

## ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С АНТИКОАГУЛЯНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ (ОБЗОР)

### Д.И. Бояринцев

соискатель, кафедра биологической химии,  
Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: bdy0710@yandex.ru

### Е.П. Калинин

к.б.н., доцент, кафедра биологической химии,  
Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

### И.В. Ральченко

д.б.н., профессор, кафедра биологической химии,  
Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Е.Л. Рудзевич

к.б.н., доцент, кафедра биологической химии,  
Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Нарушения в системе гемостаза играют ключевую роль в патогенезе многих заболеваний (инфаркт миокарда, тромбоэмболия лёгочной артерии, атеросклероз, геморрагический инсульт), для лечения которых используется целый арсенал препаратов (антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики), но есть высокая частота возникновения побочных эффектов и трудности в подборе их терапевтической дозы. Для коррекции нарушений коагуляционного гемостаза в клинической практике используются как проверенные временем «классические» препараты (гепарин, варфарин), так и новые пероральные антикоагулянты прямого действия (дабигатран, ривароксабан), которые не лишены побочных эффектов. При этом продолжают исследования природных соединений с антикоагулянтной активностью как основы для создания новых лекарственных средств. Проведена систематизация найденных в природе соединений с антикоагулянтной активностью на группы в зависимости от их химической структуры. Данные соединения были разделены на следующие группы: полисахариды, аналоги гепарина (гепариноиды), дифенилпропаноиды, производные изопрена и азотсодержащие соединения. Показано, что механизм действия эффекторов во многом определяется строением молекул действующих веществ (качеством и количеством функциональных групп, строением мономеров и полимеров, степенью их полимеризации). Источниками первых трёх групп соединений являются в основном растения, четвёртой – как растения, так и представители животного мира. В каждой группе представлены объекты исследования, химическое название эффектора и его механизм антикоагулянтного действия. Полученные сведения вносят вклад в развитие биохимии и фармакологии, поскольку появляется перспектива создания новых доступных эффективных и безопасных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, гепариноиды, полисахариды гликозиды, пептиды.

**Для цитирования:** Бояринцев Д.И., Калинин Е.П., Ральченко И.В., Рудзевич Е.Л. Природные соединения с антикоагулянтным действием (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(2):3–10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-02-01>

Нарушения в системе гемостаза играют ключевую патогенетическую роль в развитии таких патологий, как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, атеросклероз, эмболия лёгочной артерии, микро- и макроангиопатии при сахарном диабете. Зачастую причиной смертности и инвалидизации населения являются нарушения кровообращения в тканях, что сопровождается гиперкоагуляционными состояниями. Поэтому для нормализации реологических свойств крови на сегодняшний день используют следующие группы препаратов, входящих в группу V01 по классификации АТХ: ингибиторы агрегации тромбоцитов (антиагреганты), антикоагулянты непрямого и прямого действия, препараты, стимулирующие/за-

мещающие эндогенную фибринолитическую систему (фибринолитики). Особое внимание уделяется новым пероральным антикоагулянтам прямого действия, которые оказывают непосредственное ингибирующее влияние на ключевые сериновые протеазы общего пути плазмокоагуляции. Среди них можно выделить такие препараты, как антагонисты фактора Ха (ривароксабан, апиксабан), прямые ингибиторы тромбина (дабигатран).

Однако, несмотря на преимущества новых препаратов, использование давно известных, классических, «проверенных практикой» антикоагулянтов продолжается до сих пор. Следует отметить нефракционированный гепарин, а также группу не-прямых антикоагулянтов – антивитамина К. Не-

смотря на большой опыт применения и широкий арсенал этих препаратов, поиск новых антикоагулянтов с меньшим числом нежелательных эффектов, удобством дозирования и доступностью для получения и производства осуществляется до сих пор. На сегодняшний день продолжают попытки исследования растительных, животных объектов и микроорганизмов как потенциальных источников соединений, обладающих антикоагулянтной активностью. При этом в качестве «носителя» антикоагулянтной активности рассматриваются различные химические компоненты и метаболиты. Однако химическая природа антикоагулянтов очень разнообразна и многогранна.

**Ц е л ь р а б о т ы** – систематизация всего перечня идентифицированных соединений с антикоагулянтным действием на группы в зависимости от их химической структуры.

### **ПРОИЗВОДНЫЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ (ГЕПАРИНОИДЫ)**

Поиск полисахаридов с гепариноподобной активностью на начальном этапе проводился среди схожих с ним по составу соединений, находящихся в соединительной ткани животных. Но затем поиск подобных сульфатированных полисахаридов стал расширяться и всё дальше отходить от исходной точки – гепарина. Появились сведения о наличии сульфатированных гетерополисахаридов, выделенных из природных источников растительного происхождения [1]. При изучении механизма действия подобных полисахаридов нарастало понимание того, что для реализации антикоагулянтного эффекта требуется наличие прежде всего остатков серной кислоты, связанных сложноэфирными связями с гликановыми гидроксилами. Поэтому параллельно с поисками природных сульфатов полисахаридов с искомой активностью в последние два десятилетия стали интенсивно развиваться синтез производных, т.е. химически сульфатированных полисахаридов животных, растений, микроорганизмов и изучение свойств и биологической активности синтезируемых дериватов. В литературных источниках часто встречается термин «гепариноиды». Это понятие условно обобщает все полученные сульфатированные полисахариды в одну группу соединений, которые, с одной стороны, имеют схожие черты в химической структуре, а с другой – в механизме антикоагулянтного действия (кофакторы антитромбина III). Кроме того, отмечено, что противосвёртывающий потенциал гепариноидов зависит не

только от количества сульфатных остатков, от их локализации и величины отрицательного заряда, но и от молекулярной массы самого соединения. Авторы утверждают, что для того, чтобы гепариноид подействовал, необходимо, чтобы величина его молекулярной массы стремилась к значению не менее чем 30 кДа, поскольку в случае с сульфатированными глюкозами – курдланами уменьшение массы молекулы ниже установленного предела отражается на антикоагулянтной активности гепариноида в стандартных коагулологических тестах *in vitro*. Подобная тенденция наблюдается и для фукуана морского ежа *Lytechinus variegates* и сульфатированных галактанов.

Среди сульфатированных полисахаридов изучались низкомолекулярные производные галактоманнана семян *Cyamopsis tetragonoloba* (L.) Taub. Индивидуальный полисахарид был выделен из сырья и гидролизован ферментативно. В дальнейшем проводили сульфатирование продуктов гидролиза, с последующей оценкой количества сульфогрупп. Авторы констатируют, что полученные соединения обладают существенной антитромбиновой активностью, которая нейтрализуется протамина сульфатом [1].

При изучении влияния фукоиданов из бурых морских водорослей *F. evanescens* и *S. cichorioides* на процесс свёртывания плазмы здоровых людей было выявлено дозозависимое увеличение времени свёртывания по показателям плазмокоагуляции. Отмечено значительное удлинение тромбинового времени, что свидетельствует о влиянии на заключительную фазу свёртывания крови. Однако авторы отмечают, что прямым антитромбиновым действием фукоидан не обладает, а его антикоагулянтное действие обусловлено активацией антитромбина III. Также установлено, что фукоиданы способны к комплексообразованию с протамина сульфатом. Влияние фукоидана на систему фибринолиза осуществляется путем активации эндогенной фибринолитической системы крови и связано с повышением потенциальной активности плазминовой системы [2].

Корни пиона молочноцветкового, содержат низкомолекулярный гепариноподобный компонент. По данным тромбозластографии и клоттинговых тестов, экстракт обладает выраженным антикоагулянтным действием. Отмечается удлинение времени свёртывания плазмы по показателям: тромбиновое время (ТВ) – в 2 раза, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – в 1,4 раза. [3].

## ОРГАНИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ И СОЕДИНЕНИЯ ДИФЕНИЛПРОПАНОВОГО РЯДА С АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Помимо полисахаридов, в качестве действующих антикоагулянтных веществ могут быть использованы производные дифенилпропанового ряда (кумарины или флавоноиды), которые являются соединениями, часто встречающимися в спектре вторичных метаболитов многих растительных объектов. Большинство фенольных соединений содержится в растительных клетках в виде гликозидов, агликоны которых зачастую обладают низкой растворимостью в воде. Такие агликоны выделены из воздушных частей травянистого растения – омежника стелющегося (*Oenanthe javanica*) [4]. Органы растения содержат флавоноиды: изораментин и персикарин, обладающие противосвёртывающим потенциалом. Выделенные флавоноиды в *in vitro* тестах достоверно удлиняют время свёртывания человеческой плазмы крови здоровых доноров по показателям: АЧТВ и протромбиновое время (ПТВ). При этом авторы оценивали влияние изораментина и персикарина на время кровотечения из хвоста мышей после предварительного перорального введения флавоноидов в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела животного. Время кровотечения у опытных мышей увеличилось в 2 раза по сравнению с контрольными мышами.

