



УДК 615.254:615.453.6:615.014.21

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.3.13344>

ВПЛИВ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ ВЕРБИ САХАЛІНСЬКОЇ НА АГРЕГАЦІЮ І ГЕМОСТАЗ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ

Л. М. Малоштан, К. О. Артемова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Valeriy.61.sh@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
05.09.2022

Після доопрацювання / Revised:
07.09.2022

Прийнято до друку / Accepted:
08.09.2022

Ключові слова:

сухий екстракт;
пагони верби сахалінської;
кролі;
агрегація;
гемостаз;
експериментальний
тромбофлебіт.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Дослідження впливу сухого екстракту пагонів верби сахалінської (СЕПВС) на агрегаційні властивості та гемостаз в умовах експериментального тромбофлебіту в кролів.

Матеріали і методи. Експеримент проводився на 5 групах кролів. 1 група – інтактний контроль; 2 група – тварини з експериментальним тромбофлебітом; 3 група – тварини, які отримували у профілактичному режимі СЕПВС; 4 група – тварини, які отримували референтний препарат – ацетилсаліцилову кислоту за дві години до експерименту; 5 група – тварини, які отримували ескувіт. Експериментальний тромбофлебіт викликали введенням у ділянку крайової вени вуха кроля розчину 2 % люголю. З метою оцінки реологічних властивостей крові у кролів досліджували агрегацію тромбоцитів за допомогою турбідиметричного оптичного методу Борна з використанням агрегометра та індукторів агрегації тромбоцитів – аденозин-5-дифосфат (АДФ) і адреналіну.

Результати й обговорення. Експериментально встановлено, що в групі тварин, які отримували СЕПВС, спостерігалось достовірне збільшення ПЧ у 1,2 раза, порівняно з групою контрольної патології. На фоні лікування СЕПВС швидкість і ступінь агрегації тромбоцитів достовірно знижувалися, порівняно з КП, в 1,6 та 1,5 раза ($p < 0,05$), і до кінця експерименту практично досягали рівня інтактного контролю. Ацетилсаліцилова кислота чинила виражену дію на вплив адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, що виявилось у достовірному зниженні всіх досліджуваних показників. Ескувіт проявив менш виражену дію.

Висновки. Результати дослідження свідчать про виражений вплив фітоекстракту, що вивчається, на агрегацію тромбоцитів в умовах експериментального тромбофлебіту. Сухий екстракт пагонів верби сахалінської знижує чутливість тромбоцитів до адреналіну, що дозволяє розглядати його як перспективний засіб у лікуванні кардіоваскулярної патології.

Вступ. На сьогоднішній день не викликає сумнівів сприятливий вплив флавоноїдів на організм людини, що зумовлений їхньою високою біологічною активністю.

В останні десятиліття встановлено, що флавоноїди мають антиоксидантну, протизапальну, противи-

русну, антитромбогенну активність. Зазначені ефекти дуже тісно пов'язані, адже мають загальні патофізіологічні механізми [1, 2].

Експериментально встановлено вплив флавоноїдів різних класів на окремі групи тканинних медіато-

рів запалення. Так, кверцетин, міріцетин виявляють властивості сильних інгібіторів монооксигеназ [3, 4].

Розвиток запального процесу характеризується локальною активацією ендотеліоцитів та експресією ними на поверхню адгезивних молекул Іcam-1 та Vcam-1, що взаємодіють з активованими лейкоцитами, які потім мігрують до зони запалення.

Ці медіатори запалення індукують адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, вивільнення протеаз, утворення метаболітів арахідонової кислоти, активацію процесу згортання крові [4, 5].

Ефективність даного каскаду забезпечує ряд ферментів, таких як фосфоліпаза А2, циклооксигеназа (ЦОГ), ліпоксигеназа (ЛОГ), які виконують функції мішені для флавоноїдів [5].

