

ПОИСК ПРИРОДНЫХ СРЕДСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ И АНТИАГРЕГАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Э.Х. Галияхметова, С.Р. Хасанова, Асильбек кызы Айжаркын, З.И. Игзакова,
С.Р. Авылзаде, З.А. Валиуллина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Поступила в редакцию 03.02.2023 г.

Аннотация. В статье приведены исследования по изучению влияния на систему гемостаза некоторых дикорастущих и культивируемых растений (*Oxytropis rosea*, *Gynostemma pentaphyllum*, *Punica granatum*, *Crambe abyssinica*), содержащих различные группы биологически активных веществ. Для изучения влияния на кровь из растительного сырья получали водные извлечения, которые готовили в соотношении 1:10, для этого сырье измельчали до размера частиц - траву до 5 мм, подземные органы - до 3 мм, плоды - не более 0,5 мм. Из подземных органов растений получали отвары, из надземных частей готовили настои по методике ГФ XIV издания. Эксперименты для определения антикоагуляционной и антиагрегационной активности выполнялись в условиях *in vitro* на донорской крови человека. Определение антикоагуляционной активности проводили общепризнанными клоттинговыми тестами. В ходе эксперимента оценивали следующие показатели: показатель активированного парциального тромбoplastинового времени, протромбиновое время и концентрация фибриногена по А.Клаусс. Влияние на агрегацию тромбоцитов исследовали по методу Ворп. В качестве результатов исследования антиагрегационной активности определяли: максимальную амплитуду агрегации, скорость агрегации, время достижения максимальной амплитуды и дезагрегацию в присутствии изучаемых соединений при агрегации тромбоцитов. В качестве препаратов сравнения использовали гепарин натрия, ацетилсалициловую кислоту и пентоксифиллин. Результаты исследования статистически обработаны с использованием Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Нормальность распределения фактических данных проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Согласно экспериментальным исследованиям установлено, что все исследуемые растительные образцы в исследуемой концентрации влияют на показатели плазменного компонента системы гемостаза. В качестве перспективных объектов, показавших максимальную антикоагулянтную активность среди исследованных образцов, можно говорить о корнях *Oxytropis rosea* (+7,4) и плодах *Crambe abyssinica* (+4,9). Также оказалось, что исследуемые образцы обладают в той или иной степени антиагрегационной активностью, влияние некоторых по действию не уступают препарату сравнения. В качестве перспективных объектов, показавших максимальную антиагрегантную активность среди исследованных образцов, можно говорить о плодах *Crambe abyssinica* (-18,1), корнях *Oxytropis rosea* (-15,1), корневищах и траве *Gynostemma pentaphyllum* (-13,2 и -14,4). На основании проведенных исследований выявлены перспективные виды сырья для дальнейшего более углубленного фармакологического исследования в качестве перспективных средств, влияющих на систему гемостаза – корни *Oxytropis rosea*, плоды *Crambe abyssinica*, трава и корневища *Gynostemma pentaphyllum*.

Ключевые слова: антиагрегационная и антикоагуляционная активности, остролодочник розовый, крамбе абиссинская, гиностемма пятилистная, гранат обыкновенный.

В настоящее время проблемы, связанные с резким ростом числа заболеваний системы кровообращения, становятся наиболее острыми и глобальными из-за широкой распространенности, тяжести последствий и самой высокой смертности. В первую очередь это связано с возникшей

в 2019 году пандемией COVID 19, который характеризуется активацией системы гемостаза, что может приводить к развитию коагулопатии потребления. Пока неясно, сам ли вирус является причиной этих нарушений или они развиваются на фоне развития инфекционного процесса [1, 2]. Также частота венозных и артериальных тромбозов у тяжелых больных COVID-19 достаточно высока. Так, по данным ученых из Дании, наруше-

ния системы гемостаза в виде тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочных артерий, инсульт и др. наблюдается в 31% случаев [3]. По данным китайских ученых – частота тромбоза вен нижних конечностей составляет 25% [4].

