

NAMANGAN DAVLAT
UNIVERSITETI
ILMIY AXBOROTNOMASI, [2026-9]
ISSN:2181-1458
ISSN:2181-0427



03.00.00-BIOLOGIYA
journal.namdu.uz
BIOLOGICAL

EKSPERIMENTAL GIPOTIREOZ SHAROITIDA KALAMUSH BOSH MIYASI SINAPTOSOMALARI KALSIY GOMEOSTAZIGA RHUS GLABRA O' SIMLIGIDAN OLINGAN R-1 VA R-4 POLIFENOL FRAKSIYALARINING TA'SIRI

Qozoqov Islom Baxtiyarovich

O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti tayanch doktoranti

ORCID: 0009-0005-8341-8166

E-mail:islombek25266465702526646570@gmail.com

Xoshimov Nozim Numonjonovich

O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti katta ilmiy xodimi

ORCID: 0000-0002-4708-741X

E-mail:Khoshimovn@gmail.com

Muxtorov Alisher Abdug'aparovich

Mirzo Ulug'bek nomidagi O'zbekiston Milliy universiteti o'qituvchisi

ORCID: 0009-0003-6011-2370

Dedaboyev Jobir Ismoil o'g'li

O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti kichik ilmiy xodim

ORCID: 0009-0007-5307-4678

Rahimov Rahmatilla Nurillayevich

Akademik A.S.Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodim

ORCID: 0009-0003-3796-1147

Annotatsiya: Gipotireoz kattalar bosh miyasida glutamatergik uzatilish va presinaptik kalsiy (Ca^{2+}) gomeostazini izdan chiqaradi, biroq tabiiy polifenollarning ushbu buzilishni sinaptosomal darajada tuzatish qobiliyati yetarli o'rganilmagan. Tadqiqot maqsadi — *Rhus glabra* o' simligidan olingan R-1 va R-4 polifenol fraksiyalarining metimazol bilan chaqirilgan eksperimental gipotireoz sharoitida kalamush bosh miyasi sinaptosomalari kalsiy gomeostaziga ta'sirini qiyosiy o'rganish. Voyaga yetgan erkak kalamushlar (≈ 250 g, $n=6$ /guruh) Nazorat, Gipotireoz (metimazol, 2,5 mg/100 g/kun, 21 kun), Gipotireoz+R-1 va Gipotireoz+R-4 (har biri 50 mg/kg/kun, 12-21-kunlar) guruhlariga taqsimlandi; qalqonsimon bez holati ultratovush va gormonal tahlil bilan, sinaptosomal $[\text{Ca}^{2+}]$ in esa Fluo-4 AM bilan baholandi, R-4 uchun NMDA/VGCC/adrenergik farmakologik disseksiya o'tkazildi. Metimazol klassik gipotireoz profilini (T3 -55%, TSH +2,1 marta, bez hajmi +2,5 marta, $p<0,01$) chaqirdi, xulq-atvor faolligini $\approx 43\%$ ga pasaytirdi ($p<0,05$), AST/ALT ni oshirdi va bazaviy sinaptosomal Ca^{2+} signalini 20-30% ga kamaytirdi ($p<0,01$). R-4 (50 mkM, in vitro) Ca^{2+} signalini nazorat darajasining 90-95% igacha tikladi; farmakologik tahlil NMDA-retseptorlarining ustuvor rolini, VGCC va adrenergik yo'lining ikkinchi darajali rolini ko'rsatdi. R-1 tizimli biokimyoviy ko'rsatkichlarga (umumiy oqsil, xolesterin) nisbatan kuchliroq ta'sir ko'rsatdi. Natijalar R-4 ni tezkor, ko'p-nishonli neyroprotektiv nomzod, R-1 ni esa unga to'ldiruvchi, metabolik yo' naltirilgan fraksiya sifatida tavsiflaydi.

Kalit so'zlar: gipotireoz, sinaptosomal, kalsiy signalizatsiyasi, *Rhus glabra*, gallotannin, NMDA-retseptori, polifenol, neyroproteksiya

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ R-1 И R-4 РАСТЕНИЯ RHUS GLABRA НА КАЛЬЦИЕВЫЙ ГОМЕОСТАЗ СИНАПТОСОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

Аннотация: Гипотиреоз нарушает глутаматергическую передачу и пресинаптический кальциевый (Ca^{2+}) гомеостаз в мозге взрослых животных, однако способность природных полифенолов корректировать это нарушение на синaptосомальном уровне изучена недостаточно. Цель работы — сравнительное изучение влияния полифенольных фракций R-1 и R-4, выделенных из *Rhus glabra*, на кальциевый гомеостаз синaptосом головного мозга крыс в условиях экспериментального гипотиреоза, вызванного метимазолом. Взрослые самцы крыс (≈ 250 г, $n=6$ /группа) были разделены на группы Контроль, Гипотиреоз (метимазол, 2,5 мг/100 г/сут, 21 день), Гипотиреоз+R-1 и Гипотиреоз+R-4 (по 50 мг/кг/сут, 12-21 дни); состояние щитовидной железы оценивали методом УЗИ и гормональным анализом, синaptосомальный $[\text{Ca}^{2+}]$ in

- с помощью Fluo-4 AM, для R-4 проведена фармакологическая диссекция NMDA/VGCC/адренергических путей. Метимазол вызвал классический гипотиреоидный профиль (Т3 -55%, ТТГ +2,1 раза, объём железы +2,5 раза, $p<0,01$), снизил поведенческую активность на ~43% ($p<0,05$), повысил АСТ/АЛТ и снизил базовый синапсосомальный сигнал Ca^{2+} на 20-30% ($p<0,01$). R-4 (50 мкМ, *in vitro*) восстанавливал сигнал Ca^{2+} до 90-95% от контроля; фармакологический анализ показал преобладающую роль NMDA-рецепторов и второстепенную роль VGCC и адренергического пути. R-1 сильнее влиял на системные биохимические показатели (общий белок, холестерин). Результаты характеризуют R-4 как быстродействующий, многоцелевой нейропротективный кандидат, а R-1 - как дополняющую, метаболически ориентированную фракцию.

Ключевые слова: гипотиреоз, синапсосомы, кальциевая сигнализация, *Rhus glabra*, галлотанин, NMDA-рецептор, полифенол, нейропротекция

COMPARATIVE EFFECTS OF RHUS GLABRA POLYPHENOL FRACTIONS R-1 AND R-4 ON SYNAPTOSOMAL CALCIUM HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Abstract: Hypothyroidism disrupts glutamatergic transmission and presynaptic calcium (Ca^{2+}) homeostasis in the adult brain, yet the capacity of natural polyphenols to correct this deficit at the synaptosomal level remains insufficiently studied. This study compared the effects of the *Rhus glabra* polyphenol fractions R-1 and R-4 on synaptosomal calcium homeostasis in methimazole-induced experimental hypothyroidism in rats. Adult male rats (~250 g, $n=6$ /group) were divided into Control, Hypothyroid (methimazole, 2.5 mg/100 g/day, 21 days), Hypothyroid+R-1 and Hypothyroid+R-4 groups (50 mg/kg/day, days 12-21); thyroid status was assessed by ultrasonography and hormone assay, synaptosomal $[Ca^{2+}]_i$ by Fluo-4 AM, with NMDA/VGCC/adrenergic pharmacological dissection for R-4. Methimazole produced the classical hypothyroid profile (T3 -55%, TSH +2.1-fold, thyroid volume +2.5-fold, $p<0.01$), reduced behavioral activity by ~43% ($p<0.05$), elevated AST/ALT, and reduced basal synaptosomal Ca^{2+} signal by 20-30% ($p<0.01$). R-4 (50 microM, *in vitro*) restored the Ca^{2+} signal to 90-95% of control; pharmacological analysis indicated a predominant NMDA receptor role with secondary VGCC and adrenergic contributions. R-1 more strongly affected systemic biochemical parameters (total protein, cholesterol). The findings characterize R-4 as a fast-acting, multi-target neuroprotective candidate and R-1 as a complementary, metabolically-oriented fraction.

