



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014133260/15, 12.08.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.08.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.08.2014

(45) Опубликовано: 20.01.2016 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2342944 C1, 10.01.2009. CN 101434592 A, 20.05.2009. CN 101474239 A, 08.07.2009. ПЛОТНИКОВА А.М. и др, Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность экстракта из древесины мааки амурской, Бюл. экспер. биол. и медицины, 2009, N 2, С.164-167 - реферат. Найдено из Интернета [он-лайн] на сайте <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=197347>.

Адрес для переписки:

690022, г. Владивосток, пр-кт 100 лет Владивостоку, 159, ФГБУН Тихоокеанский институт биорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения РАН, зав. патентным отделом Стадниченко Н.И.

(72) Автор(ы):

Замятина Светлана Владимировна (RU),
Зверев Яков Федорович (RU),
Кулеш Надежда Ивановна (RU),
Федореев Сергей Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава РФ) (RU),
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (ТИБОХ ДВО РАН) (RU)

(54) СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ АНТИАГРЕГАНТНОЙ И АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано как антиагрегантное и антикоагулянтное средство. Для этого применяют 7-О-гентиобиозид формонетина, который выделен из суммарного спиртового экстракта

корней *Maackia amurensis*. Изобретение обеспечивает антиагрегантное и антикоагулянтное действие и угнетает процессы сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. 3 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 36/48 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2014133260/15, 12.08.2014

(24) Effective date for property rights:
12.08.2014

Priority:

(22) Date of filing: 12.08.2014

(45) Date of publication: 20.01.2016 Bull. № 2

Mail address:

690022, g. Vladivostok, pr-kt 100 let Vladivostoku,
159, FGBUN Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Eljakova
Dal'nevostochnogo otdelenija RAN, zav. patentnym
otdelom Stadnichenko N.I.

(72) Inventor(s):

Zamjatina Svetlana Vladimirovna (RU),
Zverev Jakov Fedorovich (RU),
Kulesh Nadezhda Ivanovna (RU),
Fedoreev Sergej Aleksandrovich (RU)

(73) Proprietor(s):

Gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe
uchrezhdenie vysshego professional'nogo
obrazovaniya "Altajskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (GBOU
VPO AGMU Minzdrava RF) (RU),
Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
uchrezhdenie nauki Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii im. G.B. Eljakova
Dal'nevostochnogo otdelenija Rossijskoj
akademii nauk (TIBOKh DVO RAN) (RU)

(54) **AGENT EXHIBITING ANTIPLATELET AND ANTICOAGULANT ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: applied is 7-O-gentiobiosit
formononetin recovered from crude ethanol extract of
Maackia amurensis roots.

EFFECT: antiplatelet and anticoagulant action and
inhibits processes of thrombotic vascular and
coagulation haemostasis.

3 tbl, 3 ex

RU 2 573 379 C1

RU 2 573 379 C1

Изобретение относится к медицине, конкретно к фармакологии, и касается средства растительного происхождения, влияющего на процессы агрегации тромбоцитов и свертывание крови.

Известны средства, обладающие антиагрегантными свойствами, т.к.
 5 ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел, дипиридамол [1, 2, 3, 4, 5]. Известен также ряд растений, извлечения из которых или содержащиеся в них соединения угнетают агрегацию тромбоцитов [6, 7, 8, 9, 10].

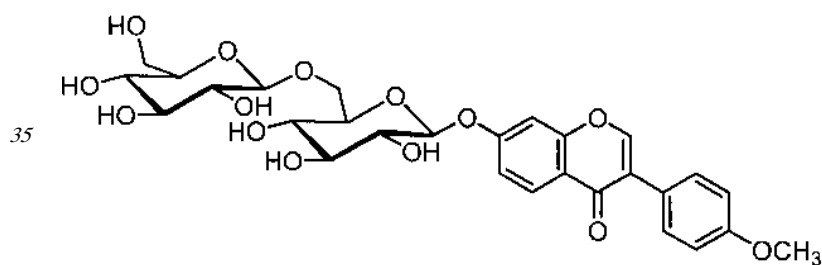
Известны средства, обладающие антикоагулянтными свойствами - гепарин, этилбискумацетат, варфарин, дабигатран [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Известен также ряд
 10 растительных средств, представляющий собой либо растения, либо извлечения из них, либо содержащиеся в них соединения, которые угнетают процесс свертывания крови [17, 18, 19, 20, 21].