Установлено, что гликозилированный изофлавоноид 7-О-гентио-биозид формонетина, выделенный из спиртового экстракта корней маакии амурской (*Maackia amurensis* Rupr. et Maxim.), обладает противосвёртывающей активностью в отношении тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Исследования *in vitro* проводились на плазме крови здоровых доноров. Оценку противосвёртывающей активности изофлавоноида авторы проводили *in vitro* на плазме крови здоровых доноров и *in vivo* на плазме крови крыс. Изофлавоноид подавляет АДФ-стимулированную агрегацию тромбоцитов и удлиняет время свёртывания бедной тромбоцитами плазмы. По мнению авторов, антиагрегантное действие эффектора обусловлено его способностью блокировать Пв/Ша рецепторы тромбоцитов и ингибировать каскад образования тромбосана А<sub>2</sub>, а также его антиоксидантными свойствами. Антикоагулянтное действие эффектора связано с его способностью блокировать сериновые протеазы. [5]

Сложные эфиры кверцетина (кверцетин тетрасульфат и кверцетин-ацетилтетрасульфат), выде-

ленные из листьев *Flaveria bidentis*, проявляют антикоагулянтную активность *in vitro* при проведении стандартных коагуляционных тестов [6]. Ферментные системы листьев *Flaveria bidentis* обеспечивают сульфирование и ацетилирование четырёх гидроксильных групп кверцетина, что обуславливает появление антикоагулянтных эффектов, при этом отсутствуют данные о противосвёртывающем потенциале свободного кверцетина.

Объектами для поиска веществ с противосвёртывающей активностью также послужили листья тархуна (*Artemisia dracunculus* L.). С помощью методов жидкостной экстракции, ТСХ и ВЭЖХ установлено наличие набора веществ кумариновой природы (6,7-дигидроксикумарин, 3-гидроксикумарин, 7,8-дигидрокси-6-метоксикумарин и др.). Кроме того, авторами изучался отвар (водное извлечение) листьев тархуна, который подвергали процедурам очистки и идентификации кумариновых соединений. В результате исследования обнаружено ингибирующее влияние полученных фракций на протромбиновое время плазмы крови *in vitro*. Отвар из листьев тархуна не содержал кумариновых соединений и не удлинял протромбиновое время. Однако результаты данных исследований требуют дальнейшей экспериментальной проверки, поскольку полученные фракции неомогенные. [7]

Ещё одним источником носителя антикоагулянтных свойств, можно считать растение из семейства меластомовые – *Melastoma malabathricum* L. Водный экстракт листьев меластомы содержит активный компонент, удлиняющий внутренний путь свёртывания крови [8]. С помощью хроматографических методов удалось выделить фракцию, компоненты которой удлиняют АЧТВ в исследовании *in vitro*. Авторы полагают, что противосвёртывающая активность частично обусловлена присутствием в составе фракции коричной кислоты и гидроксильных производных коричной кислоты. Следует обратить внимание на некоторое сходство в химической структуре между кумаринами – лактонами *цис-орто*-коричной, коричной и *пара*-гидроксикоричной кислотами. Несмотря на этот факт, механизм антикоагулянтного действия, идентифицированных авторами соединений, вероятно, не связан с ингибированием печёночного фермента эпоксидредуктазы, поскольку противосвёртывающий эффект проявляется на плазме крови без предварительного их введения в живой организм.

Источником антикоагулянтов полифенольной природы можно считать дудник китайский (*Angel-*

*ica sinensis*) из семейства зонтичных. Были исследованы сухие метанольные экстракты корней растения [9], из которых выделили 26 компонентов, разделённые на три группы: фенольные кислоты, производные фталиевой кислоты и алифатические органические кислоты. Впервые авторами была установлена антикоагулянтная активность у фталидов – сенкиунолида D и сенкиунолида E. Отмечается, что ранее из корней дудника был выделен целый перечень соединений, обладающих противосвёртывающей активностью: фталевая кислота, ванильная кислота, феруловая кислота, сенкиунолид I, бутилфталид, лигустилид, линоленовая кислота и линолевая кислота. По данным других исследований [10], известно наличие в составе корней дудника производных *альфа*-пинена, которые также обладают противосвёртывающим потенциалом.

