

**Для корреспонденции**

Зверев Яков Федорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40  
Телефон: (3852) 56-68-00  
E-mail: zver@agmu.ru

Зверев Я.Ф.

## Антитромбоцитарная активность флавоноидов

Antiplatelet activity  
of flavonoids

Zverev Ya.F.

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Барнаул  
Altai State Medical University, Barnaul

*Обзор литературы посвящен вопросам влияния на организм основных подклассов пищевых флавоноидов. Обсуждается роль этих полифенольных соединений и содержащих их пищевых продуктов в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний. Особое внимание уделяется влиянию флавоноидов на функциональную активность тромбоцитов. Подробно анализируются возможные механизмы воздействия флавоноидов на различные звенья и этапы активации, адгезии и агрегации тромбоцитов. Большинство имеющихся данных свидетельствуют о способности этих растительных полифенолов корректировать тромбоцитарные нарушения, воздействуя на различные рецепторы, механизмы внутриклеточной мобилизации  $Ca^{2+}$ , многообразные пути внутритромбоцитарного сигнализирования. Отмечаются проблемы, возникающие при переносе сведений, полученных в экспериментах *in vitro*, в условия цельного организма, что указывает на насущную необходимость дальнейшего углубленного изучения действия флавоноидов. Приводимые данные позволяют рассматривать флавоноиды как основу для создания потенциально эффективных и безопасных антитромбоцитарных средств, способных внести существенный вклад в лечение и предупреждение целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** флавоноиды, агрегация тромбоцитов, механизмы прямого и косвенного воздействия

*The review is devoted to the influence of the main subclasses of food flavonoids on the organism. The role of these polyphenolic compounds and containing them foods in reducing the risk of cardiovascular diseases is discussed. Particular attention is paid to the influence of flavonoids on the functional activity of platelets. The possible mechanisms of the effect of flavonoids on various links and stages of activation, adherence and aggregation of platelets are analyzed in detail. Most of the available data indicate the ability of these plant polyphenols to correct platelet abnormalities by affecting various receptors, mechanisms of intracellular mobilization of  $Ca^{2+}$ , and multiple pathways of intra-platelet signaling. Problems that arise when transferring information obtained in *in vitro* experiments to the conditions of the whole organism are noted, which indicate*

**Для цитирования:** Зверев Я.Ф. Антитромбоцитарная активность флавоноидов // Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 6. С. 6–20.

**Статья поступила в редакцию** 30.08.2017. **Принята в печать** 07.11.2017.

**For citation:** Zverev Ya.F. Antiplatelet activity of flavonoids. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (6): 6–20. (in Russian)

**Received** 30.08.2017. **Accepted for publication** 07.11.2017.

*the urgent need for further in-depth study of the effects of flavonoids. The data presented allow us to consider flavonoids as a basis for the creation of potentially effective and safe antiplatelet agents that can make a significant contribution to the treatment and prevention of a number of cardiovascular diseases.*

**Keywords:** *flavonoids, platelet aggregation, mechanisms of direct and indirect effects*

Флавоноиды – полифенольные соединения, которые чаще в виде гликозидных форм выявляются во всех частях растений, где они являются вторичными метаболитами и выполняют ряд важных функций, определяя пигментацию, запах, вкус, рост и репродукцию. На сегодняшний день идентифицировано около 10 000 флавоноидов, основная часть которых делится на 6 подклассов: флавонолы, флавоны, флаван-3-олы, или катехины (включая проантоцианидины), антоцианидины, флавононы и изофлавоны (изофлавоноиды). Важным источником флавоноидов являются разнообразные пищевые продукты растительного происхождения как неотъемлемая составляющая диеты человека. Так, флавоноидами богаты многие овощи, фрукты, ягоды, орехи, а также чай (черный и зеленый), вино (главным образом красное), кофе и какао.