Наиболее близким к заявляемому средству (прототипом) является препарат «Маакии амурской экстракт сухой». В состав этого препарата входят растительные полифенолы,
 15 обладающие гепатозащитным действием [22, 23]. Препарат зарегистрирован в качестве субстанции (Р №003309/01 от 12.04.2004 г.) для приготовления лекарственного средства «Максар® таблетки, покрытые оболочкой, 60 мг» (Р №003294/01 от 12.04.2004 г.), использующегося для лечения хронических гепатитов [24, 25, 26].

В ходе дальнейшего углубленного изучения установлено, что препарат обладает
 20 выраженной антиоксидантной, гемореологической, антитромбогенной и антитромбоцитарной активностью [27-29]. Однако уровень антитромбогенной и антитромбоцитарной активности известного средства недостаточно высок.

Задачей изобретения явилось расширение арсенала антитромбогенных и антитромбоцитарных средств, обладающих повышенной антиагрегантной и
 25 антикоагулянтной активностью.

Поставленная задача достигается использованием в качестве антиагрегантного и антикоагулянтного средства соединения 1, полученного из суммарного сухого экстракта коры и корней маакии амурской (*Maackia amurensis*) Rupr et. Maxim, сем. Fabaceae, структура которого установлена как 7-О-[β-D-глюкопиранозил-(1→6)]-β-D-
 30 глюкопиранозид формонетина. В литературе соединение 1 известно как 7-О-гентиобиозид формонетина [29, 30].



1

40 Известно, что 7-О-гентиобиозид формонетина (1) обладает гепатопротекторными [23] и антиоксидантными свойствами [29].

Использование соединения 1 как антиагрегантного и антикоагулянтного средства в литературе не описано.

45 Принципиально новым является впервые обнаруженная способность 7-О-гентиобиозида формонетина (1) ослаблять процессы агрегации тромбоцитов и свертывания крови, что открывает перспективу в применении этого соединения в лечении широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний: для лечения и профилактики тромбофлебитов, в комплексной терапии инфаркта миокарда, ишемического инсульта,

для профилактики тромбоэмболии, при нарушениях микроциркуляции. Созданный на основе изученного соединения препарат может выпускаться в лекарственной форме и в виде биологически активных добавок.

7-О-Гентиобиозид формонетина (1) для фармакологических исследований получали из спиртового экстракта коры корней маакии амурской методом колоночной хроматографии на сорбентах с обращенной фазой с выходом более 1,1% от веса воздушно-сухой коры корней этого растения.

Спектральные данные выделенного соединения 1, в том числе спектры ЯМР - ^1H и ^{13}C , соответствовали приведенным в литературе [29, 30].

7-О-Гентиобиозид формонетина (1): белый порошок; $[\alpha]_{576}^{20} = -32,8^\circ$ (с 1,0; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); масс-спектр (электроспрейная ионизация): $m/z=593.1865$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_{14}$; ИК (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3400, 1622, 1514, 1446, 1383, 1250, 1071, 1030 \text{ cm}^{-1}$; УФ (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 260, 315 \text{ nm}$.

Эксперименты по изучению сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при использовании 7-О-гентиобиозидов формонетина (1) проводили на 39 крысах-самцах линии Вистар массой 200-260 г.

Животные были разделены на 3 группы по 13 крыс: первая (контрольная) группа ежедневно на протяжении 10 суток получала внутрижелудочно 1 мл крахмальной слизи; вторая группа - препарат «Маакии амурской экстракт сухой» в дозе 25 мг/кг ежедневно в течение 10 суток; третья группа - соединение 1 в такой же дозе на протяжении такого же периода времени. Выбранные дозы соответствовали таковым, ранее проявившим у обоих веществ фармакологическую активность в виде воздействия на экскреторную функцию почек.

Через 2 ч после последнего введения веществ или крахмальной слизи под легким эфирным наркозом брали кровь из брюшной аорты крыс и с помощью автоматического гематологического анализатора определяли содержание тромбоцитов (кл/мкл). Нормальные пределы колебаний числа тромбоцитов крови у крыс составляют от 430000 до 1 млн в 1 mm^3 [31, 32], что соответствовало результатам, полученным в наших экспериментах.

После определения числа тромбоцитов для исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза использовали метод индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов с помощью оптического агрегометра, регистрирующего их агрегацию в богатой тромбоцитами плазме по изменению ее оптической плотности (степень светопропускания, %).

Эксперименты по изучению коагуляционного гемостаза проводили на 40 крысах-самцах линии Вистар массой 215-280 г. Животные были разделены на 3 группы: первая группа (14 крыс) ежедневно на протяжении 10 дней получала внутрижелудочно по 1 мл крахмальной слизи (контроль); животным второй группы (13 крыс) на протяжении 10 дней энтерально вводили препарат «Маакии амурской экстракт сухой» в дозе 25 мг/кг ежедневно; животным третьей группы - соединение 1 в такой же дозе на протяжении такого же периода времени. Через 2 ч после последнего введения веществ или крахмальной слизи под легким эфирным наркозом брали кровь из брюшной аорты крыс и исследовали показатели коагуляционного гемостаза. С этой целью определяли ряд параметров коагулограммы: активированное парциальное (частичное) тромбoplastиновое время (АПТВ, сек), протромбиновое время (сек), тромбиновое время (сек), концентрацию фибриногена (г/л), фибрин-мономерные комплексы плазмы

(орто-фенантролиновый тест, РФМК, мг/100 мл); активность физиологического антикоагулянта антитромбина III (%), а также фибринолиз (время лизиса, мин).

Принцип метода определения АПТВ основан на измерении времени свертывания плазмы крови в условиях стандартизованной контактной (каолином) и фосфолипидной

5 (кефалином) активации процесса в присутствии ионов Ca^{2+} . В основе измерения протромбинового времени лежит способность тромбопластина (фактор III, тромбиназа) превращать протромбин крови в присутствии Ca^{2+} в активный тромбин, который, в свою очередь, трансформирует фибрин крови в нерастворимый фибрин.

10 Протромбиновое время - это время образования фибрина в присутствии Ca^{2+} и тканевого тромбопластина.

Измерение тромбинового времени заключается в определении времени свертывания плазмы крови под влиянием тромбина стандартной активности.

15 Принцип определения фибриногена заключается в измерении времени свертывания разбавленной цитратной плазмы избытком тромбина. Время свертывания при этом пропорционально концентрации фибриногена, которую определяют по калибровочному графику. Принцип метода определения фибринмономерных комплексов в плазме крови заключается в фиксировании времени появления в плазме, содержащей эти комплексы, зерен (паракоагулятов) фибрина после добавления к ней раствора фенантролина.

20 Суть определения антитромбина III заключается в том, что АПШ разведенной исследуемой плазмы в присутствии гепарина быстро инактивирует α -тромбин. Это приводит к удлинению времени свертывания, по которому оценивается активность АПШ-образца. Активность АПШ, выраженную в процентах к норме, находят по специально построенной калибровочной кривой.

25 Фибринолиз оценивали по времени спонтанного лизиса сгустка (мин), получаемого из эуглобулиновой фракции плазмы, при добавлении к ней раствора хлорида кальция. С целью графической регистрации процессов свертывания крови и фибринолиза использована методика тромбоэластографии. На эластограмме фиксировали следующие показатели: СТ - время начала свертывания, сек; СFT - время формирования сгустка, сек; MCF - максимальную твердость сгустка, мм; ML - максимальный лизис сгустка, %; 30 угол α - кинетику образования сгустка, °.