### ТРИТЕРПЕНОВЫЕ САПОНИНЫ, БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ТЕРПЕНЫ И ДРУГИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОПРЕНА С АНТИКОАГУЛЯНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Среди всего спектра биологически активных соединений выделяют множество изопреновых фитопроизводных, обладающих ингибирующим действием на коагуляционный компонент гемостаза. Известно, что производное изопрена – изопентилпирофосфат является структурным предшественником для биосинтеза таких физиологически активных вторичных метаболитов растений, как терпены различных классов, являющиеся составной частью эфирных масел. Пентациклические тритерпеновые сапонины, также являющиеся производными изопрена, известны своей способностью взаимодействовать с белками и липидами, разрушать клеточные мембраны, что обеспечивает защиту растения от поедания травоядными животными. В данную группу антикоагулянтов не были включены азотсодержащие дитерпеновые и стероидные алкалоиды, поскольку данные соединения не рассматриваются как потенциальные лекарственные средства, так как обладают ядовитыми для организма человека свойствами. Противосвёртывающую активность проявляют компоненты ароматической древесной смолы ладан, выделенной из *Boswellia sacra* (ладанное дерево) [11]. Основными действующими веществами ладана являются производные тритерпеновой босвелиновой кислоты, которые снижают коагуляционный потенциал крови белых крыс при пероральном введении соединений. Отмечается, что биодоступность антикоагулянтов

возрастает при специальной температурной или уксуснокислой обработке смолы.

Антикоагулянтным действием обладают тритерпеновые гликозиды (сапонины), выделенные из фармакопейного сырья – корня женьшеня (*Panax ginseng*) [12]. Действующим началом являются ингибиторы активной протромбиназы – панаксозиды Rg2, Rg3 и протопанакстриол. В свою очередь, панаксозиды являются гликозидами, агликоном которых, как правило, выступают панаксотриол или панаксодиол.

Из корня шалфея краснокорневищного выделили 19 активных фракций, которые в *in vitro* исследованиях удлиняли тромбиновое время. Интенсивность ингибирования зависела от концентрации эффектора [13]. Однозначно установлена химическая природа только трёх компонентов, удлиняющих время свёртывания плазмы крови (15,16-дигидротаншион I, криптаншион, таншион ПА). Эти соединения являются тетрациклическими производными из группы таншиона (1,6-диметилфенантро[1,2]фуран-10,11-дион), отличающимися друг от друга гидрогенизацией ароматических циклов и количеством метильных радикалов при фенантреновом ядре. Выделенную триаду соединений однозначно можно отнести к группе прямых ингибиторов тромбина, поскольку показана их способность связываться с аминокислотными остатками в активном центре фермента с помощью метода молекулярной стыковки. Однако токсикодинамика и токсикокинетика выделенных сапонинов на живых объектах не изучалась, что не позволяет на данном этапе внедрить их на фармацевтический рынок в качестве антикоагулянтов прямого действия.

Бициклические терпеновые соединения тоже являются объектами для изучения, поскольку по данным исследований антикоагулянтную активность проявляют гидроксилированное производное *альфа*-пинена и соответствующий ему О-глюкозид, выделенные из корней дудника китайского. При этом отмечается наличие антикоагулянтного и антиагрегантного эффектов в *in vitro* исследованиях [14]. Бициклический терпен – компонент смолы хвойных деревьев  $\beta$ -пинен, был выделен из эфирного масла ели обыкновенной. На его основе были синтезированы сульфиды путем электрофильного присоединения тиолов по двойной связи в присутствии хлористого цинка и сульфоксиды – окислением полученных сульфи-

дов такими окислителями, как периодат натрия, мета-хлорнадбензойная кислота, диоксид селена с перекисью водорода и сульфурил хлорид в комбинации с этиловым спиртом. Эти соединения обладают антикоагуляционной и антиагрегационной активностью при постановке тестов *in vitro*, причем пинанилсульфид показал более выраженное ингибирующее действие на активацию коагуляционных факторов, зависящих от присутствия в плазме микровезикул, не влияя на активность тромбина. Сульфоксид же полностью тормозил агрегацию тромбоцитов [15, 16]. Следует отметить, что природный β-пинен не обладает способностью удлинять время свёртывания крови, а полученные продукты, содержащие серу, имеют полусинтетическое происхождение.

### ПЕПТИДЫ, БЕЛКИ И ДРУГИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Большинство антикоагулянтных веществ, которые обсуждались ранее, можно охарактеризовать как соединения, содержащие химические элементы состава  $C_xH_yO_z$ . Рассмотрим вещества, содержащие дополнительный элемент – азот. Наличие этого элемента в соединениях добавляет в набор потенциальных источников антикоагулянтов животные организмы, в которых синтезируются, чаще всего, противосвёртывающие белки или пептиды.

Довольно часто антикоагулянты белково-пептидной природы встречаются в слюнных железах кровососущих насекомых и членистоногих. Выделяют ингибиторы тромбина из желёз представителей рода *Anopheles* (анофилин), а также вида *Aedes aegypti* (ингибитор тромбина АаТІ), которым дана детальная характеристика химической структуры и механизма ингибирующего влияния на тромбин [17, 18].

