

УДК 591.1.(575.1)

**Е. CANESCENS (L.) ЎСИМЛИК ТУРИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН 1,2-DI-O-ГАЛЛОИЛ-β-D-ГЛЮКОЗА ВА 1-O-ГАЛЛОИЛ-4,6-ГЕКСАГИДРОКСИДИФЕНОИЛ-β-D-ГЛЮКОЗА ПОЛИФЕНОЛ БИРИКМАЛАРИНИНГ КИМЁВИЙ СТРУКТУРАСИГА БОҒЛИҚ ВАЗОРЕЛАКСАНТ ТАЪСИРИ**

*Муталипов Азизбек Абдуллажон ўғли<sup>1</sup>..Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович<sup>1</sup>., Сидиқов Файзулло Соибжон ўғли<sup>1</sup>., Салайдинов Муродилжон Махамматсолиевич<sup>1</sup>., Хайдаров Жавлонбек Бахтиёр ўғли<sup>2</sup>., Тўланова Дилшода Тўлқинбой қизи<sup>2</sup>.*

- 1. Андижон давлат университети*
- 2. Наманган давлат университети  
[azizbekabdullajonolivich@gmail.com](mailto:azizbekabdullajonolivich@gmail.com).*

**Аннотация.** Дунёнинг кўпчилик илмий марказларида артериал гипертензияни олдини олиш ва даволаш учун дори воситаларининг янги авлодини яратиш жараёнида, унинг патогенези асосида ётувчи молекуляр механизмлар тўғрисидаги фундаментал маълумотлар кенг қўлланилмоқда. Бунда, артериал гипертензия патогенези билан бевосита боғлиқ бўлган қонтомирларнинг муҳим нишонларининг фармакологик хусусиятлари ва ҳақидаги маълумотлар муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади. Тажрибаларда объект сифатида –каламус аорта препарати, шунингдек е. canescens (L.) ўсимлик туридан ажратиб олинган 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенол бирикмалари танлаб олинди уларнинг кимёвий структурасига боғлиқ жараёнлар кўрсатиб берилди.

**Калит сўзлар:** полифенол, глюкоза, кимёвий структура, вазорелаксант таъсири, canescens.

**Аннотация.** В процессе создания нового поколения препаратов для профилактики и лечения артериальной гипертензии в большинстве научных центров мира широко используются фундаментальные сведения о молекулярных механизмах, лежащих в основе ее патогенеза. В данном случае важна информация о фармакологических свойствах важных мишеней сосудов, имеющих прямое отношение к патогенезу артериальной гипертензии. В качестве объекта экспериментов – препарат аорты крысы, а также е. canescens (L.) выбраны полифенольные соединения 1,2-ди-о-галлоил-β-d-глюкоза и 1-о-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза в зависимости от их химического строения показаны процессы .

**Ключевые слова:** полифенол, глюкоза, химическая структура, сосудорасширяющее действие, санеценс.

**Annotation.** In the process of creating a new generation of drugs for the prevention and treatment of arterial hypertension, fundamental information about the molecular mechanisms underlying its pathogenesis is widely used in most scientific centers of the world. In this case, information about the pharmacological properties and the important targets of blood vessels, which are directly related to the pathogenesis of arterial hypertension, is important. As an object in experiments – rat aorta preparation, as well as e. canescens (L.) polyphenol compounds 1,2-di-o-galloyl- $\beta$ -d-glucose and 1-o-galloyl-4,6-hexahydroxydiphenoyl- $\beta$ -d-glucose were selected depending on their chemical structure processes were shown.

**Key words:** polyphenol, glucose, chemical structure, vasorelaxant effect, canescens.

**Кириш.** Айни даврда бутун дунёда юрак қон-томир тизими патологияларини кенг тарқалиши кузатилмоқда ва бу жаҳоннинг кўп мамлакатларида касалланиш ва ўлим ҳолатларининг умумий фониди етакчи ўрин эгалламоқда. Юрак қон-томир тизими касалликлари ривожланишининг асосий омилларидан бири артериал гипертензия бўлиб, бу миокард инфаркти ва инсулт ривожланишининг ҳавфи етакчи омилларидан бири ҳисобланади. Бутун дунё аҳолисининг 20-50% да артериал гипертензияни кенг тарқалганлигини ҳисобга олиб, ҳозирги кунда Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти бу касалликни энг муҳим тиббий-ижтимоий муаммо сифатида қарамоқда. Шу сабабли молекуляр фармакологиянинг сўнгги ютуқларига асосланган ҳолда артериал гипертензияни адекват даволашнинг янгича ёндашувларини ишлаб чиқиш замонавий тиббиётнинг долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

