



**IZOXINOLIN ALKALOIDI VA BIOLOGIK FAOL MODDALARNING QON
TOMIR SILLIQ MUSHAK HUJAYRALARIGA TA’SIR MEXANIZMLARI.**

<https://doi.org/10.70728/a.series.v08.i02.002>

*Abdurazakova Iqbolxon Abduraxmonovna-o‘qituvchi,
Farg‘ona Jamoat salomatligi tibbiyot instituti*

abdurazakovaiqbolxon@gmail.com

*Zaynabiddinov Anvar Erkinjonovich,biologiya fanlari
nomzodi,professor-Andijon Davlat universiteti*

azaynabiddinov@bk.ru

Annotatsiya.Maqolada izoxinolin alkaloidlari va boshqa biologik faol moddalarning (BFM) qon tomir silliq mushak hujayralari (SMSh) faoliyatiga ta'siri tahlil qilinadi. Tadqiqotda qon tomir tizimining uch qavatli (adventitiya, media, intima) tuzilishi va ularning BFM bilan o'zaro ta'sir mexanizmlari ko'rib chiqilgan . Mualliflar silliq mushak hujayralarining qarishi va bu jarayonning yurak-qon tomir kasalliklari rivojlanishidagi rolini o'rganishgan. Natijalar asosida qon tomirlari salomatligini saqlash, xususan, ratsionni optimallashtirish va jismoniy faollikni oshirish bo'yicha terapevtik tavsiyalar berilgan/

Kalit so‘zlar: silliq muskul hujayralari, media, qon tomir tizimi, biologik faol moddalar, gemodinamik stress, elastik tolalar, izoxinolin, alkaloidlar.

Аннотация.В статье анализируется влияние изохинолиновых алкалоидов и других биологически активных веществ (БАВ) на функционирование гладкомышечных клеток (ГМК) кровеносных сосудов. Рассматривается трехслойная структура сосудистой системы (адвентиция, медиа, интима) и механизмы взаимодействия каждого слоя с БАВ . Особое внимание уделяется проблеме старения гладкомышечных клеток как критическому фактору развития сердечно-сосудистых заболеваний. На основе проведенного анализа предложены терапевтические рекомендации по поддержанию эластичности сосудов, включающие оптимизацию питания и регулярные физические упражнения.

Abstract.The article analyzes the influence of isoquinoline alkaloids and other biologically active substances (BAS) on the function of vascular smooth muscle cells (VSMCs). The study examines the three-layered structure of the vascular system (adventitia, media, intima) and how these layers interact with various biological substances . The authors emphasize the significance of smooth muscle cell senescence as a critical factor in the development of cardiovascular diseases. Based on the findings, the paper provides

therapeutic recommendations for maintaining vascular health and elasticity, specifically through dietary optimization and increased physical activity.

Kirish. Gipertoniya dunyo bo‘ylab eng keng tarqalgan yurak-qon tomir kasalliklaridan biri hisoblanadi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra, dunyo bo‘ylab taxminan 1,28 milliard kattalar ushbu kasallikka chalingan, ularning yarmidan ko‘pi (46%) esa kasalligi haqida bilmaydi. Gipertoniya yurak xuruji, insult va buyrak yetishmovchiligi kabi jiddiy asoratlar xavfini oshiradi. Har yili kamida 10 million kishi gipertoniya va uning oqibatlarini sababli hayotdan ko‘z yumadi. Izoxinolin alkaloidlari silliq mushak hujayralariga ta’sir darajasi bo‘yicha tadqiqotlar ko‘p yillar davomida olib borilmoqda va hayvonlarda, insonlarda sodir bo‘ladigan o‘zgarishlarni o‘rganish orqali birinchi kashfiyotlar qilingan. Dastlab, biologik faol moddalarning kemiruvchilar va qoramollarga ta’siri o‘rgangan va shundan keyingina odamlar yuqorida qayd etilgan hayvonlardan farqli ko‘rsatkichlarga ega ekanligini ko‘rsatadigan tadqiqotlar o‘tkazilgan.

