

ISSN:2181-0427 ISSN:2181-1458

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ВА ЎРТА МАХСУС
ТАЪЛИМ ВАЗИРЛИГИ**

**НАМАНГАН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ
ИЛМИЙ АХБОРОТНОМАСИ**

**НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК НАМАНГАНСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА**



2021 йил махсус сон



Бош муҳаррир: Наманган давлат университети ректори С.Т.Тургунов

Масъул муҳаррир: Илмий ишлар ва инновациялар бўйича проректор М.Р.Қодирхонов

Масъул муҳаррир ўринбосари: Илмий тадқиқот ва илмий педагогик кадрлар тайёрлаш бўлими бошлиғи Р.Жалалов

ТАҲРИРҲАЙЪАТИ

Физика-математика фанлари: акад. С.Зайнобиддинов, акад. А.Аъзамов, ф-м.ф.д., доц. М.Тўхтасинов, ф-м.ф.д., проф. Б.Саматов, ф-м.ф.д., доц. Р.Хакимов, ф-м.ф.д. М.Рахматуллаев.

Кимё фанлари: акад.С.Рашидова, акад. А.Тураев, акад. С.Нигматов, к.ф.д., проф.Ш.Абдуллаев, к.ф.д., проф. Т.Азизов.

Биология фанлари: акад. К.Тожибаев, акад. Р.Собиров, б.ф.д. доц.А.Баташов, б.ф.д. Н.Абдурахмонов.

Техника фанлари: - т.ф.д., проф. А.Умаров, т.ф.д., проф. С.Юнусов.

Қишлоқ хўжалиги фанлари: – г.ф.д., доц. Б.Камалов, қ-х.ф.н., доц. А.Қазақов.

Тарих фанлари: – акад. А.Асқаров, с.ф.д., проф. Т.Файзуллаев, тар.ф.д, проф. А.Расулов, тар.ф.д., проф. У.Абдуллаев.

Иқтисодиёт фанлари: – и.ф.д., проф.Н.Махмудов, и.ф.д., проф.О.Одилов.

Фалсафа фанлари: –ф.ф.д., проф. М.Исмоилов, ф.ф.н., О.Маматов, PhD Р.Замилова.

Филология фанлари: – акад. Н.Каримов, фил.ф.д., проф.С.Аширбоев, фил.ф.д., проф. Н.Улуқов, фил.ф.д., проф. Ҳ.Усманова. фил.ф.д.,проф. Б.Тухлиев, фил.ф.н, доц.М. Сулаймонов.

География фанлари: - г.ф.д., доц. Б.Камалов, г.ф.д., проф.А.Нигматов.

Педагогика фанлари: - п.ф.д., проф. У.Иноятгов, п.ф.д., проф. Б.Ходжаев, п.ф.д., п.ф.д., проф. Н.Эркабоева, п.ф.д., проф.Ш.Хонкелдиев, п.ф.д., проф. Ҳ.Асқарова, п.ф.н., доц. М.Нишонов, PhD П.Лутфуллаев.

Тиббиёт фанлари: – б.ф.д. Ғ.Абдуллаев, тиб.ф.н., доц. С.Болтабоев.

Психология фанлари – п.ф.д.,проф. З.Нишанова, п.ф.н., доц. М.Махсудова

Техник муҳаррир: *Н.Юсупов*

Таҳририят манзили: Наманган шаҳри, Уйчи кўчаси, 316-уй.

Тел: (0369)227-01-44, 227-06-12 **Факс:** (0369)227-07-61 **e-mail:** ilmiy@inbox.uz

Ушбу журнал 2019 йилдан бошлаб Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси Раёсати қарори билан физика-математика, кимё, биология, фалсафа, филология ва педагогика фанлари бўйича Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиши тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатида киритилган.

“НамДУ илмий ахборотномаси–Научный вестник НамГУ” журнали Ўзбекистон Матбуот ва ахборот агентлигининг 17.05.2016 йилдаги 08-0075 рақамли гувоҳномаси ҳамда Ўзбекистон Республикаси Президенти Администрацияси ҳузуридаги Ахборот ва оммавий коммуникациялар агентлиги (АОКА) томонидан 2020 йил 29 август куни 1106-сонли гувоҳнома га биноан чоп этилади. “НамДУ Илмий Ахборотномаси” электрон нашр сифатида ҳалқаро стандарт туркум рақами (ISSN-2181-1458)га эга НамДУ Илмий-техникавий Кенгашининг 27.10.2021 йилдаги кенгайтирилган йиғилишида муҳокама қилиниб,

илмий тўплам сифатида чоп этишига рухсат этилган (*Баённома № 13*). Мақолаларнинг илмий савияси ва келтирилган маълумотлар учун муаллифлар жавобгар ҳисобланади.