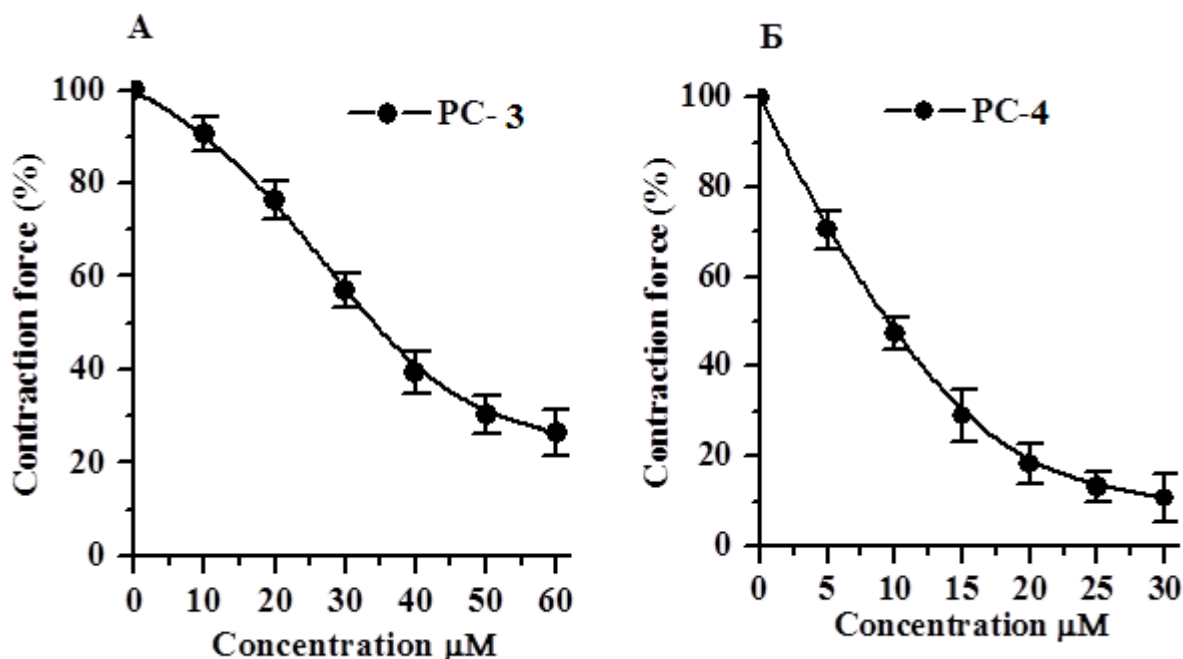
**Материал ва методлар.** Аорта қон томир препаратини тайёрлаш стандарт услуб ёрдамида амалга оширилди.

Тажрибалар стандарт озуқа ва сув билан таъминланган шароитда боқилган, соғлом оқ, зотсиз каламушларда (150–200 гр.) амалга оширилди. Тажриба ҳайвонлари цервикал дислокация усулида жонсизлантирилгандан кейин, жарроҳлик усулида аорта қон томири ажратиб олинди ва ҳалқасимон сегментлар ( $l=2-4$  мм;  $\varnothing=1-2$  мм) шаклида кесилди. Тажрибаларда куйидаги кимёвий таркибга эга бўлган Кребс–Хензелейт физиологик эритмасидан фойдаланилди (мм ҳисобида): (мм): NaCl – 120,4; KCl – 5; NaHCO<sub>3</sub> – 15,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1,2; MgCl<sub>2</sub> – 1,2; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub> – 11,5 (pH=7,4) [5]. Физиологик эритма карбоген (O<sub>2</sub>–95% ва CO<sub>2</sub>–5%) билан аэрацияланди, ҳарорат доимийлиги ( $t=+37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) ультратермостат (U–8; Болгария) ёрдамида таъминланди. Аорта қон томир препаратининг қисқариш фаоллиги изометрик шароитда FT–03 (Grass Instrument Co., АҚШ) куч сенсори, сигнал кучайтиргич қурилма (Grass