Alkaloidlar azot saqlovchi organik birikmalar bo‘lib, ularning qon bosimini tartibga solishdagi ahamiyati quyidagicha: Gipertoniya yoki *gipertoniyani induksiya qilish* – Ba’zi alkaloidlar (masalan, rezerpin) simpatik nerv tizimini bostirib, qon bosimini pasaytiradi. Boshqa alkaloidlar esa (masalan, efedrin) adrenergik retseptorlarni faollashtirib, qon bosimini oshirishi mumkin. *Ion kanallariga bevosita ta’sir* – Ba’zi alkaloidlar Na^+/K^+ -ATFaza nasosiga ta’sir qilib, hujayralarning elektrofiziologik xususiyatlarini o‘zgartiradi. *NO ishlab chiqarishni rag‘batlantirish* – Ayrim alkaloidlar (masalan, papaverin) NO hosil bo‘lishini rag‘batlantirib, tomirlarni kengaytiradi. Alkaloidlar orasida kodein, morfin, efedrin, berberin kabi moddalar mavjud bo‘lib, ular qahva, choy, opiy ko‘knori va boshqa o‘simliklardan olinadi. Shunga qaramay bugungi kunda ham o‘rganilayotgan asosiy biologik faol moddalar bu serotonin, gistamin, vazopressin, turli guruhlarining vitaminlari, shuningdek, kaliy, magniy kabi inson uchun zarur bo‘lgan mineral moddalar kimyoviy elementlarning ionlari. ,yod, sink va hakovzolar. Bunday holda, tomirlarni izoxinolin alkaloidlari bilan turli yo‘llar bilan o‘zaro ta’sir qiladigan uchta membranaga bo‘linai: adventitiya - kislorod va ozuqa moddalarining o‘tishiga imkon beradi va kichik tomirlar muntazam ravishda qon tomir tizimida (QTT),metabolik jarayonlarning amalga oshirilishini ta’minlaydi ; mediya qon tomir tizimi - ramka funktsiyasini bajarib, silliq mushak hujayralarining to‘planishi tufayli qonning harakatlanishiga yordam beradi; Intima-tomirlarning ichki qismi bo‘lib, u diffuziya tufayli qonga kiradigan izoxinoli alkaloidlar bilan mediya qon tomir sistemasini oziqlantiradi. Bu esa tomirda endoteliy katta rol o‘ynaydi, u tabiatan turli moddalar o‘tadigan (yoki filtrlanadigan) filtr vazifasini bajaradi.

Ko‘pgina izoxinolin alkaloidlar, masalan, berberin va nuciferin, neyrohrimoya ta’siriga ega. Ular antioksidant va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo‘lib, neyrodegenerativ kasalliklar uchun potentsial dori sifatida o‘rganilmoqda. Izoxinolin alkaloidlar insulin sekretsiyasini rag‘batlantirishi va yurak-qon tomir tizimiga

ijobiy ta‘sir ko‘rsatishi aniqlangan. Bu xususiyatlar ularni diabet va yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda foydalanish uchun qo‘llanilib kelinmoqda. Hozirgi kunda butun dunyo miqyosida tibbiyot kimyosi va farmasevtik dori vositalar bazasining yangi turdagi biologik faol moddalarga bo‘lgan ehtiyojini qondirish dolzarbligicha qolmoqda [1]. Respublikamiz farmakologiya bozorining asosiy qismini import dori vositalari egallaganligi, mahsulot narxining tannarxga nisbatan bir necha barobar qimmatlashishiga olib keladi. Shu sababli raqobatbardosh mahalliy dori vositalariga bo‘lgan talab kun sayin oshib bormoqda. Bu eng avvalo, dastlabki bosqich vakillari bo‘lgan kimyogar tadqiqotchilar oldiga muhim vazifalarni qo‘yadi [2]. Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda izoxinolin hosilalarining sintezi katta qiziqish uyg‘otdi va ilmiy izlanishlarimizni bunday strukturali moddalar sintezini ishlab chiqishga yo‘naltirdik, hamda ularning strukturasini zamonaviy fizik-kimyoviy usullarda o‘rnatish dolzarb masalalardan biridir. Izoxinolin qatori alkaloidlarning modifikatsiyasi tabiiy moddalardan foydalanish chegaralarini kengaytiradi va ularning biologik faolligini o‘rganishga yordam beradi.

