

PYRUS PYRASTER MEVASIDAN OLINGAN EKSTRAKTNING AORTA SILLIQ MUSKULLARI QISQARISHIGA VAZORELAKSANT TA'SIRI

Xayitbayev Azamat Madaminovich.,

Namangan davlat universiteti, tayanch doktoranti

Impuls tibbiyot instituti o'qituvchisi

xayitbayevazamat1317@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5481-837>

Bakiyeva Muazzam Sharifjonovna

Namangan davlat universiteti PhD, dotsent.

Xasanova Dilfuza Yuldashaliyevna.,

Namangan davlat universiteti, mustaqil tadqiqotchisi.

²Raxmanov Boburjon Dilshodjon o'g'li

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston
Milliy universitet, tayanch doktoranti.

³Esanov Raxmat Sulton o'g'li

O'zFA Bioorganik kimyo instituti.

³ Matchanov Alimjon Davlatbayevich

O'zFA Bioorganik kimyo instituti.

Annotatsiya. Ushbu ishda yovvoyi nok (*Pyrus pyra*ster) mevasidan olingan ekstraktning izolyatsiya qilingan kalamush aortasi silliq mushaklarining qisqarish faolligiga ta'siri hamda uning o'tkir toksikligi baholandi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, ekstrakt KCl va fenilefrin yordamida chaqirilgan aorta qisqarishlariga nisbatan yaqqol dozaga bog'liq vazorelaksant ta'sir ko'rsatdi. *Pyrus pyra*ster ekstrakti KCl-induksiyalangan qisqarish sharoitida maksimal bo'shashish samarasi $84 \pm 3,5\%$ ni, IC_{50} qiymati esa 86 mkg/ml ni tashkil etdi. Fenilefrin ta'sirida esa ekstrakt qisqarish faolligini $95,0 \pm 3,4\%$ gacha kamaytirdi. Olingan natijalar tomir kengaytiruvchi ta'sirni yuzaga chiqarishda kalsiyga bog'liq mexanizmlarning ishtirok etishi mumkinligini ko'rsatadi. *Pyrus pyra*ster ekstraktining OECD 420 metodikasiga muvofiq baholangan o'tkir peroral toksikligi 5000 mg/kg dozada letal holatlar kuzatilmaganini ($LD_{50} > 5000$ mg/kg) ko'rsatdi, bu esa uni nisbatan xavfsiz moddalarga kiritish imkonini beradi.

Kalit soʻzlar: Pyrus pyrastrer; yovvoyi nok; meva ekstrakti; izolyatsiya qilingan aorta; vazorelaksant taʼsir; silliq mushaklar; kalsiy kanallari; KCl; fenilefrin; oʻtkir toksiklik.

VASCULAR RELAXANT EFFECT OF PYRUS PYRASTER FRUIT EXTRACT ON AORTIC SMOOTH MUSCLE CONTRACTION

Xayitbayev Azamat Madaminovich

Namangan State University PhD student;

Lecturer at Impuls Medical Institute.

xayitbayevazamat1317@gmail.com

amangan State University Researcher.

Bakiyeva Muazzam Sharifjonovna

Namangan State University PhD, Associate Professor.

Khasanova Dilfuza Yuldashaliyevna

Namangan State University Researcher.

² **Rakhmanov Boburjon Dilshodjon ugli**

PhD student (Doctoral candidate),

Mirzo Ulugbek National University of Uzbekistan.

³ **Esanov Rakhmat Sulton ugli**

Institute of Bioorganic Chemistry,

Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

³ **Matchanov Alimjon Davlatbayevich**

Institute of Bioorganic Chemistry,

Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan.

Abstract. This study investigated the effect of the fruit extract of wild pear *Pyrus pyrastrer* on the contractile activity of smooth muscles of isolated rat aorta, as well as assessed its acute toxicity. The extract was found to exert a pronounced dose-dependent vasorelaxant effect on aortic contractions induced by KCl and phenylephrine. In *Pyrus pyrastrer* extracts, during KCl-induced contraction, the maximum relaxation effect reached $84 \pm 3.5\%$, with an IC_{50} value of $86 \mu\text{g/mL}$.