Instrument, АҚШ) орқали Endim 621.02 самописецида (Чехия) стандарт услуб (механография) ёрдамида қайд қилинди. Тажрибаларда верапамил гидрохлорид [6,7] («Sigma–Aldrich», Германия),  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgSO}_4$ , глюкоза,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (Россия) реактивларидан фойдаланилди. Тажрибаларда ўрганилган алкалоидларнинг  $\text{Ca}^{2+}_L$ -каналига таъсири  $\text{KCl}$  (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи амплитудаси бўйича баҳоланди [8]. Тажрибаларда ўрганилган алкалоидларнинг захирадан ишга тушувчи  $\text{Ca}^{2+}$ -канал (SOCC – store-operated  $\text{Ca}^{2+}$ -channels)/рецепторга боғлиқ функция бажарувчи  $\text{Ca}^{2+}$ -каналлари (ROCC – receptor-operative  $\text{Ca}^{2+}$ -channels) фаоллигига таъсири фенилэфрин (1 мкМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи амплитудаси бўйича баҳоланди [9]. Олинган натижалар OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, АҚШ) махсус дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Натижалар Лакин Г.Ф. (1990) томонидан келтирилган услублар ёрдамида математик–статистик қайта ишланди [10]. Натижалар n марта такрорийликда амалга оширилган тажрибалар натижаларининг  $M \pm m$  шаклида келтирилган бўлиб,  $M$  – ўртача арифметик қиймат ва  $m$  – стандарт хатолик қийматини ифодалайди. Шунингдек, тажриба натижалари гуруҳлар ўртасидаги қийматларнинг статистик ишончлилик даражаси Стьюдент  $t$ -мезони асосида ҳисобланди ва  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  қийматларда статистик ишончли деб баҳоланди.

Дастлаб, каламуш аорта препарати 1 гр (9,8~10 мН) кучланиш бериш асосида, ~45–60 минут давомида меъёрий электромеханик фаоллик қайд қилинишга қадар инкубацияланди.

**Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили.** Ўтказилган тажрибаларимизда ПФ-3 ва ПФ-4 полифеноллари каламуш аорта қон томирининг  $\text{KCl}$  (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган изометрик қисқариш фаоллигига (*in vitro*) сезиларли даражада вазорелаксант таъсирга эгаллиги аниқланди. Жумладан, ПС-3 минимал 10 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан  $8,4 \pm 3,4\%$  га камайтириши ва максимал 60 мкМ концентрацияда  $65,6 \pm 5,8\%$  га камайтириши аниқланди ( $n=4-6$ ). Шунингдек, ПС-4 полифеноли минимал 5 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан  $27,5 \pm 2,9\%$  га камайтириши ва максимал 30 мкМ концентрацияда  $86,4 \pm 2,3\%$  га камайтириши кузатилди. Бунда ПС-3 ва ПС-4 учун ( $EC_{50}$ ) қиймати мос равишда – 30,9 мкМ ва 9,6 мкМ га тенглиги аниқланди (1–расм А ва Б).

