

УДК 591.1.(575.1)

Е. CANESCENS (L.) ЎСИМЛИК ТУРИДАН АЖРАТИБ ОЛИНГАН 1,2-DI-O-ГАЛЛОИЛ- β -D-ГЛЮКОЗА ВА 1-O-ГАЛЛОИЛ-4,6-ГЕКСАГИДРОКСИДИФЕНОИЛ- β -D-ГЛЮКОЗА ПОЛИФЕНОЛ БИРИКМАЛАРИНИНГ КИМЁВИЙ СТРУКТУРАСИГА БОҒЛИҚ ВАЗОРЕЛАКСАНТ ТАЪСИРИ

Муталипов Азизбек Абдуллажон ўғли¹

Зайнабиддинов Анвар Эркинжонович¹

Сидиқов Файзулло Соибжон ўғли¹

Тўланова Дилшоода Тўлқинбой қизи²

Салайдинов Муродилжон Махамматсолиевич¹

Андижон давлат университети¹

Наманган давлат университети²

azizbekabdullajonolovich@gmail.com

Аннотация. Тадқиқотда изометрик шароитда *E. Canescens* (L.) ўсимлиги ер устки қисмидан ажратиб олинган - 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва унинг ҳосиласи 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил- β -d-глюкоза полифенолларининг каламуш аорта қон томири силлиқ мускул препарати қисқариш фаоллигига кимёвий структурасига боғлиқ вазорелаксант таъсири ўрганилган. Тажрибаларда 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил- β -d-глюкозанинг вазорелаксант таъсири концентрация ва кимёвий структурасига боғлиқ бўлиб, қон томир силлиқ мускул хужайралари плазмолеммасида жойлашган Ca^{2+}_L -канални блокадаси билан боғлиқлиги аниқланган.

Калит сўзлар: полифенол, 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза, 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил- β -d-глюкоза, қон томир, силлиқ мускул, Ca^{2+}_L -канални, вазорелаксант эффест.

Аннотация. При исследовании в изометрических условиях *E. Canescens* (L.) - 1,2-ди-о-галлоил- β -d-глюкоза и ее производные 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил- β -d-глюкоза полифенолы, выделенные из кровеносного сосуда аорты крысы. Изучено сосудорасширяющее действие препарата на сократительную активность гладких мышц в зависимости от его химической структуры. В экспериментах сосудорасширяющее действие 1,2-ди-о-галлоил- β -d-глюкозы и 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил- β -d-глюкозы зависит от концентрации и химической структуры и локализуется в плазмолемме гладкомышечных клеток сосудов, что связано с блокадой Ca^{2+}_L -каналов.

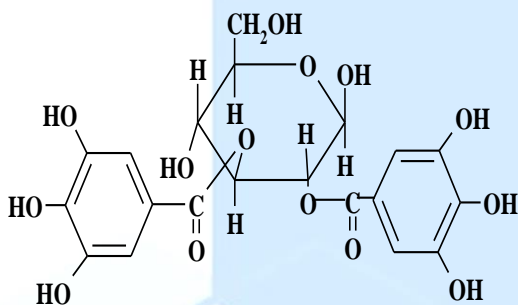
Ключевые слова: полифенол, 1,2-ди-о-галлоил-β-d-глюкоза, 1-о-галлоил-4,6-гексагидрокси-дифенол-β-d-глюкоза, кровеносный сосуд, гладкая мышца, Sa²⁺-канал, сосудорасширяющее действие

Annotation. In the study under isometric conditions, E. Canescens (L.) 1,2-di-o-galloyl-β-d-glucose and its derivative 1-o-galloyl-4,6-hexahydroxydiphenol-β-d-plant. Glucose polyphenols isolated from rat aorta blood, depending on their chemical structure, the vasorelaxant effect of the drug on the contraction activity of vascular smooth muscles was studied. In experiments, the vasodilatory effects of 1,2-di-o-galloyl-β-d-glucose and 1-o-galloyl-4,6-hexahydroxydiphenol-β-d-glucose depended on concentration and chemical structure. in the plasmolemma of vascular smooth muscle cells. It was determined that it is related to the blockade of the Sa²⁺-channel.

