

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.14055>

УДК 615.076.9: 615.065: 615.331

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ВЕНОТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ ВЕРБИ САХАЛІНСЬКОЇ**Л. М. Малоштан, К. О. Артемова***Навчально-науковий медичний інститут НТУ «Харківський політехнічний інститут», Харків**Національний фармацевтичний університет, Харків**Valeriy.61.sh@gmail.com*

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
22.02.2023Після доопрацювання / Revised:
30.03.2023Прийнято до друку / Accepted:
19.04.2023**Ключові слова:**сухий екстракт пагонів верби сахалінської;
венотропна активність;
антикоагулянтна активність;
щури;
ескувіт;
хронічна венозна недостатність.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Вивчення венотропної та антикоагулянтної активності сухого екстракту пагонів верби сахалінської (СЕПВС).**Матеріали і методи.** Антикоагулянтну активність визначали в експерименті *in vitro* методом Бюркера. Для подальшого дослідження антикоагулянтної активності сухого екстракту пагонів верби сахалінської перейшли до експерименту *in vivo*, де застосовували дози: 30 мг/кг, 60 мг/кг і 90 мг/кг. Впродовж 4-х діб тваринам один раз на добу внутрішньошлунково вводили досліджуваний сухий екстракт пагонів верби сахалінської у вигляді водного розчину із розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тіла. На 4-ту добу брали кров із хвоста щурів після введення досліджуваних зразків через 60 хв та визначали час зсідання крові. Наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу сухого екстракту пагонів верби сахалінської на перебіг набряку при венозному застої хвоста у щурів. Об'єктом дослідження був сухий екстракт пагонів верби сахалінської, умовно позначений СЕПВС.**Результати й обговорення.** Сухий екстракт пагонів верби сахалінської використовували у трьох досліджуваних дозах у вигляді водних розчинів. Дослідження здійснювали на білих нелінійних щурах масою 200–250 г по 5 щурів у групі: 1-ша група – інтактний контроль, яким вводили дистильовану воду; 2-га група – щури, які отримували досліджуваний екстракт у дозі 20 мг/кг, 3-тя група – щури, які отримували сухий екстракт пагонів верби сахалінської у дозі 30 мг/кг, 4-та група – щури, які отримували сухий екстракт пагонів верби сахалінської у дозі 40 мг/кг. За отриманими даними, сухий екстракт пагонів верби сахалінської у дозі 20 мг/кг вірогідно збільшував час згортання крові порівняно з контролем у 1,15 раза. Антикоагулянтна активність сухого екстракту пагонів верби сахалінської у дозі 30 мг/кг та 40 мг/кг була майже на одному рівні та вірогідно не відрізнялась між собою у 1,47 та 1,5 раза відповідно. Препарат порівняння «Ескувіт» збільшував час згортання крові порівняно з контролем у 1,26 раза.**Висновки.** Сухий екстракт пагонів верби сахалінської виявив антикоагулянтну активність у досліджах *in vitro* і *in vivo*. Встановлено умовно-терапевтичну дозу сухого екстракту пагонів верби сахалінської – 30 мг/кг у дослідженні антикоагулянтної активності у тварин. На моделі венозного застою у щурів сухий екстракт пагонів верби сахалінської виявляє протинабрякову, протизапальну та венопротекторну дію, яка не поступається за активністю препарату порівняння «Ескувіт».

Вступ. На сьогодні хронічна венозна недостатність (ХВН) є актуальною медичною проблемою та займає одне з перших місць за поширенням серед хвороб периферичних судин серед населення.

Основою патологічного стану є ряд змін на молекулярному, клітинному та тканинному рівні, який зумовлений стазом у венозному річищі нижніх кінцівок.

Прогресуюча ХВН нижніх кінцівок характеризується появою набряків, запаленням, болем та судомами. Вплив фізичних факторів, який призводить до клітинної адгезії та активації лейкоцитів і порушення коагуляційних властивостей у судинах та розвитку клапанної недостатності, зумовлює доцільність фармакотерапії для ХВН.