Дослідженнями доведений інгібувальний вплив флавоноїдів на ферментативні системи каскаду арахідонової кислоти, що продукують сигнали вторинної хвилі запалення (ПГ, ЛТ, тромбоксани) [1, 6].

На кафедрі фармакогнозії доктор фармацевтичних наук, доцент Бородіна Н. В. отримала сухий екстракт пагонів верби сахалінської (СЕПВС), визначила його фітосклад, провела стандартизацію за кількістю поліденів [7]. У складі сухого екстракту є саліцилати (5 %), сума флавоноїдів 3 % (рутин, кверцетин, кемпферол, міріцетин тощо), а також амінокислоти, мікроелементи [7].

Мета роботи – вивчення впливу СЕПВС на агрегаційні властивості та гемостаз в умовах експериментальної тромбозу в кролів.

Матеріали і методи. В експерименті вивчали кролів масою 2,0–2,5 кг. Тварини були поділені на 5 груп: 1 група – інтактний контроль; 2 група – тварини з експериментальним тромбозом; 3 група – тварини, які отримували у профілактичному режимі СЕПВС в ефективній дозі – 30 мг/кг; 4 група – тварини, які отримували референтний препарат – АСК (ацетилсаліцилову кислоту, Arterium, ПрАТ Київмедпрепарат, Україна) у дозі 50 мг/кг за дві години до експерименту, оскільки ця доза є оптимальною для прояву антиагрегатних властивостей [8]; 5 група – тварини, які отримували ескувіт (АТ Галичфарм, Україна). Експериментальний тромбоз викликали введенням у ділянку крайової вени вуха кроля внутрішньовенного розчину 2 % люголю в дозі 0,1 мл, попередньо наклавши лігатуру на відстані 4 мм [9].

Наприкінці експерименту (10 днів) тварин виводили з нього та досліджували реологічні властивості крові й гемостаз.

Дослідження проведено у відповідності до Закону України щодо доклінічних досліджень, відповідно до Директиви Європейського Союзу 86/609/ЄС від 24 листопада 1986 року про закони та адміністративні положення країн ЄС щодо захисту тварин, які використовуються в експериментах та наукових цілях [10].

Вплив СЕПВС на стан коагуляційного гемостазу вивчали визначенням протромбінового часу (ПЧ) для т-систем факторів протромбінового комплексу (II-

протромбіну, V, VII, X факторів). В основу вивчення ПЧ було покладено визначення часу формування фібринового згустка в плазмі після додавання тромбoplastин – кальцієвої суміші. Суміш активує фактор VII, який і забезпечує утворення фібрину [7].

Для оцінки активності прокоагулянтної системи гемостазу вивчали рівень тромбінового часу (ТЧ). Цей тест характеризує взаємодію тромбіну з фібриногеном – кінцевий етап коагуляції, який пов'язаний із концентрацією фібриногену. Визначення рівня фібриногену проводили методом Клауса [11], що заснований на вимірі часу згортання розведеної плазми тромбіном.

Визначення показників проводили за допомогою тест-наборів АЧТЧ (технологія стандарт), тромбо-test (технологія стандарт), тех-фібриноген-тест-зразок з використанням коагулометра.

Показники реєстрували в нормі (вихідні значення) та значення на 10-й день розвитку тромбозу.

З метою оцінки реологічних властивостей крові у кролів досліджували агрегацію тромбоцитів за допомогою турбідиметричного оптичного методу Борна [12], що застосовується в діагностичній практиці з використанням агрегометра Ар2110 (ЗАТ «Солар») та індукторів агрегації тромбоцитів – аденозин-5-дифосфат (АДФ) – технологія стандарт – і адреналіну (ЗАО «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). Кров збирали в пробірки з цитратом Na і готували плазму, яка збагачена тромбоцитами [13], де визначали показники агрегації: ступінь агрегації (СА), час агрегації (ЧА) та швидкість агрегації (ША). Як індикатори агрегації використовували 5 мкМ розчину АДФ і 10 мкг/мл розчину адреналіну гідрохлориду. АДФ є універсальним індикатором агрегації, що дозволяє виявити активні форми тромбоцитів незалежно від патологічного процесу, а також отримати двофазний процес первинної та вторинної агрегації.

