



Dilfuza XASANOVA,

Namangan davlat universiteti mustaqil tadqiqotchisi

E-mail: Dilfuzaxasanova114@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-5286-94>

Azamat XAYITBAYEV,

Namangan davlat universiteti tayanch doktranti, Impuls tibbiyot instituti o'qituvchisi

Muazzam BAKIYEVA,

Namangan davlat universiteti dotsenti, PhD

Tabassum QO'CHQAROVA,

Namangan davlat universiteti magistranti

Impuls tibbiyot instituti dotsenti N.Melanova taqrizi asosida

PHLOMIDES ISOCHILA (IM-1) EKSTRAKTINING IZOLATSIYALANGAN AORTA SILLIQ MUSKULLARIGA VAZORELAKSANT TA'SIRI.

Аннотация

Mazkur tadqiqotda Phlomidis isochila (IM-1) o'simligi ekstraktining izolatsiyalangan aorta silliq muskullariga ko'rsatadigan farmakologik ta'siri o'rganildi. Tadqiqot yurak-qon tomir tizimi faoliyatini boshqarishda muhim ahamiyatga ega bo'lgan qon tomir silliq muskullarining qisqarish va bo'shshish mexanizmlarini baholashga qaratildi. Eksperimental ishlar izolatsiyalangan aorta preparatlarida olib borilib, silliq mushaklarning funksional holati klassik farmakologik agonistlar yordamida baholandi. Aorta silliq muskullarining qisqarishi yuqori konsratsiyali KCl yordamida chaqirildi. KCl membrananing depolyarizatsiyasini yuzaga keltirib, voltajga bog'liq kalsiy kanallarining ochilishiga va hujayra ichiga Ca^{2+} ionlarining kirib kelishiga sabab bo'ladi. Shu bilan birga, fenilefrin yordamida α_1 -adrenoretseptorlar orqali yuzaga keladigan retseptor-vositali qisqarishlar ham induksiya qilindi. Ushbu ikki model qon tomir silliq mushaklarining turli fiziologik mexanizmlarini baholash imkonini berdi. Tajriba davomida KCl va fenilefrin yordamida barqaror qisqarish hosil qilingach, IM-1 ekstrakti turli konsratsiyalarda qo'llanildi. Olingan natijalar IM-1 ekstrakti har ikkala modelda ham aorta silliq muskullarining sezilarli darajada bo'shshishiga olib kelganini ko'rsatdi. Bu holat ekstraktning kalsiy ionlari oqimini cheklashi, silliq mushak tonusini pasaytirishi hamda vazorelaksant ta'sir mexanizmlariga ega ekanligini ko'rsatadi. Shunday qilib, Phlomidis isochila (IM-1) ekstrakti kuchli vazorelaksant xususiyatga ega bo'lib, yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda yangi o'simlik asosidagi farmatsevtik preparatlar yaratish uchun istiqbolli manba sifatida qaralishi mumkin.

Kalit so'zlar: Phlomidis isochila, fenilefrin KCl, dorivor, sintetik, ekstrakt, izolyatsiyalangan, vazorelaksant.

ВАЗОРЕЛАКСАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА *PHLOMIDES ISOCHILA* (IM-1) НА ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ ИЗОЛИРОВАННОЙ АОРТЫ

Аннотация

В данном исследовании изучено фармакологическое действие экстракта растения *Phlomidis isochila* (IM-1) на гладкие мышцы изолированной аорты. Работа была направлена на оценку механизмов сокращения и расслабления сосудистых гладких мышц, играющих ключевую роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Экспериментальные исследования проводились на изолированных препаратах аорты, а функциональное состояние гладких мышц оценивалось с использованием классических фармакологических агонистов. Сокращение гладких мышц аорты вызывали с помощью высокой концентрации KCl. KCl индуцирует деполяризацию мембраны, что приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов и поступлению ионов Ca^{2+} в клетку. Наряду с этим, с помощью фенилэфрина вызывали рецептор-опосредованные сокращения через α_1 -адренорецепторы. Использование данных двух моделей позволило оценить различные физиологические механизмы активности сосудистых гладких мышц. В ходе эксперимента после формирования стабильных сокращений, вызванных KCl и фенилэфрином, экстракт IM-1 применяли в различных концентрациях. Полученные результаты показали, что экстракт IM-1 вызывал выраженное расслабление гладких мышц аорты в обеих экспериментальных моделях. Данный эффект указывает на способность экстракта ограничивать поступление ионов кальция, снижать тонус гладких мышц и проявлять вазорелаксантные механизмы действия. Таким образом, экстракт *Phlomidis isochila* (IM-1) обладает выраженными вазорелаксантными свойствами и может рассматриваться как перспективный природный источник для создания новых растительных фармацевтических препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: *Phlomidis isochila*, фенилэфрин, KCl, лекарственный, синтетический, экстракт, изолированный, вазорелаксантный.