На сьогодні здебільшого для терапії ХВН використовують фітопрепарати, до складу яких входять флавоноїди. Встановлено, що флавоноїди проявляють антиоксидантну, протизапальну, протівірусну, антитромботичну активність. Доведені ефекти дуже часто пов'язані, оскільки мають загальні патофізіологічні механізми [1, 6].

Експериментально доведено вплив флавоноїдів різноманітних класів на окремі групи тканинних медіаторів запалення. Так, кверцетин, мирицетин проявляють властивості потужних інгібіторів монооксигенази [2, 5].

Розвиток запального процесу характеризується локальною активацією ендотеліоцитів та експресією ними на поверхню адгезивних молекул ICAM-1 і VCAM-1, які взаємодіють з активованими лейкоцитами, котрі потім переміщуються у вогнище запалення.

Зазначені медіатори запалення індукують адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, звільнення протеаз, утворення метаболітів арахідонової кислоти, активацію процесів згортання крові [3, 4].

Ефективність даного каскаду забезпечує ряд таких ферментів, як фосфоліпаза A₂, циклооксигеназа (ЦОГ), ліпоксигеназа (ЛОГ), які слугують мішенями для флавоноїдів [4].

Дослідження довели інгібуєчий вплив флавоноїдів на ферментативну систему каскаду арахідонової кислоти, продукуючи сигнали вторинної хвилі запалення (ЛТ, ПГ, тромбоксани) [3, 1].

Зміцнення судинної стінки, підвищення її еластичності, зниження проникності дає змогу покращити венозний кровотік та усунути основні симптоми венозної недостатності, такі як набряки, відчуття тяжкості в ногах тощо.

Комплекси БАР мають ряд незаперечних переваг у терапії варикозного розширення вен та тромбофлебії. Відсутність побічних ефектів на організм сприяє тривалому використанню рослинних препаратів у комплексній терапії судинної патології [7– 9].

Вивчення нових фітопрепаратів, які здатні заповнювати нестачу природних БАР та надавати комплексну лікувально-профілактичну дію при судинних захворюваннях, є актуальним завданням.

Мета роботи – вивчення венотропної та антикоагулянтної активності сухого екстракту пагонів верби сахалінської (СЕПВС).

Матеріали і методи. Всі дослідження проводили на білих нелінійних щурах масою 200–250 г. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до діючих норм. Експериментальні дослідження проводили відповідно до Директиви 2010/63 / ЕУ Європейського парламенту і ради Європейського союзу з охорони тварин, що використовуються в наукових цілях, і національним законодавством України.

Антикоагулянтну активність визначали в експерименті *in vitro* методом Бюркера [10]. Принцип методу полягає у визначенні часу спонтанної появи перших ниток фібрину в цільній крові. Для досліду застосовували водний розчин екстракту в концентрації 40 мкг/мл та серію його розведень у фізіологічному розчині натрію хлориду в співвідношенні 1:2, 1:4, 1:8. Контролем була краплина крові, в яку додавали 0,9 % розчину натрію хлориду у співвідношенні 1:1 та р-н гепарину у концентрації 1 од/мл. Щопівхвилини проводили через кров скарифкатором, доки за голкою не потягнеться перша нитка фібрину. Як референт-препарат використовували гепарин (розчин д/ін. ТОВ Фармекс Груп, Україна).

Для подальшого дослідження антикоагулянтної активності СЕПВС перейшли до експерименту *in vivo*, де застосовували дози: 20 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг. Впродовж 4-х діб тваринам один раз на добу внутрішньошлунково вводили досліджуваній СЕПВС у вигляді водного розчину із розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тіла. На 4-ту добу брали кров з хвоста щурів після введення досліджуваних зразків через 60 хв (об'єм 0,1 мл) та визначали час зсідання крові [11].