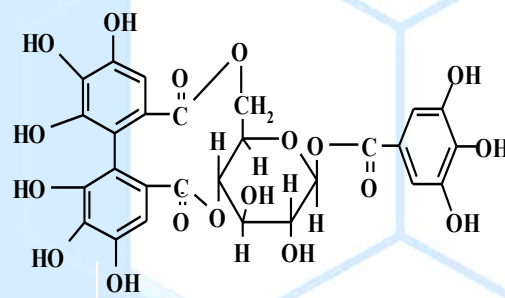
Key words: polyphenol, 1,2-di-o-galloyl-β-d-glucose, 1-o-galloyl-4,6-hexahydroxydiphenol-β-d-glucose, blood vessel, smooth muscle, Ca²⁺_L-channel, vasorelaxant effect.

Кириш. Бугунги кунда полифенолларнинг классификацияси, синтез/биотрансформацияси ва кенг спектрдаги фармакологик фаоллиги айрим тадқиқотчилар томонидан батафсил ўрганилган ва ушбу полифенолларнинг потенциал манбаларидан бири – E. Canescens (L) ўсимлик турлари ҳисобланади [1]. E. Canescens (L) ўсимлик турлари асосан тоғ минтақасида тарқалган турлар бўлиб, икки йиллик ёки кўп йиллик ўтсимон ўсимликлар ҳисобланади. Ҳалқ табобатида E. Canescens (L) ўсимлик турлари тана ҳароратини туширувчи, оғриқ қолдирувчи, шунингдек гастрит, тонзиллитни даволашда, яллиғланишга қарши, қон босмини туширувчи, жигар касалликлари, безгакни даволашда, тетиклаштирувчи сифатида [2] фойдаланилади.

Ушбу тадқиқотнинг мақсади – E. Canescens (L) ўсимлик турларидан ажратиб олинган – 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва унинг ҳосиласи 1-о-галлоил-4,6-гексагидрокси-дифенол-β-d-глюкоза полифенолларининг каламуш аорта қон томири силлиқ мускулининг изометрик қисқариш фаоллигига кимёвий структурасига боғлиқ вазорелаксант таъсирини таҳлил қилишдан иборат (1–расм).



A



B

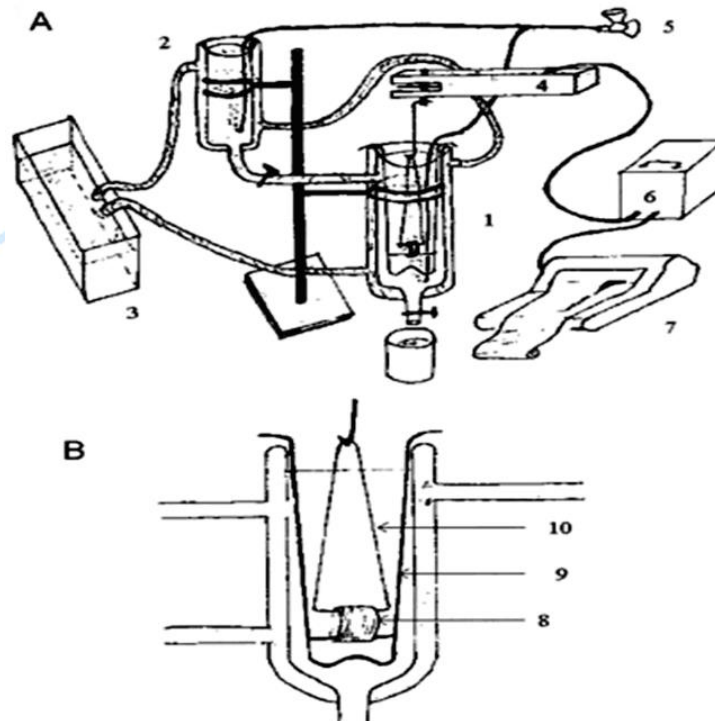
1–расм. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (А) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксифеноил-β-d-глюкоза (Б) полифенолларининг кимёвий структура формуласи [1].

Материал ва методлар. Аорта қон томир препаратини тайёрлаш стандарт услуб ёрдамида амалга оширилди.