Среди хорошо известных биологических эффектов флавоноидов выделяют антиоксидантный, противовоспалительный, противоопухолевый, эстрогеноподобный, противодиабетический, противомикробный и др. Это обуславливает целесообразность их применения в виде пищевых продуктов или биологически активных добавок при сахарном диабете, ожирении, легочных, опухолевых и нейродегенеративных заболеваниях [1–4]. Наиболее важными следует признать рекомендацию использовать флавоноиды в качестве средств предупреждения и уменьшения риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также перспективу создания на их основе новых высокоэффективных лекарственных препаратов [5–8]. Это представляет огромный практический интерес исходя из того, что в 2012 г. количество смертей от заболеваний сердечно-сосудистой системы в мире составило 17,5 млн (7,4 млн – от коронарной болезни сердца; 6,7 млн – от инсульта), а в 2030 г., по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, этот показатель вырастет до 30 млн [9]. При этом существенную роль в патогенезе тромбоза, атеросклероза, заболеваний периферических артерий, инфаркта миокарда, ишемического инсульта играет повышенная активность тромбоцитов. Этот же фактор часто сопутствует сахарному диабету, ожирению, гиперхолестеринемии, стрессу, курению [10].

### Эпидемиологические исследования

Существует множество клинических наблюдений, указывающих на прямую или косвенную связь между

потреблением различных флавоноидов или пищевых продуктов, их содержащих, и риском возникновения и течением ССЗ, что можно объяснить предполагаемым воздействием на функциональную активность тромбоцитов. Так, по последним данным, регулярное потребление так называемой средиземноморской диеты, включающей значительное количество флавоноидов, уменьшает число факторов риска ССЗ. А высокое потребление овощей и фруктов снижает риск развития этих заболеваний как у мужчин, так и у женщин [8]. Причем такой эффект натуральных продуктов, как полагают некоторые авторы, обусловлен их антитромбоцитарными свойствами [10, 11]. Уже одно из первых крупных исследований, предусматривавшее 5-летнее наблюдение за 805 мужчинами 65–84 лет, показало наличие обратной связи между потреблением флавоноидов (25 мг/сут) и смертностью от коронарной болезни [12]. В другой статье, опубликованной этим же коллективом авторов, была проиллюстрирована аналогичная зависимость возникновения инсульта в когорте из 552 мужчин 50–69 лет от потребления флавоноидов с пищей [13]. Многие последующие исследования, включавшие в общей сложности около 90 тыс. участников, с периодом наблюдения, превышавшим 10 лет, подтвердили факт снижения риска смерти от ССЗ при регулярном потреблении флавоноидов [7, 14, 15]. В настоящее время можно считать установленным, что обильное потребление флавоноидов приводит к снижению числа случаев (вплоть до 20%) ишемического инсульта, коронарной болезни и развития атеросклероза. Зафиксировано уменьшение на 8% риска прогрессирования гипертонической болезни. Выявлено улучшение состояния сосудистого эндотелия, в основном за счет повышения продукции оксида азота, на фоне гипертензии, инсульта и метаболического синдрома. Показано, что флавоноиды оказывают вазопротекторный эффект при окклюзии периферических сосудов [4, 8, 16–20]. При этом, как следует из большинства опубликованных работ, существенный вклад в уменьшение риска ССЗ вносит угнетение флавоноидами тромбоцитарной активности.

Из отдельных пищевых продуктов, богатых флавоноидами и угнетающих агрегацию тромбоцитов (АТ), следует отметить черный шоколад, какао, чай, красное вино, пурпурный виноград, лук, чеснок, соевые продукты. Клинические наблюдения подтвердили, что черный шоколад и какао оптимизировали реакцию артериального давления на физическую нагрузку, ослабляли роль факторов кардиометаболического риска

у пациентов с ожирением, положительно влияли на эндотелиальную функцию и артериальную жесткость у здоровых лиц и пациентов с ожирением и сахарным диабетом, а также показатели гемодинамики у больных с сердечной недостаточностью [3, 8]. Важно отметить, что потребление черного шоколада здоровыми волонтерами в течение 1–6 нед существенно снижало АТ и усиливало антиагрегантный эффект ацетилсалициловой кислоты [21, 22].

