

Xasanov Alixon Olimxon o'g'li

NamDU, tayanch doktorant

xasanovalixon48@gmail.com, 934953550

Omonturdiyev Sirojiddin Zoirovich

Biorganik kimyo instituti, katta ilmiy xodim

Gayibov Ulug'bek Gapparjonovich

Biorganik kimyo instituti, katta ilmiy xodim

Mamajanov Muxtorjon Murodillayevich

Namangan davlat universiteti dotsenti

Zaynabiddinov Anvar Erkinjonovich

Andijon iqtisodiyot va qurilish instituti prorektori

N-1 POLIFENOLINING POTENSIALGA BOG'LIQ L-TIP Ca^{2+} -

KANALLARIGA TA'SIRINI O'RGANISH

Annotatsiya

So'nggi yillarda, o'simliklardan olingan tabiiy birikmalar, xususan polifenollar, yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta'sirlaridan himoya qilish va qon bosimini pasaytirish qobiliyati bilan ajralib turadi. Ushbu tadqiqotda N-1 polifenolining tomir silliq muskullariga va qon bosimiga ta'siri o'rganilgan. Tadqiqotda N-1 polifenolining potensialga bog'liq kaltsiy kanallarini bloklash orqali KCl induktsiyalangan aorta preparatining qisqarish faolligini kamaytirishdagi rolini tahlil qilingan. Natijalar shuni ko'rsatdiki, N-1 polifenolining 5–30 μM konsentratsiyasida aorta preparatining qisqarish faolligi sezilarli darajada kamaygan. Tadqiqotda, polifenolning relaksant ta'siri potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarini bloklash va Ca^{2+} ionlarining hujayraga kirishini kamaytirish orqali amalga oshiriladi. Bu, N-1 polifenolining yurak-qon tomir kasalliklari, xususan gipertoniya uchun potentsial davolovchi vosita sifatida foydalanish mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: N-1 polifenoli, KCl, aorta, qisqarish faolligi, silliq muskullar, potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallar, relaksant ta'sir, gipertoniya.

Хасанов Алихон Олимхон угли

аспирант (докторант) Наманганского государственного университета

hasanovalixon48@gmail.com, 934953550

Омонтурдиев Сироджиддин Зоирович

старший научный сотрудник Института биоорганической химии

Гайибов Улугбек Гаппаржонович

старший научный сотрудник Института биоорганической химии

Мамаджанов Мухторжон Муродиллаевич

доцент Наманганского государственного университета

Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович

проректор Андижанского института экономики и строительства

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ N-1 ПОЛИФЕНОЛА НА ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫЕ L-ТИП Ca^{2+} -КАНАЛЫ

Аннотация

В последние годы природные соединения, полученные из растений, особенно полифенолы, выделяются своей способностью защищать сердечно-сосудистую систему от негативных воздействий и снижать артериальное давление. В настоящем исследовании изучено влияние полифенола N-1 на гладкую мускулатуру сосудов и артериальное давление. В ходе исследования проанализирована роль полифенола N-1 в снижении сократительной активности аортального препарата, индуцированной KCl, за счёт блокирования потенциалзависимых кальциевых каналов. Результаты показали, что при концентрации N-1 полифенола 5–30 μM сократительная активность аорты значительно снижалась. Расслабляющее действие полифенола осуществляется путём блокирования потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и уменьшения поступления ионов Ca^{2+} в клетку. Это указывает на возможность использования полифенола N-1 в качестве потенциального терапевтического средства при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, при гипертонии.

Ключевые слова: N-1 полифенол, KCl, аорта, сократительная активность, гладкие мышцы, потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы, расслабляющее действие, гипертония.