Наступним етапом наших досліджень було вивчення впливу СЕПВС на перебіг набряку при венозному застої хвоста у щурів. Препаратом порівняння слугував ескувіт (ПАТ «Галичфарм», Україна). Ескувіт – препарат рослинного походження на основі плодів каштана кінського, має венотонізувальну, протинабрякову та антитромботичну дію, застосовується при хронічній венозній недостатності, зареєстрований в Україні UA (3298) як ангіопротектор, капіляростабілізувальний засіб.

Всі експериментальні тварини були розподілені на 3 групи: 1-ша група – контрольна патологія, яким за умов венозного застою та набряку застосовували дистильовану воду; 2-га група об'єднувала тварин, котрим вводили СЕПВС у дозі 30 мг/кг в лікувально-профілактичному режимі за 5 днів до початку експерименту; 3-тя група – тварини, що отримували препарат порівняння – таблетки «Ескувіт», які вводили в аналогічному режимі в дозі 20 мг/кг.

Явище венозного застою викликали оклюзією хвоста при накладанні лігатури на його основу впродовж 3-х годин із навантаженням у формі металевої гирі. Таке навантаження не впливає на прохідність

артеріальних судин, але на 2/3 гальмує венозний відтік з хвоста. В результаті цього розвивається веностаз, котрий супроводжується транссудативним набряком. Розвиток набряку оцінювали за збільшенням об'єму хвоста, який вимірювали в динаміці впродовж 3-х годин після накладання лігатури та через 1, 2 та 24 години після її зняття. Об'єм хвоста вимірювали механічним онкометром [8, 12].

Об'єктом дослідження був сухий екстракт пагонів верби сахалінської *Salix Sachalinensis* F. Schmidt., умовно позначений СЕПВС, котрий отримано на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету доктором фармацевтичних наук, доцентом кафедри Н. В. Бородіною.

СЕПВС – сипучий порошок гірчично-зеленувато-коричневого кольору, зі специфічним запахом, гіркий на смак, добре розчинний у 20–60 % етиловому спирті та воді, практично не розчинний в ефірі, хлороформі. У складі СЕПВС методом вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) Н. В. Бородіна визначила суму поліфенолів у кількості 50282,12 мкг/г, сума флавоноїдів (25553,71 мкг/г), серед яких головними виступають: рутин (4711,24 мкг/г), кверцетин (1878,41 мкг/г) та глікозиди мірицетину (1017,21 мкг/г) [7]. Досліджуваний екстракт був стандартизований за вмістом суми флавоноїдів (3,0 % у перерахунку на рутин) і суми саліцилових похідних, у перерахунку на саліцин (вміст не менше 5,0 %). Сума гідроксикоричних кислот у перерахунку на хлорогенову кислоту була не менше 7 % та сума водорозчинних полісахаридів складала 20 %.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного пакета Statistica 11.0. Статистичний аналіз даних виконували за допомогою критерію Ньюмена – Кейлса на рівні значущості $P < 0,05$.

Результати й обговорення. Зменшення еластичних властивостей судинної стінки, уповільнення току крові, ушкодження стінки судини, гемореологічні порушення здатні призвести до порушення балансу ге-

мостазу з наступним тромбоутворенням у варикозних венах та виникнення тромбофлебітів. Однією з умов щодо розробки нових флеботропних препаратів виступає здатність впливати на згортання крові, бо більшість наявних флеботропних препаратів не впливають на зазначену ланку патогенезу.

У зв'язку з цим, мета наших скринінгових досліджень полягала у встановленні антикоагулянтної активності досліджуваного екстракту. Відповідно до методичних рекомендацій [13], антикоагулянтну активність у речовині можна встановити за умов *in vitro*. На етапі дослідження *in vitro* вивчали водний розчин СЕПВС та серію його розведень у фізіологічному розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:2, 1:4 та 1:8. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

За результатами дослідження було встановлено, що під впливом СЕПВС без розведення відбувалось вірогідне збільшення часу згортання крові в 2,61 раза порівняно з контролем, а при розведенні 1:2 час згортання крові збільшився в 1,89 раза порівняно з контролем, та порівняно з гепарином екстракт дещо поступався за ефектом.

