

Biologiya. Zoologiya. Ximiya. Ekologiya**KVERSETIN-3-O- β -(3"-GALLOIL)-GLYUKOPIRANOZID FLAVONOIDINING
INOTROP VA KARDIOPROTEKTOR TA'SIRI****Abdijaliev Armanali Abdinagi uli** – magistrant*Ajiniyoz nomidagi Nukus davlat pedagogika instituti***Jumaev Inoyat Zulfiqorovich** – biologiya fanlari doktori (DSc), katta ilmiy xodiminoyat858@mail.ru**Boboev Sadriddin Nurillaevich** – kichik ilmiy xodimsadriddin-2022@mail.ru**Qurbonova Shaxnoza Baxtiyarovna** – tayanch doktorantshaxnozaqurbonova70@gmail.com**Usmanov Polat Bekmuratovich** – biologiya fanlari doktori, professoru.pular@mail.ru*O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti***Maxmudov Rustamjon Rasuljonovich** – kimyo fanlari bo'yicha falsafa doktori, katta ilmiy xodim*O'zR FA Bioorganik kimyo instituti***Berdibaeva Gulshat Sultamuratovna** – pedagogika fanlari bo'yicha falsafa doktorigulshatberdibaeva770@gmail.com*O'zbekiston davlat jismoniy tarbiya va sport universiteti Nukus filiali***ИНОТРОПНОЕ И КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДА
КВЕРЦЕТИН-3-O- β -(3"-ГАЛЛОИЛ)-ГЛЮКОПИРАНОЗИДА****Абдижалиев Арманали Абдинагевич** – магистрант*Нукусский государственный педагогический институт имени Ажинияза***Жумаев Иноят Зулфиқорович** – доктор биологических наук (DSc), старший научный сотрудник**Бобоев Садриддин Нуриллаевич** – младший научный сотрудник**Қурбонова Шахноза Бахтияровна** – базовый докторант**Усманов Полат Бекмуратович** – доктор биологических наук, профессор*Институт биофизики и биохимии при Национальном университете Узбекистана***Махмудов Рустамжон Расулжонович** – доктор философии по химическим наукам, старший научный сотрудник*Институт биоорганической химии, Академия наук Республики Узбекистан***Бердибаева Гулшат Султамуратовна** – доктор философии по педагогическим наукам*Нукусский филиал Узбекского государственного университета физической культуры и спорта***INOTROPIC AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTS
OF QUERCETIN-3-O- β -(3"-GALLOIL)-GLUCOPYRANOSIDE FLAVONOID****Abdijaliev Armanali Abdinagievich** – master's student*Nukus State Pedagogical Institute named after Ajiniyaz***Jumaev Inoyat Zulfiqorovich** – Doctor of Biological Sciences (DSc), Senior Researcher**Boboev Sadriddin Nurillaevich** – Junior Researcher**Qurbonova Shaxnoza Baxtiyarovna** – doctoral student**Usmanov Polat Bekmuratovich** – Doctor of Biological Sciences, Professor*Institute of Biophysics and Biochemistry under the National University of Uzbekistan***Maxmudov Rustamjon Rasuljonovich** – Doctor of Philosophy in Chemical Sciences, Senior Researcher*Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan***Berdibaeva Gulshat Sultamuratovna** – Doctor of Philosophy in Pedagogical Sciences*Nukus Branch of the Uzbek State University of Physical Education and Sports***Tayanch so'zlar:** yurak muskuli, gipoksiya, flavonoid, inotrop va ion kanal.

Rezyume. Maqolada kversetin-3-O- β -(3"-galloil)-glyukopiranozid flavonoidining kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga ta'siri tekshirilgan. Ushbu flavonoid kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga musbat inotrop ta'sir korsatishi aniqlandi. Kversetin-3-O- β -(3"-galloil)-glyukopiranozid flavonoidining miokard qisqarish faolligiga musbat inotrop ta'sirida yurak muskul hujayralari membranasi Na⁺-kanallarining aktivatsiyasi orqali ta'minlanishi tavsiflandi.

Ключевые слова: сердечная мышца, гипоксия, флавоноид и ионные каналы.

Резюме. В статье изучено влияние флавоноида кверцетин-3-O- β -(3"-галлоил)-глюкопиранозида на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крыс. Было установлено, что этот флавоноид оказывает положительное инотропное действие на сократительную активность папиллярной мышцы сердца крыс. Описано, что положительный инотропный эффект флавоноида кверцетин-3-O- β -(3"-галлоил)-глюкопиранозида на сократительную активность миокарда опосредуется активацией Na⁺ каналов в мембранах клеток сердечной мышцы.