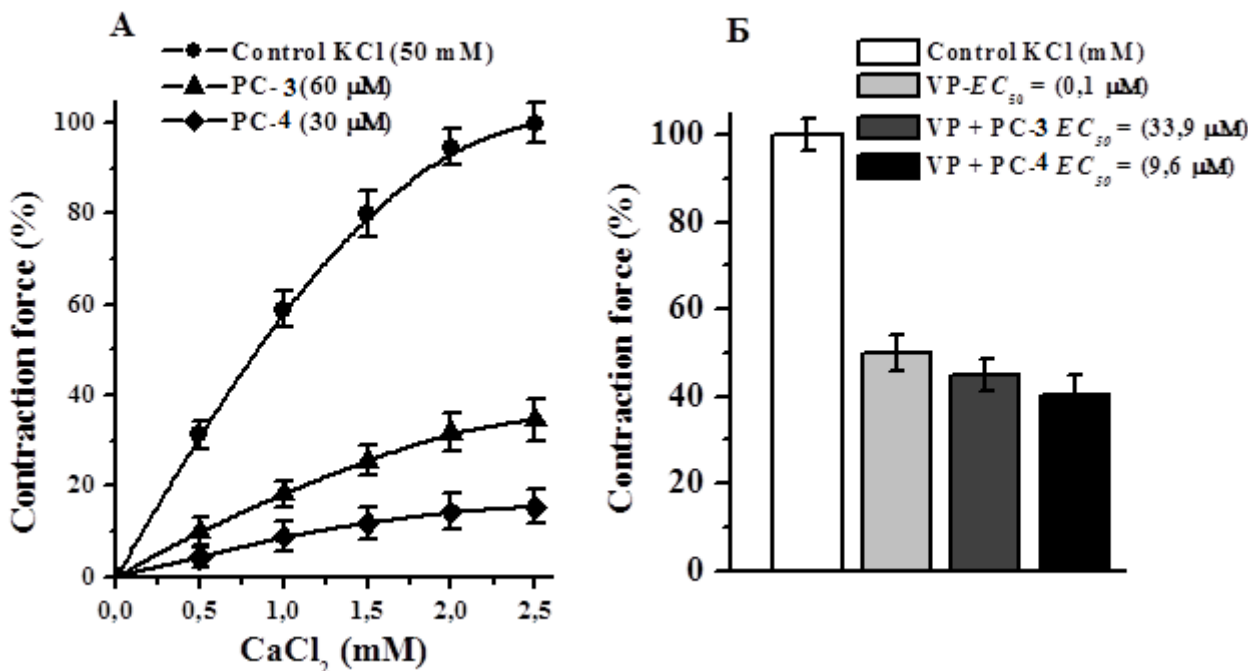


**1-расм. ПС-3(А) ва ПС-4(Б) полифенолларнинг аорта препаратиди КСl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқаришга концентрацияга боғлиқ вазорелаксант таъсири.** Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 50 мМ КСl ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи 100% деб олинган. Абцисса ўқида – полифенолларнинг концентрацияси мкМ ифодаланган. Барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 4-6$ ).

Тажрибаларда ПС-3 ва ПС-4 полифенолларнинг релаксант таъсири таъминлашда L-типдаги потенциалга боғлиқ  $Ca^{2+}$ -каналларининг иштроки баҳоланди ва бунда 50 мМ КСl билан кальсийсиз муҳитга  $CaCl_2$  кумулятив қўшиш орқали чақирилган аорта препаратлари қисқаришига уларнинг таъсири ўрганилди. Бу тажрибаларда инкубатция муҳитида  $CaCl_2$  (0-2,5 мМ) концентрациясини ошириш L-тип  $Ca^{2+}$ -каналлари орқали  $Ca^{2+}$  ионларини кириши натижасида аорта қисқариш кучини поғонали кўтарилишига сабаб бўлган (2-расм А). Инкубация муҳитида ўрганилаётган полифенолларини мавжудлиги  $CaCl_2$  ни ортишига жавобан қисқариш кучларини ривожланишини паралел равишда сезиларли камайтирган (2-расм А). Ушбу натижалар ўрганилаётган полифенолларнинг релаксант таъсири L-тип  $Ca^{2+}$ -каналлари орқали  $Ca^{2+}$  ионларини киришини камайиши ҳужайрада  $[Ca^{2+}]_i$  миқдорини пасайиши ва бу қисқариш фаоллигининг сусайиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

Тажрибада ПС-3 ва ПС-4 полифенолларининг релаксант таъсири таъминланишида L-тип  $Ca^{2+}$ -каналлари иштрокини янада ойдинлаштириш мақсадида ушбу каналнинг спесифик блокатори верапамил мавжуд шароитда

уларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу тажрибадан маълум бўлдики, верапамил  $EC_{50} = 0,1$  мкМ мавжудлигида полифенолларнинг релаксат таъсири камайганлиги кузатилди. Бунда ПС-3( $EC_{50}=31,5$  мкМ) ва ПС-4( $EC_{50}=8,6$  мкМ) концентрацияси қисқариш кучини қўшимча мос равишда –  $5,1\pm 3,3\%$  гача (назоратга нисбатан  $54,1\pm 4,3\%$ ) ва  $8,7\pm 3,8\%$  гача сусайтириши (назоратга нисбатан  $55,7\pm 5,4\%$ ) аниқланди (2–расм Б).



