

ФАРМАКОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ КОРЫ КЕДРА, ЦИАНИДИНОВ КОРЫ ЕЛИ, БЕРЕЗЫ И ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ДРЕВЕСИНЫ ОСИНЫ, ПИХТЫ И СОЛОМЫ ПШЕНИЦЫ

Н. Н. Дрозд¹, С. А. Кузнецова², Н. Т. Мифтахова¹, В. А. Макаров¹, Н. Ю. Васильева³,
А. В. Левданский², А. И. Бутылкина²

Исследовали антикоагулянтную (АК) активность *in vitro* проантоцианидинов коры березы, кедра, ели, сосны, лиственницы; сульфатированного арабиногалактана и дигидрокверцетина из древесины лиственницы; экстрактов бересты березы, коры кедра, ели; микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) из древесины осины, пихты и соломы пшеницы и метилцеллюлозы (МЦ) из древесины осины. АК активность исследованных веществ осуществляется в основном за счет антитромбиновой активности. С увеличением количества серы в образцах МКЦ соломы пшеницы, МЦ древесины осины и арабиногалактана древесины лиственницы возрастает АК активность. Наибольшую антикоагулянтную активность проявили образцы сульфатированной МКЦ из древесины пихты и соломы пшеницы, величина их антитромбиновой активности (134 ± 8 и $96 \pm 5,5$ соответственно) предполагает проведение испытаний данных образцов в системе *in vivo*.

Ключевые слова: антикоагулянтная активность, цианидины, сульфат арабиногалактана, сульфат микрокристаллической целлюлозы, сульфат метилцеллюлозы, береза, осина, кедр, ель, сосна, лиственница, пихта, солома пшеницы

ВВЕДЕНИЕ

Потребность в нетоксичных противотромботических и лизирующих тромбы средствах “мягкого” действия обуславливает интерес к растительным экстрактам и веществам, выделяемым из разных частей травянистых и древесных растений [7]. За антикоагулянтную, антиагрегантную и фибринолитическую активность растений могут “отвечать” вещества, относящиеся к разным классам соединений: кумарины, сапонины (тритерпеновые и стероидные гликозиды), терпеноиды (эфирные масла), флавоноиды, алкалоиды, иридоиды, полисахариды [7, 11–13, 16, 20, 22, 25].

Используемые в клинической практике сульфатированные полисахариды нефракционированный и низкомолекулярные гепарины имеют побочные эффекты [19], а получение из тканей крупного рогатого скота повышает риск загрязнения прионовыми патогенами [17]. Поэтому перспективна разработка антикоагулянтов на основе полисахаридов растительного происхождения. Антикоагулянтной (АК) активностью обладают такие растительные

полисахариды, как сульфаты пуллулана, галактана, галактоманнана, фукоиданы [14]. АК активность сульфатов целлюлозы варьирует в зависимости от источника сырья, метода сульфатирования, степени сульфатирования и молекулярной массы [10, 24, 26].

Целью настоящего исследования являлась оценка АК активности *in vitro* мало исследованных веществ из растительного сырья, часть из которых получена новым способом: проантоцианидинов коры березы, кедра, ели, сосны; антоцианидинов коры лиственницы, сульфатированного арабиногалактана из древесины лиственницы и дигидрокверцетина; экстрактов бересты березы, коры кедра, ели; сульфатированного бетулина и его производных; микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) из древесины осины, пихты и соломы пшеницы и метилцеллюлозы из древесины осины.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проантоцианидины из коры кедра, березы, ели, сосны (табл. 1, образцы 1, 2, 5, 7) получали по методике, аналогичной описанной в [18]. Проантоцианидины выпадали в осадок в виде светло-кремовых хлопьев, которые отделяли фильтрованием. Выход проантоцианидинов из коры ели, кедра и березы составлял от 0,9 до 1,2 % от массы исходной коры. Из коры березы предварительно выделяли бетулин — ценный тритерпеноид лупанового ряда, обладающий широким спектром биологической активности [6]. Экстракты коры кедра (табл. 1, образцы 3, 4) получали по методике, описанной в [3]. Антоцианидиновый краситель коры получали при кипячении коры в эти-

¹ Лаборатория патологии и фармакологии гемостаза (руководитель — проф. В. А. Макаров) Гематологического научного центра РАМН, Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, 4а.