Використання другого індуктора активації тромбоцитів – адреналіну – взято з метою впливу на симпатико-адреналову систему при порушеннях реологічних властивостей крові та гемодинаміки.

Статистична обробка даних проводилася з використанням критеріїв Манна-Уїтні та методу Данета з достовірністю $p < 0,05$, а також за допомогою програм Statistica 6,0 u MS Excel 2017.

Результати й обговорення. Експериментально встановлено, що зменшення активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ) посилює утворення протромбінового комплексу (фактори V, X, Ca²⁺).

У механізмі коагуляції ключову роль відіграє мембранний фосфоліпід тромбоцитів (тромбоцитарний фактор – 3 кефалін), який є каталізатором протромбіноутворення. Цей процес починається на ендотелії пошкоджених судин, де на мембранах формених елементів, в основному тромбоцитах, активуються плазмові фактори XII, IX, XI, XIII та прекалікреїни. Тому тест на АЧТЧ є чутливим до їхньої активності і не залежить від кількості тромбоцитів [14].

Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
Pharmacological researches of biologically active substances

Дані, отримані в результаті експерименту, свідчать про виражений вплив СЕПВС на стадію протромбіноутворення всередині судинного русла. За показниками ТЧ та АЧТЧ СЕПВС виявив вираженішу активність, ніж препарат порівняння АСК.

Вплив СЕПВС на коагуляційний гемостаз вивчено в тесті протромбіновий час (ПЧ).

Вивчення протромбінази за зовнішнім механізмом пов'язане із виділенням тромбoplastину (ф. – III). Цей фактор, разом із фактором VII, у присутності Ca^{+2} активує фактор X, який входить до складу активної протромбінази. Експериментально встановлено, що в групі тварин, які отримували СЕПВС, спостерігалось достовірне збільшення ПЧ в 1,2 раза, порівняно з групою контрольної патології. Аналогічні дані було зареєстровано у групі тварин, яких лікували АСК.

Для оцінки кінцевої стадії гемостазу – перетворення фібриногену на фібрин – досліджували ТЧ та рівень фібриногену. Зменшення ТЧ свідчить про збіль-

шення процесу фібриноутворення, що може бути пов'язане із збільшенням рівня фібриногену в плазмі крові у тварин контрольної патології (табл. 1).

У групі тварин, які отримували СЕПВС протягом експерименту, достовірно збільшився тромбіновий час у 1,56 раза, порівняно з контрольною патологією, та у 1,31 раза – порівняно з групою тварин, які отримували АСК.

Також у дослідній групі, яка лікувалася СЕПВС, спостерігалось достовірне зменшення фібриногену до кінця експерименту в два з половиною рази, у порівнянні з групою контрольної патології.

Отримані дані свідчать про виражений вплив фітоекстракту на коагуляційні властивості крові на фоні експериментального тромбофлебіту.

Результати дослідження агрегації тромбоцитів у кролів свідчать про посилення агрегаційних та коагуляційних процесів у крові тварин на фоні експериментальної тромбоемболії (табл. 2).

