



UDK: 615.322

Dilfuza XASANOVA,

Mustaqil tadqiqotchi, Namangan davlat universiteti, Namangan, O'zbekiston

E-mail: Dilfuzaxasanova114@gmail.com ORCID:0009-0005-5286-94

Azamat XAYITBAYEV,

Tayanch doktorant, Namangan davlat universiteti, Namangan, O'zbekiston

Impuls tibbiyot instituti o'qituvchisi

E-mail: xayitbayevazamat1317@gmail.com ORCID:0009-0005-5481-8371

Bobur D. RAXMONOV,

Tayanch doktorant, O'zbekiston Milliy universiteti, Toshkent, O'zbekiston

E-mail: bobur.raxmonov1994@gmail.com, ORCID: 0009-0008-6603-3223

Rahmat S. ESANOV,

PhD, O'zR FA akad.O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O'zbekiston

E-mail: esanovrahmat2836@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5741-2570

Dotsent N.Melanova taqrizi asosida

**EKSPERIMENTAL GIPERTENZIYA MODELIDA GKMKT:NARINGENIN 4:1, GKMKT:APIGENIN 4:1
KOMPLEKSLARI HAMDA PHLOMOIDES ISOCHILA VA PYRUS PYRATER EKSTRAKTLARINING DOZAGA
BOG'LIQ ANTIGIPERTENZIV TA'SIRINI O'RGANISH**

Annotatsiya

Ushbu tadqiqotda GKMKT (Glitsirizin kislotasining mono-kaliyli tuzi):Naringenin 4:1 va GKMKT:Apigenin 4:1 komplekslari, shuningdek *Phlomoides isochila* (IM-1) va *Pyrus pyraister* (Yovvoyi nok) mevasidan olingan ekstraktlarning eksperimental gipertenziya modelidagi antihipertenziv faolligi o'rganildi. Tajribalar tana vazni 190–200 g bo'lgan oq zotsiz kalamushlarda o'tkazilib, arterial qon bosimi "Tail Cuff" usuli yordamida baholandi. Tadqiq etilgan moddalar 20, 40 va 60 mg/kg dozalarida qo'llanildi hamda ularning sistolik va diastolik arterial bosim ko'rsatkichlariga ta'siri qiyosiy tahlil qilindi. Natijalar GKMKT:Naringenin 4:1 kompleksining 40 mg/kg dozada, GKMKT:Apigenin 4:1 kompleksining esa 20–40 mg/kg dozalar oralig'ida yaqqol antihipertenziv samara namoyon qilganligini ko'rsatdi. *Phlomoides isochila* va *Pyrus pyraister* ekstraktlari orasida eng yuqori faollik 60 mg/kg dozada kuzatildi. Tadqiqot natijalari o'rganilgan komplekslar va o'simlik ekstraktlarining arterial gipertenziyani farmakologik korreksiya qilishda istiqbolli manba bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: arterial gipertenziya, antihipertenziv faollik, GKMKT:Naringenin 4:1, GKMKT:Apigenin 4:1, *Phlomoides isochila*, *Pyrus pyraister*, arterial qon bosimi, sistolik bosim, diastolik bosim, Tail Cuff usuli, dozaga bog'liq ta'sir.

**ИЗУЧЕНИЕ ДОЗАЗАВИСИМОГО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПЛЕКСОВ
ГКМКТ:НАРИНГЕНИН 4:1, ГКМКТ:АПИГЕНИН 4:1 И ЭКСТРАКТОВ PHLOMOIDES ISOCHILA И PYRUS
PYRATER НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Аннотация

В настоящем исследовании изучена антигипертензивная активность комплексов МКСТГК (Моно-калиевая соль глицирризиновой кислоты):Нарингенин 4:1, МКСТГК:Апигенин 4:1, а также экстрактов, полученных из *Phlomoides isochila* (IM-1) и плодов *Pyrus pyraister* (Дикой груши), на модели экспериментальной гипертензии. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах массой 190–200 г. Артериальное давление регистрировали неинвазивным методом «Tail Cuff».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная активность, МКСТГК:Нарингенин 4:1, МКСТГК:Апигенин 4:1, *Phlomoides isochila* (IM-1), *Pyrus pyraister* (Дикая груша), артериальное давление, систолическое давление, диастолическое давление, метод Tail Cuff, дозозависимый эффект.