² Лаборатория каталитической химии угля и биомассы (руководитель — проф. Б. Н. Кузнецов) Института химии и химической технологии СО РАН, Красноярск, 660049, ул. Карла Маркса, 42.

³ Кафедра аналитической и органической химии (руководитель — проф. Б. Н. Кузнецов) Сибирского федерального университета, Красноярск, 660041, просп. Свободный, 79.

ловом спирте, в присутствии соляной кислоты — образец 8 с добавлением пировиноградной кислоты (табл. 1, образец 9). Арабиногалактан (АГ) и дигидрокверцетин получены из древесины лиственницы. Сульфатирование АГ проводили аналогично методике, описанной в статье [17].

Микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) из соломы пшеницы, древесины осины и пихты получали 2-стадийным способом по оригинальной методике, разработанной в Институте химии и химической технологии СО РАН [2]. Сульфатирование МКЦ и целлюлозы проводили по модифицированной методике, описанной в статье [8] (табл. 2 и 3, образцы 1, 4, 5, 6, 7). Образец 7 МКЦ сульфатировали хлорсульфоновой кислотой в диметилформамиде по методике, описанной в [24]. Средняя ММ сульфатированной МКЦ осины составила 29400. С учетом значения содержания серы в образце степень полимеризации составляет ~ 93, что соответствует степени полимеризации образцов МКЦ.

Получение метилцеллюлозы (МЦ) из древесины осины проводили алкилированием мерсеризованной древесной биомассы хлористым метилом. Затем метилированную целлюлозу нейтрализовали соляной кислотой и промывали горячей водой (температура 90–95 °С) до отрицательной реакции на ионы хлора. Нерастворимый в горячей воде алкилированный продукт высушивали. Полученная метилцеллюлоза имела степень замещения 1,6–1,8. Процесс сульфатирования осуществляли аналогично сульфатированию образцов МКЦ по модифицированной методике, описанной в статье [8] (табл. 2, образцы 2, 3).

Для определения антикоагулянтной активности образцов *in vitro* использовали лиофильно высушенную плаз-

Таблица 1. Антикоагулянтная активность цианидинов из коры березы, кедр, ели, сосны, лиственницы и сульфатированной МКЦ из древесины пихты

№ образца	Порода дерева	Образец	aIIa, ЕД/мг	aXa, ЕД/мг	aXa/aIIa
1.	Береза	Проантоцианидины из коры	0,22 ± 0,09	0,15 ± 0,05	0,68
2.	Кедр	Проантоцианидины из коры (ЭКК-3)	4,4 ± 0,9	0,52 ± 0,09	0,12
3.		Экстракт коры (ЭКК-1)	0,085 ± 0,009	0,012 ± 0,001	0,14
4.		Экстракт коры (ЭКК-2)	0,2 ± 0,05	0,044 ± 0,006	0,22
5.	Ель	Проантоцианидины из коры	0,67 ± 0,28	0,11 ± 0,03	0,16
6.		Этилацетатный экстракт из коры	0	0	0
7.	Сосна	Проантоцианидины из коры	1,55 ± 0,11	0	
8.	Лиственница	Антоцианидиновый краситель коры	0,018 ± 0,011	0	0
9.		Антоцианидиновый краситель коры, модифицированный пировиноградной кислотой	0,039 ± 0,02	0	0
10.		Дигидрокверцетин из древесины	0,02 ± 0,01	0	0
11.		Сульфатированный АГ из древесины (0,75 % S)	0,053 ± 0,004	0	0
12.		Сульфатированный АГ из древесины (4 % S)	2,3 ± 0,6	0,29 ± 0,1	0,13
13.	Пихта	Сульфатированная МКЦ из древесины (3,6 % S)	134 ± 8	34,8 ± 2,7	0,26

Примечание. ЭКК — экстракт коры кедр; АГ — арабиногалактан; МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза.

Таблица 2. Антикоагулянтная активность образцов целлюлозы, выделенных из древесины осины

№ образца	Образец	Содерж. серы, %	aIIa, ЕД/мг	aXa, ЕД/мг	aXa/aIIa
1.	Сульфатированная МКЦ	2,3	51 ± 5,2	14,5 ± 3,3	0,28
2.	Сульфатированная МЦ	2,8	0,064 ± 0,021	0	0
3.	Сульфатированная МЦ	1,3	0,04 ± 0,02	0	0

Примечание. МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза; МЦ — метилцеллюлоза.

Таблица 3. Антикоагулянтная активность образцов сульфатированных МКЦ и целлюлозы, выделенных из соломы пшеницы

№ образца	Образец	Содержание серы, %	Степень замещения	aIIa, ЕД/мг	aXa, ЕД/мг	aXa/aIIa
4.	МКЦ	6,0	0,90	96 ± 5,5	41 ± 2,7	0,43
5.	МКЦ	5,0	0,75	57,3 ± 3,8	7,42 ± 1,2	0,13
6.	МКЦ	2,5	0,38	55,5 ± 4,7	11,55 ± 2,4	0,21
7.	МКЦ	4,1	0,62	94,3 ± 5	22,3 ± 2,0	0,23
8.	Целлюлоза	4,0	0,60	65 ± 4	16,9 ± 1,2	0,26

Примечание. МКЦ — микрокристаллическая целлюлоза.

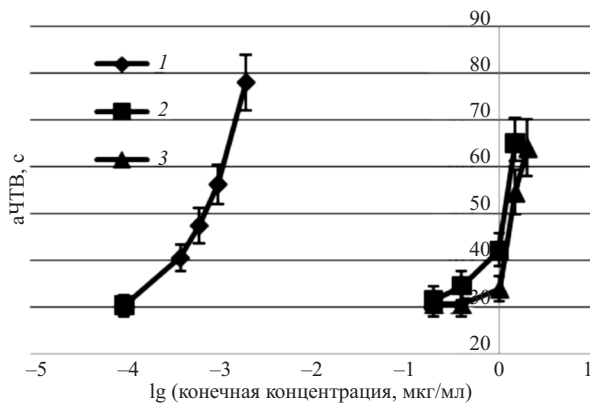


Рис. 1. Влияние образцов сульфатированной МКЦ (табл. 2; 1) и МЦ (табл. 2, 2, 3) из древесины осины на время свертывания плазмы человека в тесте аЧТВ.

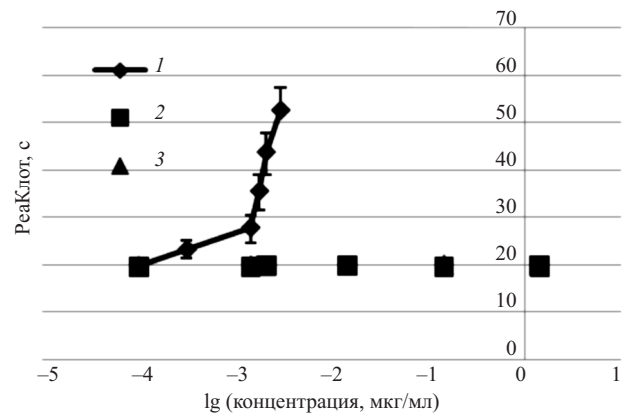


Рис. 2. Влияние образцов сульфатированной МКЦ (табл. 2; 1) и МЦ (табл. 2, 2, 3) из древесины осины на время свертывания плазмы человека в тесте РеаКлот.

му крови человека (НПО “Ренам”). Влияние образцов на активность внутреннего пути свертывания исследовали в тесте активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ, НПО “Ренам”) [1]. Способность образцов нейтрализовать активированный фактор X (Ха) в плазме определяли с помощью наборов РеаКлот-гепарин (НПО “Ренам”) [5]. Для расчета специфических анти-тромбиновой (анти-фактор IIa, аIIa) и анти-фактор Ха (аХа) активностей использовали калибровочные кривые 5-го Международного стандарта НФГ (нефракционированный гепарин). Влияние на внешний путь свертывания исследовали в тесте протромбинового времени (ПВ) [1]. Для статистической обработки данных применяли программу “Biostat”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проантоцианидины, выделенные из коры березы, продемонстрировали незначительную АК активность. Однако отношение активностей аХа/аIIa было самым высоким среди исследованных нами веществ и составило 0,68.

В табл. 1 показана антикоагулянтная активность проантоцианидинов из коры березы, кедра, ели, сосны, лиственницы. Этилацетатный экстракт коры кедра (ЭКК-2) продемонстрировал в 2,4 раза большую аIIa активность в сравнении с водным экстрактом коры кедра (ЭКК-1) [17] и в 3,7 раз большую аХа активность (табл. 1). Известно, что этилацетатом из коры хвойных пород деревьев извлекается сложная смесь фенолокислот и флавоноидов. Флавоноидные соединения представлены мономерными, олигомерными и полимерными продуктами [4]. Наибольшую аIIa активность ($1,55 \pm 0,11$ ЕД/мг) показали проантоцианидины из коры сосны в сравнении с проантоцианидинами ели (табл. 1). Этилацетатный экстракт из коры ели не имел АК активности.

При модификации антоцианидинового красителя коры лиственницы пировиноградной кислотой аIIa активность возрастала с $0,018 \pm 0,011$ ЕД/мг до $0,039 \pm 0,02$ ЕД/мг (табл. 1).

Антитромбиновая активносоть дигидрокверцетина из древесины лиственницы составила $0,02 \pm 0,01$ ЕД/мг. Арабиногалактан из древесины лиственницы антикоагулянтной активности не имел. Сульфатированный араби-

ногалактан показал антитромбиновую активность, причем аIIa активность сульфатированных арабиногалактанов из древесины лиственницы возрастала с увеличением степени замещения по сульфатным группам (табл. 1).

Антитромбиновая активность сульфатированной МКЦ из древесины пихты составила 134 ± 8 ЕД/мг, аХа активность — $34,8 \pm 2,7$ ЕД/мг (табл. 1).

Образцы сульфатированной метилцеллюлозы (МЦ) (2, 3) и МКЦ целлюлозы (1) из древесины осины (табл. 2) в концентрациях 0,0004 – 2,000 мкг/мл удлинляли время свертывания плазмы человека в тесте аЧТВ (рис. 1). Эффективные концентрации, при которых время свертывания плазмы в сравнении с контролем ($30,2 \pm 2,3$ с) увеличивалось в 2 раза, для образцов 1, 2 и 3 составили $0,0016 \pm 0,0009$; $1,41 \pm 0,16$ и $1,78 \pm 0,25$ мкг/мл соответственно. С величинами эффективных концентраций коррелировали антитромбиновые активности образцов. Для образцов 1, 2 и 3 они достигали $51 \pm 5,2$; $0,064 \pm 0,021$; $0,04 \pm 0,02$ ЕД/мг, соответственно (табл. 2). На рис. 2 показано влияние образцов целлюлозы из древесины осины в концентрации 0,00014 – 1,43 мкг/мл на время свертывания плазмы человека в тесте РеаКлот. Образцы 2 и 3 не меняли время свертывания плазмы человека в сравнении с контролем ($19,8 \pm 1,7$ с) и соответственно не имели аХа активности. Образец сульфатированной микрокристаллической целлюлозы (1) демонстрировал аХа активность $14,5 \pm 3,3$ ЕД/мг. Влияния на ПВ образцов 1, 2 и 3 не обнаружено.

В табл. 3 показана АК активность образцов сульфатированной МКЦ, выделенных из соломы пшеницы. Образцы 4, 5, 6 МКЦ со степенью сульфатирования 0,38 – 0,9 в диапазоне концентраций 0,01 – 2,63 мкг/мл удлинляли время свертывания плазмы человека в тесте аЧТВ (рис. 3). Эффективные концентрации, при которых время свертывания плазмы в сравнении с контролем ($39,1 \pm 1,9$ с) увеличивалось в 2 раза, для образцов 4, 5 и 6 составили $1,26 \pm 0,32$; $2 \pm 0,6$ и $2,29 \pm 0,44$ мкг/мл соответственно. С величинами эффективных концентраций коррелировали аIIa активности образцов — $96 \pm 5,5$; $57,3 \pm 3,8$ и $55,5 \pm 4,7$ соответственно (табл. 3). На рис. 4

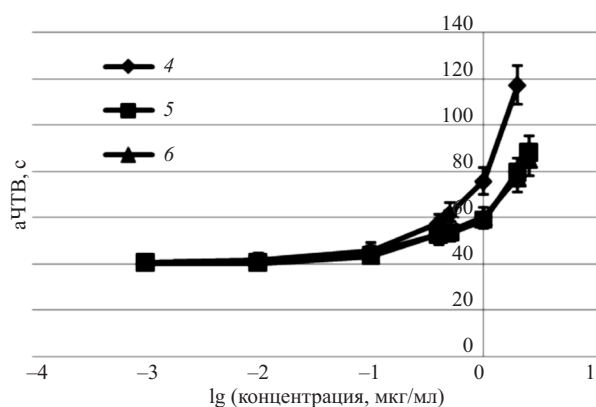


Рис. 3. Влияние образцов сульфатированной МКЦ (табл. 3; 4, 5, 6) из соломы пшеницы на время свертывания плазмы человека в тесте аЧТВ.

показано влияние образцов 4, 5 и 6 в диапазоне концентраций 0,32 – 10 мкг/мл на время свертывания плазмы человека в тесте РеаКлот. Эффективные концентрации, при которых время свертывания плазмы в сравнении с контролем ($19,3 \pm 1,7$ с) увеличивалось в 2 раза, для образцов 4, 5 и 6 составили $3,16 \pm 0,5$; $8,32 \pm 1,4$ и $6,31 \pm 0,2$ мкг/мл, соответственно; с величинами эффективных концентраций коррелировали аХа активности образцов — $41 \pm 2,7$; $7,42 \pm 1,2$ и $11,55 \pm 2,4$ ЕД/мг, соответственно (табл. 3). Сульфатированные образцы целлюлозы и МКЦ из соломы пшеницы (табл. 3, образцы 7 и 8) при практически одинаковой степени сульфатирования показали различающиеся в 1,5 раза антитромбиновые активности.

Бетулин, выделенный из бересты березы, и его производные — диацетат бетулина, дипропионат бетулина, аллобетулин, а также сульфатированный бетулин не проявили АК активности. Этилацетатный экстракт коры ели и арабиногалактан из древесины лиственницы не имели АК активности. Антоцианидиновый краситель коры лиственницы, дигидрокверцетин из древесины лиственницы демонстрировали удельную антитромбиновую активность до 0,02 ЕД/мг. Способности ингибировать фактор Ха эти вещества не обнаружили. Антитромбиновая активность, равная 2 ЕД/мг, появлялась при сульфатировании арабиногалактана из древесины лиственницы до степени сульфатирования 4 %. Известно, что АК активность сульфатированных полисахаридов увеличивается с возрастанием количества серы [26]. Этилацетатные экстракты коры кедр, полученные разными способами, демонстрировали АК активность, поэтому в перспективе оправданы эксперименты по определению антитромботической активности экстрактов. К тому же известно, что препарат Руспogenol [18] на основе экстракта коры сосны приморской (*Pinus maritima*) препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов [21]. Выделенные из коры ели проаантицианидины показали АК активность выше, чем у экстрактов коры кедр, этилацетатный экстракт из коры ели не обладал АК активностью. В таком случае вероятно, что у цианидинов из коры кедр АК активность будет значительно выше, чем у экстрактов (ЭКК-1, ЭКК-2). Сульфатированная МКЦ из древесины пихты показала вы-

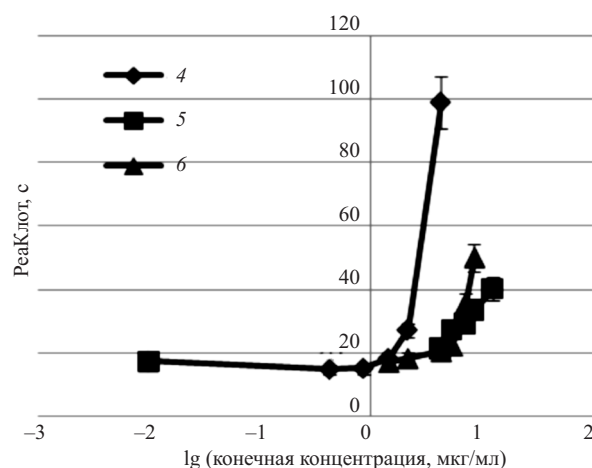


Рис. 4. Влияние образцов сульфатированной МКЦ (табл. 3; 4, 5, 6) из соломы пшеницы на время свертывания плазмы человека в тесте РеаКлот.

сокую антитромбиновую активность, сравнимую с таковой у НФГ. Для получения эффективных антикоагулянтов имеет смысл сульфатировать целлюлозу, полученную из тканей хвойных пород деревьев.