15. Stanojevic L.P., Marjanovic-Balaban Z.R., Kalaba V.D., Stanojevic J.S., Cvetkovic D.J. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of chamomile flowers essential oil (*Matricaria chamomilla* L.), // Journal of Essential Oil Bearing Plants. – 2016. – V.19:8. – P.2017-2028.
16. Amraei M., Bagrezaei F., Taghinejad H., Mohamadpour S., Maleki F. Hydroalcoholic Extract of *Matricaria chamomilla* effectively reduces inflammation induced by xylene in rat / J. Bas. Res. Med. Sci. – 2015. – V.2(2). – P.30-36.
17. Yazdi H., Seifi A., Changizi S., Khorri V., Hossini F., Davarian A., Jand Y., Enayati A., Mazandarani M., Nanvabashi F. Hydro-alcoholic extract of *Matricaria recutita* exhibited dual anti-spasmodic effect via modulation of Ca²⁺-channels, NO and PKA2-kinase pathway in rabbit jejunum // AJP. – 2017. – V.7(4). – P.334-344.
18. Cortes A.R., Delgadillo A.J., Hurtado M., Dominguez-Ramirez A.M., Medina J.R., Aoki K. The antispasmodic activity of *Buddleja scordioides* and *Buddleja perfoliata* on isolated intestinal preparations // Biol. Pharm. Bull. – 2006. – V.29. – P.1186-1190.
19. Achterrath-Tuckermann U., Kunde R., Flaskamp E., Isaac O., Thiemer K. Pharmacological investigations with compounds of chamomile. V. Investigations on the spasmolytic effect of compounds of chamomile and Kamillosan on the isolated guinea pig ileum // Planta Med. – 1980. – V.39. – P.38-50.
20. Rotondo A., Serio R., Mule F. Gastric relaxation induced by apigenin and quercetin: analysis of the mechanism of action // Life Sci. – 2009. – V.85. – P.85-90.

ДЕЙСТВИЯ ПОЛИФЕНОЛА НА РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСПОРТ Ca²⁺ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ СИНАПТОСОМАХ МОЗГА КРЫС.

Хошимов Нозимжон Нумонжонович

Институт Биоорганической химии им. Акад. А.С. Садыкова АНРУз., Институт Биофизики и биохимии при НУУз, Наманганский государственный университет.

кандидат биологических наук, с.н.с.

Тел: 93 567-66-68 e-mail: khoshimovn@inbox.ru

Азизов Вайдулло Гаффорович

Наманганский государственный университет

кандидат биологических наук, доцент

Тел: 93 949-45-46 email: Bakhodir 2015@inbox.ru

Мухторов Алишер Абдугафор угли

Наманганский государственный университет

Тел: 97 255-40-25 email: alik_evros@mail.ru

Мамадаминов Рахматжон Рахимжон угли

Наманганский государственный университет

Тел: 93 705-82-26 email: mamadaminovrahmatjon@gmail.com

Рахимов Рахматилло Нуриллаевич

Институт Биоорганической химии им. Акад. А.С. Садыкова АНРУз.,

кандидат химических наук, с.н.с.

Тел: 93 563-34-57 e-mail: rrakhimov.83@mail.ru

Аннотация. Известно, что нарушение Ca²⁺ повсеместно вовлечено во все патологии болезни Альцгеймера вполне вероятно, что использование химических агентов или небольших



молекул, специфичных для Ca^{2+} каналов, или обработка белков на плазматической мембране и мембранах внутриклеточных органелл для коррекции нейрональной дисрегуляции Ca^{2+} может открыть новый подход к профилактике и лечению болезни Альцгеймера. В работе показано, о возможной конкуренции между полифенол ПС-6 и глутаматом за участок регуляции открывания ионных каналов NMDA-рецепторов.

Ключевые слова: синаптосома, NMDA-рецепторы, глутамат, кальций.

EFFECTS OF POLYFENOL ON REGULATION OF TRANSPORT Ca^{2+} NMDA-RECEPTORS IN RAT BRAIN SYNAPTOSOMES.

Khoshimov Nozim Numonjonovich

Institute of Bioorganic Chemistry named after Acad. A.S. Sadykova ASRUz., Institute of Biophysics and Biochemistry at NUUz, Namangan State University.

PhD in Biological Sciences, Senior Researcher

Tel: 93 567-66-68 e-mail: khoshimovn@inbox.ru

Azizov Vaydullo Gafforovich

Namangan State University

PhD in Biological Sciences, Senior Researcher

Tel: 93 949-45-46 email: Bakhodir2015@inbox.ru

Mukhtorov Alisher Abdugafor ugli

Namangan State University

Phone number: 97 255-40-25 email: alik_evros@mail.ru

Мамадаминов Рахматжон Рахимжон угли

Mamadaminov Rahmatjon Rahimjon ugli

Namangan State University

Tel: 93 705-82-26 email: mamadaminovrahmatjon@gmail.com

Rakhimov Rakhmatillo Nurillayevich

Institute of Bioorganic Chemistry named after Acad. A.S. Sadykova ASRUz.

PhD in Chemical Sciences, Senior Researcher

Tel: 93 563-34-57 e-mail: rrakhimov.83@mail.ru

Annotation. *It is known that Ca^{2+} disturbance is ubiquitously involved in all Alzheimer's disease pathologies, it is likely that the use of chemical agents or small molecules specific for Ca^{2+} channels, or the processing of proteins on the plasma membrane and membranes of intracellular organelles to correct neuronal Ca^{2+} dysregulation may open up a new approach to prevention and Alzheimer's disease treatment. The work shows a possible competition between polyphenol PC-6 and glutamate for the site of regulation of the opening of NMDA-receptor ion channels.*

Keywords: *synaptosome, NMDA-receptors, glutamate, calcium.*

КАЛАМУШ БОШ МИЯСИ СИНАПТОСОМАСИ NMDA-РЕЦЕПТОРИ Ca^{2+} ТРАСПОРТИГА ПОЛИФЕНОЛНИНГ ТАЪСИРИ.

Хошимов Нозимжон Нумонжонович

ЎзРФА акад. О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти, ЎзМУ хузуридаги Биофизика ва биокимё институти, Наманган давлат университети.

Биология фанлари номзоди, кат.и.х.



Тел: 93 567-66-68 e-mail: khoshimovn@inbox.ru

Азизов Вайдулло Гаффорович

Наманган давлат университети.

