QO‘QON DAVLAT PEDAGOGIKA INSTITUTI ILMIY XABARLARI
(2026-yil 9-son)
TABIIY FANLAR
NATURAL SCIENCES
https://doi.org/10.70728/a.series.tab.v08.i09.007

APIGENIN VA NARINGENINNING GLITSIRRIZIN KISLOTASI TUZLARI BILAN KOMPLEKSLARINING KALAMUSH AORTASIGA VAZORELAKSANT TA’SIRI (*IN VITRO*)

A.M. Xayitbayev[1,5], M.Sh. Bakiyeva[1], D.Yu. Xasanova[1], B.D. Raxmonov[2], M.J. Raxmatova[3], U.D. Matchanov[3], R.S. Esanov[4] N.X. Xolmirzaeva[5]
[1]Namangan Davlat universiteti, Namangan, O‘zbekiston
[2]O‘zbekiston Milliy universiteti, Toshkent, O‘zbekiston
[3]O‘zR FA O‘simlik moddalari kimyosi instituti, Toshkent, O‘zbekiston,
[4]O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti, Toshkent, O‘zbekiston
[5]Impuls tibbiyot instituti
Namangan Davlat universiteti[6]

Annotatsiya. Ushbu tadqiqotda Apigenin va Naringeninning Glitsirrizin kislotasi monoammoniyli (GKMAT) va monokaliyli tuzlari (GKMKT) bilan hosil qilgan komplekslarining vazorelaksant faolligi *in vitro* sharoitda o‘rganildi. Tajribalar kalamush aortasining halqasimon preparatlarida izometrik qisqarish kuchini qayd etish usulida olib borildi. Qisqarish KCl (50 mM) va fenilefrin (1 μM) yordamida chaqirilib, komplekslarning ta’siri turli konsentratsiyalarda baholandi. Olingan natijalar barcha o‘rganilgan komplekslar aorta silliq mushaklarining qisqarishini konsentratsiyaga bog‘liq ravishda susaytirishini ko‘rsatdi. Ayrim komplekslarda maksimal vazorelaksant ta’siri 90% dan yuqori bo‘lib, ayniqsa GKMAT asosidagi komplekslarda yuqori faollik kuzatildi. Natijalar ushbu komplekslarning qon tomir silliq mushaklaridagi Ca^{2+}-ga bog‘liq qisqarish mexanizmlariga ta’sir etishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar: apigenin, naringenin, glitsirrizin kislotasining monoammoniyli tuzi (GKMAT), glitsirrizin kislotasining monokaliyli tuzi (GKMKT), vazorelaksant faollik, aorta silliq mushagi, Ca^{2+}–ga bog‘liq qisqarish.

Аннотация. В данной работе в условиях *in vitro* изучена вазорелаксантная активность комплексов Апигенина и Нарингенина с моноаммониевой солью Глицирризиновой кислоты (МАСГК) и монокалиевой солью глицирризиновой кислоты (МКСГК). Исследования проводили на изолированных кольцевых препаратах аорты крыс с регистрацией изометрической силы сокращения. Сокращение аорты вызывали KCl (50 мМ) и фенилэфрином (1 мкМ), после чего оценивали вазорелаксантное действие комплексов в различных концентрациях. Установлено, что все исследованные комплексы ослабляли сокращение гладкой мускулатуры аорты в зависимости от концентрации. Для некоторых комплексов максимальная

вазорелаксация превышала 90%, при этом выраженная активность наблюдалась у комплексов на основе МАСГК. Полученные результаты позволяют предположить, что вазорелаксантное действие исследуемых комплексов может быть связано с их влиянием на Ca^{2+}–зависимые механизмы сокращения гладкой мускулатуры сосудов.

Ключевые слова: апигенин, нарингенин, моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты (МАСГК), монокалиевая соль глицирризиновой кислоты (МКСГК), вазорелаксантная активность, гладкая мускулатура аорты, Ca^{2+}–зависимое сокращение.

Abstract. The *in vitro* vasorelaxant activity of Apigenin and Naringenin complexes with Glycyrrhizic acid monoammonium salt (GAMAS) and glycyrrhizic acid monopotassium salt (GAMPS) was investigated. Experiments were carried out on isolated rat aortic rings by recording isometric contractile force. Aortic contraction was induced with KCl (50 mM) or phenylephrine (1 μM), followed by evaluation of the vasorelaxant effects of the complexes at different concentrations. All tested complexes produced a concentration-dependent reduction in aortic smooth muscle contraction. For some of the complexes, the maximal vasorelaxant response exceeded 90%, with pronounced activity observed for GAMAS-based complexes. These findings suggest that the vasorelaxant effects of the investigated complexes may be associated with modulation of Ca^{2+}-dependent mechanisms involved in vascular smooth muscle contraction.

Keywords: apigenin, naringenin, glycyrrhizic acid monoammonium salt (GAMAS), glycyrrhizic acid monopotassium salt (GAMPS), vasorelaxant activity, aortic smooth muscle, Ca^{2+}–dependent contraction.

KIRISH. Yurak-qon tomir kasalliklari zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda. Ularning rivojlanishida arterial qon bosimining oshishi, qon tomirlar tonusining buzilishi, endotelial disfunksiya va tomir devorining strukturaviy qayta tuzilishi o‘zaro bog‘liq jarayonlar sifatida ishtirok etadi. Ayniqsa, arterial gipertenziyada periferik tomir qarshiligining ortishi ko‘p jihatdan qon tomir silliq mushak hujayralarining funksional holati bilan belgilanadi. Hozirgi ma’lumotlarga ko‘ra, tomir tonusini boshqarish faqat bitta retseptor yoki signal yo‘liga bog‘liq emas. Unda ion kanallari, G-oqsil bilan bog‘langan retseptorlar, hujayra ichki Ca^{2+} almashinuvi, oksidlovchi stress va bir qator signal kaskadlari birgalikda qatnashadi [1]. Shu sababli qon tomir silliq mushaklarining qisqarish va bo‘shashish mexanizmlariga ta’sir qiluvchi biologik faol birikmalarni izlash farmakologik va bioorganik tadqiqotlarning muhim yo‘nalishlaridan hisoblanadi.

Qon tomir silliq mushak hujayrasining qisqarishida sitoplazmadagi erkin Ca^{2+} konsentratsiyasining ortishi markaziy o‘rin tutadi. Hujayra ichiga Ca^{2+} kirishi bir necha turdagi membrana kanallari orqali amalga oshadi, bunda potensialga bog‘liq L-tip Ca^{2+} kanallari tomir tonusini shakllantirishda alohida ahamiyatga ega. Membrana dequtublanishi natijasida ushbu kanallarning faollashishi hujayra ichiga Ca^{2+} oqimini kuchaytiradi, Ca^{2+}–kalmodulin kompleksi hosil bo‘lishi va miozin yengil zanjiri kinazasining faollashishi esa aktin-miozin o‘zaro ta’sirini kuchaytirib, qisqarishga olib keladi [2]. Arterial gipertenziyada

Ca^{2+} homeostazining buzilishi va silliq mushak hujayralarining Ca^{2+} ga javob reaksiyasi kuchayishi tomirlarning yuqori reaktivligi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [3].

Tomir qisqarishi faqat membrana dequtublanishi bilan cheklanmaydi. Vazoaktiv agonistlarning membrana retseptorlari bilan o‘zaro ta’siri fosfolipaza C, inozitol-1,4,5-trifosfat va diatsilglitserol orqali kechuvchi signal yo‘llarini faollashtirib, sarkoplazmatik retikulumdan Ca^{2+} ajralishini va hujayra tashqarisidan Ca^{2+} kirishini kuchaytiradi [1,3]. Shu nuqtai nazardan, izolyatsiyalangan qon tomir preparatlarida KCl va α_1-adrenoretseptor agonisti fenilefrin yordamida qisqarish chaqirish moddalarning vazorelaksant xususiyatlarini turli funksional mexanizmlar fonida baholash imkonini beradi. Yuqori konsentratsiyadagi K^+ bilan chaqirilgan dequtublanish, avvalo, potensialga bog‘liq Ca^{2+} oqimining rolini baholash uchun qo‘llanilsa, fenilefrin bilan yuzaga keltirilgan qisqarish retseptor orqali boshqariladigan signal mexanizmlarining ishtirokini o‘rganishga imkon beradi [2,3].

So‘nggi yillarda tomir tonusini boshqaruvchi tabiiy birikmalar orasida flavonoidlarga alohida e’tibor qaratilmoqda. Flavonoidlarning yurak-qon tomir tizimiga ta’siri ilgari ko‘proq ularning antioksidant xususiyatlari bilan izohlangan bo‘lsa, hozirgi tadqiqotlar bu birikmalar ion kanallari, fermentlar va hujayra signal tizimlariga bevosita ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatmoqda [4]. Ularning ayrim vakillari vazodilatatsiya, endotelial funksiyani yaxshilash, trombotsitlar agregatsiyasini kamaytirish va tomir devoridagi patologik jarayonlarni susaytirish kabi ta’sirlarni namoyon qilishi aniqlangan [5]. Bu holat flavonoidlarni nafaqat tabiiy antioksidantlar, balki tomir funksiyasiga ko‘p yo‘nalishli ta’sir ko‘rsatuvchi biologik faol molekulalar sifatida baholashga asos bo‘ladi.

Apigenin (4′,5,7-trigidroksiflavon) o‘simliklarda keng tarqalgan flavonlardan biri bo‘lib, uning yurak-qon tomir tizimiga ta’siri bir necha eksperimental modellarda o‘rganilgan. Apigeninning antioksidant va yallig‘lanishga qarshi xususiyatlaridan tashqari, endoteliy va qon tomir silliq mushak hujayralariga bevosita ta’sir qilishi haqida ma’lumotlar mavjud [6]. Izolyatsiyalangan kalamush aortasida apigenin fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishni konsentratsiyaga bog‘liq ravishda susaytirishi ko‘rsatilgan. Endoteliyning olib tashlanishi bu ta’sirni kamaytirgan, biroq butunlay yo‘qotmagan, bu apigeninning endoteliyga bog‘liq va undan mustaqil mexanizmlarga ega bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi [7]. Apigeninning tomir silliq mushagiga ta’siri boshqa tomir modellarida ham tasdiqlangan. Kalamushning intrarenal arteriyalarida u KCl, fenilefrin, vazopressin va tromboksan A_2 analogi bilan chaqirilgan qisqarishlarni susaytirgan. Elektrofiziologik tadqiqotlarda esa apigeninning Ca^{2+}-faollashuvchi Cl^- kanallari faolligini kamaytirishi va potensialga bog‘liq K^+ kanallari faolligini kuchaytirishi aniqlangan [8]. Demak, apigeninning vazorelaksant ta’sirini faqat bitta Ca^{2+} kanaliga bog‘lash yetarli emas; uning ta’sirida membrana potensiali va bir nechta ion-transport tizimlarining o‘zgarishi ishtirok etishi mumkin. Bundan tashqari, apigeninning gipertenziyada tomir devorining qayta tuzilishiga ta’siri ham o‘rganilib, 2025-yilda e’lon qilingan tadqiqotda uning angiotenzin II ta’sirida tomir silliq mushak hujayralari proliferatsiyasi va migratsiyasini TP53 bilan bog‘liq mexanizm orqali susaytirishi ko‘rsatilgan [9].

Naringenin (5,7,4′-trigidroksiflavanon) ham yurak-qon tomir tizimiga ta’siri bilan qiziqish uyg‘otadigan tabiiy flavonoidlardan biridir. U asosan sitrus mevalarida uchraydi va

uning biologik ta’sirlari antioksidant yoki yallig‘lanishga qarshi xususiyatlar bilan chegaralanmaydi. Naringeninning farmakologik ta’siri turli signal tizimlari bilan bog‘liq bo‘lib, yurak-qon tomir kasalliklarining bir qator xavf omillariga ta’sir qilishi mumkinligi ko‘rsatilgan [10]. Shu bilan birga, uning farmakologik qo‘llanilishida bioo‘zlashtirilishining cheklanganligi muhim muammolardan biri bo‘lib qolmoqda [10].

Naringeninning vazorelaksant faolligi bevosita izolyatsiyalangan tomir preparatlarida ham qayd etilgan. Ayrim tadqiqotlardan birida naringenin fenilefrin va yuqori konsentratsiyadagi KCl bilan qisqartirilgan kalamush aorta halqalarini konsentratsiyaga bog‘liq ravishda bo‘shashtirishi aniqlangan. Mualliflar bu jarayonda halqali nukleotid fosfodiesterazalarining ingibirlanishi ham ishtirok etishini ko‘rsatgan [11]. Keyingi tadqiqotlar ushbu mexanizm yanada murakkab ekanini ko‘rsatdi. Xususan, Sprague–Dawley kalamushlari aorta halqalarida naringenin ta’sirida yuzaga kelgan vazorelaksatsiyada endoteliy, NO/sGC tizimi, prostaglandinlar, K^+ kanallari va Ca^{2+} kanallari ishtiroki qayd etilgan [12]. Shunday qilib, apigenin singari naringenin ham qon tomir tonusiga bir necha molekulyar nishonlar orqali ta’sir qilishi mumkin.

Biroq tabiiy flavonoidlarning amaliy qo‘llanilishida ularning suvda eruvchanligi, barqarorligi va biologik o‘zlashtirilishi ko‘pincha cheklovchi omil hisoblanadi. Shu sababli biologik faol tabiiy birikmalarni supramolekulyar tizimlar, komplekslar yoki tabiiy tashuvchilar bilan birlashtirish ularning fizik-kimyoviy va farmakologik xususiyatlarini modifikatsiya qilishning istiqbolli yo‘nalishlaridan biri sifatida qaralmoqda. Bu jihatdan glitsirrizin kislotasi alohida qiziqish uyg‘otadi. U qizilmiya (*Glycyrrhiza* spp.) ildizlarining asosiy biologik faol komponentlaridan biri bo‘lgan triterpen saponin bo‘lib, o‘ziga xos amfifil tuzilishga ega [13]. Glitsirrizin kislotasining biologik ta’sirlari bilan bir qatorda uning boshqa molekulalar bilan nokovalent assotsiatsiyalar hosil qilish va dori yetkazib berish tizimlarida funksional komponent sifatida qo‘llanish imkoniyatlari ham faol o‘rganilmoqda [13,14].

Glitsirrizin kislotasi va uning hosilalaridan farmatsevtik tizimlarda foydalanishning muhim tomoni shundaki, ular ayrim biologik faol birikmalarning eruvchanligi, barqarorligi, bioo‘zlashtirilishi va tashilishini yaxshilashga xizmat qilishi mumkin [14]. Shu bilan birga, glitsirrizin kislotasining o‘zi ham tomir endoteliysi bilan bog‘liq biologik jarayonlarga ta’sir ko‘rsatishi haqida eksperimental ma’lumotlar mavjud. Masalan, glitsirrizin kislotasi yuqori glikatsiyalangan yakuniy mahsulotlar ta’sirida yuzaga keladigan endotelial disfunksiyani RAGE/NF-κB signal yo‘lining faollashuvini susaytirish orqali kamaytirishi ko‘rsatilgan [15]. Bunday xususiyatlar glitsirrizin kislotasi hosilalarini flavonoidlar bilan birgalikda o‘rganish uchun qo‘shimcha ilmiy asos yaratadi.

Shu nuqtai nazardan, apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi tuzlari bilan hosil qilgan komplekslarini o‘rganish ikki jihatdan ahamiyatlidir. Bir tomondan, apigenin va naringenin o‘zlari qon tomir silliq mushaklari tonusiga ta’sir qiluvchi flavonoidlar hisoblanadi [7,8,11,12]. Ikkinchi tomondan, glitsirrizin kislotasining supramolekulyar va tashuvchi xususiyatlari biologik faol molekulalarning fizik-kimyoviy hamda funksional xususiyatlarini o‘zgartirish imkonini beradi [13,14]. Shunga qaramay, apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi monoammoniyli va monokaliyli tuzlari bilan

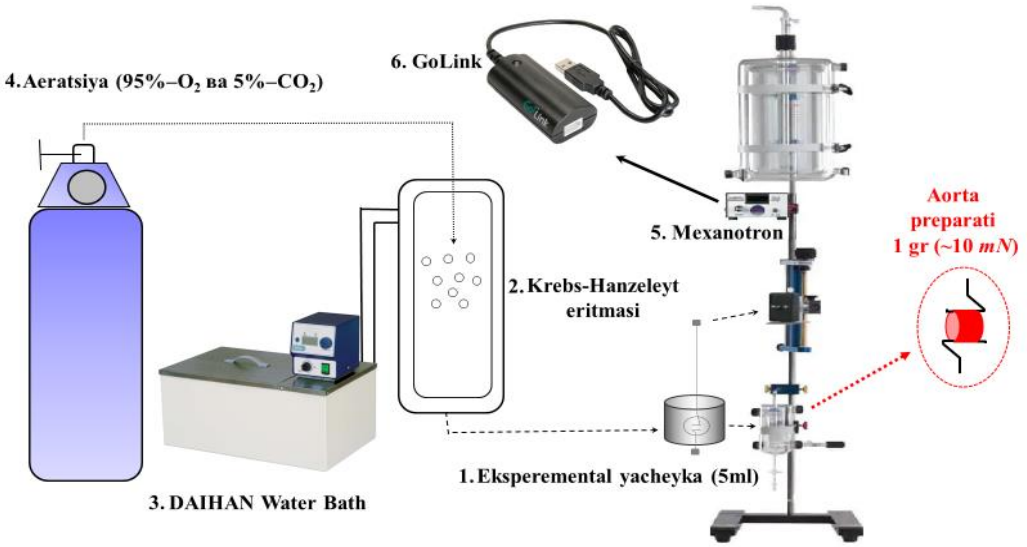
komplekslarining qon tomir silliq mushaklaridagi vazorelaksant ta’siri yetarlicha tavsiflanmagan. Ayniqsa, ushbu komplekslarning dequtublanishi va retseptor orqali yuzaga keladigan qisqarish sharoitidagi faolligini qiyosiy baholash ularning ta’sir xususiyatlarini tushunishda muhimdir.

Shundan kelib chiqib, mazkur tadqiqotning maqsadi apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi monoammoniyli (GKMAT) hamda monokaliyli (GKMKT) tuzlari bilan 1:4 nisbatda hosil qilgan komplekslarining vazorelaksant faolligini kalamush aortasi preparatlarida *in vitro* sharoitda baholashdan iborat. Bunda komplekslarning KCl bilan chaqirilgan dequtublanishiga bog‘liq hamda fenilefrin bilan chaqirilgan retseptor vositasidagi qisqarishlarga ta’siri qiyosiy o‘rganildi.

MATERIALLAR VA METODLAR. Tadqiqotlar tana vazni 140–180 g bo‘lgan sog‘lom oq zotsiz kalamushlarda olib borildi. Tajriba hayvonlari standart sharoitda saqlanib, oziqa va suv bilan ta’minlandi. Hayvonlar jonsizlantirilgandan so‘ng aorta qon tomiri jarrohlik yo‘li bilan ajratib olindi va 2–4 mm uzunlikdagi, 1–2 mm diametrli halqasimon segmentlarga bo‘lindi. Ajratilgan aorta preparatlarining qisqarish faolligi izometrik sharoitda organ vannasi usulida o‘rganildi. Izolyatsiyalangan qon tomir preparatlarida izometrik qisqarish kuchini qayd etish farmakologik moddalarning tomir tonusiga ta’sirini baholashda keng qo‘llaniladigan eksperimental yondashuv hisoblanadi [16].

Tajribalarda Krebs–Henseleit fiziologik eritmasidan foydalanildi. Eritma tarkibi quyidagicha bo‘ldi (mM): NaCl – 120,4; KCl – 5,0; $NaHCO_3$ – 15,5; NaH_2PO_4 – 1,2; $MgCl_2$ – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5 va glyukoza – 11,5. Eritmaning pH qiymati 7,4 darajada saqlandi. Tajriba davomida fiziologik eritma 95% O_2 va 5% CO_2 dan iborat karbogen aralashmasi bilan aeratsiya qilindi. Eksperimental kameradagi harorat 37±0,5 °C da saqlab turildi. Aorta preparatiga 1 g (taxminan 9,8–10 mN) boshlang‘ich taranglik berilib, tajriba boshlanishidan oldin 40–60 min davomida barqaror funksional holatga kelguniga qadar inkubatsiya qilindi.

Aorta halqalarining qisqarish kuchi FT-03 izometrik kuch sensori (Grass Instrument Co., AQSh) yordamida qayd etildi. Sensordan olingan mexanik signal kuchaytirgich orqali Endim 621.02 qayd etish qurilmasiga (Chexiya) uzatildi. Shu tariqa preparat qisqarish kuchining tekshirilayotgan komplekslar ta’sirida o‘zgarishi uzluksiz kuzatib borildi.



1-sxema. Kalamush aortasi halqasimon preparatining izometrik qisqarish faolligini qayd etish eksperimental qurilmasining sxemasi.

Tadqiqotda apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi monoammoniyli (GKMAT) hamda monokaliyli (GKMKT) tuzlari bilan 1:4 nisbatda hosil qilgan to‘rtta kompleksi o‘rganildi: Apigenin:GKMAT (1:4), Apigenin:GKMKT (1:4), Naringenin:GKMAT (1:4) va Naringenin:GKMKT (1:4). Ularning aorta silliq mushagiga vazorelaksant ta’siri KCl va fenilefrin yordamida oldindan chaqirilgan qisqarish fonida baholandi. Apigenin va naringeninning izolyatsiyalangan aorta preparatlaridagi vazorelaksant xususiyatlarini baholashda KCl va fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarish modellaridan foydalanilishi avvalgi tadqiqotlarda ham keltirilgan [7,12].

Komplekslarning membrana dequtublanishi bilan bog‘liq qisqarishga ta’sirini baholash uchun KCl 50 mM konsentratsiyada qo‘llanildi. KCl ta’sirida yuzaga kelgan barqaror qisqarish amplitudasi 100% deb qabul qilindi. Shundan so‘ng tekshirilayotgan komplekslar turli konsentratsiyalarda qo‘shilib, ular ta’sirida qisqarish amplitudasining kamayishi qayd etildi. K^+ ning yuqori konsentratsiyasida membrana dequtublanishining yuzaga kelishi va buning natijasida potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallari orqali Ca^{2+} oqimining kuchayishi ushbu modelning fiziologik asosini tashkil etadi [2].

Komplekslarning retseptor orqali yuzaga keladigan qisqarishga ta’sirini o‘rganishda α_1-adrenoretseptor agonisti fenilefrindan foydalanildi. Fenilefrin 1 μM konsentratsiyada qo‘llanib, hosil bo‘lgan barqaror qisqarish amplitudasi 100% deb qabul qilindi. Keyinchalik komplekslar tegishli konsentratsiyalarda qo‘shilib, aorta preparatining bo‘shashish darajasi qayd etildi. Fenilefrin bilan oldindan qisqartirilgan kalamush aorta halqalaridan apigenin va naringenin kabi flavonoidlarning vazorelaksant xususiyatlarini o‘rganishda foydalanilganligi avvalgi tadqiqotlarda ham ko‘rsatilgan [7,12].

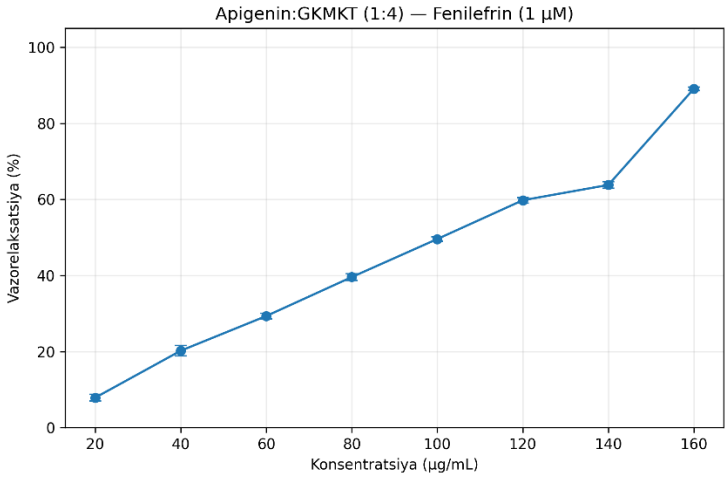
KCl yoki fenilefrin ta’sirida hosil bo‘lgan boshlang‘ich qisqarish 100% deb olinib, komplekslar ta’sirida yuzaga kelgan vazorelaksatsiya unga nisbatan foizlarda ifodalandi. Eksperimental natijalarni statistik qayta ishlash OriginPro 8.5 SR1 (OriginLab Corporation, Northampton, MA, AQSh) dasturiy paketi yordamida amalga oshirildi. Statistik ahamiyatlilik mezoni $p<0,05$ darajasida qabul qilindi.

NATIJALAR. Apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi monoammoniyli (GKMAT) hamda monokaliyli (GKMKT) tuzlari bilan 1:4 nisbatda hosil qilgan komplekslarining vazorelaksant faolligi KCl (50 mM) va fenilefrin (1 μM) bilan oldindan qisqartirilgan kalamush aortasi halqasimon preparatlarida baholandi. Har ikkala modelda ham tekshirilgan komplekslar konsentratsiya ortishi bilan aorta silliq mushagi qisqarish amplitudasini turli darajada kamaytirdi.

Apigenin:GKMKT (1:4) kompleksining fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

Fenilefrin (1 μM) yordamida chaqirilgan qisqarish fonida Apigenin:GKMKT (1:4) kompleksi aniq konsentratsiyaga bog‘liq vazorelaksant ta’sir ko‘rsatdi. 20 μg/mL konsentratsiyada bo‘shashish darajasi 7,88% ni tashkil etgan bo‘lsa, konsentratsiya 40, 60 va 80 μg/mL gacha oshirilganda ushbu ko‘rsatkich mos ravishda 20,22; 29,34 va 39,58% gacha

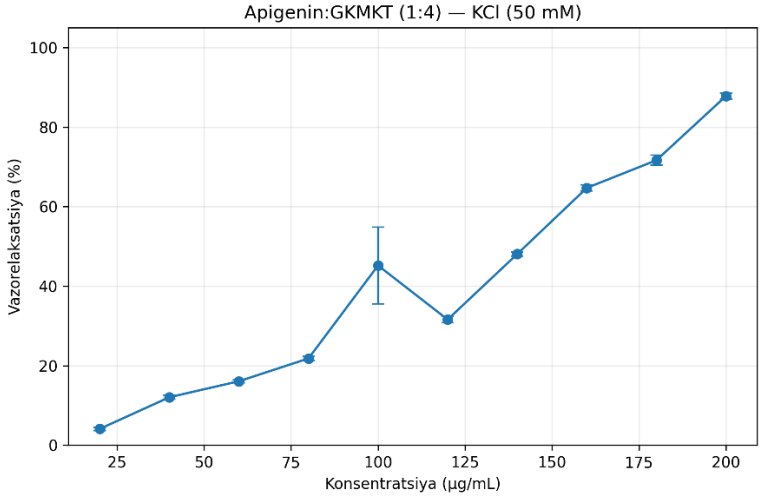
ortdi. 100 µg/mL da vazorelaksatsiya 49,58% ga yetdi. Keyingi konsentratsiyalarda ta’sir yanada kuchayib, 120 va 140 µg/mL da 59,78 va 63,80% ni, 160 µg/mL da esa 89,08% ni tashkil etdi.



1-rasm. Apigenin:GKMKT (1:4) kompleksining fenilefrin (1 µM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Apigenin:GKMKT (1:4) kompleksining KCl bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

KCl (50 mM) bilan chaqirilgan qisqarishlarda ham Apigenin:GKMKT (1:4) kompleksi vazorelaksant faollik namoyon qildi. 20 µg/mL konsentratsiyada ta’sir 4,09% bo‘lib, 40, 60 va 80 µg/mL da mos ravishda 12,05; 16,07 va 21,80% ni tashkil etdi. 100 µg/mL nuqtada o‘rtacha vazorelaksatsiya 45,18% bo‘ldi. Mazkur nuqtada individual qiymatlar orasidagi tarqoqlik boshqa konsentratsiyalarga nisbatan yuqori bo‘ldi. 120 µg/mL da o‘rtacha ko‘rsatkich 31,59% ni tashkil qilgan bo‘lsa, 140 µg/mL dan boshlab vazorelaksant ta’sir yana izchil ortib bordi va 160, 180 hamda 200 µg/mL konsentratsiyalarda mos ravishda 64,70; 71,66 va 87,80% ga yetdi.

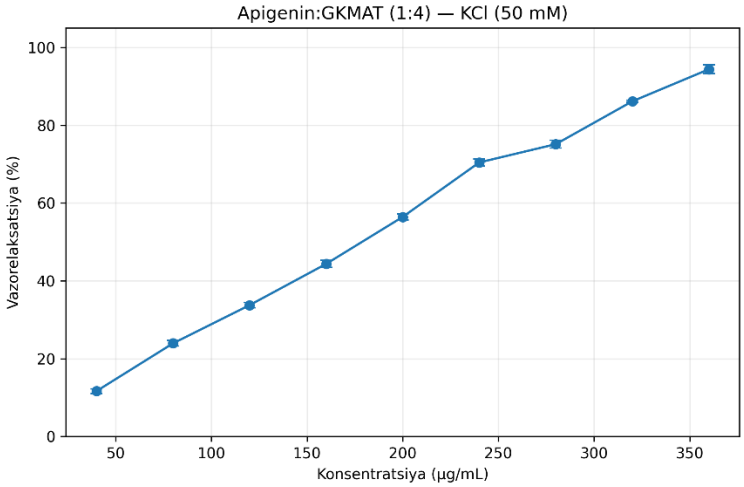


2-rasm. Apigenin:GKMKT (1:4) kompleksining KCl (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Bu seriyada 100 va 120 µg/mL nuqtalari umumiy konsentratsiya–ta’sir tendensiyasidan biroz chetga chiqadi. Shu sababli keyingi statistik tahlilda aynan ushbu nuqtalarni alohida nazorat qilish maqsadga muvofiq.

Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksining KCl bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

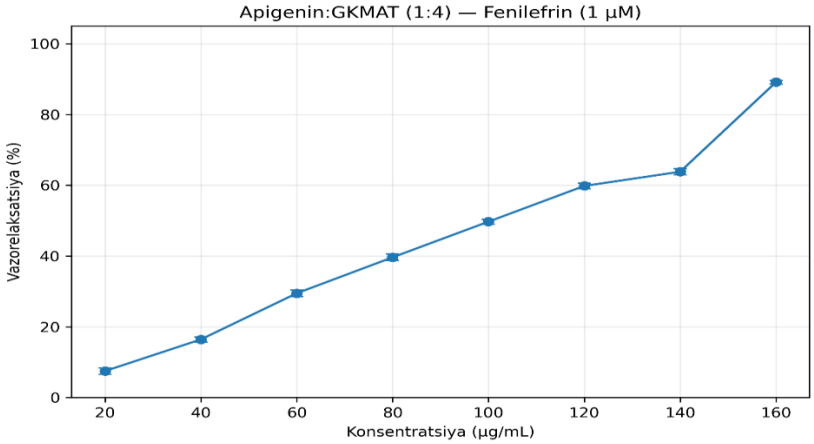
Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksi KCl bilan chaqirilgan qisqarish fonida keng konsentratsiya oralig‘ida bosqichma-bosqich kuchayuvchi vazorelaksant ta’sir ko‘rsatdi. 40 µg/mL da bo‘shashish darajasi 11,64% ni tashkil etdi. Konsentratsiya 80 va 120 µg/mL ga oshirilganda ta’sir mos ravishda 23,92 va 33,74% gacha ortdi. 160 µg/mL da 44,34%, 200 µg/mL da esa 56,42% vazorelaksatsiya qayd etildi. Yuqori konsentratsiyalarda ta’sir yanada yaqqol namoyon bo‘lib, 240, 280 va 320 µg/mL da mos ravishda 70,42; 75,12 va 86,14% ni tashkil etdi. 360 µg/mL da maksimal vazorelaksatsiya 94,38% ga yetdi.



3-rasm. Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksining KCl (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksining fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

Fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarish sharoitida Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksi ham konsentratsiya ortishi bilan kuchayib boruvchi vazorelaksant ta’sir ko‘rsatdi. 20 µg/mL konsentratsiyada bo‘shashish 7,48% ni tashkil etgan bo‘lsa, 40 va 60 µg/mL da bu ko‘rsatkich 16,42 va 29,46% ga yetdi. 80 µg/mL da 39,62%, 100 µg/mL da esa 49,69% vazorelaksatsiya kuzatildi. 120 va 140 µg/mL da ta’sir mos ravishda 59,79 va 63,80% ni tashkil etdi. Eng yuqori, 160 µg/mL konsentratsiyada esa aorta preparatining bo‘shashish darajasi 89,12% ga yetdi.



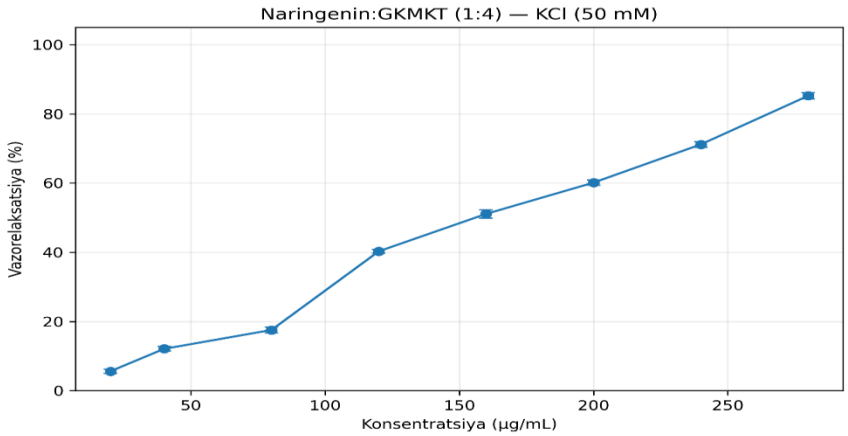
4-rasm. Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksining fenilefrin (1 µM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Apigeninning ikkala kompleksi fenilefrin modelida bir-biriga juda yaqin faollik ko‘rsatdi. 100 µg/mL da Apigenin:GKMKT va Apigenin:GKMAT komplekslari uchun

vazorelaksatsiya mos ravishda 49,58 va 49,69%, 160 µg/mL da esa 89,08 va 89,12% ni tashkil etdi.

Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksining KCl bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

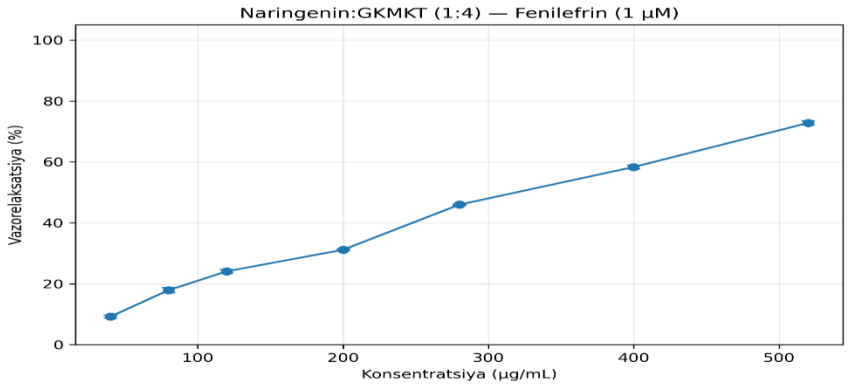
Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksi KCl (50 mM) bilan chaqirilgan qisqarish fonida konsentratsiya oshishi bilan kuchayuvchi vazorelaksant javob hosil qildi. 20 µg/mL da ta’sir 5,60% bo‘lib, 40 va 80 µg/mL da mos ravishda 12,08 va 17,53% ni tashkil etdi. 120 µg/mL da vazorelaksatsiya 40,27% ga, 160 µg/mL da esa 51,08% ga yetdi. Keyingi konsentratsiyalarda ta’sir 200 µg/mL da 60,11%, 240 µg/mL da 71,16% va 280 µg/mL da 85,20% ni tashkil etdi.



5-rasm. Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksining KCl (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksining fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

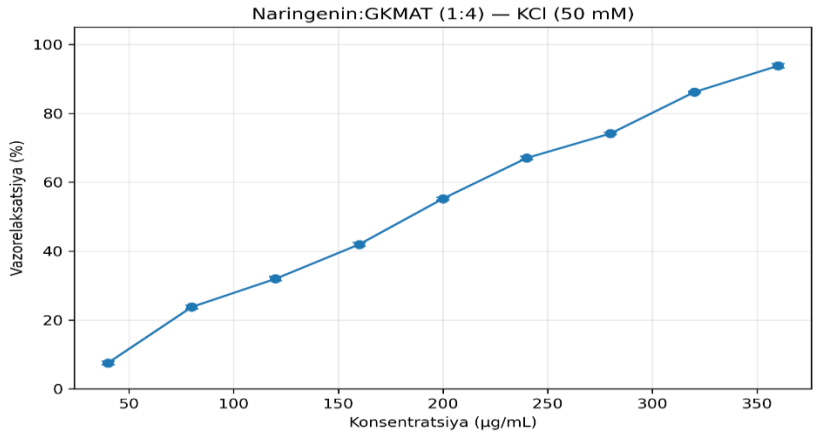
Fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarish sharoitida Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksining ta’siri boshqa ayrim komplekslarga nisbatan sekinroq rivojlandi. 40 µg/mL da vazorelaksatsiya 9,21% ni, 80 va 120 µg/mL da esa mos ravishda 17,89 va 24,08% ni tashkil etdi. 200 µg/mL da 31,14%, 280 µg/mL da 45,96% bo‘shashish qayd etildi. Konsentratsiya 400 µg/mL ga yetkazilganda vazorelaksatsiya 58,33%, 520 µg/mL da esa 72,78% gacha oshdi.



6-rasm. Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksining fenilefrin (1 µM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Naringenin:GKMAT (1:4) kompleksining KCl bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

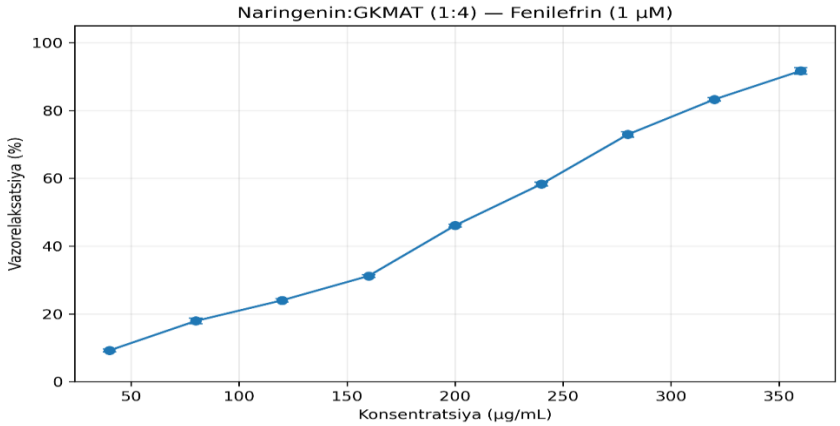
Naringenin:GKMAT (1:4) kompleksi KCl bilan chaqirilgan qisqarishda yuqori konsentratsiyalarda kuchli vazorelaksant faollik ko‘rsatdi. 40 µg/mL da bo‘shashish darajasi 7,52% bo‘lib, 80 va 120 µg/mL da 23,76 va 31,94% ni tashkil etdi. 160 µg/mL da 41,94%, 200 µg/mL da 55,22% vazorelaksatsiya kuzatildi. Konsentratsiya oshishi bilan ta’sir izchil kuchayib, 240 µg/mL da 67,02%, 280 µg/mL da 74,12%, 320 µg/mL da 86,14% va 360 µg/mL da 93,78% ga yetdi.



7-rasm. Naringenin:GKMAT (1:4) kompleksining KCl (50 mM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Naringenin:GKMAT (1:4) kompleksining fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishga ta’siri

Fenilefrin (1 µM) bilan chaqirilgan qisqarishlarda Naringenin:GKMAT (1:4) kompleksi ham konsentratsiyaga bog‘liq ravishda aorta preparatini bo‘shashtirdi. 40 µg/mL konsentratsiyada vazorelaksatsiya 9,21% ni tashkil etgan bo‘lsa, 80 va 120 µg/mL da mos ravishda 17,91 va 24,00% ga yetdi. 160 µg/mL da 31,18%, 200 µg/mL da 46,06%, 240 µg/mL da 58,29% bo‘shashish kuzatildi. Yuqori konsentratsiyalarda vazorelaksant javob sezilarli darajada kuchayib, 280 µg/mL da 72,91%, 320 µg/mL da 83,24% va 360 µg/mL da 91,67% ni tashkil etdi.



8-rasm. Naringenin:GKMAT (1:4) kompleksining fenilefrin (1 µM) bilan chaqirilgan kalamush aortasi qisqarishiga vazorelaksant ta’siri.

Umuman olganda, barcha tekshirilgan komplekslarda vazorelaksant ta’sir konsentratsiya oshishi bilan kuchayib bordi. Apigenin:GKMAT va Apigenin:GKMKT komplekslari fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishni 160 µg/mL da qariyb 89% ga kamaytirdi. KCl modelida Apigenin:GKMAT 360 µg/mL da 94,38%, Naringenin:GKMAT esa shu konsentratsiyada 93,78% vazorelaksatsiya ko‘rsatdi. Naringenin:GKMAT fenilefrin

modelida 360 μg/mL da 91,67% ta’sir ko‘rsatgan bo‘lsa, Naringenin:GKMKT kompleksida 520 μg/mL konsentratsiyada ham javob 72,78% atrofida bo‘ldi. Bu natijalar komplekslar orasida vazorelaksant faollik darajasi va samarali konsentratsiya oralig‘i bo‘yicha farqlar mavjudligini ko‘rsatdi.

NATIJALAR VA ULARNING MUHOKAMASI. O‘tkazilgan tajribalar apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi monoammoniyli hamda monokaliyli tuzlari bilan hosil qilgan komplekslari kalamush aortasi silliq mushagida vazorelaksant faollik namoyon qilishini ko‘rsatdi. Muhimi, ta’sir faqat bitta qisqarish modelida kuzatilmadi. Komplekslar KCl bilan chaqirilgan dequtublanishiga bog‘liq qisqarishni ham, fenilefrin orqali yuzaga keltirilgan retseptor vositasidagi qisqarishni ham susaytirdi. Aksariyat tajriba seriyalarida konsentratsiya oshishi bilan vazorelaksant javobning kuchayib borishi kuzatildi.

KCl bilan chaqirilgan qisqarish modelida olingan natijalar alohida e’tiborga loyiq. Yuqori konsentratsiyadagi K^+ silliq mushak hujayrasi membranasini dequtublalab, potensialga bog‘liq Ca^{2+} kanallari orqali hujayraga Ca^{2+} kirishini kuchaytiradi. Natijada sitoplazmatik Ca^{2+} miqdori ortib, qisqarish apparati faollashadi [2]. Shu sababli tekshirilgan komplekslarning KCl fonida aorta preparatini bo‘shashtirishi ularning dequtublanishi va Ca^{2+} ga bog‘liq qisqarish jarayonlariga ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatadi. Biroq olingan natijalarning o‘zi komplekslar L-tip Ca^{2+} kanallarini bevosita bloklaydi, degan qat’iy xulosa chiqarish uchun yetarli emas. Buni tasdiqlash uchun Ca^{2+}-siz eritmada $CaCl_2$ bilan konsentratsiya–javob tajribalari yoki elektrofiziologik tekshiruvlar talab etiladi.

KCl modelida GKMAT asosidagi komplekslar yuqori maksimal ta’sir ko‘rsatdi. Apigenin:GKMAT (1:4) kompleksi 360 μg/mL da 94,38%, Naringenin:GKMAT (1:4) esa shu konsentratsiyada 93,78% vazorelaksatsiya hosil qildi. Apigenin:GKMKT (1:4) uchun 200 μg/mL da 87,80%, Naringenin:GKMKT (1:4) uchun esa 280 μg/mL da 85,20% bo‘shashish qayd etildi. Ushbu natijalar to‘rtta kompleksning barchasi depolyarizatsiyaga bog‘liq qisqarishni susaytirishini, biroq ularning samarali konsentratsiya oralig‘i bir xil emasligini ko‘rsatadi.

Fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishlarda ham apigenin komplekslarining yuqori faolligi kuzatildi. Apigenin:GKMKT va Apigenin:GKMAT komplekslari 100 μg/mL da deyarli bir xil — mos ravishda 49,58 va 49,69% vazorelaksatsiya hosil qilgan bo‘lsa, 160 μg/mL da bu ko‘rsatkichlar 89,08 va 89,12% ga yetdi. Demak, fenilefrin modelida glitsirrizin kislotasi tuzining monoammoniyli yoki monokaliyli shaklda bo‘lishi apigenin komplekslarining maksimal kuzatilgan ta’sirida katta farq yuzaga keltirmadi.

Bu natija erkin apigenin bo‘yicha ilgari olingan ma’lumotlar bilan umumiy jihatdan mos keladi. Zhang va hammualliflar apigenin fenilefrin bilan oldindan qisqartirilgan kalamush aortasi halqalarini konsentratsiyaga bog‘liq ravishda bo‘shashtirishini ko‘rsatgan [7]. Ularning tajribasida endoteliy olib tashlanganda vazorelaksant ta’sir kamaygan, ammo butunlay yo‘qolmagan. Bu apigenin ta’sirida endoteliyga bog‘liq va silliq mushak darajasidagi mexanizmlar birgalikda qatnashishi mumkinligini ko‘rsatadi. Boshqa tadqiqotlarda apigeninning Ca^{2+}-faollashuvchi Cl^- toklarini kamaytirishi va potensialga bog‘liq K^+ toklarini kuchaytirishi ham aniqlangan [8]. Shuning uchun bizning tajribada kuzatilgan vazorelaksatsiyani faqat bitta turdagi ion kanaliga bog‘lash to‘g‘ri bo‘lmaydi.

Naringenin komplekslari orasida esa GKMAT va GKMKT shakllari o‘rtasidagi farq fenilefrin modelida yaqqolroq namoyon bo‘ldi. Naringenin:GKMAT (1:4) 360 μg/mL da 91,67% vazorelaksatsiya ko‘rsatgan bo‘lsa, Naringenin:GKMKT (1:4) kompleksida hatto 520 μg/mL da ham bo‘shashish 72,78% ni tashkil etdi. Bu natija naringenin uchun glitsirrizin kislotasi tuzining shakli kompleksning funksional faolligiga ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatadi. Biroq mazkur farqning molekulyar sababini faqat aorta halqalarida o‘tkazilgan funksional tajriba asosida aniqlash mumkin emas.

Naringenin bo‘yicha olingan natijalar ham avvalgi tadqiqotlar bilan yaxshi muvofiqlashadi. Naringeninning fenilefrin va KCl bilan qisqartirilgan aorta preparatlarida vazorelaksant xususiyatga ega ekanligi ilgari ko‘rsatilgan [11,12]. Tan va hammualliflar naringenin endoteliy saqlangan kalamush aorta halqalarida fenilefrin hamda KCl bilan chaqirilgan qisqarishni sezilarli darajada susaytirishini aniqlagan. Ularning batafsil farmakologik tajribalari naringenin ta’sirida NO/sGC/prostaglandin tizimi, K^+ kanallari va Ca^{2+} almashinuvi bilan bog‘liq mexanizmlar ishtirok etishini ko‘rsatgan [12]. Shuning uchun bizning naringenin komplekslarida KCl va fenilefrin fonida kuzatilgan vazorelaksatsiya erkin naringenin uchun ma’lum bo‘lgan farmakologik xususiyatlarga zid emas.

Olingan natijalarning yana bir qiziqarli tomoni apigenin va naringeninning aynan glitsirrizin kislotasi tuzlari bilan kompleks holatda o‘rganilganidir. Glitsirrizin kislotasi amfifil tuzilishga ega bo‘lib, boshqa molekulalar bilan nokovalent supramolekulyar assotsiatlar hosil qilishi mumkin. Bunday tizimlardan kam eruvchan biologik faol moddalar uchun tashuvchi sifatida foydalanish, ularning eruvchanligi va fizik-kimyoviy xususiyatlarini o‘zgartirish imkoniyati adabiyotlarda qayd etilgan [13,14]. Shu jihatdan apigenin va naringeninning GKMAT hamda GKMKT bilan komplekslanishi ularning suvli muhitdagi holati va biologik nishonlar bilan o‘zaro ta’siriga ta’sir qilishi mumkin. Ammo bizning tajribalarimizda erkin apigenin, erkin naringenin, GKMAT va GKMKT alohida nazorat sifatida parallel o‘rganilmaganligi sababli, komplekslanish flavonoidlarning vazorelaksant faolligini aynan necha marta kuchaytirganini hozirgi ma’lumotlar asosida aytish mumkin emas.

KCl va fenilefrin modellarining birgalikda qo‘llanilishi komplekslarning ta’siri haqida muhim funksional ma’lumot beradi. KCl bilan chaqirilgan qisqarishning susayishi depolyarizatsiya va Ca^{2+} ga bog‘liq qisqarish mexanizmlarining ishtirokini ko‘rsatsa, fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishning kamayishi α_1-adrenoretseptor faollashuvidan keyingi signal jarayonlari ham komplekslar ta’siriga sezgir ekanligini ko‘rsatadi. Shunga qaramay, fenilefrin natijasini “retseptor boshqariluvchi Ca^{2+} kanallarining bevosita blokadasi” sifatida talqin qilishga shoshilmaslik kerak. Fenilefrin ta’sirida PLC–IP_3 signal yo‘li, hujayra ichki Ca^{2+} zaxiralarining safarbar qilinishi, tashqi muhitdan Ca^{2+} kirishi va miofilamentlarning Ca^{2+} ga sezgirligi kabi bir nechta jarayonlar qatnashadi [1,3].

Shunday qilib, olingan natijalar apigenin va naringeninning GKMAT hamda GKMKT bilan 1:4 nisbatdagi komplekslari kalamush aortasi silliq mushagida yaqqol vazorelaksant xususiyatga ega ekanligini ko‘rsatadi. Ta’sirning KCl va fenilefrin bilan chaqirilgan qisqarishlarning har ikkalasida kuzatilishi komplekslarning Ca^{2+} ga bog‘liq tomir qisqarish jarayonlariga ta’sir qilish ehtimolini kuchaytiradi. Shu bilan birga, tajribalarimiz funksional

organ vannasi modeli bilan cheklanganligi sababli, kuzatilgan ta’sirni ma’lum bir Ca^{2+} kanali yoki yagona molekulyar nishon bilan bevosita bog‘lash hozircha to‘g‘ri emas. Ushbu mexanizmni aniqlashtirish uchun keyingi tadqiqotlarda erkin flavonoidlar va glitsirrizin kislotasi tuzlarini alohida nazorat sifatida tekshirish, endoteliy mavjud va olib tashlangan aorta preparatlarini taqqoslash hamda Ca^{2+} oqimiga yo‘naltirilgan maxsus farmakologik tajribalarni o‘tkazish maqsadga muvofiq.

XULOSA. O‘tkazilgan tajribalar apigenin va naringeninning glitsirrizin kislotasi monoammoniyli (GKMAT) hamda monokaliyli (GKMKT) tuzlari bilan 1:4 nisbatda hosil qilgan komplekslari kalamush aortasi silliq mushagida vazorelaksant faollik namoyon qilishini ko‘rsatdi. Tekshirilgan barcha komplekslar KCl (50 mM) va fenilefrin (1 μM) bilan chaqirilgan qisqarishlarni konsentratsiyaga bog‘liq ravishda susaytirdi. Apigenin komplekslari fenilefrin modelida yuqori va bir-biriga yaqin faollik ko‘rsatgan bo‘lsa, GKMAT asosidagi apigenin va naringenin komplekslari KCl bilan chaqirilgan qisqarishlarda 90% dan yuqori maksimal vazorelaksatsiyani ta’minladi. Naringenin:GKMAT kompleksi fenilefrin fonida ham Naringenin:GKMKT kompleksiga nisbatan kuchliroq ta’sir ko‘rsatdi.

Olingan natijalar ushbu komplekslar qon tomir silliq mushagining Ca^{2+} ga bog‘liq qisqarish jarayonlariga ta’sir qilishi mumkinligini ko‘rsatadi. Shu bilan birga, mavjud ma’lumotlar ta’sirni bevosita ma’lum bir Ca^{2+} kanalini ingibirlash bilan bog‘lash yetarli emas. Shuning uchun keyingi tadqiqotlarda erkin apigenin va naringenin, shuningdek GKMAT va GKMKT tuzlarini alohida nazorat sifatida baholash, endoteliy ishtirokini aniqlash va Ca^{2+} oqimi bilan bog‘liq mexanizmlarni maxsus farmakologik usullar yordamida chuqurroq o‘rganish maqsadga muvofiq.

ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Ma J., Li Y., Yang X., Liu K., Zhang X., Zuo X., Ye R., Wang Z., Shi R., Meng Q., Chen X. (2023). Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 168. DOI: 10.1038/s41392-023-01430-7.

2. Ghosh D., Syed A.U., Prada M.P., Nystoriak M.A., Santana L.F., Nieves-Cintrón M. (2017). Calcium channels in vascular smooth muscle. *Advances in Pharmacology*, 78, 49–87. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.08.002.

3. Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J., Camargo L.L., Anagnostopoulou A., Arner A., Montezano A.C. (2018). Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Cardiovascular Research*, 114(4), 529–539. DOI: 10.1093/cvr/cvy023.

4. Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82(4), 513–523. DOI: 10.1016/j.fitote.2011.01.018.

5. Sánchez M., Romero M., Gómez-Guzmán M., Tamargo J., Pérez-Vizcaíno F., Duarte J. (2019). Cardiovascular effects of flavonoids. *Current Medicinal Chemistry*, 26(39), 6991–7034. DOI: 10.2174/0929867326666181220094721.

6. Thomas S.D., Jha N.K., Jha S.K., Sadek B., Ojha S. (2023). Pharmacological and molecular insight on the cardioprotective role of apigenin. *Nutrients*, 15(2), 385. DOI: 10.3390/nu15020385.

7. Zhang Y.H., Park Y.S., Kim T.J., Fang L.H., Ahn H.Y., Hong J.T., Kim Y., Lee C.K., Yun Y.P. (2000). Endothelium-dependent vasorelaxant and antiproliferative effects of apigenin. *General Pharmacology*, 35(6), 341–347. DOI: 10.1016/S0306-3623(02)00113-1.

8. Jing Y., Chen R., Dong M., Liu Y., Hou X., Guo P., Li W., Lv J., Zhang M. (2019). Apigenin relaxes rat intrarenal arteries, depresses Ca^{2+}-activated Cl^{-} currents and augments voltage-dependent K^{+} currents of the arterial smooth muscle cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 115, 108926. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108926.

9. Gao J., Wang D., Zhang X., Yang G., Xi D., Qin X., Wang Y., Jin Y., Guo Y., Li X., Ma K. (2025). Apigenin prevents hypertensive vascular remodeling by regulating the TP53 pathway. *International Immunopharmacology*, 157, 114706. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114706.

10. Lin S.Z., Muthusamy S., Paul C.R., Saju M.K., Kuo W.W., Huang C.Y., Marthandam Asokan S. (2026). Essential pharmacokinetics and pharmacodynamics of naringenin: Underpinning the cardioprotective potential of citrus-based traditional medicine. *Archiv der Pharmazie*, 359(6), e70287. DOI: 10.1002/ardp.70287.

11. Orallo F., Camiña M., Alvarez E., Basaran H., Lugnier C. (2005). Implication of cyclic nucleotide phosphodiesterase inhibition in the vasorelaxant activity of the citrus-fruits flavonoid (±)-naringenin. *Planta Medica*, 71(2), 99–107. DOI: 10.1055/s-2005-837774.

12. Tan C.S., Tew W.Y., Jingying C., Yam M.F. (2021). Vasorelaxant effect of 5,7,4′-trihydroxyflavanone (naringenin) via endothelium dependent, potassium and calcium channels in Sprague Dawley rats: Aortic ring model. *Chemico-Biological Interactions*, 348, 109620. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109620.

13. Bakr A.F., Shao P., Farag M.A. (2022). Recent advances in glycyrrhizin metabolism, health benefits, clinical effects and drug delivery systems for efficacy improvement; a comprehensive review. *Phytomedicine*, 99, 153999. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.153999.

14. Zhao Z.W., Cai M.H., Wang P., Wang D.D., Liu Y., Chen Y.Z. (2024). Application of glycyrrhizic acid and glycyrrhetinic acid in the drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 97, 105754. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.105754.

15. Feng L., Zhu M.M., Zhang M.H., Wang R.S., Tan X.B., Song J., Ding S.M., Jia X.B., Hu S.Y. (2013). Protection of glycyrrhizic acid against AGEs-induced endothelial dysfunction through inhibiting RAGE/NF-κB pathway activation in human umbilical vein endothelial cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 148(1), 27–36. DOI: 10.1016/j.jep.2013.03.035.

16. Angus J.A., Wright C.E. (2000). Techniques to study the pharmacodynamics of isolated large and small blood vessels. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 44(2), 395–407. DOI: 10.1016/S1056-8719(00)00121-0.