

**ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ  
PhD.03/30.06.2020.В.70.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ҚОРАҚАЛПОҚ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЗАРИПОВ АБДИСАЛИМ АБДИКАРИМОВИЧ**

**1-(2'-БРОМ-4',5'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-  
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДИ ВА  
ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН ФЛАВОНОИДИ КОНЪЮГАТИНИНГ  
ВАЗОРЕЛАКСАНТ ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИНИ ТАВСИФЛАШ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Қарши – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Зарипов Абдисалим Абдикаримович**

1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоиди ва дигидрокверцетин флавоноиди конъюгатининг вазорелаксант таъсир механизмларини тавсифлаш..... 5

**Зарипов Абдисалим Абдикаримович**

Характеристика механизма вазорелаксантного действия конъюгата алкалоида 1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и флавоноида дигидрокверцетина..... 21

**Zaripov Abdisalim Abdikarimovich**

Characteristics of the mechanism of vasorelaxant action of the conjugate of the alkaloid 1- (2'-bromo-4', 5'-dimethoxyphenyl) -6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and the flavonoid dihydroquercetin..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 42

**ҚАРШИ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖА БЕРУВЧИ  
PhD.03/30.06.2020.В.70.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ҚОРАҚАЛПОҚ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ЗАРИПОВ АБДИСАЛИМ АБДИКАРИМОВИЧ**

**1-(2'-БРОМ-4',5'-ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-  
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИН АЛКАЛОИДИ ВА  
ДИГИДРОКВЕРЦЕТИН ФЛАВОНОИДИ КОНЪЮГАТИНИНГ  
ВАЗОРЕЛАКСАНТ ТАЪСИР МЕХАНИЗМЛАРИНИ ТАВСИФЛАШ**

03.00.08 – Одам ва ҳайвонлар физиологияси

**Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Қарши – 2022**

Биология фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/B202 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Қорақалпоқ давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (<http://qarshidu.uz/uz>) ва "ZiyoNet" Ахборот – таълим порталида ([www.ziyo.net/uz](http://www.ziyo.net/uz)) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Есимбетов Адилбай Тлепович  
биология фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Хушматов Шунқор Садуллаевич  
биология фанлари доктори, катта илмий ходим

Чўлиев Икром Нетьматуллаевич  
биология фанлари номзоди

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат университети

Диссертация ҳимояси Қарши давлат университети ҳузуридаги Илмий даража берувчи PhD.03/30.06.2020.B.70.03 рақамли илмий кенгашнинг 2022 йил "22" 02 соат 11<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 180103 Қарши шаҳри, Кўчабоғ кўчаси, 17. Тел.: (0 375) 225-34-13; факс: (0375) 221-00-56; e-mail: qarshidu@umail.uz). Қарши давлат университети, Педагогика факультети, 301-хона.

Диссертация билан Қарши давлат университетининг Ахборот–ресурс марказида танишиш мумкин (82 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 180103 Қарши шаҳри, Кўчабоғ кўчаси, 17. Тел.: (0375) 225-34-13; факс: (0375) 221-00-56; e-mail: qarshidu@umail.uz).

Диссертация автореферати 2022 йил "7" 02 кун тарқатилди  
(2022 йил "7" 02 даги № 1 рақамли реестр баённомаси).



Ш.Қ. Курбанов  
Илмий даража берувчи  
илмий кенгаш раиси,  
б.ф.д., профессор

Ш.А. Саматова  
Илмий даража берувчи  
илмий кенгаш илмий котиби,  
б.ф.н., доцент

Л.Х. Ёзиев  
Илмий даража берувчи  
илмий кенгаш қошидаги  
илмий семинар раиси,  
б.ф.д., профессор

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунё миқёсида юрак-қон томир тизими касалликлари ўлим даражаси бўйича ханузгача етакчи ўринни эгаллаб турибди ҳамда бу ҳолат тиббий, ижтимоий ва иқтисодий долзарб муаммолардан бири ҳисобланади. Айниқса, ушбу касалликларни даволашда фойдаланиладиган дори воситаларининг ижобий таъсири билан бирга ножўя таъсирининг ҳам мавжудлиги қон томир тизимининг энг кенг тарқалган патологияси ҳисобланган артериал гипертензияни олдини олиш ва даволашда ижобий натижаларнинг камайишига олиб келмоқда. Шунга кўра, замонавий фармакология ва кардиологияда аниқ нишонларга эга, ножўя таъсири кам ва самарадорлиги юқори бўлган антигипертензив дори-препаратлар яратиш ҳамда артериал гипертензиянинг олдини олишда янги ёндашувларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда сўнгги йилларда юрак-қон томир тизими касалликларини келтириб чиқарувчи потологик механизмларни аниқлаш ҳамда уларни даволашда янги самарали дори воситаларни ишлаб чиқиш бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда. Шу билан бирга, ушбу касалликларни даволаш учун янги дори воситаларни яратишда кенг фармакологик хусусиятларга эга биологик фаол бирикмаларга алоҳида эътибор қаратилган. Бу борада, жумладан, флавоноидлар ва алкалоидларни антигипертензив хоссаларини аниқлаш ва уларнинг таъсир механизмларини асослаш, самарадорлигини таҳлил қилиш ва мазкур бирикмаларнинг скринингини такомиллаштиришга катта эътибор қаратилмоқда.

Республикамизда ўсимлик моддаларидан кардиопротектив ва антигипертензив хоссага эга янги авлод дори воситаларини яратишга катта эътибор берилмоқда. Бу борада фармакология соҳасида илмий-инновацион ишланмаларни амалиётга самарали татбиқ этиш бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида<sup>1</sup> “...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори-дармонлар ва тиббий буюмлар билан таъминлашни яхшилаш” бўйича муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, юрак-қон томир касалликларини даволаш ва олдини олиш учун дори воситаларини янги авлодини яратишда маҳаллий ўсимликлардан ажратилган флавоноидлар ва алкалоидларнинг фармакологик таъсир механизмларини аниқлашга йўналтирилган тадқиқотлар муҳим илмий ва амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” Фармони ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 14 февралдаги ПҚ-3532-сонли “Фармацевтика

---

<sup>1</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” Фармони

тармоғини жадал ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ва 2019 йил 30 декабрдаги ПҚ-4554-сонли “Ўзбекистон Республикаси фармацевтика тармоғида ислохотларни чуқурлаштиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида” ги қарорлари ҳамда бу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда назарда тутилган вазифаларни бажаришга ушбу диссертация иши муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижлик олимлар томонидан кўплаб алкалоидлар ва флавоноидларнинг гипертензив хусусиятга эга эканлиги ва бу уларнинг вазорелаксанти фаоллиги туфайли таъминланиши аниқланган, бундай таъсир СМХдаги ҳужайра ички  $Ca^{2+}$  миқдорининг камайишига асосланган (McNeill, Jurgens, 2006). Шунингдек, СМХда  $Ca^{2+}$  ионларининг ҳужайра ички концентрациясининг камайиши плазмолеммадаги  $Ca^{2+}$  – каналлари орқали  $Ca^{2+}$  ионларининг киришининг сусайиши ва саркоплазматик ретикулумдан (СР) чиқишининг камайиши билан юзага келиши тадқиқ қилинган (Dominiczak et al., 1992; Narayanan et al., 2012). Кўплаб флавоноидларнинг вазорелаксанти таъсирини таъминлашда эндотелий ва NO/GC/cGMP/PKG сигнал каскади, шунингдек,  $K^{+}$ -каналлари муҳим роль ўйнаши очиқ берилган (Wang et al., 2014). Шу сабабли дунёнинг кўплаб институт ва университетларининг йирик илмий марказларида юрак-қон томир тизими касалликлари, шу жумладан, артериал гипертензияни олдини олиш ва даволашда қўлланиладиган кенг фармакологик таъсирга эга алкалоидлар ва флавоноидлар каби ўсимликларнинг биологик фаол бирикмаларига алоҳида эътибор қаратилмоқда (Ciunǎrnean et al., 2020; Wang et al., 2015).

МДХ мамлакатларида турли хил биологик фаол бирикмалар билан қон томир тонусини регуляция қилиш механизмларини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар турли лабораторияларнинг диққат марказида бўлиб келмоқда. Хусусан, А.В. Носарев раҳбарлигидаги илмий лабораторияда (Сибир давлат медицина университети) СМХнинг NO/GC/cGMP/PKG сигнал каскадининг функциясини модификациялаш механизмлари ва уларнинг қон томирлар тонусини регуляция қилишдаги роли ўрганилган (Носарев, 2006). М.Н. Макарова раҳбарлигидаги лабораторияда эса (И.И. Мечников номидаги СпбДМА ДТМ), қон томирлари тонусини флавоноидлар ёрдамида модуляция қилиш механизми ва уларнинг таъсирида эндотелий омилларининг роли ҳақида муҳим маълумотлар олинган (Макарова ва бошқ., 2011).

Мамлакатимизда юрак-қон томир касалликларини даволаш учун янги дори воситаларини яратишга қаратилган тадқиқотларга ЎзР ФА ЎМКИ ходимлари (Султонхўжаев М.Н., Хушвақтова З.А.) ўсимликлардан фаол бирикмаларни ажратишга катта ҳисса қўшганлар. Ушбу бирикмаларнинг фармакологик таъсири асосида ётувчи молекуляр механизмлари

П.Б. Усманов лабораториясида (УзМУ ББИ) ўрганилган ва СМХнинг  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлари ва уни таъминлашда эндотелий омилларининг роли тавсифланган.

Шунга кўра, артериал гипертензияни даволашда янги маҳаллий дори воситаларини ишлаб чиқиш учун ўсимликлардан ажратиб олинган биологик фаол моддаларнинг юрак-қон томир тизимига таъсир механизмларини аниқлаш муҳим илмий ва амалий аҳамият касб этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот 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 даволашнинг адекват йўллари ишлаб чиқиш учун юрак ва силлиқ мускул ҳужайраларини истикболли нишонларини модуляция механизмларининг комплекс тавсифи” лойиҳаси (2017-2020) доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** 1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил) - 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (F-18) алкалоиди билан дигидрокверцетин (ДГК) флавоноидини гибридлаш йўли билан олинган 2-(3,4-дигидрооксифенил) - 6-[1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-метил-3,5,7-тригидроксихроман-4-она (ДКВ-11) конъюгатининг вазорелаксант таъсир механизмини тавсифлашдан иборат.

#### **Тадқиқот ишининг вазифалари:**

каламүш аортасини гиперкалийли эритма ва фенилэфрин (ФЭ) билан индуцирланган қисқаришларига F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсир хусусиятларини тадқиқ қилиш;

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсирини таъминлашда СМХлари плазмолеммасидаги  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлари ( $Ca^{2+}_L$ ,  $Ca^{2+}_R$ ,  $Na^+/Ca^{2+}$ -алмашинув тизими) ролини баҳолаш;

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсирини таъминлашда СМХлари СР  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлари ( $IP_3R$  ва  $Ca^{2+}$ -АТФаза) ролини аниқлаш;

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсирини таъминлашда эндотелий ва  $K^+$ -каналлари иштирокини аниқлаш;

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг силлиқ мускуллари қисқариш фаоллигининг гипоксиядан келиб чиқадиган бузилишини олдини олиш имкониятларини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида F-18 изохинолин алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11, каламүш аорта препаратлари олинган.

**Тадқиқот предмети** F-18 изохинолин алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсир механизмини

тавсифлаш, плазмолемма ва СР  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлари, эндотелий ва  $K^{+}$ -каналлари ролини ҳамда СМҲлари қисқариш фаоллигида гипоксия келтириб чиқарадиган бузилишлардан уларни протекция қилиш имкониятларини баҳолаш ташкил этган.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертация ишида экспериментал маълумотларни автоматик йиғиш ва қайта ишлашни таъминловчи, каламуш аорта препаратларининг қисқариш фаоллигини қайд қилиш ва таҳлил қилишнинг замонавий методларидан ва функционал муҳим аҳамиятга эга бўлган ион каналлари, рецепторлар ва сигнал тизимларига бирикмаларнинг таъсирини баҳолаш имконини берувчи ингибир анализидан ҳамда тажриба натижаларини статистик қайта ишлашда OriginPro v. 8.6 SR1 (EULA, АҚШ) дастуридан кенг фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант ва вазопротектив хусусиятга эга эканлиги, уларнинг таъсири турли механизмлар билан таъминланиши очиб берилган;

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсири СМҲга  $Ca^{2+}_L$ -каналлари блокадаси ҳамда СР дан  $Ca^{2+}$  транспорт тизимларининг ингибирланиши билан боғлиқлиги исботланган;

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсирини таъминлашда плазмолеммадаги  $K_{ATP}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари иштирок этиши исботланган;

ДКВ-11 конъюгатининг вазопротектив таъсирида плазмолемма  $Ca^{2+}_L$ -каналлари ва СР инозитол 1,4,5-трифосфат каскади функцияси модификацияси, шунингдек, NOS, NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўллари ва  $K_{ATP}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари активацияси ётиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ўсимликдан ажратилган бирикмаларнинг вазорелаксант таъсир механизлари ҳақидаги муҳим тушунчаларни кенгайтиради, шу билан бирга унинг плазмолемма ва СР  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлари ҳамда эндотелий ва  $K^{+}$ -каналларига таъсири асосида ётувчи комплекс механизмлари аниқланган;

ДКВ-11 конъюгатининг гипоксиядан келиб чиққан СМҲлари қисқариш фаоллигининг бузилишини протекция қилиш механизмлари ва ишемик бузилишлардан келиб чиқадиган юрак-қон томир касалликларини даволашда янги ёндашувлар илмий асосланган;

вазорелаксант ва вазопротектив фаолликка эга бўлган ДКВ-11 конъюгати асосида маҳаллий вазо- ва кардиопротектор дори воситаларининг янги авлодини яратиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** олинган натижаларни қайта ишлаш ва таҳлил қилиш имконини берувчи экспериментал натижаларни қайд қилиш ва йиғишнинг замонавий тизимларидан фойдаланилганлиги ва ОАК томонидан тавсия этилган илмий журналларда чоп этилганлиги, нашрларга олинган экспертлар баҳоси, олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш ва корреляцион таҳлил қилиш “OriginPro v. 8.6 SR1 (EULA, Northampton,



МА 01060-4401, АҚШ)” компьютер дастури асосида амалга оширилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти алкалоидлар ва флавоноидлар ҳамда уларнинг конъюгатларининг вазорелаксант таъсир механизмлари, плазмолемма ва СР  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимларининг роли, шунингдек, эндотелий ва  $K^{+}$ -каналлар ҳақидаги фундаментал билимларни ривожлантиришга муҳим ҳисса қўшиши, олинган маълумотлар СМХлари  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимларининг модуляциясига ва  $Ca^{2+}$ -гомеостазига янги ёндашувларни аниқлаб бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти вазорелаксант ва вазопротектив фаолликка эга бўлган ДКВ-11 конъюгати ишемия оқибатида келиб чиққан юрак-қон томир тизими касалликларини олдини олиш ва даволашда вазо- ва кардиопротектор дори воситаларининг маҳаллий янги авлодини яратиш учун энг муҳим истиқболли бирикмалардан бири эканлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсир механизмлари бўйича олинган натижалар асосида:

алкалоид, флавоноид ва улар асосида олинган конъюгатнинг вазорелаксант ва вазопротектив таъсир механизмлари Туркиянинг Анадолу университети доривор ўсимликларни тадқиқ қилиш ва қўллаш илмий марказининг №2103S009 “Investigation of phytochemical and biological properties of *Scabiosa pseudograminifolia* Hub-Mor” мақсадли лойиҳасида биологик препаратларнинг фармакологик хусусиятларини аниқлашда фойдаланилган (Анадолу университетининг 2021 йил 22 сентябрдаги маълумотномаси). Натижада ўсимликлардан олинган бирикмаларнинг антиоксидант ва антигипертензив таъсир хусусиятларини баҳолаш имконини берган;

дигидрокверцетиннинг вазорелаксант таъсири ПЗ-20170927122 рақамли “*Ferula foetida* ўсимлигининг камеди смоласи асосида субстанция яратиш ва специфик фармакологик фаоллигини баҳолаш” лойиҳаси доирасида янги кардиопротектив воситаларни аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 21 октябрдаги 4/1255-2910-сон маълумотномаси). Натижада камеди-смоласи асосида субстанция яратиш ва унинг специфик фармакологик фаоллигини баҳолаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Диссертация ишининг тадқиқот натижалари 5 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган. Шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган

илмий нашрларда 5 та илмий мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, якуний қисм, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 90 бетни ташкил қилган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

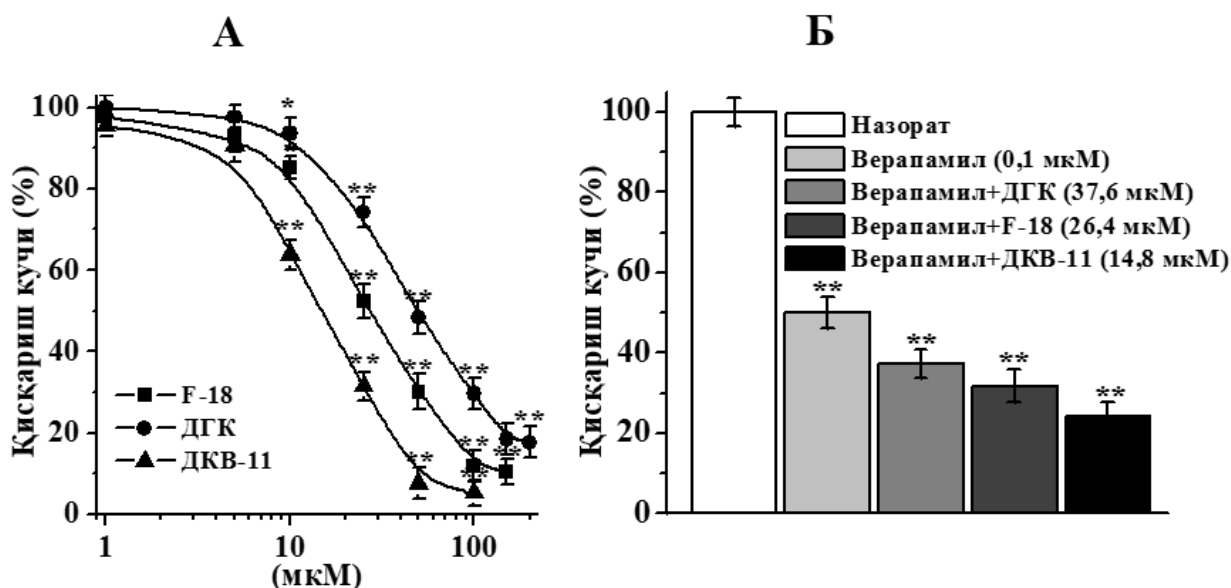
**Кириш** қисмида олиб борилган илмий тадқиқотлар долзарблиги ва зарурияти, тадқиқот мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика илм ва технологиялар ривожланишининг устивор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, тадқиқот илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларни илмий ва амалий ахамияти, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Қон томирлар силлиқ мускул хужайраларининг тузилиши ва ишлаш механизмлари”** деб номланган биринчи бобида қон томирлар СМХлари тузилиш принциплари ва функционал хусусиятлари, уларнинг плазмолеммадаги  $Ca^{2+}$ -,  $K^{+}$ -каналлари,  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинув тизими, СР даги инозитол 1,4,5-трифосфат рецептори,  $Ca^{2+}$ -АТФаза (SERCA2) каби асосий ион-транспорт тизимлари ҳақида замонавий адабиёт маълумотлари келтирилган. Силлиқ мускулларнинг қисқариш ва бўшашиш механизмлари, уларнинг хужайра ички сигнал тизимлари ва эндотелий омиллари орқали бошқарилиши ҳақида, артериал гипертензия патогенези ва бошқада юрак-қон томир тизими касалликларида силлиқ мускуллар ион-транспорт тизимларини роли, шунингдек, СМХ ион-транспорт тизимлари функцияси бузилишини фармакологик коррекциялашнинг замонавий усуллари ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **“Қон томирлар силлиқ мускулларининг қисқариш фаоллигини қайд қилиш усуллари”** деб номланган иккинчи бобида каламуш аортаси препаратлари қисқариш фаоллигини қайд қилиш усуллари ва тадқиқотларда қўлланилган асбоб-ускуналар батафсил ёритилган. F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг плазмолеммадаги  $Ca^{2+}$ -,  $K^{+}$ -каналлари,  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -алмашинув тизими, СР даги  $IP_3R$ , шунингдек, гипоксия шароитида аорта препарати қисқариш фаоллигига таъсирини баҳолаш имконини берадиган экспериментал протоколлар келтирилган.

Диссертациянинг **“F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсир механизмни тавсифлаш”** деб номланган учинчи бобида F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг гиперкалийли эритма ва фенилэфрин (ФЭ) билан индуцирланган каламуш аорта препарати қисқаришларига таъсир қилиш натижалари келтирилган.

*F-18* алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг гиперкалийли эритма билан индуцирланган аорта препарати қисқаришларига таъсири. Дастлабки тажрибаларда ўрганилаётган бирикмалар каламуш аорта препарати базал тонусига таъсир қилмаслиги аниқланди. Лекин гиперкалийли эритма (50 мМ КСl) билан чақирилган аорта препарати қисқаришларига дозага боғлиқ сезиларли вазорелаксант таъсир кўрсатди. Жумладан, *F-18* алкалоиди 5 мкМ да КСl билан индуцирланган аорта препаратлари қисқариш кучини  $8,1 \pm 3,8\%$  га камайтирган бўлса, 150 мкМ концентрацияда  $89,5 \pm 3,1\%$  га пасайтирди (1-расм, А). Худди шундай тажрибаларда ДГК флавоноиди 5 мкМ да КСl билан индуцирланган аорта препаратлари қисқариш кучини  $5,1 \pm 3,2\%$  га 200 мкМ концентрацияда эса  $82,3 \pm 3,8\%$  га камайтирди (1-расм, А).



**1-расм. *F-18* алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг концентрацияга боғлиқ (А) ва  $\text{Ca}^{2+}$ -каналлари ҳолатига боғлиқ (Б) таъсири** Ордината ўқида аорта препаратлари қисқариш кучи фоизда ифодаланган, 50 мМ КСl билан индуцирланган қисқариш кучи 100% деб олинган. Абсцисса ўқида тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг концентрацияси (мкМ) ифодаланган (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 7$ ).

КСl ёрдамида индуцирланган аорта препарати қисқариш кучига яққол сезиларли таъсир ДКВ-11 конъюгати иштирокида кузатилди, яъни 5 мкМ да аорта препарати қисқариш кучини  $10,4 \pm 4,2\%$  га камайтирган бўлса 100 мкМ концентрацияда  $94,7 \pm 3,2\%$  га камайтириши аниқланди (1-расм, А). Шу шароитда *F-18* алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатлари учун  $IC_{50}$  қиймати (моддаларнинг максимал қисқариш кучини 50% га камайтирувчи концентрацияси) мос равишда 26,4 мкМ, 37,6 мкМ ва 14,8 мкМ ни ташкил қилди.

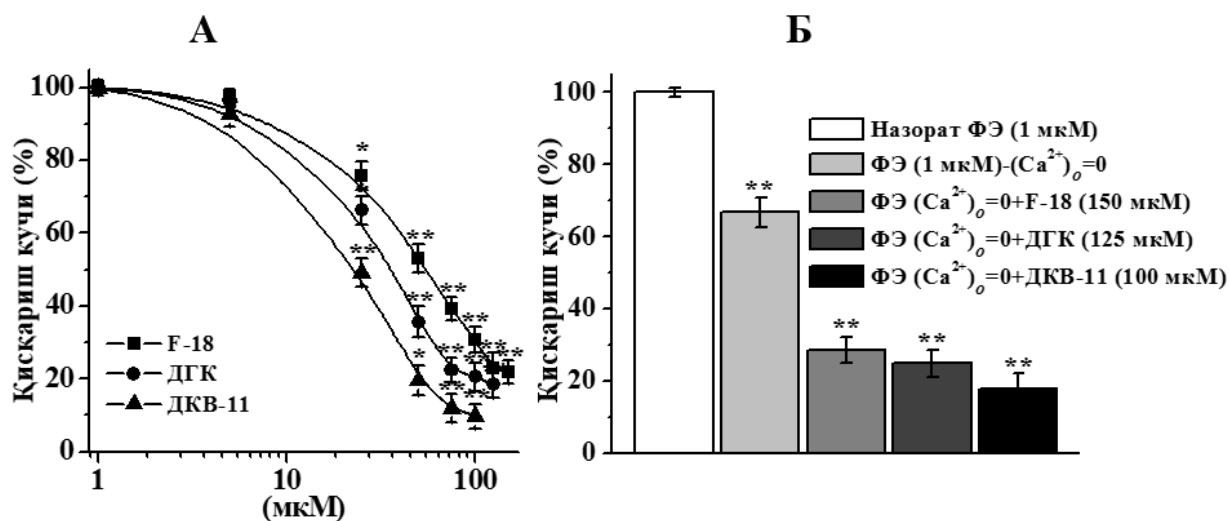
Гиперкалийли эритма ёрдамида юзага келган аорта препарати қисқаришлари асосан  $\text{Ca}^{2+}$  ионларини СМҲ  $\text{Ca}^{2+}$ -каналлари орқали кириши билан амалга ошишини ҳисобга олиб, ўрганилаётган бирикмаларни таъсири ушбу каналлар билан боғлиқ эканлигидан далолат беради. Текширилаётган

бирикмаларнинг вазорелаксанти таъсирини таъминлашда  $Ca^{2+}_L$ -каналларининг ролини янада ойдинлаштириш учун ушбу каналларнинг блокатори верапамил иштирокида уларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу тажрибаларда верапамилнинг  $IC_{50}$  га мос келадиган концентрацияси 0,1 мкМ мавжуд шароитда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатини КС1 билан индуцирланган аорта қисқаришларини сусайтирувчи таъсирининг қисман сақланиб қолиши кузатилди. Тажрибаларда верапамил (0,1 мкМ) мавжуд шароитда F-18 алкалоиди (26,4 мкМ), ДГК флавоноиди (37,6 мкМ) ва ДКВ-11 конъюгати (14,8 мкМ) КС1 билан индуцирланган аорта препарати қисқариш кучини мос равишда  $18,3 \pm 4,1\%$ ,  $12,8 \pm 3,5\%$  ва  $25,7 \pm 3,4\%$ , га қўшимча камайтириши аниқланди (1-расм, Б). Олинган тажриба натижалари текширилаётган бирикмаларнинг вазорелаксанти таъсирини верапамил мавжуд шароитда сезиларли камайиши, уларнинг  $Ca^{2+}_L$ -каналлари модификацияси билан боғлиқ деган хулосага келиш имконини беради. Лекин ўрганилаётган бирикмаларнинг верапамил мавжуд шароитда вазорелаксанти таъсирини сақлаб қолиши  $Ca^{2+}_L$ -каналлари блокадаси билан бирга СМХларидаги  $Ca^{2+}$  ионларини камайишида бошқа транспорт механизмлари ҳам иштирок этиши мумкин.

*F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг ФЭ билан индуцирланган аорта препарати қисқаришларига таъсирини баҳолаш.* СМХдаги  $Ca^{2+}$ -гомеостазини бошқарилишида  $Ca^{2+}_L$ -каналлари билан бирга  $\alpha$ -адренорецепторлар стимуляцияси пайтида СР ажралиб чиқадиган  $Ca^{2+}$  ионлари муҳим роль ўйнайди. Агонистлар томонидан  $\alpha_1$ -АР қўзғатилиши фосфолипаза С (PLC) фаоллашишига ва хужайрада инозитол 1,4,5-трифосфат ( $IP_3$ ) ҳосил бўлишига олиб келади, натижада СР даги инозитол 1,4,5-трифосфат рецептори ( $IP_3R$ ) фаоллашиши билан  $[Ca^{2+}]_{in}$  миқдори ортади ва силлиқ мускулларнинг қисқаришини таъминлайди.

Шу сабабли, ўрганилаётган бирикмаларнинг вазорелаксанти таъсир кўрсатишида  $IP_3R$  орқали СР дан чиқадиган  $Ca^{2+}$  ионларининг иштирокини баҳолаш учун  $\alpha$ -адренорецепторлар агонисти ФЭ билан индуцирланган аорта препарати қисқаришларига уларнинг таъсири ўрганилди. Жумладан, F-18 алкалоиди (150 мкМ), ДГК флавоноиди (125 мкМ) ва ДКВ-11 конъюгати (100 мкМ) ФЭ билан индуцирланган аорта препарати қисқариш кучини назоратга нисбатан мос равишда  $78,2 \pm 3,2\%$ ,  $81,6 \pm 3,7\%$  ва  $90,3 \pm 3,4\%$  га камайтириши аниқланди (2-расм, А). Тажрибаларда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгати учун  $IC_{50}$  қийматлар мос равишда 39,4 мкМ, 30,9 мкМ ва 23,7 мкМ ни ташкил қилди. Олинган натижалар текширилаётган бирикмаларнинг ФЭ билан индуцирланган аорта препарати қисқаришларига дозага боғлиқ таъсири асосан СР чиқадиган  $Ca^{2+}$  ионларининг камайишига боғлиқлигини кўрсатди. Буни инкубация муҳитида  $Ca^{2+}$  ионлари мавжуд бўлмаган шароитда амалга оширилган тажрибалар ҳам қўшимча тасдиқлади. Ушбу тажрибаларда F-18 алкалоиди (150 мкМ), ДГК флавоноиди (125 мкМ) ва ДКВ-11 конъюгати (100 мкМ) қўшилганда, ФЭ билан индуцирланган

аорта препарати қисқариш кучини мос равишда  $71,5 \pm 3,5\%$ ,  $75,2 \pm 3,7\%$  ва  $82,1 \pm 4,3\%$  га камайтириши аниқланди (2-расм, Б).



2-расм. F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг фенилэфрин билан индуцирланган аорта препаратлари қисқаришларига (А) ва Ca<sup>2+</sup> ионлари мавжуд бўлмаган шароитдаги (Б) таъсири

Ордината ўқида аорта препаратлари қисқариш кучи фоизда ифодаланган, 1 мкМ ФЭ билан индуцирланган қисқариш кучи 100% деб олинган.

Абсцисса ўқида тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг концентрацияси (мкМ) ифодаланган (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 7$ ).

Олинган натижалар тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг вазорелаксат таъсири IP<sub>3</sub>R орқали СР дан чиқариладиган Ca<sup>2+</sup> ионларининг камайиши билан боғлиқлигини исботлайди.

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксат таъсирида эндотелийнинг ролини баҳолаш. Маълумки, эндотелий қавати СМХни фаоллигини бошқариш ва қон томир тонусини тартибга солишда муҳим ҳисобланган бир қатор вазофаол омилларни ишлаб чиқади (Vanhoutte et al., 2016). Бунда етакчи ўринни азод оксиди (NO) эгаллайди, у эндотелий хужайраларида NO синтаза (NOS) томонидан синтезланади ва қон томирлар вазорелаксациясига замин яратади. Шу сабабли, тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг вазорелаксат таъсири таъминлашда эндотелийнинг ўрнини баҳолаш учун пахта тампон ёрдамида механик усулда эндотелий қавати олиб ташланган аорта препаратларида ўрганилди. Шу билан бирга, F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг эндотелийсиз аорта препаратларида ФЭ ёрдамида чақирилган қисқариш кучига таъсири эндотелий қавати мавжуд шароитдагига нисбатан мос равишда  $8,6 \pm 3,8\%$ ,  $11,2 \pm 3,9\%$  ва  $29,8 \pm 3,9\%$  га камайганлиги аниқланди (1-жадвал). Ушбу олинган натижалар, F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксат таъсири эндотелий функциясининг модификацияси билан боғлиқлигини кўрсатди. Шу билан бирга, эндотелийнинг олиб ташланиши ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксат таъсирида сезиларли бўлиб, бу унинг таъсири эндотелийга боғлиқлигини кўрсатди. Бу NOS ингибитори L-NAME иштирокида амалга оширилган тажрибаларда тасдиқланди, ушбу

шароитда ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсири  $25,1 \pm 3,2\%$  га камайди (1-жадвал).

1-жадвал

**ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант фаоллигига эндотелий, L-NAME, метилен кўки ва индометациннинг таъсири (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n=6$ )**

Тажриба шароити	Вазорелаксация %		
	F-18	ДГК	ДКВ-11
Эндотелий (+)	$78,2 \pm 3,2\%^{**}$	$81,6 \pm 3,7\%^{**}$	$90,3 \pm 3,4\%^{**}$
Эндотелий (-)	$69,6 \pm 3,8\%^{**}$	$70,4 \pm 3,9\%^{**}$	$60,5 \pm 3,9\%^{**}$
L-NAME (100 мкМ)	$71,1 \pm 3,8\%^{**}$	$73,4 \pm 3,8\%^{**}$	$65,2 \pm 3,2\%^{**}$
Метилен кўки (10 мкМ)	$72,3 \pm 3,6\%^{**}$	$75,7 \pm 3,4\%^{**}$	$69,8 \pm 3,3\%^{**}$
Индометацин (10 мкМ)	$73,2 \pm 3,5\%^{**}$	$78,6 \pm 3,3\%^{**}$	$86,4 \pm 3,9\%^*$

Олинган тажриба натижаларига кўра, ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсирини таъминлашда эндотелий ва NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўли муҳим роль ўйнайди. ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсирини таъминлашда NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўлининг иштироки гуанилатциклаза ингибитори метилен кўки мавжуд шароитдаги тажрибаларда тасдиқланди ва ушбу шароитда унинг таъсири  $20,5 \pm 3,3\%$  га камайди (1-жадвал). Шундай тажрибаларда циклооксигеназа махсус ингибитори индометацин иштироки ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант фаоллигига сезиларли таъсир қилмаслиги аниқланди, бу унинг простагландин PGI<sub>2</sub> каскадига таъсир этмаслигидан далолат беради (1-жадвал).

F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксант таъсир кўрсатишида  $K^+$ -каналларининг ролини ўрганиш.  $K^+$ -каналлари силлиқ мускуллар тонусини ушлаб туришда муҳим ҳисобланиб, улар СМХ мембрана потенциални назорат қилиш,  $Ca^{2+}$  ионларининг  $Ca^{2+}_L$ -каналлари орқали ташилиши ва СМХ қисқариш фаоллигини бошқаришда иштирок этади (Nelson and Quayle, 1995). Шу сабабли F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсир кўрсатишида  $K^+$ -каналларининг ролини баҳолаш учун ҳар хил  $K^+$ -каналлари блокаторлари ёрдамида тажрибалар амалга оширилди. Ушбу тадқиқотларда  $K_{ATP}$ -каналлари блокатори глибенкламид,  $K_{Ca}$ -каналлари блокатори тетраэтиламмоний (ТЭА),  $K_V$ -каналлари блокатори 4-аминопиридин (4-АП) ва  $K_{ir}$ -каналлари блокатори  $BaCl_2$  каби махсус блокаторлар ишлатилган. Тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг глибенкламид ва ТЭА мавжуд шароитда аорта препаратларига вазорелаксант таъсири камайганлиги аниқланди. Тажрибаларда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг 50 мкМ глибенкламид инкубацияси шароитида КС1 билан чақирилган аорта препаратлари қисқариш кучига вазорелаксант таъсири назоратга нисбатан мос равишда  $36,5 \pm 3,7\%$ ,  $38,3 \pm 3,5\%$  ва  $59,0 \pm 3,5\%$  га камайди (2-жадвал). Худди шундай тажрибаларда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгати ТЭА (1 мМ) мавжуд

шароитида КСІ билан индуцирланган аорта препарати қисқариш кучига таъсири назоратга нисбатан мос равишда 23,1±3,9%, 24,8±3,8% ва 38,4±3,5% га камайиши аниқланди. Шундай тажрибаларда  $K_v$ -ва  $K_{ir}$ -каналлари блокаторлари 4-АР ва  $BaCl_2$  нинг инкубацияси ўрганилаётган бирикмаларнинг вазорелаксанти фаолигига сезиларли таъсир кўрсатмади.

2-жадвал

**$K^+$ -каналлари блокаторлари мавжуд шароитда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг 30 мМ КСІ билан индуцирланган каламуш аорта препаратлари қисқаришларига таъсири (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n=6$ ).**

Тажриба шароити	Вазорелаксация %		
	F-18	ДГК	ДКВ-11
Назорат	92,9±3,6%**	88,7±2,4%**	97,7±1,3%**
Глибенкламид (50 мкМ)	56,4±3,7%**	50,4±3,5%**	38,7±3,5%**
ТЭА (1 мМ)	69,8±3,9%**	63,9±3,8%**	59,3±3,5%**
4-АП (1 мМ)	82,5±3,8%**	78,6±3,7%**	77,9±3,9%*
$BaCl_2$ (0,1 мМ)	88,6±4,1%*	86,6±2,8%**	90,9±3,4%**

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики, ўрганилаётган бирикмаларнинг вазорелаксанти таъсирини таъминлашда СМХлари  $K_{ATФ}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари иштирок этади. Шу билан бирга тадқиқ қилинаётган бирикмалар  $K_{ATФ}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналларини фаоллаштириб, СМХси мембранасининг гиперполяризацияси орқали  $Ca^{2+}_L$ -каналлари инактивациясини келтириб чиқаради, натижада  $Ca^{2+}$  ионларининг оқимини сусайтириши билан  $[Ca^{2+}]_{in}$  миқдорининг камайиши ва силлиқ мускулларнинг бўшашишига олиб келади.

Умуман олганда, ушбу тажриба натижалари шуни кўрсатадики, ўрганилаётган F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгати вазорелаксанти таъсирга эга бўлиб, нисбатан ДКВ-11 да кучлироқ эканлиги аниқланди. Олинган маълумотлар таҳлилига кўра, ушбу бирикмаларнинг вазорелаксанти таъсири асосан СМХдаги  $Ca^{2+}$  ионлари миқдорининг камайишига боғлиқ бўлиб, унинг таъминланишида турли механизмлар иштирок этади. Биринчидан СМХда  $Ca^{2+}$  миқдорининг пасайиши ушбу бирикмаларнинг СМХсидаги  $Ca^{2+}_L$ -каналлари орқали  $Ca^{2+}$  ионларини киришини сусайтириши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу билан бирга олинган натижаларга кўра,  $Ca^{2+}$  сиз эритмаларда ФЭ билан билан ўтказилган тажрибалар СР дан  $Ca^{2+}$  ионларининг чиқишини ингибирлаши натижасида СМХларда  $Ca^{2+}$  миқдорининг камайиши билан амалга ошиши мумкин. Шунингдек, олинган натижалар,  $Ca^{2+}$  сиз эритмаларда ФЭ билан билан ўтказилган тажрибалар СР дан  $Ca^{2+}$  ионларининг чиқишини ингибирлаши оқибатида СМХларда  $Ca^{2+}$  миқдорининг камайиши билан амалга ошиши мумкинлигини кўрсатди. Бундан ташқари, ушбу тажриба натижаларига кўра, вазорелаксация жараёнларини тартибга солишда иштирок этадиган эндотелий ҳамда  $K_{ATФ}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари

тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг вазорелаксат таъсирини таъминлашда муҳим роль ўйнайди.

Диссертациянинг **“F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг каламуш аортасида гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксациясига таъсири”** деб номланган тўртинчи бобида гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксацияга F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган.

Маълумки, кўпчилик юрак-қон томир касалликларининг патогенези ишемия/гипоксиядан келиб чиқадиган юрак ва силлиқ мускуллари қисқариш фаоллигининг бузилишларига асосланган (Csányi, Miller, 2014). Шу билан бирга, бу бузилишларнинг ривожланишида юрак ва СМХсининг  $Ca^{2+}$ -гомеостазининг бузилиши муҳим роль ўйнайди, ва бу турли  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлар функциясининг оксидловчи зарарланиши натижасида юзага келади (Oparyl, Schmieder, 2015). Шу билан бирга, оксидловчи стресс шароитида СМХларда  $Ca^{2+}$ -каналлари, СР даги  $IP_3R$  ва  $Ca^{2+}$ -АТФаза функцияси бузилади, бу СМХларида  $Ca^{2+}$  ионларининг тўпланиши билан уларнинг қисқаришига ва артериал гипертензияни ривожланишига олиб келади (Somlyo et al., 1985; Touyz et al., 2018).

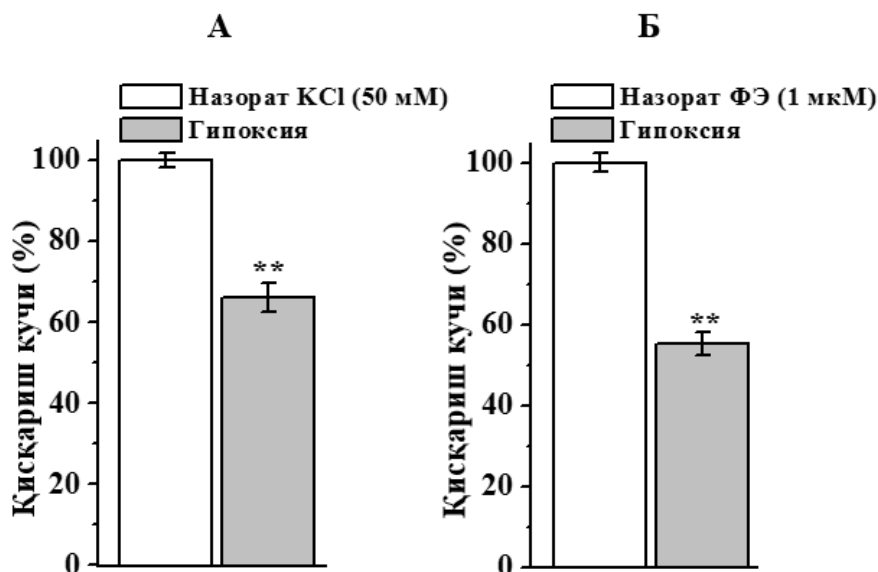
Юрак-қон томир касалликлари патогенезида кардиомиоцит ва СМХнинг  $Ca^{2+}$ -гомеостази ва  $Ca^{2+}$ -транспорт тизимлари функцияси бузилишлари етакчи роль ўйнашини ҳисобга олиб, бугунги кунда уларни фармакологик коррекциялашнинг янги усуллари топиш, ушбу касалликларнинг олдини олиш ва даволашнинг янги самарали воситаларини яратишнинг истиқболли йўналишларидан бири ҳисобланади. Буни инобатга олган ҳолда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг гипоксиядан келиб чиққан каламуш аорта препаратларининг вазорелаксациясига таъсири ўрганилди.

*F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг каламуш аорта препаратларида гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксациясига таъсирини ўрганиш.* Маълумки, гипоксия қон томирлар вазорелаксациясини келтириб чиқаради ва уларнинг тонусини пасайтиради, бу СМХда  $[Ca^{2+}]_{in}$  миқдорининг пасайиши билан боғлиқ (Daut et al., 1990). СМХда  $[Ca^{2+}]_{in}$  миқдорининг камайиши асосан  $Ca^{2+}$  ионларининг  $Ca^{2+}$ -каналлари орқали кириши ва СР дан  $IP_3R$  орқали чиқишини сусайишига боғлиқ ҳисобланади (Hedegaard et al., 2014).

Тажрибаларимизда эндотелий қавати бузилмаган аорта препаратлари 95%  $N_2$ /5%  $CO_2$  тутувчи Кребс эритмасида 60 дақиқа давомида инкубация қилиниши КС1 ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш кучининг сезиларли камайишига олиб келди. Шу билан бирга, КС1 (50 мМ) ва ФЭ (1 мкМ) билан индуцирланган аорта препаратлари қисқариш кучининг нормаксия шароитидаги назорат реакциясига нисбатан мос равишда  $33,9 \pm 3,4\%$  ва  $44,7 \pm 3,7\%$  га камайиши кузатилди (3-расм). КС1 ва ФЭ билан индуцирланган аорта препаратларининг қисқариш кучи СМХдаги  $Ca^{2+}$  ионларини миқдорига



боғлиқлигини ҳисобга олсак, бу натижалар гипоксия шароитида СМХда  $\text{Ca}^{2+}$  миқдорининг камайиши билан изоҳланади. Гипоксиянинг ФЭ билан индуцирланган қисқаришларига сезиларли таъсири уларнинг гипоксияга юқори сезувчанлигидан далолат беради.



**3-расм. КСl (А) ва ФЭ (Б) билан индуцирланган каламуш аорта препаратлари қисқариш кучига гипоксиянинг таъсири**

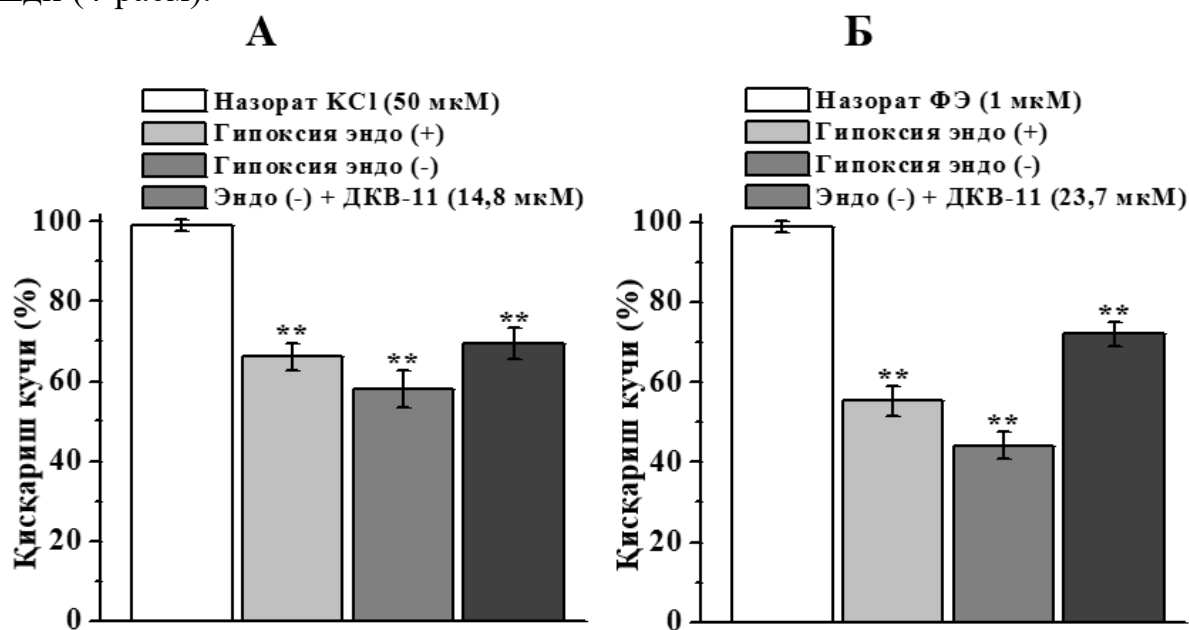
Ордината ўқида аорта препаратлари қисқариш кучи фоизда ифодаланган, КСl ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш кучи 100% деб олинган (\*\* $p < 0,01$ ;  $n=8$ ).

Гипоксиянинг КСl ва ФЭ билан индуцирланган қисқаришларига таъсиридаги бу фарқ, ФЭ билан чақирилган қисқаришлар асосан СР дан чиқадиган  $\text{Ca}^{2+}$  ионларига боғлиқлиги ва инозитол 1,4,5–трифосфат каскадининг АТФ энергиясини талаб қилиши билан изоҳланади (Moreland et al., 1991).

Ушбу тажрибаларда F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг КСl ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксиянинг вазорелаксат таъсирини сезиларли камайтириши аниқланди. F-18 алкалоиди (26,4 мкМ), ДГК флавоноиди (37,6 мкМ) ва ДКВ-11 конъюгати (14,8 мкМ), КСl билан индуцирланган қисқаришларга гипоксиянинг вазорелаксат таъсирини мос равишда  $7,1 \pm 3,1\%$ ,  $12,6 \pm 3,6\%$  ва  $23,1 \pm 4,2\%$  га камайтирди. Тажрибаларда F-18 алкалоиди (39,4 мкМ), ДГК флавоноиди (30,9 мкМ) ва ДКВ-11 конъюгати (23,7 мкМ) ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксиянинг вазорелаксат таъсирини мос равишда  $10,6 \pm 3,2\%$ ,  $30 \pm 3,6\%$  ва  $39,3 \pm 3,7\%$  га камайтириши маълум бўлди. Ушбу натижалар шуни кўрсатадики, ўрганилаётган бирикмалар ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксиянинг вазорелаксат таъсирини сезиларли даражада камайтиради. Тажрибалар натижалари ўрганилаётган бирикмаларнинг КСl ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксия келтириб чиқарадиган вазорелаксацияни камайтириши, уларнинг гипоксия шароитида

Ca<sup>2+</sup><sub>L</sub>-каналлари ва IP<sub>3</sub>R функциясининг оксидатив зарарланишининг олдини олиши мумкинлигидан далолат беради.

КСІ ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксия келтириб чиқарган аорта препаратлари вазорелаксациясига ДКВ-11 конъюгатининг таъсир кўрсатишида эндотелийни ролини ўрганиш. Юрак-қон томир касалликлари патогенезида кардиомиоцитларнинг фаоллигини тартибга солиш ва қон томирлар тонусини ушлаб туришда бевосита иштирок этувчи эндотелий функциясининг бузилиши ҳал қилувчи роль ўйнайди. Бундан ташқари, гипоксия келтириб чиқарган силлиқ мускул қисқариш фаоллигининг бузилишида вазорелаксация механизмининг етакчи регулятори бўлган эндотелий функциясининг бузилиши асосий роль ўйнаши аниқланди (Taggart, Wray, 1998). Юқорида тадқиқ қилинаётган бирикмаларнинг вазорелаксант эффеқтини ўрганиш жараёнида эндотелийнинг олиб ташланиши кўпроқ ДКВ-11 конъюгатининг таъсирини камайтирганлиги аниқланди. Шунинг учун ўрганилаётган бирикмаларнинг гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксацияга таъсирида эндотелийни ролини баҳолаш учун асосан ДКВ-11 конъюгати ишлатилган. Назорат тажрибаларида, эндотелийнинг олиб ташланиши аорта препаратларининг КСІ ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксациянинг кўшимча ортиши кузатилди. Жумладан, КСІ ва ФЭ билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксация мос равишда 8,0±4,6% ва 11,1±3,5% га ошди (4-расм).



4-расм. ДКВ-11 конъюгатининг каламуш аорта препаратларида КСІ (А) ва ФЭ (Б) билан индуцирланган қисқариш шароитида гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксациясига эндотелийга боғлиқ таъсири

Ордината ўқида аорта препаратлари қисқариш кучи фоизда ифодаланган, нормаксия шароитида 50 мМ КСІ ва 1 мкМ ФЭ билан индуцирланган қисқариш кучи 100% деб олинган (\*\* $p < 0,01$ ;  $n = 7$ ).

Тажрибаларда эндотелийни олиб ташланиши ДКВ-11 конъюгатининг гипоксия келтириб чиқарган аорта препаратлари вазорелаксациясига сезиларли

таъсир кўрсатиши аниқланди. Эндотелийи олиб ташланган аорта препаратларида КС1 билан чақирилган қисқаришларда ДКВ-11 конъюгати (14,8 мкМ) гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксация кучини  $11,3 \pm 3,9\%$  га камайтириши аниқланди (4-расм, А). Худди шундай тажрибаларда аорта препаратларида ФЭ билан чақирилган қисқаришларида ДКВ-11 конъюгати (23,7 мкМ) гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксация кучини  $27,9 \pm 3,9\%$  га камайтирди (4-расм, Б). Ушбу тажрибалар натижалари шуни кўрсатадики, эндотелийни олиб ташланиши ДКВ-11 конъюгатининг гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксацияга таъсирини сезиларли камайтирди. Бундан ташқари, ДКВ-11 конъюгатининг гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксацияга таъсири кўрсатишида эндотелий ва NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўли муҳим роль ўйнайди, бу ФЭ билан индуцирланган аорта препаратлари қисқаришларида яққол кўринди. Бу L-NAME, метилен кўки ва индометацин билан амалга оширилган тажрибаларда ҳам тасдиқланди ва улар мавжуд шароитда ДКВ-11 конъюгати (23,7 мкМ) гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксация кучини мос равишда  $27,8 \pm 4,2\%$ ,  $29,8 \pm 4,0\%$  ва  $34,7 \pm 4,1\%$  га камайтирди. Шу билан бирга, L-NAME мавжуд шароитда ДКВ-11 конъюгатининг гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксацияга таъсири худди эндотелий олиб ташланган ҳолатдагидек камайди, бунда ДКВ-11 конъюгатининг таъсирини таъминлашда NOS нинг муҳим ролини кўрсатди. Ушбу факт шуни кўрсатадики, ДКВ-11 конъюгатининг таъсири NOS ва NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўли активацияси билан боғлиқ бўлиб, бу эндотелий функциясини нормаллаштириб ва вазорелаксацияга жавобгар механизмни рағбатлантиради.

*Аорта препаратларининг гипоксиядан келиб чиққан вазорелаксациясига ДКВ-11 конъюгатининг таъсирида  $K^+$ -каналларининг ролини ўрганиши.* Юқорида айтганимиздек, СМХдаги барча  $K^+$ -каналлари қон томирлар тонусини ва қон томирларнинг вазорелаксация механизмларини бошқаришда муҳим роль ўйнайди (Nelson and Quayle, 1995). Шу билан бирга, гипоксия шароитида  $K^+$ -каналларининг фаоллашиши гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксациянинг асоси эканлиги аниқланди (Daut et al., 1990; Nedegaard et al., 2014).

Шу сабабли гипоксия келтириб чиқарган аорта препаратлари вазорелаксациясига ДКВ-11 конъюгатининг таъсир кўрсатишида  $K^+$ -каналларининг ролини баҳолаш учун биз  $K_{ATP}$ -,  $K_{Ca}$ - ва  $K_{ir}$ -каналлари махсус блокаторлари глибенкламид, ТЕА ва  $BaCl_2$  иштирокида тадқиқотлар олиб бордик. Ушбу тажрибаларда фақат глибенкламид ва ТЕА ДКВ-11 конъюгатининг гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксацияга таъсирини сезиларли даражада камайтирганлиги аниқланди. Шу билан бирга, ДКВ-11 конъюгатининг глибенкламид ва ТЕА мавжуд шароитда гипоксия келтириб чиқарган аорта препаратлари вазорелаксациясига таъсири мос равишда  $23,0 \pm 3,4\%$  ва  $16,9 \pm 3,6\%$  га камайди. Ушбу натижалар кўрсатадики,  $K_{ATP}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари ДКВ-11 конъюгатинининг гипоксия келтириб чиқарган вазорелаксациясига таъсирини таъминлашда иштирок этади.  $K$ -каналларининг гипоксия келтириб чиқарадиган вазорелаксацияда муҳим ролини инобатга олган ҳолда, олинган маълумотлар ДКВ-11 конъюгатининг  $K_{ATP}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналларининг

функциясини ўзгартириб, уларнинг гипоксия шароитида бузилишларининг олдини олиш имкониятига эга эканлигини кўрсатиши мумкин.

Умуман олганда, ушбу тажрибалар сериясида олинган маълумотларга асосланиб, ДКВ-11 конъюгати гипоксия келтириб чиқарадиган қон томирлари бузилишларининг олдини олади, яъни вазопротектив таъсирга эга деган хулосага келиш мумкин. ДКВ-11 конъюгатининг бундай таъсири инозитол 1,4,5-трифосфат каскади,  $Ca^{2+}_L$ -каналлари функциясини модификацияси ҳамда NOS ва NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўлининг, шунингдек,  $K_{ATP}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари фаоллашуви орқали таъминланиши мумкин.

## ХУЛОСАЛАР

1. F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва уларнинг конъюгати ДКВ-11 нинг вазорелаксанти таъсирга эга эканлиги аниқланди ва бунда уларнинг турли хил механизмлари констриктор хусусиятларига боғлиқ ҳолда таъминланиши кўрсатилди.

2. КС1-билан индуцирланган қисқариш шароитида F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксанти таъсири  $Ca^{2+}_L$ -каналлари блокадаси билан таъминланади, бу СМХда  $Ca^{2+}$  ни киришининг камайиши ва хужайра ички миқдорининг пасайиши натижасида кузатилади.

3. Фенилэфрин билан индуцирланган қисқариш шароитида F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксанти таъсири, асосан СМХда СР дан  $Ca^{2+}$  ионларининг чиқишининг ингибирланиши туфайли уларнинг хужайра ички миқдорининг камайиши билан таъминланади.

4. F-18 алкалоиди ва ДГК флавоноидидан фарқли ўлароқ, ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксанти таъсири эндотелийга боғлиқ бўлиб, бунда NOS ва NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўлининг фаоллашуви билан  $Ca^{2+}$  ионларининг плазмолеммадаги  $Ca^{2+}_R$ -каналлари орқали киришининг сусайиши, шунингдек, уларнинг СР дан чиқишини камайиши билан амалга ошади.

5. F-18 алкалоиди, ДГК флавоноиди ва ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксанти таъсири плазмолеммадаги  $K_{ATP}$ - ва  $K_{Ca}$ -каналлари фаоллашиши билан СМХ ларига  $Ca^{2+}$  ионларининг киришини сусайиши  $Ca^{2+}_L$ -каналлари инактивацияси орқали таъминланади.

6. ДКВ-11 конъюгати аниқ вазопротектив таъсирга эга бўлиб,  $Ca^{2+}_L$ -каналлари ва инозитол 1,4,5-трифосфат каскади функцияси модификацияси шунингдек, NOS ва NO/sGC/cGMP/PKG сигнал йўли ҳамда  $K_{ATP}$ -ва  $K_{Ca}$ -каналлари активацияси туфайли гипоксия чақирган бузилишлардан қон томирларни самарали ҳимоя қилади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.03/30.06.2020.В.70.03  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ  
КАРШИНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**КАРАКАЛПАКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**ЗАРИПОВ АБДИСАЛИМ АБДИКАРИМОВИЧ**

**ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМА ВАЗОРЕЛАКСАНТНОГО  
ДЕЙСТВИЯ КОНЬЮГАТА АЛКАЛОИДА 1-(2'-БРОМ-4',5'-  
ДИМЕТОКСИФЕНИЛ)-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-  
ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА И ФЛАВОНОИДА  
ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА**

03.00.08 – Физиология человека и животных

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации доктора философии (PhD) по биологическим наукам

**Карши – 2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.3.PhD/B202.**

Диссертационная работа выполнена в Каракалпакском государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (<http://qarshidu.uz>) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:**

**Есимбетов Адилбай Тленович**  
доктор биологических наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Хушматов Шункор Садуллаевич**  
доктор биологических наук,  
старший научный сотрудник

**Чулиев Икром Ньматуллаевич**  
кандидат биологических наук

**Ведущая организация:**


**Андижанский государственный университет**


Защита диссертации состоится «22» 02 2022 года в 11<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета PhD.03/30.06.2020.B.70.03 при Каршинском государственном университете (Адрес: 180103, Карши, улица Кучабог, 17. Тел.: (0 375) 225-34-13; факс: (0375) 221-00-56; e-mail: qarshidu@mail.uz). Каршинского государственного университета, Педагогически факультет кабинет 301.


С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Каршинского государственного университета (зарегистрировано под № 88). (Адрес: 180103, город Карши, ул Кучабог, 17. Тел.: (0 375) 225-34-13; факс: (0375) 221-00-56; e-mail: qarshidu@mail.ru.)

Автореферат диссертации разослан: «7» 02 2022 г  
(реестр протокола рассылки № «1» от 7.02 2022).



  
**Ш.К. Курбанов**  
Председатель научного совета  
по присуждению ученых  
степеней, д.б.н., профессор

  
**Ш.А. Саматова**  
Ученый секретарь научного  
совета по присуждению ученых  
степеней, к.б.н., доцент

  
**М.Х. Ёзиев**  
Председатель научного семинара  
при научном совете по присуждению  
ученых степеней, д.б.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На сегодняшний день в мировом масштабе сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают ведущее место по степени смертности и это состояние является одной из актуальных медицинских, социальных и экономических проблем. В частности, наличие побочных эффектов наряду с положительным действием препаратов, применяемых при лечении этих заболеваний, приводит к снижению положительных результатов при профилактике и лечении артериальной гипертензии, являющейся широкораспространённой патологией сосудистой системы. Поэтому создание антигипертензивных лекарственных препаратов с четкими мишенями, низким уровнем побочных эффектов и высокой эффективностью в современной фармакологии и кардиологии, а также разработка новых подходов профилактики артериальной гипертензии имеет важное значение.

В мире в последние годы проводятся научные исследования по выявлению патологических механизмов, вызывающих заболевания сердечно-сосудистой системы, и разработке новых эффективных лекарственных препаратов для их лечения. В месте с этим, при разработке новых лекарственных средств для лечения этих заболеваний особое внимание уделяется биологически активным соединениям с широкими фармакологическими свойствами. В связи с этим, большое внимание в частности, уделяется, выявлению антигипертензивных свойств флавоноидов и алкалоидов, обоснованию механизмов их воздействия, анализу их эффективности и усовершенствованию скрининга этих соединений.

В нашей республике уделяется большое внимание созданию нового поколения лекарственных средств из растительных веществ с кардиопротекторными и антигипертензивными свойствами. В этой связи в сфере фармакологии разработаны мероприятия по эффективному внедрению в практику научно-инновационных разработок. В стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определяются важные задачи для «...дальнейшего развития фармацевтической промышленности и улучшения обеспеченности населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения»<sup>1</sup>. Исходя из этих задач, при создании препаратов нового поколения для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний большое научное и практическое значение имеют исследования, направленные на выявление механизмов фармакологического действия на основе флавоноидов и алкалоидов, выделенных из местных растений.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 г. □ стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан □ №УП-4947.

дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и Постановлениями Президента Республики Узбекистан № ПП-3532 от 14 февраля 2018 года «О дополнительных мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли» и № ПП-4554 от 30 декабря 2019 года «О дополнительных мерах по углублению реформ в фармацевтической отрасли республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Зарубежными учёными установлено гипотензивное действие большинства алкалоидов и флавоноидов, которое обеспечивается благодаря их вазорелаксантному эффекту, в основе этого действия лежит уменьшение внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в ГМК (McNeill, Jurgens, 2006). А также исследовано, что уменьшение внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в ГМК происходит в результате подавления поступления ионов  $Ca^{2+}$  через  $Ca^{2+}$ -каналы плазмолеммы и их высвобождения из саркоплазматического ретикулума (СР) (Dominiczak et al., 1992; Narayanan et al., 2012). Кроме того доказано, что важную роль в обеспечении вазорелаксантного эффекта большинства флавоноидов играют эндотелий и NO/GC/cGMP/PKG сигнальный каскад, а также  $K^+$ -каналы (Wang et al., 2014). Поэтому, в крупнейших научных центрах университетов и институтов мира уделяется отдельное внимание биологически активным соединениям растений, таким как алкалоиды и флавоноиды, которые благодаря широким фармакологическим эффектам используются при профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии (Ciumărnean et al., 2020; Wang et al., 2015).

В странах СНГ исследования, направленные на изучение механизмов регуляции тонуса кровеносных сосудов различными биологически активными соединениями также находятся в центре внимания различных лабораторий. В частности, в научной лаборатории под руководством Носарева А.В. (Сибирский государственный медицинский университет) изучены механизмы модификации функции NO/GC/cGMP/PKG сигнального пути ГМК и её роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов (Носарев, 2006). В лаборатории под руководством Макаровой М.Н. получены важные сведения о механизме модуляции тонуса кровеносных сосудов флавоноидами и роли эндотелиальных факторов в их действии (ГОУ ВПО СпбГМА им. И.И. Мечникова) (Макарова и др., 2011).

В нашей стране большой вклад в исследовании соединений растительного происхождения, направленных на создание новых лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний внесли сотрудники ИХРВ АН РУз (Султанходжаев М.Н., Хушвактова З.А.). Молекулярные механизмы, лежащие



в основе фармакологических эффектов этих соединений изучены в лаборатории П.Б. Усманова (ИББ НУУз), где охарактеризована роль  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем ГМК и эндотелиальных факторов в его обеспечении.

Поэтому важное научное и практическое значение имеет выявление механизмов влияния биологически активных веществ на сердечно-сосудистую систему для разработки новых местных лекарственных средств при лечении гипертензии.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена работа.**

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана реализуемого в рамках проекта №ФА-А-Ф-6-004 «Комплексная характеристика механизмов модуляции перспективных мишеней сердечных и гладкомышечных клеток для разработки адекватных подходов терапии сердечно-сосудистых заболеваний» (2017-2020).

**Целью исследования** является характеристика механизма вазорелаксантного действия конъюгата 2-(3,4-дигидроксифенил)-6-[1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил]-метил-3,5,7-тригидроксихроман - 4-она (ДКВ-11) полученного путем гибридизации алкалоида 1-(2'-бром-4',5'-диметоксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (F-18) с флавоноидом дигидрокверцетином (ДГК).

**Задачи исследования:**

исследовать особенности вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11 в условиях гиперкалиевой и фенилэфрин (ФЭ) индуцированной контрактуры аорты крысы;

оценить роль  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем плазмолеммы ГМК ( $\text{Ca}^{2+}_L$ ,  $\text{Ca}^{2+}_R$ ,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник), в обеспечении вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11;

исследовать роль  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем СР ГМК ( $\text{IP}_3\text{R}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза) в обеспечении вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11;

исследовать участие эндотелия и  $\text{K}^+$ -каналов в обеспечении вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11;

оценить возможности предупреждения повреждений сократительной активности гладкой мускулатуры, вызываемых гипоксией, алкалоидом F-18, флавоноидом ДГК и их конъюгатом ДКВ-11.

**Объектами исследования** являются изохинолиновый алкалоид F-18, флавоноид ДГК и их конъюгат ДКВ-11, препараты аорты крыс.

**Предметом исследования** является характеристика механизма вазорелаксантного действия изохинолинового алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11, роль в его обеспечении  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем плазмолеммы и СР, эндотелия и  $\text{K}^+$ -каналов, а также оценка возможной протекции ими от

повреждений сократительной активности гладкой мускулатуры, вызываемых гипоксией.

**Методы исследования.** В диссертационной работе использованы современные методы регистрации и анализа сократительной активности препаратов аорты крысы, обеспечивающие автоматический сбор и обработку экспериментальных данных и широко используемый ингибированный анализ, позволяющий оценивать эффекты соединений на функционально-значимые ионные каналы, рецепторы и сигнальные системы. Статистическая обработка результатов экспериментов осуществляли с помощью программы OriginPro v. 8.6 SR1 (EULA, США).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

раскрыто, что алкалоид F-18, флавоноид ДГК и их конъюгат ДКВ-11 обладают вазорелаксантным и вазопротекторным свойствами, действие которых обеспечивается различными механизмами;

доказано, что вазорелаксантное действие алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 сопровождается блокадой  $Ca^{2+}_L$ -каналов в ГМК и ингибированием транспортных систем  $Ca^{2+}$  из СР;

доказано, что в обеспечении вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 участвуют  $K_{ATP}$ - и  $K_{Ca}$ -каналы плазмолеммы;

установлено, что в основе вазопротекторного действия конъюгата ДКВ-11 лежит модификация функции  $Ca^{2+}_L$ -каналов плазмолеммы, инозитол-1,4,5-трифосфатного каскада СР, а также активация NOS, NO/sGC/cGMP/PKG сигнального пути и  $K_{ATP}$ - и  $K_{Ca}$ -каналов

**Практические результаты исследования** состоят в следующем:

установлено существенное расширение представления о механизмах, лежащих в основе вазорелаксантного действия соединений растительного происхождения, демонстрируя при этом комплексный характер механизмов, лежащих в его основе в которых задействованы  $Ca^{2+}$ -транспортирующие системы плазмолеммы и СР, а также, эндотелий и  $K^+$ -каналы;

научно обосновано выявленные механизмы протекторного действия конъюгата ДКВ-11 от повреждений сократительной активности ГМК, вызываемых гипоксией, разработка новых подходов терапии сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных ишемическими повреждениями;

конъюгат ДКВ-11, обладающий выраженной вазорелаксантной и вазопротекторной активностью послужит созданию на его основе местного нового поколения вазо- и кардиопротекторных лекарственных средств.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованием современных систем регистрации и сбора экспериментальных результатов, позволяющих проводить обработку и анализ их достоверности и публикацией результатов исследований в научных журналах, рекомендуемых ВАК, получением оценок экспертов на публикации, проведением статистической обработки и корреляционного анализа полученных данных на основе

компьютерной программы «OriginPro v. 8.6 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060-4401, США)».

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования обосновывается важным вкладом в развитие фундаментальных знаний о механизмах вазорелаксантного действия алкалоидов и флавоноидов и их конъюгатов, роли  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем плазмолеммы и СР, а также эндотелия и  $\text{K}^{+}$ -каналов в его обеспечении. Полученные данные определяют новые подходы модуляции  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем и  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза ГМК.

Практическое значение результатов исследования обосновано тем, что охарактеризованный конъюгат ДКВ-11, обладающий выраженной вазорелаксантной и вазопротекторной активностью, является одним из перспективных соединений-лидеров для рационального создания нового поколения отечественных вазо- и кардиопротекторных лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы обусловленных ишемией.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов изучения механизмов вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11:

механизмы вазорелаксантного и вазопротекторного действия алкалоидов, флавоноидов и конъюгатов, полученных на их основе, были использованы при определении фармакологических свойств биологических препаратов в рамках целевого проекта №2103S009 «Investigation of phytochemical and biological properties of *Scabiosa pseudograminifolia* Hub-Mor» в Центре исследования и применения медицинских растений и лекарств Университета Анadolу, Турция (Справка Университета Анadolу от 22 сентября 2021 г.). В результате полученные данные дали возможность оценить особенности антиоксидантных и антигипертензивных свойств соединений растительного происхождения;

вазорелаксантное действие дигидрокверцетина было использовано при разработке новых кардиопротекторных средств в рамках проекта ПЗ-20170927122 «Создание субстанции на основе камеди-смола растения *Ferula foetida* и оценка её специфической фармакологической активности» (Справка Академии наук Республики Узбекистан от 21 октября 2021 г. № 4/1255-2910). В результате, это дало возможность создания субстанции на основе камеди-смола и определения его специфической фармакологической активности.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования диссертационной работы прошли апробацию на 5 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 5 научных статей, в том числе 3 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов PhD диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключительной части, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 90 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

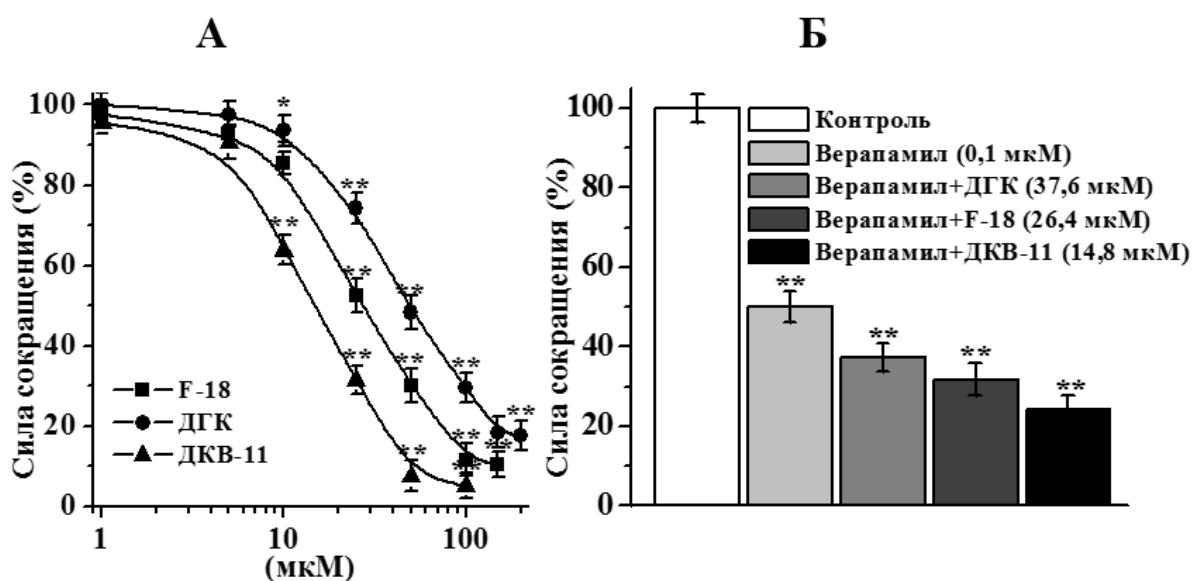
**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенных научных исследований, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические 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 **«Структурная организация и механизмы функционирования гладкомышечных клеток кровеносных сосудов»** приведены современные литературные сведения о принципах структурной организации и особенностях функционирования ГМК кровеносных сосудов, их основных ион-транспортующих системах, таких как  $\text{Ca}^{2+}$ -,  $\text{K}^+$ -каналы,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменник плазмолеммы, инозитол 1,4,5-трифосфатный рецептор,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза (SERCA2) CP, представлены данные о механизмах сокращения и расслабления гладкой мускулатуры, способах их регуляции внутриклеточными сигнальными системами и эндотелиальными факторами, приведены данные о роли ион-транспортующих систем гладкой мускулатуры в патогенезе артериальной гипертензии и других заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также современные способы фармакологической коррекции нарушений функции ион-транспортующих систем ГМК.

Во второй главе диссертации **«Методы регистрации сократительной активности гладкой мускулатуры кровеносных сосудов»** приведено подробное описание метода регистрации сократительной активности препаратов аорты крысы и оборудования, использованного в данном исследовании. Представлены протоколы экспериментов, позволяющие оценивать эффекты алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11 на функциональную активность  $\text{Ca}^{2+}_L$ - и  $\text{Ca}^{2+}_R$ -каналов,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника плазмолеммы,  $\text{IP}_3\text{R}$  CP, а также на сократительную активность препарата аорты в условиях гипоксии.

В третьей главе диссертации **«Характеристика механизма вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11»** представлены результаты исследования влияния алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на сокращения препаратов аорты крысы, индуцированные гиперкалиевыми растворами и фенилэфрином (ФЭ).

Действие алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на сокращения препаратов аорты, индуцированные гиперкалиевым раствором. В предварительных экспериментах было обнаружено, что исследуемые соединения не влияют на базальный тонус препаратов аорты крысы. Однако, на препаратах аорты, предварительно сокращенных гиперкалиевыми растворами (50 мМ КСl), исследуемые соединения проявляли выраженное доза-зависимое вазорелаксантное действие. В частности, в присутствии 5 мкМ алкалоида F-18 сила КСl индуцированных сокращений препаратов аорты уменьшалась на  $8,1 \pm 3,8\%$ , а при концентрации 150 мкМ на  $89,5 \pm 3,1\%$  (рис.1, А). Аналогично, в присутствии 5 мкМ флавоноида ДГК сила КСl индуцированных сокращений препаратов аорты уменьшалась на  $5,1 \pm 3,2\%$ , а при концентрации 200 мкМ на  $82,3 \pm 3,8\%$  (рис.1, А). Более выраженный эффект на силу КСl индуцированных сокращений препаратов аорты наблюдался в присутствии конъюгата ДКВ-11, который при концентрации 5 мкМ снижал силу сокращения препарата аорты на  $10,4 \pm 4,2\%$ , а при концентрации 100 мкМ на  $94,7 \pm 3,2\%$  (рис.1, А). При этом значения  $IC_{50}$  (концентрация соединения, снижающая максимальную силу сокращения на 50%) для алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 составляли 26,4 мкМ, 37,6 мкМ и 14,8 мкМ, соответственно.



**Рис.1. Зависимость эффектов алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 от их концентрации (А) и состояния  $Ca^{2+}_L$ -каналов (Б)**

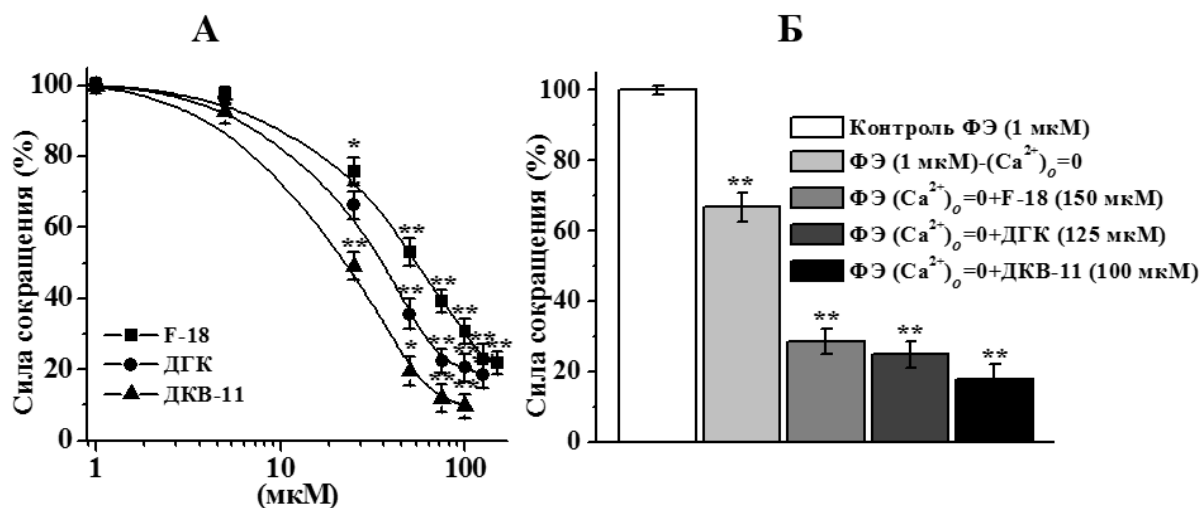
По оси ординат сила сокращения препаратов аорты, выраженная в процентах от силы, индуцированной 50 мМ КСl и принятой за 100%. По оси абсцисс концентрация исследуемых соединений (мкМ) (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 7$ ).

Учитывая то, что сокращения препаратов аорты, индуцируемые гиперкалиевыми растворами, в основном обеспечиваются ионами  $Ca^{2+}$ , поступающими в ГМК через  $Ca^{2+}_L$ -каналы, эти результаты могут свидетельствовать о том, что наблюдаемые эффекты исследуемых соединений обусловлены их взаимодействием с этими каналами. В связи с этим для проверки роли  $Ca^{2+}_L$ -каналов в обеспечении вазорелаксантного действия исследуемых соединений были

изучены их эффекты в присутствии блокатора этих каналов верапамила. В этих экспериментах было обнаружено, что в присутствии 0,1 мкМ верапамила, концентрации соответствующей его  $IC_{50}$ , алкалоид F-18, флавоноид ДГК и ДКВ-11 сохраняли способность подавлять КС1 индуцируемые сокращения аорты, но не такой степени, как в его отсутствие. При этом было установлено, что в присутствии верапамила (0,1 мкМ), алкалоид F-18 (26,4 мкМ), флавоноид ДГК (37, 6 мкМ) и конъюгат ДКВ-11 (14,8 мкМ) дополнительно подавляли силу КС1 индуцированных сокращений перпаратов аорты на  $18,3 \pm 4,1\%$ ,  $12,8 \pm 3,5\%$  и  $25,7 \pm 3,4\%$ , соответственно (рис.1, Б). Результаты этих экспериментов позволяют заключить, что вазорелаксантное действие исследуемых соединений связано с модификацией  $Ca^{2+}_L$ -каналов, так как оно заметно снижается в присутствии верапамила. Однако, сохранение вазорелаксантного эффекта исследуемых соединений в присутствии верапамила указывает на то, что в его обеспечении, наряду с блокадой  $Ca^{2+}_L$ -каналов, могут быть задействованы и другие механизмы ингибирования транспорта ионов  $Ca^{2+}$ - в ГМК.

*Оценка действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на сокращения препаратов аорты, индуцированные ФЭ.* Важную роль в регуляции  $Ca^{2+}$ -гомеостаза в ГМК, наряду с  $Ca^{2+}_L$ -каналами, также играют ионы  $Ca^{2+}$  высвобождаемые из СР, при стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов. Стимуляция  $\alpha_1$ -АР агонистами приводит к активации фосфолипазы С (PLC) и продукции инозитол 1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ), который активируя инозитол 1,4,5-трифосфатный рецептор ( $IP_3R$ ) СР, соответственно, обеспечивает увеличение уровня  $[Ca^{2+}]_{in}$  и сокращение гладкой мышцы.

В связи с этим для оценки участия ионов  $Ca^{2+}$  высвобождаемых из СР через  $IP_3R$  в обеспечении вазорелаксантного действия исследуемых соединений были изучены их эффекты на сокращения препаратов аорты, индуцируемые агонистом  $\alpha$ -адренорецепторов ФЭ. При этом было установлено, что в присутствии алкалоида F-18 (150 мкМ), флавоноида ДГК (125 мкМ) и конъюгата ДКВ-11 (100 мкМ) сила ФЭ индуцированных сокращений препаратов аорты уменьшается на  $78,2 \pm 3,2\%$ ,  $81,6 \pm 3,7\%$  и  $90,3 \pm 3,4\%$  от контроля, соответственно (рис.2, А). В этих условиях значения  $IC_{50}$  для алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 составляли 39,4 мкМ, 30,9 мкМ и 23,7 мкМ, соответственно. Эти результаты показывают, что исследуемые соединения также эффективно и доза-зависимо подавляют сокращения препаратов аорты, индуцированные ФЭ, в обеспечении которых в основном участвуют ионы  $Ca^{2+}$  высвобождаемые из СР. Это дополнительно подтверждается экспериментами, выполненными в условиях отсутствия ионов  $Ca^{2+}$  в среде инкубации. В этих экспериментах было обнаружено, что добавление алкалоида F-18 (150 мкМ), флавоноида ДГК (125 мкМ) и конъюгата ДКВ-11 (100 мкМ), сопровождалось дальнейшим уменьшением силы ФЭ индуцированных сокращений препаратов аорты на  $71,5 \pm 3,5\%$ ,  $75,2 \pm 3,7\%$  и  $82,1 \pm 4,3\%$ , соответственно (рис.2, Б).



**Рис.2. Влияние алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на сокращения препаратов аорты, индуцированные ФЭ, в присутствии (А) и в отсутствии ионов Ca<sup>2+</sup> (Б)**

По оси ординат сила сокращения препаратов аорты, выраженная в процентах от силы, индуцированной 1 мкМ ФЭ и принятой за 100%. По оси абсцисс концентрация алкалоидов (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 7$ ).

Эти результаты являются свидетельством того, что вазорелаксантный эффект исследуемых соединений также связан с их влиянием на высвобождение ионов Ca<sup>2+</sup> из СР через IP<sub>3</sub>R.

*Оценка роли эндотелия в вазорелаксантном действии алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11.* Известно, что эндотелий продуцирует ряд вазоактивных факторов, которые играют важную роль в регуляции сократительной активности ГМК и поддержании тонуса кровеносных сосудов (Vanhoutte et al., 2016). Ведущую роль при этом играет оксид азота (NO), который синтезируется в эндотелиальных клетках синтазой NO (NOS) и является ключевым медиатором процесса вазорелаксации кровеносных сосудов. В связи с этим для проверки участия эндотелия в обеспечении вазорелаксантного действия исследуемых соединений были изучены их эффекты на препаратах аорты без эндотелия, который удаляли механически с помощью ватного тампона. При этом было обнаружено, что при удалении эндотелия эффекты алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на силу ФЭ индуцированных сокращений препаратов аорты, уменьшались на  $8,6 \pm 3,8\%$ ,  $11,2 \pm 3,9\%$  и  $29,8 \pm 3,9\%$ , соответственно, от контроля, полученного на препаратах аорты с интактным эндотелием (табл.1).

Эти результаты показывают, что вазорелаксантное действие алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 связано с модификацией функции эндотелия. При этом удаление эндотелия более существенно сказывалось на вазорелаксантном эффекте конъюгата ДКВ-11, что свидетельствует о том, что он более зависит от состояния эндотелия. Это подтверждается в экспериментах с L-NAME, ингибитором NOS, в присутствии которого вазорелаксантный эффект конъюгата ДКВ-11 уменьшался на  $25,1 \pm 3,2\%$  (табл.1).

**Влияние эндотелия, L-NAME, метиленового синего и индометацина на вазорелаксантную активность алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 в условиях ФЭ индуцированной контрактуры (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n=6$ ).**

Условия эксперимента	Вазорелаксация %		
	F-18	ДГК	ДКВ-11
Эндотелий (+)	78,2±3,2%**	81,6±3,7%**	90,3±3,4%**
Эндотелий (-)	69,6±3,8%**	70,4±3,9%**	60,5±3,9%**
L-NAME (100 мкМ)	71,1±3,8%**	73,4±3,8%**	65,2±3,2%**
Метилен. синий (10 мкМ)	72,3±3,6%**	75,7±3,4%**	69,8±3,3%**
Индометацин (10 мкМ)	73,2±3,5%**	78,6±3,3%**	86,4±3,9%*

Результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что в обеспечении вазорелаксантного действия конъюгата ДКВ-11 важную роль играет эндотелий и NO/sGC/cGMP/PKG сигнальный пути. Подтверждением участия NO/sGC/cGMP/PKG сигнального пути, в обеспечении вазорелаксантного эффекта конъюгата ДКВ-11 могут служить результаты экспериментов с метиленовым синим – специфическим ингибитором гуанилатциклазы, в присутствии которого его эффект уменьшался на 20,5±3,3% (табл.1). В этих экспериментах также было обнаружено, что индометацин – специфический ингибитор циклооксигеназы, не оказывал существенного влияния на вазорелаксантное действие конъюгата ДКВ-11, что свидетельствует об отсутствии его влияния на каскад простагландина PGI<sub>2</sub> (табл.1).

*Изучение роли K<sup>+</sup>-каналов в обеспечении вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11.* Важную роль в поддержании тонуса гладких мышц играют K<sup>+</sup>-каналы, которые контролируя мембранный потенциал, участвуют в регуляции транспорта ионов Ca<sup>2+</sup> через Ca<sup>2+</sup><sub>L</sub>-каналы и сократительной активности ГМК (Nelson and Quayle, 1995). В связи с этим для оценки роли калиевых каналов в обеспечении вазорелаксантного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 было изучено влияние на их эффекты блокаторов различных типов калиевых каналов. В этих исследованиях были использованы специфические блокаторы K<sub>ATP</sub>-каналов глибенкламид, K<sub>Ca</sub>-каналов тетраэтиламмоний (ТЭА), K<sub>V</sub>-каналов 4-аминопиридин (4-АП) и K<sub>ir</sub>-каналов BaCl<sub>2</sub>. При этом было обнаружено, что при предварительной инкубации препаратов аорты с этими блокаторами только глибенкламид и ТЭА существенно влияли на вазорелаксантную активность исследуемых соединений. В частности, было установлено, что в присутствии 50 мкМ глибенкламида эффекты алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на силу KCl индуцированных сокращений препаратов аорты уменьшаются на 36,5±3,7%, 38,3±3,5% и 59,0±3,5%, соответственно от контроля, полученного в отсутствие глибенкламида (табл.2.). В аналогичных экспериментах с ТЭА (1 мМ), эффекты алкалоида F-18, флавоноида ДГК и



конъюгата ДКВ-11 на силу КС1 индуцированных сокращений препаратов аорты уменьшались на  $23,1 \pm 3,9\%$ ,  $24,8 \pm 3,8\%$  и  $38,4 \pm 3,5\%$ , соответственно от контроля, полученного в отсутствии ТЭА. В этих экспериментах блокаторы  $K_V$ - и  $K_T$ -каналов, 4-АП и  $BaCl_2$  существенно не влияли на вазорелаксантную активность исследуемых соединений.

Таблица 2

**Влияние блокаторов  $K^+$ -каналов на вазорелаксантную активность алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11, в условиях 30 мМ КС1 индуцированной контрактуры препаратов аорты крысы (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n=6$ ).**

Условия эксперимента	Вазорелаксация %		
	F-18	ДГК	ДКВ-11
Контроль	$92,9 \pm 3,6\%^{**}$	$88,7 \pm 2,4\%^{**}$	$97,7 \pm 1,3\%^{**}$
Глибенкламид (50 мкМ)	$56,4 \pm 3,7\%^{**}$	$50,4 \pm 3,5\%^{**}$	$38,7 \pm 3,5\%^{**}$
ТЭА (1 мМ)	$69,8 \pm 3,9\%^{**}$	$63,9 \pm 3,8\%^{**}$	$59,3 \pm 3,5\%^{**}$
4-АП (1 мМ)	$82,5 \pm 3,8\%^{**}$	$78,6 \pm 3,7\%^{**}$	$77,9 \pm 3,9\%^*$
$BaCl_2$ (0,1 мМ)	$88,6 \pm 4,1\%^*$	$86,6 \pm 2,8\%^{**}$	$90,9 \pm 3,4\%^{**}$

Результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что  $K_{ATФ}$ - и  $K_{Ca}$ -каналы ГМК также участвуют в обеспечении вазорелаксантного действия исследуемых соединений. При этом, взаимодействуя с  $K_{ATФ}$ - и  $K_{Ca}$ -каналами, исследуемые соединения, по-видимому, могут активировать их, и тем самым способствовать гиперполяризации мембраны ГМК, сопровождаемой инактивацией  $Ca^{2+}_L$ -каналов, снижением поступления ионов  $Ca^{2+}$  и уменьшением уровня  $[Ca^{2+}]_{in}$ , что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры.

В целом представленные результаты исследований свидетельствуют о том, что алкалоид F-18, флавоноид ДГК и конъюгат ДКВ-11, обладают вазорелаксантной активностью, которая более выражена у последнего. Анализ полученных данных показал, что в основе вазорелаксантного эффекта этих соединений лежит уменьшение внутриклеточного уровня ионов  $Ca^{2+}$  в ГМК, в обеспечении которого могут участвовать различные механизмы. Во-первых, уменьшение уровня  $Ca^{2+}$  в ГМК может быть связано с подавлением этими соединениями поступления ионов  $Ca^{2+}$  в ГМК через  $Ca^{2+}_L$ -каналы. Вместе с тем результаты экспериментов с ФЭ в без  $Ca^{2+}$  растворах указывают на то, что уменьшение уровня  $Ca^{2+}$  в ГМК, вызываемое этими соединениями может происходить в результате ингибирования высвобождения ионов  $Ca^{2+}$  из СР. Кроме того, результаты этих экспериментов свидетельствуют о том, что важную роль в обеспечении вазорелаксантного эффекта исследуемых соединений играет эндотелий и  $K_{ATФ}$ - и  $K_{Ca}$ -каналы, которые также участвуют в регуляции процессов вазорелаксации.

В четвертой главе диссертации «**Эффекты алкалоида F-18, флавоноида ДГК и их конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию аорты крысы, вызываемую**

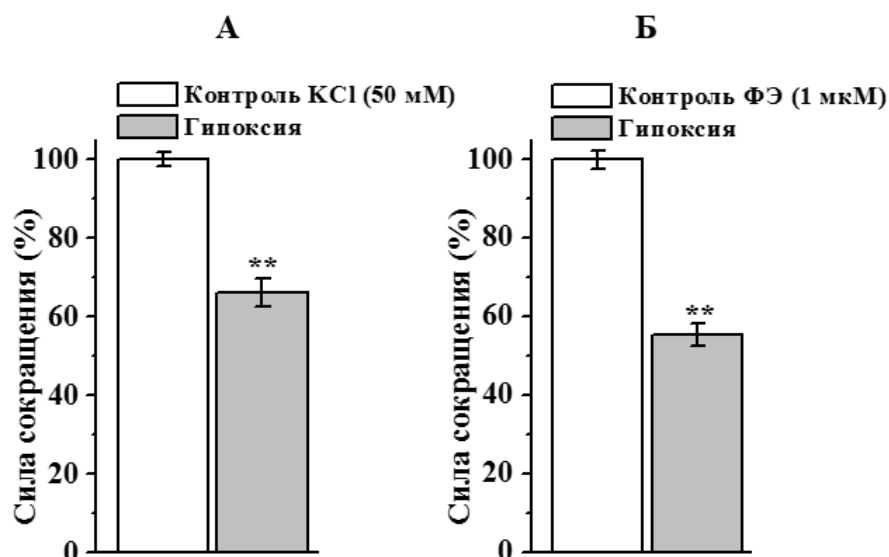
**гипоксией»** представлены результаты исследования влияния алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию аорты крысы, вызываемую гипоксией.

Известно, что в основе патогенеза большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежат повреждения сократительной активности сердечной и гладкой мускулатуры, вызываемые ишемией/гипоксией (Csányi, Miller, 2014). При этом установлено, что ключевую роль в развитии этих повреждений играют нарушения  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза кардиомиоцитов и ГМК, происходящие в результате оксидативного повреждения функции различных  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем (Opafil, Schmieder, 2015). При этом установлено, что в ГМК в условиях оксидативного стресса серьезно повреждается функция  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов,  $\text{IP}_3\text{R}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы СР, что способствует накоплению ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК, их контрактуре и развитию артериальной гипертензии (Somlyo et al., 1985; Touyz et al., 2018).

Принимая во внимание ведущую роль нарушений  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза и функции  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих систем кардиомиоцитов и ГМК в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, поиск новых подходов их фармакологической коррекции сегодня является одним из наиболее перспективных направлений при создании новых эффективных средств для профилактики и терапии этих заболеваний. Учитывая это, нами изучены эффекты алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты крысы, вызываемую гипоксией.

*Изучение влияния алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты крысы вызываемую гипоксией.* Установлено, что гипоксия вызывает вазорелаксацию кровеносных сосудов, сопровождаемую снижением их тонуса, которое обусловлено уменьшением  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  в ГМК (Daut et al., 1990). Это уменьшение уровня  $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$  в ГМК в основном связано с подавлением поступления ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы и их высвобождения из СР через  $\text{IP}_3\text{R}$  (Hedegaard et al., 2014).

В наших экспериментах предварительная инкубация препаратов аорты с интактным эндотелием в растворе Кребса, содержащем 95% $\text{N}_2$ /5%  $\text{CO}_2$ , в течение 60 минут, приводила к существенному снижению силы сокращений индуцируемых КС1 и ФЭ. При этом сила сокращений препаратов аорты, индуцируемая КС1 (50 мМ) и ФЭ (1 мкМ) уменьшалась на  $33,9 \pm 3,4\%$  и  $44,7 \pm 3,7\%$ , соответственно от контрольной реакции при нормоксии (рис.3). Принимая во внимание то, что сила сокращения препаратов аорты, индуцируемая КС1 и ФЭ определяется уровнем ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК, эти результаты свидетельствуют о том, что в условиях гипоксии происходит уменьшение уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК. При этом более выраженный эффект гипоксии на сокращения индуцируемые ФЭ объясняется высокой их чувствительностью к гипоксии.



**Рис.3. Влияние гипоксии на силу сокращения препаратов аорты крысы, индуцируемую КСI (А) и ФЭ (Б)**

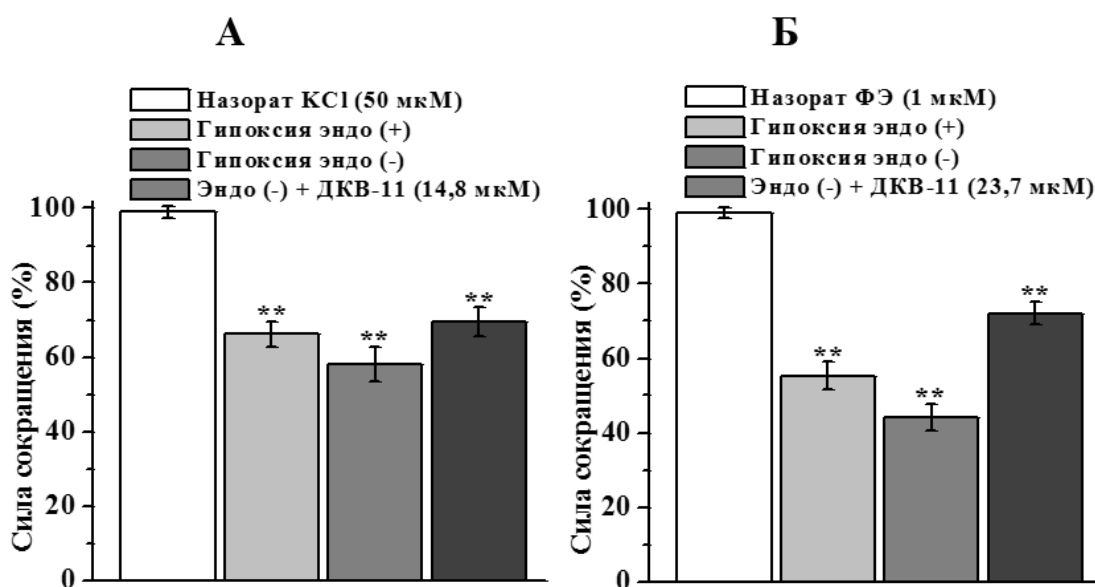
По оси ординат сила сокращения препаратов аорты, выраженная в процентах от силы, индуцированной КСI и ФЭ и принятой за 100% (\*\* $p < 0,01$ ;  $n=8$ ).

Эти различия в эффекте гипоксии на КСI и ФЭ индуцированные сокращения, объясняются тем, что в обеспечении ФЭ индуцированного сокращения в основном принимают участие ионы  $Ca^{2+}$  высвобождаемые из СР при активации и инозитол 1,4,5–трифосфатного каскада, который потребляет больше энергии АТФ (Moreland et al., 1991).

В этих экспериментах было обнаружено, что алкалоида F-18, флавоноид ДГК и конъюгат ДКВ-11 заметно снижают вазорелаксанта́ный эффект гипоксии в условиях КСI и ФЭ индуцированной контрактуры. При этом установлено, что в присутствии алкалоида F-18 (26,4 мкМ), флавоноида ДГК (37,6 мкМ) и конъюгата ДКВ-11 (14,8 мкМ) вазорелаксанта́ный эффект гипоксии, в условиях КСI индуцированной контрактуры, уменьшается на  $7,1 \pm 3,1\%$ ,  $12,6 \pm 3,6\%$  и  $23,1 \pm 4,2\%$ , соответственно. В экспериментах на препаратах аорты в условиях ФЭ индуцированной контрактуры, в присутствии алкалоида F-18 (39,4 мкМ), флавоноида ДГК (30,9 мкМ) и конъюгата ДКВ-11 (23,7 мкМ) вазорелаксанта́ный эффект гипоксии уменьшался на  $10,6 \pm 3,2\%$ ,  $30,0 \pm 3,6\%$  и  $39,3 \pm 3,7\%$ , соответственно. Эти результаты показывают, что исследуемые соединения более существенно снижают вазорелаксанта́ный эффект гипоксии в условиях ФЭ индуцированной контрактуры. Результаты этих экспериментов указывают на то, что подавление исследуемыми соединениями вазорелаксации, вызываемую гипоксией в условиях КСI и ФЭ индуцированной контрактуры, может свидетельствовать о предотвращении ими оксидативного повреждения функции  $Ca^{2+}_L$ -каналов и  $IP_3R$ , в условиях гипоксии.

*Изучение роли эндотелия в эффекте конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты, вызываемую гипоксией в условиях КСI и ФЭ индуцируемой контрактуры.* Критическую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний играют нарушения функции эндотелия, который непосредственно участвует

в регуляции сократительной активности кардиомиоцитов и поддержании тонуса кровеносных сосудов. Более того, установлено, что ключевую роль в повреждении сократительной активности гладкой мускулатуры, вызываемого гипоксией, играют нарушения функции эндотелия, который является ведущим регулятором механизма вазорелаксации (Taggart, Gray, 1998). Выше при изучении вазорелаксантных эффектов исследуемых соединений было установлено, что удаление эндотелия более существенно сказывается на эффекте конъюгата ДКВ-11. Поэтому для оценки роли эндотелия в эффектах исследуемых соединений на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией, в основном использовали конъюгат ДКВ-11. В контрольных экспериментах удаление эндотелия сопровождалось дополнительным усилением вазорелаксации, вызываемой гипоксией в условиях КС1 и ФЭ индуцируемой контрактуры препаратов аорты. При этом вазорелаксация, вызываемая гипоксией в условиях КС1 и ФЭ индуцируемой контрактуры, увеличивалась на  $8,0 \pm 4,6\%$  и  $11,1 \pm 3,5\%$ , соответственно (рис.4).



**Рис.4. Зависимость эффекта конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией, от эндотелия на препаратах аорты крысы в условиях КС1 (А) и ФЭ индуцированной контрактуры (Б)**

По оси ординат сила сокращения препаратов аорты, выраженная в процентах от силы, индуцированной 50 мМ КС1 и 1 мкМ ФЭ в условиях нормоксии и принятой за 100% (\*\* $p < 0,01$ ;  $n = 7$ ).

В этих экспериментах было обнаружено, что удаление эндотелия, заметно сказывается на эффект конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты, вызываемую гипоксией. При этом было установлено, что на препаратах аорты с удаленным эндотелием и предсокращенных КС1, конъюгат ДКВ-11 (14,8 мкМ) уменьшает вазорелаксацию, вызываемую гипоксией, на  $11,3 \pm 3,9\%$  (рис.4, А). В аналогичных экспериментальных условиях на препаратах аорты, предсокращенных ФЭ, конъюгат ДКВ-11 (23,7 мкМ)

уменьшает вазорелаксацию, вызываемую гипоксией, на  $27,9 \pm 3,0\%$  (рис.4, Б). Результаты этих экспериментов показывают, что удаление эндотелия заметно влияет на эффект конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией. При этом этот эффект был более выражен на препаратах аорты в условиях ФЭ индуцированной контрактуры, что свидетельствует о том, что эндотелий и NO/sGC/cGMP/PKG сигнальный путь, играют важную роль в эффекте конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией. Это находит подтверждение в экспериментах с L-NAME, метиленовым синим и индометацином, в присутствии которых конъюгат ДКВ-11 ( $23,7 \text{ мкМ}$ ) уменьшает вазорелаксацию, вызываемую гипоксией, на  $27,8 \pm 4,2\%$ ,  $29,8 \pm 4,0\%$  и  $34,7 \pm 4,1\%$ , соответственно. При этом в присутствии L-NAME эффект конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией, уменьшается в такой же степени, как и при удалении эндотелия, что указывает на важную роль NOS в обеспечении эффекта конъюгата ДКВ-11. Этот факт свидетельствует о том, что этот эффект конъюгата ДКВ-11 обеспечивается благодаря активации NOS и NO/sGC/cGMP/PKG сигнального пути, что способствует нормализации функции эндотелия и механизма, ответственного за вазорелаксацию.

*Изучение роли  $K^+$ -каналов в эффекте конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты, вызываемую гипоксией.* Выше уже отмечалось, что важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов и механизма вазорелаксации кровеносных сосудов играют различные типы  $K^+$ -каналов ГМК (Nelson and Quayle, 1995). Вместе с тем, установлено, что активация  $K^+$ -каналов в условиях гипоксии лежит в основе вазорелаксации, вызываемой гипоксией (Daut et al., 1990; Hedegaard et al., 2014).

В связи с этим для оценки роли  $K^+$ -каналов в эффекте конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты, вызываемую гипоксией, были изучены его эффекты в присутствии специфических блокаторов  $K_{ATP}$ -,  $K_{Ca}$ - и  $K_{ir}$ -каналов глибенкламида, ТЕА и  $BaCl_2$ . В этих экспериментах было обнаружено, что только глибенкламид и ТЕА существенно снижали эффект конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией. При этом эффект конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию препаратов аорты, вызываемую гипоксией, в присутствии глибенкламида и ТЕА уменьшался на  $23,0 \pm 3,4\%$  и  $16,9 \pm 3,6\%$ , соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что  $K_{ATP}$  и  $K_{Ca}$ -каналы также участвуют в обеспечении эффекта конъюгата ДКВ-11 на вазорелаксацию, вызываемую гипоксией. Учитывая важную роль  $K$ -каналов в вазорелаксации, вызываемой гипоксией, полученные данные могут свидетельствовать о том, что конъюгат ДКВ-11, модифицируя функцию  $K_{ATP}$  и  $K_{Ca}$ -каналов, способен предотвращать их повреждение в условиях гипоксии.

В целом на основании данных, полученных в этой серии экспериментов, можно заключить, что конъюгат ДКВ-11 способен предотвращать повреждение кровеносных сосудов, вызываемых гипоксией, т.е. обладает вазопротекторным действием. Этот эффект конъюгата ДКВ-11 может обеспечиваться благодаря

модификации функции  $Ca^{2+}_L$ -каналов, инозитол 1,4,5-трифосфатного каскада и активации NOS и NO/sGC/cGMP/PKG сигнального пути, а также  $K_{ATP}$ - и  $K_{Ca}$ -каналов.

## ВЫВОДЫ

1. Обнаружено, что алкалоид F-18, флавоноид ДГК и их конъюгат ДКВ-11 обладают вазорелаксantным действием, которое более выражено у последнего и обеспечивается, в зависимости от природы констриктора, различными механизмами.

2. Вазорелаксantное действие алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 в условиях KCl индуцированной контрактуры, обеспечивается благодаря блокаде  $Ca^{2+}_L$ -каналов, сопровождаемой подавлением поступления ионов  $Ca^{2+}$  и уменьшением их внутриклеточного уровня в ГМК.

3. В условиях ФЭ индуцированной контрактуры вазорелаксantное действие алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 в основном обеспечивается благодаря ингибированию высвобождения ионов  $Ca^{2+}$  из СР, сопровождаемого уменьшением их внутриклеточного уровня в ГМК.

4. Вазорелаксantное действие конъюгата ДКВ-11, в отличие от алкалоида F-18 и флавоноида ДГК, эндотелий-зависимо и обусловлено активацией NOS и NO/sGC/cGMP/PKG сигнального пути, сопровождаемой подавлением поступления ионов  $Ca^{2+}$  через  $Ca^{2+}_R$ -каналы плазмолеммы, а также, их высвобождение из СР.

5. Определенный вклад в обеспечение вазорелаксantного действия алкалоида F-18, флавоноида ДГК и конъюгата ДКВ-11 вносят  $K_{ATP}$ - и  $K_{Ca}$ -каналы плазмолеммы, активируя которых они способствуют инактивации  $Ca^{2+}_L$ -каналов и подавлению поступления ионов  $Ca^{2+}$  в ГМК.

6. Конъюгат ДКВ-11 обладает выраженным вазопротекторным действием и эффективно защищает кровеносные сосуды от повреждений, вызываемых гипоксией, благодаря модификации функции  $Ca^{2+}_L$ -каналов, инозитол 1,4,5-трифосфатного каскада, и активации NOS и NO/sGC/cGMP/PKG сигнального пути, а также  $K_{ATP}$ - и  $K_{Ca}$ -каналов.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.03/30.06.2020.B.70.03  
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREE UNDER  
KARSHI STATE UNIVERSITY**

---

**KARAKALPAK STATE UNIVERSITY**

**ZARIPOV ABDISALIM ABDIKARIMOVICH**

**CHARACTERISTICS OF THE MECHANISM OF VASORELAXANT  
ACTION OF THE CONJUGATE OF THE ALKALOID 1- (2'-BROMO-4',  
5'-DIMETHOXYPHENYL) -6,7-DIMETHOXY-1,2,3,4-  
TETRAHYDROISOQUINOLINE AND THE FLAVONOID  
DIHYDROQUERCETIN**

03.00.08 – Human and animal physiology

**DISSERTATION ABSTRACT  
of the doctor of philosophy (PhD) of biological sciences**

**Karshi – 2022**

The dissertation of PhD has been registered with number B2021.3.PhD/B202. at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan.

The dissertation has been prepared at the Karakalpak State University named after Berdakh.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (<http://qarshidu.uz>) and Ziyonet information and educational portal ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific supervisor:**

**Esimbetov Adilbay Tlepovich**  
doctor of biological sciences, docent

**Official opponents:**

**Khushmatov Shunkor Sadullaevich**  
doctor of biological sciences, senior Researcher

**Chuliev Ikrom Ne'matullaevich**  
doctor of Philosophy (PhD)

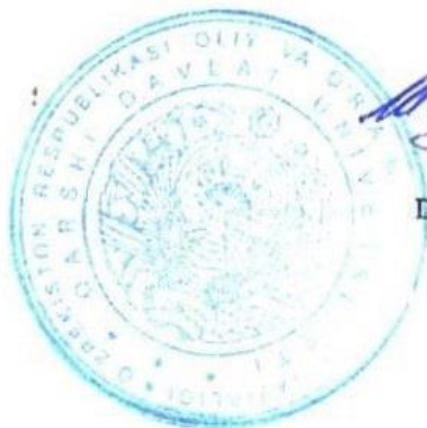
**Leading organization:**


**Andijan State University**

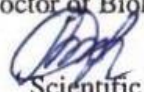
The defense of the thesis will take place on 22.02 2022 at 11<sup>00</sup> hours at a meeting of the Scientific Council PhD 03/30.06.2020.B.70.03 at Karshi State University (Address: 180103, Karshi, Kuchabag str., 17. Assembly hall of the Faculty of Natural Sciences). (Tel.: (0 375) 225-34-13, fax (0375) 221-00-56, e-mail: qarshdu@mail.uz.). Karshi State University, Faculty of Pedagogica, room № 301.

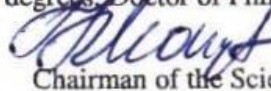
The dissertation has been Registered at the Information Resource centre of Karshi State University (registered number No 82). (Address: 180103, Karshi, Kuchabag str., 17. Assembly hall of the Faculty of Natural Sciences. Tel.: (0 375) 225-34-13, fax (0375) 221-00-56, e-mail: qarshdu@mail.uz).

The abstract of the dissertation has been distributed on "7" 02 2022 (mailing report register No 1 on "7" 02 2022).



  
**Sh.K. Kurbanov**  
Chairman of the Scientific Council  
for awarding of the scientific degrees,  
Doctor of Biological Sciences, professor

  
**Sh.A. Samatova**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council for awarding of the scientific  
degrees, Doctor of Philosophy, docent

  
**L.Kh. Yoziyev**  
Chairman of the Scientific Seminar  
at the scientific council for the award of  
academic degrees, Doctor of Biological  
Sciences, professor



## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to describe the mechanism of vasorelaxant action of the conjugate 2- (3,4-dihydroxyphenyl) -6- [1- (2'-bromo-4', 5'-dimethoxyphenyl) -6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-2 (1H) -yl] - methyl-3,5,7-trihydroxychroman-4-one (DHQ-11) obtained by hybridization of dihydroquercetin flavonoid (DHQ) with 1- (2'-bromine-4', 5'-dimethoxyphenyl) -6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (F-18) isoquinoline alkaloid.

**The objects of the research work:** F-18 isoquinoline alkaloid, DHQ flavonoid and their conjugate DHQ-11, rat aortic preparations.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

it was found that the alkaloid F-18, the flavonoid DHQ and their conjugate DHQ-11 have vasorelaxant and vasoprotective properties, the action of which is provided by various mechanisms;

it has been proven that the vasorelaxant action of the alkaloid F-18, the flavonoid DHQ, and the conjugate DHQ-11 is accompanied by blockade of  $Ca^{2+}_L$  channels in SMC and inhibition of  $Ca^{2+}$  transport systems from SR;

it has also identified and proven that the  $K_{ATP}$  and  $K_{Ca}$  channels of the plasmolemma are involved in providing the vasorelaxant action of the alkaloid F-18, the flavonoid DHQ and the conjugate DHQ-11;

it is discovered that the basis of the vasoprotective action of the DHQ-11 conjugate is the modification of the function of the  $Ca^{2+}_L$ -channels of the plasma membrane, the inositol-1,4,5-triphosphate cascade of SR, as well as the activation of NOS, NO/sGC/cGMP/PKG signaling pathway and  $K_{ATP}$ - and  $K_{Ca}$  channels.

**Implementation of the research results.** Based on the results of mechanisms of vasorelaxant action of the alkaloid F-18, flavonoid DHQ and conjugate DHQ-11:

mechanisms of vasorelaxant and vasoprotective action of alkaloids, flavonoids and conjugates derived from them have been used to determine the pharmacological properties of biological preparations within the framework of the target project No. 2103S009 "Investigation of phytochemical and biological properties of *Scabiosa pseudograminifolia* Hub-Mor" Plants and Medicines from Anadolu University, Turkey (Certificate of Anadolu University dated September 22, 2021). As a result, the data obtained made it possible to evaluate the features of the antioxidant and antihypertensive properties of plant compounds;

the vasorelaxant effect of dihydroquercetin has been used in the development of new cardioprotective agents within the framework of the PZ-20170927122 project "Creation of a substance based on the gum resin of the *Ferula foetida* plant and evaluation of its specific pharmacological activity" (Certificate of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan dated October 21, 2021 No. 4/1255 -2910). As a result, this has allowed creating a substance based on gum-resin and determining its specific pharmacological activity.

**The structure and volume of the thesis.** The content of the dissertation consists of an introduction, four chapters, a final section, a conclusion, a list of references. The volume of the dissertation is 90 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКАВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Влияние флавоноида дигидрокверцетина на сократительную активность аорты крысы // Вестник ККО АН РУз. – Нукус, 2021. – №1 (262). – С. 72-75. (03.00.00 №10).

2. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Омонтурдиев С.З., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. F-18 алкалоидининг аорта силлиқ мускул қисқариш фаоллигига релаксанти таъсири // НамДУ илмий ахборотномаси. – Наманган, 2021. – №4. – С. 99-104 (03.00.00 №17).

3. Zaripov A.A., Esimbetov A.T., Usmanov P.B., Shokirova D., Zhurakulov Sh.N. Effects of F-18 on KCl and phenylephrine – induced contractions of rat aorta // The American journal of medical sciences and pharmaceutical research, 2021. Vol.3. – P.100-108 (SJIF 5.64).

4. Usmanov P.B., Jumayev I.Z., Rustamov Sh.Yu., Zaripov A.A., Esimbetov A.T., Zhurakulov Sh.N., Vinogradova V.I. The combined inotropic and vasorelaxant effect of DHQ-11, a conjugate of flavonoid dihydroquercetin with isoquinoline alkaloid 1-aryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline // Biomedical & Pharmacology Journal, 2021. Vol. 14(2). – P. 651-661 (Scopus-IF 1.2).

5. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Омонтурдиев С.З., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Дигидрокверцетин флавоноидининг аорта препарати қисқаришига вазорелаксанти таъсири // ҚарДУ хабарлари, 2021. – №3 (49). – С. 40-45 (03.00.00 №11).

**II бўлим (II часть; part II)**

6. Zaripov A.A., Esimbetov A.T., Fazilbekova D.A., Usmanov P.B. The vasorelaxant effect of the alkaloid F-18 on isolated rat thoracic aorta // Scientific Conference of PhD. Students of FAFR, FBFS and FHLE SUA in Nitra with international participation. Proceedings of abstracts. Nitra, Slovak Republic – 11<sup>th</sup> November 2020, P.37.

7. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Омонтурдиев С.З., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Дигидрокверцетин флавоноидини каламуш аорта силлиқ мускул ҳужайралари  $Na^+/Ca^{2+}$  алмашинув тизими таъсирини ўрганиш // Международная конференция “Наука и инновации” – Ташкент, 2020 й. – С. 102-103.

8. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Омонтурдиев С.З., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Релаксантное действие конъюгата ДКВ-11 на сократительную активность гладкомышечных клеток аорты крысы // “Priority directions of Science and technology development” Abstracts of VI International Scientific and Practical Conference Ukraine, 2021. – С. 154-157.

9. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Фазылбекова У.А., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Роль калиевых каналов в релаксации аорты крысы, вызываемой алкалоидом F-18 // V Міжнародна науково-практична конференція “Ліки – Людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів”. – Харків, 2021. – С. 380-381.

10. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Мирзаева Ю.Т. Характеристика релаксантного действие дигидрокверцетина на сократительную активность аорты крысы // XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – Санкт-Петербург, 2021. – С. 713-714.

11. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Омонтурдиев С.З., Усманов П.Б., Журакулов Ш.Н. Дигидрокверцетин флавоноидининг аорта препарати қисқариш фаоллигига релаксант таъсири // “Генетика, геномика ва биотехнологиянинг замонавий муаммолари” Республика илмий анжуманининг тезислар тўплами. – Ташкент, 2021. – С. 47-48.

12. Зарипов А.А., Есимбетов А.Т., Омонтурдиев С.З., Журакулов Ш.Н. ДКВ-11 конъюгатининг вазорелаксант таъсирида эндотелийнинг ролини баҳолаш // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021” илмий конференция. – Ташкент, 2021. – С. 55

13. Усманов П.Б. Рустамов Ш.Ю., Зарипов А.А., Жумаев И.З. Механизм кардиопротекторного действия конъюгата флавоноида дигидрокверцетина и изохинолинового алкалоида 1-арил -6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина // “Биофизика ва биокимё муаммолари – 2021” илмий конференция. – Ташкент, 2021. – С. 120-121.

14. Zaripov A.A., Mirzayeva Yu.T., Usmanov P.B., Shokirova D., Zhurakulov Sh.N. Vasorelaxant effect of isoquinoline alkaloid F-18 // Proceedings of VIII international scientific and practical conference Rome, 2021. – P. 86-88.

Автореферат Қарши давлат университетининг “ҚарДУ хабарлари” илмий-назарий,  
услубий журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (07.02.2022 йил).

Гувоҳнома № 14-061  
07.02.2022. Босишга рухсат этилди.  
Офсет босма қоғози. Қоғоз бичими 60x84 1/16.  
“Times” гарнитураси. Офсет босма усули.  
Ҳисоб-нашриёт т. 3.2. шартли б.т. 3,7.  
Адади 60 нусха. Буюртма № 6.

Қарши давлат университети  
Кичик босмахонасида чоп этилди.