Таблиця 1

Вплив СЕПВС на показники системи гемостазу в умовах експериментального тромбофлебіту

Показники	Групи			
	вихідний контроль	контрольна патологія	СЕПВС, 30 мг/кг	ескувіт, 20 мг/кг
Протромбіновий час, с	7,5±0,10	5,75±0,31*	7,10±0,07**	7,25±0,05*/**
Тромбіновий час, с	35,5±0,33	22,8±0,82*	32,1±0,56*/**/**	24,5±0,81*
АЧТЧ, с	27,2±1,2	20,5±0,79*	30,2±1,54*/**	37,5±0,77*/**
Фібриноген, г/л	2,3±0,16	5,31±0,55*	2,10±0,12**/**	3,25±0,15*/**

Примітки: * – відхилення достовірне щодо інтактного контролю; ** – відхилення достовірне щодо контрольної патології, $p < 0,05$; *** – відхилення достовірне щодо АСК, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Вплив СЕПВС на реологічні властивості крові на фоні експериментального тромбофлебіту

Умови експерименту	Ступінь агрегації, %	Швидкість агрегації, %/хв	Час агрегації, хв
Індукція АДФ			
Інтактний контроль	37,8±0,35	26,2±0,31	5,43±0,53
Контрольна патологія	65,4±0,71*	48,3±0,52*	4,37±0,29*
СЕПВС, 30 мг/кг	48,2±0,42*/**	34,6±0,42*/**	5,03±0,45
АСК, 50 мг/кг	46,9±0,51*/**	32,3±0,44*/**	5,17±0,33
Ескувіт, 20 мг/кг	50,5±0,82*/**	40,1±0,48*	4,5±0,33
Індукція адреналіном			
Інтактний контроль	24,6±0,21	20,2±0,22	7,23±0,65
Контрольна патологія	40,2±0,37*	33,0±0,38*	6,77±0,59
СЕПВС, 30 мг/кг	25,3±0,26**	22,1±0,20**	7,15±0,69
АСК, 50 мг/кг	20,1±0,22*/**	17,4±0,19*/**	7,58±0,66
Ескувіт, 20 мг/кг	30,5±0,7*/**	28,5±0,8*/**	7,0±0,65

Примітки: * – відхилення щодо ІК; ** – відхилення щодо КП ($p < 0,05$); *** – відхилення щодо АСК.

Оцінка процесів АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (АТ) у групі КП показала достовірне збільшення ($p > 0,05$) показників ступеня агрегації (СА) у 1,7 раза, швидкості агрегації (ША) у 1,8 раза та зменшення часу агрегації (ЧА) на 24,3 %, порівняно з інтактним контролем. Це свідчить про значне збільшення активних форм тромбоцитів у крові тварин, що відповідає загальним уявленням про патогенез тромбоемболічних станів [15, 16].

У групі тварин, які отримали СЕПВС в умовно-терапевтичній дозі, показники СА та ША тромбоцитів достовірно знижувалися в 1,4 раза, проте не досягли інтактного рівня (табл. 2). Це свідчить про зниження активних форм тромбоцитів під впливом фітоекстракту.

При використанні АСК, спостерігалось аналогічне зниження активних форм тромбоцитів на фоні експериментального тромбофлебіту в тварин. Так, СА щодо групи КП достовірно зменшилася в 1,4 раза, ША – у 1,5 раза, ПА при цьому збільшилась на 18,3 % до рівня інтактного контролю. Слід зазначити, що під впливом АДФ-індукованої агрегації СЕПВС не поступався активністю на досліджувані агрегаційні показники ацетилсаліцилової кислоти, яка є відомим антиагрегатним засобом. Під впливом референс препарату ескувіт також спостерігалось достовірне зменшення досліджуваних показників, однак вони поступалися СЕПВС та АСК.

Вивчення агрегації тромбоцитів, індуковане адреналіном на тлі розвитку тромбоемболії у кролів (КП), виявило достовірне підвищення показників СА і ША тромбоцитів ($p < 0,05$) у порівнянні з інтактною групою в 1,6 раза, а також спостерігалась тенденція до зниження ЧА на 6,8 % ($p > 0,05$).

Це свідчить про підвищення чутливості тромбоцитів до стимуляції з боку симпатно-адреналової системи на тлі модельної патології, що відповідає даним літератури [5, 17] та корелює з вищевикладеними даними.