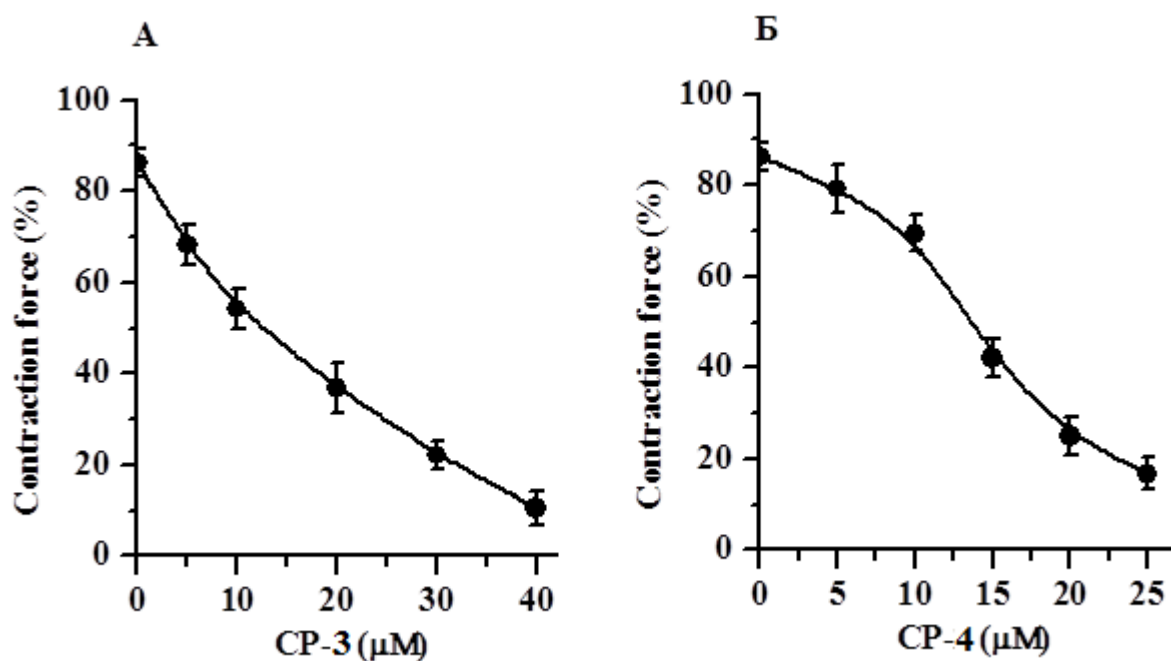
**2-расм. ПС-3ва ПС-4полифенолларининг релаксат таъсирини  $[Ca^{2+}]_o$  концентрациясига ва потенциалга-боғлиқ L-тип  $Ca^{2+}$ -каналлари ҳолатига боғлиқлиги.** А-Кребс эритмаларига  $CaCl_2$  ни кумулятив қўшиш билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига ПС-3ва ПС-4полифенолларининг таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 50 мМ КСl билан чақирилган қисқариш кучи 100 % деб олинган. Абсцисса ўқида -  $CaCl_2$  концентрацияси келтирилган. Б – верапамил (0,1 мкМ) мавжуд шароитда 50 мМ КСl ёрдамида чақирилган мускул қисқаришига ПС-3ва ПС-4полифенолларининг релаксат таъсири (барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи \* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 4-6$ ).

Олинган натижаларга асосланиб айтиш мумкинки, ПС-3ва ПС-4полифенолларининг релаксат таъсири асосида L-тип  $Ca^{2+}$ -каналлари блокадаси ётади. Лекин, верапамил мавжуд шароитда ўрганилаётган полифенолларнинг релаксат таъсирини қисман сақланиб қолиши, L-тип  $Ca^{2+}$ -каналлари блокадаси билан бир қаторда силлиқ мускул ҳужайраларидаги  $Ca^{2+}$ -ионлари транспорти камайишида бошқа механизмлар ҳам ҳаракатга келган бўлиши мумкин.

Силлиқ мускул ҳужайраларида  $Ca^{2+}$  гомеостазини бошқарилишида потенциалга боғлиқ  $Ca^{2+}$ -каналларидан ташқари рецептор бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -

каналлари ҳам муҳим роль ўйнайди [11]. Навбатдаги тажрибаларда ўрганилаётган полифенолларнинг рецептор бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -каналларига таъсир эффектини баҳолаш учун  $\alpha_1$ -адренорецептор агонисти фенилэфрин (ФЭ) билан чақирилган аорта мускули қисқариши асосан рецептор-бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -каналлари орқали кировчи  $Ca^{2+}$ -ионлари билан таъминланади [12].

