NAMANGAN DAVLAT UNIVERSITETI
ILMIY AXBOROTNOMASI, [2026-6]
ISSN:2181-1458
ISSN:2181-0427

03.00.00-BIOLOGIYA
journal.namdu.uz
BIOLOGICAL

5-GIDROKSI-6,7,3',4'-TETRAMETOKSIFLAVON (ZS 22-12) FLAVONOIDINING ANTIGIPERTENZIV FAOLLIGINI O'RGANISH

Bakirova Shahnoza Zokirjon qizi
O'zbekiston Milliy Universiteti tayanch doktoranti
Omonturdiyev Sirojiddin Zoirovich
Biorganik kimyo instituti, katta ilmiy xodim
Abdullaev Izzatillo Ziyoyiddin o'g'li
Biorganik kimyo instituti, stajyor-tadqiqotchi
Ergashev Shahzod Shavkat o'g'li
O'zRFA O'simlik moddalari kimyosi instituti
Eshbakova Kamila Alibekovna
O'zRFA O'simlik moddalari kimyosi instituti

Annotatsiya. *Ushbu maqolada mahalliy o'simliklardan ajratib olingan flavonoidlarni kalamush aorta preparati silliq muskullari qisqarish faolligiga in-vitro sharoitida ta'sir mexanizmi va in-vivo modelida antigipertenziv faolligi o'rganildi. Ushbu flavanoidlar in-vitro sharoitida membranadagi ion kanallariga sezilarli ta'sir ko'rsatib potensialga bog'liq Ca2+- kanallarini bloklashi aniqlandi, shuningdek, in-vivo modelida qon bosimini sezilarli darajada susaytirishi aniqlandi.*

Kalit so'zlar: *Flavonoidlar, aorta silliq muskuli, Ca2+-kanallari, qisqarish faolligi*

ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДА 5-ГИДРОКСИ-6,7,3',4'-ТЕТРАМЕТОКСИФЛАВОНА (ZS 22-12)

Аннотация. *В данной статье изучен механизм действия флавоноидов, выделенных из местных растений, на сократительную активность гладких мышц препарата аорты крысы в условиях in-vitro и его антигипертензивная активность в модели in-vivo. Установлено, что эти флавоноиды оказывают значительное влияние на ионные каналы в мембране в условиях in vitro, блокируя потенциал-зависимые Ca2+-каналы, а также значительно снижают артериальное давление в модели in vivo.*

Ключевые слова: *Флавоноиды, гладкая мышца аорты, Ca2+-каналы, сократительная активность*

STUDY OF THE ANTIGYPERTENSIVE ACTIVITY OF THE FLAVONOIDE 5-HYDROXY-6,7,3',4'-TETRAMETHOXYFLAVONE (ZS 22-12)

Abstract. *This article examines the mechanism of action of flavonoids isolated from local plants on the contractile activity of rat aortic preparations in vitro and their antihypertensive activity in an in vivo model. It was established that these flavonoids significantly affect ion channels in the membrane under in vitro conditions, blocking potential-dependent Ca2+ channels, and also significantly reduce blood pressure in the in vivo model.*

Keywords: *Flavonoids, aortic smooth muscle, Ca2+ channels, contractile activity.*

Kirish

Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining (JSST) statistik ma'lumotlariga ko'ra, dunyoda har yili qon bosimi oshishi (gipertoniya) kasalligi sababli taxminan 9,4 mln kishida o'lim holati kuzatiladi [5]. Surunkali arterial qon bosimi oshishi oqibatida yurak-qon tomir tizimi funksional faolligi jiddiy izdan chiqishi bir qancha adabiyotlarda keltirilib o'tilgan [9].

Adabiyotlar tahlili

Dunyoning ko'plab mamlakatlarida kasallanish va o'lim ko'rsatkichi bo'yicha yetakchi o'rinni egallab turgan yurak qon tomir tizimi kasalliklari hozirgi zamonning eng muhim tibbiy va ijtimoiy muammosi hisoblanadi. Yurak qon tomir kasalliklari kelib chiqishining asosiy omili arterial gipertoniya bo'lib, bu kasallik so'nggi yillarda keng tarqalgan. Shuni hisobga olgan holda JSST ushbu kasallik uchun farmakoterapiya samaradorligini oshirishni birinchi o'ringa qo'yadigan global tadbirlar rejasini ishlab chiqqan. Shu munosabat bilan antigipertenziv vositalarning yangi avlodini