На фоні лікування СЕПВС швидкість і ступінь агрегації тромбоцитів достовірно знижувалися, порівняно з КП, $p < 0,05$ в 1,6 та 1,5 раза, і до кінця експерименту практично досягали рівня інтактного контролю. Спостерігалась тенденція до збільшення часу агрегації (табл. 2). Це свідчить про те, що на фоні лікування СЕПВС зменшилася чутливість тромбоцитів з боку симпатико-адреналової системи.

Ацетилсаліцилова кислота виявила виражену дію на вплив адреналін-індукованої агрегації тромбоцитів, що проявилось у достовірному зниженні всіх досліджуваних показників. Ескувіт проявив менш виражену дію.

Висновки. Результати дослідження свідчать про виражений вплив фітоекстракту, що вивчається, на агрегацію тромбоцитів в умовах експериментального тромбофлебіту. Цю антиагрегаційну активність СЕПВС можна пояснити наявністю в його складі саліцилатів до 5 %, що збігається з даними літератури про фармакодинамічні особливості АСК [18, 19]. Порівняльні дані свідчать, що СЕПВС та ацетилсаліцилова кислота (АСК) мають фактично однаковий вплив на стан агрегації тромбоцитів в умовах модельної патології. Референс-препарат ескувіт проявив менш виражену дію на досліджувані показники, порівняно з СЕПВС.

Крім того, сухий екстракт пагонів верби сахалінської знижує чутливість тромбоцитів до адреналіну, що дозволяє розглядати його як перспективний засіб у лікуванні кардіоваскулярної патології.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

Подяка. Дякуємо доктору фармацевтичних наук, професору кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків) Сергію Костянтиновичу Шебеко за допомогу в проведенні експерименту.

Фінансування. Дослідження проводилося без фінансової підтримки.

EFFECT OF DRY EXTRACT OF SAKHALIN WILLOW SHOOTS (DESW) ON AGGREGATION AND HEMOSTASIS UNDER EXPERIMENTAL THROMBOPHLEBITIS

L. M. Maloshtan, K. O. Artemova

National University of Pharmacy, Kharkiv
Valeriy.61.sh@gmail.com

The aim of the work. Investigation of the effect of DESWS on aggregation properties and hemostasis under experimental thrombophlebitis of rabbits.

Materials and Methods. The experiment was conducted on 5 groups of rabbits. Group 1 – intact control, group 2 – animals with experimental thrombophlebitis. Group 3 – animals received DESWS in a preventive mode. Group 4 received the reference drug ASA two hours before the experiment, group 5 – eskuvit. Experimental thrombophlebitis was caused by injecting a 2 % lugol solution into the marginal vein of the rabbit's ear. To assess the rheological properties of rabbits' blood, there was studied platelet aggregation via the Bourne turbidimetric optical method using an aggregometer and platelet aggregation inducers – adenosine-5-diphosphate (ADP) and adrenaline.

Results and Discussion. It was experimentally established that in the group of animals that received DESWS, there was observed a real increase in the prothrombin time by 1.2 times compared to the group of control pathology. During the treatment using DESWS, the rate and degree of platelet aggregation significantly decreased by 1.6 and 1.5 times compared to control pathology $p < 0.05$, and by the end of the experiment almost reached the level of intact control. Acetylsalicylic acid showed a pronounced action on the effect of adrenaline-induced platelet aggregation which turned out to be a real decrease in all the studied indicators. Eskuvit showed a less pronounced effect.

Conclusions. The results of the study indicate a pronounced effect of the studied phytoextract on platelet aggregation under experimental thrombophlebitis. Dry extract of Sakhalin Willow shoots reduces the sensitivity of platelets to adrenaline which allows us to consider it as a promising tool of treating the cardiovascular pathology.

Key words: aggregation; dry extract, Sakhalin Willow shoots; experimental thrombophlebitis; hemostasis; rabbits.

Перелік бібліографічних посилань

1. Talibov O. B. Pharmacology of the drugs prescribed for chronic venous diseases: *khirurgiya. Zhurnal N. I. Pirogov*. 2019. Vol. 2. P. 106–109.
2. Tarigue Hussain, Bie Tan, Yulong Yin Oxidative Stress and inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 4. P. 1–9.
3. Pannier F., Rabe E. Progression in venous pathology. *Phlebology. Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2015. Vol. 30, Suppl. 1. P. 95–97.
4. Zverev Ya. F. Flavonoids through of pharmacologist, antioxidant and – inflammatory activities. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017. Vol. 15 (4). P. 5–13. URL: <https://journals.eco-vector.com> (дата звернення: 20.08.2022)
5. Tkachev V. O., Menshchikova E. B. Mechanism of the Nrf2/Keap1/AKE signaling system. *The review. Biochemistry*, 2013. Vol. 78 (1). P. 19–36.
6. Вронська Л. В., Демид А. Є. Хроматографічні профілі флавоноїдів і гідроксикоричних кислот вітчизняних зразків лікарської рослинної сировини листя шовковиці білої. *Pharmaceutical review*. 2019. № 2, С. 5-15.
7. Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Стремоухов О. О. (2015). Патент на корисну модель № 98912 Спосіб одержання комплексного сухого екстракту з рослинної сировини. – № u201413010; Заявл. 04.12.2014; Опубл. 12.05.2015, Бюл. No 9 URL: <https://nuph.edu.ua.2015/05> (дата звернення: 18.08.2022).
8. Вронська Л. В. Вивчення амінокислотного складу сухого екстракту хмелю шишок. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 4, С. 12-18.
9. Малоштан Л. М., Каленіченко Г. С. Дослідження фармакологічної властивості густого екстракту з листя ліщини на моделі експериментального тромбофлебіту периферичних судин у кролів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1 (23). С. 66-70.
10. Положення про утримання та використання тварин у наукових дослідженнях. ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», 2021, 12 с. URL: <https://kurort.gov.ua> (дата звернення: 15.08.2022)
11. Heit J. A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015. Vol. 12 (8). P. 464–474.
12. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients. C. Liu, Z. Guan, Q. Xu et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95 (24). P. 3934.
13. Wayne L. Chandler Initial Evaluation of Hemostasis: Reagent and Method Selection, 2013.
14. Schmaier A. A., Ambesh P., Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr. Cardiol. Rep*. 2018. Vol. 20 (10). P. 89.
15. Должикова О. В., Малоштан Л. М. Вплив супозиторіїв «меланізол» на клінічні показники крові на тлі неспецифічного вагініту у щурів. *Фармацевтичний часопис*. 2019, № 3, С. 67-73.
16. Ghozlan M. F., Osman A. A., Mahmoud H. M., Eissa D. G., Abuelela S. Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015. Vol. 26 (3). P. 255-260.
17. Nguyen Phan Khoi Le. Comparative Anti-Inflammatory Effects of Salix Cortex Extracts and cetylsalicylic Acid in SARS-CoV-2 Peptide and LPS-Activated Human In Vitro Systems. *Int. J. Mol. Sci*, 2021. No. 22 P. 6766.
18. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2017. Vol. 15 (6). P. 1123–1131.
19. Connors J. M. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377 (12). P. 1177–1187.

References

1. Talibov OB. Pharmacology of the drugs prescribed for chronic venous diseases: *khirurgiya. Zhurnal N. I. Pirogov*. 2019;(2): 106-9. DOI: 10.17116/hirurgiya2019021106
2. Tarigue Hussain, Bie Tan, Yulong Yin Oxidative Stress and inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; (4): 1-9. DOI:10.1155/2016/7432797