Основными лекарственными средствами, которые применяются для лечения нарушений системы гемостаза, остаются тромболитики, антикоагулянты и антиагреганты. Данная группа препаратов также показана для лечения осложнений COVID-19 [5, 6]. Однако эти группы препаратов обладают большим количеством побочных эффектов [7-10]. Поэтому поиск новых эффективных препаратов, не обладающих тяжелыми осложнениями, является актуальным. Наиболее перспективным является использование природных биологически активных веществ, которые в большинстве своем не вызывают таких обширных побочных действий и обладают влиянием на систему гемостаза. Так, установлены антиагрегантные, ангиопротекторные, гипохолестеринемические свойства у таких природных соединений, как дигидрокверцетин, антоцианидин, рутин, гиперозид [11-16].

Цель исследования: изучение влияния на систему гемостаза некоторых дикорастущих и культивируемых видов растений для выявления потенциальных и перспективных видов растительного сырья для разработки новых отечественных растительных средств для профилактики и лечения нарушений системы гемостаза.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В качестве объектов исследования использовали траву и корни остролодочника розового *Oxytropis rosea* Bunge, траву и корневища гиностеммы пятилистной *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino, листья граната *Punica granatum* L., плоды крамбе абиссинской *Crambe abyssinica* Hochst. Сырье *Gynostemma pentaphyllum* и *Crambe abyssinica* заготовлено с интродуцированных видов в Республике Башкортостан, листья *Punica granatum* – с культивируемых растений в Республике Азербайджан, сырье *Oxytropis rosea* – с дикорастущих растений, заготовленных в Киргизской Республике в 2020-2022 гг. Траву и корни *Oxytropis rosea* заготавливали в период цветения растений; листья *Punica granatum* и плоды *Crambe abyssinica* – в период плодоношения; траву *Gynostemma pentaphyllum* заготавливали в период цветения, а корневища *Gynostemma pentaphyllum* – осенью в период плодоношения. Все виды сы-

рья заготавливали вручную, подземные органы выкапывали, быстро промывали и высушивали с использованием воздушно-теневого сушки, далее сырье упаковывалось в бумажные пакеты и хранилось при температуре $20^{\circ}\text{C}\pm 5$ и при влажности не более 50% [17].

Для изучения влияния на кровь из растительного сырья получали водные извлечения, которые готовили в соотношении 1:10, для этого сырье измельчали до размера частиц - траву до 5 мм, подземные органы - до 3 мм, плоды – не более 0,5 мм. Из подземных органов растений получали отвары, из наземных частей готовили настои по методике ГФ XIV издания [17].

Антикоагуляционную и антиагрегационную активность исследовали *in vitro* на крови мужчин доноров [18]. Кровь выбирали из кубитальной вены с помощью устройства вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Becton Dickinson and Company, США). 3,8 % раствор цитрата натрия применяли как стабилизатор и смешивали с кровью 1:9. Для исследования готовили плазму, обогащенную и обедненную тромбоцитами. Обогащенную плазму получали центрифугированием крови с использованием центрифуги ОПН-3.02 (ОАО ТНК "ДАСТАН", Киргизия) 10 минут (1000 об/мин), обедненную плазму получали также центрифугируя цитратную кровь 20 минут (3000 об/мин) [8].

Определение влияния на показатели плазменного звена гемостаза изучали клоттинговым методом на автоматизированном анализаторе свертывания крови АСКa 2-01-"Астра" (НПЦ «Астра», Россия). В ходе эксперимента оценивали следующие показатели: показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновое время (ПВ) и концентрация фибриногена по A.Clauss.

Антиагрегантную активность исследовали по известному методу Born на агрегометре "АГ-02" (НПФ "Медтех", Россия) [19]. Аденозиндифосфат (АДФ 20 мкг/мл) и коллаген (5 мг/мл "Технология-Стандарт" (Россия) применяли как индукторы агрегации. В качестве результатов исследования определяли максимальную амплитуду агрегации, скорость агрегации, время достижения максимальной амплитуды и дезагрегацию в присутствии изучаемых соединений при агрегации тромбоцитов.

