

QIRQBO'G'IM O'SIMLIGI TARKIBIDAGI APIGENIN MIQDORINI ANIQLASH VA UNI ONKOLOGIK KASSALIKLARDA QO'LLANILISHI

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА АПИГЕНИНА В ХВОЩЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

DETERMINATION OF THE QUANTITY OF APIGENIN IN HORSETAIL AND ITS APPLICATION IN ONCOLOGICAL DISEASES

*Tojiboyev M.M. - Central Asian Medical University
Imomova M.Y. - Farg'ona davlat universiteti*

Annotatsiya. Ushbn maqolada yovvoyi holda o'suvchi qirqbo'g'im o'simligining ikki turi - *Equisetum Arvense L.* – dala qirqbo'g'imi va *Equisetum Ramosissimum D.* – sershox qirqbo'g'imning yer ustki qismi tarkibidagi flavanoidlar miqdorini yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi (YuSSX) yordamida aniqlash usullari ifodalangan. Uning tarkibida aniqlangan apigenin moddasining onkologik kassalliklarni davolashda qo'llanilish usullari yoritilgan.

Kalit so'zlar: Qirqbo'g'im, *Herba Equiseti Arvensis*, *Equisetum Ramosissimum*, yuqori samarali suyuqlik xromotografiyasi, flavanoidlar, apigenin, o'sma to'qimasi, onkologik kassallik.

Аннотация. В статье описаны методы определения количества флавоноидов в надземной части двух растений хвоща дикого - *Equisetum Arvense L.* – и хвоща полевого - *Equisetum Ramosissimum D.* - с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Освещены способы использования входящего в его состав вещества апигенина при лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: хвощ филдовой, *Herba Equiseti Arvensis*, *Equisetum Ramosissimum*, высокоэффективная жидкостная хроматография, флавоноиды, апигенин, опухолевая ткань, онкологическая боль.

Annotation. The article describes methods for determining the amount of flavonoids in the aerial parts of two plants of wild horsetail - *Equisetum Arvense L.* - and horsetail - *Equisetum Ramosissimum D.* - using high-performance liquid chromatography (HPLC). Methods of using the substance apigenin included in its composition in the treatment of oncological diseases are covered.

Key words: field horsetail, *Herba Equiseti Arvensis*, *Equisetum Ramosissimum*, highly effective liquid chromatography, flavonoids, apigenin, tumor tissue, oncological pain.

Insoniyat xayoti o'simliklar olami bilan uzviy bog'langan, chunki ular insonlarga oziq – ovqat va dori - darmon sifatida xizmat qilgan. O'zbekiston xududida turli-tuman dorivor daraxt-buta va o't o'simliklariga boyligi bilan ajralib turadi.

Farg'ona vodiysida dala qirqbo'g'imining ikki turi - shoxlangan (*Equisetum ramosissimum*) va shoxlanmagan (*Equiseti Arvensis L.*) turlari yovvoyi holda o'sadi.

Herba Equiseti Arvensis cho'l va yarimcho'l hududlaridan tashqari hamma yerdagi ariq bo'ylarida, qumli o'tloqiarda, bo'talar orasida, o'rmonlarda va ekinzorlarda bo'yi 15-60 sm keladigan poya hosil qilib o'sadi. *Equisetum ramosissimum* sernam ariq, zovur va daryo bo'ylarida uchraydi. Bu tur uzunligi 30 sm dan 100 sm gacha bo'lgan poyalarda 10 tagacha yashil-kulrang, qirrasimon shoxchalar hosil qiladi [1]. Barglari voronkasimon, markaziy qismi oq rang bilan chegarlangan. Sporalar may va iyul oylari hosil bo'ladi. Vegetativ usulda ko'payganda sezilarli darajada katta masshtabli maydonlarni egallaydi.

Qirqbo'g'imning har ikki turi ham sporali ko'p yillik ot-o'simlik hisoblanadi. O'simliklar yil davomida ikki xil - bahorgi va yozgi poyalar hosil qiladi.

Bahorgi poyalar jigarrang yoki qizg'ish tusli, yumshoq, uchida sporalar hosil qiluvchi boshqoqcha bo'ladi. Sporalar aprel-may oylarida yetiladi. Sporalar sochilib ketgandan so'ng bahorgi

poyasi qurib uning oʻrniga yozgi poyalari oʻsib chiqadi. Bu poyalari qattiq, boʻgʻimli, 6-8 qirrali shaklga ega. *Equisetum Arvensis* L. turing poyasi shoxlanmagan tik oʻsuvchi, *Equisetum ramosissimum* D. turida esa boʻgʻimlaridan toʻp-toʻp shoxchalar oʻsib chiqadi. Barglari yaxshi taraqqiy etmagan, tangachasimon, poya boʻgʻinlarida oʻrnashgan. Bu tur dorivor oʻsimlik hisoblanib, xalq tabobatida siydik haydovchi, qon toʻxtatuvchi va oʻpka silida foydalaniladi [2].