Для подальшого дослідження антикоагулянтної активності перейшли до експерименту *in vivo*.

Експериментальні дані наведено в таблиці 2.

Впродовж 4-х діб тваринам один раз на добу внутрішньошлунково вводили досліджуваний екстракт. Впродовж 4-ї доби після введення препарату через 60 хв брали кров із хвоста щурів і визначали час її зсідання. За отриманими даними, СЕПВС у дозі 20 мг/кг вірогідно збільшував час згортання крові порівняно з контролем в 1,15 раза. Антикоагулянтна активність СЕПВС у дозі 30 мг/кг та 40 мг/кг була майже на одному рівні та становила 1,47 та 1,5 раза відповідно. Препарат порівняння «Ескувіт» збільшував час згортання крові порівняно з контролем у 1,26 раза.

За даними літератури, прямий антикоагулянтний ефект може зумовити вміст фенольних сполук, які

Таблиця 1

Час згортання крові щурів під впливом різних концентрацій екстракту з верби сахалінської *in vitro*, $M \pm m$, $n = 5$

Умови експерименту	Час зсідання крові, с
Контроль, цільна кров	120,2±4,14
СЕПВС без розведення	314,4±4,44*/**
СЕПВС, розведення 1:2	227,4±7,92*/**
СЕПВС, розведення 1:4	158,8±11,92*/**
СЕПВС, розведення 1:8	150,2±10,98/**
Гепарин	364,0±5,43*

Примітки:

- 1) * – відхилення вірогідне щодо групи контролю, $p \leq 0,05$;
- 2) ** – відхилення вірогідне щодо гепарину ($p \leq 0,05$);
- 3) n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2

Антикоагулянтна активність СЕПВС in vivo, n=6

Група тварин	Час згортання крові, с
Інтактний контроль	143,6 ± 5,85
СЕПВС, 20мг/кг	166,4 ± 4,45*/**
СЕПВС, 30 мг/кг	211,4 ± 6,98*
СЕПВС, 40 мг/кг	216,0 ± 7,81*
Ескувіт, 20 мг/кг	181,4±3,78*/**

Примітки:

1) * – відхилення вірогідне щодо інтактного контролю (p≤0,05);

2) ** – відхилення вірогідне щодо СЕПВС, 30 мг/кг (p≤0,05);

3) n – кількість тварин у групі.

здатні пригнічувати плазменні фактори згортання крові [14]. Не виключено, що виявлений ефект зумовлений прямим або непрямим впливом на активність тромбіну, інгібування якого може призводити до розвитку як антитромбоцитарної, так і антикоагулянтної дії. Існують дані літератури, де доведено, що кверцетин-3-О-арабінозид і кверцетин-3-О-рамнозид здатний прямо інгібувати активність фактора Ха, зв'язуючись з активними центрами у його молекулі і блокуючи тим самим доступ до неї субстратів [10, 15].

Також цю активність можна пояснити здатністю флавоноїдів та/або коротколанцюгових рослинних глікопептидів (піроліновмісних пептидів), до гальмування утворення ниток фібрину з фібриногену шляхом утворення електростатичних зв'язків.

Зважаючи на те, що при венозних захворюваннях розвиток запалення супроводжується порушенням структури венозної стінки та підвищенням її проникності, що призводить до розвитку набряку та венозного застою, а надалі – до розвитку тромбозу.