Различные виды и сорта чая, которые богаты флавоноидами, также, согласно данным многих исследователей, оказывают благоприятное воздействие на течение ССЗ. Кратковременное и длительное потребление черного чая нивелировало эндотелиальную дисфункцию у пациентов с коронарной болезнью и снижало риск кальцификации аорты, препятствуя прогрессированию атеросклероза, по сравнению с лицами, не потреблявшими этот напиток [6]. При этом длительное потребление черного чая по 1 л в день на 4–10% угнетало АТ [23]. Что касается зеленого чая, богатого флаван-3-олами (катехинами), то его влияние на организм, по-видимому, более выражено, о чем свидетельствует облегчение течения метаболического синдрома за счет снижения артериального давления, а также уровня холестерина и липопротеинов низкой плотности. По мнению ряда исследователей, отмеченные эффекты обусловлены угнетением АТ [6, 8, 24]. В связи с этим не удивительно, что 12-летнее наблюдение за женщинами в постменопаузе, регулярно потреблявшими катехины, показало существенное снижение риска смертности от коронарной болезни [25].

В настоящее время собрано достаточно сведений о благоприятном влиянии богатого флавоноидами красного вина на течение сердечно-сосудистой патологии. Согласно клиническим наблюдениям, потребление этого напитка снижало частоту внезапной сердечной смерти, что могло быть связано с уменьшением риска возникновения инсульта, коронарной болезни и атеросклероза и, вероятно, было обусловлено угнетением АТ [24]. Аналогичным эффектом обладал и деалкоголизированный арманьяк, потребление которого в дозе 30 мл/сут в течение 2 нед ингибировало индуцированную (АДФ) АТ на 30,8% [26]. Примерно такое же действие в отношении АТ у здоровых людей оказывало 2–4-недельное потребление 300–375 мл/сут красного вина [21, 27].

Полезное воздействие на течение ССЗ обнаружено у винограда (в основном пурпурного) и виноградного сока, содержащих весьма значительное количество полифенольных соединений, в том числе флавоноидов. У женщин в пред- и постменопаузе полифенольные соединения винограда оказывали кардиопротекторный эффект, уменьшая содержание липидов в плазме крови и ослабляя выраженность окислительного стресса [28]. Аналогичным образом экстракт винограда (700 мг/сут) положительно воздействовал на липидный профиль и маркеры окис-

лительного стресса у здоровых волонтеров [29]. А потребление виноградного сока в течение 1–2 дней в дозах 7 мл/кг в сутки или 450±120 мл/сут здоровыми людьми значительно (на 33–77%) угнетало АТ параллельно с увеличением высвобождения оксида азота [30, 31].

Выраженное влияние на организм человека, в том числе на состояние сердечно-сосудистой системы, оказывают соя и соевые пищевые продукты. Они являются богатыми источниками изофлавонов. Например, потребление соевых бобов снижало риск прогрессирования коронарной болезни у женщин и уменьшало опасность субарахноидальных кровоизлияний [32, 33]. По наблюдениям других авторов, потребление соевых продуктов снижало уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин с гиперлипидемией, ослабляя прогрессирование нарушений мозгового кровообращения и коронарной болезни, а также улучшая показатели эндотелиальной функции и ингибируя агрегацию тромбоцитов [8, 34, 35].

Следует отметить, что потребление многих других богатых флавоноидами овощей и фруктов снижает риск ССЗ, в том числе за счет влияния на функцию тромбоцитов. К ним относятся лук, чеснок, киви, яблоки, а также различные ягоды [8, 21, 22, 35, 36].

В то же время составить абсолютно определенное представление о благоприятном влиянии потребления пищевых продуктов, содержащих те или иные флавоноиды, на факторы риска и прогрессирование ССЗ, в том числе АТ, пока не представляется возможным. Это обусловлено отсутствием четких стандартизованных критериев для проведения больших рандомизированных эпидемиологических исследований. Сегодня многие эпидемиологические исследования основаны на анкетировании и специальных опросниках, что порой ставит под сомнение достоверность получаемой информации. Значительное число наблюдений получено с привлечением здоровых добровольцев, качество жизни которых далеко не всегда соответствует состоянию больных людей, а это не способствует объективной оценке эффективности изучаемых соединений. Кроме того, недостаточное знание фармакодинамики и фармакокинетики флавоноидов, особенно их биодоступности, не позволяет четко прогнозировать ожидаемую эффективность и безопасность этих соединений. И наконец, существуют трудности, связанные с комплексным составом потребляемых продуктов в различных регионах и с невозможностью контролировать поступление с ними альтернативных флавоноидам факторов, также влияющих на состояние мембран тромбоцитов, в частности полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3, токоферолов, салицилатов, некоторых микроэлементов. Все это указывает на необходимость дальнейшего углубленного изучения таких перспективных соединений, каковыми, без сомнения, являются флавоноиды.

## Флавоноиды и агрегация тромбоцитов

Хорошо известна исключительная роль тромбоцитов в обеспечении гемостаза. Эти клетки осуществляют первую линию защиты после повреждения и инициируют образование тромба. В то же время неадекватная активация тромбоцитов может вести к сосудистому тромбозу, инфаркту миокарда, инсультам. Образование тромбоцитарного сгустка последовательно проходит через фазы инициации, прогрессирования и стабилизации. Этот процесс весьма сложен и не до конца понятен, хотя в последние годы достигнут большой прогресс в понимании механизмов тромбогенеза [37–43].

## Предполагаемые механизмы антитромбоцитарного действия флавоноидов

Многочисленные эксперименты *in vitro* показывают антитромбоцитарное действие различных флавоноидов. При этом в литературе присутствуют сведения о возможном влиянии этих полифенольных соединений практически на все пути тромбогенеза. Более того, у многих флавоноидов выявлена способность подавлять АТ, инициируемую разнообразными индукторами, воздействуя на несколько звеньев сигнальных каскадов [7, 10, 22, 24, 44, 45]. Это делает попытку анализа антитромбоцитарной активности флавоноидов весьма сложной задачей. Для удобства подхода к рассмотрению данной проблемы целесообразно, на наш взгляд, воспользоваться своеобразной классификацией, предложенной М. Nardini и соавт. [27]. Согласно этой несколько модифицированной нами классификации механизм действия большинства флавоноидов укладывается в следующие целевые рамки:

1. Ингибирование сигнального пути, индуцируемого фосфолипазой А<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) и тромбоксаном А<sub>2</sub> (ТхА<sub>2</sub>).
2. Ингибирование сигнального пути, индуцируемого активацией фосфолипаз С<sub>γ</sub> (PLC<sub>γ</sub>) и С<sub>β</sub> (PLC<sub>β</sub>).
3. Стимулирование внутриклеточного накопления циклических нуклеотидов.
4. Уменьшение содержания свободного кальция в тромбоцитах.
5. Ингибирование протеинкиназных каскадов.
6. Антитромбоцитарный эффект, обусловленный антиоксидантной активностью.
7. Стимулирование синтеза и/или высвобождения антитромбоцитарных факторов клетками сосудистого эндотелия.
8. Другие пути антитромбоцитарного воздействия.

Анализ показывает, что сигнальный путь, запускаемый PLA<sub>2</sub>, по-видимому, является наиболее частой мишенью антитромбоцитарного действия флавоноидов. Более 20 лет тому назад было показано, что катехин, миритин, кверцетин, апигенин и морин в отмытых тромбоцитах человека в значительной степени (на 48–95%) ингибировали АТ, угнетая в микромолярных концентра-

циях образование ТхА<sub>2</sub> [46]. К возможностям последовательного воздействия на звенья этого пути следует отнести угнетение самой PLA<sub>2</sub>, ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЛОГ), ферментов, гидролизующих арахидоновую кислоту (АА), тромбоксансинтазы, обеспечивающей образование тромбоксанов, а также блокирование тромбоксановых рецепторов. Несмотря на то что имеются единичные сведения, полученные в экспериментах *in vitro*, согласно которым некоторые флавоноиды (рутин, кверцетин, бифлавонол) способны прямо угнетать PLA<sub>2</sub> [47–49], значительно больше данных указывает на то, что ингибирующее влияние локализовано ниже по течению. Так, при тестировании фармакологического действия флавоноидов артемизии эупатилина и джацеосидина было зафиксировано снижение АТ, образования ТхА<sub>2</sub> и серотонина, индуцированное АА, но не коллагеном или АДФ в крови здоровых добровольцев [50]. А еще до этого было показано, что использование катехинов зеленого чая и богатого кверцетином водного экстракта лука угнетало в тромбоцитах индуцируемое высвобождение АА [51, 52]. Гораздо больше известно об угнетающем влиянии флавоноидов на события в пределах рассматриваемого каскада. Это касается активности ЦОГ, тромбоксансинтазы, превращающей простагландин H<sub>2</sub> в тромбоксаны, и тромбоксановых рецепторов. В недавнем исследовании детальный анализ действия 29 флавоноидов показал, что лишь изофлавоны генистеин и даидзеин в значительной степени угнетали активность ЦОГ-1, превосходя по силе известный ингибитор этого фермента ацетилсалициловую кислоту в отношении овечьих тромбоцитов и несколько уступая ему в тромбоцитах человека. Большинство же протестированных соединений действовало как антагонисты тромбоксановых рецепторов [20]. При этом лишь 3 флавоноида проявили угнетающий эффект в отношении тромбоксансинтазы, причем в очень высоких, клинически недостижимых концентрациях. И хотя существуют отдельные предположения о возможной способности флавоноидов подавлять активность тромбоксансинтазы [52, 53], в значительно большем количестве исследований традиционно полагали, что нарушение синтеза ТхА<sub>2</sub> обусловлено, скорее, угнетением обеспечиваемого ЦОГ гидролиза АА. Такой механизм был первоначально предложен R.Z. Mower и соавт. [54], которые обнаружили, что флавоны угнетали в тромбоцитах активированный АА сигнальный каскад. Эти данные впоследствии подтвердились многочисленными исследованиями [20, 22, 35, 44, 55]. Что касается более поздних данных, они убедительно говорят о способности многих флавоноидов прямо блокировать тромбоксановые рецепторы. Так, выяснилось, что флавоны апигенин, лютеолин, кверцетин, а также изофлавоноид генистеин в диапазоне микромолярных концентраций предупреждали индуцируемую АА и коллагеном АТ у человека и были идентифицированы как специфические лиганды ТхА<sub>2</sub> [44, 55]. Эти результаты подтвердили гипотезу, высказанную в свое время S.H. Tzeng и соавт. [56], предполагавшими,