Биология фанлари номзоди, доцент

Тел: 93 949-45-46 email: Bakhodir2015@inbox.ru

Мухторов Алишер Абдугафор угли

Наманган давлат университети.

Тел: 97 255-40-25 email: alik_evros@mail.ru

Мамадаминов Рахматжон Рахимжон угли

Наманган давлат университети.

Тел: 93 705-82-26 email: mamadaminovrahmatjon@gmail.com

Рахимов Рахматилло Нуриллаевич

ЎзРФА акад. О.С. Содиқов номидаги Биоорганик кимё институти.

Кимё фанлари номзоди, кат.и.х.

Тел: 93 563-34-57 e-mail: rrakhimov.83@mail.ru

***Аннотация.** Маълумки, Ca^{2+} бузилиши Альцгеймер касаллигининг барча патологияларида кенг тарқалган бўлиб, Ca^{2+} каналлари учун хос бўлган кимёвий воситалар, кичик молекулалар ёки нейронларни коррекция қилишда плазма мембранаси ва хужайра ички органеллалари мембраналаридаги оқсилларни қайта ишлаш билан Ca^{2+} дисрегуляциясини олдини олиш орқали Альцгеймер касаллигини даволаш ва профилактика қилишда янги ёндашувларни очиш имконини беради. Ушбу ишда NMDA-рецепторлари ион каналларини очилишини тартибга солувчи участкаси учун PC-6 полифеноли ва глутамат ўртасида рақобат мавжудлигини кўрсатилади.*

***Калит сўзлар:** синаптосома, NMDA-рецепторлари, глутамат, кальций.*

Актуальность.

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа заболеваний нервной системы, относимых вследствие своей распространенности и последствий к категории социально значимых нейродегенеративных заболеваний вследствие нарушения кальциевого гомеостаза возбудимых нервных клеток мозга. Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным типом нейродегенеративного заболевания и характеризуется потерей памяти и снижением когнитивных функций, что в конечном итоге приводит к деменции [1]. Хотя этиология БА не определена, патологические признаки, связанные с БА представляют собой в основном накопление внеклеточных бета-амилоидных (А β) бляшек и внутриклеточных нейрофибрилярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного тау-белка [2]. Более чем у 30 миллионов человек во всем мире развилась БА. [3]. Клеточный гомеостаз Ca^{2+} играет ключевую регулируемую роль во многих аспектах физиологии нейронов, включая рост и дифференцировку, свойства потенциала действия, синаптическую пластичность, обучение и память. Нарушенный клеточный Ca^{2+} также вносит вклад в патофизиологические состояния, такие как некроз, апоптоз, дефицит аутофагии и дегенерация [4]. Гипотеза о том, что нарушение регуляции Ca^{2+} приводит к нейродегенерации, была впервые предложена доктором Хачатуряном в середине 80-х годов. Он предположил, что устойчивый дисбаланс клеточного Ca^{2+} может нарушить



нормальные функции нейронов и в конечном итоге привести к нейродегенеративным заболеваниям, включая БА [5]. Хотя различные виды нарушений Ca^{2+} были зарегистрированы в клетках БА в течение более 30 лет [6], как амилоидные, так и тау-гипотезы были описаны как основные причинные факторы БА. Лекарства, нацеленные на Аβ, были в основном безуспешными, и нарушение Ca^{2+} мог возникнуть раньше, чем отложение бляшек и клубков. Таким образом, препараты, нацеленные на коррекцию аномалии Ca^{2+} , могут предоставить альтернативную терапевтическую стратегию при БА. В этом обзоре мы рассмотрим механизмы, участвующие в нарушениях Ca^{2+} при БА, и предложим понимание коррекции Ca^{2+} нарушение как терапевтической стратегии для профилактики и лечения БА.

Доказано, что канал Т-типа может вносить вклад в экзоцитоз и может участвовать в спонтанной синаптической передаче. L-глутамат является основным возбуждающим нейротрансмиттером в головном мозге, который стимулирует канал Ca^{2+} , управляемый рецепторами. В зависимости от режима работы L-глутамат активирует два класса рецепторов, а именно ионотропный рецептор (iGluR) и метаботропный рецептор (mGluR). mGluR связаны с G-белками, которые генерируют сигналы Ca^{2+} , активируя фосфолипазу C или модулируя активность аденилатциклазы. В то время как α-амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазол рецептор, чувствительный к пропионовой кислоте (AMPA) и рецептор, чувствительный к N-метил-D-аспартату (NMDAR), являются двумя основными типами iGluR. И AMPAR, и NMDAR важны для пластичности нейронов, модулируя долгосрочную потенциацию (LTP) постсинаптических нейронов. NMDAR проницаем как для Na^{+} , так и для Ca^{2+} . NMDAR-опосредованный приток Na^{+} способствует постсинаптической деполяризации, тогда как Ca^{2+} , входящий через NMDAR, генерирует переходные процессы Ca^{2+} , способствующие транскрипции нейронов при индукции LTP [7]. Подобно iGluR, ионотропные пуринергические рецепторы проводят внеклеточный приток Ca^{2+} в ответ на внеклеточный АТФ. Они являются основными постсинаптическими каналами входа Ca^{2+} при потенциале покоя, когда NMDAR блокируются Mg^{2+} , и их активация оказывает множественные модулирующие эффекты на синаптическую пластичность [8, 9].

Несколько терапевтических препаратов, которые в настоящее время нацелены на Ca^{2+} каналы плазмы, получили хорошую эффективность на моделях БА *in vitro* и *in vivo*. Некоторые из них уже одобрены лекарстве для лечения БА (мемантин) или проходят клинические испытания (нимодипин) [10]. Однако все эти препараты нацелены на каналы плазматической мембраны, а не на наиболее распространенные нарушенные внутриклеточные пути передачи сигналов Ca^{2+} , такие как пути ЭР и лизосомы. Следовательно, необходимы дополнительные исследовательские усилия для выяснения роли внутриклеточного Ca^{2+} в патогенезе БА. По мере того, как наши знания о молекулярных механизмах, связывающих нарушения Ca^{2+} с патологией БА, становятся более ясными, будут разработаны более специфические терапевтические агенты, нацеленные на каналы на мембранах внутриклеточных органелл, таких как ЭР, митохондрии и лизосомы, и дадут новую надежду на профилактику и лечение. Собранные все эти литературные данные показывает, что, в заболевание Альцгеймера есть гипотеза эксайтотоксичности глутамата [11]. Исходя из этого данные исследование посвящено механизм действие полифенольные соединения на глутамат связывающие участки NMDA-рецепторы синапсоммах головного мозга крыс.



Целью исследования является характеристика механизма действия полифенольных соединений ПС-6 выделено из растений *Pinus sylvestris* L. в условиях *in vitro* на регуляцию транспорта Ca^{2+} NMDA-рецепторов глутамата в синапсосомах мозга крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 20 беспородных крысах-самцах альбиносах массой (200-250 г), содержащихся в стандартном рационе вивария. Все эксперименты проводились в соответствии с требованиями «Всемирного общества защиты животных» и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных» [12]. Синапсосомы получают методами двухэтапного [13]. центрифугирования. Вся процедура выделения осуществляется при 4°C .

Для измерения количества мембраносвязанного Ca^{2+} к синапсосомам, помещенным в среду, аналогичную, той которая использовалась для выделения клеток, но без апиразы и MgCl_2 , добавляли 20 мкМ хлортетрациклина (ХТЦ). Результаты выражали в процентах, принимая за 100% разность между максимальным значением интенсивности флуоресценции (флуоресценция красителя, насыщенного Ca^{2+}) и минимальным ее значением (флуоресценция индикатора в отсутствие Ca^{2+}), полученным после добавления ЭГТА. Количество цитозольного Ca^{2+} рассчитывали по уравнению Гринкевича [14] в синапсосомах, выделенных из мозга крыс. Измерения проводились на универсальном спектрометре (USB-2000).

Результаты и их обсуждения. Известно, что при нейродегенеративной заболевании сопровождается усилением глутаматергической передачи, происходящей за счет увеличения высвобождения глутамата. Возбуждающий нейротрансмиттер глутамат может вызывать повреждение и смерть нейронов, в связи с чем повреждающее действие глутамата на нейроны обозначено термином «токсичность возбуждающих аминокислот», или «эксайтотоксичность» [15,16,17].

В работе использованы синапсосомы, полученные из головного мозга крысы, которые являются адекватной и удобной моделью для изучения пресинаптических процессов. Об активности L-глутамата судили по изменению интенсивности флуоресцентного сигнала, по изменению цитоплазматических уровней свободного кальция $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$.

В экспериментах было исследовано влияние глутамата на уровень внутриклеточного кальция в синапсосомах, из мозга крысы. Предварительно с помощью Ca^{2+} -чувствительного зонда хлортетрациклина (ХТЦ) установлено отношение флуоресценции, возбуждаемой светом с длинами волн 340 и 380 нм (F_{340}/F_{380}) в синапсосомах. При удалении Ca^{2+} из внеклеточной среды, преинкубированием ЭГТА приводил к снижению флуоресценции на 5%. В присутствии в инкубационной среде ЭГТА, глутамат в концентрациях 1-100 мкМ дозозависимо увеличивает уровень флуоресценции на 25-48%, что свидетельствует об увеличении концентрации Ca^{2+} в цитозоле $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$, вызванное глутаматом, обусловленным в первую очередь активацией мембранной проницаемости, перемещением Ca^{2+} внутрь клетки и освобождением Ca^{2+} из внутриклеточных депо (Рис. 1).

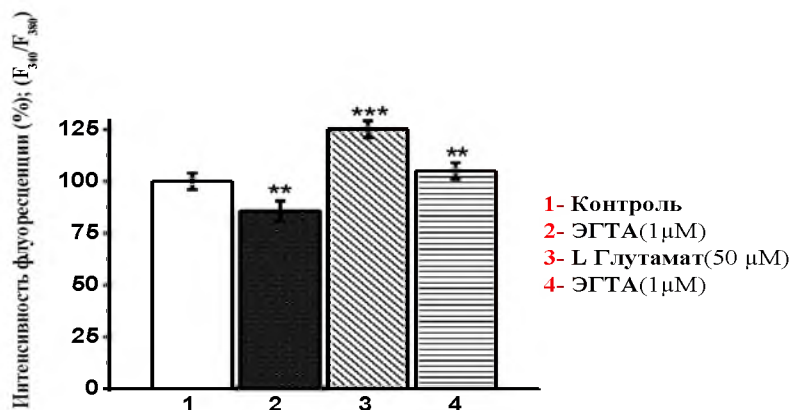


Рисунок 1. Действие L-глутамата (50 мкМ) на интенсивность флуоресценции в суспензии синапсом головного мозга крыс при инкубации с ЭГТА (1 мМ). Показатель достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$. (n = 6).

Кратковременная пресинаптическая пластичность, связанная с высвобождением нейромедиаторов, определяет форму ответа постсинаптического нейрона и играет ключевую роль в кодировании информации в нервной системе. Регуляция пресинаптических Ca^{2+} каналов может облегчать, либо инактивировать входящие потоки ионов Ca^{2+} . Эта сильная зависимость высвобождения нейромедиатора от пресинаптического Ca^{2+} -тока может предсказать механизмы регуляции, которые будут оказывать воздействие на кратковременную пресинаптическую пластичность.

Переинкубирование ПС-6 (10-100 мкМ) с комплексом ХТЦ-синапсомы, увеличивается флуоресценции и соответственно, уровня $[Ca^{2+}]_i$ от глутаматом (Рис. 2).

В следующем эксперименты проводились комплексное действие полифеноле ПС-6 и L-глутамата на уровне $[Ca^{2+}]_i$ синапсомы мозга крыс.

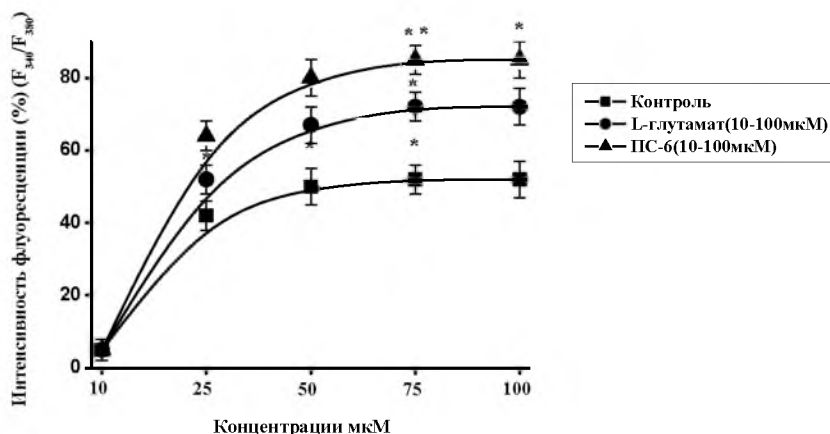


Рисунок 2. Действие ПС-6 и L-глутамата в концентрациях (10–100 мкМ) на интенсивность ХТЦ-флуоресценции суспензии синапсомы мозга крысах. Показатель достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$. (n = 6).

Предварительное переинкубирование ПС-6 (10 мкМ) с синаптическими мембранами, затем добавление ХТЦ-глутамата приводило к снижению флуоресценции и уровню $[Ca^{2+}]_i$ соответственно. Дозозависимое увеличение концентрации ПС-6 (10-100 мкМ), соответственно приводило к дозозависимому снижению эффекта глутамата (Рис.3.).

Действие глутамата наблюдались деполяризация синапсомной мембраны и увеличение внутриклеточного кальция без заметного изменения концентрации



внутренних ионов натрия. Повышению внутри синапсосомального кальция препятствовали при добавлении глутамата. Активация глутаматных рецепторов вызывает открытие кальциевых каналов ионотропные рецепторы, приток кальция в синапсосомы и деполяризацию синапсосомальной плазматической мембраны с последующим высвобождением аминокислотные нейротрансмиттеров.

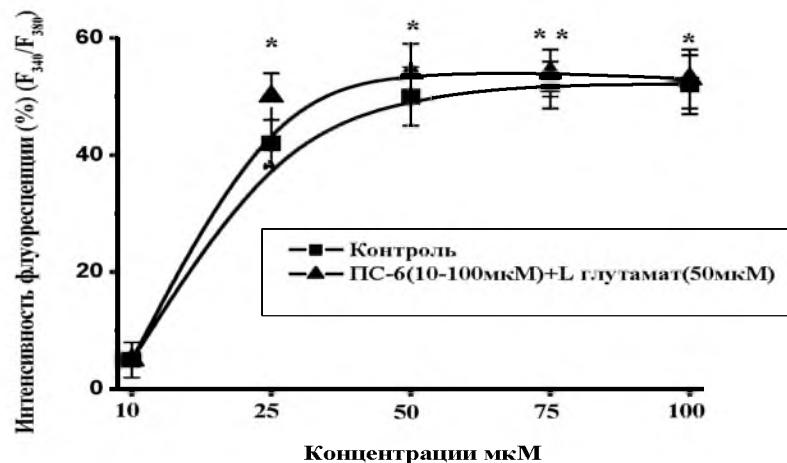


Рисунок 3. Влияние ПС-6 (10-100 мкМ) на интенсивность флуоресценции суспензии синапсосом мозга крыс в условиях инкубации с глутаматом (50 мкМ). Показатель достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; * - $P < 0,001$. ($n = 6$).**

Глутамат частично уменьшает действие ПС-6, что может говорить о том, что часть наружного кальция поступает под влиянием ПС-6 также и через по открытые глутаминовое сайта и в месте кальциевые каналы NMDA-рецепторах.

Даже предварительное добавление глутамата не отменяет полностью действия ПС-6, что может говорить о том, что ПС-6 имеет несколько механизмов действия на нейроны мозга крысы, результатом которых является увеличение $[Ca^{2+}]_{in}$.

Установлено, что инкубация ПС-6 (10–50 мкМ) в суспензии синапсосом значительно увеличивает интенсивность ХТЦ-флуоресценции. А при преинкубации с L-глутаматом (50 мкМ) ПС-6 (10–100 мкМ) существенно снижает интенсивность флуоресценции.

Из литературных данных известно, что, ионы Mg^{2+} селективно блокируют активность NMDA-рецепторов. Глицин усиливает ответы NMDA-рецептора, увеличивая частоту открывания канала. При полном отсутствии глицина рецептор не активируется L-глутаматом.

Действительно, добавление в инкубационную среду (5 мкМ) глицина усиливало глутамат-зависимое увеличение флуоресценции на 15-22%. В то же время ионы Mg^{2+} (50 мкМ) ингибировали глутамат-индуцируемое освобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо (Рис. 4).

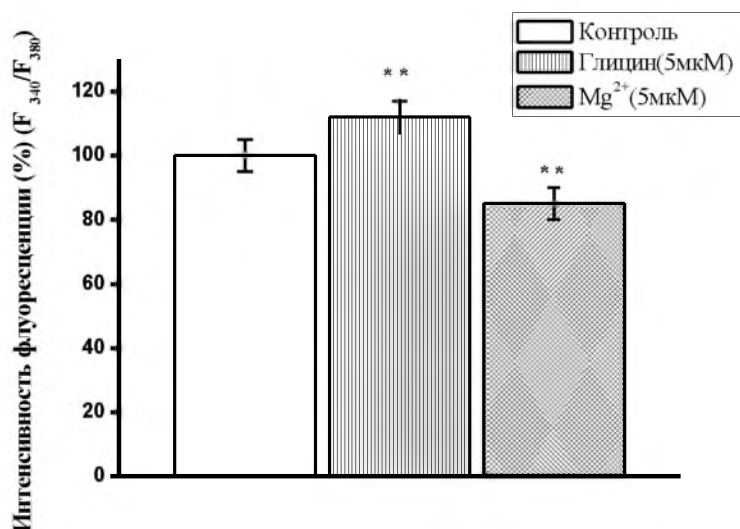


Рисунок.4. Действие глицин и ионы Mg²⁺ на глутамат-индуцируемое Ca²⁺ внутриклеточных депо. Показатель достоверности: * - P <0,05; ** - P <0.01; *** - P <0.001. (n = 6).

Известно, что глицин стимулирует эффекты глутамата, а конкурентные антагонисты рецептора, такие как AP5, токсин AV-2-1, могут предотвратить активацию глутамата. Другие препараты и ионы Mg²⁺ могут блокировать открытый канал посредством неконкурентного антагонизма. К этим препаратам относятся экспериментальный нейропротекторный препарат МК-801 и аргиолобатин [18].

Для выявления, возможного взаимодействия полифенола ПС-6 с участками перевозбуждения NMDA-рецепторов, ответственных за открытие кальциевых каналов, исследовано его действие на фоне неконкурентных антагонистов, таких как ионы магния, аргиолобатин и блокатора кальциевого канала – нифедипина.

Показано, что ионы магния в миллимолярных концентрациях значительно ингибируют флуоресценцию комплекса глутамат-ХТЦ-синапсосома. Ингибирующее действие ионов магния на фоне ПС-6 (50 мкМ) флуоресценции комплекса ХТЦ-синапсосома не изменялось.

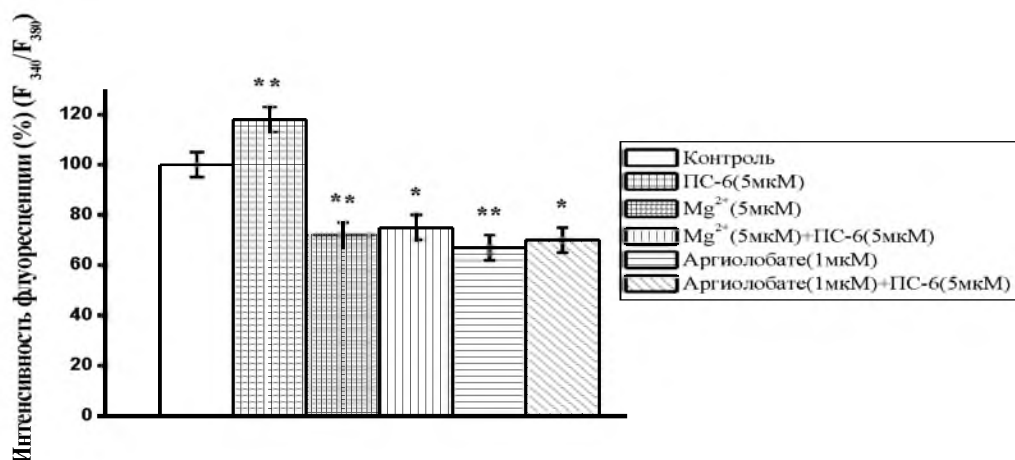


Рис. 5. Влияние неконкурентного антагонисты NMDA-рецепторы Mg²⁺ и аргиолобатина на фоне ПС-6 на интенсивность флуоресценции и уровень [Ca²⁺]_{in} в

синапсосомах мозга крыс. Показатель достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$. ($n = 6$).

В данных исследованиях показано, что в присутствии ПС-6 ингибирующее действие ионов магния (50 мкМ) изменение не наблюдается. Вероятно, это обусловлено, нет конкуренции между Mg^{2+} и ПС-6 за участки, стимулирующих открывание ионных Mg^{2+} каналов. Также показано, что действие аргиолобатина (10 мкМ) на кальциевые каналы NMDA-рецептора в присутствии ПС-6 (50 мкМ) не изменяется (Рис. 5).

При исследовании действия ПС-6 на кальций-зависимые процессы NMDA-рецептора были изучены на фоне блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа нифедипина в синапсосомах мозга крыс.

Преинкубирование нифедипина ($0,01 \text{ мкМ}$) с комплексом суспензии ХТЦ-синапсосома, приводил к снижению флуоресценции. Преинкубирование ПС-6 (50 мкМ) с комплексом суспензии ХТЦ-синапсосома, снижению флуоресценции не изменено. Преинкубирование ПС-6 (50 мкМ) на фоне нифедипина ($0,01 \text{ мкМ}$) с комплексом ХТЦ-синапсосома, не приводило изменение флуоресценции (Рис. 6), что указывает, нет конкуренции между ПС-6 и нифедипином за участок регулирования дигидропиридин-чувствительных кальциевых каналов.

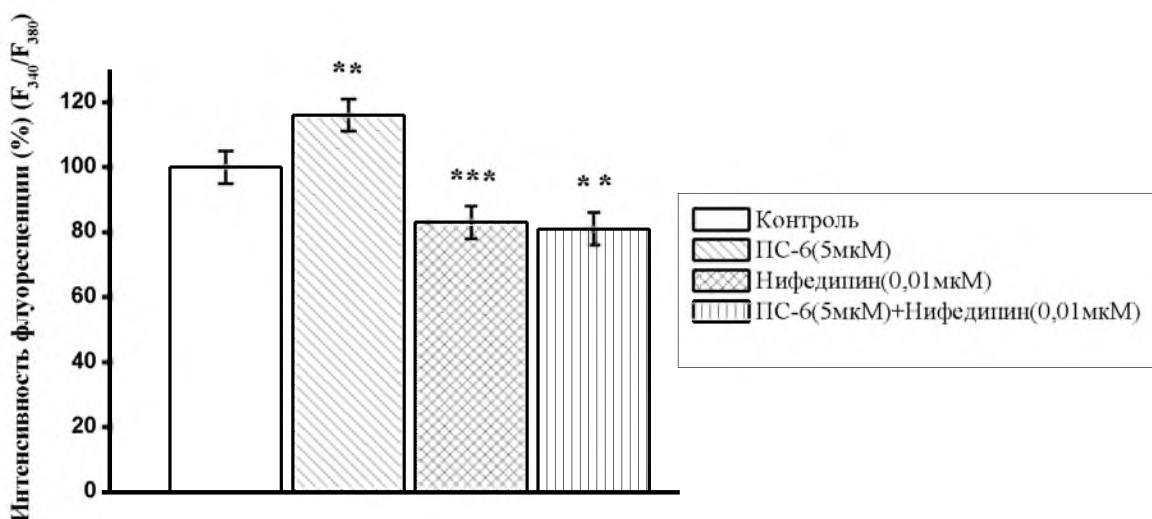


Рис. 6. Влияние ПС-6 на кальций-зависимые процессы NMDA-рецептора на фоне нифедипина. Показатель достоверности: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$. ($n = 6$).

Это объясняется что, ПС-6 не действует за участок регулирования дигидропиридин-чувствительных кальциевых каналов мембраны синапсосом мозга крыс.

Вывод. В этих исследованиях выявлено, что ПС-6 незначительно увеличивает флуоресценцию и уровень $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ соответственно в синаптических мембранах по сравнению с контролем. Полученные результаты показывают, о возможной конкуренции между ПС-6 и глутаматом за участок регуляции открывания ионных каналов NMDA-рецепторов. Выявлено, что действие ПС-6 ответственных за открытие кальциевых каналов с другими участками NMDA-рецепторов на фоне ионы магния, аргиолобатина и нифедипина изменение уровень $[\text{Ca}^{2+}]_{in}$ синапсосомах не наблюдается.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что создание нейропротекторного препарата с терапевтическим действием для лечения болезнь Альцгеймера на основе данного полифенола в фармакологии имеет хорошие перспективы.



Acknowledgements. Работа поддержана Программой прикладных исследований Министерства Инновационного Развития Республики Узбекистан (проект PZ-2017092060 - «Разработка гепариноподобного антикоагулянта на основе сульфатированных полисахаридов»). Конфликт интересов не интересуется.

Список использованных литературы

1. Alzheimer's Association, 2017 Alzheimer's disease facts and figures, *Alzheimer's & Dementia*, 13 (2017) 325-373.
2. P. Tiraboschi, L. Hansen, L. Thal, J. Corey-Bloom, The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD, *Neurology*, 62 (2004) 1984-1989.
3. C.M. Karch, C. Cruchaga, A.M. Goate, Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic, *Neuron*, 83 (2014) 11-26.
4. I. Bezprozvanny, Calcium signaling and neurodegenerative diseases, *Trends Mol. Med.*, 15 (2009) 89-100.
5. Z.S. Khachaturian, Hypothesis on the regulation of cytosol calcium concentration and the aging brain, *Neurobiol. Aging*, 8 (1987) 345-346.
6. C. Peterson, G. Gibson, J. Blass, Altered calcium uptake in cultured skin fibroblasts from patients with Alzheimer's disease, *The New England journal of medicine*, 312 (1985) 1063-1065.
7. T. Miyashita, Y. Oda, J. Horiuchi, J.C. Yin, T. Morimoto, M. Saitoe, Mg²⁺ block of Drosophila NMDA receptors is required for long-term memory formation and CREB-dependent gene expression, *Neuron*, 74 (2012) 887-898
8. Khoshimov N.N.; Raimova G.M.; Nasirov K.E.; Rakhimov R.N.; Azizov V.G. "The Effect of Sp-6 On The Transport of Mediators of NMDA-Receptors and Ca²⁺-channels in Synaptosomes of rat brain. "European Journal of Molecular & Clinical Medicine", 7, 3, 2020, 2435-2446.
9. Y. Pankratov, U. Lalo, O. Krishtal, A. Verkhatsky, P2X receptor-mediated excitatory synaptic currents in somatosensory cortex, *Mol. Cell. Neurosci.*, 24 (2003) 842-849.
10. Y. Zhang, Y. Wang, C. Zhang, Y. Wang, H. Li, J. Li, Y. Luo, D. Liu, H. Bai, Pharmacological study of nimodipine plus donepezil in treating senile dementia, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 9 (2016) 4497-4502.
11. Wen, M. M., El-Salamouni, N. S., El-Refaie, W. M., Hazzah, H. A., Ali, M. M., Tosi, G., Hanafy, A. S. (2017). Nanotechnology-based drug delivery systems for Alzheimer's disease management: Technical, industrial, and clinical challenges. *Journal of Controlled Release*, 245, 95–107. doi:10.1016/j.jconrel.2016.11.025
12. "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes." Strasbourg, 1986. Available from: <http://conventions.coe.int>
13. Weiler, M. H., Gundersen C. B. and Jenden D. J. (1981) Choline uptake and acetylcholine synthesis in synaptosomes: Investigations using two differently labelled variants of choline//*Neurochem.* 36. P.1802-1812.
14. Gryniewicz G., Poenie M., Tsien R.Y. 'A new generation of Ca²⁺, indicators with greatly improved fluorescence properties' *J. Biol. Chem.* Vol. 260, 1985, P. 3440 – 3450.
15. M.R. Duchon, Contributions of mitochondria to animal physiology: from homeostatic sensor to calcium signalling and cell death, *J. Physiol.*, 516 (1999) 1-17.
16. Khoshimov N.N., Rakhimov R.N., Akhmedova G.B., Azizov V.G. Investigation of the effect of polyphenol euphorbin on the transport of L Glutamate and calcium channels to



synaptosomes of rat brain // European Journal of Medicine. – 2018. – №. 6. – С. 72-82.

DOI: [10.13187/ejm.2018.2.72](https://doi.org/10.13187/ejm.2018.2.72)

17. Rakhimov R.N., Khoshimov N.N., Kurbanova A.Dj., Komilov K.U., Makhmanov D. M., Kadirova Sh.O., Abdulladjanova N.G. (2021). Isolation of New Ellagitannins from Plants of Euphorbiaceae and Its Effect on Calcium Transport in the Nerve Cell of the Rat Brain. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(6), 2758–2768.

18. Martin W.R. & Sloan J. W. (1977). Pharmacology and classification of LSD-like hallucinogens. In W. R. Martin (Ed.), *Drug addiction II* (P. 305-368). New York: Springer-Verlag.

UDK: 595.76

FARG'ONA VODIYSI PO'STLOQXO'R QO'NG'IZLARINING (COLEOPTERA, SCOLYTIDAE) EKOLOGIK-FAUNISTIK TAHLILI

Sultonov Davronjon Sharibjonovich

Farg'ona davlat universiteti, biologiya kafedrası

Аннотация. *Farg'ona vodiysida po'stloqxo'r qo'ng'izlar (Scolytidae) oilasining 23 turi uchraydi. Po'stloqxo'rlarning 5 avlodiga mansub 7 turi (Scolytus carpini Ratz., Scolytus multistriatus Marsh., Scolytus ratzeburgi Janson., Ips hauseri Reitter., Hylurgus ligniperda F., Dryocoetes autographus Ratz., Pityogenes spessiotsevi Leb.) Farg'ona vodiysida ilk marta qayd etildi. Zararkunandalarning ommaviy ko'payishiga daraxtlar yoshining kattaligi, tuproq unumdorligi va namlikning pasayishi sabab bo'ladi.*

Калит so'zlar: *po'stloqxo'r qo'ng'izlar, fauna, ekologiya, daraxt, buta, ommaviy ko'payish, populyatsiya, Farg'ona vodiysi*

Аннотация. *В Ферганской долине встречается 23 вида жуков-короедов относящихся к семейству (Scolytidae). 7 видов, относящихся к 5 родам короедов (Scolytus carpini Ratz., Scolytus multistriatus Marsh., Scolytus ratzeburgi Janson., Ips hauseri Reitter., Hylurgus ligniperda F., Dryocoetes autographus Ratz., Pityogenes vesiida spessiotsevi) были обнаружены в Ферганской долине впервые. Для массового роста вредителей, были такие причины как, увеличение возраста деревьев, плодородие почвы и уменьшение влажности.*

Ключевые слова: *короеды, фауна, экология, деревья, кустарники, массовое размножение, популяция, Ферганская долина.*

Annotation. *In the Fergana Valley, there are 23 species of bark beetles belonging to the family (Scolytidae). 7 species belonging to 5 genera of bark beetles (Scolytus carpini Ratz., Scolytus multistriatus Marsh., Scolytus ratzeburgi Janson., Ips hauseri Reitter., Hylurgus ligniperda F., Dryocoetes autographus Ratz., Pityogenes vesiida spessiotsevi) were first discovered in the Ferghana Valley. For the massive growth of pests, there were reasons such as an increase in the age of trees, soil fertility and a decrease in moisture.*

Key words: *bark beetles, fauna, ecology, trees, shrubs, mass reproduction, population, Fergana Valley.*

Kirish. *Po'stloqxo'r qo'ng'izlar daraxt va butalarning jiddiy zararkunandasi bo'lib, ularning turli mintaqalarda tez suratlarda tarqalish xususiyati ko'p yillardan buyon dunyo*