Keywords: hypothyroidism, synaptosomes, calcium signaling, *Rhus glabra*, gallotannin, NMDA receptor, polyphenol, neuroprotection

Kirish

Qalqonsimon bez gormonlari yetishmovchiligi bilan kechuvchi gipotireoz jahon aholisining sezilarli qismida uchraydigan keng tarqalgan endokrin patologiya bo' lib, uning nafaqat umumiy metabolik, balki markaziy nerv tizimiga oid oqibatlari ham katta ilmiy-amaliy ahamiyatga ega. Tiroksin (T4) va triyodtironin (T3) voyaga yetgan miyada ham sinaptik plastiklik, neyrotransmissiya va xulq-atvor funksiyalarini boshqarishda ishtirok etadi.

Sinaptik darajada gipotireoz glutamatergik uzatilish va NMDA-retseptorlari faoliyatining buzilishi bilan bog' liq. NMDA-retseptorlari glutamat va glitsinning bir vaqtda bog' lanishi hamda membrana depolyarizatsiyasi orqali Mg^{2+} blokadasining bartaraf etilishi natijasida Ca^{2+} oqimini o' tkazadi, bu esa CaMKII-CREB-BDNF kabi signal yo' llarini faollashtirib, sinaptik plastiklik va neyron hayotchanligini ta'minlaydi. Tabiiy polifenol birikmalari, xususan *Rhus glabra* o' simligidan olingan gallotannin turidagi R-1 va R-4 fraksiyalari, antioksidant va ion-kanal-modulyator xususiyatlariga ega bo' lib, gipotireozda buzilgan sinaptosomal Ca^{2+} gomeostazini tuzatish salohiyatiga ega bo' lishi mumkin. Ushbu tadqiqotning maqsadi — metimazol bilan chaqirilgan eksperimental gipotireoz sharoitida R-1 va R-4 polifenol fraksiyalarining kalamush bosh miyasi sinaptosomalari kalsiy gomeostaziga ta'sirini gormonal, biokimyoviy, xulq-atvor va farmakologik darajalarda qiyosiy o' rganishdan iborat.

Tadqiqot vazifalari quyidagilardan iborat: (1) metimazol yordamida kalamushlarda eksperimental gipotireoz modelini shakllantirish va uni gormonal, ultratovush hamda biokimyoviy ko' rsatkichlar orqali tasdiqlash; (2) gipotireoz sharoitida xulq-atvor faolligining o' zgarishini baholash; (3) bosh miya sinaptosomalari bazaviy $[Ca^{2+}]_i$ darajasini nazorat va gipotireoz guruhlarida qiyoslash; (4) R-1 va R-4 polifenol fraksiyalarining sinaptosomal Ca^{2+} signaliga *in vitro* va *in vivo* ta'sirini aniqlash; (5) R-4 ta'sirining NMDA-retseptorlari, voltajga bog' liq kalsiy kanallari (VGCC) va adrenergik yo' l kesimidagi farmakologik mexanizmini dissektsiya qilish; (6) R-1 va R-4 ta'sirini qiyosiy baholash. Tadqiqotning ilmiy yangiligi shundaki, bitta o' simlik (*Rhus glabra*) dan olingan ikki polifenol fraksiyasining gipotireoz sharoitida sinaptosomal Ca^{2+} transportiga ta'siri birinchi marta qiyosiy va farmakologik jihatdan chuqur tahlil qilindi.

Adabiyotlar tahlili

Jahon sog' liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko' ra, gipotireoz jahon aholisining sezilarli qismida uchraydigan, ayollarda erkaklarga nisbatan taxminan 5-6 baravar ko' proq tarqalgan endokrin patologiya hisoblanadi. Birlamchi gipotireozning eng keng tarqalgan sababi otoimmunos tiroidit bo' lib, tireostatik preparatlar (jumladan metimazol) qabul qilish ham tibbiy-eksperimental modellashtirish uchun keng qo' llaniladigan usul hisoblanadi. Gipotireoz patogenezini

deyarli barcha organ va to' qimalar darajasida metabolik jarayonlar tezligining pasayishi bilan tavsiflanadi, biroq markaziy nerv tizimiga oid oqibatlari — xotira yomonlashuvi, psixomotor sekinlashuv, depressiv holatlar — alohida klinik ahamiyatga ega.

Gipotireozning markaziy nerv tizimiga ta'siri bo' yicha ko' plab tadqiqotlar mavjud. Lee va boshqalar [1] gipotireoz sharoitida voyaga yetgan kalamush miyasida NMDA-retseptori subbirliklari mRNK ekspressiyasining pasayishini ko' rsatgan, Alzoubi va boshqalar [2] esa voyaga yetganda boshlangan gipotireoz uzoq muddatli depressiya (LTD) jarayonini kuchaytirishini aniqlagan. Bruno va boshqalar [3] gipotireoz kalamushlar gippokampi va miya po' stlog' i sinaptosomalarida 5'-nukleotidaza faolligining ortishini, bu esa adenozin darajasi ko' tarilishi va neyrotransmissiya inhibitsiyasi bilan bog' liqligini ko' rsatgan. Sarkar va Ray [4] katta yoshdagi gipotireoz kalamushlar miya po' stlog' i sinaptosomalarida kalsiy mobilizatsiyasining o' zgarishini tasvirlab, tireoid gormonlari yetishmovchiligining sinaptosomal Ca^{2+} transportiga bevosita ta'sirini tasdiqlagan.

Tireoid gormonlarining o' zi sinaptosomal darajada genomik bo' limgan (nongenomic), tezkor ta'sirga ega ekanligi haqidagi ma'lumotlar alohida ahamiyatga ega: Sarkar va boshqalar [5,6] T3 ning sinaptosomal Ca^{2+}/Mg^{2+} -ATFaza faolligini stimulyatsiya qilishini va depolyarizatsiyaga bog' liq Ca^{2+} so' rilishini modulyatsiya qilishini ko' rsatgan; gipotireozda ushbu tezkor mexanizmning yo' qolishi bazaviy Ca^{2+} zaxirasining pasayishiga hissa qo' shishi mumkin. Chakrabarti va Ray [6] T3 bilan oldindan ishlov berilgan kalamush miya po' stlog' ida sinaptosoma ichi Ca^{2+} darajasining ko' tarilishi va azot oksidi sintaza faollashuvini ko' rsatgan, bu tireoid gormonlarining Ca^{2+} -NO signal yo' li orqali ham harakat qilishini bildiradi.