O‘simliklardan ajratib olingan biologik faol moddalar organizmga turli fiziologik ta‘sir ko‘rsatib, metabolik jarayonlarni tartibga solishda muhim rol o‘ynaydi. Ushbu moddalarga polifenollar, flavonoidlar va alkaloidlar kiradi. Ularning farmakologik xususiyatlari qon bosimini tartibga solish, antioksidant himoya, yallig‘lanishga qarshi va ion kanallari faoliyatini modulyatsiya qilish bilan bog‘liq. Polifenollar o‘simliklarda keng tarqalgan ikkilamchi metabolitlar bo‘lib, ular kuchli antioksidant xususiyatlarga ega. Ular qon tomirlarining tonusini tartibga solishda ham muhim rol o‘ynaydi: *Antioksidant ta‘sir* – Polifenollar reaktiv kislorod turlarini (ROS) neytrallaydi, bu esa oksidlovchi stressni kamaytiradi va gipertoniya rivojlanishining oldini oladi.

Maqsad izoxinolin alkaloidlari va biologik faol moddalarni qon tomir silliq mushaklariga ta‘sirini o‘rganish.

Tadqiqot maqsadlari:

mavzu bo'yicha joriy adabiyotlarni ko'rib tsxalil qilib chiqish;

Izoxinolin alkaloidini qon tomir silliq mushaklariga ijobiy ta'sir ko'rsatishini aniqlash;

biologik faol moddalarning uglevodorodlarga salbiy ta'sirini o'rganish ;

mustaqil monitoring va ishining buzilishining oldini olish uchun takliflar kiritish.

Adabiyot tahlili

Ta'kidlanganidek, zamonaviy tadqiqotchilarning aksariyat ishlari ikkita asosiy jihatni o'rganishga qaratilgan: ayrim moddalarning qon tomirlari faoliyatiga ijobiy va salbiy ta'siri.

Quyidagi mualliflarning asarlari qiziqarli E.I. Bon , N.E. Maksimovich, N.A. Valko [1], shuningdek, Yu S. Sytoy [4], unda tadqiqotchilar yurak-qon tomir tizimining ishlashiga ta'sir qiluvchi asosiy bashorat qiluvchi omillarni aniqlash sohasidagi mahalliy va xorijiy tadqiqotchilarning ishlarini o'rgangan. Tegishli biologik faol moddalarni iste'mol qilish va qon aylanishini tezlashtirishga yordam beradigan oddiy mashqlarni kundalik bajarishga asoslangan terapevtik usullar kasallikni oldini oladi. 8, 12].

Qon aylanishini o'rganish va qon tomirlarini saqlash imkoniyatini davom ettirish D.V., Linkova , E.O. Kozlov, I.M.Kvetnoy o'z asarlarida qon tomirlarining faoliyatiga salbiy va ijobiy ta'sir ko'rsatadigan moddalarni aniqlash va qon tomir kasalliklari paydo bo'lishining oldini olish imkoniyatlarini o'rgadi. Umuman olganda, bioaktiv moddalarning yurak qon-tomir tizimga ta'siri ko'p tomonlama bo'lib, ular ion kanallarini tartibga solish vazifasini bajaradi. Ushbu tabiiy birikmalar yurak-qon tomir kasalliklarining profilaktikasi va davolashida istiqbolli terapevtik vositasidir. Kaliy ion kanallari yurak va qon tomir tizimining elektr faolligini tartibga soluvchi muhim elementlardan biridir. Ushbu kanallar membrana potensialini saqlash, qon tomirlarning tonusini boshqarish va yurak ritmini muvozanatlashtirishda ishtirok etadi.

Ayrim flavonoidlar azot oksidi ishlab chiqarishni oshirib, qon tomirlarini kengaytiradi, natijada qon bosimi pasayadi. Aksincha, ba'zi alkaloidlar qon tomirlarini toraytirib, qon bosimini oshirishi mumkin.