yaratish va arterial gipertoniyaning oldini olish va davolashda yangicha yondashuvlarni ishlab chiqish zamonaviy farmakologiya va kardiologiyaning dolzarb vazifalaridan biridir. So‘nggi yillarda dunyoning ko‘plab ilmiy markazlarida gipotenziv dorilarning yangi avlodini yaratishga qaratilgan keng ko‘lamli tadqiqotlar olib borilmoqda Hozirgi kunda biologik faol moddalarning ta’sir mexanizmini o‘rganish orqali tibbiyotda antioksidant, relaksant, virusga qarshi, antibakterial va ko‘plab farmakologik faollikka ega preparatlarni yaratishga e’tibor qaratilmoqda, ayniqsa o‘simlik ikkilamchi metabolitlari samarali ta’sirga bo‘lib yurak-qon tomir tizimi kasalliklarida hujayra darajasida tadqiqotlar olib borish zamonaviy tibbiyot va farmakologiyaning dolzarb muammolaridan biri hisoblanadi [4]. Ushbu muammolarni hisobga olgan holda ushbu maqolada ZS-22-12 kalamush aorta qon tomir siliq muskullari ion transport tizimlariga ta’sir mexanizmi o‘rganildi. Buning uchun biz dastavval KCl (50 mM) va fenilefrin (1 mkM) ta’sirida yuzaga keltirilgan aorta preparati qisqarish faolliklariga dozaga bog‘liq ta’sirini o‘rgandik.

Materiallar va metodlar

Tadqiqotning obyekti sifatida mahalliy o‘simlikdan ajratib olingan flavanoidlar va kalamush aorta preparatlaridan foydalanilgan..

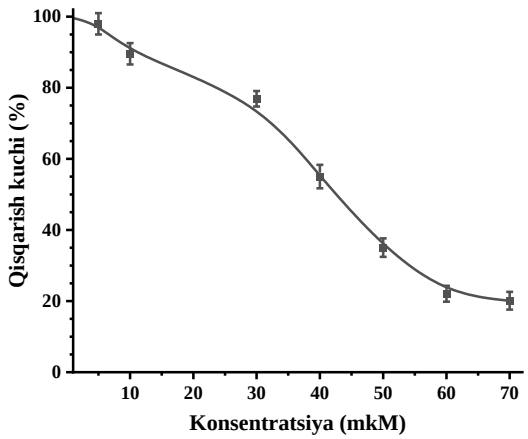
Tadqiqot materiallari va usullari. Tajribalar oq, zotsiz erkak kalamushlarning (200–250 g) aorta preparatlarida olib borildi. Tajriba hayvonlari servikal dislokatsiya usulida jonsizlantirildi va ko‘krak qafasi ochilib, aorta qon tomiri jarrohlik usulida ajratib olindi va Krebs–Henzeleyt fiziologik eritmasi (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) ichiga joylashtirildi. Ayrim tajribalar uchun tarkibida Ca^{2+} bo‘lmagan Krebs eritmalari ham ishlatildi. Buning uchun Krebs eritmasiga EGTA (1 mM) qo‘shildi. Fiziologik eritmalar karbogen (95% O_2, 5% CO_2) bilan oksigenlandi va U-8 ultratermostat yordamida +37°C da ushlab turildi. Aortani o‘rab turgan biriktiruvchi va yog‘ to‘qimalari olib tashlangandan keyin, aorta 3–4 mm li halqa ko‘rinishidagi segmentlarga bo‘lindi. Aorta halqalari Radnoti (Isometric-Transducer, AQSH) datchigiga platinadan yasalgan sim ilgaklar yordamida ulandi [1].

Bunday holatda aorta halqalari 60 daqiqa davomida muvozanatga kelgunigacha ushlab turildi. Har bir preparatga 1 g (10 mN) ga mos keladigan boshlang‘ich kuchlanish berildi. Qisqarish kuchi mexanotrondan keluvchi signal kuchaytirgichga uzatiladi va Go-link avtomatlashtirilgan raqamli konvertor yordamida kompyuterda qayd etiladi. Olingan natijalar OriginLab OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, AQSH) maxsus dasturiy paketi yordamida statistik qayta ishlanadi. In vitro sharoitida kalamush aorta qon tomiri preparatining izometrik qisqarish kuchi (mN) statistik qayta hisoblashda foiz (%) qiymatida ifodalandi.