В яде скорпиона *Heterometrus laoticus* были обнаружены компоненты, обладающие антикоагулянтным действием [19]. Один из азотсодержащих компонентов яда – аденозин, ингибирующий агрегацию тромбоцитов. Однако наибольший интерес представляют два других компонента – дипептиды, содержащие неполярные аминокислотные остатки (лейцил-триптофан и изолейцил-триптофан). Противосвёртывающую активность оценивали в *in vivo* исследованиях при внутривенном введении разным группам лабораторных мышей синтетических и природных дипептидов, которые удлиняли время кровотечения из хвостовой

вены животного. При этом антикоагулянтный эффект изолейцил-триптофана сохраняется в течение часа, а лейцил-триптофана в течение 20 мин после внутривенного введения антикоагулянтов в дозе 2,48 мг/кг массы животного.

К мощным ингибиторам тромбина относят полипептид вариегин, выделанный из слюны *Amblyomma variegatum* и охарактеризованный более 10 лет назад. Установлено, что вариегин представлен гликопептидом, углеводный компонент которого повышает противосвёртывающую активность ингибитора в 14 раз, по сравнению с апопептидом. Простетическая группа не идентифицирована, но были синтезированы аналоги вариегина с физиологически значимыми сахарами. Наибольшую активность проявил вариегин, связанный с N-ацетилгалактозамином. Отмечается, что углеводный компонент пептидов способствует лучшему взаимодействию ингибитора с тромбином [20].

Растительные объекты тоже могут содержать азотсодержащие природные соединения, блокирующие плазмокоагуляцию. Химическая природа таких соединений, как и следовало ожидать, имеет белково-пептидное происхождение, аминокислотные остатки которых могут быть связанным с небелковыми компонентами часто углеводной природы. Причём локализация этих антикоагулянтов в органах растений довольно разнообразна, и не имеет строго определённой специфичности.

Из водного экстракта листьев лейки индийской (*Leucas indica*) выделена сериновая протеаза («лунатромбаза»), обладающая мощным фибринолитическим эффектом. Протеаза ингибирует амидолитическую активность тромбина и фактора Ха и удлиняет время образования тромба *in vivo*; она обладает тромболитическими свойствами в концентрациях, эквимольных используемым в клинике фибринолитикам (стрептокиназа, наттокиназа, тканевой активатор плазминогена). Идентифицирована аминокислотная последовательность, вторичная структура «лунатромбазы» и определена молекулярная масса (35 кДа) методом SDS-электрофореза [21].

Антикоагулянтным эффектом обладают гликопептиды, выделенные из травы медуницы мягчайшей (*Pulmonaria mellisima*); охарактеризована структура гликопептидов. При внутривенном введении экстракта из травы медуницы возникает дозозависимый и достаточно устойчивый гипокоагуляционный эффект, обнаруживающийся после инъекции терапевтической дозы спустя 20 ч [22].