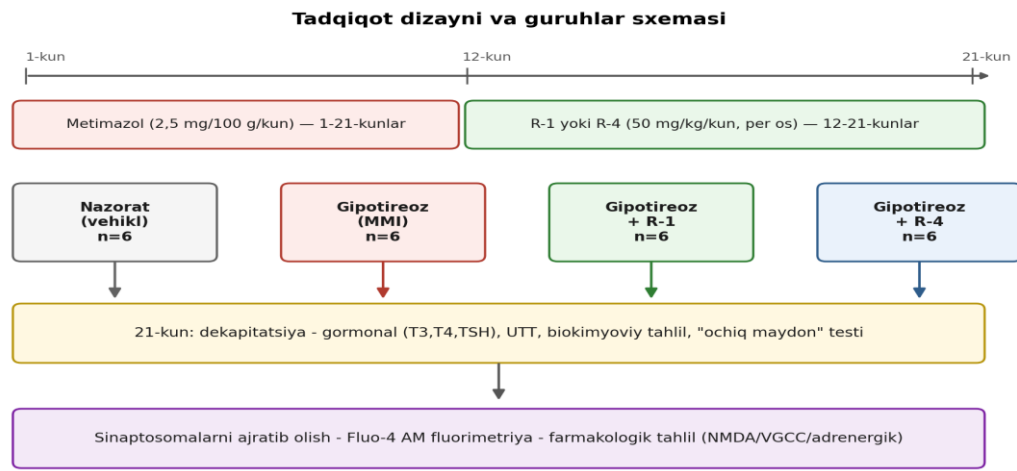
Presinaptik Ca^{2+} oqimining asosiy yo' li bo' lgan voltajga bog' liq kalsiy kanallari (VGCC) faollashish xususiyatlariga ko' ra P/Q-, N-, L-, R- va T-tipiga bo' linadi, markaziy sinapslarda Ca^{2+} oqimi asosan P/Q- va N-tipidagi kanallar orqali amalga oshadi. Postsinaptik darajada esa ionotrop (NMDA, AMPA, kainat) va metabotrop (mGluR I/II/III guruhlar) glutamat retseptorlari Ca^{2+} signalizatsiyasini boshqaradi. Bu tizimlar haqidagi zamonaviy tushunchalar presinaptik va postsinaptik Ca^{2+} regulyatsiyasining murakkab, ko' p bosqichli ekanligini ko' rsatadi va gipotireoz kabi endokrin patologiyalarning aynan qaysi molekulyar bo' g' inga ta'sir qilishini aniqlashtirishni talab etadi.

Polifenollar ko' p-nishonli neyroprotektiv vosita sifatida keng o' rganilmoqda. Rebas va boshqalar [7] ba'zi flavonoidlarning P/Q- va N-tipidagi kalsiy kanallarini PKA/PKC-bog' liq mexanizm orqali bir vaqtda modulyatsiya qilishini, shu bilan birga ionotrop glutamat retseptorlariga ham ta'sir ko' rsatishini aniqlagan — bu ko' p-nishonli farmakologik profil tabiiy polifenollar uchun tipik hisoblanadi. Rhus glabra polifenollarining antioksidant va kardioprotektiv xususiyatlari mahalliy tadqiqotchilar tomonidan tasdiqlangan [8,9]: DPPH radikal neytrallash faolligi, mitoxondrial K^{+} ATF kanallari va mPTP ga antioksidant ta'sir, adrenalin bilan chaqirilgan ishemiya modelida AST, ALT, KFK va LDG fermentlari faolligining kamayishi ko' rsatilgan. Rhus typhina tanninlari esa alfa-sinuklein agregatsiyasini oldini olish va yuqori glyukoza sharoitida neyron hujayralarni oksidlovchi stressdan himoya qilish qobiliyatiga ega ekanligi ko' rsatilgan [10], bu galotannin turidagi birikmalarning nafaqat antioksidant, balki oqsil konformatsiyasi va membranaviy signalizatsiyaga bevosita ta'sir ko' rsatishi mumkinligini bildiradi.

Shunga qaramay, bitta o' simlikdan olingan turli polifenol fraksiyalarining gipotireoz sharoitida sinaptosomal Ca^{2+} transportiga ta'sirini qiyosiy, farmakologik jihatdan chuqur o' rganish adabiyotlarda deyarli uchramaydi. Xususan, gipotireozda sinaptosomalarining bazaviy Ca^{2+} zaxirasi qanday yo' nalistda o' zgarishi va bu o' zgarishni tabiiy polifenollar yordamida farmakologik tarzda tuzatish mumkinligi masalasi yetarli tizimli o' rganilmagan — aynan shu ilmiy bo' shliq ushbu tadqiqotning predmeti va vazifalarini belgilaydi.

Tadqiqot metodologiyasi

Tadqiqot ob'ektlari va dizayni. Tadqiqotda tana massasi ≈ 250 g bo' lgan voyaga yetgan erkak kalamushlar ishlatildi ($n=6$ /guruh): Nazorat (vehikl), Gipotireoz (metimazol, 2,5 mg/100 g/kun, 21 kun), Gipotireoz+R-1 va Gipotireoz+R-4 (har biri 50 mg/kg/kun, 12-21-kunlar). Qo' shimcha qiyoslash uchun gipertireoz (L-tiroksin bilan chaqirilgan) guruhi kengaytirilgan skrining seriyasida ishlatildi. Protokol Biofizika va biokimyo instituti odob-axloq qo' mitasi tomonidan tasdiqlangan (15-son, 2026-yil 17-fevral), ARRIVE 2.0 talablariga muvofiq.



1-rasm. Tadqiqot dizayni: guruhlar, muolaja muddatlari va tekshirish bosqichlari.

Gormonal, xulq-atvor va biokimyoviy tahlil.Qalqonsimon bez hajmi ultratovush (SonoScape X3 Vet.) yordamida ellipsoid formulasi boʻ yicha hisoblandi. Zardob T3, T4, TSH immunoferment usulida aniqlandi. Xulq-atvor faolligi “ochiq maydon” testida (100×100 sm, 3 daqiqa) baholandi. Zardob va bosh miya gomogenati biokimyoviy koʻ rsatkichlari (umumiy oqsil, AST, ALT, glyukoza, trigliseridlar, xolesterin) avtomatik analizatorida oʻ lchandi.

Sinaptosomalarni ajratib olish va Fluo-4 AM fluorimetriyasi.Sinaptosomalalar saxaroza gradientli differensial santrifugalash usulida ajratib olindi. Bazaviy va farmakologik modulyatsiyalangan [Ca²⁺]in Fluo-4 AM (qoʻ zgʻ atish 488-490 nm, emissiya 506-520 nm) yordamida, nazoratga nisbatan foizli signal sifatida oʻ lchandi. R-4 uchun L-glutamat, glitsin, Mg²⁺, argiolobatin, verapamil, nifedipin, karvedilol, levetiratsetam, lamotrijin va NiCl₂ qoʻ llanilgan holda farmakologik dissektsiya oʻ tkazildi. R-1 uchun ham parallel Ca²⁺ kanal antagonist/blokator paneli (in vitro va in vivo) sinovdan oʻ tkazildi.