Сульфатированная метилцеллюлоза из древесины осины имела крайне незначительную антитромбиновую активность, что совпадает с литературными данными [9]. Образцы целлюлозы из древесины осины не влияли на внешний путь свертывания крови человека, о чем свидетельствует отсутствие удлинения времен свертывания плазмы в тесте ПВ. Наши данные совпадают с результатами Z. M. Wang и др., получившими полусинтетический сульфат Na-целлюлозы (NA-MCS) [24] со степенью замещения 1,1 – 1,7 и средней ММ $1,1 - 3,5 \cdot 10^4$ Да. NA-MCS демонстрировал высокую АК активность, удлинял тромбиновое время в меньшей степени, чем гепарин, и не влиял на протромбиновое время. Сульфат целлюлозы, полученный T. Groth и W. Wagenknecht [15] имел наибольшую АК активность при степени сульфатирования 1,5. С увеличением степени сульфатирования антикоагулянтная активность падала. Было показано, что частичное сульфатирование в позиции С2 усиливает АК активность образцов целлюлозы.

Значительную АК активность продемонстрировали образцы сульфатированной МКЦ, выделенные из соломы пшеницы. В ИК-спектрах сульфатированных образцов по сравнению со спектрами исходной МКЦ наблюдали смещение полосы поглощения валентных колебаний ОН-групп в области 3400 см^{-1} в высокочастотную область, что объясняется уменьшением числа водородных связей в сульфатированной МКЦ. Аналогично интенсивность полосы поглощения деформационных колебаний С-ОН связи в области 2900 см^{-1} сульфатированной МКЦ также уменьшается. В ИК спектрах Na-МКЦ появляются новые полосы поглощения в области $1238 - 1258 \text{ см}^{-1}$ валентных колебаний S=O и -COSO₃ связей и в области $800 - 802 \text{ см}^{-1}$ колебаний OSO-групп. ИК-спектр образца 4 ($\nu, \text{см}^{-1}$): 1238 (S=O); 802 (OSO). ИК спектр образца 6 ($\nu, \text{см}^{-1}$): 1258 (S=O); 800 (OSO). Антитромбиновая активность наиболее активного образца с количеством

серы 6 % достигала $96 \pm 5,5$ ЕД/мг (табл. 3). АК активность образцов, полученных по способу [24], возрастала с увеличением количества серы, чего не наблюдали для образцов, полученных по способу [8]. Следует отметить, что при практически равной степени сульфатирования МКЦ имеет большую аАа активность, чем целлюлоза (табл. 3).

Антикоагулянтная активность исследованных сульфатов целлюлозы осуществляется в основном за счет антитромбиновой активности, что совпадает с литературными данными [3]. Сульфатированные МКЦ из древесины пихты и соломы пшеницы по статье Международной Фармакопеи [23] могут претендовать на статус антикоагулянтного средства для лечения и профилактики тромбозов после токсикологических и клинических испытаний.

ВЫВОДЫ

1. Экстракты из коры кедра и цианидины из коры ели и березы имеют незначительную антикоагулянтную активность.

2. Антикоагулянтная активность образцов сульфатированной микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), выделенных из соломы пшеницы, зависит от способа сульфатирования.

3. С увеличением количества серы в образцах МКЦ соломы пшеницы, метилцеллюлозы древесины осины, арабиногалактана древесины лиственницы возрастает антикоагулянтная активность.

4. Наибольшую антикоагулянтную активность проявили образцы сульфатированной МКЦ из древесины пихты и соломы пшеницы. Величина антитромбиновой активности (> 70 ЕД/мг) предполагает проведение расширенных испытаний в системе *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

3. С. Баркаган, А. П. Момот, *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*, "Ньюдиамед", Москва (2001).
- В. Г. Данилов, О. В. Яценкова, С. А. Кузнецова, Б. Н. Кузнецов, Патент РФ № 2203995, БИ № 13 (2003).
- Н. Н. Дрозд, С. А. Кузнецова, Е. С. Лапикова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(4), 30 – 34 (2008).