Khasanov Alikhon Olimkhon ugli

PhD student, Namangan State University

xasanovalixon48@gmail.com, +998 93 495 35 50

Omonturdiyev Sirojiddin Zoirovich

Senior Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry

Ghayibov Ulugbek Gapparjonovich

Senior Researcher, Institute of Bioorganic Chemistry

Mamajanov Mukhtorjon Murodillaevich

Associate Professor, Namangan State University

Zaynabiddinov Anvar Erkinjonovich

Vice-Rector of the Andijan Institute of Economics and Construction

Investigation of the Effect of N-1 Polyphenol on Voltage-Dependent L-Type Ca^{2+} Channels

Abstract

In recent years, natural compounds derived from plants, particularly polyphenols, have gained attention for their ability to protect the cardiovascular system from harmful effects and reduce blood pressure. This study investigates the effect of N-1 polyphenol on vascular smooth muscles and blood pressure. The role of N-1 polyphenol in reducing the contractile activity of KCl-induced aortic preparations through the blockade of voltage-dependent calcium channels was analyzed. The results showed that at concentrations of 5–30 μM , N-1 polyphenol significantly reduced the contractile activity of the aorta. The relaxant effect of the polyphenol is achieved by blocking voltage-dependent Ca^{2+} channels and reducing the influx of Ca^{2+} ions into the cell. These findings suggest that N-1 polyphenol may be a potential therapeutic agent for cardiovascular diseases, particularly hypertension.

Keywords: N-1 polyphenol, KCl, aorta, contractile activity, smooth muscles, voltage-dependent Ca^{2+} channels, relaxant effect, hypertension.

Kirish

So‘nggi yillarda, o‘simliklardan ajratib olingan tabiiy birikmalar, xususan, polifenollar, yurak-qon tomir tizimiga ijobiy ta‘sir ko‘rsatishi mumkinligi bo‘yicha ko‘plab ilmiy ishlar olib borilmoqda. Polifenollar o‘simliklarning tabiiy moddalari bo‘lib, ularning vazorelaksant, antioksidant va yallig‘lanishga qarshi ta‘irlari aniqlandi. Bu moddalar qon tomirlarining faoliyatini modulyatsiya qilib, kaltsiy ionlarining oqimini boshqarish orqali qon bosimini pasaytirishga yordam beradi [3,4]. Xususan, ba‘zi polifenollar VDCC’larni (potensialga bog‘liq kaltsiy kanallari) bloklab, qon tomir tonusini pasaytirish va gipertenziyani davolashda potensial ko‘rsatmoqda.

Mazkur tadqiqotda, N-1 polifenolining kaltsiy kanallariga ta‘iri o‘rganilgan. Tadqiqotda ushbu moddaning tomir silliq muskullariga ta‘irini va qon bosimiga bo‘lgan ta‘irini o‘rganish maqsad qilingan. Birinchi bosqichda N-1 polifenolining mustaqil gipotenziv ta‘iri tahlil qilindi, ikkinchi bosqichda esa adrenalni yordamida induktsiyalangan gipertonik ta‘irlar baholandi.

Adabiyotlar tahlili

Kaltsiy ionlari (Ca^{2+}) yurak-qon tomir tizimi silliq muskul hujayralarida asosiy signal vositachilaridan biri hisoblanadi. Ularning hujayraga kirib borishi tomir devorining qisqarish yoki bo‘shashish holatini belgilaydi. Ayniqsa, potensialga bog‘liq kaltsiy kanallari (VDCCs), xususan L-tipdagi kanallar, membrana depolyarizatsiyasidan so‘ng Ca^{2+} oqimini ta‘minlab, muskul qisqarishini boshlaydi (Perez-Reyes, 2003). Ushbu kanallar faoliyatini cheklovchi moddalardan biri bo‘lgan nifedipin kabi dori vositalari spastik holatlar va arterial gipertenziya bilan kurashishda klinik amaliyotda keng qo‘llaniladi (Triggle, 2003).