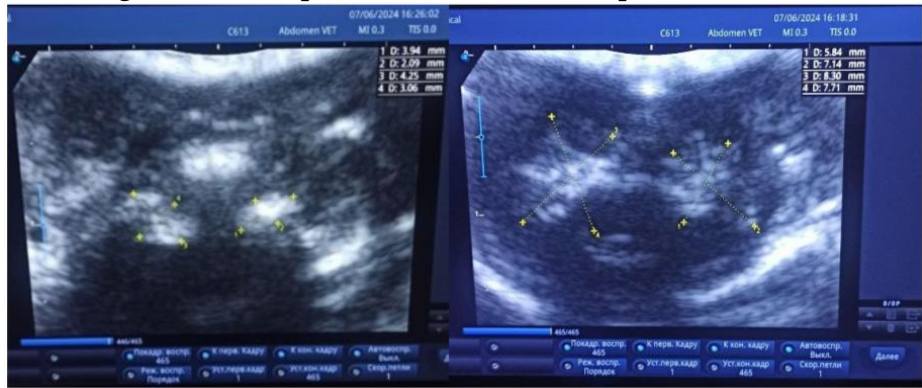
Statistik tahlil.Maʼlumotlar mean ± SEM koʻ rinishida taqdim etildi. Guruhlararo taqqoslash uchun bir tomonlama ANOVA va Tukey post-hoc testi, juft taqqoslashlar uchun Student t-testi qoʻ llanildi (OriginPro 2022); p<0,05 statistik ishonchli deb qabul qilindi.

Natijalar va ularning tahlili

Gipotireoz modelining gormonal va morfologik tasdiqlanishi.Metimazol bilan 21 kunlik davolash klassik gipotireoz modeli shakllantirildi: T3 ≈55% ga pasaydi, TSH ≈2,1 baravar oshdi (p<0,05), bez hajmi ≈2,5 baravar kattalashdi (1-jadval).

Koʻ rsatkich	Nazorat	Gipotireoz (MMI)
T3 (ng/mL)	1,500 ± 0,6	0,675 ± 0,2*
T4 (ng/mL)	91,5 ± 4,3	82,5 ± 3,2*
TSH (ng/mL)	2,10 ± 0,5	4,50 ± 1,1*
Bez hajmi (mm ³)	3,06 ± 1,2	7,71 ± 1,4*

1-jadval. Zardob tireoid gormonlari miqdori (mean ± SEM, n=6). *p<0,05.

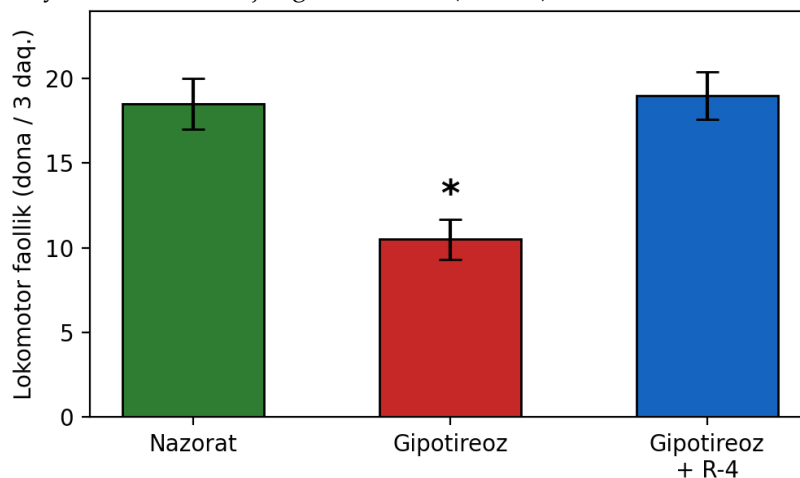


2-rasm. Qalqonsimon bez hajmining ultratovush (SonoScape X3 Vet.) orqali baholanishi.

T3/T4 pasayishi va TSH ortishining birgalikda kuzatilishi birlamchi gipotireozning klassik belgisi boʻ lib, gipofizning kompensator TSH sekretiysasi metimazol blokadasini yenga olmayotganidan dalolat beradi. Bez hajmining ≈2,5 baravar

kattalashishi TSH-bog' liq gipertrofiyani tasdiqlaydi va model gormonal hamda morfologik jihatdan ishonchli shakllantirilganini ko'rsatadi.

Xulq-atvor va biokimyoviy ko'rsatkichlar. Ochiq maydon testida gipotireoz guruhida faollik $\approx 43\%$ ga pasaydi ($p < 0,05$), R-4 polifenoli uni deyarli nazorat darajasigacha tikladi (3-rasm).



3-rasm. "Ochiq maydon" testi: (mean $\pm$ SEM, n=6). * $p < 0,05$.

Bosh miya va zardobda AST/ALT ortdi, umumiy oqsil kamaydi; R-4 bu ko'rsatkichlarni qisman me'yorlashtirdi (2-jadval).

Ko'rsatkich	Nazorat	Gipotireoz	Gipotireoz+R-4
Umumiy oqsil (g/L)	51,214 $\pm$ 8,4	39,010 $\pm$ 5,3*	51,940 $\pm$ 2,2*
AST (U/L)	97,930 $\pm$ 7,3	132,370 $\pm$ 10,5*	109,420 $\pm$ 6,5*
ALT (U/L)	45,210 $\pm$ 3,2	37,704 $\pm$ 0,01*	43,300 $\pm$ 3,02*
Glyukoza (mmol/L)	6,950 $\pm$ 2,3	7,890 $\pm$ 3,8*	7,210 $\pm$ 2,01*

2-jadval. Zardob biokimyoviy ko'rsatkichlari va R-4 ta'siri (mean $\pm$ SEM, n=6). * $p < 0,05$.

Muhim ilmiy jihat shundaki, gipotireozning xulq-atvoriga ta'siri kasallik boshlanish yoshiga qarab tubdan farq qiladi: perinatal yoki erta postnatal gipotireoz odatda kalamushlarda giperaktivlik va diqqat yetishmovchiligiga o'xshash xulq-atvorni chaqiradi, voyaga yetganda boshlangan gipotireoz esa, aksincha, lokomotor faollik pasayishi — psixomotor sekinlashuv — bilan namoyon bo'ladi. Bizning tadqiqotimizda metimazol voyaga yetgan (≈ 250 g) kalamushlarga yuborilgani sababli, olingan natijalar aynan ikkinchi toifadagi tadqiqotlar natijalariga mos keladi. Bundan tashqari, gippokampda mikroglia faollashuvi va neyroinflamatsiya, shuningdek serotoninerjik uzatilishning susayishi ham gipotireozdagi xulq-atvor o'zgarishlariga qo'shimcha hissa qo'shishi mumkin.