При проведении экспериментов по влиянию на систему гемостаза водные извлечения добавляли в объеме 5% от объема реакционной смеси в

плазму крови. Препараты сравнения для изучения антикоагулянтной активности - «Гепарин натрия» 5×10^{-4} г/мл (ОАО «Синтез», Россия), для изучения антиагрегантной активности - 2-ацетилоксибензойная кислота 2×10^{-3} М/л («Ацетилсалициловая кислота», Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай) и пентоксифиллин 10^{-3} моль/л (ОАО Дальхимфарм, Россия) [20].

Результаты исследования статистически обработаны с использованием Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Нормальность распределения фактических данных проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Для расчетов использовались непараметрические методы, так как было определено, что вид распределения полученных значений отличается от нормального. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для проведения дисперсионного анализа использовали критерий Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Экспериментальные данные влияния на показатели плазменного звена гемостаза изученных видов сырья и гепарина натрия (препарат сравнения) представлены в таблице 1.

Анализируя полученные данные (таблица 1), все исследуемые растительные объекты показали различной степени выраженности влияние на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющееся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – удлинением АПТВ. В исследованной концентрации они не влияли на показатель концентрации фибриногена и ПВ. Однако, ни один из исследуемых объектов в данной концентрации, не показал антикоагулянтной активности, сравнимой по действию с гепарином. Наибольшую активность показали корни *Oxytropis rosea*, наименьшую – трава *Gynostemma pentaphyllum*. Сравнивая активность разных видов сырья одного и того же растения на примере *Oxytropis rosea* и *Gynostemma pentaphyllum*, мож-

но сказать, что подземные органы обладают более выраженной антикоагулянтной активностью, чем трава. В качестве перспективных объектов, показавших максимальную антикоагулянтную активность среди исследованных образцов, можно говорить о корнях *Oxytropis rosea* (+7.4) и плодах *Crambe abyssinica* (+4.9).

Данные по исследованию антиагрегантной активности изученных растительных образцов и ацетилсалициловой кислоты и пентоксифиллина (препараты сравнения) представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным (таблица 2) установлено, что некоторые из изученных растительных образцов проявляют антиагрегационную активность на уровне значений активности препаратов сравнения. По механизму действия исследуемые виды сырья близки к пентоксифиллину, так как они, также как пентоксифиллин, увеличивают латентный период (+32.4), в отличие от ацетилсалициловой кислоты, которая его уменьшает (-2.1). Наименьшее значение максимальной амплитуды, которое ниже препарата сравнения (ацетилсалициловая кислота) наблюдается у плодов *Crambe abyssinica* (-18.1) и корней *Oxytropis rosea* (-15.1), наравне с ацетилсалициловой кислотой (-13.7) у корневищ *Gynostemma pentaphyllum* (-13.2). По показателю скорости агрегации тромбоцитов результаты наравне с ацетилсалициловой кислотой (-10,5) наблюдались у корневищ *Gynostemma pentaphyllum* (-11.8), выше – у корней *Oxytropis rosea* на 75% и наравне с пентоксифиллином (-34.9) – у плодов *Crambe abyssinica* (-32.4). Сравнивая время достижения максимальной амплитуды, оказалось, что наименьшее время наблюдается у листьев *Punica granatum* (+6.9) и плодов *Crambe abyssinica* (+7.3), которое меньше, чем у ацетилсалициловой кислоты (+10.5). Данный показатель выше, чем у ацетилсалициловой кислоты, но меньше чем, у пентоксифиллина (+32.1) наблюдался у травы *Oxytropis rosea* (+12,7), травы и корневищ *Gynostemma pentaphyllum* (+18.6 и +19.5) и корней *Oxytropis rosea* (+21.7).