Under phenylephrine-induced contraction, the extract reduced contractile activity by up to $95.0 \pm 3.4\%$. The obtained results indicate a possible involvement of calcium-dependent mechanisms in the realization of the vasodilatory effect. Acute oral toxicity of the *Pyrus pyrastrer* extract, evaluated according to the OECD 420 guideline, revealed no lethal outcomes at a dose of 5000 mg/kg ($LD_{50} > 5000$ mg/kg), allowing it to be classified as a relatively non-toxic substance.

Keywords: *Pyrus pyrastrer*; wild pear; fruit extract; isolated aorta; vasorelaxant effect; smooth muscles; calcium channels; KCl; phenylephrine; acute toxicity.

ВАЗОРЕЛАКСАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ПЛОДОВ *PYRUS PYRASTER* НА СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКИХ МЫШЦ АОРТЫ

Хайитбаев Азамат Мадаминович

Докторант (PhD),

Наманганский государственный университет;

Преподаватель Медицинского института «Impuls».

E-mail: xayitbayevazamat1317@gmail.com

Научный сотрудник Наманганского государственного университета.

Бакиева Муаззам Шарифжоновна

Доктор философии (PhD), доцент,

Наманганский государственный университет.

Хасанова Дилфуза Юлдашалиевна

Научный сотрудник,

Наманганский государственный университет.

² **Рахманов Бобуржон Дилшоджон угли**

Докторант (PhD),

Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека.

³ **Эсанов Рахмат Султон угли**

Институт биоорганической химии,

Академия наук Республики Узбекистан.

³ **Матчанов Алимжон Давлатбаевич**

Институт биоорганической химии,

Академия наук Республики Узбекистан.

Аннотация. В работе изучено влияние экстракта плодов дикорастущей груши *Pyrus pyrastra* на сократительную активность гладких мышц изолированной аорты крыс, а также проведена оценка его острой токсичности. Установлено, что экстракт оказывает выраженное дозозависимое вазорелаксантное действие на сокращения аорты, индуцированные KCl и фенилэфрином. В экстрактах *Pyrus pyrastra* при KCl-индуцированном сокращении максимальный эффект расслабления составил $84 \pm 3,5\%$, значение IC_{50} — 86 мкг/мл. При действии фенилэфрина экстракт снижал сократительную активность до $95,0 \pm 3,4\%$. Полученные результаты указывают на возможное участие кальций-зависимых механизмов в реализации сосудорасширяющего эффекта. Острая пероральная токсичность экстракта *Pyrus pyrastra*, оценённая по методике OECD 420, показала отсутствие летальных исходов при дозе 5000 мг/кг ($LD_{50} > 5000$ мг/кг), что позволяет отнести его к относительно безвредным веществам.

Ключевые слова: *Pyrus pyrastra*; дикорастущая груша; экстракт плодов; изолированная аорта; вазорелаксантное действие; гладкие мышцы; кальциевые каналы; KCl; фенилэфрин; острая токсичность.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, что обуславливает актуальность поиска новых фармакологически активных веществ, способных влиять на регуляцию сосудистого тонуса. В последние годы особое внимание уделяется природным соединениям растительного происхождения, которые благодаря многокомпонентному химическому составу проявляют комплексное биологическое действие и характеризуются сравнительно низкой токсичностью [1,2].

Сократительная активность гладких мышц сосудов регулируется сложными кальций-зависимыми механизмами, включающими потенциал-зависимые и рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы, а также внутриклеточные сигнальные пути, опосредованные вторичными мессенджерами. Нарушение этих процессов лежит в основе развития сосудистых дисфункций, включая

артериальную гипертензию [3–5]. В связи с этим вещества, способные модулировать кальциевый гомеостаз в гладкомышечных клетках, рассматриваются как перспективные средства для коррекции сосудистых нарушений.

Растения рода *Pyrus* традиционно используются в народной медицине и представляют интерес как источник фенольных соединений, в том числе флавоноидов, обладающих антиоксидантной и вазоактивной активностью. В ранее опубликованном исследовании флавоноидного состава плодов дикорастущей груши *Pyrus pyramidalis*, произрастающей в юго-восточной части Бахмальского района Джизакской области Республики Узбекистан, методом ВЭЖХ-ДАД было установлено наличие биологически активных флавоноидов, включая рутин и изокверцетин, что подтверждает фармакологический потенциал данного растительного сырья [6].