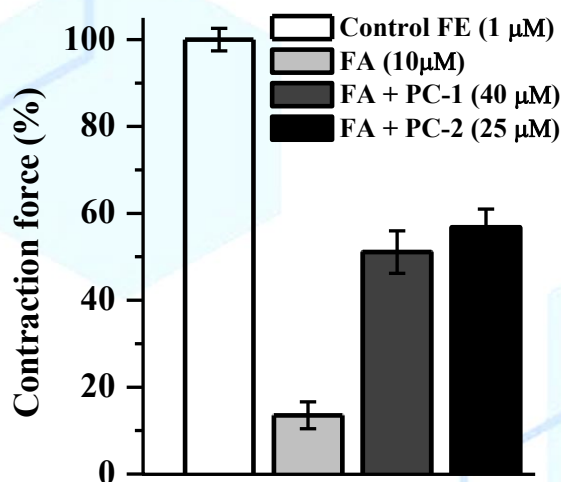
Бизнинг тажрибаларимизда L-тип  $Ca^{2+}$ -каналли блокатори-верапамил мавжуд шароитда ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучига полифенолларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу шароитда ФЭ билан чақирилган мускул қисқариши, верапамилсиз шароитга нисбатан назоратдан  $13,7 \pm 2,8\%$  га камайиши кузатилди. Ушбу шароитда ПС-3(40 мкМ) ва ПС-4копсинин (25 мкМ) полифеноллари ФЭ билан чақирилган аорта қисқаришини назоратга нисбатан  $86,4 \pm 5,4\%$  ва  $80,3 \pm 4,9\%$  га максимал камайтирди (3-расм А ва Б).



**3-расм. СП-3 (А) ва СП-4 (Б) полифенолларининг фенилэфрин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига таъсири.** ПС-3 ва ПС-4 ларнинг 1 мкМ ФЭ билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига дозага боғлиқ таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 1 мкМ ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучи 100 % деб олинган. Абсцисса ўқида – полифеноллар концентрацияси. (барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи \* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 4-6$ ).

Ушбу тажрибаларда ПС-3 ва ПС-4 полифенолларнинг  $EC_{50}$  қийматлари мос равишда 12,6 мкМ ва 13,5 мкМ ни ташкил қилди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ўрганилаётган полифенолларнинг кузатилаётган таъсири рецептор-бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -каналлар блокадаси билан юзага келишини тахмин қилиш

мумкин. Рецептор-бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -каналларига ўрганилаётган полифенолларнинг таъсирини қўшимча тасдиғи сифатида  $\alpha$ -адренорецепторлар блокатори-фентоламин (ФА) билан ўтказилган тажрибалар орқали изоҳлаш мумкин. Тажрибаларимизда ПС-3(40 мкМ) ва ПС-4(25 мкМ) полифенолларнинг релаксат таъсири 10 мкМ фентоламин мавжуд шароитда ФЭ қисқариши фентоламинсиз шароитга нисбатан  $42,9 \pm 5,7$  ва  $3,2 \pm 4,1$  га камайиши кузатилди (4-расм).



**4-расм. ПС-3ва ПС-4полифенолларининг релаксат самарасига фентоламиннинг (10 мкМ) таъсири.** Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 1 мкМ ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучи 100 % деб олинган. (барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи \* –  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $n = 4-6$ ).

Ушбу олинган натижалар шундан далолат берадики, ўрганилаётган полифенолларнинг релаксат эффекти рецептор бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -каналлар блокадаси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

### Хулосалар

Полифеноллар – ПС-3ва ПС-4релаксат таъсирга эга бўлиб, гиперкалийли эритма ва фенилэфрин билан олдиндан чақирилган каламуш аортаси қисқаришини самарали бўшаштиради.

Адабиёт маълумотлари ва тажриба натижалари таҳлили асосида, **Е. Canescens (L.)** ўсимлик турларидан ажратиб олинган – ПС-3ва ПС-4полифенолларининг каламуш аорта қон томири препаратининг *in vitro* шароитида изометрик қисқариш фаоллигига вазорелаксат таъсири асосан рецептор бошқарилувчи  $Ca^{2+}$ -каналлар блокадаси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ПС-3полифенолининг глюкоза углерод (1,2) атомидаги валонеил ( $C_{21}O_{15}H_{14}$ ) гуруҳини (4,6)га алмашилиши ва глюкоза углерод (6) атомидаги бисгаллоил ( $C_{14}O_9H_{10}$ ) ўрнига углерод (4,6) атомларида гексагидроксиДФеноил

(C<sub>14</sub>O<sub>10</sub>H<sub>10</sub>) гурухнинг борлиги натижасида ҳосил бўлган ПС-4полифенолнинг релаксат фаоллиги сезиларли даражада ортишига олиб келган.