Таблица 1

Влияние растительных объектов на показатели плазменного звена гемостаза, Ме (0,25-0,75)

№	Наименование	АПТВ,		Фибриноген,
		% к контролю	ПВ,	% к контролю
1	Плоды <i>Crambe abyssinica</i>	+ 4.9 (3.7-8.5)†	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
2	Корни <i>Oxytropis rosea</i>	+ 7.4 (5.2-9.3)†	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
3	Трава <i>Oxytropis rosea</i>	+ 4.6 (3.9-5.8)†	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
4	Трава <i>Gynostemma pentaphyllum</i>	+ 2.3 (1.7-3.8)†	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
5	Корневища <i>Gynostemma pentaphyllum</i>	+ 3.2 (2.9-4.8)†	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
6	Листья <i>Punica granatum</i>	+ 4.3 (3.4-6.8)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
7	Гепарин натрия	+ 20.3 (19.7-21.4)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)

Примечание: † $p > 0.05$ - в сравнении с контролем; соединения vs гепарин натрия при ≤ 0.05 , $n=6$

Таблица 2

Влияние растительных объектов на показатели агрегации тромбоцитов, Ме (0,25-0,75)

№	ЛРС	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю	Дезагрегация, % к контролю
1.	Плоды <i>Crambe abyssinica</i>	+7.1 (6.2-9.4)*, ††, #	-18.1 (15.6-20.3)***, ††	-32.4 (27.6-34.1)***, #	+7.3 (5.6-10.3)*, ††	0.0 (0.0-0.0)††
2.	Корни <i>Oxytropis rosea</i>	+3.4 (2.7-4.9)††, #	-15.1 (12.9-16.7)*, ††	-18.4 (16.9-20.1)*, ††, #	+21.7 (19.4-25.6)***, †, #	0.0 (0.0-0.0)††
3.	Трава <i>Oxytropis rosea</i>	+4.5 (3.7-6.1)††, #	-11.4 (9.2-13.7)*, ††	-2.7 (1.2-4.1)††, #	+12.7 (7.1-14.5)*, ††	0.0 (0.0-0.0)††
5.	Корневища <i>Gynostemma pentaphyllum</i>	+5.1 (4.3-6.9)††, #	-13.2 (10.5-15.6)*, ††	-11.8 (9.4-13.7)*, ††	+19.5 (14.7-23.5)*, †, #	0.0 (0.0-0.0)††
6.	Трава <i>Gynostemma pentaphyllum</i>	+4.6 (3.1-6.2)#	-14.4 (11.3-16.7)*	-10.4 (8.3-12.1)*	+18.6 (14.9-21.3)*, #	0.0 (0.0-0.0)††
7.	Листья <i>Punica granatum</i>	+5.2 (4.1-6.9)*, #	-3.7 (2.5-4.9) #	-4.7 (2.6-5.9)*, #	+6.9 (4.3-8.2)*	0.0 (0.0-0.0)††
8.	Ацетилсалициловая кислота	-2.1 (1.1-2.6)	-13.7 (10.8-16.4)*	-10.5 (7.6-12.3)*	+10.5 (8.7-13.4)*	0.0 (0.0-0.0)††
9.	Пентоксифиллин	+32.4 (28.7-35.6)*	-48.4 (42.7-56.5)**	-34.9 (28.7-39.6)**	+32.1 (27.6-32.4)**	13.6 (11.2-16.8)**

Примечание: Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. *p≤0.05, **p≤0.001 - в сравнении с контролем; †p≤0.05, ††p≤0.001 - в сравнении с пентоксифиллином; #p≤0.05, ##p≤0.001 - в сравнении с ацетилсалициловой кислотой, n=4

Образцы листьев *Punica granatum* в используемой концентрации проявили антиагрегантные свойства, уступающие по силе своей препарату сравнения.

В качестве перспективных объектов, показавших максимальную антиагрегантную активность среди исследованных образцов, можно говорить о плодах *Crambe abyssinica* (-18.1), корнях *Oxytropis rosea* (-15.1), корневищах и траве *Gynostemma pentaphyllum* (-13.2 и -14.4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных скрининговых исследований по выявлению перспективных растительных объектов, влияющих на различные компоненты гемостаза можно сделать следующие выводы:

1. Все исследуемые растительные объекты в исследуемой концентрации показали различной степени выраженности влияние на плазменный компонент системы гемостаза.

2. Все исследованные образцы проявляют антиагрегационную активность, некоторые из которых проявляют антиагрегационную активность на уровне значений активности препаратов сравнения.

3. На основании проведенных исследований выявлены перспективные виды сырья для дальнейшего более углубленного фармакологического исследования в качестве перспективных средств,

влияющих на систему гемостаза – корни *Oxytropis rosea*, плоды *Crambe abyssinica*, трава и корневища *Gynostemma pentaphyllum*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C.D., Ageno W., Madjid M., Guo Y. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up / JACC. - 2020. - Vol. 75. – P. 2950-2973.
- Edler C., Schroder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lutgehetmann M., Meibner K., Puschel K., Schadler J., Steurer S., Mushumba H., Spermhake J.-P. Dying with SARS-CoV-2 infection - an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany / Int J Legal Med. – 2020. - Vol. 134. – P. 1275-1284.
- Kloka F.A., Kruijb M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V.H. Endeman Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19/Thromb Res. -2020. -Vol. 191. -P. 145-147.
- Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. 18. – P. 1421-1421.

5. Bai C., Chotirmall S.H., Rello J., Alba G.A., Ginns L.C., Krishnan J.A., Rogers R., Bendstrup E., Burgel P.-R., Chalmers J.D., Chua A. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society / European Respiratory Society coordinated International Task Force. – 2020. – Vol. 29. – P. 200287 - 200302.
6. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J Thromb Haemost. - 2020. – Vol. -18. – P. 1023-1029.
7. Косарев В.В. Антиагреганты при ишемической болезни сердца: состояние проблемы / В.В. Косарев, С.А. Барабанов - «Консилиум Медикум», 2010. - Т. 12. - № 5. - С. 24-30.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.
9. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение // Фарматека. – 2006. - №13. - С. 35-41.
10. Hacke, W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Davalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke / N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - P. 1317- 1329.
11. Гусейнов Д.Я. Фармакология боярышника / Д.Я. Гусейнов - Б.: Азернешр, 1985. - 154 с.
12. Корулькин Д.Ю. Природные флавоноиды / Д.Ю. Корулькин, Ж.А. Абилов, Р.А. Музычкина, Г.А. Толстиков. Новосибирск: Академ.изд-во «Гео», 2007. - 232 с.
13. Плотников М.Б. Диквертин усиливает антитромбоцитарный эффект ацетилсалициловой кислоты и улучшает деформируемость эритроцитов на моделях сердечно-сосудистой патологии / М.Б. Плотников // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 6 Международного съезда. - Санкт-Петербург, 2002. - С. 476-479.
14. Суслина З.А. Антитромботическая терапия в ангионеврологии / З.А. Суслина, М.М. Танашян. М. : Медицинская книга, 2004. - 107 с.
15. Тараховский Ю.С. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрасилов, Е.Н. Музафаров. Пушино : Synchronbook, 2013. - 310 с.
16. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., Connors J.M., Hunt B.J., Iba T., Levi M., Samama C.M., Thachil J., Giannis D., Douketis J.D. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 1859-1865.
17. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания, т. I, 1814 с. Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 05.01.2023).
18. Самородов А.В. Поиск новых азотсодержащих гетероциклических соединений, влияющих на систему гемостаза : специальности 03.01.04 «Биохимия», 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Александр Владимирович Самородов ; Башкирский государственный медицинский университет. - Уфа, 2012. - 23 с.
19. Ураков А.Л., Самородов А.В., Камилев Ф.Х., Халиуллин Ф.А. Полирегиональная агрегатометрия крови пациентов с острым тромбозом, как потенциальная модель доклинических исследований новых корректоров системы гемостаза ex vivo // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017. - Т. 16. - № 1 (61). - С. 65-71.
20. Ураков А.Л., Самородов А.В., Камилев Ф.Х., Мустафин И.Г., Халиуллин Ф.А. Особенности экспрессии Р-селектина и агрегации тромбоцитов под действием лекарственных препаратов // Фармация. - 2017. - Т. 66. - № 3. - С. 43-46.