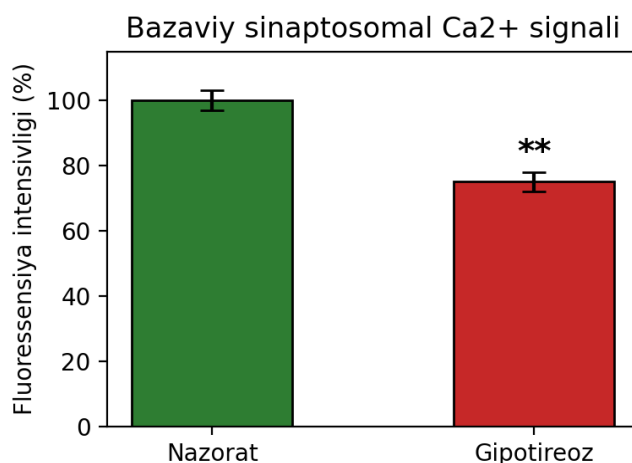
AST/ALT ortishi jigar gipoperfuziyasi, gipotireozga bog'liq yog'li jigar distrofiyasi va gipotireoid miopatiya kabi mexanizmlar bilan izohlanadi, bu gipotireozning tizimli xarakterini tasdiqlaydi. R-4 ning zardob umumiy oqsili va AST faolligini sezilarli tiklashi uning ta'siri miyadan tashqari, butun organizm darajasida ham namoyon bo'lishini ko'rsatadi.

R-1 va R-4 ning qiyosiy biokimyoviy skrining natijalari. Kengaytirilgan skrining seriyasida (nazorat, gipotireoz, gipertireoz, gipotireoz+R-1, gipotireoz+R-4) R-1 umumiy oqsil va xolesterinni R-4 dan kuchliroq oshirdi, R-4 esa AST ni kuchliroq pasaytirdi (3-jadval).

Ko'rsatkich	Nazorat	Gipotireoz	Gipertireoz	Gipo+R-1	Gipo+R-4
Glyukoza (mmol/L)	6,95	7,89	5,86	6,09	7,21
Trigliserid (mmol/L)	0,47	0,30	0,35	0,19	0,27
Xolesterin (mmol/L)	1,03	0,89	1,18	2,19	2,68
Umumiy oqsil (g/L)	51,21	39,01	48,34	52,35	51,94
AST (U/L)	97,93	132,37	93,96	90,59	49,42
ALT (U/L)	45,21	37,70	34,34	30,71	63,30

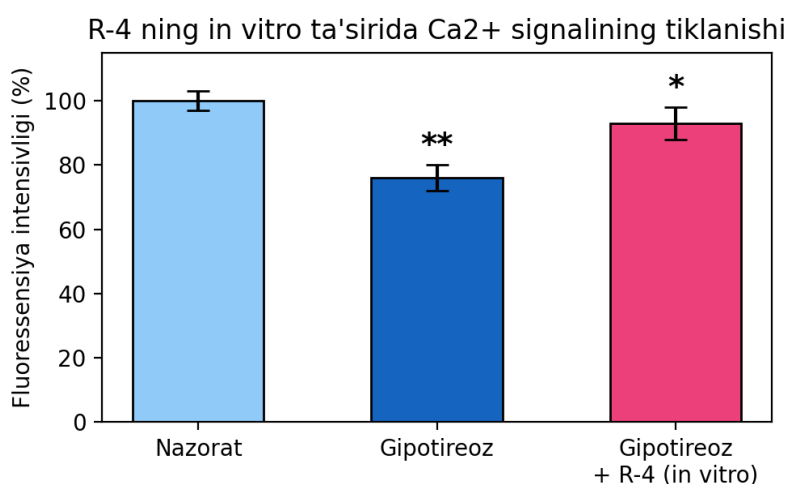
3-jadval. Kengaytirilgan skrining: besh guruh bo'yicha biokimyoviy ko'rsatkichlar (n=4-6).

Sinaptosomal Ca^{2+} signali va R-4 ning farmakologik tahlili. Gipotireoz sinaptosomalarida bazaviy Ca^{2+} signali nazoratga nisbatan 20-30% ga pasaydi ($p < 0,01$; 4-rasm).



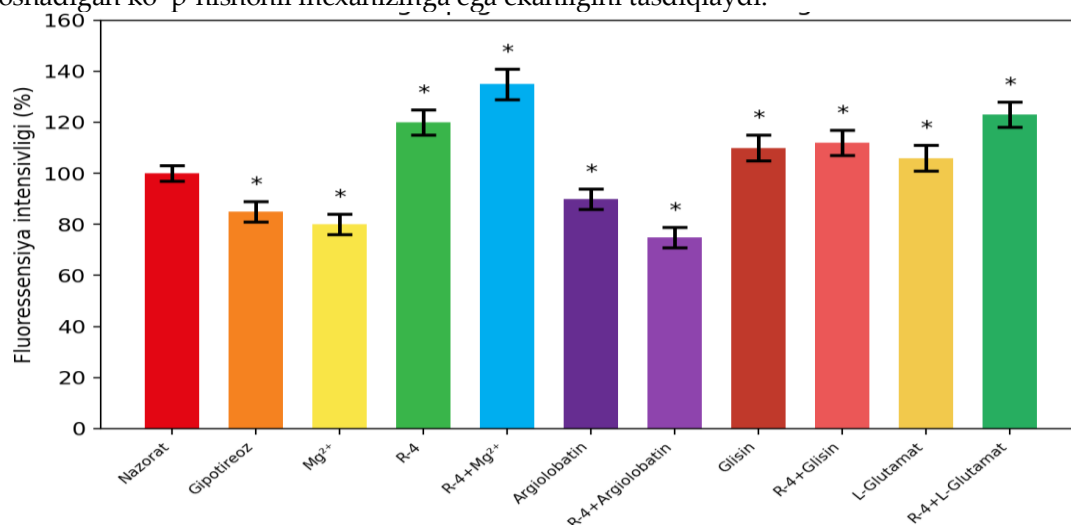
4-rasm. Bazaviy sinaptosomal Ca^{2+} signali: nazorat va gipotireoz ($n=6$, $**p<0,01$).

R-4 bilan 30 daqiqalik in vitro inkubatsiya signalni nazorat darajasining 90-95% igacha tikladi (5-rasm).

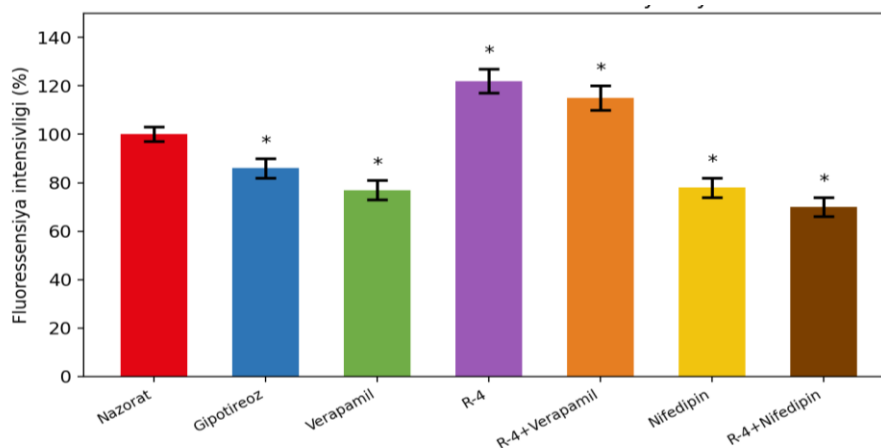


5-rasm. R-4 ning in vitro ta'sirida Ca^{2+} signalining tiklanishi ($n=6$, $*p<0,05$; $**p<0,01$).