Работы, выполненные в лабораториях кафедр биохимии и фармацевтических дисциплин Тюменского ГМУ, свидетельствуют, что медуница мягчайшая (*Pulmonaria mellissima*) – не единственный представитель растительного мира, содержащий антикоагулянт прямого действия, который предотвращает образование фибрина за счет ограничения превращений фибриногена. Было исследовано более 200 видов растений флоры Сибири на предмет выявления в них антикоагулянтов. Исследования проводили *in vitro*, определяя влияние растворов экстрактов растений (концентрация экстрактов – 10 мг/мл) на время рекальцификации (ВР) и ТВ. Оказалось, что 43 исследуемых экстракта более чем в 2 раза увеличивают время ВР, и в 19 раз – ТВ [24]. Позднее появились данные о том, что пептидные ингибиторы плазмокоагуляции с подобным механизмом действия содержатся в сапропелях, а их предшественниками являются растения, в частности – сине-зеленые водоросли [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство публикаций на тему природных антикоагулянтов носят фрагментарный характер, не позволяющий составить однозначное представление о влиянии тех или иных извлечений из растительного или животного материала на свертывание крови, особенно на заключительную стадию – коагуляционное превращение фибриногена. Тем не менее в некоторых случаях исследователям удается выделить действующие вещества, идентифицировать их химическую природу и установить механизм действия этих веществ. Полученные сведения являются ценными, с точки зрения создания новых доступных, безопасных, и эффективных лекарственных средств коррекции нарушений системы гемостаза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Местечкина В.Д., Щербухин, Г.Е. Банникова, В.П. Сульфаты полисахаридов и их антикоагулянтная активность (обзор) // Прикладная биохимия и микробиология. 2010; 46(3):291–298.
2. Кусайкин М.И., Звягинцева С.Д., Анастюк Т.И. и др. Фукоиданы – сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства. Владивосток: Изд-во «Дальнаука». 2014. 380 с.
3. Ляпина М.Г., Успенская М.С., Майстренко Е.С. О механизме антикоагулянтного действия экстракта из корней пиона молочноцветкового // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 11:1091–1093.
4. Ku S.K., Kim T.H., Bae J.S. Anticoagulant activities of persicarin and isorhamnetin // Vascular pharmacology. 2013; 58(4):272–279.
5. Зверев, Я.Ф., Кудинов А.В., Момоно А.П. и др. Антиагрегантная и антикоагулянтная активность 7-О-гентхиобозида формонетина в условиях *in vitro* и *in vivo* // Бюллетень сибирской медицины. 2016; 15(4):30–39.
6. Guglemon H.A., Agnese A.M., Montya S.C.N., Cabrera J.L. Anticoagulant effect and action mechanism of sulphated flavonoids from *Flaveria bidentis* // Thrombosis Research. 2002; 105(2):183–188.
7. Kemal D., Elvira E. Kovac-B., et al. Anticoagulant activity of some *Artemisia dracuncululus* leaf extracts // Bosnian journal of basic medical sciences. 2015; 2(15):9–14.
8. Khoo L.T., Abdullah J.O., Faridah A., Mohd Tohit E.R. Bioassay-Guided Fractionation of *Melastoma malabathricum* Linn. Leaf Solid Phase Extraction Fraction and Its Anticoagulant Activity // Molecules. 2015; 20:3697–3715.
9. Wang, L. Huang S., Chen B., et al. Characterization of the Anticoagulative Constituents of *Angelica Sinensis* Radix and their metabolites in rats by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS // Planta Med. 2016. 1–12.
10. Pan Y.N., Liang X.X., Niu L.Y., et al. Comparative studies of pharmacokinetics and anticoagulatory effect in rats after oral administration of Frankincense and its processed products // Ethnopharmacol. 2015; 172:118–123.
11. Xiong L., Zheng Qi.B., Z. Li, Wang F., et al. Inhibitory Effect of Triterpenoids from *Panax ginseng* on Coagulation Factor X // Molecules. 2017; 22:649.
12. Zhang G., Shen L., Xu G., et al. Diterpenoid Tanshinones, the extract from *Danshen* (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) induced apoptosis in nine human cancer cell line // Tradit. Chin. Med. 2016; 36(4):14–21.
13. Воронцова М.М., Тураев П.Г., Киселев С.В. и др. Исследование воздействия тиотерпеноидов пинанового ряда на систему гемостаза и функциональную активность тромбоцитов человека // Вестник современной клинической медицины. 2014; 7(5):62–67.
14. Рахматуллина А.А., Тураев П.Г., Киселёв Л.В. и др. Влияние производных камфена на процессы свёртывания крови // Казанский медицинский журнал. 2015; 96(3):455–458.
15. Pirone L., Ripoll-Rozada J., Leone M., Ronca R., Lombardo F., Fiorentino G., Andersen J.F., Pereira P.J.B., Arcà B., Pedone E.J. Functional analyses yield detailed insight into the mechanism of thrombin inhibition by the antihemostatic salivary protein cE5 from *Anopheles gambiae* // Biol. Chem. 2017; 292(30):12632–12642.
16. Watanabe R.M., Tanaka-Azevedo A.M., Araujo M.S., Juliano M.A., Tanaka A.S. Characterization of thrombin inhibitory mechanism of rAaTI, a Kazal-type inhibitor from *Aedes aegypti* with anticoagulant activity // Biochimie. 2011; 93:18–23.
17. Чан Т.В., Хоанг А.Н., Нгуен Ч.Т.Т., Фунг Ч.В., Нгуен Ч.К. и др. Низкомолекулярные соединения с антикоагулянтной активностью из яда скорпиона *Heterometrus laoticus* // Доклады академии наук. 2017; 476(4):476–479.
18. Shabareesh P.R.V., Kumar A., Salunke D.M., Kaur K.J. Structural and functional studies of differentially O-glycosylated analogs of a thrombin inhibitory peptide – variegain // J. Pept. Sci. 2017; 23(12):880–888.