3. Pannier F, Rabe E. Progression in venous pathology. *Phlebology. Venous Forum of the Royal Society of Medicine*. 2015;30 (1): 95-7. DOI:10.1177/0268355514568847
4. Zverev YaF. Flavonoids through of pharmacologist, antioxidant and – inflammatory activities. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4): 5-13. (dated 20.08.2022). Electronic resource: <https://journals.eco-vector.com>
5. Tkachev VO, Menshchikova EB. Mechanism of the Nrf2/Keap1/AKE signaling system. The review. *Biochemistry*. 2013;78(1): 19-36. DOI:10.1134/S0006297913010033
6. Vronska LV, Demyd AYe. Flavonoids and hydroxycinnamic acids chromatographic profiles of domestic raw materials samples of mulberry white leaves. *Farm chasop*. 2019;(2): 5-15. DOI:10.11603/2312-0967.2019.2.10269 Ukrainian.
7. Borodina NV, Kovalev VM, Stremoukhov OO. Utility model patent (98912). Method of obtaining a complex dry extract from plant raw materials. (u201413010); Application 04.12.2014; Publ. 12.05.2015, Bull. (9) (dated 18.08.2022). Electronic resource: <https://nuph.edu.ua.2015/05> Ukrainian.
8. Vronska LV. Study of amino acid composition of the hop strobile dry extract. *Farm chasop*. 2021;(4): 12-8. DOI:10.11603/2312-0967.2021.4.12669 Ukrainian.
9. Maloshtan LM, Kalenichenko HS. Study of the pharmacological properties of a thick extract from hazel leaves on a model of experimental thrombophlebitis of peripheral vessels in rabbits. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 2017;1(23): 66-70. DOI:10.14739/2409-2932.2017.1.93443 Ukrainian.
10. Regulations on keeping and using animals in scientific research. DU Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resortology of the Ministry of Health of Ukraine", 2021: 12. (dated 15.08.2022). Electronic resource: <https://kurort.gov.ua> Ukrainian.
11. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(8): 464-74. DOI:10.1038/nrcardio.2015.83
12. Liu C, Guan Z, Xu Q, Zhao L, Song Y, Wang H. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24): 3934. DOI:10.1097/MD.0000000000003934
13. Wayne L. Chandler Initial Evaluation of Hemostasis: Reagent and Method Selection, 2013. DOI: 10.1002/9781118543467.ch9
14. Schmaier AA, Ambesh P, Campia U. Venous Thromboembolism and Cancer. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(10): 89. DOI:10.1007/s11886-018-1034-3
15. Dolzhikova OV, Maloshtan LM. Effect of "Melanzol" suppositories on clinical blood parameters against the background of nonspecific vaginitis in rats. *Farm chasop*. 2019;(3): 67-73. DOI:10.11603/2312-0967.2019.3.10404 Ukrainian.
16. Ghozlan MF, Osman AA, Mahmoud HM, Eissa DG, Abuelela S. Comprehensive study on laboratory biomarkers for prediction and diagnosis of deep venous thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(3): 255-60. DOI:10.1097/MBC.0000000000000164
17. guyen Phan Khoi Le. Comparative Anti-Inflammatory Effects of Salix Cortex Extracts and cetylsalicylic Acid in SARS-CoV-2 Peptide and LPS-Activated Human In Vitro Systems. *Int J Mol Sci*. 2021;(22): 6766. DOI:10.3390/ijms22136766
18. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2017;15(6): 1123-31. DOI:10.1111/jth.13679.
19. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377(12): 1177-87. DOI:10.1056/NEJMra1700365

Відомості про авторів

Малюштан Л. М. – д. біол. наук, професор, кафедра біохімії, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: biochem@nuph.edu.ua, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>.

Артемюва К. О. – аспірантка, кафедра біохімії, Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: Valeriy.61.sh@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4604-7053>.

Information about the authors

Maloshtan L. M. – DSc (Biology), Professor, Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: biochem@nuph.edu.ua, ORCID: 0000-0003-1904-9579.

Artemyova K. O. – PhD-student, Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: Valeriy.61.sh@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4604-7053>.