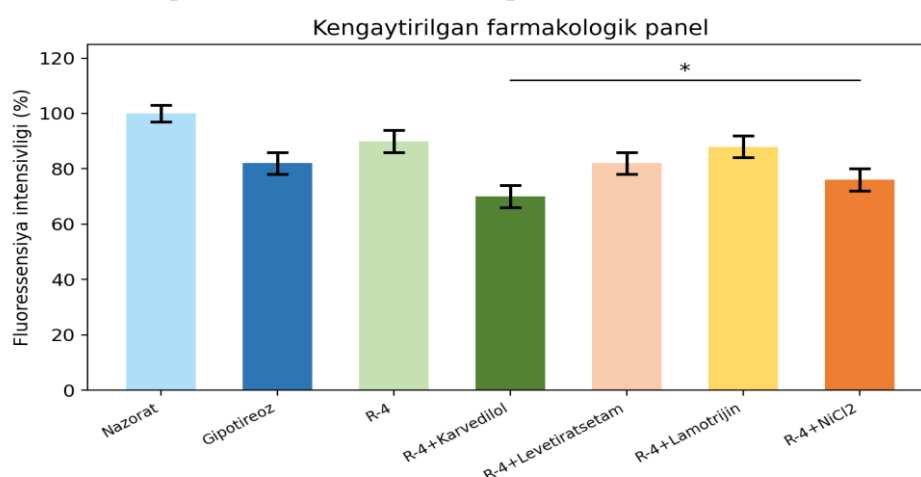
Farmakologik tahlil argiobatin (NMDA kanal blokatori) R-4 ta'sirini eng kuchli pasaytirishini, karvedilol (adrenergik blokator) ikkinchi o' rinda turishini, verapamil/nifedipin (VGCC blokatorlari) esa faqat qisman ta'sir qilishini ko' rsatdi (7-9-rasmlar). Bu R-4 ning asosan NMDA-retseptorlari orqali, ikkinchi darajali tarzda VGCC va adrenergik yo' l orqali amalga oshadigan ko' p-nishonli mexanizmga ega ekanligini tasdiqlaydi.



6-rasm. NMDA-bog' liq ligandlar (L-glutamat, glisin, Mg^{2+}) va argiobatin fonida R-4 ta'siri ($n=6$, $*p<0,05$).



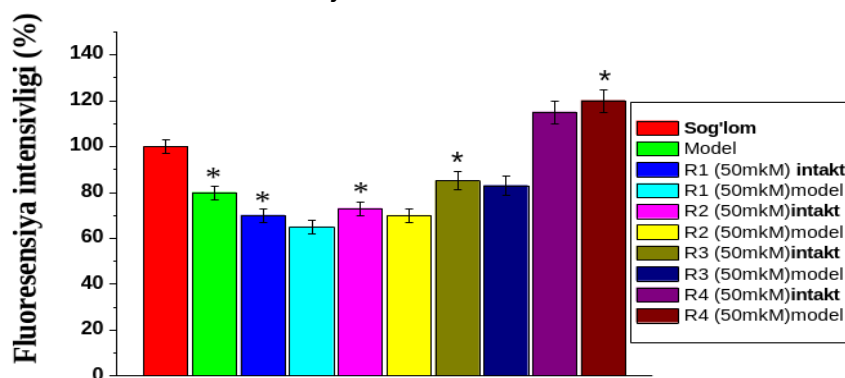
7-rasm. Verapamil va nifedipin fonida R-4 ta'siri (n=6, *p<0,05).



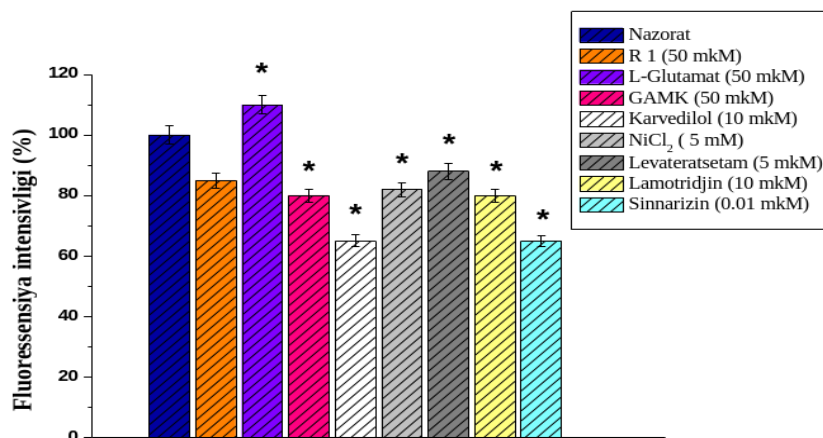
8-rasm. Kengaytirilgan panel: karvedilol, levetiracetam, lamotrijin, NiCl₂ fonida R-4 ta'siri (n=6, *p<0,05).

Ushbu natijalarni tireoid gormonlarining sinaptosomal darajadagi genomik bo'lmagan ta'siri haqidagi adabiyotlar bilan bog'lash mumkin: sog'lom sharoitda T3 sinaptosomal Ca²⁺/Mg²⁺-ATFaza faolligini stimulyatsiya qiladi va depolyarizatsiyaga bog'liq Ca²⁺ so'rilishini kuchaytiradi, gipotireozda esa aynan shu T3-bog'liq tez mexanizmning yo'qolishi bazaviy Ca²⁺ signalining pasayishiga hissa qo'shishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, R-4 ning tez (30 daqiqalik), transkripsiyaga bog'liq bo'lmagan ta'siri T3 ning yo'qolgan nongenomik funksiyasini qisman "o'rnini bosuvchi" tarzda kompensatsiya qilishi mumkinligi haqidagi farazni ilgari surish mumkin.

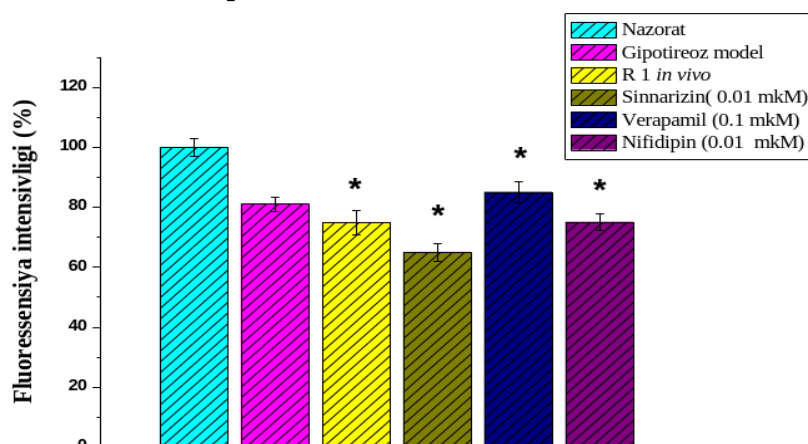
R-1 ning sinaptosomal Ca²⁺ signaliga ta'siri. R-1 R-4 bilan bir xil tizimda, o'xshash Ca²⁺-kanal antagonist/blokator paneli bilan (in vitro) va og'iz orqali qabul qilingandan keyin (in vivo) sinovdan o'tkazildi (11-13-rasmlar). Bu rasmlar laboratoriya asl yozuvlaridan olingan; manba grafiklari raqamli jadvalsiz vektor obyekti sifatida taqdim etilgani sababli, alohida ustun qiymatlari matnda qayta yozilmadi — bu qiymatlar rasmlardan bevosita o'qilishi va nashrdan oldin laboratoriya jurnali bilan solishtirilishi tavsiya etiladi.



