

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 615.322: 615.015.44

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОИДОВ ИЗ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ УЗБЕКИСТАНА

Жураева Д.И., Соатова М.С., Нарбутаева Д.А., Сиддиков Д.Р.
Институт химии растительных веществ им. акад.С.Ю. Юнусова АН РУз

XULOSA

Maqsad. Mahalliy flora o'simliklaridan ajratilgan flavonoidlarning antioksidant va antigipoksant xususiyatlarini qiyosiy jihatdan o'rganish va eng faollarini tibbiy amaliyotda qo'llash imkoniyatlarini asoslash.

Material va usullar. Flavonoidlarning antioksidant xususiyatlari in vitro tajribalarida lipid peroksidatsiyasi sharoitida malondialdegidning to'planishi bo'yicha baholandi. O'rganilayotgan moddalar orasidan samarali antigipoksik vositalarni aniqlash maqsadida skrining eksperimentlari R.U. Xabrievnig potentsial dori vositalarini klinikadan oldingi tadqiqotlarini o'tkazish usullarida ko'rsatilgan tavsiyalarga muvofiq gipoksiya modelida amalga oshirildi.

Natijalar. Tajribalar shuni ko'rsatdiki, ularning deyarli barchasi 10-6 - 10-5 mg/ml konsentratsiyalarda jigar gomogenatlarida temir tomonidan boshlangan lipid peroksidlanish jarayonlariga turli darajadagi ingibirlovchi ta'sir ko'rsatadi va o'rganilgan flavonoidlarning faolligi ba'zi hollarda tokoferolni taqqoslash samaradorligidan ham yuqoriroq. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, o'tkir normobarik gipoksik gipoksiya sharoitida dastlabki davrda bir marta yuborilganda, o'rganilgan flavonoidlar turli darajada hayvonlarning umrini uzaytirishga yordam beradi.

Shunday qilib, mahalliy o'simliklarning flavonoidlari asosida to'g'ridan-to'g'ri ta'sir qiluvchi antioksidant va antigipoksant preparatlarni ishlab chiqish uchun potentsial birikmalar sifatida istiqbolli ekanligi ko'rsatildi.

Kalit so'zlar: flavonoidlar, antioksidant va antigipoksant faollik, gipoksiya, lipidlar perekis oksidlanishi.

Известно, что флавоноиды проявляют достаточно широкий спектр биологического действия: антистрессорное, гиполипидемическое, противовоспалительное, антиоксидантное и др. [1,2]

ЦЕЛЬ РАБОТЫ проведение оценки антиоксидантной и антигипоксической активности флавоноидов, выделенных из наземной части некоторых растений: капере колючий (*Capparis spinosa* L) [3], перовския узколистная (*Perovskia angustifolia*

SUMMARY

Objective. Comparative study of the antioxidant and antihypoxic properties of flavonoids isolated from local flora plants and justification of the possibilities of using the most active ones in medical practice.

Material and methods. The antioxidant activity of the studied flavonoids was determined by their effect on the intensity of lipid peroxidation processes, which was assessed by the accumulation of malondialdehyde (MDA) in in vitro experiments under conditions of iron-induced ascorbate-dependent lipid peroxidation LPO. In screening experiments aimed at identifying effective antihypoxic agents among the substances studied, models of hypoxic states were reproduced in accordance with the recommendations specified in the guidelines for preclinical studies of potential medicinal products (R.U. Khabriev).

Results. Experiments showed that almost all of them have varying degrees of influence on the processes of lipid peroxidation initiated by iron in liver homogenates at concentrations of 10-6 - 10-5 mg/ml, and the activity of the studied flavonoids is in some cases even higher than the efficiency of comparison of tocopherol. The obtained results showed that when administered once in the initial period under acute normobaric hypoxic hypoxia conditions, the studied flavonoids help to prolong the life of animals to different extents.

Thus, flavonoids of local plants have proven to be promising as potential compounds for the development of direct-acting antioxidant and antihypoxic drugs.

Keywords: flavonoids, antioxidant and antihypoxic action, hypoxia, lipid peroxidation.

Kudr.) [4], боярышник джунгарский (*Crataegus songarica* K. Koch) [5], (*Geranium rotundifolium* L.) кемпферитрин [6], донник лекарственный (*Melilotus officinalis* L.Pall.) [7], шалфей зарафшанский (*Salvia sarawschanica* Regel & Schmalh.) [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная химическая часть. Растения для исследования были собраны в период цветения в Ферганской, Джиззакской, Наманганской и

Ташкентской области в май-июне месяце 2024-2025 гг. Сумму флавоноидов из надземной части (листья, стебли, плоды, соцветия) *C. spinosa* L., *P. angustifolia* Kudr., *C. songarica* K. Koch., *G. rotundifolium* L., *M. officinalis* L. Pall и *S. sarawschanica* Regel извлекали по известной методике [3-8].

Экстракцию флавоноидов из растительного сырья проводили 80%-ным этиловым спиртом с последующей очисткой полученного извлечения от липофильных соединений хлороформом. Методом адсорбционной колоночной хроматографии на силикагеле из субстанции выделены флавоноиды. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки КСК (100/200 мкм, КСК фирмы «Tianjin Sinomed Pharmaceutical», Китай) и сефадексе LH-20 («GE Healthcare Bio-Sciences AB», Швеция). Для ТСХ флавоноидов использовали системы растворителей: хлороформ – метанол – уксусная кислота – вода (9:3:0,5:0,5; 7:3:0,5:0,5). На хроматограммах фенольные соединения обнаруживали по характерному свечению в УФ-свете при длине волны 254 нм или 365 нм, а также после обработки хроматограмм парами аммиака, 1 % спиртовым раствором алюминия хлорида и 1 % раствором ванилина в 5% спиртовом растворе серной кислоты.

Выделенные соединения идентифицированы как флавоноиды на основании изучения их спектральных данных УФ, ЯМР ¹H и ¹³C, а также экспериментов HSQC и HMBC с последующим сопоставлением с литературными данными.

Экспериментальная биологическая часть. Оценку эффективности флавоноидов в качестве антиоксидантных и антигипоксантных средств производили на белых беспородных крысах самцах (180-200 г) и мышах самцах (18-22 г). Эксперименты начинали после 20-дневной адаптации животных к обычным условиям вивария. Исследования выполнялись в соответствии с международными правилами (Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях).

Сравнительную оценку антиоксидантной активности исследуемых флавоноидов проводили по их влиянию на интенсивность процессов перекисного окисления липидов, которую оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в опытах *in vitro* в условиях железоиндуцируемого аскорбатзависимого ПОЛ, которое индуцировали 10 мкМ FeSO₄ в присутствии 200 мкМ аскорбата в среде, содержащей 145 мМ KCl, 25 мМ трис HCl, pH 7,4. Все изучаемые образцы предварительно растворяли в этиловом спирте 95% и исследовали в дозе 1*10⁻⁵ мг/мл. В качестве препарата сравнения использовали масляный раствор аптечного витамина E (10%) в концентрации 1*10⁻⁵ мг/мл.

В скрининговых опытах с целью выявления эф-

фективных антигипоксических средств среди изучаемых веществ воспроизводили модели гипоксических состояний в соответствии с рекомендациями, указанными в методиках проведения доклинических исследований потенциальных лекарственных средств Р.У. Хабриева. В эксперименте применяли модель острой нормобарической гипоксии.

Гипоксическую нормобарическую гипоксию у мышей создавали в гермокамере, для чего использовали эксикаторы емкостью 0,5 л, в каждый одновременно помещалось 3 животных. Флавоноиды в дозе 50 мг/кг вводили внутривентриально за 60 минут до помещения их в гермокамеру. Продолжительность жизни животных в условиях острой нормобарической гипоксии оценивали в минутах от момента введения вещества до гибели, которая регистрировалась при полной остановке дыхания и сердца. Антигипоксантные свойства изучаемых флавоноидов исследовали в сравнении с препаратом флаторон.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения антиоксидантной активности *in vitro* исследуемых флавоноидов представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, их ингибирующее влияние на процессы перекисного окисления липидов варьировало в диапазоне 50,0–72,0%. Более выраженной антиоксидантной активностью обладает сумма флавоноидов из *Capparis spinosa* L и *Perovskia angustifolia* (72,0–68,0%) и индивидуальный флавоноид кемпферитрин (66,0%), что было сопоставимо с активностью препарата сравнения – витамина E (70,0%).

Аналогичный эффект оказывал экстракт *Crataegus songarica* K., (66,0%). Наименьший эффект проявили суммы флавоноидов из *Melilotus officinalis* L и *Heliotropium lasiocarpum* L., и индивидуальный флавоноид салвагинин на 62,0; 59,0 и 50,0%, соответственно.

Полученные результаты показали, что при предварительном однократном введении в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии исследуемые флавоноиды в той или иной степени способствуют увеличению продолжительности жизни животных. Из таблицы 2 видно, что контрольные животные находились в гермокамере до гибели в среднем 17,3±1,25 мин.

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что в условиях нормобарической гипоксической гипоксии флавоноиды из *Heliotropium lasiocarpum* L., *Salvia sarawschanica* Regel & Schmalh. (салвагинин) способствовали увеличению продолжительности жизни животных на 29,2-32,9%. Несколько в более выраженной степени в диапазоне от 39,0 до 44,5% увеличивается продолжительность жизни животных после введения флавоноидов, выделенных из *Perovskia angustifolia* Kudr., *Geranium rotundifolium* L (кемпферитрин), *Crataegus songarica* K. по сравнению с контролем.

Достаточно выражено увеличивали продолжительность жизни подопытных мышей флавоноиды, выделенные из надземной части *Melilotus officinalis* L и *Capparis spinosa* L., произрастающего в Узбекистане.

И этот эффект был сопоставим с активностью препарата сравнения флатерона из *Thermopsis alterniflora* (48,0-53,2%).

Таблица 1

Влияние флавоноидов на содержание малонового диальдегида в опытах *in vitro* (M±m, n=6)

Группа животных	10-5 г/мл	
	МДА (н/моль/мг)	Эффект в %
Контроль	0,83±0,16	-
Витамин Е	0,25+0,014*	70,0
<i>C. songarica</i> К. (сумма флавоноидов)	0,28+0,020*	66,0
<i>P. angustifolia</i> К. (сумма флавоноидов)	0,27+0,014*	68,0
<i>M. officinalis</i> L. (сумма флавоноидов)	0,31+0,017*	62,0
<i>H. lasiocarpum</i> L. (сумма флавоноидов)	0,34+0,018*	59,0
<i>C. spinosa</i> L. (сумма флавоноидов)	0,23+0,012*	72,0
<i>S. sarawschanica</i> R. (салвагинин)	0,42+ 0,014*	50,0
<i>G. rotundifolium</i> L (кемпферитрин)	0,28+0,020*	66,0

Примечание: * - отмечены различия статистически значимые по сравнению с соответствующим контролем (p<0,05).

Таблица 2

Влияние флавоноидов на продолжительность жизни мышей в условиях острой нормобарической гипоксической гипоксии при их внутривнутрибрюшинном введении (M±m, n=6)

Получение индивидуальных и суммарных флавоноидов	Продолжительность жизни, мин	Эффект в %
Контроль	17,3±0,211	-
<i>C. songarica</i> К. (сумма флавоноидов)	25,0±0,365*	44,5
<i>P. angustifolia</i> К. (сумма флавоноидов)	24,0±0,654*	39,0
<i>M. officinalis</i> L. (сумма флавоноидов)	25,7±0,428*	48,0
<i>H. lasiocarpum</i> L. (сумма флавоноидов)	22,9+0,494	29,2
<i>C. spinosa</i> L. (сумма флавоноидов)	26,5+0,601*	53,2
<i>Salvia sarawschanica</i> R. (салвагинин)	23,0±0,730	32,9
<i>Geranium rotundifolium</i> L (кемпферитрин)	24,5+0,775*	41,6
<i>Thermopsis alterniflora</i> «Флатерон»	26,0+0,494*	50,3

Примечание: * -отмечены различия статистически значимые по сравнению с соответствующим контролем: при p<0,05.

Таким образом, проведенные исследования показали, что многие соединения из ряда флавоноидов из различных растений Узбекистана проявляют достаточно выраженную антигипоксическую активность.

Флавоноиды, выделенные из надземной части *Capparis spinosa* и *Melilotus officinalis* L., по своей эффективности были сопоставимы с эффективностью применяемых лекарственных средств, таких как Витамин Е и флатерон. Флавоноиды, выделенные из надземной части *Capparis spinosa* и из *Melilotus*

officinalis L., являются перспективными для разработки на их основе препаратов для лечения и профилактики гипоксических состояний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Бюджетной программы фундаментальных научных исследований ИХРВ АН РУз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. Флавоноиды как биологически активные соедине-

- ния лекарственных растений // Фундаментальные исследования. – 2013. – №. 11-9. – С. 1897-1901.
2. Чиряпкин А.С., Золотых Д.С., Поздняков Д.И. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола // *Juvenis scientia*. – 2023. – Т. 9. – №. 2. – С. 5-20.
 3. Сиддиқов Д.Р., Ғаниев А.А., Ботиров Р.А., Бобақулов Х.М., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш. *Sarraris spinosa* l. ўсимлиги ер устки қисмининг флавоноид таркиби Кимё таълими, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси мавзусидаги I-халқаро илмий - амалий конференция материаллар тўплами, 2024 йил 22 май, 148-150 б.
 4. Askarova O.K., Ganiev A.A., Bobakulov Kh.M., Siddikov D.R., Botirov E.Kh., Abdullaev N.D. Phenolic compounds from the aerial part of *Perovskia angustifolia* // *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 59, №. 1, January, 2023. DOI 10.1007/s10600-023-03945-5
 5. Siddikov D.R., A.A. Ganiev, Kh.M. Bobakulov, M.S. Zokirova, D.A. Narbutaeva, D.I. Djuraeva, B.S. Okhundedaev, E.Kh. Botirov Chemical constituents from skin of *Crataegus songarica* fruit. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 61, №. 3, May, 2025. DOI 10.1007/s10600-025-04699-y.
 6. Siddikov D.R., Bobakulov Kh.M., Nishanbaev S.Z., Sasmakov S.A., Abdullaev N.D., and Azimova Sh.S. Phenolic compounds from the aerial part of *Geranium transversale* and their antimicrobial activity. *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 55, №. 2, March, 2019. DOI 10.1007/s10600-019-02687-7.
 7. Usmanova N.K., Khurramov A.R., Bobakulov Kh.M., Botirov E.Kh. Constituents of the medicinal plant *Melilotus officinalis* // *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 58, №. 6, November, 2022. DOI 10.1007/s10600-022-03883-8.
 8. Zhuraev M.U., Bobakulov Kh.M., Muminova N.K., Siddikov D.R., Sasmakov S.A., Botirov E.Kh., Azimova Sh.S. Constituents from the aerial part of *Salvia sarawschanica* *Chemistry of Natural Compounds*, Vol. 61, №. 3, May, 2025 DOI 10.1007/s10600-025-04697-0.
-