Natijalar va ularning tahlili

Ma’lumki, KCI (50 mM) ta’siri ostida aorta preparatining qisqarish faolligi asosan silliq muskul hujayralari plazmalemmasidagi potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallarining faollashuvi bilan bog‘liqdir. Bu jarayonda muhitdagi K+ ionlari konsentratsiyasining oshishi membrana potensiali o‘zgarishiga sabab bo‘ladi, natijada membrana depolyarizatsiyasi sodir bo‘lib, potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallari faolligi yuzaga keladi. Bu kanallar orqali hujayra sitoplazmasiga Ca^{2+} ionlari kirishi kuchayadi va shu orqali qisqarish kuchi ham oshadi [7].

Shu nuqtai nazardan, ushbu tajribalarda KCI (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi preparatining qisqarishiga (ZS 22-12) flavonoidining ta’siri o‘rganildi. Bunda ushbu modda konsentratsiyaga bog‘liq holatda (5 – 70 mkM) da relaksant ta’sirga ega ekanligi aniqlandi. Jumladan, ZS 22-12) flavonoidi 5 mkM konsentratsiyada aorta preparati qisqarish faolligi amplitudasini nazoratga nisbatan 3,3±3% ga susaytirishi aniqlandi, shuningdek 70 mkM konsentratsiyada bu qiymat 79,9±2,5% ga susaytirishi qayd qilindi (1-rasm).

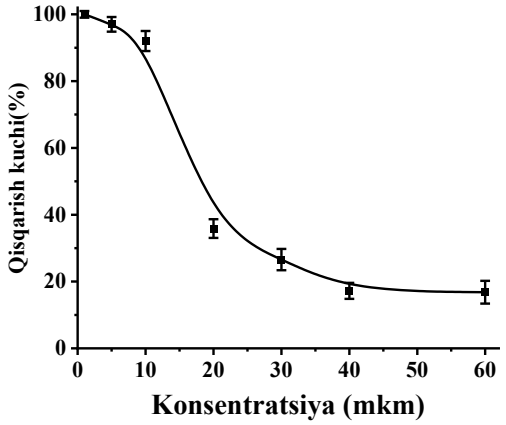


1-rasm. KCI (50mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi silliq muskul preparatlarning qisqarishiga 5-gidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon (ZS 22-12) flavonoidi ta'siri. Ordinata o'qida – aorta preparatining KCI (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarish kuchi, 100% deb hisoblangan, absissa o'qida – 5-gidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon (ZS 22-12) flavonoidi konsentratsiyasi (mkM) ifodalangan. Barcha holatlarda *p<0,05, **p<0,01; n=5-6).

Olingan tajriba natijalari asosida tekshirilgan moddalarning relaksant ta'siri silliq muskul hujayralari sarkolemmasida joylashgan potensialga bog'liq Ca^{2+} -kanallarini bloklanishi natijasida va ularni sitoplazmasiga Ca^{2+} ionlari kirishi susayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini taxmin qilish mumkin. [2]. Ma'lumki, qon tomir silliq muskul hujayralarining qisqarish faoliyatini ta'minlashda bir qancha murakkab mexanizmlar ishtirok etadi. Bu jarayonda nafaqat potensialga bog'liq faollashuvchi Ca^{2+} L–kanallar, balki sarkoplazmatik retikulumda (SR) joylashgan Ca^{2+} –transport tizimlari ham alohida ahamiyat kasb etadi [8].

Shuning uchun keyingi tajribalarda o'rganilayotgan moddaning aorta qon tomiri silliq muskul to'qimasidagi relaksant ta'siri, α-adrenoretseptor agonisti fenilefrin (1 mkM) ta'sirida chaqirilgan qisqarish kuchiga qanday ta'sir ko'rsatishi tahlil qilindi. Ma'lumki, fenilefrin (1 mkM) ta'sirida yuzaga keluvchi qisqarish kuchi sarkoplazmatik retikulumdan chiquvchi hamda retseptor orqali boshqariluvchi Ca^{2+} –kanallari orqali kiruvchi Ca^{2+} ionlari hisobiga hujayradagi $[Ca^{2+}]$in konsentratsiyasining oshishi bilan bog'liq [3].