Несмотря на наличие данных о химическом составе, сведения о влиянии экстрактов плодов *Pyrus pyramidalis* на функциональное состояние сосудистой стенки, а также об их безопасности при пероральном применении остаются недостаточно изученными. В связи с этим актуальным является комплексное исследование сосудистой активности экстракта плодов *Pyrus pyramidalis* в эксперименте *in vitro* с одновременной оценкой его острой токсичности *in vivo*.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния экстракта плодов *Pyrus pyramidalis* на сократительную активность гладких мышц изолированной аорты крыс при сокращениях, индуцированных KCl и фенилэфрином, а также определение показателей острой пероральной токсичности 40%-ного экстракта.

Материалы и методы

Объекты исследования

Объектом исследования являлся экстракт, полученный из плодов дикорастущей груши *Pyrus pyramidalis*. Экспериментальные исследования выполнены на белых беспородных самцах крыс массой 200–250 г, а также на

белых беспородных самцах мышей массой 22 ± 2 г. Все эксперименты с лабораторными животными проводились в соответствии с действующими методическими рекомендациями по доклиническим исследованиям лекарственных средств и международными требованиями к работе с экспериментальными животными [7,8].

Исследование сократительной активности изолированной аорты крыс

После эвтаназии животных методом цервикальной дислокации выделяли грудную аорту, освобождали её от соединительной ткани и нарезали на кольца длиной 3–4 мм. Аортальные кольца помещали в органную камеру объемом 5 мл, заполненную раствором Кребса–Хензелейта следующего состава (ммоль/л): NaCl – 120,4; KCl – 5,0; NaHCO_3 – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; MgCl_2 – 1,2; CaCl_2 – 2,5; глюкоза – 11,5; HEPES; pH 7,4. Температуру поддерживали на уровне 37 °C, раствор постоянно аэрировали карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2) [1].

Изометрическое сокращение регистрировали с использованием изометрического датчика, подключенного к системе цифровой регистрации. Исходное натяжение аортальных колец устанавливали эквивалентным 1 г (10 mN). Перед началом эксперимента препараты стабилизировали в течение 60 мин с периодической сменой раствора [1].

Сократительную активность гладких мышц аорты индуцировали добавлением KCl (50 mM) либо фенилэфрина. После достижения стабильного плато сокращения в органную камеру вносили экстракт *Pyrus pyraister* в возрастающих концентрациях. Амплитуду сокращений выражали в процентах по отношению к исходному ответу, принятому за 100%. Для количественной оценки эффекта рассчитывали значение IC_{50} [1,3–5].

Оценка острой токсичности

Острую пероральную токсичность 40%-ного экстракта *Pyrus pyraister* определяли на белых беспородных мышах в соответствии с руководством OECD 420 (Fixed Dose Procedure) [6]. Экстракт вводили однократно

перорально с помощью желудочного зонда в дозе 5000 мг/кг массы тела, объем введения составлял 0,5 мл.

После введения препарата животных наблюдали в течение первых 4 часов, а затем ежедневно на протяжении 14 суток. Оценивали общее состояние, поведение, двигательную активность, характер дыхания, состояние кожно-шерстного покрова, а также динамику массы тела. Летальность и выраженные признаки интоксикации фиксировали в течение всего периода наблюдения [6–8].

Статистическая обработка

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программного обеспечения OriginPro. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Статистическую значимость различий оценивали при уровне $p < 0,05$ [1].

Результаты и их анализ

Влияние экстракта *Pyrus pyraeaster* на KCl-индуцированные сокращения аорты

В первой серии экспериментов изучали влияние экстракта плодов *Pyrus pyraeaster* на сократительную активность изолированной аорты крыс, индуцированную KCl (50 мМ). Известно, что деполяризация мембраны гладкомышечных клеток под действием KCl приводит к активации потенциал-зависимых кальциевых каналов и увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что сопровождается развитием устойчивого сокращения [1,3].

Добавление экстракта *Pyrus pyraeaster* в органную камеру вызывало выраженное дозозависимое снижение амплитуды KCl-индуцированного сокращения. При концентрации 10 мкг/мл наблюдалось незначительное уменьшение сократительной активности, тогда как при увеличении концентрации экстракта до 84 мкг/мл степень расслабления достигала $84 \pm 3,5\%$. Расчётное значение IC_{50} составило 86 мкг/мл. Полученные данные

свидетельствуют о способности экстракта эффективно подавлять кальций-зависимую компоненту сокращения гладких мышц сосудов.