O'simliklardan ajratilgan bioaktiv moddalar yurak-qon tomir tizimiga muhim ta'sir ko'rsatib, qon bosimi, yurak qisqarish tezligi va tomirlarning elastikligini boshqarishda ishtirok etadi. Ularning ta'siri, asosan, ion kanallarining faolligini modulyatsiya qilish, antioksidant himoya, yallig'lanishga qarshi va endoteliy funksiyasini yaxshilash kabi mexanizmlar orqali amalga oshiriladi. Ba'zi bioaktiv moddalar yurak mushaklarining ion kanallari faoliyatiga ta'sir qilib, yurak qisqarish kuchini boshqaradi.

Materiallar va usullar

Ushbu ishda quyidagi usullardan foydalanilgan:

O'tkazildi , bu biologik faol moddalarning SQTS larga ta'siri yoshga, inson ehtiyojlariga va molekulyar tibbiyot sohasidagi yangi ishlanmalarga mos ravishda tartibga solinishi kerakligini;

to'plangan ma'lumotlarni taxlil qilish, bazi BFM larni qon tomir muskulariga ta'sirio 'rganilgan, ammo empirik testlarni talab qiladigan terapevtik usullar bilan birlashtirilishi kerak degan xulosaga kelish mumkin.

Tadqiqotlarda ishlatiladigan o'simlik bioaktiv moddalari turli farmakologik xususiyatlarga ega bo'lib, yurak-qon tomir tizimiga, qon bosimi regulyatsiyasiga va ion kanallarining faolligiga ta'sir qiladi. Ushbu moddalarning ta'sir mexanizmlari ko'p bolib, ular antioksidant, yallig'lanishga qarshi, qon tomir bo'shashtiruvchi va ion transport tizimni tartibga solishda ishtirok etishi o'rganilgan.

Natijalar va umumiy tavsiyalar

Izoxinolin alkaloidining silliq mushak hujayralariga ta'siri haqida savollar ko'pgina omillar bilan belgilanadi.

Alkaloidlar turli ion kanallariga bevosita ta'sir qilishi bilan ajralib turadi. Ular qon bosimini oshirishi yoki pasaytirishi, yurak qisqarish kuchiga ta'sir qilishi mumkin. Shu bilan birga, ayrim hollarda nafaqat ijobiy, balki salbiy ta'sir ham kuzatiladi, bu bir qator tarkibiy qismlarga shaxsiy intolerans yoki biologik faol moddalarni noto'g'ri ishlatish bilan

bog‘liq. Ammo mutaxassislarning malakali yordami bilan qon tomir silliq mushak hujayralarining ishlashiga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan biologik faol moddalar uchun maqbul variantlarni tanlash mumkin.

1-jadval

Modda nomi	Moddalarga ta'siri	SQTS ga ta'siri
KTYK'lar (ko'p to'yinmagan yog'li kislotalar)	Qon lipidlari va xolesterin darajasini pasaytiradi	Antitrombik va antiaritmik ta'sir
BFM lar (sterollar va stanollar)	Xolesterin darajasini pasaytiradi, immunitetni yaxshilaydi	Ular filtratsiyadan o'tmaydi va qon tomir hujayralariga tabiiy ravishda kirmaydi
PV (polisaxaridlar)	Triglitsidlar, xolesterin, lipoproteinlar darajasi bilan bog'liq muammolarni oldini oladi	Glyukoza, qon bosimini pasaytiradi va hujayralarni ozuqa moddalari bilan boyitishga yordam beradi
Vitaminlar (suvda eriydi)	Qon tomirlarini tabiiy jarayonlar uchun muhim mikroelementlar bilan boyitish	Vitaminlar va Pllarni to'g'ri qabul qilish va kombinatsiyasi bilan ular PVs, vitaminlar va mikroelementlarning ko'pligi bilan erta qarishni oldini olishga xizmat qiladi;
Minerallar	Antioksidant ta'sir	Etishmovchilik tezlashgan qarishga va keyinchalik aterosklerozga olib keladi
Vitaminsimon moddalar	Qon bosimini pasaytiradi, lipotrop ta'sir ko'rsatadi	Hujayra vazoaktivligini rag'batlantirish
Kichik qo'shimchalar (flavonoidlar , izoflavonlar)	Oksidlanish katalizatori, kapillyarlarni mustahkamlaydi	Trombolitik ta'sir

1-jadvalda ko'rsatilganidek, turli xil biologik faol moddalar ham himoya komponentlariga ega bo'lishi mumkin va qon tomirlariga va bevosita SQTSga turli xil ta'sir ko'rsatishi mumkin.