Fenilefrin (1 mkM) yordamida amalga oshirilgan tajribalarda (ZS 22-12) maksimal konsentratsiyada (60 mkM) fenilefrin (1 mkM) ta'sirida yuzaga keltirilgan qisqarish kuchini nazoratga nisbatan 83,2±3,4% ga kamaytirishi aniqlandi (2-rasm).



2-rasm. Fenilefrin bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga 5-gidroksi-6,7,3',4'-tetrametoksiflavon (ZS 22-12) flavonoidining dozaga bog'liq ta'siri. Ordinata o'qi bo'yicha –1 mkM FE yordamida chaqirilgan aorta qisqarish kuchi 100% deb olingan. Absissa o'qi bo'yicha flavonoidning konsentratsiyasi. (barcha holatlarda ishonchlilik ko'rsatgichi p<0,05, p<0,01; n=5-6).

Olingan tajriba natijalari asosida tekshirilgan flavonoid retseptor orqali boshqariluvchi Ca^{2+} –kanallariga samarali ta'sir etayotgan bo'lishini taxmin qilish mumkin. Olingan eksperimental natijalar tahlili asosida ZS-22-12 flavonoidi aorta silliq muskullarining qisqarish faolligiga samarali relaksant ta'sir ko'rsatgani aniqlandi. Xususan, bu flavonoid 50 mM KCI va 1 mkM fenilefrin (FE) yordamida chaqirilgan qisqarish holatlarda sezilarli darajada aorta silliq muskullarini bo'shashtiruvchi ta'sir ko'rsatdi. Ushbu o'simlik flavonoidlari tomonidan namoyon etilgan kuchli vazorelaksant faollik ularning tarkibidagi biologik faol moddalarning, xususan, flavonoidlar, fenolik birikmalar yoki boshqa komponentlarning silliq muskullar qisqarish mexanizmlariga bevosita yoki bilvosita ta'sir ko'rsatishi mumkinligini ko'rsatadi. Aynan shuning uchun, tajribaning keyingi bosqichlarini ushbu flavonoid asosida davom ettirish maqsadga muvofiq deb topildi.

Hozirgi vaqtda, gipertoniyaga kasalligiga qarshi samarali ta'sirga ega bo'lgan farmakologik dori vositalari va biologik faol birikmalarni izlash va mexanizmlarini o'rganish muhim ahamiyat ega hisoblanadi. Bunda ushbu vositalarning yondosh nojo'ya ta'siri kam bo'lgan dorivor o'simlik turlaridan ajratib olingan xomashyolardan foydalanish judayam dolzarb hisoblanadi [6]. Yuqorida keltirilgan holatlardan kelib chiqib, navbatdagi tajribalarda ZS-22-12 flavonoidi antigipertenziv faolligi (*in vivo*) o'rganildi. Dastavval kalamushlarning sistolik va diastolik qon bosimi o'lchanganda 89,5/64,8 ekanligi aniqlandi. Ushbu sharoitda flavonoidlarning samarali ta'sir qiladigan dozalarini aniqlash uchun 200 mg/kg dozasi og'iz orqali peroral yuborib, antigipertenziv ta'siri o'rganildi. Bunda ZS-22-12 flavonoidining 200 mg/kg dozasi 3 soat davomida har soatda bir marotaba qon bosimi o'lchanganda qon bosimini sezilarli darajada tushirishi aniqlandi (1-jadval).

Z-22-12 moddaning 200 mg/kg dozada *in vivo* sharoitda adrenalinga nisbatan antigipertenziv faolligini aniqlash (*M±m*=n4)

Arterial qon bosimi (mm s.u.)		Nazorat	Z-22-12 200 mg/kg
Boshlang'ich	SAQB (mm s.u..)	89,5±8,6	86,3± 7,8
	DAQB(mm s.u..)	64,8 ± 5,0	62,3±6,1
Adrenalin 30-minut	SAQB (mm s.u..)	140,5 ± 13,8	140,3± 13,9
	DAQB(mm s.u..)	105,0± 9,8	110,5± 9,7
1- soat	SAQB (mm s.u..)	145,0± 13,4	99,5± 9,7
	DAQB(mm s.u..)	114,0± 11,2	72,3± 7,3
2- soat	SAQB (mm s.u..)	100,8± 10,8	95,5± 9,2
	DAQB(mm s.u..)	70,0± 6,8	74,3±6,8
3- soat	SAQB (mm s.u..)	108,5± 10,2	86,0± 8,5
	DAQB(mm s.u..)	79,8± 7,8	55,8±4,9
4- soat	SAQB (mm s.u..)	116,0± 11,4	118,3± 11,7
	DAQB(mm s.u..)	85,8± 7,8	91,3± 8,8