**INVESTIGATION OF THE DOSE-DEPENDENT ANTIHYPERTENSIVE EFFECTS OF GKMKT:NARINGENIN 4:1
AND GKMKT:APIGENIN 4:1 COMPLEXES AND EXTRACTS OF PHLOMOIDES ISOCHILA AND PYRUS
PYRATER IN AN EXPERIMENTAL HYPERTENSION MODEL**

Annotation

This study investigated the antihypertensive activity of MPSGA (Mono-potassium salt of glycyrrhizic acid):Naringenin 4:1 and MPSGA:Apigenin 4:1 complexes, as well as extracts obtained from *Phlomoides isochila* (IM-1) and *Pyrus pyraister* fruits, in an experimental model of hypertension. The experiments were performed on outbred white rats weighing 190–200 g. Arterial blood pressure was measured non-invasively using the Tail Cuff method. The tested compounds were administered at doses of 20, 40, and 60 mg/kg, and their effects on systolic and diastolic blood pressure parameters were comparatively evaluated.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive activity, MPSGA:Naringenin 4:1, MPSGA:Apigenin 4:1, *Phlomoides isochila*, *Pyrus pyraister*, arterial blood pressure, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, Tail Cuff method, dose-dependent effect.

Kirish. Arterial gipertenziya (AG) dunyo miqyosida eng keng tarqalgan surunkali yurak-qon tomir kasalliklaridan biri bo'lib, uning tarqalishi yil sayin ortib bormoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, arterial gipertenziya

yurak ishemik kasalligi, miokard infarkti, insult, surunkali buyrak yetishmovchiligi hamda boshqa og'ir kardiovaskulyar asoratlarning rivojlanishida yetakchi xavf omillaridan biri hisoblanadi [1,2].

Hozirgi kunda arterial gipertenziyani davolashda angiotenzin-konvertlovchi ferment ingibitorlari, angiotenzin II retseptorlari blokatorlari, β -adrenoblokatorlar, kalsiy kanallari blokatorlari va diuretiklar keng qo'llanilmoqda. Biroq ushbu preparatlarning ayrim hollarda nojo'ya ta'sirlarni yuzaga keltirishi, uzoq muddatli qo'llanishda samaradorligining pasayishi hamda rezistent gipertenziya holatlarining uchrashi yangi biologik faol birikmalarni o'rganish zaruratini yuzaga keltirmoqda [3,4].

So'nggi yillarda tabiiy kelib chiqishga ega biologik faol moddalar, ayniqsa flavonoidlar guruhiga mansub birikmalarning yurak-qon tomir tizimiga ko'rsatadigan farmakologik ta'sirlariga katta qiziqish bildirilmoqda [5]. Tadqiqotlar flavonoidlarning azot oksidi (NO) biosintezini rag'batlantirishi, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi faolligini susaytirishi hamda tomir silliq mushaklarida vazorelaksatsiyani kuchaytirishi natijasida arterial bosimni pasaytirishga xizmat qilishini ko'rsatgan [6,7].

Flavonoidlar orasida naringenin va apigenin alohida ilmiy qiziqish uyg'otadi. Naringenin sitrus mevalarida keng tarqalgan flavanon bo'lib, uning antioksidant, yallig'lanishga qarshi va vazoprotektiv xususiyatlarga egaligi aniqlangan. Eksperimental tadqiqotlarda naringenin endotelial disfunksiyani kamaytirishi, qon tomir elastikligini yaxshilashi hamda arterial bosimni pasaytirishga yordam berishi ko'rsatilgan [7,8]. Apigenin esa flavonlar sinfiga mansub tabiiy birikma bo'lib, uning antioksidant, yallig'lanishga qarshi va kardioprotektiv faolligi haqida ko'plab ma'lumotlar mavjud. Apigeninning qon tomir silliq mushaklariga bo'shashtiruvchi ta'siri hamda oksidlovchi stressni kamaytirish xususiyati uning istiqbolli antihipertenziv vosita sifatidagi ahamiyatini oshirmoqda [8,9].

Tadqiqot materiallari va usullari. Tadqiqotlar tana vazni 190–200 g bo'lgan har ikki jinsga mansub oq zotsiz Vistar kalamushlarda o'tkazildi. Tajriba hayvonlari standart vivariy sharoitida saqlandi: havo harorati $+20\pm 5^\circ\text{C}$, nisbiy namlik $75\pm 10\%$ va yorug'lik-qorong'ilik rejimi 12:12 soatni tashkil etdi. Hayvonlar standart laboratoriya ozuqasi va ichimlik suvi bilan erkin ta'minlandi.