Башкирский государственный медицинский университет

*Галияхметова Эльвира Халитовна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru*

Bashkir State Medical University

*Galiakhmetova Elvira K, PhD., Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with a course in Botany and Fundamentals of Phytotherapy
E-mail: galiahmetova.elvi@yandex.ru*

Хасанова Светлана Рашитовна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
E-mail: svet-khasanova@yandex.ru

Khasanova Svetlana R., PhD., DSci., Full Professor of the Department of Pharmacognosy with a course in Botany and Fundamentals of Phytotherapy
E-mail: svet-khasanova@yandex.ru

Айжаркын Асильбек кызы, аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
E-mail: farmakognosia@yandex.ru

Aizharkyn A., Postgraduate student of the Department of Pharmacognosy with a course in Botany and fundamentals of Phytotherapy
E-mail: farmakognosia@yandex.ru

Игзакова Зарема Илфатовна, аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
E-mail: yumaguzhina_99@mail.ru

Igzakova Zarema I., Post-graduate student of the Department of Pharmacognosy with a course in Botany and fundamentals of Phytotherapy
E-mail: yumaguzhina_99@mail.ru

Авылзаде Санан Расим Оглы, аспирант кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии
E-mail: avylzade@inbox.ru

Avylzade Sanan R., Post-graduate student of the Department of Pharmacognosy with a course in Botany and fundamentals of Phytotherapy
E-mail: avylzade@inbox.ru

Валиуллина Зульфия Альбертовна, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии
E-mail: farmakognosia@yandex.ru

Valiullina Zulfiya A., Assistant Profesor of the Department of Pharmacology with a course in clinical Pharmacology
E-mail: farmakognosia@yandex.ru

SEARCH FOR NATURAL REMEDIES WITH ANTICOAGULANT AND ANTIPLATELET ACTIVITY

E.H. Galiakhmetova, S.R. Khasanova, Aizharkyn A., Z.I. Igzakova, S.R. Avylzade, Z.A. Valiullina

Bashkir State Medical University

Abstract. The article presents studies on the effect on the hemostasis system of some wild and cultivated plants (*Oxytropis rosea*, *Gynostemma pentaphyllum*, *Punica granatum*, *Crambe abyssinica*) containing various groups of biologically active substances. To study the effect on blood, aqueous extracts were obtained from plant raw materials, which were prepared in a ratio of 1:10, for this purpose, the raw materials were crushed to a particle size - grass up to 5 mm, underground organs up to 3 mm, fruit up to 0,5 mm. Decoctions were obtained from the underground organs of plants, infusions were prepared from grass according to the methodology of the state pharmacopoeia of the XIV edition. Experiments to determine anticoagulation and antiplatelet activity were performed in vitro on human blood. Determination of anticoagulation activity was carried out by generally recognized clotting tests. The effect on platelet aggregation was studied by the Born method. Comparison drugs are heparin sodium, acetylsalicylic acid and pentoxifylline. The results of the study were statistically processed using Statistica 10.0 (StatSoft Inc, USA). The normality of the distribution of the actual data was checked by the Shapiro-Wilk criterion. According to experimental studies, it was found that all the studied plant samples affect the parameters of the plasma component of the hemostasis system. As promising objects that showed the maximum anticoagulant activity among the studied samples, we can talk about the locoweed roots (+7.4), crambe fruits (+4.9). Also, the samples under study have antiplatelet activity to one degree or another, the action of some is not inferior to the comparison drug. As promising objects that showed the maximum antiplatelet activity among the studied samples, we can talk about the crambe fruits (-18.1), locoweed roots (-15.1), jiaogulan rhizomes and grass (-13.2 and -14.4). Based on the conducted studies, promising types of raw materials for further more in depth pharmacological research have been identified as promising agents affecting the hemostasis system - locoweed roots, crambe fruits, jiaogulan herb and rhizomes.

Keywords: antiplatelet and anticoagulation activity, locoweed, crambe, jiaogulan, pomegranate.