Для інтегральної оцінки ефективності застосування досліджуваного екстракту при цій патології розраховували показник їх антиексудативної активності, що визначали за ступенем зменшення набряку у дослідних тварин порівняно з контрольними та виражали у відсотках. Результати розраховували за формулою:

$$A = \frac{AV_k - AV_0}{AV_k} \times 100 \%,$$

де AV_0 і AV_k – різниця між об'ємом хвоста до і після накладання лігатури в досліді (AV_0) і в контролі (AV_k), ум. од.; A – антинабрякова активність, %.

Розвиток запалення стінки судини будь-якого генезу супроводжується порушенням структури венозної стінки та підвищенням її проникності, що призводить до розвитку набряку, венозного застою, а згодом до

порушення системи згортання крові та тромбоутворення [8]. З огляду на це, доцільним було вивчення впливу СЕПВС на розвиток набряку та венозний застій на моделі венозного застою хвоста у щурів, яка відтворює наведену патологію. Накладання лігатури на основу хвоста на 3 години з навантаженням у вигляді металевої гирі призводить до часткового гальмування венозного відтоку та розвитку веностазу, що супроводжується транссудативним набряком.

Проведені дослідження підтвердили розвиток набряку. Оклюзія хвоста щурів упродовж трьох годин супроводжувалася збільшенням його об'єму. Зокрема, в тварин контрольної патології об'єм хвоста збільшувався на 12,5 % через 1 годину після накладання лігатури, через 2 години – уже на 17,9 %, через 3 години – на 25,8 %. Після зняття лігатури набряк у щурів групи контрольної патології продовжував спочатку зростати. Через 1 годину набряк збільшився на 29,4 %, через 2 години почав зменшуватися (24,3 %) і через 24 години був збільшений на 16,2 % (табл. 3). Таким чином, лігатура, накладена на 3 години на основу хвоста, призводить до зниження резистентності капілярів та викликає розвиток набряку, що протягом 24 годин після зняття лігатури частково зменшується.

Отримані результати переконливо свідчать, що СЕПВС у дозі 30 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі впродовж 5-ти діб проявив чітку антиексудативну активність.

Сухий екстракт з пагонів верби сахалінської, починаючи з першої години після накладання лігатури, вірогідно уповільнював розвиток набряків, антиексудативна активність становила 47,32 % (табл. 3).

На другу годину дослідження антиексудативна активність дещо знижувалась та становила 40,93 %, а на третю годину – знову підвищувалась до 51,57 %. Після зняття лігатури, у період інволюції активність досліджуваного екстракту збільшувалася та на 24 годину досягала 82,17 %, вірогідно перевищуючи препарат порівняння «Ескувіт» (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив СЕВПС на розвиток та перебіг набряку на тлі венозного застою хвоста в щурів (ΔV , ум. од., $M \pm m$, $n=6$)

Термін спостереження	Контрольна патологія	СЕВПС, 30 мг/кг	«Ескувіт», 20 мг/кг
Після накладання лігатури			
1 год	9,17±1,17	4,83±0,48*	5,16±0,60*
Антиексудативна активність, %		47,32	43,73
2 год	13,83±1,74	8,17±0,70*	9,83±0,70*
Антиексудативна активність, %		40,93	28,92
3 год	21,33±1,45	10,33±0,67	16,00±0,97
Антиексудативна активність, %		51,57	24,99
Після зняття лігатури			
1 год	23,17±1,74	8,50±0,76	12,50±0,67
Антиексудативна активність, %		63,31	46,05
2 год	20,50±1,61	6,17±0,31*	10,33±0,56*
Антиексудативна активність, %		69,90	49,61
24 год	12,17±1,20	02,17±0,31**	4,68±0,33
Антиексудативна активність, %		82,17	61,54

Примітки:

- 1) * – відхилення вірогідне стосовно групи КП, $p \leq 0,05$;
- 2) ** – відхилення вірогідне стосовно групи «Ескувіт», $p \leq 0,05$;
- 3) n – кількість тварин у групі.

Середня антиексудативна активність СЕВПС на моделі венозного застою хвоста у щурів під час накладання лігатури становила 46,61 %, а після зняття лігатури – 71,79 % (рис.). У механізмі антиексудативної дії СЕВПС значну роль відіграє капіляррозміщувальна активність, яку чинять БАР верби сахалінської, а саме: рутин, кверцетин, кемпферол, глікозиди мірицитину, що мають захисний вплив на епітелій судин (стабілізують мембрани) і нормалізують судинну проникність, а також виявляють протинабрякову дію.

Також, відповідно до даних літератури, кверцетин чинить різноспрямовану дію на обмін NO в судинній стінці. Як відомо, при запаленні, гіпоксії, застійних явищах у поліморфноядерних гранулоцитах (нейтрофілах), ендотелії судин експресується індукцибельна NO-синтаза (iNOS), активність якої в 100 разів вища від активності ендотеліального ферменту eNOS. Утворення NO має тривалий характер, що призводить до стійкої релаксації, збільшення ексудації через міжклітинний простір у венулах, та набряк [13].

Таким чином, при запаленні відбувається надлишкове накопичення NO в результаті активації

iNOS, що, у свою чергу, сприяє збільшенню продуктів метаболізму NO – найсильніших оксидантів, здатних викликати токсичне ушкодження венозної судинної стінки і посилити запалення. Одним із можливих механізмів венотонічної дії екстракту може бути збільшення активності eNOS та пригнічення роботи iNOS, що пояснюється наявністю кверцетину в комплексному складі БАР верби сахалінської [13, 14].

Висновки. СЕВПС виявив антикоагулянтну активність у досліджах *in vitro* і *in vivo*.

Встановлена умовно-терапевтична доза СЕВПС – 30 мг/кг у дослідженні антикоагуляційної активності у тварин. Оскільки СЕВПС виявив майже однакову активність у дозах 30 та 40 мг/кг.

На моделі венозного застою у щурів СЕВПС виявляє протинабрякову, протизапальну та венопротекторну дію, яка не поступається за активністю препарату порівняння «Ескувіт».

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

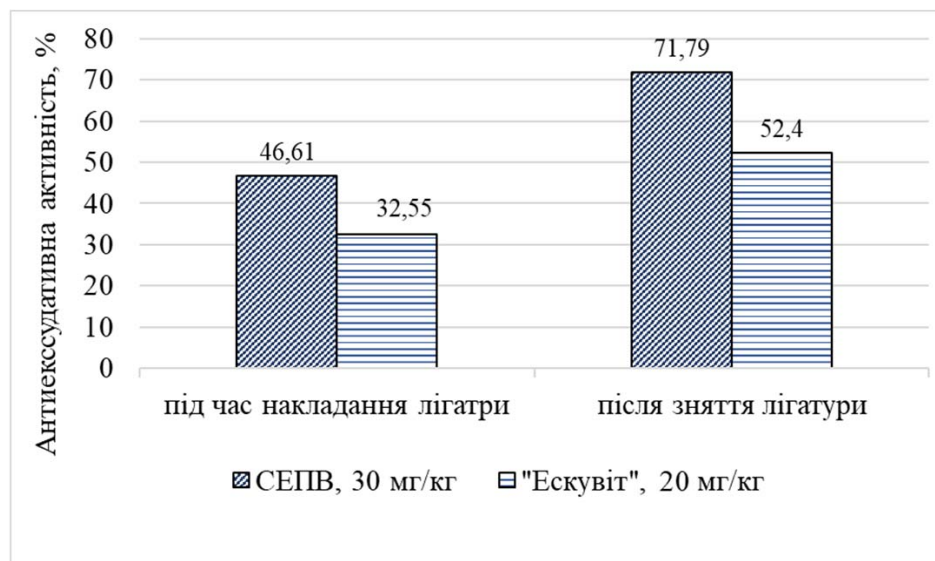


Рис. Середня антиексудативна активність СЕПВС на моделі венозного застою хвоста щурів після накладання лігатури та після зняття лігатури, n=6.