Key words: cardiac muscle, hypoxia, flavonoid and ion channels.

Summary. The article examined the effect of the flavonoid quercetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glucopyranoside on the contractile activity of rat heart papillary muscle. It was found that this flavonoid exerts a positive inotropic effect on the contractile activity cardiac papillary muscle of rat. It was described that the positive inotropic effect of the flavonoid quercetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glucopyranoside on myocardial contractile activity is mediated via activation of Na^+ channels in the membranes of cardiac muscle cells.

Kirish. Yurak-qon tomir kasalliklari (YuQK) rivojlangan mamlakatlarda nogironlik va o'limning asosiy sababi bo'lib qolmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, barcha o'limlarning 56 foizi yurak-qon tomir kasalliklari oqibatida kelib chiqadi. Shu nuqtayi nazardan, yurak-qon tomir kasalliklari insonning turmush tarzi va sog'lig'iga salbiy ta'sir ko'rsatadi [1]. Ayniqsa, yurakning ishemik kasalliklari va yurak aritmiyalari eng keng tarqalgan yurak-qon tomir kasalliklari bo'lib, to'satdan o'lim uchun asosiy xavf omillaridan biri hisoblanadi [2, 3]. Hozirgi vaqtda aksariyat kardioprotektor vositalarning ta'siri ushbu parametrlarning korreksiyasiga asoslangan, biroq ularning ko'pchiligi klinik amaliyot talablariga to'liq javob bermaydi va bir qator qo'shimcha nojo'ya ta'sir ko'rsatadi. Shu nuqtayi nazardan xavfsiz va yuqori samarali kardioprotektor vositalarning yangi avlodini yaratish hamda ishlab chiqish muhim ahamiyat kasb etadi.

Keyingi yillarda dunyoning yetakchi ilmiy-tadqiqot markazlarida kardioprotektor vositalarning yangi avlodini yaratishga qaratilgan tadqiqotlar olib borilmoqda. Bu borada, jumladan, biologik faol birikmalarning kardioprotektor ta'sir mexanizmini aniqlash va ularni takomillashtirishga katta e'tibor qaratilmoqda. Jumladan, turli xil tuzilishga va keng farmakologik ta'sir doirasiga ega bo'lgan o'simlik flavonoidlari yangi kardioprotektiv vositalarni ishlab chiqish va yaratish uchun istiqbolli manba hisoblanadi. Shu sababli ushbu alkaloidlarning farmakologik xususiyatlarini o'rganish yurak kasalliklarini davolash va oldini olish uchun yangi avlod kardioprotektiv vositalarni yaratish uchun potensial nomzodlarni aniqlash uchun asos yaratadi.

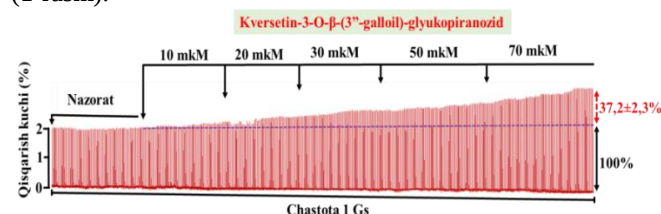
Yuqoridagi keltirilgan adabiyot ma'lumotlaridan kelib chiqib, tadqiqotlarda yurak muskul qisqarish faolligiga kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining inotrop va kardioprotektor ta'siri tekshirildi.

Material va metodlar. Tadqiqotlar O'zMU huzuridagi Biofizika va biokimy o'limlari instituti Hujayra biofizikasi laboratoriyasida amalga oshirildi. Tajribalar oq, zotsiz kalamushlar (200-250 gr.) yuragi chap qorinchasidan ajratib olingan hamda maxsus tajriba kamerasiga joylashtirilgan papillyar muskul preparatlarida olib borildi. Tajriba kamerasida joylashgan preparatlar doimiy ravishda quyidagi tarkibdagi krebs eritmasi bilan perfuziya qilingan. Krebs eritmasi 35°C haroratda karbogen (O_2 - 95%, SO_2 - 5%) bilan oksigenlangan. Papillyar muskul preparatlarining qisqarish faolligini qayd qilishda mexanografik qurilma (Mayflower Tissue Bath System, Hugo Sachs Electronic, Germaniya) hamda apparat-dasturiy kompleksi (LabScibe 2, World Precision Instruments, USA) yordamida amalga oshirildi. Muskul preparati ESL-2 stimulyatori va Pt-elektrodlar yordamida 0,1-3 Gs chastotada, 10 ms davomiylikdagi tok kuchi bilan qo'zg'atildi.

Kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining kardioprotektor xususiyati *in vitro* sharoitidagi

gipoksiya modelida o'rganildi. Bunda, 95% O_2 va 5% CO_2 bo'lgan gaz 60 daqiqa davomida 95% N_2 va 5% O_2 bilan almashtirib aeratsiya qilinishi natijasida eksperimental gipoksiya modeli chaqirildi. Ushbu sharoitda Krebs eritmasidagi kislorodning kamayishi, papillyar muskul qisqarish faolligini keskin kamaytiradi va 60 minutdan keyin qisqarish kuchi $27,6 \pm 3,1\%$ gacha kamayayadi. Gipoksiya sharoitida kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining kardioprotektor xususiyati baholandi. Olib borilgan tadqiqot natijalari OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, AQSh) statistik dastur asosida tahlil qilindi.

Olingan natijalar va ularning tahlili. Kimyoviy birikmalar orasida flavonoidlar fiziologik ta'sir spektri keng diapazonga ega hisoblanadi [5]. Jumladan, shundan ayrimlarining yurak-qon tomir tizimi kasalliklariga antiaritmik va kardiotrop ta'sir ko'rsatishi tavsiflangan. Bizning tajribalarda kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga dozaga bog'liq ta'siri tekshirilganda, ushbu flavonoid barcha konsentratsiyalarda musbat inotrop ta'sir ko'rsatishi aniqlandi. Kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidi 10 mkM dan 70 mkM gacha bo'lgan konsentratsiyada papillyar muskuli qisqarish kuchini nazoratga nisbatan mos ravishda $5,2 \pm 1,7\%$ dan $37,2 \pm 2,3\%$ gacha oshirishi aniqlandi (1-rasm).

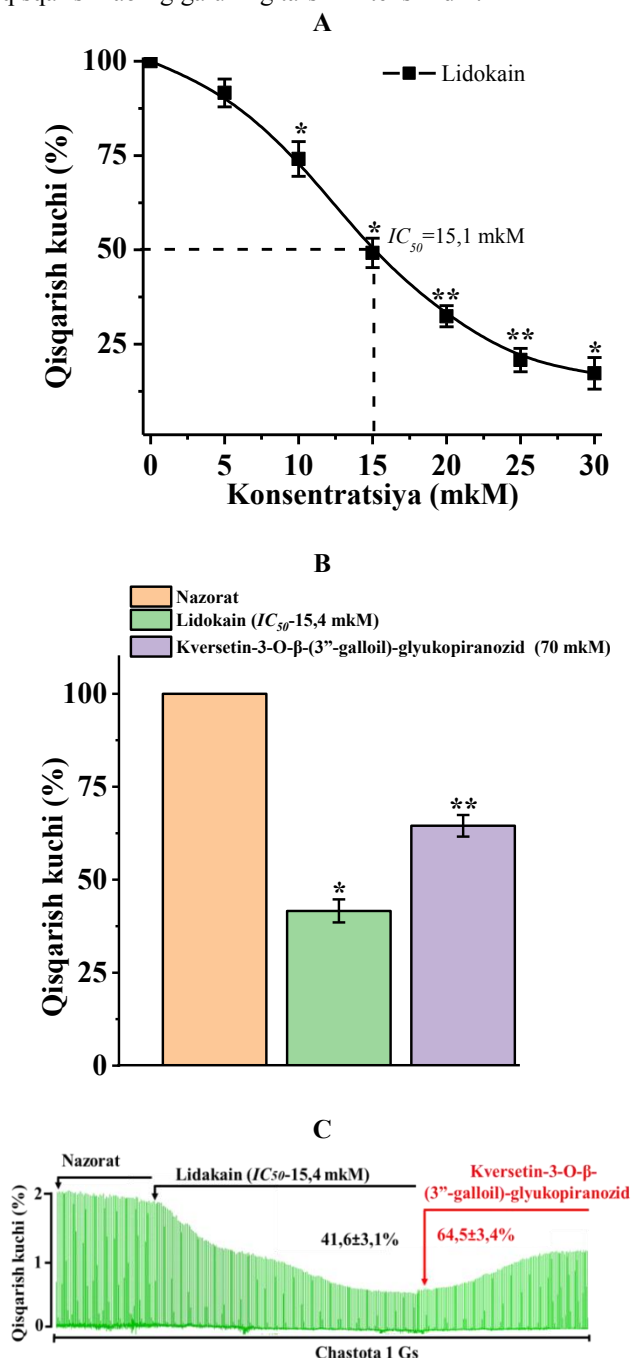


1-rasm. Kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining dozaga bog'liq inotrop ta'siri (original yozuv).

Stimulyatsiya chastotasi 1 Gs ($t = 36 \pm 0,5^\circ \text{C}$; $n=5$).

Hujayra ichidagi Na^+ konsentratsiyasi ($[\text{Na}^+]_i$) yurakning qisqarish va elektr faolligini modulyatsiya qilishda juda muhim hisoblanadi [6]. Miokardning elektr qo'zg'alishi bilan potensialga bog'liq bog'liq Na^+ -kanallari ochilib, harakat potensialini (HP) keltirib chiqaradi. HP ning plato bosqichida L-tipidagi Ca^{2+} -kanallari orqali miotsitlarga tashqi muxitdan Ca^{2+} ionlari kiradi. Bu sarkoplazmatik retikulumdan (SR) sitozolga Ca^{2+} ionlarining chiqishiga olib keladi va kardiomiotsitlarda qisqarish yuzaga keladi [6]. Demak, yurak muskuli qisqarishining yuzaga kelishida Na^+ -kanallarining roli muhimligini inobatga olib navbatdagi tajribalarda o'rganilayotgan kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining kardiomiotsit membranasi Na^+ -kanallariga ta'siri tekshirildi.

Kversetin-3-O- β -(3''-galloil)-glyukopiranozid flavonoidining potentsialga bog'liq Na^+ -kanallarini faollashtirishi orqali ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) ortishi hisobiga musbat inotrop ta'siri yuzaga kelishi mumkinligini aniqlash uchun ushbu kanallarning spesifik blokatori lidokain (Jielyn Pu et al., 1998.) mavjud sharoitda kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga uning ta'sirini tekshirdik.



2-rasm. A. Lidokainning papillyar muskul qisqarish faolligiga dozaga bog'liq ta'siri.

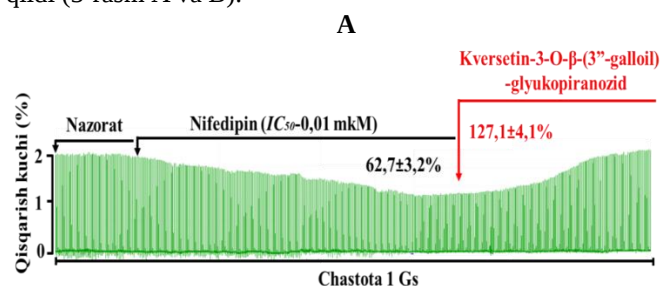
Ordinata o'qida – maksimalga nisbatan foiz (%) hisobida ifodalangan qisqarish kuchining amplituda qiymati, absissa o'qida - lidokainning konsentratsiyasi (mkM) ko'rsatilgan. B. Lidokain mavjud sharoitda digidrokversetin flavonoidining kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish kuchiga ta'siri C. Original yozuv. (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$). Stimulyatsiya chastotasi 1 Gs ($t = +36 \pm 0,5^\circ\text{C}$); $n = 4$).