Результаты исследования представлены в примерах 1-3.

35 Пример 1. В условиях 10-дневного энтерального введения крахмальной слизи количество тромбоцитов в контрольной группе крыс составило $477 \pm 23,1 \cdot 10^3$ кл/мкл, амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в стандартизованной плазме составила $34 \pm 3,5\%$ (контроль).

40 10-дневное энтеральное применение «Маакии амурской экстракта сухого» в дозе 25 мг/кг обусловило существенное увеличение числа тромбоцитов: $564 \pm 13,7 \cdot 10^3$ кл/мкл; рост на 18,2%. При этом значительных изменений амплитуды АДФ-агрегации тромбоцитов при использовании препарата в данной дозе зафиксировано не было (группа 1).

45 Энтеральное введение соединения 7-О-гентиобиозида формонетина на протяжении 10 дней в дозе 25 мг/кг ежедневно привело к значительному росту числа тромбоцитов на 60,3% (до $765 \pm 40,1 \cdot 10^3$ кл/мкл). При этом показатель амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов резко снижался, в 9,8 раз уступая цифрам контрольных животных (группа 2). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние 10-дневного энтерального введения в ежедневной дозе 25 мг/кг препарата «Маакии амурской экстракт сухой» (группа 1) и соединения 1 (группа 2) на показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у крыс

Серия экспериментов	Количество тромбоцитов, 10 ³ кл/мкл	Амплитуда АДФ-агрегации, %
Контроль (n=13)	477±23,1	34,2±3,53
Группа 1 (n=13)	564±13,7*	44,4±2,36
Группа 2 (n=13)	765±40,1*	3,5*

Примечание: здесь и далее n – количество животных; кл/мкл – клеток в микролитре; звездочками обозначены достоверные изменения по сравнению с показателями контрольных животных.

Из полученных данных следует, что соединение 1 при 10-дневном энтеральном введении крысам в дозе 25 мг/кг обладает выраженным антиагрегантным эффектом, значительно превосходящим действие «Маакии амурской экстракта сухого», взятого в такой же дозе при такой же продолжительности введения.

Пример 2. В условиях 10-дневного энтерального применения крахмальной слизи были получены цифры, характеризующие показатели коагуляционного гемостаза у данной популяции крыс (контроль).

Внутрижелудочное введение препарата «Маакии амурской экстракт сухой» на протяжении 10 дней в дозе 25 мг/кг привело к достоверному увеличению показателей протромбинового и тромбинового времени (на 24% и 15,8% соответственно). Кроме того, был зафиксирован рост антитромбина III на 8,8% (группа 1).

Энтеральное введение соединения 7-О-гентиобиозида формонетина на протяжении 10 дней в дозе 25 мг/кг обусловило значительное удлинение показателей протромбинового и тромбинового времени (на 54,9% и 73,1% соответственно), существенно превосходящее эффект препарата «Маакии амурской экстракт сухой». Кроме того, было выявлено достоверное увеличение показателя АПТВ на 36% (группа 2). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние 10-дневного энтерального введения в ежедневной дозе 25 мг/кг препарата «Маакии амурской экстракт сухой» (группа 1) и соединения 1 (группа 2) на показатели коагуляционного гемостаза у крыс

Серия экспериментов	Протромбиновое время, сек	АПТВ, сек	Тромбиновое время, сек	Фибриноген, г/л	РФМК, мг %	Антитромбин, III, %	Фибринолиз, мин
Контроль (n=14)	18,2±0,85	15,0±1,57	27,9±1,38	2,1±0,18	3,1±0,07	102±2,5	999±156,2
Группа 1 (n=13)	22,6±0,60*	11,3±0,52	32,3±1,25*	2,7±0,15	3,4±0,19	111±2,4*	945±129,2
Группа 2 (n=13)	28,2±1,24*	20,4±0,87*	48,3±2,56*	2,0±0,30	5,0±1,32	100±2,7	1160±179,8

Примечание: АПТВ - активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время; РФМК - фибрин-мономерные комплексы плазмы (орто-фенантролиновый тест).

Таким образом, установлено, что в условиях 10-дневного введения в дозе 25 мг/кг соединение 7-О-гентиобиозид формонетина обладает выраженным воздействием на свертывание крови, замедляя этот процесс в большей степени, чем препарат «Маакии амурской экстракт сухой». Одновременное удлинение показателей протромбинового времени и АПТВ указывает на то, что соединение 7-О-гентиобиозид формонетина (1) угнетает как внешний, так и внутренний пути свертывания крови.

Фиксация происходящих в крови изменений с помощью тромбоэластографа в основном подтвердила способность ряда изученных веществ вмешиваться в процесс гемокоагуляции, замедляя процесс свертывания крови.

Пример 3. В условиях 10-дневного применения крахмальной слизи были установлены показатели тромбоэластограммы, характерные для данной популяции крыс (контроль).

Энтеральное использование препарата «Маакии амурской экстракт сухой» на протяжении 10 дней в дозе 25 мг/кг не изменило существенно показатели тромбоэластограммы за исключением увеличения на 36,9% максимальной твердости образовавшегося сгустка (группа 1).

10-дневное энтеральное введение соединения 1 привело к значительным изменениям ряда показателей тромбоэластограммы. Так, время начала свертывания увеличилось на 48,3%, а время образования сгустка удлинилось в 3 раза. Одновременно было зарегистрировано достоверное замедление скорости образования фибрина, на что указывает уменьшение на тромбоэластограмме угла α на 15,4% (группа 2). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Влияние 10-дневного энтерального введения в ежедневной дозе 25 мг/кг препарата «Маакии амурской экстракт сухой» (группа 1) и соединения 1 (группа 2) на показатели тромбоэластограммы у крыс

Серия экспериментов	СТ (время начала свертывания), сек	Угол α (кинетика образования сгустка), °	СФТ (время образования сгустка), сек	МСФ (максимальная твердость сгустка), мм	ML (максимальный лизис), %
Контроль (n=14)	151±8,0	78±1,9	45±3,0	55±6,3	5,0±2,17
Группа 1 (n=13)	161±13,7	79±1,1	67±8,6	75±2,0*	1,2±0,55
Группа 2 (n=13)	224±17,4*	66±3,9*	134±23,8*	60±4,4	10,1±3,89

Полученные данные подтверждают, что соединение 7-О-гентиобиозид формонетина (1) в значительной степени угнетает процесс свертывания крови.

Таким образом, проведенные фармакологические исследования показали, что соединение 7-О-гентиобиозид формонетина (1) обладает выраженными антиагрегантными и антикоагулянтными свойствами.

Источники информации

- Муляр А.Г. др. Рецепторная регуляция активности тромбоцитов. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2004. - Т 67, №1. - С. 61-68.
- Литвинов Р.И. Современные ингибиторы функции тромбоцитов. // Казанский медицинский журнал. - 2004. - Т. 85, №2. - С. 125-134.
- Зиганшин А.У. Новые антиагреганты - блокаторы тромбоцитарных P₂-рецепторов. // Казанский медицинский журнал. - 2010. - Т. 91, №1. - С. 73-77.