So‘nggi yillarda VDCC’larning faolligiga ta‘sir ko‘rsatuvchi tabiiy birikmalar, xususan polifenollar, katta ilmiy e‘tiborni jalb qilmoqda. Polifenollar o‘simliklar tarkibida keng tarqalgan bo‘lib, antioksidant, yallig‘lanishga qarshi, antigipertenziv va vazorelaksant xususiyatlarga ega (Scalbert et al., 2005; Manach et al., 2004). Ularning yurak-qon tomir tizimidagi ijobiy ta‘iri, asosan, endoteliy funksiyasini yaxshilash, NO sintezini kuchaytirish, reaktiv kislorod turlarini (ROS) kamaytirish

hamda kaltsiy kanallari faoliyatini modulyatsiya qilish orqali amalga oshadi (Pietta, 2000; Andriambeloson et al., 1997).

Resveratrol, kversetin, katexin va boshqa flavonoidlar VDCC'larning faolligini bostirib, KCl bilan induksiyalangan depolarizatsiyaga qarshi relaksatsion ta'sir ko'rsatgani qayd etilgan (Novakovic et al., 2006; Sanchez et al., 2006). Masalan, resveratrol L-tipdagi kaltsiy kanallarini bevosita bloklab, silliq muskul hujayralarining kontraksiyasini susaytirgan (Woodman & Chan, 2004). Shunga o'xshash tarzda, kversetin ham Ca^{2+} oqimini kamaytirib, qon tomir tonusini pasaytirishi aniqlangan (Yamamoto & Ooshima, 2003).

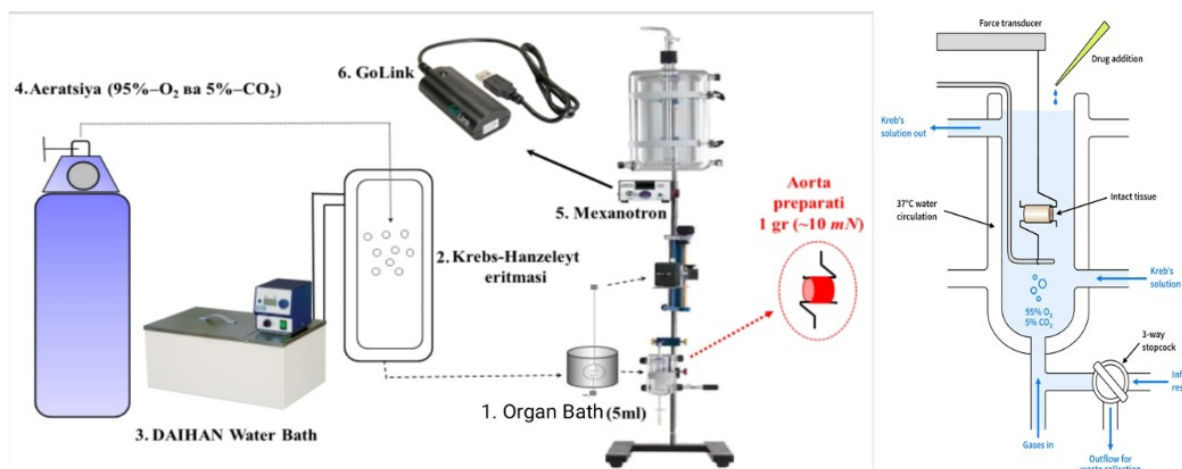
Matrerial va metodlar

Tadqiqotda obykti sifatida mahalliy o'simlikdan ajratib olingan N-1 polifenoli va kalamush aorta preparatlari ishlatilgan. Tajribalar oq, zotsiz erkak kalamushlarning (200–250 g) aorta preparatlarida olib borildi. Hayvonlar servikal dislokatsiya usuli bilan jonisizlantirilib, ko'krak qafasi ochilib, aorta qon tomiri jarrohlik usulida ajratib olindi. Aorta preparatlari Krebs–Henzeleyt fiziologik eritmasi (mM: NaCl 120,4; KCl 5; $NaHCO_3$ 15,5; NaH_2PO_4 1,2; $MgCl_2$ 1,2; $CaCl_2$ 2,5; $C_6H_{12}O_6$ 11,5; HEPES pH 7,4) bilan perfuziyalangan maxsus kamera (5 ml) ichida joylashtirildi. Fiziologik eritmalar karbogen (95% O_2 , 5% CO_2) bilan oksigenlandi va harorat $+37^\circ C$ da saqlanib turildi.

Aorta tomirining atrofidagi biriktiruvchi va yog' to'qimalari olib tashlangandan so'ng, aorta 3–4 mm uzunlikdagi halqalarga bo'lingan. Aorta halqalari Radnoti (Isometric-Transducer, AQSH) datchigiga platinadan yasalgan sim ilgaklar yordamida ulandi va 60 daqiqa davomida muvozanatga kelgunicha ushlab turildi. Har bir preparatga 1 g (10 mN) ga mos keladigan boshlang'ich kuchlanish berildi. Qisqarish kuchi mexonotranda keluvchi signal kuchaytirgichga uzatilib, Go-link avtomatlashtirilgan raqamli konvertor yordamida kompyuterda qayd etildi.

Olingan natijalar OriginLab OriginPro v. 9 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, AQSH) dasturi yordamida statistik tahlil qilindi va in vitro sharoitida

kalamush aorta qon tomiri preparatining izometrik qisqarish kuchi (mN) foiz (%) qiymatida ifodalandi [7].



1-rasm. Kalamush aortasining ajratib olingan qon tomir muskullarida izometrik qisqarishni boshqarish va o'lchash uchun ishlatiladigan apparat sxematik ko'rinishi.

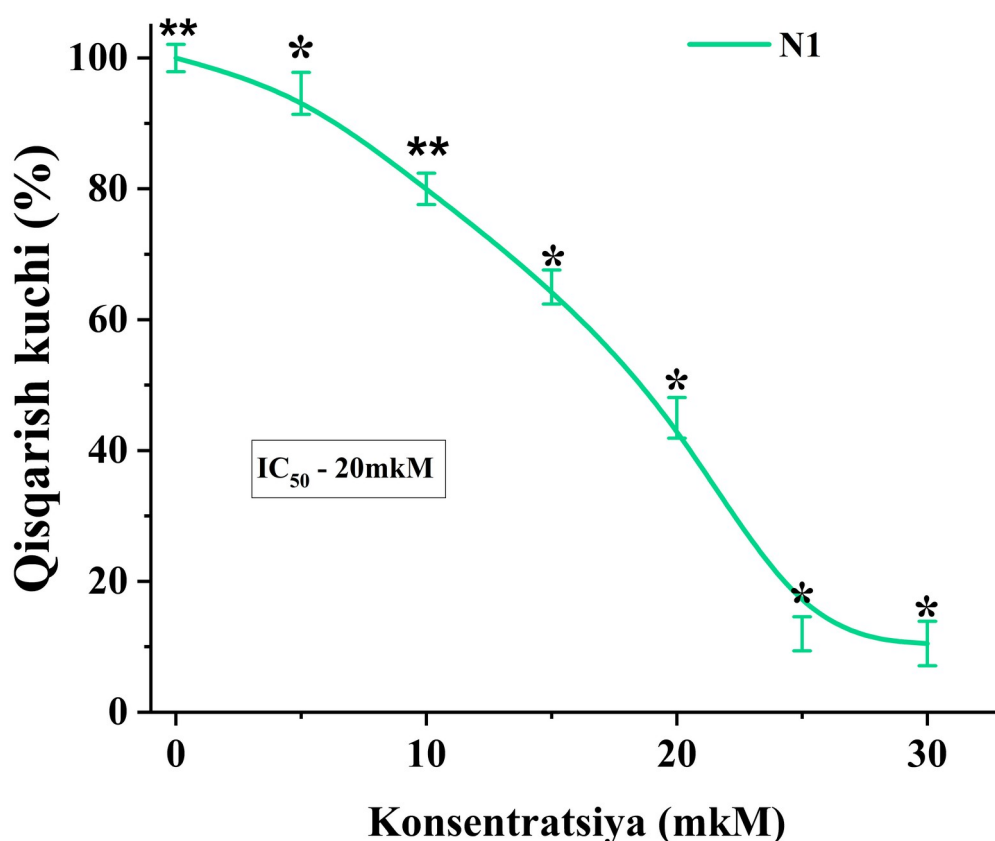
1) Organ vannasi (5 ml) maxsus rezervuar orqali aylanishni ta'minlaydi, 2) Krebs-Henseleit eritmasi fiziologik sharoitni saqlab turadi, 3) Termostat doimiy fiziologik haroratni ushlab turadi, 4) Tizim 5 % CO₂ va 95 % O₂ gaz aralashmasi bilan shamollatiladi. Aorta namunasi eksperimental kamerada mustahkamlanadi, 5) Izometrik transduser (Grass Instrument, AQSh) mushak qisqarishini qayd etadi, 6) GoLink qurilmalari signalni kuchaytirish va uzatishni ta'minlaydi.

Natijalar va ularning tahlili

KCl⁺ (50 mM) ta'sirida chaqirilgan aorta preparatining qisqarish faolligi, silliq muskul hujayralarining plazmalemmalarida joylashgan potensialga bog'liq Ca²⁺-kanallarining faollashishi bilan bog'liq. Bu jarayonda, muhitdagi K⁺ ionlari konsentratsiyasining ortishi membrana potensialining o'zgarishiga olib keladi, natijada membrana depolyarizatsiyasi yuzaga keladi va potensialga bog'liq Ca²⁺-kanallari faollashadi. Bu, o'z navbatida, hujayralarga Ca²⁺ ionlarining kirishi va hujayra citoplazmasida Ca²⁺ ionlarining konsentratsiyasining ortishi bilan qisqarish kuchining oshishiga sabab bo'ladi [12].

Shu nuqtai nazardan, tadqiqotda N-1 polifenolining KCl (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aorta preparatining qisqarish faolligiga ta'siri o'rganildi. Tadqiqotda, ushbu polifenolning (5–30 μM) konsentratsiyasiga bog'liq holda kuchli relaksant ta'sir ko'rsatayotgani aniqlandi. Jumladan, 5 mkM

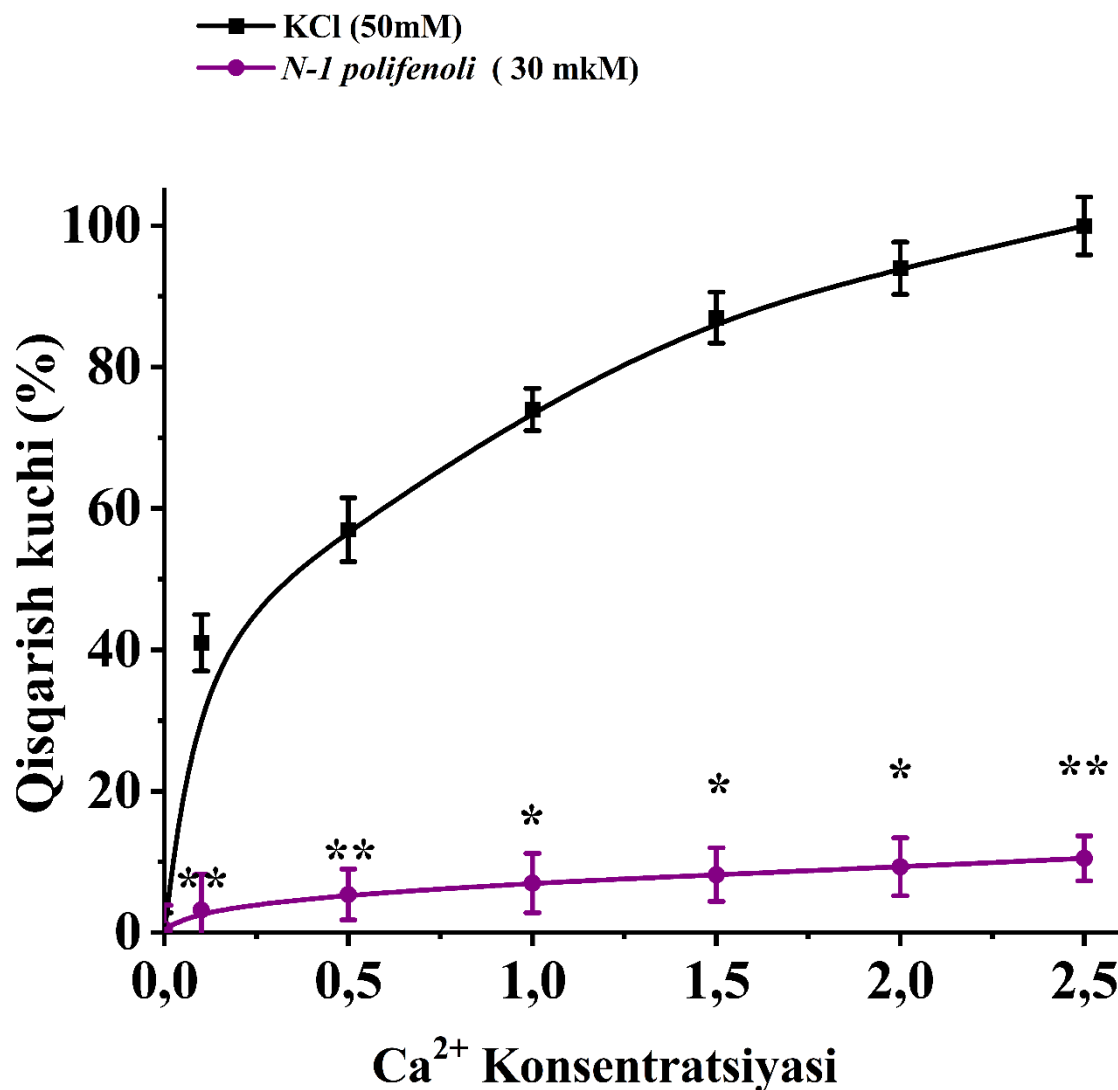
konsentratsiyada aorta preparatining qisqarish faolligi nazoratga nisbatan $5,4 \pm 3,2\%$ ga pasaygan. $30 \mu\text{M}$ konsentratsiyada esa bu ko'rsatkich $89,5 \pm 3,4\%$ ni tashkil qilgan. N-1 polifenolining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish faolligini yarmi maksimal (IC_{50}) inhibisiya konsentratsiyasi 20 mkM ni tashkil qilgan.



2-rasm KCl (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi silliq muskul preparati qisqarishiga N-1 polifenolining ta'siri. Ordinata o'qida – aorta preparatining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi, 100% deb hisoblangan, abscissa o'qida –polifenolning konsentratsiyasi (mkM) ifodalangan. Barcha holatlarda * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 5-6$).

Olingan natijalarga asosanib, tekshirilgan polifenolning relaksant ta'siri, silliq muskul hujayralarining sarkolemmalarida joylashgan potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarini bloklanishi va ularning citoplazmasiga Ca^{2+} ionlarining kirishini kamaytirish bilan bog'liq bo'lishi mumkin, deb taxmin qilinadi[10].

Bu taxminni tasdiqlash maqsadida, navbatdagi tajribalarda kaltsiysiz Krebs eritmasi va potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallari blokatori - verapamil ishlatildi. Ma'lumki, Krebs eritmasida Ca^{2+} ionlari bo'lmagan holda KCl (50 mM) konsentratsiyasining ortishi aorta preparatining qisqarishini keltirib chiqarmaydi, ammo Krebs eritmasida Ca^{2+} ionlarini qo'shish (0–2.5 mM) aorta preparatining



qisqarishiga olib keladi [7,13]. Bizning tajribalarda esa, Krebs eritmasida N-1 polifenoli (30 mkM) va 50 mM KCl mavjudligi sharoitida Ca^{2+} ionlari qo'shilganda, aorta preparatlarining qisqarishi kuzatildi (2-rasm).

3-rasm. N-1 poliofenolining relaksant faoliyatiga muhitdagi $[\text{Ca}^{2+}]$ konsentratsiyasi o'zgarishining ta'siri. Ordinata o'qida – aorta preparatining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi, 100% deb hisoblangan, abscissa o'qida – Ca^{2+} konsentratsiyasi (0 - 2.5 mM) ifodalangan. Barcha holatlarda * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; $n = 5-6$).

Olib borilgan tajribalar natijalari, yuqorida keltirilgan flevonoidlarning KCl ta'sirida chaqirilgan qisqarish sharoitida relaksant ta'sir ko'rsatishi va silliq muskul hujayralarining membranasida joylashgan potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallari orqali Ca^{2+} ionlarining kirishini kamaytirish bilan bog'liq ekanligini ko'rsatadi[13].

Xulosa

Ushbu tadqiqotlar, N-1 polifenolining KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan aorta preparatining qisqarish faolligini sezilarli darajada kamaytirish qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatdi. Bu, polifenolning silliq muskul hujayralarining membranasida joylashgan potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarini bloklash orqali Ca^{2+} ionlarining hujayraga kirishini kamaytirishi bilan bog'liq.

Olingan natijalar, N-1 polifenolining gipertoniya va boshqa yurak-qon tomir tizimi kasalliklarida potentsial davolovchi vosita sifatida foydali bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Alonso-Galicia, M., Maass, D. L., & Roman, R. J. (2015). Techniques for the study of vascular reactivity in isolated arteries. *Methods in Molecular Biology*, 1339, 123–136.
2. Al-Shboul, O. A. (2013). The importance of calcium in the contractility of gastrointestinal smooth muscles. *Journal of Advanced Research*, 4(5), 453–460.
3. Cardoso, L. M., de Oliveira, D. S., & Talbot, J. (2019). Plant-derived polyphenols in cardiovascular diseases: A mechanistic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 1036–1046.
4. Jeong, H., & Lee, J. Y. (2023). Experimental setup for real-time measurement of isometric contraction in vascular smooth muscle. *Experimental and Molecular Medicine*, 55, 753–761.
5. Kim, J. H., Choi, Y. H., & Kim, K. S. (2018). Vascular smooth muscle contraction and relaxation: Regulation by various signaling pathways. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 22(1), 1–11.

6. Mizuno, M., & Ito, K. (2022). Modern approaches for ex vivo assessment of smooth muscle contractility. *Journal of Smooth Muscle Research*, 58, 1–10.
7. Nguyen, D., Jin, X., & Yang, R. (2021). Advances in in vitro models of vascular reactivity and contractility. *Bioengineering*, 8(3), 40.
8. Staessen, J. A., Wang, J. G., & Thijs, L. (2021). Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *The Lancet*, 398(10313), 1649–1657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01452-9)
9. Tang, F. T., Qian, Z. Y., & Liu, P. (2017). Protective effects of polyphenols on vascular endothelial function and hypertension. *Phytomedicine*, 29, 12–20.
10. Tykocki, N. R., Boerman, E. M., & Jackson, W. F. (2017). Smooth muscle ion channels and regulation of vascular tone. *Comprehensive Physiology*, 7(2),
11. Wang, Y., Zhang, Y., & Liu, M. (2020). Role of polyphenols in cardiovascular disease: Mechanisms and clinical applications. *Nutrients*, 12(8), 2450.
12. Zhang, Z., Li, S., & Wang, W. (2016). Modulation of vascular tone by plant polyphenols via calcium signaling pathways. *Phytomedicine*, 23(11), 1159–1170.
13. Zhao, Y., Liu, L., Wang, X., & Zhang, J. (2020). Methods for evaluating vascular smooth muscle contractility in vitro. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 584.