Dala qirqboʻgʻimining yer ustki qismi dorivor xususiyatga ega hisoblanadi. Yer ustki qismi tarkibida 5 % gacha saponinlar, alkaloidlar, flavonoidlar (apigenin, lyuteolin, kveristin, kempferol va ularniig glikozidlari, ekvizetrin, naringenin) saqlaydi.

Oʻsimlik tarkibida mavjud boʻlgan biofaol birikmalarning organizmga taʼsiri eng keng boʻlgan turi bu apigenindir.

Apigening kimyoviy birikmalarning flavanoidlar sinfiga kiradi. Flavonoidlar deyarli barcha oʻsimliklar toʻqimalarida tabiiy ravishda uchraydigan fitokimyoviy moddalar sinfini oʻz ichiga oladi. Bu erda ular turli funktsiyalarni bajaradilar. Masalan, ular oʻsimliklarni quyoshning zararli nurlaridan, patogenlar va oʻtxoʻrlardan himoya qiladi, oʻsimliklarda moddalar almashinuvini tartibga soladi va changlatuvchilarni vizual jalb qiluvchi rolni oʻynaydi [3].

Biogenetik jihatdan apigenin α -fenilpropanoid yoʻlining mahsuloti boʻlib, u fenilalanin va tirozindan hosil boʻlishi mumkin. Biogenetik jihatdan flavanoidlar α -fenilpropanoid yoʻlining mahsuloti boʻlib, u fenilalanin va tirozindan hosil boʻlishi mumkin. Fenilalanindan oksidlanmaydigan dezaminlanish yoʻli bilan sinnamik kislota hosil boʻladi, soʻngra u C-4 da oksidlanish natijasida p-kumar kislotasiga aylanadi. Tirozinda p-kumar kislota bevosita dezaminlanish yoʻli bilan hosil boʻladi. p-kumarat kislota koenzim-A bilan faollanib uchta malonil-KoA qoldigʻi bilan kondensatsiyalanadi va keyin maxsus fermentlar ishtirokida aromatizatsiya qilinadi U naringeninni hosil qilish uchun xalkon izomeraza tomonidan qoʻshimcha izomerlanadi; nihoyat, flavanon sintaza naringeninni apigeninga oksidlaydi [4,5].

Yillar davomida olib borilgan koʻplab tadqiqotlar shuni koʻrsatdiki, apigenin juda koʻp qiziqarli farmakologik faollik va ozuqaviy salohiyatga ega. Misol tariqasida, uning antioksidant sifatidagi xususiyatlari yaxshi maʼlum va u yalligʻlanish, autoimmun, neyrodegenerativ kasallik va hatto saratonning bir nechta turlari kabi kasalliklarni yengish uchun terapevtik vosita boʻlishi mumkin. Boshqa strukturaviy bogʻliq flavonoidlar bilan solishtirganda, u oddiy saraton hujayralariga nisbatan past ichki toksiklikka ega [6,7].

Umuman olganda, apigenin manbai tufayli u oʻsimlik kelib chiqishining bioaktiv birikmalaridan biri sifatida namoyon boʻladi. Bu saraton kasalligini kamaytiradi. Maʼlumki, flavonoidlar miqdori koʻp boʻlgan sabzavot va mevalarni isteʼmol qilish saraton xavfi bilan teskari bogʻliq boʻlishi mumkin. Knekt va boshqalar flavonoidlar (quercetin, kempferol, myricetin, luteolin va apigenin) va oʻpka saratoni oʻrtasidagi bogʻliqlikni oʻrganib chiqdi. Ular flavonoidlarni isteʼmol qilish va saratonning barcha joylari bilan kasallanish oʻrtasida teskari bogʻliqlikni topdilar. Bu ham flavonoidlarning oʻpka saratoniga qarshi himoya rolini tasdiqlaydi. Mualliflar apigenin manbai boʻlgan olma va piyoz oʻpka saratoniga qarshi himoya rolini koʻrsatadi degan xulosaga kelishdi. Ratsiondagi flavonoidlar, ayniqsa apigenin tuxumdon saratoni, koʻkrak saratoni va rezektsiya qilingan yoʻgʻon ichak saratoni bilan neoplaziyaning qaytalanish xavfidan himoya roli oʻtkazilgan tadqiqotlarda oʻrganildi [8-11].

Sichqonlarda oʻtkazilgan tajribada apigeninning terapevtik antitumor taʼsiri in vivo usul bilan tahlil qilingan. E7-ekspressiv oʻsimtani (TC-1) davolash uchun faqat apigenin va apigeninning DNK vaksinalari bilan kombinatsiyasidan foydalanganlar. Bu esa issiqlik zarbasi oqsili 70 (HSP70) bilan bogʻlangan HPV-16 E7 antigenini kodlaydi. Apigenin (25 mg / kg) TC-1 implantatsiyasidan uch kun oʻtgach amalga oshirildi va 10 kun davom etdi. Apigenin bilan davolash TC-1 oʻsimta hujayralarini E7 ga xos sitotoksik CD8+T hujayralari tomonidan lizisga koʻproq moyil boʻlishiga va apoptotik oʻsimta hujayralarining oʻlimini kuchaytirishi aniqlandi. Natijalar shuni koʻrsatdiki, E7-HSP70 DNK bilan birlashtirilgan apigenin bilan davolash sichqonlarda asosan E7-ga xos CD8 + T hujayralarining va xotirasining eng yuqori chastotasiga ega boʻlib, kuchli terapevtik oʻsmaga qarshi taʼsirga olib keladi. Ular apigenin saraton kasalliklarini davolash uchun immunoterapiya bilan birgalikda ishlatilishi mumkin boʻlgan istiqbolli kimyoterapevtik vositadir, degan xulosaga kelishdi [12].

Apigeninning sichqonlarda neyroblastoma o'simtasini inhiye qabul qiluvchi vosita sifatida 25 mg/kg dozadagi ta'sirini o'rganilgan. Besh kun davomida skapulyar NUB-7 o'smalari bo'lgan kasallangan sichqonlar apigenin bilan davolanganda boshqa davolanmagan sichqonlarga nisbatan ochiq toksiklikni ko'rsatmasligini aniqlanadi. Birlamchi simpatik neyronlarning omon qolishi inhiye qilinmadi, shuning uchun apigenin o'zgartirilmagan hujayralari uchun toksik emas edi. Shu bilan birga, davolanagan sichqonlar guruhidagi o'simta massasi 50% ga kamayadi. Ular sichqonlarda NUB-7 ksenograft o'simtasi o'sishini ingibit qilish orqali apoptozni qo'zg'atadi. Tajribalar apigeninni p53-Bax-kaspaza-3 apoptotik yo'lini tartibga solish orqali harakat neyroblastomani davolash uchun qo'llash mumkin ekanligini ko'rsatadi [13].

Shukla va boshqalar tomonidan olib borilgan prostata saratonini davolashda apigenin faolligi tadqiqot mavzusi bo'lgan. Transgenik adenokarsinoma sichqoncha prostata (TRAMP) shakllari 20 hafta davomida haftasiga olti kunda 20 gr/kun yoki 50gr/kun miqdorda apigenin bilan davolandi. Natijada prostata o'smalari hajmining sezilarli darajada qisqarishini, shuningdek, uzoq organlardagi metastazlarning butunlay yo'q qilinishini kuzatdilar. Ularning natijalariga ko'ra, apigenin genitouriner apparatlar, dorsolateral va ventral prostata vaznining sezilarli darajada pasayishiga olib keldi. Davolanagan sichqonlar Akt va FoxO3a transkripsiya faktorining fosforlanishining kamayganligini ko'rsatdi va natijalar yadroviy tutilishning oshishi va FoxO3a ning 14-3-3 oqsili bilan bog'lanishining pasayishi bilan bog'liq. Umuman olganda, FoxO3a ni 14-3-3 bilan bog'lanishini osonlashtiradigan ko'plab joylarda fosforilantiruvchi Akt FoxO3a faolligini salbiy tartibga soladi va natijada uning yadrodan sitoplazmaga o'tishiga olib keladi. Shukla va uning hamkasblari tomonidan olingan natijalar apigenin prostata saratoni rivojlanishini, hech bo'lmaganda qisman PI3K/Akt/FoxO-signal yo'liga yo'naltirish orqali samarali tarzda bostirishi mumkinligini isbotlaydi [14].

O'simlik tarkibida mavjud bo'lgan apigenin moddasi saraton hujayralarining zararsizlantirishga qodir. Xususan, ushbu birikma saraton hujayrasining gen faolligini tartibga solib, o'zgarishlarga olib keladi va uni apaptoz holatidan oddiy hujayraning hayot siklining "protokoliga" qaytaradi. Jarayonda apigeninning boshqa oqsillar bilan aloqasi o'rnatishi kuzatiladi. Ulardan eng muhimi, HnRNPA2 oqsili sifatida tanilgan. HnRNPA2 oqsili zarur oqsillarning hujayra ichidagi sintezi uchun mas'ul bo'lgan mRNK (xabarchi RNK) ishlashini ta'minlaydi va shu bilan to'g'ri "genetik ko'rsatma" ni amalga oshiradi.

Onkologik patologiyaning barcha holatlarining 80% patologik mRNK ishlab chiqarish natijasida rivojlanadi. Shunday qilib, apigenin HnRNPA2 oqsilining normal mRNK faolligini tiklash bilan bog'liq funktsiyalarini to'g'rilaydi va saraton hujayralarining himoya zirhlarini yo'q qilib, ularning bo'linishini oldini oladi. Olimlarning fikricha, ushbu oziq moddasi yordamida saraton hujayralarining o'lim jarayonini faollashtirish mumkin.

Tadqiqot metodologiyasi. Biz ilmiy tadqiqot ishlari davomida har ikki turi - shoxlangan (*Equisetum ramosissimum*) va shoxlanmagan (*Equiseti Arvensis* L) o'simliklarining kimyoviy tarkibini yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi usulida o'rgandik.

Osimliklarning kimyoviy tahlili gradient elyusiya rejimi va diodli - matriks - detektor (DAD) yordamida "Agilent Technologies 1260" yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi yordamida amalga oshirildi. Harakatchan faza sifatida asetonitril va bufer eritmasi ishlatiladi. Ma'lumotlar 200 dan 400 nm gacha bo'lgan spektral diapazonda o'rganildi.

Yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasida harakatchan fazaning oqim tezligi 0,75 ml/min. bo'lib, fazaning gradient rejimi – asetonitril – bufer eritmasi pH=2,92 (4% : 96%) 0-6 min., (10% : 90%) 6-9 min., (20% : 80%) 9-15 ., (4% : 96%) 15-20 min. o'zgarishlarda olib borildi. YuSSX ga kiritilgan in'ektsiya hajmi - 5 µl. Namuna Eclipse XDB - C18. 5,0 mikron, 4,6x250 mm. bo'lgan karonkadan o'tkazildi va to'liq uzunliklari 254, 320, 381nm. bo'lgan diod-matritsali detektorda tahlil qilindi[15,16].

Olingan natijalar va ularning muhokamasi. Olingan natijalar quydagi jadvalda kabi namoyon bo'ldi.

O‘simliklar tarkibidagi flavonoidlar miqdori

№	O‘simlik nomi	Flavanoidlar miqdori mg/100gr			
		Rutin	Apigenin	Giperazid	Gall kislotasi
1	<i>Herba Equiseti arvensis</i>	22,646	-	-	15,251
2	<i>Equisetum ramassimum</i>	46,487	67,901	10,251	-

Olingan natijalardan *Equisetum ramassimum* D. turinik flavanoidlarga boylidi, ayniqsa apigeninning miqdori sezilarli darajada ko‘p ekanligi ko‘rinadi (1-jadval).

Adabiyotlar tahliliga ko‘ra apigeninning dorivor ta‘siri uning antioksidant xususiyatlari bilan bog‘liqdir.

Apigeninning farmakologik faoliyatining xilma-xilligi va inson salomatligi uchun ahamiyati tufayli, uning ta‘sir qilish mexanizmini chuqur bilish biologic faol qo‘shimchalar yaratish uchun juda muhimdir.

Apigenin inson tanasida 160 taga yaqin oqsil bilan bog‘lanadi. Odatda bitta molekula bilan bog‘lanishga mo‘ljallangan farmakologik vositalar bilan solishtirganda, bu juda kengroq imkoniyatdir.

Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, apigenin saratonga qarshi profilaktik xususiyatlarga ham ega va bundan tashqari, malign hujayralarni yo‘q qiladi. Apigeninning saratonga qarshi ta‘sir qilish mexanizmlari, ehtimol, apoptoz, autofagiya, shuningdek, nekrotoz va ferroptoz kabi hujayralar o‘limining turli mexanizmlarini boshlash qobiliyati bilan bog‘liq.

Adabiyotlar tahliliga ko‘ra ko‘krak bezi saratoni hujayralarining inkubatsiyasi vaqtida apigenin bilan maksimal antiproliferativ faollik, naringenin bilan esa minimal ta‘sirlarga erishilganligi ma‘lum.

Faolligi bir qator kasalliklar va inson tanasining qarishi bilan ortib borayotgan CD38 fermentining apigenin tomonidan ingibitsiya qilinishi NAD⁺ ning ko‘payishiga olib keladi, bu salomatlik va uzoq umr ko‘rishga yordam beradi

Xulosa. Hozirgi zamonda onkologik kasalliklarining davolash va ularni oldini olish maqsadida tabiiy biologik qo‘shimchalardan foydalanish maqsadga muvofiq. *Herba Equisetum ramosissimum* – shoxlangan dala qirqbo‘g‘imi tarkibida mavjud bo‘lgan apigenin moddasining biokimyoviy ta‘sirini inobatga olinsa, o‘sma kasalliklari profilaktikasi va davolashda ushbu o‘simlik preparati samarali vosira sanaladi. Bu esa qirqbo‘g‘im o‘simligi asosida biologik faol qo‘shimchalar yaratishga asos bo‘ladi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Xolmatov X.X., Axmedov O‘.A. Farmakognoziya. Toshkent, 2006.
2. E.T. Berdiyev, E.T. Axmedov “Tabiiy dorivor o‘simliklar” Toshkent – 2018. 3-4 betlar.
3. Thomas, M.B. *The Systematic Identification of Flavonoids*; Springer Verlag: Berlin, Germany, 1970.
4. Leonard, E.; Yan, Y.; Lim, K.H.; Koffas, M.A. Investigation of two distinct flavone synthases for plant-specific flavone biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 8241-8248. [\[CrossRef\]](#)
5. Lee, H.; Kim, B.G.; Kim, M.; Ahn, J.H. Biosynthesis of Two Flavones, Apigenin and Genkwanin, in *Escherichia coli*. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, *25*, 1442-1448. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Ali, F.; Naz, F.; Jyoti, S.; Siddique, Y.H. Health functionality of apigenin: A review. *Int. J. Food Prop.* **2017**, *20*, 1197-1238. [\[CrossRef\]](#)
7. Lotha, R.; Sivasubramanian, A. Flavonoids nutraceuticals in prevention and treatment of cancer: A review. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2018**, *11*, 42-47. [\[CrossRef\]](#)

8. Knekt, P.; Jarvinen, R.; Seppanen, R.; Heliovaara, M.; Teppo, L.; Pukkala, E.; Aromaa, A. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and other malignant neoplasms. *Am. J. Epidemiol.* **1997**,¹⁴⁶, 223-230. [\[CrossRef\]](#)
9. Rossi, M.; Negri, E.; Lagiou, P.; Talamini, R.; Dal Maso, L.; Montella, M.; Franceschi, S.; La Vecchia, C. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int. J. Cancer* **2008**,¹²³, 895-898. [\[CrossRef\]](#)
10. Bosetti, C.; Spertini, L.; Parpinel, M.; Gnagnarella, P.; Lagiou, P.; Negri, E.; Franceschi, S.; Montella, M.; Peterson, J.; Dwyer, J.; et al. Flavonoids and Breast Cancer Risk in Italy. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2005**, ¹⁴, 805-808. [\[CrossRef\]](#)
11. Hoensch, H.; Groh, B.; Edler, L.; Kirch, W. Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence. *World J. Gastroenterol.* **2008**,¹⁴, 2187-2193. [\[CrossRef\]](#)
12. Chuang, C.-M.; Monie, A.; Wu, A.; Hung, C.-F. Combination of apigenin treatment with therapeutic HPV DNA vaccination generates enhanced therapeutic antitumor effects. *J. Biomed. Sci.* **2009**,¹⁶, 49. [\[CrossRef\]](#)
13. Torkin, R.; Lavoie, J.F.; Kaplan, D.R.; Yeger, H. Induction of caspase-dependent, p53-mediated apoptosis by apigenin in human neuroblastoma. *Mol. Cancer* **2005**, 4, 1-11.
14. Shukla, S.; Bhaskaran, N.; Babcook, M.A.; Fu, P.; MacLennan, G.T.; Gupta, S. Apigenin inhibits prostate cancer progression in TRAMP mice via targeting PI3K/Akt/FoxO pathway. *Carcinogenesis* **2014**, 35, 452-460. [\[CrossRef\]](#)
15. Imomova M. Y., Abduganiyev Y. B. (2019). Создание методики количественного анализа моторных масел. *Universum: химия и биология*, (9 (63)), 13-18.
16. Жидкостный хроматограф LC-40 Nexera. <https://w.shimadzu.com/europe/sites/shimadzu.se.g.files/SMO/pdf-flvers/LC-40-ilyer-03>.