ASORELAXANT EFFECT OF *PHLOMIDES ISOCHILA* (IM-1) EXTRACT ON ISOLATED AORTIC SMOOTH MUSCLE

Annotation

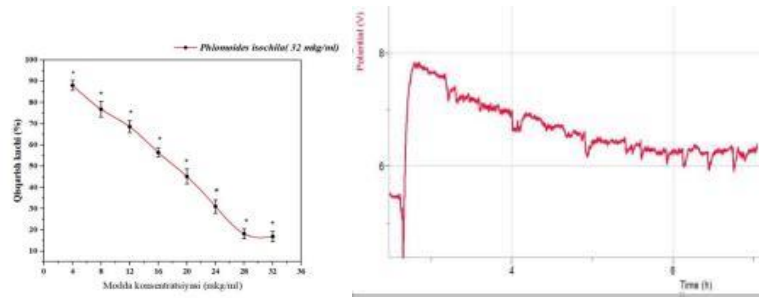
In this study, the pharmacological effect of *Phlomis isochila* (IM-1) plant extract on isolated aortic smooth muscle was investigated. The research was aimed at evaluating the mechanisms of contraction and relaxation of vascular smooth muscle, which play a crucial role in the regulation of the cardiovascular system. Experimental studies were carried out on isolated aortic preparations, and the functional state of smooth muscle was assessed using classical pharmacological agonists. Contraction of aortic smooth muscle was induced by a high concentration of KCl. KCl causes membrane depolarization, leading to the opening of voltage-dependent calcium channels and the influx of Ca^{2+} ions into the cell. In addition, receptor-mediated contractions were induced by phenylephrine through α_1 -adrenoceptors. These two experimental models made it possible to evaluate different physiological mechanisms of vascular smooth muscle activity. During the experiment, after stable contractions induced by KCl and phenylephrine were achieved, the IM-1 extract was applied at various concentrations. The obtained results demonstrated that the IM-1 extract caused a significant relaxation of aortic smooth muscle in both experimental models. This effect indicates that the extract may limit calcium ion influx, reduce smooth muscle tone, and exhibit vasorelaxant mechanisms of action. Thus, *Phlomis isochila* (IM-1) extract possesses strong vasorelaxant properties and may be considered a promising natural source for the development of new plant-based pharmaceutical agents for the treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: *Phlomis isochila*, phenylephrine, KCl, medicinal, synthetic, extract, isolated, vasorelaxant.

Kirish. Dorivor o'simliklar insoniyat tomonidan ming yillar davomida turli kasalliklarni davolashda qo'llanib kelinib, zamonaviy farmakologiya rivojida ham muhim manba bo'lib qolmoqda[3]. Ko'plab sintetik preparatlardan farqli ravishda, o'simliklardan olinadigan tabiiy birikmalar organizmga nisbatan yumshoq ta'sir ko'rsatishi, kamroq nojo'ya ta'sirlarga ega bo'lishi va kompleks farmakologik xususiyatlarga egaligi bilan ajralib turadi[8]. Dorivor o'simliklar tarkibida alkaloidlar, flavonoidlar, glikozidlar, saponinlar, terpenoidlar, fenol birikmalari hamda efir moylari kabi biologik faol moddalarning mavjudligi ularning terapevtik samaradorligini belgilaydi. Ushbu birikmalar yallig'lanishga qarshi, antioksidant, spazmolitik, vazodilatator, kardioprotektiv va antibakterial ta'sir ko'rsatib, turli patologik holatlarda farmakologik vosita sifatida keng qo'llanilmoqda[4,6]. Zamonaviy farmatsevtikada dorivor o'simliklardan ajratib olinadigan moddalar nafaqat mustaqil dori vositasi sifatida, balki yarim sintetik va kombinatsiyalangan preparatlar yaratishda ham muhim xomashyo hisoblanadi. Ayniqsa, yurak-qon tomir tizimi, asab tizimi, oshqozon-ichak kasalliklari hamda metabolik buzilishlarni davolashda o'simlik asosidagi preparatlarning ahamiyati tobora ortib bormoqda. Shu bois, o'simliklardan ajratib olinadigan biologik faol moddalarning farmakologik xususiyatlarini chuqur o'rganish, ularning ta'sir mexanizmlarini aniqlash va amaliy tibbiyotga joriy etish dolzarb vazifalardan biri hisoblanadi[12]. Dorivor o'simliklar tarkibidagi flavonoidlar, alkaloidlar, saponinlar va fenol birikmalari yallig'lanishga qarshi, antioksidant, spazmolitik hamda vazodilatator xususiyatlarga ega bo'lib, yurak-qon tomir tizimi faoliyatini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Shu sababli, o'simlik ekstrakti asosida yangi, samarali va xavfsiz farmatsevtik preparatlar yaratish dolzarb vazifalardan biri hisoblanadi[20]. Shu nuqtai nazardan, dorivor o'simliklardan ajratib olinadigan biologik faol moddalarni o'rganish farmatsevtika va eksperimental fiziologiyaning dolzarb yo'nalishlaridan biri hisoblanadi. Xususan, **IM-1 o'simligi ekstrakti** tarkibidagi tabiiy birikmalar silliq mushaklar faoliyatiga ta'sir ko'rsatishi bilan ilmiy qiziqish uyg'otmoqda. IM-1 ekstrakti tarkibida mavjud bo'lishi taxmin qilinayotgan flavonoidlar va fenol birikmalari qon tomir silliq mushaklarining tonusini boshqarishda ishtirok etib, vazorelaksant xususiyat namoyon etishi mumkin. Izolyatsiyalangan aorta ustida olib boriladigan tajribalar orqali IM-1 ekstraktining KCl va fenilefrin yordamida chaqirilgan qisqarishlarga ta'sirini baholash ushbu moddaning ta'sir mexanizmlarini aniqlashda muhim ahamiyat kasb etadi. Shu sababli, IM-1 ekstraktining qon tomirlar faoliyatiga ta'sirini o'rganish yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda yangi farmatsevtik vositalar yaratish uchun ilmiy va amaliy jihatdan dolzarb hisoblanadi.

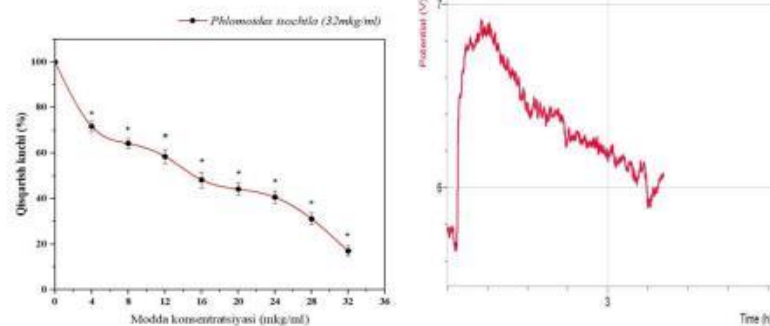
Material va metodlar. Tadqiqot Namangan davlat universiteti Anatomiya va fiziologiya kafedrasi o'tkazildi. Tajribalar O'zbekiston Respublikasi "Laboratoriya hayvonlari bilan ishlash bo'yicha bioetika qoidalari"ga muvofiq amalga oshirildi. Tadqiqotda obyekt sifatida IM-1 ekstrakti va kalamush aorta preparatlari 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. 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 mexonotrandan 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 [4].

Natijalar va ularning tahlili. Tadqiqotimizning dastlabki bosqichida kalamush aortasi preparatlarida IM-1 ekstrakt dozaga bog'liq ta'siri KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan qisqarishlarda o'rganildi (1-rasm). Ma'lumki, 50 mM KCl ta'sirida hosil bo'ladigan qisqarish silliq muskul hujayralarining sarkolemmasida joylashgan potentsialga bog'liq Ca^{2+} kanallarining faollashuvi bilan belgilanadi. Ushbu jarayonda hujayra ichidagi $[K^+]$ konsentratsiyasining ortishi membrana potentsialini o'zgartiradi, depolyarizatsiyani yuzaga keltiradi va natijada potentsialga bog'liq Ca^{2+} kanallari ochilib, hujayra ichida $[Ca^{2+}]$ ko'payishi hisobiga qisqarish kuchi ortadi. Natijalarga ko'ra, IM-1 polifenoli KCl (50 mM) yordamida chaqirilgan aorta izometrik qisqarishiga vazorelaksant ta'sir ko'rsatdi. IM-1 polifenoli ham past (10mg/ml) konsentratsiyada aorta qisqarishini nazoratga nisbatan $26,0 \pm 3\%$ ga, yuqori (32 mg/ml) konsentratsiyada esa $100 \pm 5\%$ ga kamaytirgani kuzatildi. M-1 ekstrakti uchun IC_{50} qiymatlari mos ravishda 86mg/ml va 32mg/mlni tashkil etdi (1-rasm).



IM-1 ekstrakt 32mg/ml KCl yordamida yuzaga keltirilgan aorta qisqarish kuchi 100% deb olingan. Absissa o'qida – obyektning konsentratsiyasi mkg/ml ifodalangan (barcha holatlarda ishonchlik ko'rsatkichi * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $n = 5$).

Ma'lumki, silliq muskul hujayralarida Ca^{2+} gomeostazini tartibga solishda nafaqat potensialga bog'liq Ca^{2+} kanallari, balki retseptor-boshqariluvchi Ca^{2+} kanallari ham muhim ahamiyatga ega. Keyingi tajribalarda biologik faol moddalarning retseptor boshqariluvchi Ca^{2+} kanallariga ta'sirini baholash maqsadida α_1 -adrenoretseptor agonisti fenilefrin (FE) qo'llanildi. FE ta'sirida hosil bo'ladigan aorta qisqarishi, asosan, ushbu kanallar orqali hujayraga kiruvchi Ca^{2+} ionlari hisobiga yuzaga keladi. Olib borilgan tajribalarda FE bilan chaqirilgan aorta silliq muskulining qisqarishlariga yovvoyi nok mevasidan ajratib olingan ekstrakti va IM-1 ekstraktining ta'siri o'rganildi. Natijalarda ularning konsentratsiyaga bog'liq tarzda vazorelaksant ta'sir ko'rsatdi. (2 rasm)



IM-1 2-rasm. IM-1 ekstrakt esa 36 mgk/mk da 100% ga kamaytirgani kuzatildi. Ushbu sharoitlarda ularning yarim maksimal ta'sir konsentratsiyalari (IC_{50}) mos ravishda 36 mgk/ml ga tengligi belgilandi. Absissa o'qida – konsentratsiyasi (barcha holatlarda ishonchlik ko'rsatkichi * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $n = 5$).

Xulosa. Yuqoridagi tajriba natijalariga asoslanib aytish mumkinki, tekshirilayotgan ekstrakt vazorelaksant ta'siri retseptor orqali boshqariluvchi Ca^{2+} kanallarining bloklanishi bilan chambarchas bog'liq. FE yordamida chaqirilgan aorta silliq muskuli qisqarishlariga IM-1 ekstraktining sezilarli darajadagi relaksatsion ta'siri ularning aynan retseptor-boshqariluvchi Ca^{2+} kanallarini bloklashi mumkinligini ko'rsatadi. Tajribalarimiz shuni tasdiqladiki, ekstraktning vazorelaksant ta'siri faqat L-tipdagi Ca^{2+} kanallarining blokadasini emas, balki retseptor orqali boshqariluvchi Ca^{2+} kanallarining ham ishdan chiqarilishi bilan ta'minlanadi.

ADABIYOTLAR

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 xabarlari (Acta NUUZ). 2025. № 3/1/1. С. 364–367.