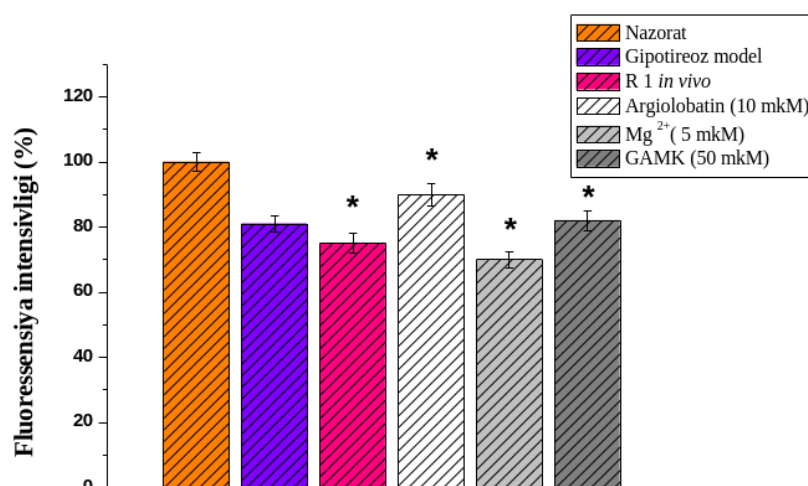
9-rasm. R-1 ning in vitro, Ca²⁺ kanal antagonistlari fonidagi ta'siri (n=6, *p<0,05).



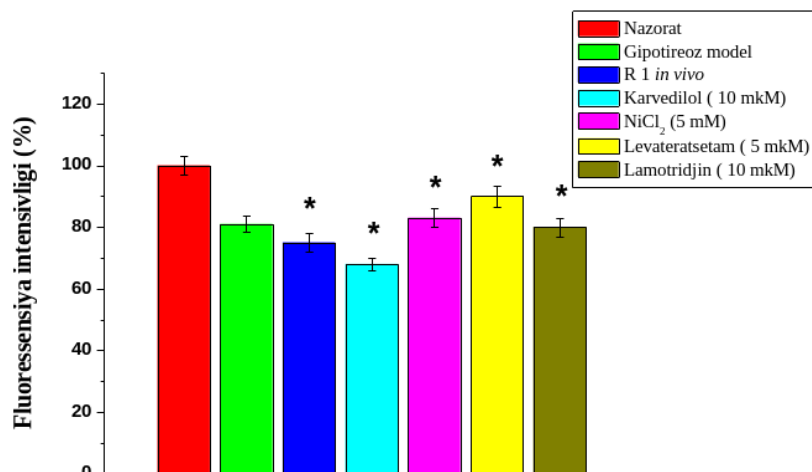
10-rasm. R-1 ning in vitro, Ca²⁺ kanal blokatorlari fonidagi ta'siri: L-glutamat, GABA, karvedilol, NiCl₂, levetiratsetam, lamotrijin, sinnarizin (n=6, *p<0,05).



11a-rasm. R-1 in vivo: Ca²⁺ kanal agonist/antagonistlar fonida sinaptosomal Ca²⁺ signalining o' zgarishi (n=6, *p<0,05).



11b-rasm. R-1 in vivo, (n=6, *p<0,05).



11c-rasm. R-1 in vivo, (n=6, *p<0,05).

Sifat jihatidan 9-rasm R-1 ning GABA va bir qancha Ca²⁺-kanal-modulyator moddalar (karvedilol, NiCl₂, levatiracetam, lamotridjin, sinnarizin) fonida sinaptosomal Ca²⁺ signalini modulyatsiya qilishini ko'rsatadi, bu R-4 uchun 6-8-rasmlarda ko'rsatilganga o'xshash, ammo nisbiy og'irligi bo'yicha farqli bo'lishi mumkin bo'lgan ko'p-nishonli farmakologik profilni taxmin qilish imkonini beradi.

R-1 va R-4 orasidagi farq ularning bir xil o'simlikdan (*Rhus glabra*) olinganiga qaramay, bir-birining o'rnini bosuvchi emas, balki bir-birini to'ldiruvchi ikkita mustaqil fraksiya ekanligini ko'rsatadi. Bu farq, ehtimol, ularning tarkibidagi galloillangan komponentlar nisbati va konsentratsiyasi bilan bog'liq bo'lib, galotannin turidagi ekstraktlarning murakkab, ko'p komponentli tabiati haqidagi umumiy tushunchaga mos keladi: bunday ekstraktlarning yakuniy biologik ta'siri bitta faol moddaga emas, balki galloillangan birikmalar nisbatiga bog'liq bo'ladi.

Olingan natijalar bir-biri bilan uzviy bog'liq bo'lgan yagona patogenetik zanjirni tashkil etadi: metimazol ta'sirida T3/T4 pasayishi va TSH ortishi qalqonsimon bez gipertrofiyasi bilan birga kechadi; periferik T3 tanqisligi markaziy nerv tizimida ham T3-bog'liq gen ekspressiyasi va nongenomik ta'sirning pasayishiga olib kelib, NMDA-retseptorlari va sinaptik oqsillar faoliyatini o'zgartiradi, bu esa sinaptosomalarning bazaviy Ca²⁺ zaxirasini kamaytiradi. Bu molekulyar o'zgarish o'z navbatida xulq-atvor darajasida psixomotor faollikning pasayishi va tizimli metabolik stress belgilari sifatida namoyon bo'ladi.

Shuni alohida ta'kidlash lozimki, olingan Ca²⁺ signali qiymatlari nazoratga nisbatan normallashtirilgan fluoressensiya ko'rsatkichi bo'lib, ular kalibrlangan absolyut [Ca²⁺]in konsentratsiyasini emas, balki funksional Ca²⁺-fenotipning o'zgarishini aks ettiradi. Kelgusi tadqiqotlarda ionomitsin/EGTA kalibrlash orqali absolyut qiymatlarga o'tish, shuningdek R-1 va R-4 uchun doza-javob egri chizig'ini aniqlash tavsiya etiladi. Shunga qaramay, ushbu integrativ ko'rsatkich gipotireoz va polifenollar ta'sirini funksional darajada baholash uchun ishonchli va takrorlanuvchan usul bo'lib xizmat qildi.

Xulosa

Metimazol bilan chaqirilgan gipotireoz gormonal, morfologik, xulq-atvor va biokimyoviy darajalarda tasdiqlandi hamda bazaviy sinaptosomal Ca²⁺ signalining 20-30% ga pasayishi bilan kechdi. *Rhus glabra* polifenol fraksiyasi R-4 bu signalni asosan NMDA-retseptorlariga bog'liq, ikkinchi darajali tarzda VGCC va adrenergik yo'llar orqali amalga oshadigan mexanizm bilan tezkor tikladi. R-1 fraksiyasi esa tizimli metabolik ko'rsatkichlarga nisbatan kuchliroq, to'ldiruvchi ta'sir profilini namoyon etdi.