Тажрибалар стандарт озуқа ва сув билан таъминланган шароитда боқилган, соғлом оқ, зотсиз каламушларда (150–200 гр.) амалга оширилди. Тажриба ҳайвонлари цервикал дислокация усулида жонсизлантирилгандан кейин, жарроҳлик усулида аорта қон томири ажратиб олинди ва ҳалқасимон сегментлар ($l=2-4$ мм; $\varnothing=1-2$ мм) шаклида кесилди. Тажрибаларда қуйидаги кимёвий таркибга эга бўлган Кребс–Хензелейт физиологик эритмасидан фойдаланилди (мМ ҳисобида): (мМ): NaCl – 120,4; KCl – 5; NaHCO₃ – 15,5; NaH₂PO₄ – 1,2; MgCl₂ – 1,2; CaCl₂ – 2,5; C₆H₁₂O₆ – 11,5 (pH=7,4) [3]. Физиологик эритма карбоген (O₂–95% ва CO₂–5%) билан аэрацияланди, ҳарорат доимийлиги ($t=+37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$) ультратермостат (U–8; Болгария) ёрдамида таъминланди. Аорта қон томир препаратининг қисқариш фаоллиги изометрик шароитда FT–03 (Grass Instrument Co., АҚШ) куч сенсори, сигнал кучайтиргич қурилма (Grass Instrument, АҚШ) орқали Endim 621.02 самописецида (Чехия) стандарт услуб (механография) ёрдамида қайд қилинди.

Тажрибаларда верапамил гидрохлорид [4,5] («Sigma–Aldrich», Германия), NaHCO₃, CaCl₂, MgSO₄, глюкоза, NaCl, KCl, NaH₂PO₄ (Россия) реактивларидан фойдаланилди. Тажрибаларда ўрганилган полифенолларнинг Ca²⁺_L–каналига таъсири KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи амплитудаси бўйича баҳоланди [6,3]. Тажрибаларда ўрганилган полифенолларнинг захирадан ишга тушувчи Ca²⁺–каналли (SOCC – store–operated Ca²⁺–channels)/рецепторга боғлиқ функция бажарувчи Ca²⁺–каналлари (ROCC – receptor–operative Ca²⁺–channels) фаоллигига таъсири фенилэфрин (1 мкМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи амплитудаси бўйича баҳоланди [7]. Олинган натижалар OriginPro v. 8.5 SR1 (EULA, Northampton, MA 01060–4401, АҚШ) махсус дастур пакети ёрдамида статистик қайта ишланди. Натижалар Лакин Г.Ф. (1990) томонидан келтирилган услублар ёрдамида математик–статистик қайта ишланди [8]. Натижалар n марта такрорийликда амалга оширилган тажрибалар натижаларининг $M\pm m$ шаклида келтирилган бўлиб, M – ўртача арифметик қиймат ва m – стандарт хатолик қийматини ифодалайди. Шунингдек, тажриба натижалари гуруҳлар ўртасидаги қийматларнинг статистик ишончлилик даражаси Стьюдент t–мезони асосида ҳисобланди ва $p<0,05$, $p<0,01$ қийматларда статистик ишончли деб баҳоланди.

Дастлаб, каламуш аорта препарати 1 гр (9,8~10 мН) кучланиш бериш асосида, ~45–60 минут давомиди меъёрий электромеханик фаоллик қайд қилинишга қадар инкубацияланди. Қуйидаги расмда каламуш аортаси препаратларини қисқариш фаоллигини қайд қилиш учун мўлжалланган экспериментал қурилманинг блок-схемаси кўрсатилган (2–расм).