Tadqiqot obyekti sifatida GKMKT:Apigenin 4:1 va GKMKT:Naringenin 4:1 komplekslari, shuningdek *Phlomis isochila* (IM-1) hamda *Pyrus pyrastrer* (Yovvoyi nok) mevalaridan olingan ekstraktlar tanlandi. Sinov moddalari 20, 40 va 60 mg/kg dozalarida qo'llanildi.

Arterial qon bosimi ko'rsatkichlari kalamushlar dum arteriyasida noinvaziv "Tail Cuff" usuli yordamida o'lchandi. O'lchovlar "Sistola" ("Neurobotics", Rossiya Federatsiyasi) apparati yordamida amalga oshirildi. Mazkur usul sistolik arterial qon bosimi (SAQB) va diastolik arterial qon bosimi (DAQB) ko'rsatkichlarini qayd etish imkonini beradi [16].

Har bir tajriba guruhi 4 ta hayvondan tashkil qilindi. Moddalar yuborilishidan oldin boshlang'ich arterial qon bosimi ko'rsatkichlari qayd etildi. So'ngra sinov moddalari mos dozalarda yuborilib, arterial qon bosimi 1-, 2-, 3- va 4-soatlarda qayta o'lchandi [13].

Olingan natijalar "AcqKnowledge 4.2 for MP150" dasturi yordamida qayta ishlanib, statistik tahlil qilindi. Natijalar o'rtacha arifmetik qiymat va standart xatolik ko'rinishida ($M\pm m$) ifodalandi.

Hayvonlar ishtirokidagi barcha tajribalar laboratoriya hayvonlari bilan ishlash bo'yicha xalqaro bioetik me'yorlar va tavsiyalarga muvofiq amalga oshirildi.

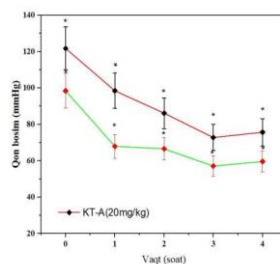
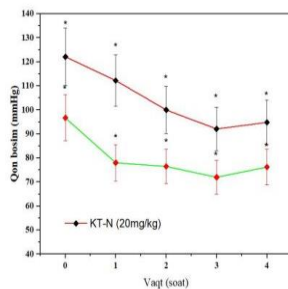
Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Tajribalarda dastlab GKMKT 4:1, GKMKT 4:1 komplekslari, *Phlomis isochila* (IM-1) va *Pyrus pyrastrer* mevasi ekstraktlarining arterial qon bosimiga ta'siri o'rganildi. Tadqiqot uchun tana vazni 190–200 g bo'lgan oq zotsiz Vistar kalamushlari tanlab olindi. Sinov moddalari 20, 40 va 60 mg/kg dozalarda yuborildi hamda sistolik arterial qon bosimi (SAQB) va diastolik arterial qon bosimi (DAQB) ko'rsatkichlari 4 soat davomida monitoring qilindi. Gemodinamik ko'rsatkichlarni baholashda qo'llanilgan yondashuvlar eksperimental farmakologiyada qabul qilingan metodikalar bilan mos keladi [13,14].

GKMKT 4:1 va GKMKT 4:1 komplekslarining qon bosimi dinamikasiga ta'siri

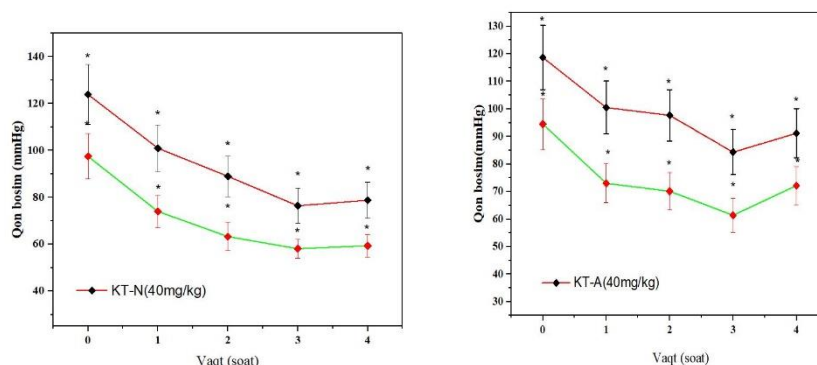
Tadqiqot natijalari GKMKT 4:1 va GKMKT 4:1 komplekslari arterial qon bosimini pasaytiruvchi faollikka ega ekanligini ko'rsatdi. Har ikkala kompleks qo'llanilgandan keyin sistolik va diastolik bosimning vaqtga bog'liq ravishda kamayishi kuzatildi. Kuzatilgan qon bosimi dinamikasi eksperimental gipertenziya va stress ta'sirida gemodinamik ko'rsatkichlarning o'zgarishi bo'yicha olingan avvalgi ma'lumotlar bilan mos keladi [13].