Примітки:

- 1) * – відхилення вірогідне відносно препарату порівняння «Ескувіт», $p \leq 0,05$;
- 2) n – кількість тварин у групі.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF VENOTROPIC ACTIVITY OF DRY EXTRACT OF SAKHALIN WILLOW SHOOTS

L. M. Maloshtan, K. O. Artemova

The Educational and Scientific Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv

National University of Pharmacy, Kharkiv

Valeriy.61.sh@gmail.com

The aim of the work. To study the venotropic and anticoagulant activity of the dry extract of Sakhalin willowshoots (DESWs).

Materials and Methods. The anticoagulant activity was determined in an «in vitro» experiment by the Burkner method. To further study the anticoagulant activity of DESWS, we proceeded to an «in vivo» experiment, where we used doses of 30 mg/kg, 60 mg/kg, and 90 mg/kg. For 4 days, once a day the animals were administered intragastrically with the studied DESWS in the form of an aqueous solution at the rate of 0.5 ml per 100 g of body weight. On the 4th day, blood was taken from the tail of the rats after the injection of the test samples in 60 min and the blood clotting time was determined. The next stage of our research was to study the effect of DESWS on the course of edema in venous stasis of the tail in rats. The object of the study was a dry extract of Sakhalin willow shoots, conventionally designated DESWS.

Results and Discussion. DESWS was used in three test doses in the form of aqueous solutions. The study was carried out on white non-breeding rats weighing 200–250 g, 5 rats per group: group 1 – intact control, which was administered distilled water; group 2 – rats receiving the test extract at a dose of 20 mg/kg, group 3 – rats receiving DESWS at a dose of 30 mg/kg, group 4 – rats receiving DESWS at a dose of 40 mg/kg. According to the data obtained, DESWS at a dose of 20 mg/kg significantly increased the blood clotting time by 1.15 times compared to the control. The anticoagulant activity of DESWS at a dose of 30 mg/kg and 40 mg/kg was almost at the same level, as evidenced by a significant slowing of blood clotting time compared to the control by 1.47 and 1.5 times, respectively. The comparison drug Escuvit increased the blood clotting time by 1.26 times compared to the control.

Conclusions. DESWS has shown anticoagulant activity in «in vitro» and «in vivo» studies. The conditionally therapeutic dose of DESWS-30 mg/kg was established in the study of anticoagulant activity in animals. In the model of venous stasis in rats, DESWS exhibits anti-edematous, anti-inflammatory, and venotropic effects, which are not inferior in activity to the comparison drug Escuvit.

Key words: DESWS; venotropic activity; anticoagulant activity; rats; escuvit; chronic venous insufficiency.

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: 20.05.2023)
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. Borodina N., Raal A., Kovalyov V., Osolodchenko T., Koshovyi O., Hoai Thi Nguyen, Komissarenko A. Phytochemical Research and Antimicrobial Properties of Lipophylic Extracts of Some Species of Salix L. Genus from Ukraine. *The Open Agriculture Journal*. 2020. Vol. 14. 2020. P. 136-144.
8. Дослідження венотонізуючої дії капсул «Фітовенол» при венозному застої хвоста щурів / Яковлева Л. В., Тамошевська Ю. О., Гладкова Л. В., Лар'яновська Ю. Б. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація*. 2011. № 3-4. С. 60–65. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Kff_2011_3-4_10 (дата звернення: 20.07.2023)
9. Експериментальне дослідження протизапальних властивостей екстракту «Веностен» / Загайко А. В., Кухтенко О. С., Галузинська Л. В., Бушин П. І. *Український біофармацевтичний журнал*. № 2 (55). 2018. С. 17–20.
10. Pomegranate fruit components modulate human thrombin / M. Cuccioloni et al. *Fitoterapia*. 2009. Vol. 80, № 5. P. 301–305.
11. Bijak M., Ponczek M. B., Nowak P. Polyphenol compounds belonging to flavonoids inhibit activity of coagulation factor X. *Intern. J. Biol. Macromol*. 2014. Vol. 65. P. 129–135.
12. Малоштан Л. М., Артемова К. О. Вплив сухого екстракту пагонів верби сахалінської на агрегацію та гемостаз в умовах експериментального тромбофлебиту. *Фармацевтичний часопис*. № 3. 2022. С. 48–53.
13. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications / Robert J Nijveldt et al. *Am J Clin Nutr*. 2001. Vol. 74. P. 418–425.
14. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols / R. Andriantsitohaina et al. *Br. J. of Nutrition*. 2012. № 108. P. 1532–1549.
15. Вронська Л. В. Вивчення амінокислотного складу сухого екстракту хмелю шишок. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 4. С. 12–18.

References

1. Talibov OB. Pharmacology of the drugs prescribed for chronic venous diseases: khirurgiya. *Zhurnal NI Pirogov*. 2019;(2): 106-9. DOI: 10.17116/hirurgiya2019021106. Russian.
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 53 ISSN 2312-0967.
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. ZverevYaF. Flavonoids through of pharmacologist, antioxidant and – inflammatory activities. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4): 5-13. (dated 20.05.2023). 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 N, Raal A, Kovalyov V, Osolodchenko T, Koshovyi O, Hoai Thi Nguyen, Komissarenko A. Phytochemical Research and Antimicrobial Properties of Lipophylic Extracts of Some Species of Salix L. Genus from Ukraine. *The Open Agriculture Journal*. 2020;(14): 136-44. DOI: 10.2174/1874331502014010136
8. Yakovleva LV, Tomashevskaya YO, Gladkova LV, Laryanovska YB. Study of venotonic effect of phytovenol capsules in tail venous hyperemia of rats. *Clinical pharmacy, pharmacotherapy and medical standardization*. 2011;3-4: 60-5. (dated 20.07.2023). Electronic resource: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Kff_2011_3-4_10 Ukrainian.
9. Zagayko AV, Kukhtenko OS, Galuzinska LV, Bushin PI. Experimental study of anti-inflammatory properties of exposure "Venosten". *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2018;2(55): 17-20. DOI:10.24959/ubphj.18.174 Ukrainian.
10. Pomegranate fruit components modulate human thrombin / M. Cuccioloni et al. *Fitoterapia*. 2009;80(5): 301-05. DOI: 10.1016/j.fitote.2009.03.009
11. Bijak M, Ponczek MB, Nowak P. Polyphenol compounds belonging to flavonoids inhibit activity of coagulation factor X. *Intern. J Biol Macromol*. 2014;(65): 129-35. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2014.01.023

12. Maloshtan LM, Artemova KO. Effect of dry extract of Sakhalin willow shoots (DESWs) on aggregation and hemostasis under experimental thrombophlebitis. *Farmchasop.* 2022;(3): 48-53. DOI:10.11603/2312-0967.2022.3.13344 Ukrainian.
13. Robert J Nijveldt. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001;(74): 418-25. DOI: 10.1093/ajcn/74.4.418
14. Andriantsitohaina R. Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *Br. J. of Nutrition.* 2012;(108): 1532-49. DOI: 10.1017/S0007114512003406
15. 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

Відомості про авторів

Малюштан Л. М. – д. біол. наук, професор, Навчально-науковий медичний інститут, НТУ «Харківський політехнічний інститут» МОЗ України, Харків, Україна. E-mail: omsroot@kpi.kharkov.ua, ORCID: 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: 0000-0002-4604-7053.

Information about the authors

Maloshtan L. M. – DSc (Biology), Professor, The Educational and Scientific Medical Institute, National Technical University Kharkiv Polytechnic Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine. E-mail: omsroot@kpi.kharkov.ua, ORCID: 0000-0003-1904-9579.

Artemova 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: 0000-0002-4604-7053.