Tadqiqot natijalari quyidagi asosiy xulosalarni shakllantirish imkonini beradi: birinchidan, voyaga yetganda boshlangan gipotireoz sinaptosomal Ca²⁺ gomeostazining tizimli buzilishiga olib keladi, bu esa xulq-atvor va biokimyoviy o'zgarishlar bilan uzviy bog'liq; ikkinchidan, R-4 gipotireozda buzilgan Ca²⁺ signalini farmakologik jihatdan aniq mexanizm orqali tuzatish qobiliyatiga ega; uchinchidan, R-1 va R-4 bir-birini to'ldiruvchi, ammo mustaqil ta'sir profiliga ega ikkita polifenol nomzod sifatida qaralishi lozim. Natijalar *Rhus glabra* ni gipotireozga bog'liq sinaptik kalsiy buzilishlarini tuzatishga qodir, mexanizmi jihatidan bir-birini to'ldiruvchi polifenollar manbai sifatida tavsiflaydi va ularni yanada chuqur farmakologik hamda doza-javob tadqiqotlariga tavsiya etadi. Amaliy nuqtai nazardan, olingan natijalar mahalliy o'simlik xomashyosi asosida yangi neyroprotektiv preparatlar yaratishning dastlabki ilmiy-eksperimental asosi bo'lib xizmat qiladi.

Mualliflar hissasi, manfaatlar to'qnashuvi va moliyalashtirish

Mualliflar hissasi: barcha mualliflar tadqiqot konsepsiyasi, ma'lumotlarni tahlil qilish va maqola matnini tayyorlashda teng hissa qo'shgan. Manfaatlar to'qnashuvi: mualliflar manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini bildiradi. Moliyalashtirish: tadqiqot tashqi moliyaviy yordamsiz amalga oshirilgan.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Lee P.R., Brady D., Koenig J.I. Thyroid hormone regulation of NMDA receptor subunit mRNA expression in adult brain // J. Neuroendocrinol. — 2003. — Vol.15, №1. — P.87-92.
2. Alzoubi K.H., Aleisa A.M., Alkadhi K.A. Adult-onset hypothyroidism facilitates and enhances LTD // Neurobiol. Dis. — 2007. — Vol.26. — P.264-272.
3. Bruno A.N., Ricachenevsky F.K., Pochmann D. et al. Hypothyroidism changes adenine nucleotide hydrolysis in synaptosomes from hippocampus and cerebral cortex of rats // Int. J. Devl. Neurosci. — 2005. — Vol.23. — P.37-44.
4. Sarkar P.K., Ray A.K. Calcium mobilization within hypothyroid adult rat brain synaptosomes // Horm. Metab. Res. — 2003. — Vol.35. — P.562-566.
5. Sarkar P.K., Ray A.K. Synaptosomal action of thyroid hormone: changes in Na⁺-K⁺-ATPase activity in adult rat cerebral cortex // Horm. Metab. Res. — 1993. — Vol.25, №1. — P.1-3.
6. Chakrabarti N., Sarkar P.K., Ray A.K., Martin J.V. Unveiling the nongenomic actions of thyroid hormones in adult mammalian brain // Front. Endocrinol. — 2023. — Vol.14. — Art.1240265.
7. Rebas E., Rzajew J., Radzik T., Zylinska L. Neuroprotective polyphenols: a modulatory action on neurotransmitter pathways // Curr. Neuropharmacol. — 2020. — Vol.18, №5. — P.431-445.
8. Gayibov U.G., Gayibova S.N., Karimjonov H.M. et al. Antioxidant and cardioprotective properties of polyphenolic plant extract of *Rhus glabra* L. // Plant Sci. Today. — 2024. — Vol.11, №3. — P.1-8.
9. Abdulladjanova N., Mavlonov G.T., Mamadrahimov A. et al. Phenolic compounds of *Rhus glabra* // J. Res. Pharm. — 2023.
10. Sekowski S., Naziris N., Chountoules M. et al. Interaction of *Rhus typhina* tannin with lipid nanoparticles // J. Funct. Biomater. — 2023. — Vol.14, №6. — Art.296.
11. Khoshimov N.N., Mukhtorov A.A., Nasirov K.E. et al. Tannins as modulators in the prevention of mitochondrial dysfunction // Trends Sci. — 2025. — Vol.22, №9. — Art.10436.
12. Kozokov I., Khoshimov N., Raimova G. et al. Behavioral and synaptosomal fluorescence effects of polyphenol in hypothyroid rats // Intl. J. Agric. Biol. — 2026. — Vol.35. — Art.350611.

References

1. Lee P.R., Brady D., Koenig J.I. Thyroid hormone regulation of NMDA receptor subunit mRNA expression in adult brain. J. Neuroendocrinol., 2003, vol.15, no.1, pp.87-92.
2. Alzoubi K.H., Aleisa A.M., Alkadhi K.A. Adult-onset hypothyroidism facilitates and enhances LTD. Neurobiol. Dis., 2007, vol.26, pp.264-272.
3. Bruno A.N., Ricachenevsky F.K., Pochmann D. et al. Hypothyroidism changes adenine nucleotide hydrolysis in synaptosomes from hippocampus and cerebral cortex of rats. Int. J. Devl. Neurosci., 2005, vol.23, pp.37-44.
4. Sarkar P.K., Ray A.K. Calcium mobilization within hypothyroid adult rat brain synaptosomes. Horm. Metab. Res., 2003, vol.35, pp.562-566.
5. Sarkar P.K., Ray A.K. Synaptosomal action of thyroid hormone: changes in Na⁺-K⁺-ATPase activity in adult rat cerebral cortex. Horm. Metab. Res., 1993, vol.25, no.1, pp.1-3.
6. Chakrabarti N., Sarkar P.K., Ray A.K., Martin J.V. Unveiling the nongenomic actions of thyroid hormones in adult mammalian brain. Front. Endocrinol., 2023, vol.14, art.1240265.
7. Rebas E., Rzajew J., Radzik T., Zylinska L. Neuroprotective polyphenols: a modulatory action on neurotransmitter pathways. Curr. Neuropharmacol., 2020, vol.18, no.5, pp.431-445.
8. Gayibov U.G., Gayibova S.N., Karimjonov H.M. et al. Antioxidant and cardioprotective properties of polyphenolic plant extract of *Rhus glabra* L. Plant Sci. Today, 2024, vol.11, no.3, pp.1-8.
9. Abdulladjanova N., Mavlonov G.T., Mamadrahimov A. et al. Phenolic compounds of *Rhus glabra*. J. Res. Pharm., 2023.
10. Sekowski S., Naziris N., Chountoules M. et al. Interaction of *Rhus typhina* tannin with lipid nanoparticles. J. Funct. Biomater., 2023, vol.14, no.6, art.296.
11. Khoshimov N.N., Mukhtorov A.A., Nasirov K.E. et al. Tannins as modulators in the prevention of mitochondrial dysfunction. Trends Sci., 2025, vol.22, no.9, art.10436.
12. Kozokov I., Khoshimov N., Raimova G. et al. Behavioral and synaptosomal fluorescence effects of polyphenol in hypothyroid rats. Intl. J. Agric. Biol., 2026, vol.35, art.350611