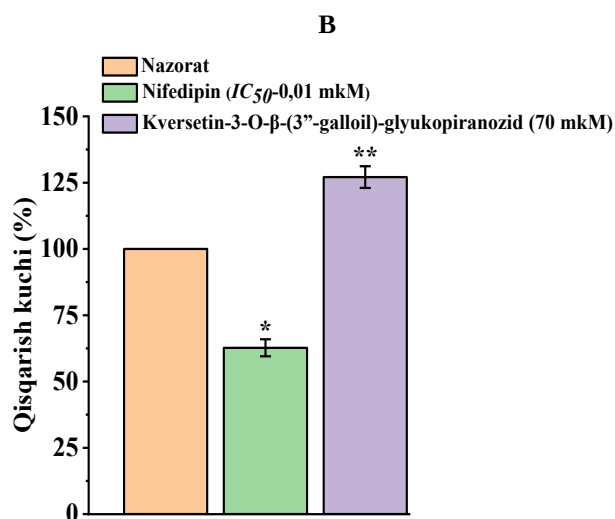
Dastlabki tadqiqotlarda 1 Gs qo'zg'atish chastotasida papillyar muskul qisqarish faolligiga lidokainning dozaga bog'liq (5-30 mkM) ta'siri tekshirildi. Papillyar muskul qisqarish kuchi amplitudasi lidokainning 30 mkM konsentratsiyada nazoratga nisbatan $81,7 \pm 4,3\%$ ga kamaytirishi aniqlandi. Bunda lidokainning papillyar muskul qisqarish faolligiga yarim maksimal ingibirlovchi konsentratsiyasi (IC_{50}) 15,1 mkM ni tashkil qildi. (2-rasm, A).

Keyingi tajribalarda lidokainning IC_{50} qiymatiga mos keluvchi 15,1 mkM konsentratsiyasi mavjud bo'lgan inkubatsiya sharoitida kversetin-3-O- β -(3''-galloil)-glyukopiranozidning 70 mkM konsentratsiyasi ta'sirida papillyar muskul qisqarish kuchi amplituda qiymati nazoratga nisbatan – $64,5 \pm 3,4\%$ ni tashkil qildi (2-rasm B va C). Ushbu tajribalarda olingan natijalar kversetin-3-O- β -(3''-galloil)-glyukopiranozid flavonoidining musbat inotrop ta'sirini ta'minlashda kardiomiotsitlarning Na^+ kanallarining ishtiroki mavjud ekanligini ko'rsatadi.

Ma'lumki, Ca^{2+} ionlari yurakda keng vaqt oraliqida keng spektrdagi funksiyalarni bajaradi. Kardiomiotsitlarda hujayra ichidagi Ca^{2+} ionlarining ortishi va kamayishini hisobiga sekundiga bir marta odatiy chastotalarda qisqarish va bo'shashishni boshqaradi. Bundan tashqari, Ca^{2+} ionlari yurak gipertrofiyasi bilan bog'liq bo'lgan uzoq muddatli signallarni tartibga soladi. Yurak miotsitlarida keng tarqalgan Ca-signal elementi L-tip Ca^{2+} -kanallari bo'lib, ular Ca^{2+} ionlarining hujayralarga kirishining asosiy yo'li hisoblanadi [7].

L-tip Ca^{2+} -kanallari yurakning elektr va kontraktil funksiyasiga katta hissa qo'shadi. L-tip Ca^{2+} -kanallari harakat potentsialining davomiyligini tartibga soladi, qisqarish uchun Ca^{2+} ionlarining yurak miotsitlariga kirishiga imkon beradi va yurakda signal uzatilishi bilan bog'liq bo'lgan jarayonlarning regulatsiyasida muhim o'rin tutadi. Shuni inobatga olgan holda, o'rganilgan kversetin-3-O- β -(3''-galloil)-glyukopiranozidning musbat inotrop ta'sirida kardiomiotsit sarkolemmasida joylashgan L-tip Ca^{2+} -kanallarining ishtirokining ehtimolligini navbatdagi tajribalarda L-tip Ca^{2+} -kanallarining spesifik blokatori – nifedipin [8] yordamida tahlil qildik. Dastlabki tajribalarda nifedipinning papillyar muskul qisqarish faolligiga dozaga bog'liq ta'siri tekshirildi va yarim maksimal ta'sir qiluvchi konsentratsiyasi $IC_{50} = 0,01$ mkM ni tashkil qilishi aniqlandi. Navbatdagi tajribalarda inkubatsiya muhitida L-tip Ca^{2+} -kanali blokatori – nifedipin (0,01 mkM) mavjud sharoitda kversetin-3-O- β -(3''-galloil)-glyukopiranozidning (70 mkM) musbat inotrop ta'siri nazoratga nisbatan mos ravishda $127,1 \pm 4,1\%$ ni tashkil qildi (3-rasm A va B).





3-rasm. A. Nifedipin mavjud sharoitda kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozidning kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish kuchiga ta'siri (original yozuv).

B. Kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozidning papillyar muskul qisqarish kuchiga muhitda nifedipin mavjud sharoitda ta'siri.