20 mg/kg dozadagi GKMKT:Naringenin 4:1 kompleksi qo'llanganda 3-soatda SAQB $92,1\pm 9,1$ mm sim.ust. va DAQB $72,0\pm 7,1$ mm sim.ust.gacha pasaydi. 40 mg/kg dozada esa antihipertenziv samaradorlik yanada yaqqol namoyon bo'lib, SAQB $76,4\pm 7,5$ mm sim.ust. va DAQB $58,1\pm 4,1$ mm sim.ust.gacha kamaydi. 60 mg/kg dozada ham qon bosimining pasayishi kuzatilgan bo'lsa-da, uning samaradorligi 40 mg/kg dozaga nisbatan pastroq bo'ldi.

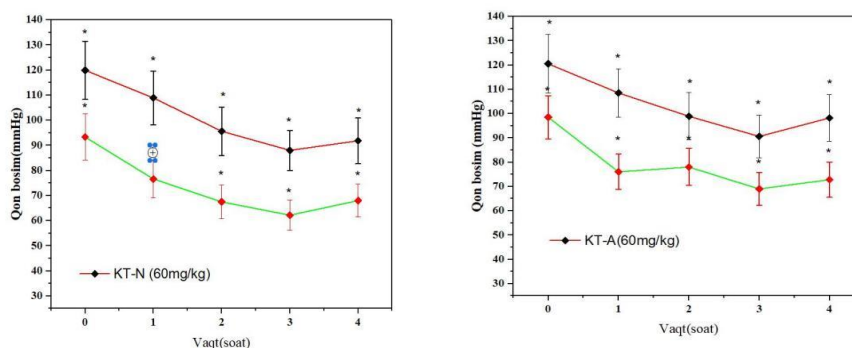
GKMKT:Apigenin 4:1 kompleksi qo'llanilganda ham o'xshash holat kuzatildi. Ayniqsa 20 mg/kg dozada 3-soatga kelib SAQB $72,8\pm 7,2$ mm sim.ust., DAQB esa $57,1\pm 5,6$ mm sim.ust.ni tashkil etdi. 40 va 60 mg/kg dozalarida ham antihipertenziv samara kuzatilgan bo'lsa-da, maksimal ta'sir 20–40 mg/kg doza oralig'ida qayd etildi. Arterial bosimning pasayishi yurak-qon tomir tizimi faoliyatining funksional yaxshilanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bunday holatlar spontan gipertenziyaga moyil SHR kalamushlarida ham kuzatilgan [14,15].



1-rasm. (A) GKMKT:Naringenin 4:1, GKMKT:Apigenin 4:1 kompleks **(B)** moddasining 20 mg/kg dozalarida sistolik (SQB) va diastolik (DQB) qon bosimiga ta'sirini baholash. Ma'lumotlar o'rtacha qiymat $\pm$ standart og'ish shaklida ifodalangan ($n = 4$). Statistik ahamiyat: $p > 0.05$.



2-rasm. (A) GKMKT:Naringenin 4:1, GKMKT:Apigenin 4:1 kompleks **(B)** moddasining 40 mg/kg dozalarida sistolik (SQB) va diastolik (DQB) qon bosimiga ta'sirini baholash. Ma'lumotlar o'rtacha qiymat $\pm$ standart og'ish shaklida ifodalangan ($n = 4$). Statistik ahamiyat: $p > 0.05$.



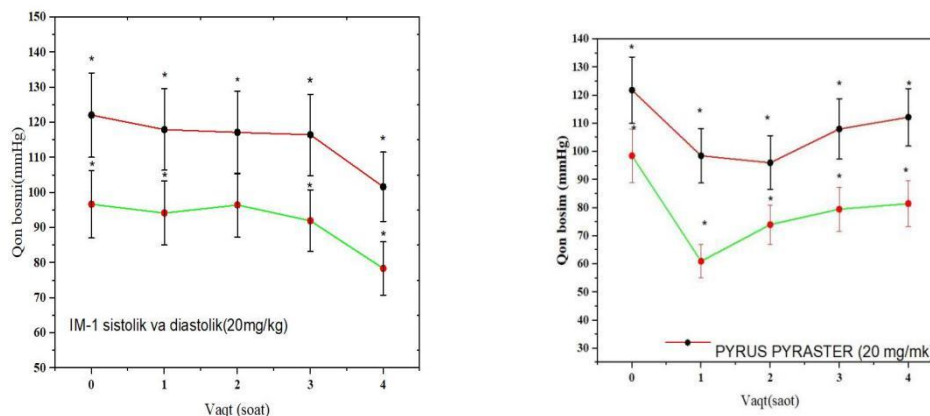
3-rasm. (A) GKMKT:Naringenin 4:1, GKMKT:Apigenin 4:1 kompleks **(B)** moddasining 60 mg/kg dozalarida sistolik (SQB) va diastolik (DQB) qon bosimiga ta'sirini baholash. Ma'lumotlar o'rtacha qiymat $\pm$ standart og'ish shaklida ifodalangan ($n = 4$). Statistik ahamiyat: $p > 0.05$.

***Phlomoides isochila* (IM-1) va *Pyrus pyrastrer* mevasi ekstraktlarining qon bosimi dinamikasiga ta'siri**

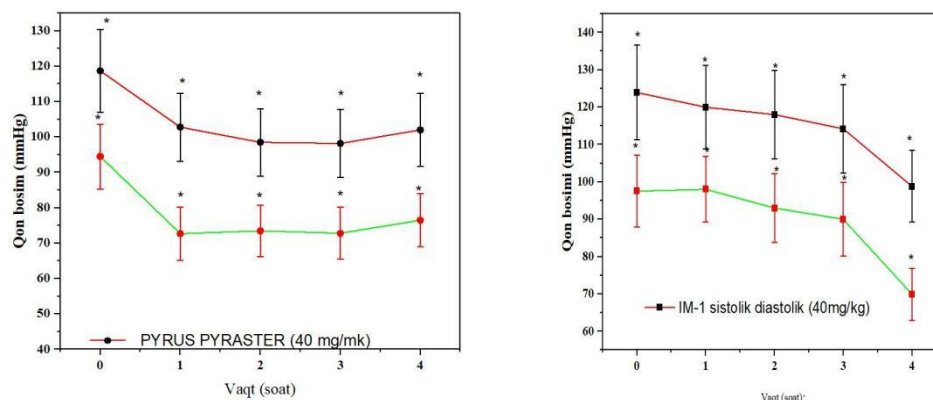
Keyingi bosqichda *Phlomoides isochila* (IM-1) va *Pyrus pyrastrer* mevasi ekstraktlarining antihipertenziv faolligi o'rganildi.

IM-1 ekstrakti 20 va 40 mg/kg dozalarida nisbatan sust ta'sir ko'rsatgan bo'lsa, 60 mg/kg dozada sezilarli antihipertenziv samara kuzatildi. Xususan, 3-soatda SAQB 76,7 $\pm$ 6,9 mm sim.ust., DAQB esa 56,8 $\pm$ 5,6 mm sim.ust.gacha pasaydi. Ushbu ko'rsatkichlar ekstraktning doza oshishi bilan faolligi kuchayishini ko'rsatadi.

Pyrus pyrastrer mevasi ekstrakti ham qon bosimini pasaytiruvchi ta'sir namoyon qildi. Ayniqsa 60 mg/kg dozada 3-soat davomida kuzatilgan natijalar eng yuqori samaradorlikni ko'rsatdi. Mazkur guruhda SAQB 79,0 $\pm$ 6,9 mm sim.ust., DAQB esa 59,0 $\pm$ 5,6 mm sim.ust.ni tashkil etdi.



4-rasm. IM-1 va nok mevasining ekstraktlarining 20 mg/kg dozalarida sistolik (SQB) va diastolik (DQB) qon bosimiga ta'sirini baholash. Ma'lumotlar o'rtacha qiymat $\pm$ standart og'ish shaklida ifodalangan ($n = 4$). Statistik ahamiyat: $p > 0.05$.



5-rasm. IM-1 va nok mevasining ekstraktlarining 60 mg/kg dozalarida sistolik (SQB) va diastolik (DQB) qon bosimiga ta'sirini baholash. Ma'lumotlar o'rtacha qiymat $\pm$ standart og'ish shaklida ifodalangan ($n = 4$). Statistik ahamiyat: $p > 0.05$.

Xulosa. O'tkazilgan tadqiqotlar natijasida GKMKT:Naringenin 4:1 va GKMKT:Apigenin 4:1 komplekslari, shuningdek *Phlomis isochila* (IM-1) hamda *Pyrus pyrastrer* meva ekstraktlarining arterial qon bosimiga dozaga bog'liq antigipertenziv ta'sir ko'rsatishi aniqlandi. Tadqiq etilgan moddalar orasida eng yuqori farmakologik faollik GKMKT:Naringenin 4:1 kompleksining 40 mg/kg hamda GKMKT:Apigenin 4:1 kompleksining 20–40 mg/kg dozalarida kuzatildi. O'simlik ekstraktlari orasida esa maksimal antigipertenziv samara *Phlomis isochila* va *Pyrus pyrastrer* ekstraktlarining 60 mg/kg dozalarida qayd etildi. Olingan natijalar sinovdan o'tkazilgan komplekslar va o'simlik ekstraktlarining arterial qon bosimini pasaytirish xususiyatiga ega ekanligini hamda ularning arterial gipertenziyani farmakologik korrektsiya qilishda istiqbolli biologik faol manba bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi. Tadqiqot natijalari ushbu birikmalarning ta'sir mexanizmlarini, xavfsizlik ko'rsatkichlarini va uzoq muddatli farmakologik samaradorligini yanada chuqurroq o'rganish zarurligini asoslaydi.

ADABIYOTLAR

- Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G., Januszewicz A. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH). // *Journal of Hypertension*. 2023. Vol. 41(12). P. 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Harahap U., Nugroho A.E., Widyarini S., et al. Flavonoids in hypertension: A brief review of the underlying mechanisms. // *Phytotherapy Research*. 2024. DOI: 10.1002/ptr.8199.
- Niu Y., Wang J., Zhao L., et al. The relationship between dietary flavonoid intake and hypertension risk. // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. Vol. 12. Article 1518549. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1518549.
- Adams J.A., et al. Endothelial and Cardiovascular Effects of Naringin. // *Nutrients*. 2025. Vol. 17(16). Article 2658.
- Rachiwong N., et al. Naringin Improves Vascular Function in Hypertensive Rats. // *Srinagarind Medical Journal*. 2023.
- Dada A., et al. Cardiovascular and Renal Outcomes Following Repeated Naringenin Treatment in Hypertensive Rats. // 2025.
- Liu H., et al. Naringenin Protects against Hypertension by Regulating Lipid Metabolism and Oxidative Stress.
- Xu Y., Wang N., Tan H.Y., Li S., Zhang C., Feng Y. Protective Roles of Apigenin Against Cardiometabolic Diseases: A Systematic Review. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. Article 875826. DOI: 10.3389/fnut.2022.875826.
- Clayton Z.S., Hutton D.A., Brunt V.E., et al. Apigenin Restores Endothelial Function by Ameliorating Oxidative Stress, Improving Nitric Oxide Bioavailability, and Reducing Inflammation in Aging. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2021. DOI: 10.1152/AJPHEART.00118.2021.
- Jiang X., Li Y., Zhang Y., et al. The Therapeutic Potential of Apigenin Against Atherosclerosis. *Aging and Disease*. 2024.
- Heş M., Antkowiak W., Górecka D., et al. Assessment of the Antioxidative Properties of Extracts from *Pyrus pyrastrer* Fruits Grown under Natural Environmental Conditions. *Agriculture*. 2024. Vol. 14. Article 1790.
- Dastan D., Bahadori M.B., Zengin G., et al. Botanical Description, Phytochemical Constituents and Pharmacological Properties of *Phlomis* Species: A Review. *Natural Product Research*. 2024.
- Умрюхин П.Е., Умрюхин П.Е., Григорчук О.С., Григорчук О.С. Уровень кортикостерона крови и динамика кровяного давления у крыс при стрессорной нагрузке // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – №12-4. – С.668-671.
- Сидехменова А.В., Алиев О.И., Анищенко А.М., Шаманаев А.Ю., Федорова Е.П. Тромбоциты у крыс линии SHR в различные периоды формирования артериальной гипертензии // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – №1-7. – С.1439-1442.
- 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.