4. Гарькина СВ. и др. Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии. // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - №1. - С. 24-27.
5. Шилов А.М. Двухкомпонентная (АСК + клопидогрел) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первого звена. // РМЖ. - 2012. - №20. - С. 1070-1075.
6. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение танакана при нарушении мозгового и периферического кровообращения. // Русский медицинский журнал. - 1999. - Неврология. - С. 3-9.
7. Olas B. et al. Effects of polyphenol-rich extract from berries of *Aronia melanocarpa* on the markers of oxidative stress and blood platelet activation. // Platelets. - 2010. - V. 21, №4. - P. 274-281.
8. Jantan I., et al. Inhibitory effects of the extracts of *Garcinia* species on human low-density lipoprotein peroxidation and platelet aggregation in relation to their total phenolic contents. // Journal of medical plants research, - 2011. - V. 5, №13. - P. 2699-2709.
- 15 9. Policegoudra R.S., et al. Cytotoxicity, platelet aggregation inhibitory and antioxidant activity of *Curcuma amada* Roxb. extracts. // Food technology and biotechnology. - 2011. - V. 49, №2. - P. 162-168.
- 10 10. Saputri F.S., et al. Effects of selected medicinal plants on human low-density lipoprotein oxidation, 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radicals and human platelet aggregation. // Journal of medicinal plants research. - 2011. - V. 5, №26. - P. 6182-6191.
11. Кондашевская М.В. Современные представления о роли гепарина в гомеостазе и регуляции ферментативной и гормональной активности. // Вестник РАМН. - 2010. - №7. - С. 35-43.
12. Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. // Клиническая практика. - 2012. - №3. - С. 51-62.
13. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии. // Гематология и трансфузиология. - 2005. - №4. - С. 3-7.
14. Замятин М.Н., и др. Профилактика венозных тромбозов у стационарных больных. // Consilium Medicum. - 2006. - Т. 8, №11. - С. 95-100.
- 30 15. Затейщиков Д.А. и др. Дабигатран: перспективы клинического применения. // Фарматека. - 2011. - №15. - С. 30-34.
16. Панченко Е. и др. О назначении варфарина. // Врач. - 2006. - №10. - С. 36-38.
17. RU 2504391 C2, 20.01.2014.
18. RU 2085205 C1, 27.07.1997.
- 35 19. Сычев И.А. и др. Действие полисахаридов донника желтого на систему кроветворения в норме и при патологии. // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. - 2007. - №1. - 50-58.
20. Pawlaczyk I., et al. Effects of extraction condition on structural features and anticoagulant activity of *F. vesca* L. conjugates. // Carbohydrate polymers. - 2013. - V. 92, №1. - P. 741-750.
- 40 21. Zargar B.A., et al. *Paeonia emodi* Royle: Ethnomedicinal uses, phytochemistry and pharmacology. // Phytochemistry letters. - 2013. - V. 6, №2. - P. 261-266.
22. RU 2104027 C1, 10.02.1998.
23. RU 2454243 C1, 27.06.2012.
24. RU 21752337 C2, 27.10.2001.
- 45 25. Белобородова Э.И. и др. Новое гепатозащитное средство - максар. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. - 1999. - №8. - С. 443-445.
26. Путилова Е.А. и др. Роль препарата максар в лечении хронических вирусных гепатитов. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2011. - №18. - С. 34-

40.

27. RU 2342944 C1, 10.01.2009.

28. Плотникова А.М. и др. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность экстракта из древесины маакии амурской. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - Т. 147, №2. - С. 164-167.

29. Kulesh N.I., et al. Antioxidant activity of the isoflavonoids from the roots of *Maackia amurensis*. // Natural product communications. - 2013. - V. 8, №5. - P. 589-592.

30. Li X, Li J, et al. Isoflavone glycosides from the bark of *Maackia amurensis*. // Acta Pharm. Sin. - 2009. V. 44. - P. 63-68.

31. Закревская А.Л. Тромбоциты крыс как модель исследования ингибиторов агрегации. // Патологические функциональные системы гемостаза. - Л., 1990. - С. 46-54.

32. Западнюк И.П. и др. Лабораторные животные. - Киев, 1974. - 303 с.

Формула изобретения

15 Применение 7-О-гентиобиозида формонетина в качестве антиагрегантного и антикоагулянтного средства.

20

25

30

35

40

45