Xulosa

Olib borilgan tajribalar natijalari shuni ko'rsatadiki tekshirilgan (ZS 22-12) flavonoid kuchli relaksant ta'sirga ega bo'lib, KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarishni, sezilarli darajada kamaytirdi. Ushbu jarayonda silliq muskul hujayralari sarkolemmasida joylashgan potensialga bog'liq Ca^{2+}-kanalini bloklanishi natijasida va ularga Ca^{2+} ionlarini kirishi kamayishi sababli muskul bo'shashishiga olib keladi. Ushbu natijalar asosida tekshirilgan ZS 22-12 flavonoidi potensialga bog'liq Ca^{2+} kanallarga ta'sir qilayotgani taxmin qilindi.

Umuman olganda, tadqiqot natijalari o'rganilgan flavonoid adrenalin bilan chaqirilgan arterial gipertenziya modelida sezilarli antigipertenziv faollik namoyon qilishini ko'rsatdi. Flavonoidning ta'siri vaqtga bog'liq ravishda kuchayib borishi hamda sistolik va diastolik qon bosimining fiziologik ko'rsatkichlarga yaqinlashishi kuzatildi. Olingan natijalar ushbu flavonoid qon tomir silliq muskullarining bo'shashishi, periferik tomir qarshiligining kamayishi va gemodinamik ko'rsatkichlarning me'yorlashuvi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Shu sababli, mazkur flavonoid kelgusida yangi avlod tabiiy kelib chiqishli antigipertenziv dori vositalarini yaratishda istiqbolli biologik faol manbaa sifatida ilmiy ahamiyat kasb etadi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. [Davel AP, Kawamoto EM, Scavone C, Vassallo DV, Rossoni LV. Changes in vascular reactivity following administration of isoproterenol for 1 week: a role for endothelial modulation. *Br J Pharmacol*. 2006;148(5):629-639. doi:10.1038/sj.bjp.0706749].

2. [Elshafie HS, Camele I, Mohamed AA. A Comprehensive Review on the Biological, Agricultural and Pharmaceutical Properties of Secondary Metabolites Based-Plant Origin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4):3266. https://doi.org/10.3390/ijms24043266].

3. [Fransen P, Van Hove CE, Leloup AJ, et al. Dissecting out the complex Ca2+-mediated phenylephrine-induced contractions of mouse aortic segments. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121634. Published 2015 Mar 24. doi:10.1371/journal.pone.0121634].

4. [Grewal J, Kumar V, Gandhi Y, et al. Current Perspective and Mechanistic Insights on Bioactive Plant Secondary Metabolites for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2023;23(3):157-176. doi:10.2174/011871529X262371231009132426].

5. [Сидехменова ва бошқ., 2015; 1439-1442-б.].

6. [Степанова ва бошқ., 2006; 105-107-б.; Vinuth et al., 2017; 2-6-б.; Чуян ва бошқ].

7. [Vandier C., Jean-Yves Le Guennec, Bedfer G. – 2002. – V. 26 – P. 195–203:, Webb R.C. – 2003. – V. 27. – P. 201–206; Ratz PH, Berg KM, Urban NH, Miner AS. Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calcium-sensitizing stimulus. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;288(4):C769-C783. doi:10.1152/ajpcell.00529.2004].

8. [Wray S, Burdyga T, Noble K. Calcium signalling in smooth muscle. *Cell Calcium*. 2005;38(3-4):397-407. doi:10.1016/j.ceca.2005.06.018].

9. [Шаманаев ва бошқ., 2016; 1115-1118-б.; Vinuth et al., 2017; 2-6-б.; Чечехин ва бошқ., 2022; 255-б. Huiyu et al., 2022; 3848-3852-б.; Zhang et al., 2024; 1-13-б.].

10. Michel J., Abd Rani N. Z., Husain K. A review on the potential use of medicinal plants from Asteraceae and Lamiaceae plant family in cardiovascular diseases //Frontiers in pharmacology. – 2020. – T. 11. – P. 852.