19. Gogoi D., Arora N., Kalita A., et al. Anticoagulant mechanism, pharmacological activity, and assessment of preclinical safety of a novel fibrin(ogen)olytic serine protease from leaves of *Leucas indica* // *Sci Rep.* 2018; 18(8,1):1–17.
20. Калинин Е.П., Чирятов Е.А., Русакова О.А., Созонюк А.Д., Шаповалов П.Я., Сулкарнаева Г.А. Пептидные ингибиторы свертывания крови // *Медицинская наука и образование Урала.* 2011; 12(1):195–199.
21. Русакова О.А. Антикоагулянты растительного происхождения: природа и механизм действия: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Тюмень. 1993. С. 63–64.
22. Калинин Е.П., Бояринцев Д.И., Галян С.Л. Получение, очистка и общая характеристика пептидного антикоагулянта из сапропеля // *Казанский медицинский журнал.* 2015; 96(5):824–828.

Поступила 7 сентября 2018 г.

## NATURAL COMPOUNDS WITH ANTICOAGULANT ACTION (REVIEW)

© Authors, 2019

### D.I. Boyarintsev

Assistant, Department of Biological Chemistry,  
Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
E-mail: bdy0710@yandex.ru

### E.P. Kalinin

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of Biological Chemistry,  
Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

### I.V. Ralchenko

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Department of Biological Chemistry,  
Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

### E.L. Rudzevich

Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of Biological Chemistry,  
Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Disorders in the hemostasis system play a key role in the pathogenesis of many diseases (myocardial infarction, pulmonary embolism, atherosclerosis, hemorrhagic stroke) for the treatment of which a whole Arsenal of drugs (anticoagulants, antiplatelets, fibrinolytics) is used, but there is a high incidence of side effects and difficulties in selecting their therapeutic dose. For the correction of disorders of coagulation hemostasis in clinical practice are used as the time-tested "classic" drugs (heparin, warfarin), and Novaya oral direct anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban), which are not devoid of side effects. At the same time, studies of natural compounds with anticoagulant activity as a basis for the creation of new drugs are continuing.

The aim of the work is to divide compounds with anticoagulant activity found in nature into groups depending on their chemical structure. These compounds were divided into the following groups: polysaccharides analogues of heparin ("heparinoid"), diphenylpropanoic, derivatives of isoprene, and nitrogen-containing compounds. The mechanism of action of effectors is largely determined by the structure of molecules of active substances (quality and number of functional groups, the structure of monomers and polymers, the degree of polymerization). The sources of the first three groups of compounds are mainly plants, the fourth – both plants and representatives of the animal world. Each group, if possible, presents the objects of study, the chemical name of the effector and its mechanism of anticoagulant action. The obtained data contribute to the development of biochemistry and pharmacology, as there is a prospect of creating new available effective and safe drugs.

**Key words:** *anticoagulants, heparinoids, glycoside polysaccharides, peptides.*

**For citation:** Boyarintsev D.I., Kalinin E.P., Ralchenko I.V., Rudzevich E.L. Natural compounds with anticoagulant action (review). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019; 22(2):3–10. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-02-01>

## REFERENCES

1. Mestechkina V.D, Shcherbuhin, G.E. Bannikova, V.P. Culfaty polisaharidov i ih antikoagulyantnaya aktivnost' (obzor) // *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya.* 2010; 46(3):291–298.
2. Kusajkin M.I., Zvyaginceva S.D., Anastyuk T.I. i dr. Fukoidany – sulfatirovannye polisaharidy buryh vodoroslej. *Struktura, fermentativnaya transformaciya i biologicheskie svoystva.* Vladivostok: Izd-vo «Dal'nauka». 2014. 380 s.
3. Lyapina M.G., Uspenskaya M.S., Majstrenko E.S. O mekhanizme antikoagulyantnogo dejstviya ehkstrakta iz kornej pionia molochnocvetkovogo // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2016; 11:1091–1093.
4. Ku S.K., Kim T.H., Bae J.S. Anticoagulant activities of persicarin and isorhamnetin // *Vascular pharmacology.* 2013; 58(4):272–279.
5. Zverev, YA.F., Kudinov A.V., Momonot A.P. i dr. Antiagregantnaya i antikoagulyantnaya aktivnost' 7-O-gentiobiozida formononetina v usloviyah in vitro i in vivo // *Byulleten' sibirskoj mediciny.* 2016; 15(4):30–39.
6. Guglielmo H.A., Agnese A.M., Montya S.C.N., Cabrera J.L. Anticoagulant effect and action mechanism of sulphated flavonoids from *Flaveria bidentis* // *Thrombosis Researsh.* 2002; 105(2):183–188.
7. Kemal D., Elvira E. Kovac-B., et al. Anticoagulant activity of some *Artemisia dracunculus* leaf extracts // *Bosnian journal of basic medical sciences.* 2015; 2(15):9–14.