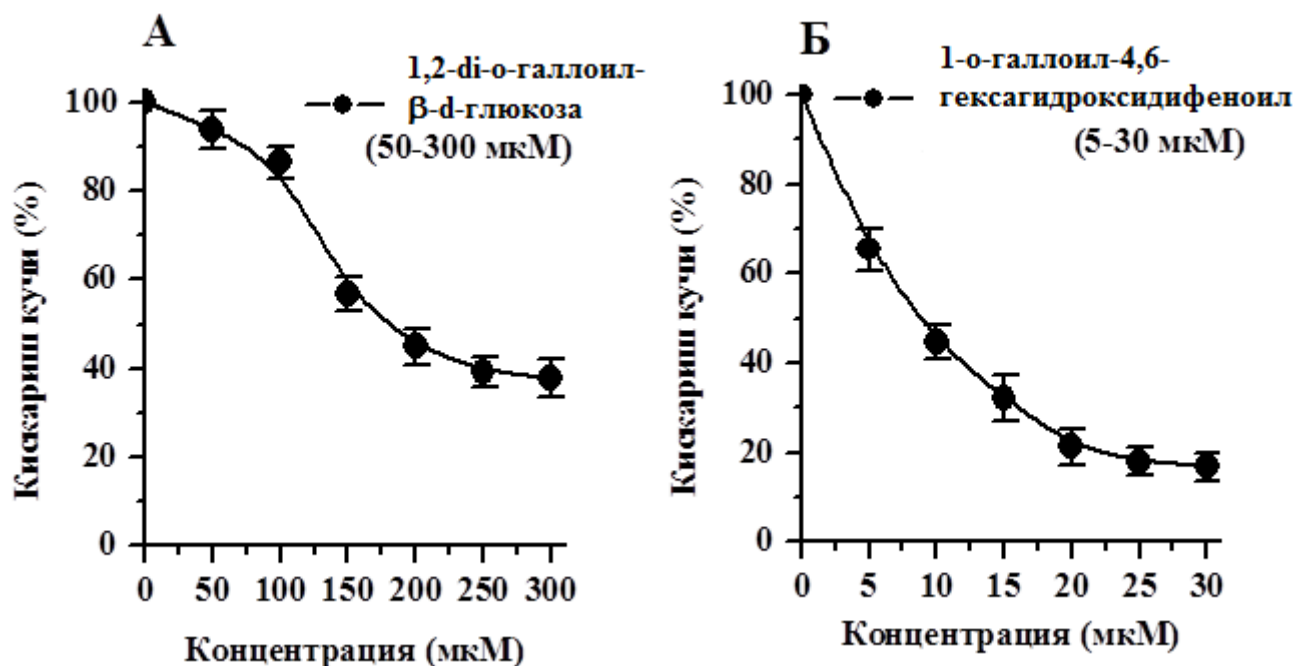


2–расм. Каламуш аорта қон–томир силлик мускул препаратининг изометрик шароитда қисқариш фаоллигини қайд қилиш қурилмасининг умумий схематик кўриниши [9]. Бунда, А – тажриба қурилмаси, 5 мл ҳажмга эга бўлган (1) махсус идиш физиологик эритма билан (2) тўлдирилган бўлиб, физиологик эритманинг ҳарорати доимийлиги термостат (3) ёрдамида таъминланади. Шунингдек, эритма 95%–O₂; 5%–CO₂ таркибли газлар аралашмаси билан таъминланган (5) бўлиб, механик фаолликни сезувчи қурилма (4) сигнал кучайтиргич (6) орқали Endim 621.02 қурилмасига (7) уланган. В – алоҳида ажратиб олинган аорта силлик мускул препарати (8) ҳаракатланмайдиган илгакка (9) ва иккинчи томонидан эса механотрон илгагига маҳкамланган (10).

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили. Тажрибаларда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (50–300 мкМ) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксиДФеноил-β-d-глюкоза (5–30 мкМ) полифеноллари каламуш аорта қон томирининг KCl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган изометрик қисқариш фаоллигига (in vitro) сезиларли

даражада вазорелаксат таъсирга эгаллиги аниқланди. Жумладан, 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза 50 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан 6,1±3,1% га камайтириши ва максимал 300 мкМ концентрацияда 62,2±4,9% га камайтириши аниқланди (n=4–6). Шунингдек, 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза 5 мкМ концентрацияда қисқариш кучини назоратга нисбатан 34,5±4,7% га камайтириши ва максимал 30 мкМ концентрацияда 83,2±3,2% га камайтириши аниқланди. Бунда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза

учун (EC₅₀) қиймати мос равишда – 178,8 мкМ ва 8,7 мкМ га тенглиги аниқланди (3–расм А ва Б)

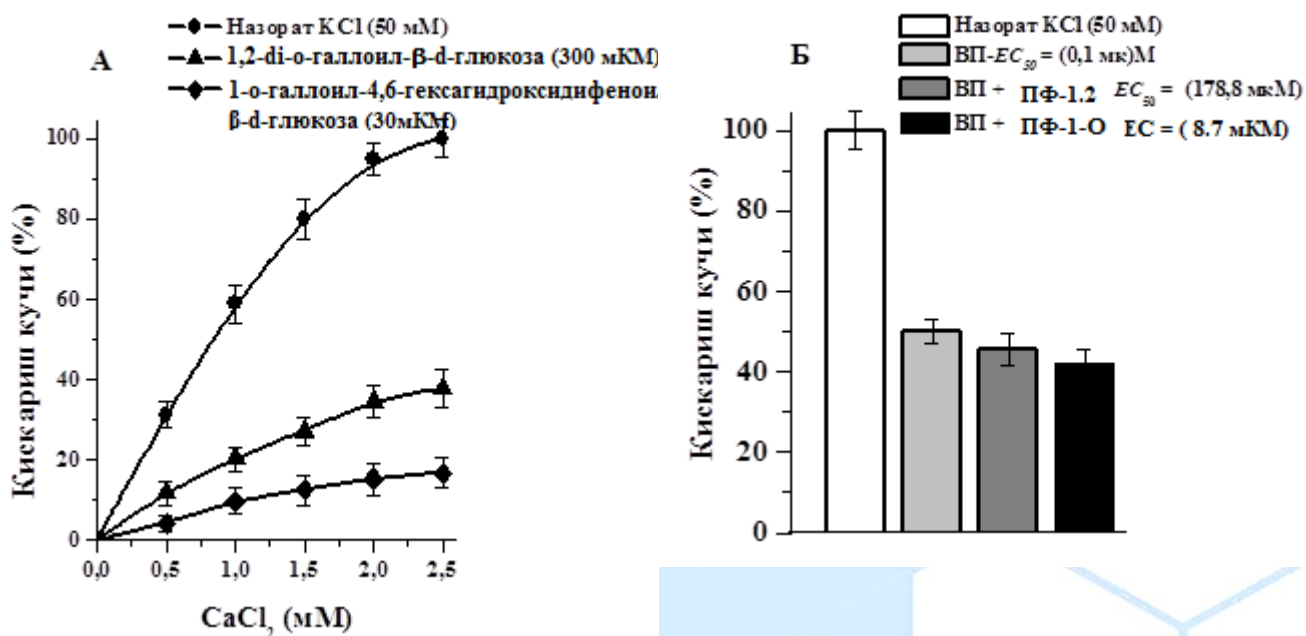


3-расм. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (А) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза (Б) полифеноларининг аорта препаратида КСl (50 мМ) ёрдамида юзага келтирилган қисқаришга концентрацияга боғлиқ вазорелаксат таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 50 мМ КСl ёрдамида юзага келтирилган қисқариш кучи 100% деб олинган. Абцисса ўқида – полифеноларининг концентрацияси мкМ ифодаланган. Барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи (* – p<0,05; **p<0,01; n=4–6).

Тажрибаларда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифеноларининг релаксат таъсирини таъминлашда L-типдаги потенциалга боғлиқ Ca²⁺-каналларининг иштроки баҳоланди ва бунда 50 мМ КСl билан кальсийсиз муҳитга CaCl₂ кумулятив кўшиш орқали чакирилган аорта препаратлари қисқаришига уларнинг таъсири ўрганилди. Бу тажрибаларда инкубатция муҳитида CaCl₂ (0-2,5 мМ) концентрациясини

ошириш L-тип Ca^{2+} -каналлари орқали Ca^{2+} ионларини кириши натижасида аорта қисқариш кучини поғонали кўтарилишига сабаб бўлган (4-расм А). Инкубация муҳитида ўрганилаётган полифенолларини мавжудлиги $CaCl_2$ ни ортишига жавобан қисқариш кучларини ривожланишини сезиларли камайтирган (4-расм А). Ушбу натижалар ўрганилаётган полифенолларнинг релаксанти таъсири L-тип Ca^{2+} -каналларининг киришини камайиши $[Ca^{2+}]_i$ миқдорини пасайиши ва бу қисқариш фаоллигининг сусайиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

Тажрибада 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларининг релаксанти таъминланишида L-тип Ca^{2+} -каналлари иштрокини янада ойдинлаштириш мақсадида ушбу каналнинг спесифик блокатори верапамил мавжуд шароитда уларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу тажрибадан маълум бўлдики, верапамил $EC_{50} = 0,1$ мкМ мавжудлигида уларнинг релаксанти таъсири камайганлиги кузатилди. Бунда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ($EC_{50}=178,8$ мкМ) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза ($EC_{50}=8,7$ мкМ) қисқариш кучини кўшимча мос равишда – $4,6 \pm 3,4\%$ гача (назоратга нисбатан $54,6 \pm 4,2\%$) ва $8,3 \pm 3,1\%$ гача сусайтириши (назоратга нисбатан $58,3 \pm 4,8\%$) аниқланди (4-расм Б).



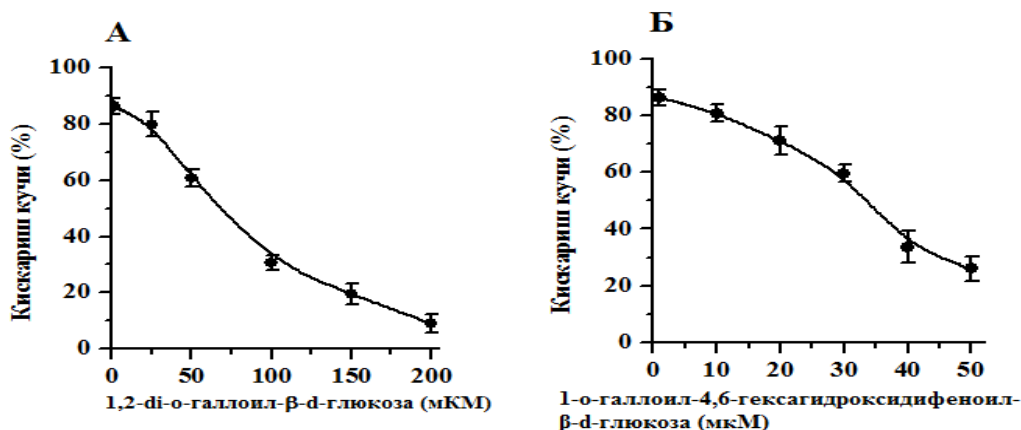
4-расм. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларининг релаксанти таъсири $[Ca^{2+}]_i$ концентрациясига ва потенциалга-боғлиқ L-тип Ca^{2+} -каналлари ҳолатига боғлиқлиги. А-Кребс эритмаларига $CaCl_2$ ни кумулятив кўшиш билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкозанинг таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 50 мМ KCl билан чақирилган қисқариш

кучи 100 % деб олинган. Абсцисса ўқида - CaCl_2 концентрацияси келтирилган. Б – верапамил (0,1 мкМ) мавжуд шароитда 50 мМ КСІ ёрдамида чақирилган мускул қисқаришига 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкозанинг релаксант таъсири (барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $n = 4-6$).

Олинган натижаларга асосланиб айтиш мумкинки, 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза полифенолларининг релаксант таъсири асосида L- Ca^{2+} -каналлари блокадаси ётади. Лекин, верапамил мавжуд шароитда ўрганилаётган полифенолларнинг релаксант таъсирини қисман сақланиб қолиши, L- Ca^{2+} -каналлари блокадаси билан бир қаторда силлиқ мускул хужайраларидаги Ca^{2+} -ионлари транспорти камайишида бошқа механизмлар ҳам ҳаракатга келган бўлиши мумкин.