➤ *Papaverin* – L-turdagi Ca^{2+} kanallarini ingibirlab, qon tomirlarning bo‘shashishiga yordam beradi.

➤ *Teobromin* – yurak faoliyatini stimulyatsiya qiladi, diuretik ta’sir ko‘rsatib, organizmdan ortiqcha suyuqlikni chiqarib, qon bosimini pasaytiradi.

➤ *Sanguinarin* – yurak muskullarining elektrofiziologik faoliyatini o‘zgartirib, ion kanallarini modulyatsiya qiladi.

➤ *Berberin* – ATF-sezuvchi K^+ kanallarini faollashtirib, yurak ishemiyasidan himoya qiladi.

➤ *Efedrin* – simpatik nerv tizimini stimulyatsiya qilib, qon bosimini oshiradi va yurak urish tezligini kuchaytiradi.

Saponinlar yurakning ion kanallariga ta’sir qilib, yurak qisqarish kuchini oshiradi yoki pasaytiradi. Ular qon tomirlarni mustahkamlash va yurakning kontraktil faoliyatini yaxshilash xususiyatiga ega

Natijalarni muhokama qilish

BFM ning SQTS holatiga ijobiy ta'sirini izchil amalga oshirish uchun "yosh" va "eski" silliq mushak hujayralarining nisbatini ko'rsatadigan bir qator tahlillar olish kerak. Shuningdek, qondagi biologik faol moddalar darajasini tekshirish, va ularning yetishmasligi yoki ortiqcha bo'lishi qon tomirlarining umumiy holati va kapillyarlarning biologik faol moddalarni hujayralarga tashish va o'tkazish qobiliyati bilan bog'liq asoratlarni keltirib chiqaradi.

Tadqiqotlarda ushbu biologik faol moddalar alohida yoki kompleks holda o'rganilib, ularning ion kanallariga ta'siri, yurak-qon tomir tizimiga ijobiy va salbiy ta'sirlarini aniqlash maqsadida tahlil qilinadi. Bu moddalarning ta'sir mexanizmlarini tushunish ularning terapevtik qo'llanilishi uchun yangi yo'nalishlarni ochib berishi mumkin.

Kalsiyni-aktivlaydigan kaliy kanallari esa hujayra ichi kalsiy ionlari konsentratsiyasining oshishiga javoban ochiladi va qon tomirlarning bo‘shashishida ishtirok etadi. Ushbu kanallar turli o‘lcham va o‘tkazuvchanlik darajalariga ko‘ra uch turga bo‘linadi: katta o‘tkazuvchanlikka ega BK kanallari, o‘rta o‘tkazuvchanlikka ega IK kanallari va kichik o‘tkazuvchanlikka ega SK kanallari. BK kanallari qon tomirlarning silliq muskul hujayralarida ko‘proq uchraydi va vazodilatatsiyani ta’minlashda muhim rol o‘ynaydi. Ushbu kanallar yuqori darajadagi hujayra ichi kalsiy ionlari bilan faollashadi va qon bosimini pasaytirishda ishtirok etadi. BK kanallari aktivatorlariga *NS1619* va *NS11021* kiradi, ularning blokatorlari esa *iberiotoksin* hisoblanadi. IK va SK kanallari asosan endoteliy va yurak hujayralarida uchrab, qon bosimini tartibga solishga va yurakning normal qisqarishini ta’minlashga yordam beradi.

Xulosa. Ushbu maqolada o‘simlik bioaktiv moddalari, ularning aniqlash va ajratib olish usullari, tasnifi hamda yurak-qon tomir tizimiga ta’siri keng muhokama qilindi. Tadqiqotda ishlatilgan asosiy o‘simlik bioaktiv moddalari tahlil qilinib, ularning

farmakologik xususiyatlari va terapevtik potentsiali ko‘rib chiqildi. Ion kanallarining qon bosimini tartibga solishdagi o‘rni alohida tahlil qilindi. Kaliy (K^+) kanallarining vazodilatatsiya jarayonidagi ishtiroki, kalsiy (Ca^{2+}) kanallarining vazokonstriksiya jarayoniga ta’siri, natriy (Na^+) kanallarining osmotik bosimdagi roli hamda xlor (Cl^-) kanallarining qon tomir tonusini saqlashdagi ahamiyati atroflicha ko‘rib chiqildi. Shuningdek, yurak-qon tomir tizimida endoteliyning muhim fiziologik va biokimyoviy funksiyalari tahlil qilindi. Gipertoniyaning rivojlanishiga olib keluvchi metabolik omillar batafsil ko‘rib chiqildi. Semizlik va diabetning ion kanallari orqali qon bosimi bilan bog‘liqligi, gipoksiya va oksidlovchi stressning qon bosimiga ta’siri ilmiy manbalar asosida tahlil qilindi. Tadqiqot natijalari gipertoniya va yurak-qon tomir kasalliklarining rivojlanish mexanizmlarini chuqurroq tushunishga imkon beradi. Shuningdek, o‘simlik bioaktiv moddalari va ion kanallarining o‘zaro ta’sir mexanizmlari o‘rganildi. Ushbu tadqiqot natijalari bioaktiv moddalarning ion kanallari orqali yurak-qon tomir tizimiga ko‘rsatadigan ta’sir mexanizmlarini tushunishga hissa qo‘shib, ularning terapevtik potentsialini aniqlashga yordam beradi. Bu esa kelajakda yurak-qon tomir kasalliklarini davolash va profilaktika qilish uchun yangi strategiyalarni ishlab chiqishda muhim ilmiy asos bo‘lishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Bon E.I., Maksimovich N.E., Valko N.A. Miyadagi qon aylanishini tartibga solish mexanizmlari (Sharh) // Orenburg tibbiy byulleteni. 2021 yil. 4-son (36). B.7-12
2. Ivanov A. N., Popyxova E. B., Tereshkina N. E., Stepanova T. V., Zlobina O. V., Norkin I. A. Endoteliyning vazomotor funktsiyasi // Fiziologiya fanlaridagi yutuqlar. 2020. T. 51, No 4. 82-104-betlar
3. Savitskiy D.V., Linkova N.S., Kozhevnikova E.O., Saraev G.B., Kozlov K.L., Kvetnoy I.M. Endoteliy va qon tomir silliq mushak hujayralarining SASP: aterosklerozning patogenezi va terapiyasidagi roli // Molekulyar tibbiyot. 2022 yil. 4-son. B.9-16. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-04-02>
4. Sytaya Yu. S. D vitamini va yurak-qon tomir patologiyasi o'rtasidagi munosabatlarning asosiy mexanizmlari // RKZh. 2022. № 1. B.95-104. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4602
5. Banerjee P., Kotla S., Reddy Velatooru L., Abe RJ, Devis EA, Kuk JP, Schadler K., Deswal A., Herrmann J., Lin SH, Abe JI, Le NT Menteşa sifatida Senescence bilan bog'liq sekretor fenotip yurak-qon tomir kasalliklari va saraton o'rtasida // Front Cardio-vasc Med. 2021. No 8. R. 763 - 930. DOI: 10.3389/ fcv.2021.763930.
6. Fritz M and Rinaldi G. Blood pressure measurement with the tail-cuff method in Wistar and spontaneously hypertensive rats: Influence of adrenergic- and nitric oxide-mediated vasomotion. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2008; 58(3), 215-221.

7.J Duarte, R Pérez-Palencia, F Vargas, MA Ocete, F Pérez-Vizcaino, A Zarzuelo and J Tamargo. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. British Journal of Pharmacology 2001; 133(1), 117-124.

8.Tabuchi, Masaki & Umegaki, Keizo & Ito, Tomohiro & Suzuki, Motohisa & Ikeda, Masahiko & Tomita, Takako. (2001). Disturbance of Circadian Rhythm in Heart Rate, Blood Pressure and Locomotive Activity at the Stroke-Onset in Malignant Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. Japanese journal of pharmacology. 85. 197-202. 10.1254/jjp.85.197.

9.ang, Yu & Thatcher, Sean & Cassis, Lisa. (2017). Measuring Blood Pressure Using a Noninvasive Tail Cuff Method in Mice. 10.1007/978-1-4939-7030-8_6.