- С. З. Иванова, Т. Е. Федорова, Н. В. Иванова, *Хвойные борельные зоны*, Вып. 1, 123 – 128 (2003).
- Р. У. Колмен, *Нарушения реакций образования тромбина*, Медицина, Москва (1988).
- С. А. Кузнецова, Б. Н. Кузнецов, А. Б. Лебедева и др., Патент РФ № 2276980, БИ № 15 (2006).
- Л. А. Ляпина, *Новости науки и техники*, Серия Медицина, Выпуск Гематология, № 3, II – VI (1997).
- М. А. Торлопов, В. А. Демин, *Химия растительного сырья*, № 3, 55 – 56 (2007).
- В. Casu, A. Naggi, and G. Torri, *Sem Throm Haemost*, **28**(4), 335 – 342 (2002).
- A. Chaidedgumjorn, H. Toyoda, E. R. Woo, et al., *Carbohydr. Res.*, **337**(10), 925 – 933 (2002).
- J. O. Da Silva, R. S. Fernandes, F. K. Ticli, et al., *Toxicol.*, **50**(2), 283 – 291 (2007).
- B. Dinda, S. Debnath, and Y. Harigaya, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**(5), 689 – 728 (2007).
- J. H. Foley, P. Kim, M. E. Nesheim, *J. Biol. Chem.*, **283**(14), 8863 – 8867 (2008).
- E. A. Goun, V. M. Petrichenko, S. U. Solodnikov, *J. Ethnopharmacol.*, **81**(3), 337 – 342 (2002).
- T. Groth and W. Wagenknecht, *Biomaterials*, **22**(20), 2719 – 2729 (2001).
- J. L. Jin, S. Lee, Y. Y. Lee, et al., *Planta Medica*, № 71, 578 – 580 (2005).
- W. J. Mao, X. X. Zang, and Y. Li, *J. Appl. Phycol.*, **18**(2), 9 – 14 (2006).
- J. Masquelier, Pat. USA № 4698360 (1987).
- S. A. Mousa, *Sem Throm Haemost*, **33**(5), 524 – 533 (2007).
- C. Z. Oliveira, V. A. Maiorano, S. Marcussi, et al., *J. Ethnopharmacology*, **98**(1 – 2), 213 – 216 (2005).
- D. Packer, G. Rimbach, and F. Virgili, *Free Radical Biology & Medicine*, **27**(5/6), 704 – 724 (1999).
- M. Rahman, M. Riaz, and U. R. Desai, *Chem. Biodivers*, **4**(11), 495 – 527 (2007).
- The International Pharmacopoeia, Fourth edition, World Health Organization (2006), CD-ROM version [E] ISBN 92 4 156329 X - 978 92 4 156329 1.
- Z. M. Wang, L. Li, B. S. Zheng, et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, **41**(4), 376 – 382 (2007).
- W. L. Xiao, S. H. Li, Y. H. Shen, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **30**(7), 799 – 802 (2007).
- J. Yang, Y. Du, R. Huang, et al., *Int. J. Biol. Macromol.*, **36**(1 – 2), 9 – 15 (2005).

Поступила 16.02.09

ANTICOAGULANT ACTIVITY OF EXTRACTS FROM CEDAR BARK, ANTHOCYANIDINS OF SPRUCE AND BIRCH BARK, AND CELLULOSE OF ASPEN, FIR, AND WHEAT STRAW

N. N. Drozd¹, S. A. Kuznetsova², N. T. Miftakhova¹, V. A. Makarov¹, N. Yu. Vasil'eva³, A. V. Levdanski², and A. I. Butylkina²

¹ Scientific Hematological Center, Russian Academy of Medical Sciences, Novo-Zykovskii proezd 4a, Moscow, 125167, Russia

² Department of Catalytical Chemistry of Carbon and Biomass, Institute of Chemistry and Chemical Technology, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, ul. Karla Marksa 42, Krasnoyarsk, 660049, Russia

³ Chair of Analytical and Organic Chemistry, Krasnoyarsk State University, Svobodnyi pr. 79, Krasnoyarsk, 660041, Russia

We have investigated *in vitro* the anticoagulant (AC) activity of proanthocyanidins from the bark of birch, cedar, spruce, pine, and larch; sulfated arabinogalactan and dihydroquercetin from larch wood; extracts from birch, cedar, and spruce; microcrystalline cellulose (MCC) from aspen and fir wood and wheat straw; and methylcellulose (MC) from aspen wood. The AC properties of the investigated substances are related mostly to their antithrombin activity. The AC activity increases with the content of sulfur in MCC of wheat straw, MC of aspen wood, and arabinogalactan of larch wood. The maximum AC activity was observed in samples of sulfated MCC from fir wood and wheat straw. Their antithrombin activity (134 ± 8 and 96 ± 6 , respectively) is worth of carrying out model tests *in vivo*.

Key words: Anticoagulant activity, anthocyanidins, arabinogalactan sulfate, dihydroquercetin sulfate, microcrystalline cellulose sulfate, methylcellulose sulfate, birch, aspen, cedar, spruce, pine, larch, fir, wheat straw