Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

UDC: 616.12-005.4:615.322

# MIOKARD SHIKASTLANISHINING PATOBIOKIMYOVIY ASOSLARI VA DO‘LANA (CRATAEGUS SPP.) EKSTRAKTLARINING KARDIOPROTEKTIV SALOHIYATI: ILMIY ADABIYOTLAR SHARHI

**Axmatova Shaxzodabonu Olimovna[1],**
[1] ZARMED universiteti,
Davolash ishi yo‘nalishi talabasi,
E-mail: axmatovashahzodabonu@gmail.com;

**Raxmonov Farxod Xolbayevich[2]**
[2] ZARMED universiteti,
Tibbiy va biologik kimyo kafedrasi,
E-mail: farxod1313jon@gmail.com
https://doi.org/10.5281/zenodo.24186911

**ANNOTATSIYA.**Maqsad. Miokard ishemiyasi va reperfuziya shikastlanishining molekulyar asoslarini tahlil qilish hamda do‘lana (Crataegus spp.) preparatlarining yurak-qon tomir tizimiga ta’siri bo‘yicha eksperimental va klinik dalillarni qiyosiy baholash. Materiallar va usullar. PubMed indeksida mavjud original tadqiqotlar, randomizatsiyalangan klinik sinovlar, meta-tahlillar va sharhlar asosida narrativ adabiyotlar tahlili o‘tkazildi. Natijalar. Miokardda ishemiya ATF tanqisligi, ion gomeostazining buzilishi va hujayraviy atsidoz bilan kechadi; reperfuziyada reaktiv kislorod shakllari, kalsiy ortiqchaligi va mitoxondrial permeabilitet o‘zgarishlari shikastlanishni chuqurlashtiradi. Do‘lana polifenollari uchun antioksidant, endoteliyga bog‘liq vazorelaksatsiya va antiapoptotik ta’sirlar asosan eksperimental tizimlarda qayd etilgan. Kichik klinik sinovlar ayrim simptomatik ko‘rsatkichlar yaxshilanishini ko‘rsatgan bo‘lsa-da, yirik tadqiqotlar yurak hodisalari hamda funksional natijalar bo‘yicha izchil ustunlikni tasdiqlamagan. Xulosa. Do‘lana ekstraktlari istiqbolli fitokimyoviy tadqiqot obyekti, biroq miokard infarkti yoki yurak yetishmovchiligida dalillarga asoslangan standart muolajaning o‘rnini bosa olmaydi.
**Kalit so‘zlar.**Maqsad. Miokard ishemiyasi va reperfuziya shikastlanishining molekulyar asoslarini tahlil qilish hamda do‘lana (Crataegus spp.) preparatlarining yurak-qon tomir tizimiga ta’siri bo‘yicha eksperimental va klinik dalillarni qiyosiy baholash.

**Materiallar va usullar.** PubMed indeksida mavjud original tadqiqotlar, randomizatsiyalangan klinik sinovlar, meta-tahlillar va sharhlar asosida narrativ adabiyotlar tahlili o‘tkazildi. Natijalar. Miokardda ishemiya ATF tanqisligi, ion gomeostazining buzilishi va hujayraviy atsidoz bilan kechadi; reperfuziyada reaktiv kislorod shakllari, kalsiy ortiqchaligi va mitoxondrial permeabilitet o‘zgarishlari shikastlanishni chuqurlashtiradi. Do‘lana polifenollari uchun antioksidant, endoteliyga bog‘liq vazorelaksatsiya va antiapoptotik ta’sirlar asosan eksperimental tizimlarda qayd etilgan. Kichik klinik sinovlar ayrim simptomatik ko‘rsatkichlar yaxshilanishini ko‘rsatgan bo‘lsa-da, yirik tadqiqotlar yurak hodisalari hamda funksional natijalar bo‘yicha izchil ustunlikni tasdiqlamagan. Xulosa. Do‘lana

ekstraktlari istiqbolli fitokimyoviy tadqiqot obyekti, biroq miokard infarkti yoki yurak yetishmovchiligida dalillarga asoslangan standart muolajaning o‘rnini bosa olmaydi.

**ABSTRACT.**Objective. To examine the molecular basis of myocardial ischemia–reperfusion injury and critically compare experimental and clinical evidence regarding cardiovascular effects of hawthorn (Crataegus spp.) preparations. Materials and methods. A narrative review of indexed original studies, randomized trials, systematic reviews and mechanistic publications was undertaken. Results. Myocardial ischemia impairs ATP production and ionic homeostasis, whereas reperfusion may enhance reactive oxygen species generation, calcium overload and mitochondrial injury. Antioxidant, endothelium-dependent vasorelaxant and antiapoptotic activities of hawthorn constituents have predominantly been documented in experimental models. Although small trials have reported symptomatic benefits, larger randomized trials have not consistently demonstrated improvements in major cardiovascular or functional outcomes. Conclusion. Hawthorn extracts represent a subject of pharmacological investigation but must not replace evidence-based treatment for myocardial infarction or heart failure.

**Keywords:** myocardial ischemia, reperfusion injury, hawthorn, Crataegus, flavonoids, procyanidins, oxidative stress, cardioprotection, heart failure.

## 1. KIRISH

Koronar qon oqimi keskin kamayganda kardiomiotsitlarda oksidlovchi fosforlanish cheklanadi. ATF sintezining pasayishi $Na^+/K^+$-ATFaza va $Ca^{2+}$ tashuvchi tizimlar faoliyatini susaytiradi, anaerob glikoliz kuchayishi esa laktat va $H^+$ ionlarining to‘planishi bilan kechadi. Uzaygan ishemiya membranalar hamda mitoxondriyalarning qaytmas shikastlanishiga olib kelishi mumkin [1–3].

Koronar perfuziyani tiklash hayotiy zarur bo‘lsa-da, reperfuziya davrida erkin radikallar hosil bo‘lishi, sitozolik $Ca^{2+}$ konsentratsiyasining ortishi va mitoxondrial permeabilitet o‘tish porasining ochilishi qo‘shimcha hujayra nobud bo‘lishiga sabab bo‘lishi mumkin [1, 2, 17, 18]. Ushbu patobiokimyoviy zanjirlar antioksidant va sitoprotektiv moddalarga bo‘lgan ilmiy qiziqishni izohlaydi.

Do‘lana (Crataegus) turkumiga mansub o‘simliklarning bargi, guli va mevasi turli an’anaviy fitopreparatlarda uchraydi. Ularning tarkibida flavonoidlar (jumladan, vitexin hosilalari, giperozid), oligomerik prosianidinlar va triterpen birikmalari aniqlangan [4–6]. Biroq tur, o‘simlik organi, ekstraksiya usuli va preparatning standartlashtirilishi bir-biridan farqlanadi. Shu bois bir ekstrakt bilan olingan farmakologik yoki klinik natijani barcha do‘lana mahsulotlariga tatbiq etish to‘g‘ri emas.

Tadqiqot maqsadi miokard shikastlanishining asosiy molekulyar omillarini tushuntirish va Crataegus ekstraktlarining mumkin bo‘lgan himoya ta’sirlarini dalillar ierarxiyasi bo‘yicha baholashdan iborat.

## 2. MATERIALLAR VA USULLAR

Ish narrativ ilmiy sharh ko‘rinishida bajarildi. PubMed orqali topilgan miokard ishemiyasi/reperfuziyasi, Crataegus fitokimyosi, endotelial signal uzatilishi, eksperimental kardioproteksiya, surunkali yurak yetishmovchiligi hamda dorilar bilan o‘zaro ta’sir mavzulariga oid 18 ta ilmiy manba mazmunan tahlil qilindi. Manbalar orasida klinik randomizatsiyalangan sinovlar, meta-tahlil, hayvon va ex vivo modellaridagi ishlar hamda mexanistik sharhlar mavjud [1–18].

Natijalar uch dalil darajasida qiyoslandi: biokimyoviy va hujayraviy mexanizmlar, eksperimental hayvon yoki ajratilgan to‘qima modellari, bemorlarda o‘tkazilgan klinik tadqiqotlar. Statistik ko‘rsatkichlar faqat asl nashrlardan olingan; yangi bemorlar, laborator o‘lchovlar yoki mustaqil meta-tahlil bajarilmagan. Sharh tizimli qidiruvning barcha talablarini qamrab olmaganligi sababli uni tizimli sharh yoki klinik samaradorlikning yakuniy bahosi sifatida talqin qilish mumkin emas.

## 3. NATIJALAR

### 3.1. Miokard ishemiyasi va reperfuziyaning biokimyoviy zanjiri

Ishemiyada kislorodning terminal elektron akseptori sifatida yetishmasligi mitoxondrial elektron tashish zanjirini cheklaydi, ATF/ADF nisbati kamayadi. Hujayra energetik tanqislikni anaerob glikoliz bilan vaqtincha qoplaydi, ammo piruvatning laktatga aylanishi atsidozni kuchaytiradi. Ion nasoslari susaygach, $Na^+$ va $Ca^{2+}$ gomeostazi buziladi; $Ca^{2+}$ ortishi proteazalar, fosfolipazalar va boshqa shikastlovchi tizimlarning faollashuviga sharoit yaratadi [1–3].

Qon oqimi qayta tiklanganda mitoxondriyalarda reaktiv kislorod shakllari ko‘payadi. ROS, $Ca^{2+}$ ortiqchaligi va pH ning tiklanishi mitoxondrial permeabilitet o‘tish porasi faoliyatiga ta’sir etib, nekroz va apoptozga oid yo‘llarni faollashtirishi mumkin. Klinik davolashda o‘z vaqtida reperfuziya ustuvorligicha qoladi; reperfuziya shikastlanishi konsepsiyasi perfuziyani kechiktirish uchun asos bo‘la olmaydi [1, 2, 17, 18].

### 3.2. Do‘lana tarkibidagi biologik faol moddalar

Crataegus xomashyosining fitokimyoviy profili o‘simlik turiga va foydalanilgan organiga bog‘liq. Flavonoid glikozidlari, fenol kislotalar va oligomerik prosianidinlar antioksidant xususiyatlarni tushuntirishda keng o‘rganilgan [4–6]. Standartlashtirilgan WS 1442 ekstrakti barg va gullardan olinishi hamda oligomerik prosianidinlar miqdori bo‘yicha me’yorlashtirilishi bilan boshqa preparatlardan farqlanadi [12]. Shu sababli meva damlamasi, umumiy o‘simlik kukuni va standart ekstrakt teng dozali yoki teng samarali deb olinmaydi.

### 3.3. Eksperimental vazodilatatsiya, oksidlovchi stress va apoptoz

Brixius va hammualliflar ajratilgan qon tomir to‘qimalarida WS 1442 ta’siridagi bo‘shashish endoteliy va azot oksidi (NO) signaliga bog‘liqligini, eNOS ning Ser1177 qoldig‘ida fosforlanishi bilan aloqadorligini ko‘rsatgan [7]. Anselm va hammualliflar koronar tomir preparatlarida Src/Akt/eNOS signal uzatilishining ishtirokini tavsiflagan [8]. Mazkur tajribalar vazodilatatsiyaning ehtimoliy molekulyar asosini ko‘rsatsa ham, ularni klinik sharoitda infarktning oldini olish isboti deb qabul qilish mumkin emas.

Cheng va hammualliflar doxorubitsin bilan yurak yetishmovchiligi chaqirilgan kalamushlarda Crataegus pinnatifida mevasi ekstrakti bilan oksidlovchi stress hamda yallig‘lanish markerlaridagi o‘zgarishlarni qayd etgan [9]. Jayachandran va hammualliflar kalamushlarning ishemiya-reperfuziya modelida Crataegus oxycantha ekstrakti bilan infarkt hajmi va apoptoz belgilarining kamayishini, Akt hamda HIF-1 bilan bog‘liq signallarning o‘zgarishini ko‘rsatgan [10]. Hayvon modelidagi doza, biokiraolishlik va eksperimental sharoit insondagi klinik samara bilan tenglashtirilmaydi.

### 3.4. Klinik sinovlar va meta-tahlillar

Pittler, Guo va Ernst tayyorlagan Cochrane sharhida 14 ta sinov kiritilgan; 10 ta sinovdagi 855 bemor ma’lumotlari meta-tahlil uchun mos deb topilgan. Ayrim funksional ko‘rsatkichlar va simptomlar bo‘yicha foyda qayd etilgan, biroq bu ish yurak-qon tomir o‘limi yoki yirik klinik hodisalar kamayganini tasdiqlamaydi [11].

SPICE tadqiqotida 2681 nafar bemor WS 1442 (900 mg/kun) yoki platsebo guruhiga ajratilgan. Birlamchi yakuniy ko‘rsatkich, ya’ni birinchi yurak hodisasigacha bo‘lgan vaqt bo‘yicha farq aniqlanmagan (HR 0,95; 95% ishonch oralig‘i 0,82–1,10; p = 0,476). Ayrim kichik guruhlardagi signal

asosiy natijaning salbiyligini o‘zgartirmaydi [12]. HERB-CHF sinovida 120 nafar bemorda olti daqiqalik yurish masofasi va bir qator funksional natijalar bo‘yicha klinik ustunlik topilmagan [13].

Arterial bosim bo‘yicha ayrim kichik tadqiqotlar istiqbolli ko‘rsatkichlarni bergan bo‘lsa ham, ularning populyatsiyasi va yakuniy nuqtalari yurak infarkti yoki surunkali yurak yetishmovchiligini davolash bo‘yicha dalil o‘rnini bosa olmaydi [14].

### 3.5. Dalillarni taqqoslash

**1-jadval. Do‘lana preparatlariga oid dalillarning turli tadqiqot bosqichlaridagi talqini.**

| Dalil manbasi | Kuzatilgan holat | Talqin |
|---|---|---|
| Ex vivo va hujayra tajribalari [7, 8] | Endoteliyga bog‘liq NO vositasidagi vazorelaksatsiya | Mexanistik asos; klinik samaradorlik isboti emas |
| Hayvon modellari [9, 10] | Oksidlovchi stress, apoptoz va ayrim shikastlanish markerlari kamayishi | Doza va modelga xos natijalar |
| Cochrane sharhi [11] | Ayrim simptomatik va fiziologik ko‘rsatkichlar yaxshilanishi | Klinik hodisalar bo‘yicha xulosa cheklangan |
| SPICE [12] | Birlamchi yurak hodisalari natijasida sezilarli farq yo‘q | Kengroq klinik foyda tasdiqlanmagan |
| HERB-CHF [13] | Asosiy funksional natijada foyda aniqlanmagan | Standart terapiyaga qo‘shish foydasi noaniq |

## 4. MUHOKAMA (DISCUSSION)

Do‘lana ekstraktlarining yurak-qon tomir tizimiga ta’siri ko‘p komponentli fitokimyoviy tarkib bilan bog‘liq. Polifenollarning radikalni bog‘lash qobiliyati in vitro sharoitda aniqlanishi mumkin; organizmda esa metabolizm, plazma oqsillari bilan bog‘lanish va nishon to‘qimadagi haqiqiy konsentratsiya ta’sir kuchini o‘zgartiradi. Bir xil umumiy antioksidant faollik turli klinik preparatlar orasidagi terapevtik ekvivalentlikni ko‘rsatmaydi [4–6].

Klinik adabiyotdagi tafovutlarning bir qismi bemorlarning yurak yetishmovchiligi og‘irligi, standart dori terapiyasi, kuzatuv muddati va baholangan yakuniy ko‘rsatkichlar bilan izohlanadi. Ilgari o‘tkazilgan kichik sinovlarda dispnoe yoki jismoniy yuklama ko‘rsatkichlari o‘zgargan bo‘lsa, SPICE yirik tadqiqoti yurak hodisalari bo‘yicha ishonchli kamayishni ko‘rsatmadi [11, 12]. HERB-CHF ham standart davolash fonida funksional afzallikni topmadi [13]. Shu asosda «do‘lana infarktni davolaydi» yoki «o‘limni kamaytiradi» degan klinik da’volar uchun dalil yetarli emas.

O‘zaro ta’sirlar ham mahsulot turiga bog‘liq. Sog‘lom ko‘ngillilar ishtirokidagi kichik farmakokinetik tadqiqotda standartlashtirilgan do‘lana ekstrakti digoksin ko‘rsatkichlarini sezilarli o‘zgartirmagan [15]. Biroq bu natija yurak yetishmovchiligi bo‘lgan barcha bemorlarda, boshqa preparatlarda yoki uzoq muddatli birgalikda qo‘llashda xavfsizlikni kafolatlamaydi. Qon bosimiga ta’sir qiluvchi dorilar, yurak glikozidlari va boshqa kardiologik muolajalar fonida shifokor nazorati zarur.

Tadqiqotning cheklovlari sifatida narrativ qidiruv, manbalarning bir xil protokol bo‘yicha tanlanmagani, o‘simlik turlari va ekstraktlaridagi farqlar, shuningdek hayvonlardan olingan

ma’lumotlarni bemorlarga bevosita ko‘chirish imkonsizligi qayd etiladi. Yangi sinovlarda standartlashtirilgan tarkib, farmakokinetika, xavfsizlik va bemorga ahamiyatli yakuniy nuqtalarni alohida baholash talab etiladi [16–18].

## 5. XULOSA

Miokard ishemiyasi va reperfuziya shikastlanishida ATF kamayishi, $Ca^{2+}$ gomeostazining buzilishi, reaktiv kislorod shakllarining ortishi hamda mitoxondrial disfunksiya o‘zaro bog‘langan patobiokimyoviy hodisalardir. Crataegus tarkibidagi flavonoidlar va oligomerik prosianidinlar uchun vazorelaksant, antioksidant va antiapoptotik xususiyatlar eksperimental ishlarda ko‘rsatilgan. Ammo standartlashtirilgan do‘lana ekstraktlari bilan o‘tkazilgan yirik klinik sinovlar yurak hodisalarini kamaytirish yoki funksional holatni barqaror yaxshilash bo‘yicha izchil ustunlikni tasdiqlamadi. Do‘lana mahsulotlari o‘tkir koronar sindrom, miokard infarkti va surunkali yurak yetishmovchiligida isbotlangan diagnostika, reperfuziya hamda farmakoterapiya o‘rnini bosa olmaydi.

Mualliflarning hissasi. A. Sh.: dastlabki mavzu va adabiyotlar asosidagi materialni tayyorlash; F. X. R.: ilmiy tahrir va biokimyoviy talqin. Mualliflik hissalarining yakuniy bayoni nashrga yuborishdan oldin ikki muallif tomonidan tasdiqlanishi kerak.

Moliyalashtirish va manfaatlar to‘qnashuvi: mualliflar tomonidan yakuniy tasdiqlanishi lozim.

## FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Yellon D. M., Hausenloy D. J. Myocardial reperfusion injury // New England Journal of Medicine. 2007. Vol. 357, № 11. P. 1121–1135. DOI: 10.1056/NEJMra071667.
2. Hausenloy D. J., Yellon D. M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target // Journal of Clinical Investigation. 2013. Vol. 123, № 1. P. 92–100. DOI: 10.1172/JCI62874.
3. Gunata M., Parlakpinar H. A review of myocardial ischaemia/reperfusion injury: Pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment // Cell Biochemistry and Function. 2021. Vol. 39, № 2. P. 190–217. DOI: 10.1002/cbf.3587.
4. Tassell M. C., Kingston R., Gilroy D., Lehane M., Furey A. Hawthorn (Crataegus spp.) in the treatment of cardiovascular disease // Pharmacognosy Reviews. 2010. Vol. 4, № 7. P. 32–41. DOI: 10.4103/0973-7847.65324.
5. Li R., Luan F., Zhao Y. et al. Crataegus pinnatifida: A botanical, ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological overview // Journal of Ethnopharmacology. 2023. Vol. 301. Art. 115819. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115819.
6. Zhang S.-Y., Sun X.-L., Yang X.-L. et al. Botany, traditional uses, phytochemistry and pharmacological activity of Crataegus pinnatifida (Chinese hawthorn): a review // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2022. Vol. 74, № 11. P. 1507–1545. DOI: 10.1093/jpp/rgac050.
7. Brixius K., Willms S., Napp A. et al. Crataegus special extract WS 1442 induces an endothelium-dependent, NO-mediated vasorelaxation via eNOS-phosphorylation at serine 1177 // Cardiovascular Drugs and Therapy. 2006. Vol. 20, № 3. P. 177–184. DOI: 10.1007/s10557-006-8723-7.
8. Anselm E., Socorro V. F. M., Dal-Ros S. et al. Crataegus special extract WS 1442 causes endothelium-dependent relaxation via a redox-sensitive Src- and Akt-dependent activation of endothelial NO synthase but not via activation of estrogen receptors // Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2009. Vol. 53, № 3. P. 253–260. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31819ccfc9.
9. Cheng F. et al. Ethanol Extract of Chinese Hawthorn (Crataegus pinnatifida) Fruit Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Rats with Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure // Medical Science Monitor. 2020. Art. e926654. DOI: 10.12659/MSM.926654.

10. Jayachandran K. S., Khan M., Selvendiran K., Devaraj S. N., Kuppusamy P. Crataegus oxycantha extract attenuates apoptotic incidence in myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating Akt and HIF-1 signaling pathways // Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2010. Vol. 56, № 5. P. 526–531. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181f64c51.
11. Pittler M. H., Guo R., Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008. № 1. Art. CD005312. DOI: 10.1002/14651858.CD005312.pub2.
12. Holubarsch C. J. F., Colucci W. S., Meinertz T., Gaus W., Tendera M. The efficacy and safety of Crataegus extract WS 1442 in patients with heart failure: the SPICE trial // European Journal of Heart Failure. 2008. Vol. 10, № 12. P. 1255–1263. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.10.004.
13. Zick S. M., Vautaw B. M., Gillespie B., Aaronson K. D. Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) trial // European Journal of Heart Failure. 2009. Vol. 11, № 10. P. 990–999. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp116.
14. Walker A. F., Marakis G., Simpson E. et al. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial // British Journal of General Practice. 2006. Vol. 56, № 527. P. 437–443. PMID: 16762125.
15. Tankanow R., Tamer H. R., Streetman D. S. et al. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (Crataegus oxyacantha) // Journal of Clinical Pharmacology. 2003. Vol. 43, № 6. P. 637–642. PMID: 12817526.
16. Kydyrbayeva A., Shalakhmetova T., Smalinskiene A. et al. Crataegus Species as a Source of Geroprotective Phytochemicals: Biological Activities, Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives // Life. 2026. Vol. 16, № 9. Art. 1478. DOI: 10.3390/life16091478.
17. Hausenloy D. J., Chilian W., Crea F. et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection // Cardiovascular Research. 2019. Vol. 115, № 7. P. 1143–1155. DOI: 10.1093/cvr/cvy286.
18. Davidson S. M., Ferdinandy P., Andreadou I. et al. Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week // Journal of the American College of Cardiology. 2019. Vol. 73, № 1. P. 89–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.086.