Ушбу тадқиқот ишида олинган илмий/экспериментал натижалар полифеноллар асосида антигипертензив фармакологик препаратларни ишлаб чиқиш учун назарий асос сифатида фойдаланилиши мумкин.

#### Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.

1. Рахимов Р.Н., Абдулладжанова Н.Г., Камаев Ф.Г. Фенольные соединения *Euphorbia canescens* и *E.franchetii* // Химия природных соединений. Ташкент – 2011. – №2. – С.258– 259.
2. Shyaula S.L. Phytochemicals, traditional uses and processing of *Aconitum* species in Nepal // Nepal Journal of Science and Technology. – 2011. – V.12. – P.171–178.
3. Gayibov U.G., Komilov E.J., Rakhimov R.N., Ergashev N.A., Abdulajanova N.G., Asrarov M.I., Aripov T.F. Influence of new polyphenol compound from *Euphorbia* plant on mitochondrial function // Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences. – 2019. V.8(4). – P.1021– 1025.
4. Sekowski S., Bitiucki M., Ionov M., Zdeb M., Abdulladjanova N., Rakhimov R., Mavlyanov S., Bryszewska M., Zamaraeva M. Influence of valoneoyl groups on the interactions between *Euphorbia* tannins and human serum albumin // Journal of Luminescence. – 2018. V.194. – P.170-178.
5. Kim B., Jo C., Choi H.–Y., Lee K. Vasorelaxant and hypotensive effects of cheonwangbosimdan in SD and SHR rats // Hindawi Evidence–Based Complementary and Alternative Medicine. – 2018. – V.2018. – P.1–8.
6. Ozaki H., Ohyama T., Sato K., Karaki H. Ca<sup>2+</sup>–Dependent and independent mechanisms of sustained contraction in vascular smooth muscle of rat aorta // Japan J. Pharmacol. – 1990. – V.52(510). – P.509–512.
7. Martinsen A., Baccelli C., Navarro I., Abad A., Quetin–Leclerc J., Morel N. Vascular activity of a natural diterpene isolated from *Croton zambesicus* and of a structurally similar synthetic trachylobane // Vascular Pharmacology. – 2010. – V.52. – P.63–69.
8. Cherkaoui–Tangi K., Israili Z.H., Lyoussi B. Vasorelaxant effect of essential oil isolated from *Nigella sativa* L. seeds in rat aorta: Proposed mechanism // Pak. J. Pharm. Sci. – 2016. – V.29(1). – P.1–8.
9. Hoe S.–Z., Lee C.–N., Mok S.–L., Kamaruddin M.Y., Lam S.–K. *Gynura procumbens* Merr. decreases blood pressure in rats by vasodilatation via inhibition of calcium channels // Clinics. – 2011. – V.66(1). – P.143–150.
10. Лакин Г.Ф. Биометрия // Москва. – Изд – во «Высшая школа». – 1990. – С.23–284.



11. Vandier C., Le Guennec J.Y., Bedfer G. What are the signaling pathways used by norepinephrine to contract the artery? A demonstration using guinea pig aortic ring segments // Adv. Physiol. Educ. – 2002. – V.26. – P.195–203.
12. Karaki H., Ozaki H., Hori M. et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle // Pharmacological Reviews. – 1997. – V.49(2). – P.158–229.

Муаллифлар ҳақида маълумот

1. Муталипов Азизбек Абдуллажон ўғли-Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси докторанти.

E-mail: [azizbekabdullajonolivich@gmail.com](mailto:azizbekabdullajonolivich@gmail.com)

2. Зайнабиддинов АнварЭркинжонович-биология фанлари доктори, профессор Андижон давлат университети

E-mail:

3. Сидиқов Файзулло Соибжон ўғли -Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.

E-mail:

4. Салайдинов Муродилжон Махамматсолиевич -Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.

5. Рахимов Рахматилло Нураллиевич- Биоорганик кимё институти катта илмий ходими