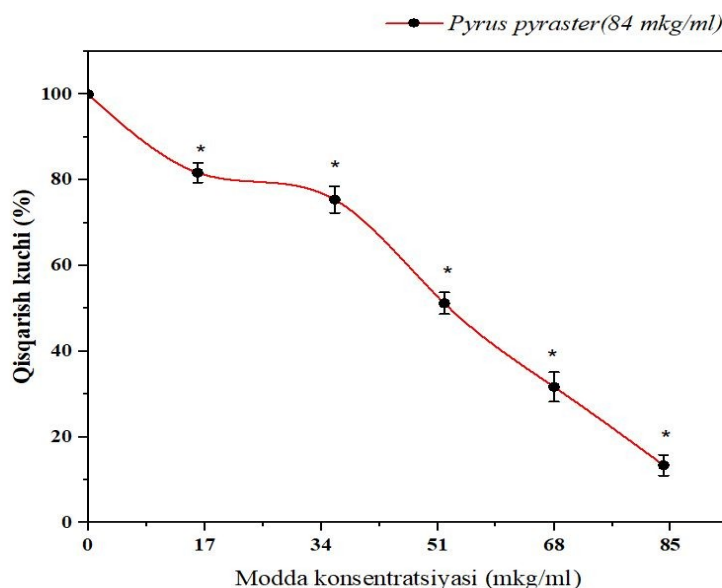


Рис. 1. Концентрационно-зависимое влияние экстракта плодов *Pyrus pyraeaster* на KCl (50 mM)-индуцированное сокращение изолированной аорты крыс ($M \pm m$, $n=5$).

Влияние экстракта *Pyrus pyraeaster* на фенилэфрин-индуцированные сокращения аорты

Во второй серии экспериментов исследовали действие экстракта *Pyrus pyraeaster* на сокращения аорты, индуцированные фенилэфрином — агонистом α_1 -адренорецепторов, активирующим рецептор-опосредованные механизмы повышения внутриклеточного Ca^{2+} [4,5].

Установлено, что экстракт также оказывал выраженное дозозависимое вазорелаксантное действие. При концентрации 100 мкг/мл степень снижения фенилэфрин-индуцированного сокращения достигала $95,0 \pm 3,4\%$. Выраженность эффекта при данной модели сокращения указывает на участие не только потенциал-зависимых, но и рецептор-управляемых кальциевых механизмов в реализации сосудорасширяющего действия экстракта.

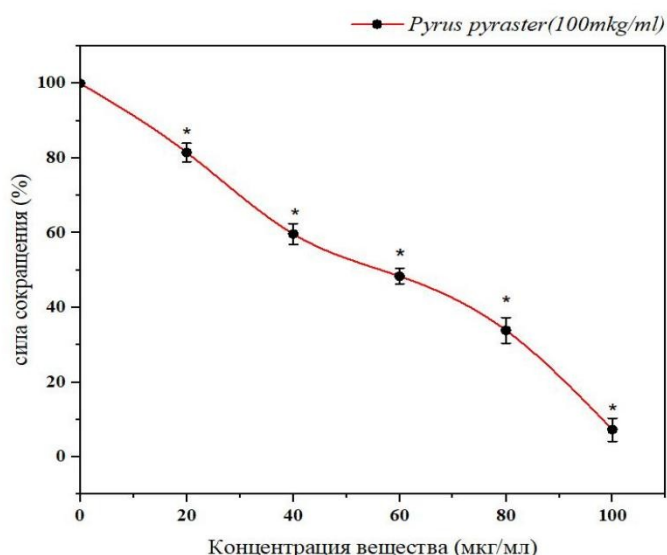


Рис. 2. Влияние экстракта плодов *Pyrus pyraeaster* на фенилэфрин-индуцированное сокращение изолированной аорты крыс ($M \pm m$, $n=5$).

Оценка острой токсичности экстракта *Pyrus pyraeaster*

При исследовании острой пероральной токсичности 40%-ного экстракта *Pyrus pyraeaster* при дозе 5000 мг/кг летальных исходов у экспериментальных животных не зарегистрировано. В первые 10–30 минут после введения у отдельных животных наблюдались кратковременные функциональные изменения (снижение двигательной активности, учащённое дыхание), которые носили обратимый характер и исчезали в течение первых часов наблюдения.

В течение 14 суток существенных изменений общего состояния, поведения и динамики массы тела у животных не выявлено ($p > 0,05$). Полученные результаты позволяют заключить, что значение LD_{50} экстракта превышает 5000 мг/кг, что соответствует VI классу токсичности — относительно безвредные вещества согласно классификации OECD [6–8].

Таблица 1

Показатели острой пероральной токсичности 40%-ного экстракта *Pyrus pyraeaster* у мышей при дозе 5000 мг/кг.

Группы	Доза мг/кг, мл	Общее количество животных количество	Средняя масса тела животных (г)			LD_{50} , мг/кг
			1 день	7 дней	14 дней	

		погибших				
Контроль	0,4 мл	5/0	22,2 ± 2,1	22,8 ± 2,4	23,4 ± 2,4	-
40% экстракт <i>Pyrus pyraster</i>	5000 мг/кг	5/0	21,9 ± 1,9	22,6 ± 2,3	23,1 ± 2,3	>5000

Примечание: * $p < 0,05$ - по сравнению с контролем

Выводы

Экстракт плодов дикорастущей груши *Pyrus pyraster* проявляет выраженное дозозависимое вазорелаксантное действие на гладкие мышцы изолированной аорты крыс. Установлено, что экстракт эффективно снижает сократительную активность аорты, индуцированную как KCl, так и фенилэфрином, что указывает на его влияние на потенциал-зависимые и рецептор-опосредованные кальций-зависимые механизмы регуляции сосудистого тонуса. Максимальный эффект расслабления при KCl-индуцированном сокращении составил $84 \pm 3,5\%$, при этом значение IC_{50} достигало 86 мкг/мл, тогда как при фенилэфрин-индуцированном сокращении степень расслабления достигала $95,0 \pm 3,4\%$.

Оценка острой пероральной токсичности 40%-ного экстракта *Pyrus pyraster* показала отсутствие летальных исходов при введении дозы 5000 мг/кг, что свидетельствует о значении LD_{50} , превышающем 5000 мг/кг, и позволяет отнести исследуемый экстракт к VI классу токсичности — относительно безвредные вещества. Полученные данные подтверждают перспективность дальнейшего изучения экстракта плодов *Pyrus pyraster* в качестве источника биологически активных соединений с потенциальной сосудистой активностью.

Список использованной литературы

1. Шаманаев А.Ю., Алиев О.И., Анищенко А.М., Сидехменова А.В., Плотников М.Б. Показатели сердечной деятельности у крыс линии SHR до и после установления стабильно высокого артериального давления //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 4–6. С. 1115–1118.

2. Чуян Е.Н., Миронюк И.С., Бирюкова Е.А., Миронюк И.В., Бирюков А.Н. Показатели сердечно-сосудистой системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и её комплексных соединений с металлами // Учёные записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2021. Т. 7 (73). № 3. С. 271–288.

3. Stith B.J. Phospholipase C and D regulation of Src, calcium release and membrane fusion during *Xenopus laevis* development // Developmental Biology. 2015. Vol. 401. No. 2. P. 188–205.

4. Cattaneo F., Guerra G., Parisi M., De Marinis M., Tafuri D., Cinelli M.P., Ammendola R. Cell-surface receptors transactivation mediated by G protein-coupled receptors // International Journal of Molecular Sciences. 2014. Vol. 15. No. 11. P. 19700–19728.

5. Liu Q.-H., Zheng Y.-M., Korde A.S., Yadav V.R., Rathore R., Wess J., Wang Y.-X. Membrane depolarization causes a direct activation of G protein-coupled receptors leading to local Ca^{2+} release in smooth muscle // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. 2009. Vol. 106. No. 27. P. 11418–11423.

6. OECD. Guideline for the Testing of Chemicals. Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure. Test No. 420. Paris: OECD Publishing; 2001.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

8. Доклиническое исследование лекарственных средств: методические рекомендации / под ред. А.В. Стефанова. Киев, 2002. 587 с.

9. Рахмонов Б., Эсанов Р., Рахматова М., Матчанов А. Флавоноидный состав *Pyrus pyraeaster* из юго-восточной части Бахмальского района Джизакской области Республики Узбекистан // O‘zMU xabarlar (Acta NUUz). 2025. № 3/1/1. С. 364–367.