Ordinata o'qida – maksimalga nisbatan foiz (%) hisobida ifodalangan qisqarish kuchining amplituda qiymati

ifodalangan. Barcha holatlarda * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; $n=5$.

Nifedipin ishtirokida o'tkazilgan tajribalar natijalari shuni ko'rsatadiki, kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozidning musbat inotrop ta'siri nazorat bilan solishtirilganda qisman kamayishi kuzatildi, bu esa o'rganilayotgan flavonoidning musbat inotrop ta'sirida L-tip Ca^{2+} -kanallarining ishtiroki juda kam ekanligidan dalolat beradi.

Xulosa. Umuman olganda, kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidi *in vitro* sharoitida kalamush yuragi papillyar muskul qisqarish faolligiga musbat inotrop ta'sir ko'rsatishi tadqiqotlarda aniqlandi. Ushbu flavonoidning musbat inotrop ta'sirida L-tip Ca^{2+} -kanallarining ishtiroki juda kam ekanligi nifedipin bilan olib borilgan tajribalarda o'z isbotini topdi. Kversetin-3-O- β -(3''-galloyl)-glyukopiranozid flavonoidining musbat inotrop ta'sirida asosan Na^+ kanallarining ishtiroki qayd etildi. Bunda Na^+ kanallarining faollashuvi kardiomiotsitlarda Na^+ ionlari miqdorining ko'payishiga olib keladi, bu esa Na^+/Ca^{2+} almashuvchi funksiyasining teskari reversion o'zgarishi natijasida sitozolga Ca^{2+} ionlari kirib $[Ca^{2+}]_i$ va SR dagi Ca^{2+} zahiralari ortishiga sabab bo'ladi.

Adabiyotlar

1. Dominique Vervoort, Ruoting Wang, Guowei Li, Lynaea Filbey, Omosivie Maduka, LaPrincess C. Brewer, Mamas A. Mamas, Maria Cecilia Bahit, Sofia B. Ahmed, Harriette G.C. Van Spall. Addressing the Global Burden of Cardiovascular Disease in Women: JACC State-of-the-Art Review. // Journal of the American College of Cardiology, 2024, Vol.83, Issue. 25. – P. 2690-2707.
2. Christoph Gräni, Dominik C. Benz, Sumit Gupta, Stephan Windecker, Raymond Y. Kwong. Sudden Cardiac Death in Ischemic Heart Disease: From Imaging Arrhythmogenic Substrate to Guiding Therapies. // JACC: Cardiovascular Imaging, 2020, Vol. 13, Issue.10. – P. 2223-2238.
3. Elena Z Golukhova, O I Gromova, Naida I. Bulaeva, L A Bokeria. Sudden Cardiac Death in Patients With Ischemic Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Practice. // Kardiologiya, 2017, 57(12): – P. 73-81.
4. Hasin Hasnat, Suriya Akter Shompa, Mirazul Islam, Safaet Alam, Fahmida Tasnim Richi, Nazim Uddin Emon, Sania Ashrafi, Nazim Uddin Ahmed, Nafees Rahman Chowdhury, Nour Fatema, Sakhawat Hossain, Avoy Ghosh, Firoj Ahmed. Flavonoids: A treasure house of prospective pharmacological potentials. // Heliyon, 2024, Vol. 10, Issue. 6, e27533.
5. Raffaele Coppini, Cecilia Ferrantini, Luca Mazzoni, Laura Sartiani, Iacopo Olivetto, Corrado Poggesi, Elisabetta Cerbai and Alessandro Mugelli. Regulation of intracellular Na^+ in health and disease: pathophysiological mechanisms and implications for treatment. // Global Cardiology Science and Practice, 2013, Vol. 3. – P. 1-21.
6. P.Szedlak, D.S. Steele, P.M. Hopkins. Cardiac muscle physiology. // BJA Education, 2023, 23(9). – P. 350-357.
7. Calaghan S.C. and White E. The role of calcium in the response of cardiac muscle to stretch. Progress in Biophysics and Molecular Biology. // 1999, Vol. 71, Issue. 1. – P. 59-90.
8. Inoyat Z. Zhumaev, Sadridin N. Boboev, Abdisalim A. Zaripov, Shavkat Yu. Rustamov, Eldor B. Ibragimov, Pulat B. Usmanov, Shahobiddin M. Adizov. Evaluation of the inotropic effects of the pirozoline alkaloid. // European Journal of Research; Vienna, Austria. Vol. 8, Issue. 8, 2023. – P. 9-15.