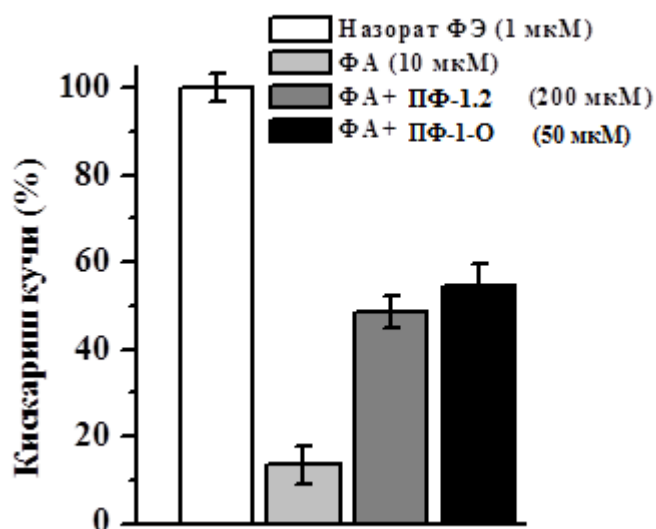
Силлиқ мускул хужайраларида Ca^{2+} гомеостазини бошқарилишида потенциалга боғлиқ Ca^{2+} -каналларидан ташқари рецептор бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари ҳам муҳим роль ўйнайди [6]. Навбатдаги тажрибаларда ўрганилаётган полифенолларнинг рецептор бошқарилувчи Ca^{2+} -каналларига таъсир эффеқтини баҳолаш учун α_1 -адренорецептор агонисти фенилэфрин (ФЭ) билан чақирилган аорта мускули қисқариши асосан рецептор-бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлари орқали кирувчи Ca^{2+} -ионлари билан таъминланади [10].

Бизнинг тажрибаларимизда L-тип Ca^{2+} -каналлари блокатори-верапамил мавжуд шароитда ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучига полифенолларнинг таъсири ўрганилди. Ушбу шароитда ФЭ билан чақирилган мускул қисқариши, верапамилсиз шароитга нисбатан назоратдан $13,7 \pm 2,8\%$ га камайиши кузатилди. Ушбу шароитда 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза (200 мкМ) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза (50 мкМ) полифеноллари ФЭ билан чақирилган аорта қисқаришини назоратга нисбатан $77,4 \pm 5,1\%$ ва $60,2 \pm 4,3\%$ га максимал камайтирди (5-расм А ва Б).



5-расм. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (А) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза (Б) полифенолларининг фенилэфрин билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига таъсири. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкозаларнинг 1 мкМ ФЭ билан чақирилган каламуш аортаси қисқаришига дозага боғлиқ таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 1 мкМ ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучи 100 % деб олинган. Абсцисса ўқида – полифеноллар концентрацияси. (барча ҳолатларда ишончлилик кўрсаткичи * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $n = 4-6$).

Ушбу тажрибаларда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкозаларнинг EC_{50} қийматлари мос равишда 68,1 мкМ ва 33,5 мкМ ни ташкил қилди. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ўрганилаётган полифенолларнинг кузатилаётган таъсири рецептор-бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлар блокадаси билан юзага келишини тахмин қилиш мумкин. Рецептор-бошқарилувчи Ca^{2+} -каналларига ўрганилаётган полифенолларнинг таъсирини кўшимча тасдиғи сифатида α-адренорецепторлар блокатори-фентоламин (ФА) билан ўтказилган тажрибалар орқали изоҳлаш мумкин. Тажрибаларимизда 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза (200 мкМ) ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза (50 мкМ) полифенолларнинг релаксанти таъсири 10 мкМ фентоламин мавжуд шароитда ФЭ қисқариши фентоламинсиз шароитга нисбатан $51,6 \pm 5,3$ ва $45,4 \pm 4,5$ га камайиши кузатилди (6-расм).



6-расм. 1,2-di-o-галлоил-β-d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил-β-d-глюкоза полифенолларининг релаксанти самарасига фентоламиннинг (10 мкМ) таъсири. Ордината ўқида – аорта қисқариш кучи 1 мкМ ФЭ ёрдамида чақирилган аорта қисқариш кучи 100 % деб

олинган. (барча ҳолатларда ишончлийлик кўрсаткичи * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; $n = 4-6$).

Ушбу олинган натижалар шундан далолат берадики, ўрганилаётган полифенолларнинг релаксат эффекти рецептор бошқарилувчи Ca^{2+} -каналлар блокадаси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Хулосалар

Полифеноллар - 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва унинг ҳосиласи 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза релаксат таъсирга эга бўлиб, гиперкалийли эритма ва фенилэфрин билан олдиндан чақирилган каламуш аортаси қисқаришини самарали бўшаштиради.

Адабиёт маълумотлари ва тажриба натижалари таҳлили асосида, E. Canescens (L) ўсимлик турларидан ажратиб олинган – 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза ва 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза полифенолларининг каламуш аорта қон томири препаратининг in vitro шароитида изометрик қисқариш фаоллигига вазорелаксат таъсири асосан L-тип Ca^{2+} -каналли блокадаси билан боғлиқлиқ бўлиши мумкин.

Ўсимликдан олинган 1,2-di-o-галлоил- β -d-глюкоза асоси билан метил йодиднинг (CH_3I) ўзаро таъсирлашувидан олинган ҳосиласи 1-o-галлоил-4,6-гексагидроксидифеноил- β -d-глюкоза релаксат фаоллигини сезиларли даражада ортишига олиб келади.

Ушбу тадқиқот ишида олинган илмий/экспериментал натижалар дитерпеноид полифеноллар асосида антигипертензив фармакологик препаратларни ишлаб чиқиш учун назарий асос сифатида фойдаланилиши мумкин.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.

1. Berridge M.J. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms // Journal of Physiology. – 2008. – V.586. – P.5047–5061.
2. Sadritdinov F.S., Kurmukov A.G. The Pharmacology of the Plant Alkaloids and Their Use in Medicine // Tashkent – 1980. – P.47.
3. Kim B., Jo C., Choi H.-Y., Lee K. Vasorelaxant and hypotensive effects of cheonwangbosimdan in SD and SHR rats // Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2018. – V.2018. – P.1–8.
4. Ozaki H., Ohyama T., Sato K., Karaki H. Ca^{2+} -Dependent and independent mechanisms of sustained contraction in vascular smooth muscle of rat aorta // Japan J. Pharmacol. – 1990. – V.52(510). – P.509–512.
5. Martinsen A., Baccelli C., Navarro I., Abad A., Quetin-Leclerc J., Morel N. Vascular activity of a natural diterpene isolated from Croton zambesicus and of a structurally similar synthetic trachylobane // Vascular Pharmacology. – 2010. – V.52. – P.63–69.

6. Cherkaoui–Tangi K., Israili Z.H., Lyoussi B. Vasorelaxant effect of essential oil isolated from *Nigella sativa* L. seeds in rat aorta: Proposed mechanism // *Pak. J. Pharm. Sci.* – 2016. – V.29(1). – P.1–8.
7. Hoo S.–Z., Lee C.–N., Mok S.–L., Kamaruddin M.Y., Lam S.–K. *Gynura procumbens* Merr. decreases blood pressure in rats by vasodilatation via inhibition of calcium channels // *Clinics.* – 2011. – V.66(1). – P.143–150.
8. Лакин Г.Ф. Биометрия // Москва. – Изд – во «Высшая школа». – 1990. – С.23–284.
9. Vandier C., Le Guennec J.Y., Bedfer G. What are the signaling pathways used by norepinephrine to contract the artery? A demonstration using guinea pig aortic ring segments // *Adv. Physiol. Educ.* – 2002. – V.26. – P.195–203.
10. Karaki H., Ozaki H., Hori M. et al. Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle // *Pharmacological Reviews.* – 1997. – V.49(2). – P.158–229.

Муаллифлар ҳақида маълумот

1. Муталипов Азизбек Абдуллажон ўғли-Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси докторанти. E-mail: azizbekabdullajonolivich@gmail.com
2. Зайнабиддинов АнварЭркинжонович-биология фанлари доктори, профессор Андижон давлат университети
3. Сидиқов Файзулло Соибжон ўғли -Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.
4. Салайдинов Муродилжон Махамматсолиевич -Одам физиологияси ва ҳаёт фаолияти хавфсизлиги кафедраси магистранти.
5. Рахимов Рахматилло Нураллиевич- Биоорганик кимё институти катта илмий ходими