REFERENCES

1. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C.D., Agno W., Madjid M., Guo Y. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up / JACC. - 2020. - Vol. 75. - P. 2950-2973.
2. Edler C., Schroder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lutgehetmann M., Meibner K., Puschel K., Schadler J., Steurer S., Mushumba H., Spherhake J.-P. Dying with SARS-CoV-2 infection - an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany / Int J Legal Med. - 2020. - Vol. 134. - R. 1275-1284.
3. Kloka F.A., Kruijb M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J, Kant K.M., Kaptein F.H.J., van Paassen J., Stals M.A.M., Huisman M.V.H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / Thromb Res. - 2020. - Vol. 191. - R. 145-147.
4. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. 18. - P. 1421-1421.
5. Bai C., Chotirmall S.H., Rello J., Alba G.A., Ginns L.C., Krishnan J.A., Rogers R., Bendstrup E., Burgel P.-R., Chalmers J.D., Chua A. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society / European Respiratory Society coordinated International Task Force. - 2020. - Vol. 29. - R. 200287 - 200302.
6. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M., Clark C., Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. -18. - P. 1023-1029.
7. Kosarev V.V. Antiagreganty pri ishemicheskoy bolezni serdca: sostojanie problemy / V.V. Kosarev, S.A. Barabanov - «Konsilium Medikum», 2010. - T. 12. - № 5. - S. 24-30.
8. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennykh sredstv. Chast' 1. M.: Grif i K, 2012. - 944 s.
9. Ushkalova E.A. Aspirinorezistentnost': mehanizmy razvitiya, metody opredeleniya i klinicheskoe znachenie // Farmateka. - 2006. - №13. - S. 35-41.
10. Hacke, W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Davalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke / N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359. - R. 1317- 1329.
11. Gusejnov D.Ja. Farmakologija bojarishnika / D.Ja. Gusejnov - B.: Azerneshr, 1985. - 154 s.
12. Korul'kin D.Ju. Prirodnye flavonoidy / D.Ju. Korul'kin, Zh.A. Abilov, R.A. Muzychkina, G.A. Tolstikov. Novosibirsk: Akadem.izd-vo «Geo», 2007. - 232 s.
13. Plotnikov M.B. Dikvertin usilivaet antitrombotičarnyj jeffekt acetilsalicilovoj kisloty i uluchshaet deformiruemost' jeritrocitov na modeljah serdečno-sosudistoj patologii / M.B. Plotnikov // Aktual'nye problemy sozdaniya novyh lekarstvennykh preparatov prirodno go proishozhdenija: materialy 6 Mezhdunarodnogo s#ezda. - Sankt-Peterburg, 2002. - S. 476-479.
14. Suslina Z.A. Antitrombotičeskaja terapija v angionevrologii / Z.A. Suslina, M.M. Tanashjan. M. : Medicinskaja kniga, 2004. - 107 s.
15. Tarahovskij Ju.S. Flavonoidy: biohimija, biofizika, medicina / Ju.S. Tarahovskij, Ju.A. Kim, B.S. Abdrasilov, E.N. Muzafarov. Pushhino : Synchronobook, 2013. - 310 s.
16. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Agno W., Connors J.M., Hunt B.J., Iba T., Levi M., Samama C.M., Thachil J., Giannis D., Douketis J.D. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. 18. - P. 1859-1865.
17. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii XIV izdanija, t. I, 1814 c. Rezhim dostupa: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (data obrashhenija: 05.01.2023).
18. Samorodov A.V. Poisk novyh azotsoderzhashhih geterociklicheskih soedinenij, vlijajushhih na sistemu gemostaza : special'nosti 03.01.04 «Biohimija», 14.03.06 «Farmakologija, klinicheskaja farmakologija» : avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk / Aleksandr Vladimirovich Samorodov ; Bashkirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. - Ufa, 2012. - 23 s.
19. Urakov A.L., Samorodov A.V., Kamilov F.H., Haliullin F.A. Poliregionarnaja agregatometrija krovi pacientov s ostrym trombozom, kak potencial'naja model' doklinicheskikh issledovanij novyh korrektorov sistemy gemostaza ex vivo // Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. - 2017. - T. 16. - № 1 (61). - S. 65-71.
20. Urakov A.L., Samorodov A.V., Kamilov F.H., Mustafin I.G., Haliullin F.A. Osobennosti jekspressii R-selektina i agregacii trombocitov pod dejstviem lekarstvennykh preparatov // Farmacija. - 2017. - T. 66. - № 3. - S. 43-46.