8. Khoo L.T., Abdullah J.O., Faridah A., Mohd Tohit E.R. Bioassay-Guided Fractionation of *Melastoma malabathricum* Linn. Leaf Solid Phase Extraction Fraction and Its Anticoagulant Activity // *Molecules*. 2015; 20:3697–3715.
9. Wang, L. Huang S., Chen B., et al. Characterization of the Anticoagulative Constituents of *Angelica Sinensis* Radix and their metabolites in rats by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS // *Planta Med.* 2016. 1–12.
10. Pan Y.N., Liang X.X., Niu L.Y., et al. Comparative studies of pharmacokinetics and anticoagulatory effect in rats after oral administration of Frankincense and its processed products // *Ethnopharmacol.* 2015; 172:118–123.
11. Xiong L., Zheng Qi.B., Z. Li, Wang F., et al. Inhibitory Effect of Triterpenoids from *Panax ginseng* on Coagulation Factor X // *Molecules*. 2017; 22:649.
12. Zhang G., Shen L., Xu G., et al. Diterpenoid Tanshinones, the extract from *Danshen* (*Radix Salviae Miltiorrhizae*) induced apoptosis in nine human cancer cell line // *Tradit. Chin. Med.* 2016; 36(4):14–21.
13. Voroncova M.M., Turaev R.G., Kiselev S.V. i dr. Is-sle-dovanie vozdeystviya tioterpenoidov pinanovogo ryada na sistemu gemostaza i funkcional'nyu aktivnost' trombocitov cheloveka // *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2014; 7(5):62–67.
14. Rahmatullina A.A., Turaev R.G., Kiselyov L.V. i dr. Vli-ya-nie proizvodnyh kamfena na processy svyortyvaniya kro-vi // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015; 96(3):455–458.
15. Pirone L., Ripoll-Rozada J., Leone M., Ronca R., Lombardo F., Fiorentino G., Andersen J.F., Pereira P.J.B., Arcà B., Pedone E.J. Functional analyses yield detailed insight into the mechanism of thrombin inhibition by the antihemostatic salivary protein cE5 from *Anopheles gambiae* // *Biol. Chem.* 2017; 292(30):12632–12642.
16. Watanabe R.M., Tanaka-Azevedo A.M., Araujo M.S., Juliano M.A., Tanaka A.S. Characterization of thrombin inhibitory mechanism of rAaTI, a Kazal-type inhibitor from *Aedes aegypti* with anticoagulant activity // *Biochimie*. 2011;93:18–23.
17. Chan T.V., Hoang A.N., Nguen Ch.T.T., Fung Ch.V., Nguen Ch.K. i dr. Nizkomolekulyarnye soedineniya s antikoagulyantnoj aktivnost'yu iz yada skor-piona *Heterometrus laoticus* // *Doklady akademii nauk*. 2017; 476(4):476–479.
18. Shabareesh P.R.V., Kumar A., Salunke D.M., Kaur K.J. Structural and functional studies of differentially O-glycosylated analogs of a thrombin inhibitory peptide – variegins // *J. Pept. Sci.* 2017; 23(12):880–888.
19. Gogoi D., Arora N., Kalita A., et al. Anticoagulant mechanism, pharmacological activity, and assessment of preclinical safety of a novel fibrin(ogen)olytic serine protease from leaves of *Leucas indica* // *Sci Rep*. 2018; 18(8,1):1–17.
20. Kalinin E.P., Chiryat'ev E.A., Rusakova O.A., Sozonyuk A.D., SHapovalov P.Ya., Sulkarnaeva G.A. Peptidnye ingibitory svertyvaniya krovi // *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2011; 12(1):195–199.
21. Rusakova O.A. Antikoagulyanty rastitel'nogo proiskhozh-deniya: priroda i mekhanizm deystviya: Avtoref. diss. ... kand. biol. nauk. Tyumen'. 1993. S. 63–64.
22. Kalinin E.P., Boyarincev D.I., Galyan S.L. Poluchenie, ochildka i obshchaya harakteristika peptidnogo antikoa-gulyanta iz sapropelya // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015; 96(5):824–828.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
**«Всероссийский научно-исследовательский институт  
 лекарственных и ароматических растений»**

приглашает к сотрудничеству  
 фармпроизводителей и сельхозпредприятия  
 для совместного продвижения наших научных разработок.  
 Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству  
 и агротехнологии лекарственных и ароматических культур  
 для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru