришга концентрацияга боғлиқ вазорелаксант таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 50 мМ KCl ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи 100% деб олинган. Абцисса ўқида – алкалоидларнинг концентрацияси мкМ ифодаланган. Барча ҳолатларда ишончлилиқ кўрсаткичи (* – $p < 0,05$; $n=4$).

Олиб борилган тадқиқот натижалари шундан далолат берадики, копсинин алкалоидининг кимёвий структурасини N4 ва N1 ҳолатига метилен ҳамда ацетил гуруҳини киритиш орқали ҳосил қилинган N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг гиперкалийли шароитида релаксант таъсирининг кучайишига олиб келган.

Шу билан бирга, калийли контрактура шароитидаги IC₅₀ қийматлари таҳлил қилинганда, копсинин алкалоидининг ҳосиллари N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин нисбатан бир неча баробар кучли релаксант фаолликка эга эканлигини аниқланди.

Таҷрибаларда таркибиди $[Ca^{2+}]_{out}=0,1-2,5$ мМ диапазондаги Кребс–Хензелейт физиологик эритмасидан фойдаланиб, алкалоидларнинг вазорелаксант таъсири таҳлил қилинди.

Копсинин, N4-йод метилат копсинин N1-ацетилкопсинин алкалоидларининг релаксант таъсири $[Ca^{2+}]$ концентрациясига боғлиқ амалга ошиши аниқланди, бунда алкалоидлар мавжуд шароитда аорта препаратининг қисқариш фаоллигини назоратга нисбатан копсинин $62,2 \pm 4,7\%$ га, N4-йод метилат копсинин $83,2 \pm 3,8\%$ га ва N1-ацетилкопсинин $95,5 \pm 5,6\%$ гача камайтирди (1–жадвал), ушбу олинган натижалар ўрганилган алкалоидларнинг релаксант таъсири Ca^{2+}_L -канали блокадаси билан боғлиқ эканлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг аорта қон томири силлиқ мускул препаратиди KCl 50 мМ ёрдамида юзага келтирилган қисқаришига $[Ca^{2+}]$ концентрациясига боғлиқ релаксант таъсири тўғрисидаги натижалар қуйидаги 1-жадвал келтирилган.

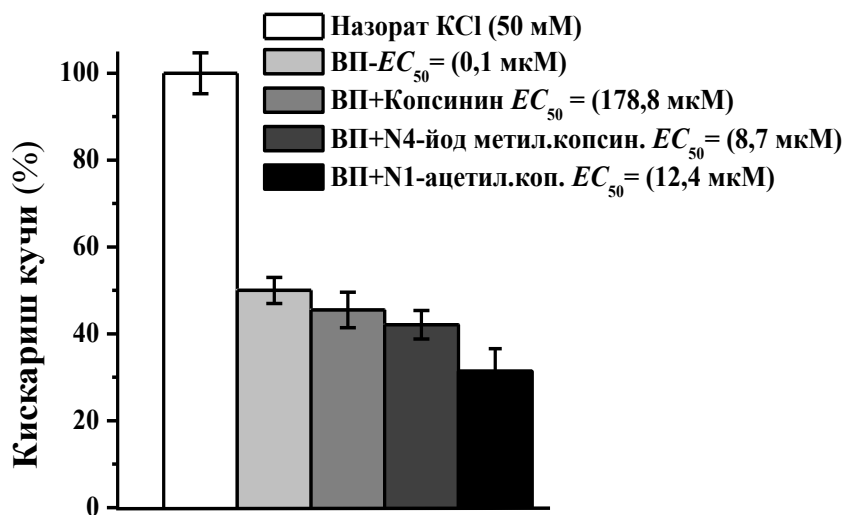
**Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин
алкалоидларнинг аорта қон томири силлиқ мускул препаратига KCl
50 мМ ёрдамида юзага келтирилган қисқаришига $[Ca^{2+}]_o$
концентрациясига боғлиқ релаксант таъсири**

$[Ca^{2+}]_o$ концентрацияси (мМ)	Релаксант таъсир (%)			
	Назорат	Копсинин (300 мкМ)	N4-йод метилат копсинин (30 мкМ)	N1-ацетил копсинин (25 мкМ)
0,5	31,3±3,1 %	11,9±3,0 %	4,2±2,1 %	2,9±1,7 %
1,0	58,9±4,7 %	20,3±2,8 %	9,8±3,3 %	3,2±1,2 %
1,5	80,1±5,0 %	27,2±3,4 %	12,5±3,7 %	3,8±1,5 %
2,0	94,7±3,9 %	34,6±4,1 %	15,4±4,0 %	4,1±2,2 %
2,5	100±4,5 %	37,8±3,8 %	16,8±3,4 %	4,5±1,9 %

Изох: Кребс эритмаларига $CaCl_2$ ни кумулятив қўшиш билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларнинг таъсири. KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи назорат (100%) сифатида қабул қилинган (барча ҳолатларда $p < 0,05$; $n=5$).

Тажриба мухитида верапамил ($IC_{50} = 0,1$ мкМ) инкубацияси шароитида аорта силлиқ мускул препаратининг қисқариш кучи назоратга нисбатан $50 \pm 3,4\%$ га камайиши кузатилиб, ушбу шароитда копсинин ($IC_{50}=178,8$ мкМ) алкалоиди таъсирида аорта силлиқ мускул препарати қисқариш кучи қўшимча равишда – $4,6 \pm 3,4\%$ гача, назоратга нисбатан $54,6 \pm 4,2\%$ га камайиши кузатилди. Шунингдек, N4-йод метилат копсинин ($IC_{50}=8,7$ мкМ) аорта силлиқ мускул препарати қисқариш кучини қўшимча верапамил мавжуд шароитга нисбатан $8,3 \pm 3,1\%$ гача сусайтириши назоратга нисбатан $58,3 \pm 4,8\%$ га камайтириши, N1-ацетил копсинин $18,8 \pm 5,2\%$ га сусайтириши аниқланди (3-расм).

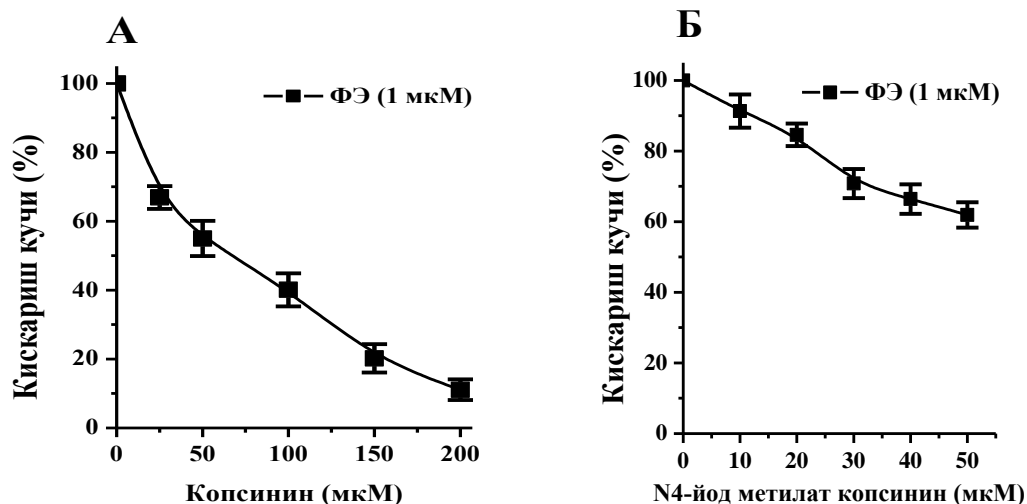
Ўтказилган тажриба натижалари ушбу алкалоидларнинг релаксант таъсири Ca^{2+}_L -канални блокадаси билан боғлиқлигини кўрсатади, шунингдек, N4-йод метилат копсинин ($IC_{50}=8,7$ мкМ) ва N1-ацетил копсинин ($IC_{50}=12,4$ мкМ) алкалоидлари верапамил таъсирини қўшимча равишда камайтириши ушбу алкалоидларнинг Ca^{2+}_L -канални блокадасидан ташқари қўшимча таъсир механизмига эга эканлигини кўрсатади.



3-расм. Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксант таъсирини потенциалга-боғлиқ L-тип Ca²⁺-каналлари ҳолатига боғлиқлиги. Верапамил (0,1 мкМ) мавжуд шароитда 50 мМ KCl ёрдамида чақирилган мускул қисқаришига копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсининнинг релаксант таъсири (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи * – $p < 0,05$; $n=4$).

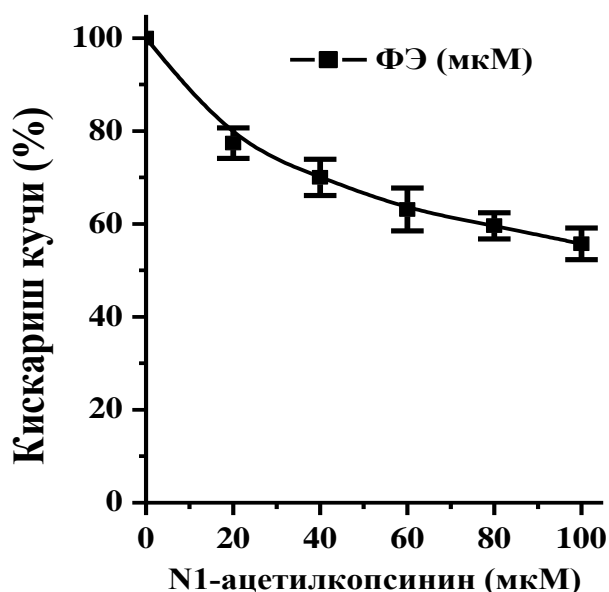
Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулунинг функционал фаоллигига таъсирида плазмолеммада жойлашган рецепторга боғлиқ Ca²⁺-каналларининг иштироки. Силлиқ мускул хужайраларида Ca²⁺ гомеостазини бошқарилишида потенциалга боғлиқ Ca²⁺-каналларидан ташқари рецептор бошқарилувчи Ca²⁺-каналлари ҳам муҳим роль ўйнайди (Chitaley et al., 2001). Навбатдаги тажрибаларда ўрганилаётган алкалоидларнинг рецептор бошқарилувчи Ca²⁺-каналларига таъсир эффектини баҳолаш учун α₁-адренорецептор агонисти - фенилэфрин (ФЭ)дан фойдаланилди. ФЭ билан чақирилган аорта мускул қисқариши асосан рецептор-бошқарилувчи Ca²⁺-каналлари орқали қирувчи Ca²⁺-ионлари билан таъминланади (Karakı et al., 1997). Тажрибаларда адренорецептор агонисти ФЭ (1 мкМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучига N4-йод метилат копсинин алкалоидининг аорта мускул препаратига суст таъсир этиши кузатилди. Натижалар шуни кўрсатябдики N4-йод метилат копсинин алкалоидининг релаксант таъсирида рецептор орқали бошқарилувчи Ca²⁺-каналлар иштироки кам (4-расм Б).

Копсинин ва N4-йод метилат копсинин алкалоидларининг ФЭ билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига таъсири бўйича натижалар 4-расмда келтирилган. Копсинин алкалоиди аорта силлиқ мускули препаратига ФЭ таъсирида юзага келтирилган қисқаришига релаксант таъсири ўрганилганда 200 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан 88,9±4,5%га камайтириши кузатилди (4-расм А).



4-расм. Копсинин (А) ва N4-йод метилат копсинин (Б) алкалоидларининг фенилэфрин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига таъсири. Ордината ўқи бўйича - 1 мкМ ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучи 100% деб олинган (барча ҳолатларда $p < 0,05$; $n = 3$).

Шунингдек, тажрибаларимизда N1-ацетил копсинин алкалоидининг ФЭ билан чақирилган мускул қисқариш кучига таъсири ўрганилди. Тажрибаларимизда N1-ацетил копсинин алкалоиди 100 мкМ концентрацияда аорта қисқариш кучини назоратга нисбатан $55,7 \pm 4,1\%$ га сусайтириши кузатилди (5-расм).



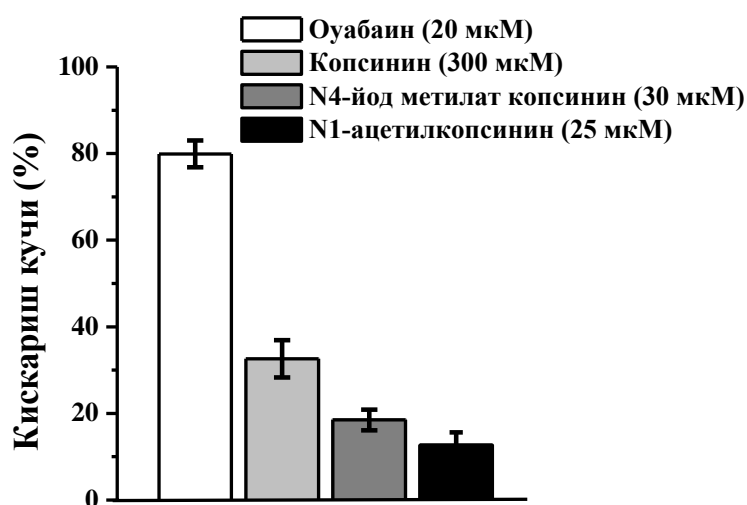
5-расм. N1-ацетил копсинин алкалоидининг фенилэфрин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига таъсири. Ордината ўқи бўйича - 1 мкМ ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучи 100% деб олинган (барча ҳолатларда $p < 0,05$; $n = 3$).

Ўтказилган тажриба натижаларидан шундай хулоса қилиш мумкинки, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксат таъсирида каламуш аорта мускули препаратининг гиперкалийли

эритмалар билан чақирилган қисқаришига релаксанти таъсир кўрсатади, лекин аортани фенилэфрин билан чақирилган қисқаришига камроқ релаксанти таъсир кўрсатади. Олиб борилган тажрибалар копсинин алкалоидининг аорта силлиқ мускули препаратига релаксанти таъсирида рецептор-бошқарилувчи Ca^{2+} иштироки билан боғлиқлигидан далолат беради.

Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида плазмолемма Na^{+}/Ca^{2+} -алмашинувчи тизимларининг иштироки.

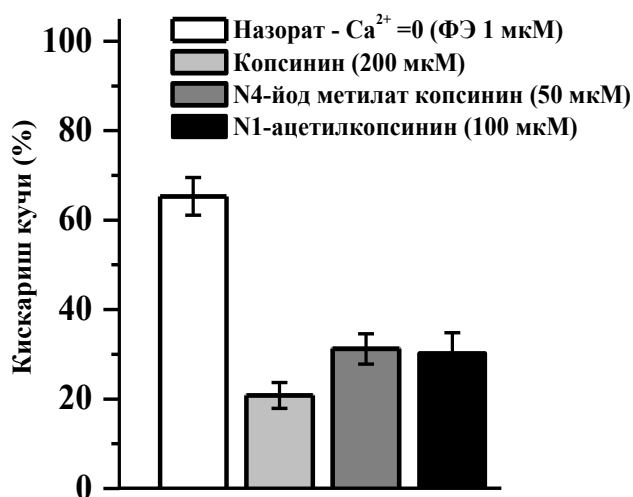
Тажрибаларимизда копсинин ва N4-йод метилат копсинин алкалоидларини оуабаин ёрдамида юзага келган аорта мускули қисқаришига таъсири кузатилди (6-расм). Дастлаб ФЭ 1 мкМ ёрдамида чақирилган аорта мускули препарати қисқариш кучи 100% деб олинди. ФЭ ёрдамида чақирилган қисқаришга нисбатан оуабаиннинг максимал доза (20 мкМ)да чақирилган аорта қисқариш кучи $79,9 \pm 3,1\%$ га тўғри келди. Худди шу муҳитда копсинин (300 мкМ) ва N4-йод метилат копсинин (30 мкМ) алкалоидларининг таъсири кузатилганда оуабаин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришини $79,9 \pm 3,1\%$ дан $32,6 \pm 4,3$ ва $18,5 \pm 2,4\%$ га камайтириши аниқланди. Шунингдек, N1-ацетил копсинин (25 мкМ) алкалоиди оуабаин ёрдамида чақирилган ($79,9 \pm 3,1\%$) аорта қисқаришини $12,7 \pm 2,9\%$ га камайтириши кузатилди.



6-расм. Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин оуабаин ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига таъсири. Ордината ўқида - аорта мускулининг қисқариш кучи 100% деб олинган. (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи $*p < 0,05$; $n=4$).

Олинган натижаларнинг таҳлили асосида шуни хулоса қилишимиз мумкинки, ўрганилаётган алкалоидларнинг релаксанти таъсири асосида силлиқ мусул ҳужайраси плазмолеммасида жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналлари ва рецептор-бошқарилувчи Ca^{2+} -каналларининг блоккланиши билан бирга Na^{+}/Ca^{2+} -алмашинувчи тизимнинг ҳам блоккланиши орқали таъминланишини юқоридаги тажрибаларимиз исботлайди.

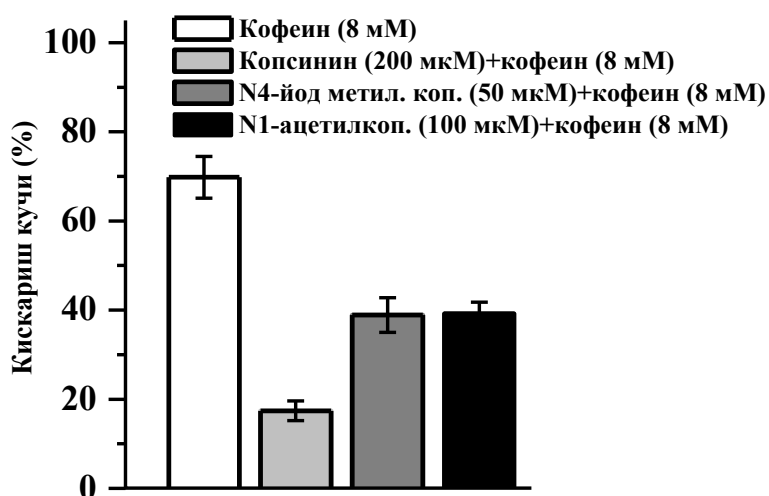
Диссертациянинг «Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -ташиш тизимларининг роли» деб номланган тўртинчи бобни биринчи бўлимида *копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида саркоплазматик ретикулум инозитол–1,4,5–трифосфат рецепторининг иштироки* ёритилган. Тажрибаларимизда ушбу ўрганилаётган алкалоидларни Кребс эритмаси таркибида $Ca^{2+}=0$ мМ ҳолатда ФЭ ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқаришига таъсири кузатилди. Ўтказилган тажрибаларимизда муҳитда копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) ва N1-ацетил копсинин (100 мкМ) алкалоидлари мавжуд шароитда ФЭ ёрдамида чақирилган қисқариш кучи назоратга нисбатан $20,8\pm 2,9\%$ га, $31,2\pm 3,4\%$ га ва $30,3\pm 4,5\%$ га тушириши кузатилган (7-расм).



7-расм. Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини Кребс эритмасида таркибида $Ca^{2+}=0$ ҳолатида ФЭ ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқариш кучига таъсири. Кребс эритмаси таркибида $Ca^{2+}=0$ мМ ҳолатда ФЭ (1 мкМ) ёрдамида чақирилган аорта қисқариши назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишонччилик кўрсаткичи $*p<0,05$; $n=4$).

Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатадики, копсинин алкалоидининг аорта силлиқ мускул препаратига релаксанти таъсири плазмалеммада жойлашган рецепторга боғлиқ Ca^{2+} -канал билан бирга IP_3R дан Ca^{2+} -ионлари чиқишини блоклаши орқали амалга ошишини кўсатади. Шунингдек, ўтказилган тажрибалар N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини релаксанти таъсири асосида плазмалеммада жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L -каналлари ва IP_3R ларини блоклаши билан боғлиқ эканлигини исботлайди. Мазкур бобнинг иккинчи бўлимида *Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида саркоплазматик ретикулум рианодин рецепторининг иштироки*

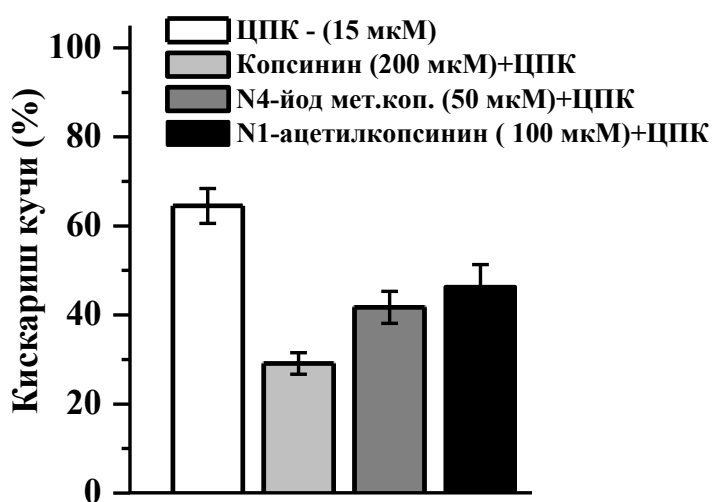
баён қилинган. Саркоплазматик ретикулум RyR Ca^{2+} -ионлари ажралиб чиқишини таъминловчи каналлардан бири ҳисобланади. Тажрибаларимизни кейинги босқичида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини чиқишига алкалоидларининг таъсирини ўрганиш мақсадида RyRнинг активатори-кофеиндан фойдаландик. Тажрибаларимизда кофеин 8 мМ концентрацияда назоратга нисбатан $69,8 \pm 4,7\%$ тенг бўлган қисқаришни вижудга келтириши кузатилди. Ўрганилаётган алкалоидларни нормал Кребс эритмасида 5-10 минут давомида инкубация қилиб, сўнгра кофеин таъсирида вижудга келган аорта қисқаришига таъсирини кузатдик. Ўтказилган тажрибаларимизда копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидлари аорта мускули қисқаришини сезиларли камайтириши аниқланди (8-расм).



8-расм. Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини нормал Кребс эритмасида кофеин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига таъсири. Копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) ва N1-ацетил копсинин (100 мкМ) алкалоидлари мавжуд шароитда Кребс эритмаси таркибида $Ca^{2+}=2,5$ мМ ҳолатда кофеин (8 мМ) ёрдамида чақирилган аорта қисқариши. Мускул қисқариш кучи назорат сифатида 100% деб олинган (барча ҳолатларда ишончлилиқ кўрсаткичи $*p < 0,05$; $n=3$).

Олинган натижалар таҳлилига кўра, ўрганилаётган алкалоидларнинг аорта мускулига релаксат таъсири саркоплазматик ретикулум RyR орқали Ca^{2+} -ионларини чиқишини сусайтириши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Ушбу алкалоидлар таъсирида саркоплазматик ретикулумдан Ca^{2+} -ионларини чиқишини сусайиши силлиқ мускул хужайралари цитозолида Ca^{2+} -ионлари миқдорини камайишига сабаб бўлади, бу ҳолат аорта мускули қисқариш кучини камайтиради. Мазкур бобнинг учинчи бўлимида *Копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларини аорта силлиқ мускулининг функционал фаоллигига таъсирида саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФаза тизимининг иштироки ёритилган.* Тажрибаларимизда аорта мускули препаратига ўрганилаётган алкалоидларни олдиндан инкубация қилиб, ЦПК ёрдамида қисқариш чақириб алкалоидларни релаксат таъсир

эффектини текшириб кўрдик. Ўтказилган тажрибаларимизда копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) ва N1-ацетил копсинин (100 мкМ) алкалоидларининг инкубатцияси шароитида ЦПК ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқариш кучининг камайиши кузатилган (9-расм). Ушбу олинган натижалар шуни кўрсатадики, алкалоидлар таъсирида ЦПК ёрдамида чақирилган аорта силлиқ мускули қисқариш кучини камайиши силлиқ мускул хужайраларининг цитозолида Ca^{2+} -ионлари миқдорини ортишини кўрсатади. Тажрибада ЦПК ёрдамида чақирилган аорта қисқариши $64,5 \pm 3,9\%$ ни ташкил қилган бўлса, алкалоидлар мавжуд шароитда ушбу кўрсаткич бир неча баробарга камайганлиги кузатилди.



9-расм. Инкубация муҳитида копсинин, N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидлари мавжуд шароитда циклопиазон кислота ёрдамида чақирилган аорта мускули қисқариши. Копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 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 $*p < 0,05$; $n=4$).

Ўтказилган тажрибаларда олинган натижалар таҳлили асосида шундай ҳулоса қилишимиз мумкинки, саркоплазматик ретикулум Ca^{2+} -АТФаза тизимини ЦПК билан блокраниши силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} -ионларини миқдорини 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.

ХУЛОСА

“Ўсимлик алкалоидларининг биологик фаоллиги таҳлили асосида фармакологик препаратлар ишлаб чиқиш истиқболлари” мавзусидаги диссертация бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижаларидан қуйидаги хулосалар тақдим этилди.

1. *Vinca erecta Regel* ўсимлигидан ажратиб олинган индол алкалоидлари – копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин яққол номоён бўлувчи вазорелаксант фаолликка эга бўлиб, бу фаоллик уларнинг кимёвий структураси ва қўлланилган концентрацияларига боғлиқ ҳисобланади.

2. Копсинин алкалоидининг кимёвий структурасини N4 ва N1 ҳолатига метилен ҳамда ацетил гуруҳини киритиш орқали ҳосил қилинган N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксант таъсирининг сезиларли даражада ортишига олиб келди.

3. N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксант таъсири асосан плазмолеммада жойлашган потенциалга боғлиқ Ca^{2+}_L -каналли ва саркоплазматик ретикулум орқали Ca^{2+} -ионларини цитозолга чиқишини сусайтириши билан изоҳланади.

4. Копсинин алкалоидининг релаксант таъсири силлиқ мускул плазмолеммасида жойлашган рецепорга боғлиқ фаоллашувчи Ca^{2+} -каналли ва шунингдек, IP_3R Ca^{2+} -ионларини цитозолга чиқишига таъсири билан таъминланади.

5. N4-йод метилат копсинин ва N1-ацетил копсинин алкалоидларининг релаксант таъсирининг юқори бўлиши, уларнинг таркибида метилат ҳамда ацетил гуруҳининг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиб, бу уларнинг плазмолемма ва саркоплазматик ретикулум ион транспорт тизимларига комплекс таъсирининг мавжудлиги билан номоён бўлади.

6. Индол алкалоидларининг кимёвий структурасига боғлиқ релаксант таъсирини қиёсий тавсифлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида жиддий ножўя таъсирлардан ҳоли бўлган ва юқори самарали вазорелаксант фармакологик препаратларнинг оқилона дизайни ва янги авлодини яратиш учун илмий асосни сезиларли даражада кенгайтди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.03/30.12.2019.В.76.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
НАМАНГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЮНУСОВ ЛАЗИЗБЕК СОДИКОВИЧ

**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ**

03.00.08 – Физиология человека и животных

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Наманган – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.3.PhD/B489

Диссертация выполнена в Андижанском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском и английском (резюме)) размещен на веб-странице (www.namdu.uz) и в информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович доктор биологических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Абдуллаев Гафуржан Рахимжонович доктор биологических наук, доцент Мирзаева Юлдузхон Тохиржоновна PhD по биологическим наукам
Ведущая организация:	Ферганский государственный университет

Защита диссертации состоится 25 мая 2021 года в 13:00 часов на заседании Научного совета PhD.03/30.12.2019.B.76.01 при Наманганском государственном университете (Адрес: 160107, город Наманган, улица Бабуршах, дом 161. Зал заседаний Наманганского государственного университета. Тел.: (+99869)228-85-01, факс: (+99869) 228-85-02, E-mail: info@namdu.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Наманганского государственного университета (зарегистрировано за № 492). Адрес: 160107, город Наманган, улица Бабуршах, дом 161. Тел.: (+99869) 228-85-01.

Автореферат диссертации разослан 13 мая 2021 года.
(реестр Протокола рассылки № 13 от 13 мая 2021 года)



Ф.И.Каримов
Заместитель председателя Научного совета по присуждению учёных степеней, д.б.н.

Х.Э.Эргашева
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, PhD по биологическим наукам, доцент

А.Р. Батошов
Председатель Научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, д.б.н., доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день непрерывное увеличение количества различных заболеваний, в частности, сердечно-сосудистой и пищеварительной системы в мировом масштабе является одним из актуальных медицинско-социальных и экономических проблем глобального масштаба. Артериальная гипертония является широко распространенной среди патологий сердечно-сосудистой системы и основным фактором развития ишемии, инфаркта и инсульта. В свою очередь, поиск обладающих кардиопротективными свойствами эффективных соединений на основе местных лекарственных растений, выявление молекулярного воздействия, создание фармакологических препаратов и разработка новейших подходов лечения приобретают важное научное и практическое значение.

В мире ведутся научные исследования для подтверждения выделенных из растений алкалоидов в качестве перспективных источников при разработке фармакологических препаратов в целях профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В частности, уделяется особое внимание определению алкалоидов с фармакологической активностью широкого спектра, выделенных из растения *Vinca erecta Regel*, выделению и химической идентификации индольных алкалоидов, а также разработке комплексных мероприятий по эффективному лечению на практике кардиоваскулярной терапии.

В настоящее время в нашей стране осуществляются важные работы по усовершенствованию текущего состояния фармацевтической промышленности и определению перспективного его развития. В этой связи уделяется особое внимание обеспечению качественными и безопасными лекарственными средствами, производимыми на основе местного растительного сырья. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи по «дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, усовершенствованию системы обеспечения населения и медицинских учреждений дешёвыми и качественными лекарственными веществами»¹. Для выполнения поставленных задач, исследования, направленные на изучение механизмов воздействия биологических активных веществ, обладающих фармакологической активностью и выделенных из растений, на сердце и ионно-транспортную систему клеток гладкой мышцы имеет важное научно-практическое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан №ПП-3532 «О мероприятиях по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» от 14 февраля 2018 года и № 4310 «О

¹ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947- «о стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан.

мероприятиях по дальнейшему совершенствованию системы медицинского и фармацевтического образования и науки» от 6 мая 2019 года, а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день, во многих ведущих научных центрах по выделению алкалоидов индола Macrae C.F. и Edgington P.R. (2006), химической идентификации, определению и описанию фармакологического действия Sheldrick G.M. (2015), Grandberg I.I. (2003), Szilagyí G. ва Nagy Z. (2005) ведут широкомасштабные научные исследования.

В масштабах стран СНГ работы в этом направлении освещены в исследованиях Lavrenova G.V. (1997), Андрианова В.М. (2015), Kurmukov A.G. (1992) и Соколовой Н.Д. (1981).

Первые исследовательские работы сотрудников Института химии растительных веществ Академии Наук Республики Узбекистан по индольным алкалоидам, выделенных из растения *Vinca erecta Regel*, проводились в основном Юлдашевым П.Х., Маликовым В.М. и их учениками. Фармакологические свойства этих алкалоидов изучены профессором Курмыковым и рекомендовано на практику. Технология выделения из растений основных индольных алкалоидов и внедрение их на медицину осуществлены академиком Ариповым Х.Н. и его учениками. Из различных растений выделены большое количество алкалоидов и флаваноидов, имеющих кардиотропное, спазмолитическое и гипотензивное действия, Салимов Б.Т. (2010), Султонхаджаев М.Н. (2002), Адизов Ш.М. (2014), Хушбактова З.А. (2015) внесли большой вклад при создании лекарственных средств для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Молекулярные механизмы воздействия этих соединений изучаются профессором П.Б.Усмановым, А.Э.Зайнабиддиновым и другими. Однако фармакологическая активность, в частности механизм вазорелаксантного действия большинства этих алкалоидов полностью не изучены, и поэтому продолжение научно-исследовательских работ в этом направлении имеет актуальное значение с теоретическо-практической точки зрения.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено согласно плану научно-исследовательских работ Института биофизики и биохимии при Национальном Университете Узбекистана в рамках научного проекта № ФА-Ф-6-004 “Комплексная характеристика механизмов модуляции перспективных мишеней сердца и гладкой мускулатуры для разработки адекватного подхода при лечении сердечно-сосудистых заболеваний”.

Целью исследования является сравнительная характеристика структурно-зависимого релаксантного воздействия индольных алкалоидов - копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин, выделенных из растения *Vinca erecta Regel*.

Задачи исследования:

исследование релаксантного воздействия алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин на препарат гладкой мускулатуры аорты и описание их связанной с концентрацией воздействия;

оценка роли мембранных Ca^{2+} -каналов при релаксантном воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на препарат гладкой мускулатуры аорты;

анализ активности Na^+/Ca^{2+} -обменной системы при релаксантном воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин;

исследование воздействия алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на активность Ca^{2+} -транспортной системы саркоплазматического ретикулула;

анализ химического структура-связанного релаксантного воздействия алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин.

Объектом исследования служили индольные алкалоиды - копсинин ($C_{21}H_{26}N_2O_2$), N4-йод метилат копсинин $[C_{22}H_{29}N_2O_2]^+(I)^-$ и N1-ацетил копсинин ($C_{23}H_{28}N_2O_3$), выделенные из растения *Vinca erecta Regel*, а также сердечно-сосудистые препараты аорты крыс.

Предметом исследования являлись особенность релаксантного воздействия индольных алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин, их зависимость от химической структуры и роль Ca^{2+} -транспортной системы клеток гладкой мышцы препаратов аорты при обеспечении этой взаимосвязи.

Методы исследования. При выполнении исследований использованы современные биофизико-физиологические методы для регистрации сокращения и функциональной активности мускулатуры аорты и проведения их анализа, в частности, для регистрации изометрической сократительной активности сердечно-сосудистых препаратов в условиях *in vitro*, использованы механография и методы ингибиторного анализа. Для обработки и статистического анализа использована компьютерная программа OriginPro v.8.5, (OriginLab Pro, США).

Научная новизна исследования состоит в следующем:

впервые раскрыты химическая структура и концентрация-зависимая релаксантная активность индольных алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин, а также основные механизмы лежащие на основе этой релаксантной активности;

обосновано, что релаксантная активность алкалоидов N4-йод метилат копсинина и N1-ацетил копсинина происходит за счёт ингибирования потенциально-связанно активирующихся Ca^{2+} -каналов;

выявлено, что релаксанта́ная активность алкалоидов копсина́ина обеспечивается за счёт замедления входа Ca^{2+} -ионов в клетки через потенциально-связанно активизирующихся Ca^{2+} -каналов в условиях сокращения, вызванного фенилэфрином, а также блокадой их выделения через саркоплазматический ретикулум;

доказана усиление релаксанта́ной активности алкалоидов N4-йод метилат копсина́ина и N1-ацетил копсина́ина, образованных за счёт введения метильной и ацетильной группы в химическую структуру алкалоида копсина́ина, находящихся в положении N4 и N1.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

выявлено, что релаксанта́ная активность индольных алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин, выделенных из растения *Vinca erecta Regel*, связана с их химической структурой и использованной концентрацией.

выявлены ионные механизмы релаксанта́ного влияния индольных алкалоидов копсина́ина, N4-йодметилат копсина́ина и N1-ацетил копсина́ина на сосудистый препарат.

Достоверность результатов исследования подтверждается тем, что в исследовательской работе использованы современные биофизические и физиологические экспериментальные методы, проведением анализа результатов с помощью современной компьютерной программы, а также их обсуждением на республиканских и международных конференциях и публикацией результатов в рецензируемых научных изданиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется расширением теоретических знаний о механизмах релаксанта́ного воздействия индольных алкалоидов, выделенных из лекарственных растений и с их помощью фармакологической регуляции динамики $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ в клетках гладкой мускулатуры кровеносных сосудов.

Практическое значение результатов исследования состоит в том, что раскрываются новые подробности механизмов релаксанта́ного воздействия индольных алкалоидов, которые дали возможность понять взаимосвязь между структурой и релаксанта́ной активностью алкалоидов, имеющих важное практическое значение. Результаты данного исследования имеют важное практическое значение при создании разумного дизайна и нового поколения высокоэффективных вазорелаксанта́ных фармакологических препаратов без серьёзных побочных эффектов.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов полученных по перспективам разработки фармакологических препаратов на основе анализа биологической активности растительных алкалоидов:

свойство рецептор-связанной блокировки Ca^{2+} -каналов под воздействием алкалоида копсина́ина использовано при описании протекторного воздействия дезоксипеганина и N-Dal алкалоида на тромбоциты в проекте

№ПЗ-2017092060 на тему: «Разработка гепаринподобного антикоагулянта на основе сульфатных полисахаридов» (справка №89-03-4917 Министерства высшего и среднего специального образования от 24 ноября 2020 года). В результате это дало возможность описать механизмы протекторного воздействия алкалоидов на систему свёртывания крови и клетки тромбоцитов;

свойство снижения количества $[Ca^{2+}]_{in}$ через потенциал-зависимую блокировку Ca^{2+} -каналов клеток гладкой мышцы алкалоидами N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинина использовано при описании блокирующего действия N-метилцитизин и цитизина на факторы плазмы и тромбоцитов в системе гемостаза в проекте №ПЗ-2017092060 на тему: «Разработка гепаринподобного антикоагулянта на основе сульфатных полисахаридов» (справка №89-03-4917 Министерства высшего и среднего специального образования от 24 ноября 2020 года). В результате, это дало возможность описать механизмов протекторного воздействия алкалоидов на систему свёртывания крови и клетки тромбоцитов;

результаты, полученные по химической структуре и концентрация-зависимой релаксантажной активности индольных алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин были использованы в научных исследованиях Автономного университета Барселоны (справка Universitat Auto'noma de Barcelona (Испания) от 12 ноября 2020 года). В результате, это дало возможность определить взаимосвязь между нейродегенеративными заболеваниями и окислительным стрессом в организме.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 3 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликованы всего 12 научных работ, из них 3 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 94 страниц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Характеристика молекулярных механизмов обеспечения функциональной активности клеток гладкой мышцы кровяных сосудов**» основанной на современных литературных данных представлены общие сведения о физиологических основах строения и функции гладкомышечных клеток, молекулярных механизмах обеспечения сократительно-релаксационного процесса, ионных и рецепторных каналах (рецепторзависимые Ca^{2+} каналов, Na^+/Ca^{2+} -обменной системы и рианоидный рецептор саркоплазматического ретикулума (RyR), системы Ca^{2+} АТФазы). А также, общие сведения о роли и управлении Ca^{2+} -ионов при функциональной активности гладкой мышцы, классификации и фармакологической активности биологически-активных веществ, выделенных из местных видов растений.

Во второй главе диссертации «**Методы изучения сократительной активности гладкой мышцы аорты**» представлены фармакологические и реактивы, материалы исследования, протоколы опытов (схемы), использованные при выполнении этой работы, методы статистической обработки полученных результатов и фиксирования сократительной активности препаратов мышц кровеносных сосудов аорты крысы.

Третья глава диссертации «**Роль ион-транспортной системы плазмолеммы при воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на функциональную активность гладкой мышцы аорты**» представлены результаты опытов по оценке роли концентрации $[Ca^{2+}]_o$ и потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов на функциональную активность гладкой мышцы аорты при воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина, и Na^+/Ca^{2+} -обменной системы под действием функциональной активности мышц аорты с участием рецептор-связанных Ca^{2+} -каналов плазмолеммы.

Роль концентрации $[Ca^{2+}]_o$ и потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов на функциональную активность гладкой мышцы аорты под воздействием алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин. В условиях *in vitro* изучено вазорелаксантное воздействие индол-алкалоидов - копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на изометрическую сократительную активность кровеносного сосуда аорты крысы, выделенного из вида растения *Vinca erecta Regel*. При обеспечении функциональной активности клеток гладкой мышцы кровеносных сосудов центральное (важное) значение имеет динамическое изменение $[Ca^{2+}]_{in}$, при этом сила сокращения клетки гладкой мышцы осуществлённая с помощью KCl (50 мМ) непосредственно связана с активацией Ca^{2+}_L -каналов (Berridge et al., 2008). В наших исследованиях выявлено вазорелаксантное воздействие алкалоидов копсинина (50–300 мкМ) и N4-йод метилат копсинина (5–30 мкМ) на изометрическую сократительную активность кровеносного сосуда аорты крысы, вызванную с помощью KCl (50 мМ). В частности, при концентрации 50 мкМ копсинина сила сокращения снижается на $6,1 \pm 3,1\%$ и при максимальной концентрации 300 мкМ снижается на $62,2 \pm 4,9\%$, по

сравнению с контролем. При концентрации 5 мкМ N4-йод метилат копсинина сила сокращения снижается на $34,5 \pm 4,7\%$, а при максимальной концентрации 30 мкМ – снижается на $83,2 \pm 3,2\%$. При этом, значение EC_{50} для копсинина и N4-йод метилат копсинина составляет 178,8 мкМ и 8,7 мкМ, соответственно (рисунок 1, А и Б).

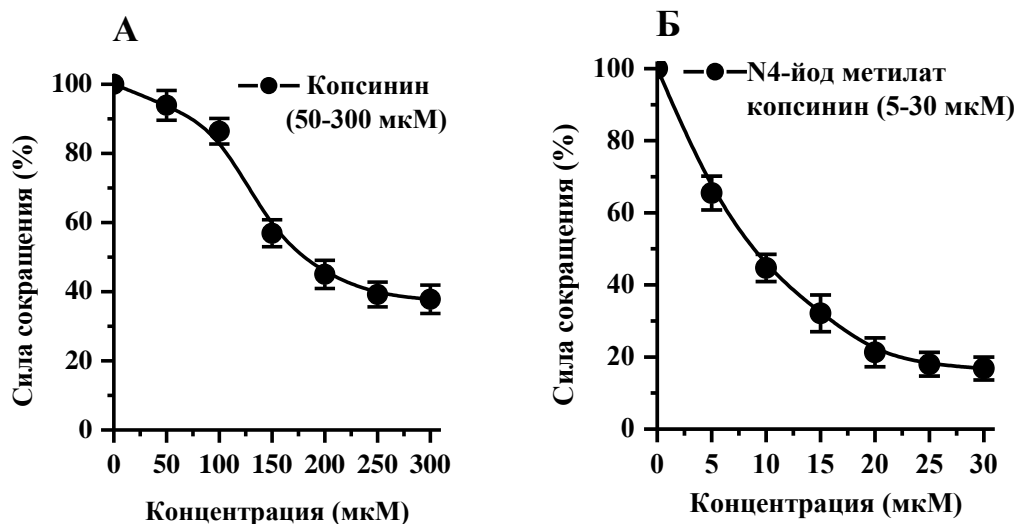


Рисунок 1. Концентрация-связанное вазорелаксантное воздействие алкалоидов копсинин (А) и N4-йод метилат копсинин (Б) на сокращение препарата аорты, вызванной с помощью KCl (50 мМ). На оси ординат – сила сокращения аорты, вызванная с помощью 50 мМ KCl, принята за 100%. На оси абсцисса – концентрация алкалоидов выражены в мкМ. Во всех случаях показатель достоверности составляет (* – $p < 0,05$; $n=4$).

Вместе с этим, в наших исследованиях выявлена высокая вазорелаксантное действие алкалоида N1-ацетил копсинин на изометрическую сократительную активность кровеносного сосуда аорты крысы, вызванную с помощью KCl (50 мМ). В частности, при минимальной концентрации 5 мкМ алкалоида N1-ацетил копсинин сила сокращения снижается на $18,1 \pm 3,3\%$, а при максимальной концентрации 25 мкМ – на $95,5 \pm 4,0\%$ (рисунок 2). В этих условиях полумаксимальная действующая концентрация алкалоида N1-ацетил копсинин EC_{50} составила 12,4 мкМ, которая снизила сократительную активность препарата гладкой мышцы аорты крысы на $50,2 \pm 3,6\%$.

Результаты проведённых исследований показывают, что алкалоиды N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин, полученные в результате внесения метиленовых и ацетиленов групп в химическую структуру алкалоида копсинин в состоянии N4 и N1, в гиперкалийных условиях усилили релаксантное воздействие.

Вместе с этим, при анализе значений IC_{50} в условиях калийной контрактуры выявлено, что производные алкалоида копсинин - N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин обладают релаксантной активностью в несколько раз превышающую чем исходная.

В опытах с использованием физиологического раствора Кребса-Хензелята имеющим в составе $[Ca^{2+}]_{out}$ в диапазоне = 0,1–2,5 мМ, проведён анализ вазорелаксантного воздействия алкалоидов.

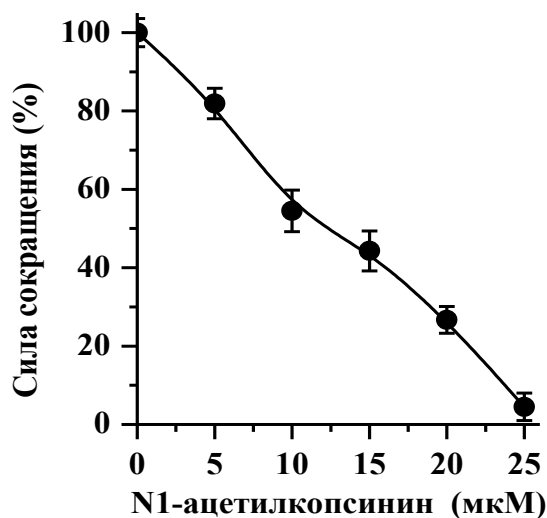


Рисунок 2. Концентрация-связанное вазорелаксантное воздействие алкалоида N1-ацетил копсинин на сокращение препарата аорты, вызванной с помощью KCl (50 мМ). На оси ординат – сила сокращения аорты, вызванная с помощью 50 мМ KCl, принята за 100%. На оси абсцисса – концентрация алкалоидов выражены в мкМ. Во всех случаях показатель достоверности составляет (* – $p < 0,05$; $n=4$).

Выявлено, что релаксантное воздействие копсинина, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина происходит в взаимосвязи с концентрацией $[Ca^{2+}]$, и при этом в условиях наличия алкалоидов активность сокращения препарата аорты снизилось на $62,2 \pm 4,7\%$ при воздействии копсинина, при воздействии N4-йод метилат копсинина – на $83,2 \pm 3,8\%$, а при воздействии N1-ацетил копсинина - на $95,5 \pm 5,6\%$ (таблица 1). Эти полученные результаты ещё раз доказали, что релаксантное воздействие изученных алкалоидов связаны с блокадой Ca^{2+}_L -каналов.

Результаты о $[Ca^{2+}]$ концентрация-связанном релаксантном воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на сокращение препарата гладкой мускулатуры аорты, вызванной с помощью 50 мМ KCl, представлены в таблице 1.

В опытной среде, в условиях инкубации верапамином ($IC_{50} = 0,1$ мкМ), наблюдалось снижение сила сокращения препарата гладкой мышцы аорты на $50 \pm 3,4\%$, по сравнению с контролем. В этих же условиях, под воздействием алкалоида копсинин ($IC_{50}=178,8$ мкМ) сила сокращения препарата гладкой мышцы аорты дополнительно снизилась на $4,6 \pm 3,4\%$, а по сравнению с контролем на $54,6 \pm 4,2\%$. Вместе с этим, N4-йод метилат копсинин ($IC_{50}=8,7$ мкМ) в условиях дополнительного наличия верапамином снижает силу сокращения препарата гладкой мышцы аорты на $8,3 \pm 3,1\%$, а по сравнению с контролем на $58,3 \pm 4,8\%$, N1-ацетил копсинин снижает на $18,8 \pm 5,2\%$ (рисунок 3).

Таблица 1

[Ca²⁺]_о концентрация-связанное релаксантное воздействие алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на сокращение препарата гладкой мускулатуры аорты, вызванной с помощью 50 мМ KCl

Концентрация [Ca ²⁺] _о (мМ)	Релаксантное воздействие (%)			
	Контроль	Копсинин (300 мкМ)	N4-йод метилат копсинин (30 мкМ)	N1-ацетил копсинин (25 мкМ)
0,5	31,3±3,1 %	11,9±3,0 %	4,2±2,1 %	2,9±1,7 %
1,0	58,9±4,7 %	20,3±2,8 %	9,8±3,3 %	3,2±1,2 %
1,5	80,1±5,0 %	27,2±3,4 %	12,5±3,7 %	3,8±1,5 %
2,0	94,7±3,9 %	34,6±4,1 %	15,4±4,0 %	4,1±2,2 %
2,5	100±4,5 %	37,8±3,8 %	16,8±3,4 %	4,5±1,9 %

Примечание: влияние алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на сокращение аорты крысы, вызванной кумулятивным добавлением CaCl₂ в раствор Кребса. Сила сокращения вызванная с помощью KCl (50 мМ), принята за контроль (100%). Во всех случаях показатель достоверности составляет ($p < 0,05$; $n=5$).

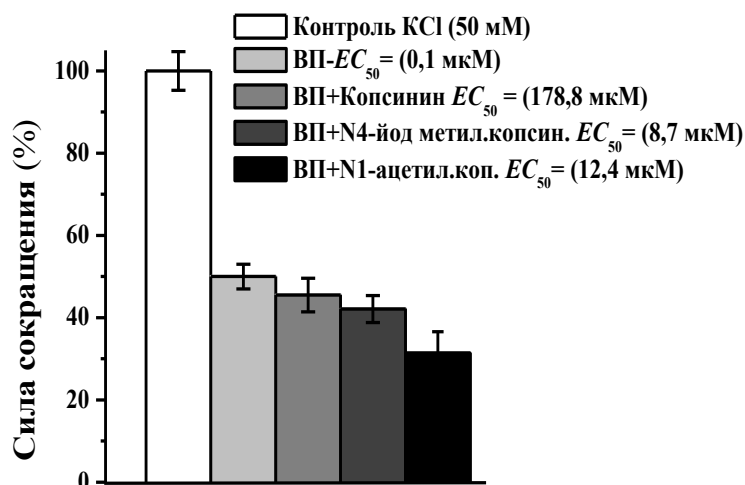


Рисунок 3. Взаимосвязь релаксантного воздействия алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина с состоянием потенциал-зависимых Ca²⁺-каналов L-типа. В условиях наличия верапамином (0,1 мкМ) релаксантное воздействие копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на сокращение мышцы, вызванной с помощью 50 мМ KCl (во всех случаях показатель достоверности * – $p < 0,05$; $n=4$).

Результаты проведённых исследований показали взаимосвязь релаксантного воздействия этих алкалоидов с блокадой Ca²⁺_L-каналов, а

также дополнительное снижение действия верапамином алкалоидами N4-йод метилат копсинин ($IC_{50}=8,7$ мкМ) и N1-ацетил копсинин ($IC_{50}=12,4$ мкМ) доказывает наличие дополнительного механизма у этих алкалоидов кроме блокады Ca^{2+}_L -каналов.

Участие рецептор-связанных Ca^{2+} -каналов, расположенных в плазмолемме, с воздействием алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на функциональную активность гладкой мышцы аорты. В управлении Ca^{2+} гомеостаза в клетках гладкой мышцы, кроме потенциал-связанных Ca^{2+} -каналов, участвуют также и рецептор-управляющие Ca^{2+} -каналы (Chitaley et al., 2001). В последующих опытах, для оценки эффекта влияния рецептор-управляемых Ca^{2+} -каналов был использован агонист α_1 -адренорецептора – фенилэфрин (ФЭ). Вызванная ФЭ сокращение мышцы аорты в основном обеспечивается Ca^{2+} -ионами, входящими через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы (Karaki et al., 1997). В исследованиях наблюдалось слабое воздействие алкалоида N4-йод метилат копсинин на сократительную силу препарата мышцы аорты, вызванную с помощью ФЭ (1 мкМ) – агониста адренорецептора. Как показывают результаты, при релаксантном воздействии алкалоида N4-йод метилат копсинина, участие рецептор-управляемых Ca^{2+} -каналов низкое (рисунок 4, Б).

Результаты по влиянию алкалоидов копсинина и N4-йод метилат копсинина на сокращение аорты крысы, вызванной ФЭ, представлено на рисунке 4. При изучении релаксантного воздействия алкалоида копсинина при концентрации 200 мкМ на сокращение в препарате гладкой мышцы аорты, вызванной ФЭ, наблюдалось снижение силы сокращения до $88,9 \pm 4,5\%$, по сравнению с контролем (рисунок 4, А).

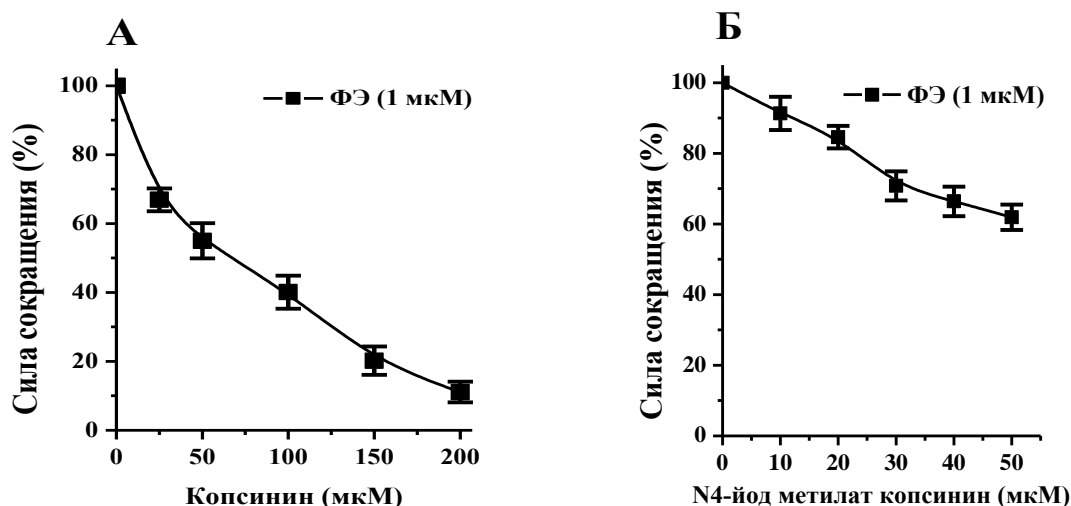


Рисунок 4. Влияние алкалоидов копсинин (А) и N4-йод метилат копсинина (Б) на вызванную фенилэфрином сокращение аорты крысы. По оси ординат – сила сокращения аорты вызванная 1 мкМ ФЭ принята как 100% (во всех случаях $p < 0,05$; $n = 3$).

Вместе с этим, в наших исследованиях было изучено влияние алкалоида N1-ацетил копсинин на силу сокращения мышцы, вызванную ФЭ. Наблюдалось снижение силы сокращения аорты на $55,7 \pm 4,1\%$, по сравнению с контролем, под воздействием алкалоида N1-ацетил копсинин в концентрации 100 мкМ (рисунок 5).

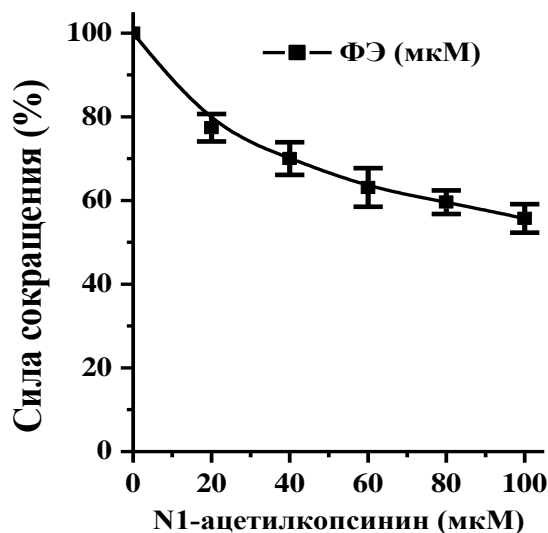


Рисунок 5. Влияние алкалоида N1-ацетил копсинин на сокращение аорты крысы, вызванной фенилэфрином. По оси ординат – сила сокращения аорты вызванная 1 мкМ ФЭ принята как 100% (во всех случаях $p < 0,05$; $n = 3$).

Исходя из результатов проведённых исследований можно сделать вывод, что релаксантное воздействие алкалоидов N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин проявляется при сокращении препарата мышцы аорты крысы, вызванной гиперкалийным раствором, но показывает слабое релаксантное воздействие на сокращение аорты, вызванной фенилэфрином. Проведённые исследования показывают взаимосвязь релаксантного влияния алкалоида копсинина на препарат гладкой мышцы аорты с участием рецептор-управляемого Ca^{2+} .

Участие Na^+/Ca^{2+} -обменных систем плазмолеммы при воздействиях алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на функциональную активность гладкой мышцы аорты.

В наших исследованиях наблюдалось влияние алкалоидов копсинин и N4-йод метилат копсинина на сокращение мышцы аорты, вызванной с помощью оуабаина (рисунок 6). Сначала, вызванная 1 мкМ ФЭ, сила сокращения препарата мышцы аорты была принята как 100%. Сила сокращения аорты вызванная максимальной дозой (20 мкМ) оуабаина, по сравнению с вызванной ФЭ сокращением, составило $79,9 \pm 3,1\%$. Именно в такой же среде, при влиянии алкалоидов копсинин (300 мкМ) и N4-йод метилат копсинин (30 мкМ) наблюдалось снижение вызванной оуабаином сокращения мышцы аорты от $79,9 \pm 3,1\%$ до $32,6 \pm 4,3$ и $18,5 \pm 2,4\%$. А также,

наблюдалось снижение вызванной оуабаином ($79,9 \pm 3,1\%$) сокращения аорты до $12,7 \pm 2,9\%$ при воздействии алкалоида N1-ацетил копсинин (25 мкМ).

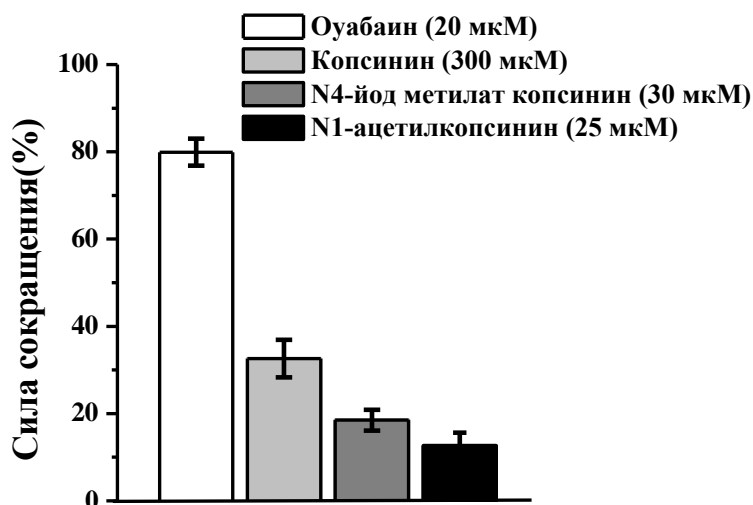


Рисунок 6. Влияние копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на сокращение мышцы аорты, вызванной оуабаином. По оси ординат – сила сокращения аорты принята как 100% (во всех случаях $*p < 0,05$; $n = 4$).

На основе анализа полученных результатов можно сделать вывод, что в основе релаксантного воздействия изучаемых алкалоидов вместе с блокировкой потенциал-связанных Ca^{2+} -каналов и рецептор-управляемых Ca^{2+} -каналов, расположенными в плазмолемме клетки гладкой мышцы, блокируется и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменные системы.

В первой части четвёртой главы диссертации под названием «Роль Ca^{2+} -транспортной системы саркоплазматического ретикулума при воздействии алкалоидов Копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на функциональную активность гладкой мышцы аорты» освещено участие рецептора саркоплазматического ретикулума инозитол-1,4,5-трифосфата при воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на функциональную активность гладкой мышцы аорты. В наших исследованиях наблюдалось влияние изучаемых алкалоидов на сокращение с помощью ФЭ мышцы аорты в условиях $\text{Ca}^{2+} = 0 \text{ мМ}$ в составе раствора Кребса. На проведённых исследованиях, в условиях наличия в среде алкалоидов копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) и N1-ацетил копсинин (100 мкМ), сила сокращения вызванная ФЭ снизилась на $20,8 \pm 2,9\%$, $31,2 \pm 3,4\%$ и $30,3 \pm 4,5\%$, по сравнению с контролем (рисунок 7).

Как показывает анализ полученных результатов, релаксантное воздействие алкалоид копсинина на препарат гладкой мышцы аорты происходит через блокировку расположенных в плазмолемме рецептор-связанных Ca^{2+} -каналов и выхода Ca^{2+} -ионов из IP_3R . Вместе с этим,

проведённые исследования доказывают, что основа релаксантного воздействия алкалоидов N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина состоит из взаимосвязи блокировки расположенных в плазмолемме потенциал-связанных Ca^{2+}_L -каналов и IP_3R .

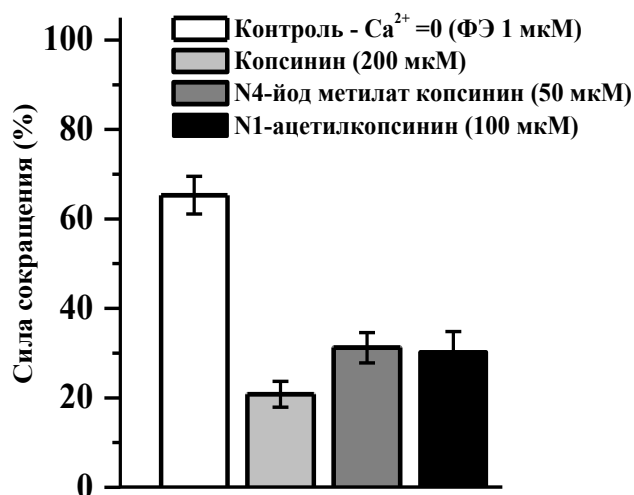


Рисунок 7. Влияние алкалоидов Копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на силу сокращения мышцы аорты, вызванной с помощью ФЭ (1 мкМ), в условиях $Ca^{2+}=0$ мМ в составе раствора Кребса. Сокращения мышцы аорты, вызванной с помощью ФЭ (1 мкМ), в условиях $Ca^{2+}=0$ мМ в составе раствора Кребса, в качестве контроля принято как 100% (во всех случаях $*p<0,05$; $n=4$).

Во второй части данной главы изложено участие *рианод рецептора саркоплазматического ретикулума при воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина на функциональную активность гладкой мышцы аорты.* Саркоплазматический ретикулум RyR является одним из каналов обеспечивающих выделение Ca^{2+} -ионов. В последующих этапах исследования, в целях изучения влияния алкалоидов на выход Ca^{2+} -ионов из саркоплазматического ретикулума, был использован кофеин – являющийся активатором RyR. В наших опытах наблюдалось, что кофеин в концентрации 8 мМ осуществляет сокращение $69,8 \pm 4,7\%$ по сравнению с контролем. Изучаемые алкалоиды сначала 5–10 минут инкубировали в нормальном растворе Кребса, затем наблюдали сокращение аорты под воздействием кофеина. Согласно проведённым опытам, выявлено ощутимое снижение сокращения мышцы аорты под воздействием алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин (рисунок 8).

Согласно анализу полученных результатов, релаксантное воздействие изучаемых алкалоидов на мышцы аорты взаимосвязано с снижением выхода Ca^{2+} -ионов через RyR саркоплазматического ретикулума. Снижение выхода Ca^{2+} -ионов через саркоплазматический ретикулум под воздействием этих алкалоидов становится причиной

снижения количества Ca^{2+} -ионов в цитозоле клеток гладкой мышцы, и это состояние снижает силу сокращения мышцы аорты. В третьей части данной главы изложено участие системы Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума при воздействии алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин на функциональную активность гладкой мышцы аорты.

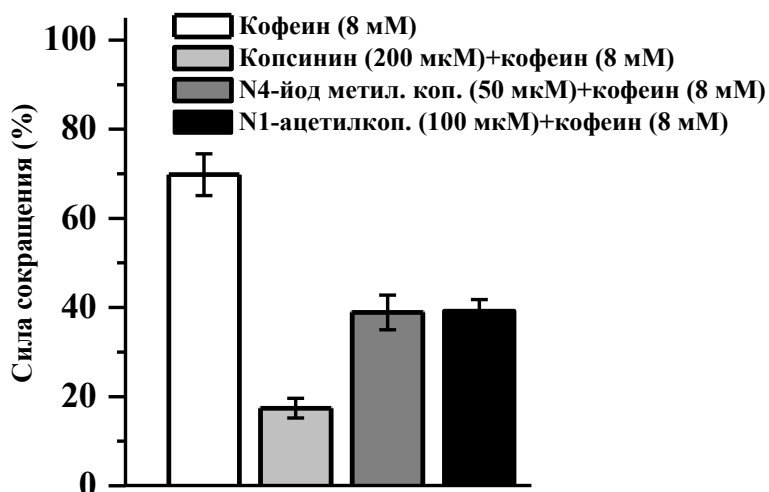


Рисунок 8. Влияние алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина в нормальном растворе Кребса на сокращение аорты крысы, вызванного кофеином. Кофеин (8 мМ) вызванное сокращение аорты в условиях наличия алкалоидов копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) и N1-ацетил копсинин (100 мкМ) и $Ca^{2+}=2,5$ мМ в составе раствора Кребса. Сила сокращения мышцы в качестве контроля принята как 100% (во всех случаях показатель достоверности * $p<0,05$; $n=3$).

В наших опытах, изучаемые алкалоиды сначала инкубировались, затем вызывалось сокращение с помощью ЦПК, и изучался эффект релаксантного их воздействия. В проведённых исследованиях наблюдалось снижение силы сокращения мышцы аорты, вызванной с помощью ЦПК, в условиях инкубации алкалоидов копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) и N1-ацетил копсинин (100 мкМ) (рисунок 9). Как показывают полученные эти результаты, снижение силы сокращения гладкой мышцы аорты, вызванной с помощью ЦПК, под воздействием алкалоидов показывает увеличение количества Ca^{2+} -ионов в цитозоле клеток гладкой мышцы. Если в опытах ЦПК вызванное сокращение аорты составило $64,5\pm 3,9\%$, то в условиях наличия алкалоидов этот показатель снизился в несколько раз.

На основе анализа полученных из проведённых исследований результатов можно прийти к следующему выводу, что блокировка Ca^{2+} -АТФаза системы саркоплазматического ретикулума приводит к увеличению количества Ca^{2+} -ионов в клетках гладкой мышцы. Этот процесс, в свою очередь, осуществляет сокращение в гладких мышцах аорты. Релаксантное

воздействие изучаемых алкалоидов на сокращение гладкой мышцы аорты обосновывается снижением количества Ca^{2+} -ионов в саркоплазматическом ретикулуме.

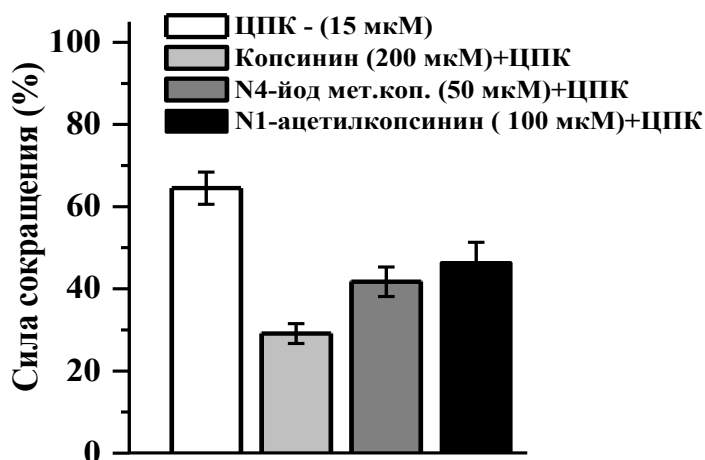


Рисунок 9. Сокращение мышцы аорты, вызванной с помощью циклопиазеновой кислоты, в условиях наличия в инкубационной среде алкалоидов копсинин, N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина. Сокращение аорты вызванной с помощью ЦПК в условиях наличия алкалоидов копсинин (200 мкМ), N4-йод метилат копсинин (50 мкМ) и N1-ацетил копсинин (100 мкМ). Сила сокращения мышцы принято в качестве контроля как 100% (во всех случаях показатель достоверности $*p < 0,05$; $n=4$).

ВЫВОД

Из результатов исследований, проведенных по диссертации на тему «Прспективы разработки фармакологических препаратов на основе анализа биологической активности растительных алкалоидов» представлены следующие выводы:

1. Индол алкалоиды - копсинин, N4-йод метилат копсинин, N1-ацетил копсинин, выделенные из растения вида *Vinca erecta Regel*, обладают выраженной вазорелаксантной активностью, и эта активность взаимосвязана с их химической структурой и использованной концентрацией.

2. Внедрение метиленовой и ацетиленой группы в химическую структуру алкалоида копсинина в состоянии N4 и N1, для образования алкалоидов N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин, привело к увеличению в существенной степени их релаксантного воздействия.

3. Релаксантное воздействие алкалоидов N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинина обосновывается снижением выхода Ca^{2+} -ионов в цитозоль через потенциал-связанный Ca^{2+}_L -канал и саркоплазматический ретикулум, в основном расположенные в плазмолемме.

4. Релаксантное воздействие алкалоидов копсинина обеспечивается рецептор-связанно активирующимся Ca^{2+} -каналом, расположенным в

плазмолемме гладкой мышцы, а также влиянием на выход IP_3R Ca^{2+} -ионов в цитозоль.

5. Высокое релаксантное воздействие алкалоидов N4-йод метилат копсинин и N1-ацетил копсинин связано с наличием в их составе метилатной и ацетильной группы, которое проявляется их комплексным воздействием на ион-транспортные системы плазмолеммы и саркоплазматического ретикулума.

6. На основе полученных научных результатов по сравнительной характеристике химически структура-связанного релаксантного воздействия индол алкалоидов в существенной степени расширило научную основу для создания разумного дизайна и нового поколения фармакологических препаратов с высокой вазорелаксантной эффективностью и без серьёзных побочных эффектов.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD 03/30.12.2019.B.76.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES UNDER NAMANGAN STATE UNIVERSITY**

ANDIJAN STATE UNIVERSITY

YUNUSOV LAZIZBEK SODIQOVICH

**THE PERSPECTIVES OF THE DEVELOPING OF THE
PHARMACOLOGICAL MEDICINES ON THE BASES OF ANALYSIS OF
THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF PLANT ALKALOIDS**

03.00.08 – Human and animal physiology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
OF BIOLOGICAL SCIENCES**

Namangan – 2021

The title of doctoral dissertation (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.3.PhD/B489.

The dissertation has been carried out at the Andijan State University.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the webpage of the Scientific Council (www.namdu.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information educational portal (www.ziynet.uz)

Scientific supervisor: **Zaynabiddinov Anvar Erkinjonovich**
Doctor of biological sciences, professor

Official opponents: **Abdullaev Gaffurjan Rakhimjonovich**
Doctor of biological sciences

Mirzayeva Yulduzخان Toxirjonovna
doctor of biological sciences, PhD

Leading organization: **Fergane State University**

The defense of the dissertation will take place on 2021. On the date «25» may at 13:00 o'clock at the meeting of Scientific council PhD.03/30.12.2019.B.76.01 on award of scientific degrees at the Namangan State University. (Location: 160107, Namangan, 161 Babur Shakh street, The Meeting hall of Namangan State University. Tel.:+99869 228-85-01, Fax: +99869 228-85-02. e-mail: info@namdu.uz)

The dissertation has been registered at the Information Resource centre of Namangan State University with the number 492 Location: 160107, Namangan, Babur Shakh street 161, Tel.:+99869 228-85-01.

The abstract of the dissertation has been distributed on «13» may 2021.
(The Protocol at the register 13 dated «13» may 2021)



F.I. Karimov
Chairman of the Scientific Council for awarding of the scientific degrees, Doctor of Biological Sciences

X.E. Ergasheva
Scientific Secretary of the Scientific Council for awarding of the scientific degrees, Doctor of Philosophy, docent

A.R. Batoshov
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific Council for awarding the scientific degrees, Doctor of Biological Sciences, docent

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work is to provide a comparative characteristics of the structure-related relaxation effect of indole alkaloids - copsinin, N4-iodine methylate copsinin, N1-acetyl copsinin isolated from the *Vinca erecta Regel* plant.

The objects of the study are the indole alkaloids – copsinin ($C_{21}H_{26}N_2O_2$), N4-iodine methylate copsinin [$C_{22}H_{29}N_2O_2$]⁺(I)⁻, N1-acetyl copsinin ($C_{23}H_{28}N_2O_3$) isolated from the *Vinca erecta Regel* plant as well as rat aortic cardiovascular preparation.

Scientific novelty of the research:

for the first time, the chemical structure and concentration-related relaxant activity of indole alkaloids copsinin, N4-iodine methylate copsinin and N1-acetyl copsinin, as well as the main mechanisms underlying of this relaxant activity were demonstrated;

it has been substantiated that the relaxant activity of the alkaloids N4-iodine methylate of copsinin and N1-acetyl-copsinin occurs due to the inhibition of voltage-dependent Ca^{2+} -channels;

it has been revealed that the relaxant activity of copsinin alkaloids is provided by slowing down the permeability of Ca^{2+} ions into cells through voltage-dependant Ca^{2+} channels under conditions of contraction caused by phenylephrine, as well as blockade of their release through the sarcoplasmic reticulum;

it has been proved the enhancement of the relaxant activity of the alkaloids N4-iodine methylate of copsinin and N1-acetyl copsinin, formed due to the introduction of the methyl and acetyl groups into the chemical structure of the alkaloid copsinin in N4 and N1 positions.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the prospects for the development of pharmacological preparations based on the analysis of the biological activity of plant alkaloids:

the property of receptor-related blocking of Ca^{2+} -channels under the influence of the alkaloid copsinin was used to describe the protective effect of deoxypeganine and N-Dal alkaloid on platelets in the project No. П3-2017092060 on the theme: "Development of a heparin-like anticoagulant based on sulfate polysaccharides" (the Ministry of Higher and Specialized Secondary Education letter No. 89-03-4917 dated November 24, 2020). As a result, this made it possible to describe the mechanisms of the protective effect of the studied alkaloids on platelet cells and the blood coagulation system;

the property of reducing the amount of [Ca^{2+}] in through potential-related blocking of Ca^{2+} -channels of smooth muscle cells with alkaloids N4-iodine methylate copsinin, N1-acetyl copsinin was used to describe the blocking effect of N-methylcytisine and cytisine on plasma and platelet factors in the hemostasis system in project No. П3-2017092060 on the topic: "Development of a heparin-like anticoagulant based on sulfate polysaccharides" (the Ministry of Higher and Specialized Education letter No. 89-03-4917 dated November 24, 2020). As a result, this made it possible to describe the mechanisms of the protective effect of the studied alkaloids on platelet cells and the blood coagulation system;

the results obtained on the chemical structure and concentration-related relaxant activity of indole alkaloids copsinin, N4-iodine methylate copsinin, N1-acetyl copsinin were used in targeted scientific studies of the Autonomous University of Barcelona, Spain (support letter of the Universitat Auto'noma de Barcelona (Spain) dated November 12, 2020). As a result, made it possible to determine the relationship between neurodegenerative diseases and oxidative stress in the body.

The volume and structure of the thesis. The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis is 94 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э., Усманов П.Б., Адизов Ш.М., Ахмедов Ф.Ю., Муталипов А.А., Каримжонов Х.М. N1-ацетил копсинин алкалоидининг каламуш аорта силлик мускул препаратига релаксанти таъсир механизми // Инфекция, иммунитет и фармакология Научно-практический журнал. – Тошкент, 2020. – № 2. – Б. 240-245. (03.00.00; №7).

2. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э., Адизов Ш.М., Халилов Э.Х., Ахмедов Ф.Ю., Муталипов А.А. Вазорелаксантное действие алкалоидов копсинина и N4-йод метилат копсинина в зависимости от химической структуры // Universum. Химия и биология. – Москва, 2020. – № 11. – Б. 17-23. (02.00.00; №1).

3. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э., Усманов П.Б., Адизов Ш.М., Халилов Э.Х., Ахмедов Ф.Ю., Муталипов А.А. Копсинин ва N4-йод метилат копсинин алкалоидларининг кимёвий структурасига боғлиқ вазорелаксанти таъсири // Наманган давлат университети илмий ахборотномаси. – Наманган, 2020. №6. – Б. 25-33. (03.00.00; №17).

II бўлим (II часть; II part)

4. Yunusov L., Zaynabiddinov A., Adizov Sh., Khalilov E., Ahmedov F., Motalipov A., Gayibov U. Vasorelaxant effect of Copsinine and N4-Iodine methylate alkaloids //Advances in Biotechnology and Microbiology. – Irvine, California, 2020. –V.15. – P.52-54. (№3; International Scientific Indexing, IF-0,883).

5. Зайнабиддинов А.Э., Юнусов Л.С., Ахмедов Ф.Ю. Ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддалар асосида фармакологик препаратларни яратиш истиқболлари // Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлигининг долзарб муаммолари: Илмий ва илмий-техник анжуман материаллари. – Андижон, 2019. – Б. 20-21.

6. Жумаев И.З., Усманов П.Б., Зайнабиддинов А.Э., Юнусов Л.С., Қурбонова Ш.Б., Рустамов Ш.Ю., Жўрақулов Ш.Н., Виноградова В.И. Айирим изохинолин алкалоидларининг инотроп фаоллигини таъсир механизмини тавсифлаш // Инновацион ғоялар, ишланмалар ва уларни ишлаб чиқариш ҳамда таълимда қўллашнинг замонавий муаммолари: Ҳалқаро илмий-амалий анжуман. – Андижон, 2019. – Б. 545-547.

7. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э., Адизов Ш.М. Каламуш аорта силлик мускул препаратига N1-ацетил копсинин алкалоидининг релаксанти таъсир механизмини ўрганиш // Физиология ва валеология асослари фанларининг долзарб муаммолари: Республика онлайн илмий конференцияси материаллари тўплами. – Наманган, 2020. – Б. 58-60.

8. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э., Адизов Ш.М. *Vinca erecta Regel* ўсимлик турларидан ажратиб олинган – копсинин ва N4-йод метилат копсинин алкалоидларининг вазорелаксант таъсир механизмларини тавсифлаш // Физиология ва валеология асослари фанларининг долзарб муаммолари: Республика онлайн илмий конференцияси материаллари тўплами. – Наманган, 2020. – Б. 60-63.

9. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э. N1-ацетил копсинин алкалоидининг каламуш аорта силлиқ мускул препаратига релаксант таъсир механизми // Биофизика ва биокимё муаммолари – 2020: Илмий конференция материаллари. – Тошкент, 2020. – Б. 172-173.

10. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э. N1-ацетил копсинин алкалоидининг каламуш аорта силлиқ мускул препаратига релаксант таъсирини таъминланишида Ca^{2+} -ионларининг иштироки // Биофизика ва биокимё муаммолари – 2020: Илмий конференция материаллари. – Тошкент, 2020. – Б. 173.

11. Юнусов Л.С., Зайнабиддинов А.Э. N1-ацетил копсинин алкалоидининг каламуш аорта силлиқ мускул препаратига релаксант таъсирини таъминланишида Ca^{2+} -каналларининг роли // Биофизика ва биокимё муаммолари – 2020: Илмий конференция материаллари. – Тошкент, 2020. – Б. 174.

12. Yunusov Lazizbek Sodikovich., Zainobiddinov Anvar Erkinzhonovich., Gayibov Ulugbek Gapparjanovich. Vasorelaxant effect of some selected alkaloids // Abstracts of II international scientific and practical conference. – Italy, 2020. – P. 47-50

Авторефератнинг ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги нусхалари
Наманган давлат университетининг «Илмий ахборотнома» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.
(05.04.2021 йил)

Босишга рухсат этилди: 11.05.2021 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆ , «Times New Roman» гарнитураси.
Шартли босма табағи 3 Адади: 100. Буюртма: № 57.

Наманган шаҳар Хамрох кўчаси 71^А уй.
«Яшин саноат» босмахонасида чоп этилди