что такие флавоноиды, как кверцетин, фисетин, морин и кемпферол, ингибируют как синтез тромбосана, так и АТ, индуцируемые стабильными лигандами тромбосановых рецепторов. Практически одновременно в другой работе было показано, что изофлавоны генистеин и даидзеин зависимо от концентрации угнетали связывание радиомеченного лиганда с этими рецепторами [57]. Подобные результаты были получены и в других *in vitro* исследованиях [58]. Отдельно следует подчеркнуть антитромбоцитарную активность, значительно выраженную у изофлавонов. Давно известно об антитромбоцитарной активности генистеина [1, 34]. Позднее выяснилось, что экстракты из маакии амурской, люцерны посевной и клевера красного, содержащие ряд изофлавонов, на модели гипервязкости крови *in vitro* эффективно ослабляли АТ, а в экспериментах *in vivo* препятствовали формированию иницируемых хлоридом железа тромбов в сосудах овариоэктомированных крыс [59–61]. А недавно было подтверждено, что сухой экстракт из маакии амурской, содержащий идентифицированный сотрудниками Института биоорганической химии ДВО РАН комплекс изофлавонов, обладает высокой антиагрегантной активностью [62]. Одновременно в наших экспериментах гликозилированный изофлавоновый формонетин, идентифицированный и выделенный в той же лаборатории из маакии амурской, дозозависимо подавлял индуцируемую АДФ АТ в обогащенной тромбоцитами плазме здоровых добровольцев. Важно отметить, что и в условиях 10-дневного энтерального введения крысам в дозе 25 мг/кг антитромбоцитарный эффект 7-О-гентиобиозида формонетина сохранялся, значительно ослабляя АДФ-индуцируемую АТ [63, 64]. По-видимому, столь выраженная антитромбоцитарная активность изофлавонов обусловлена главным образом конкурентным ингибированием тромбосановых рецепторов, хотя не следует исключать и других механизмов [35]. При этом был установлен порядок степени блокирования этих рецепторов изофлавонами: генистеин > даидзеин > глицитеин > генистин > даидзин > глицитин [65]. Примечательно, что в этом исследовании наибольшую антитромбоцитарную активность проявил продукт кишечного расщепления даидзеина эквол, что позволяет рассматривать этот и/или подобные метаболиты в качестве действующего начала изофлавонов.

Рассматривая влияние флавоноидов на сигнальные пути, обеспечиваемые фосфолипазами  $C_\gamma$  и  $C_\beta$ , отметим, что не существует большого количества свидетельств прямого ингибирующего воздействия на активность этих ферментов. Отметим лишь сведения, согласно которым антитромбоцитарная активность гесперетина и эпигаллокатехина галлата (EGCG) хотя бы частично обусловлена ингибированием фосфолипазы  $C_{\text{гамма}2}$  ( $PLC_{\gamma 2}$ ) [66, 67]. Кроме того, в ряде работ было обнаружено некоторое снижение образования инозитол-3-фосфата ( $IP_3$ ) и диацилглицерола (DAG), что косвенно указывает на снижение активности фосфолипазы С.

Об этом же говорит уменьшение содержания в тромбоцитах фосфатидилинозитол(4,5)-дифосфата как субстрата для воздействия  $PLC_{\gamma 2}$  при применении кверцетина и катехина [68].

Хорошо известна роль циклических нуклеотидов – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), которые обеспечивают уменьшение содержания  $Ca^{2+}$  в цитоплазме путем его переноса в места внутриклеточного депонирования (эндоплазматический ретикулум) или удаления из клетки. Поэтому увеличение содержания цАМФ и цГМФ в тромбоцитах существенно ослабляет функциональную активность последних, в том числе их агрегацию. Существует 2 принципиальных пути увеличения внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов: увеличение активности аденилатциклазы (AC) и гуанилатциклазы (GC) и деградация фосфодиэстераз, ферментов, метаболизирующих цАМФ и цГМФ. Поэтому повышение уровня циклических нуклеотидов в тромбоцитах рассматривается как один из значимых механизмов ингибирования активности этих клеток. Однако результаты, полученные при изучении влияния флавоноидов на уровень циклических нуклеотидов, противоречивы, что ставит их под сомнение как основную мишень антитромбоцитарного эффекта этих полифенолов. И все же отметим ряд свидетельств, подтверждающих увеличение содержания цАМФ и цГМФ в тромбоцитах [69–72]. Относительно ингибирования активности фосфодиэстераз, приводящего к накоплению в тромбоцитах циклических нуклеотидов, отметим, что еще в 1979 г. было высказано мнение, согласно которому флавоноиды являются селективными ингибиторами этих ферментов [73, 74]. Это согласуется с предположением о том, что дигидрокверцетин увеличивает содержание цАМФ и цГМФ в нативных и активированных тромбоцитах за счет ингибирования фосфодиэстераз [75]. Способность блокировать различные формы фосфодиэстераз в тромбоцитах была выявлена также у диосметина, биоканина А, апигенина, мирицетина [35].

Напомним, что ключевым фактором активации тромбоцитов является рост концентрации ионизированного кальция в цитоплазме. Увеличение свободного внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в тромбоцитах необходимо для реорганизации цитоскелета, ведущей к изменению формы, дегрануляции, стимуляции  $PLA_2$ , PKC, модулированию активации интегринов, обеспечивает образование тромба [22]. Заметим, что источниками катиона в цитоплазме являются как внутри-, так и внеклеточный  $Ca^{2+}$ . При этом вход  $Ca^{2+}$  в значительной степени обеспечивается тромбином, наиболее мощным стимулятором АТ, и активацией АДФ-чувствительных пуринергических рецепторов [38, 40, 76]. В целом ряде исследований выявлено снижение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  под влиянием различных флавоноидов или растительных экстрактов, содержащих эти полифенольные соединения [10, 45]. Было высказано предположение о том, что дигидрокверцетин вызывает снижение уровня  $Ca^{2+}$

в цитоплазме за счет ингибирования АДФ- и/или тромбин-обусловленной мобилизации этого катиона [75]. В другой работе кверцетин, апигенин и генистеин ослабляли АТ и мобилизацию внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , но не путем прямого блокирования этих рецепторов [77]. По мнению цитируемых авторов, действие первых 2 флавоноидов было связано с подавлением сигнальных путей, находящихся ниже по течению указанных рецепторов, по-видимому, через ингибирование киназ. Генистеин же, скорее, воздействует непосредственно на кальциевый метаболизм. Имеются также сведения, согласно которым катехин нарушал индуцируемое тромбином поглощение кальция тромбоцитами крыс [78]. Существуют и другие возможные точки приложения флавоноидов, ведущие к снижению уровня свободного внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Не исключено, что некоторые флавоноиды воздействуют на пути транспортировки  $Ca^{2+}$ , блокируя различные кальциевые каналы на мембранах тромбоцитов. Например, показано, что катехины зеленого чая угнетали АТ, воздействуя на внутриклеточный перенос  $Ca^{2+}$  через мембраны эндоплазматической сети посредством кальциевых насосов SERCA (Sarco/endoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$ -ATPase) [79]. Что касается влияния на поступление  $Ca^{2+}$  из окружающей среды, в известной и широко цитируемой публикации было показано, что генистеин, даидзеин, апигенин, а также ряд синтетических флавоноидных дериватов в концентрации 10 мкМ вызывали 50-процентное ингибирование индуцируемой тромбином АТ [78]. При этом авторы предположили, что наблюдавшийся эффект обусловлен блокадой кальциевых каналов SOCC (Store Operated Calcium Channel), обеспечивающих вход  $Ca^{2+}$  в тромбоциты, а не нарушением фосфорилирования тирозинкиназ или стимулированием образования NO [78].

Поскольку процесс внутриклеточного сигнализирования в ходе АТ обеспечивается значительным количеством киназ, естественным выглядит предположение о том, что антитромбоцитарная активность флавоноидов может зависеть от их способности влиять на активность этих ферментов. По современным представлениям практически все как «outside-in», так и «in-outside» сигнальные пути, индуцируемые активаторами АТ, осуществляются при участии тирозинкиназ (Src, Fyn, Lyn, Syk), серин/треониновых протеинкиназ (ERK1/2, JNK, p38), киназы легких цепей миозина (MLCK), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Причем важную роль в процессе АТ играет не только активность тромбоцитарных, но и киназ гладкой мускулатуры сосудов и клеток эндотелия. В имеющемся массиве литературы можно отыскать сведения об ингибирующем воздействии флавоноидов на активность практически всех перечисленных киназ. Давно показано, например, что изофлавоон генистеин обладает антитирозинкиназной активностью в тромбоцитах [44, 55]. А структурно различающиеся флавоноиды кверцетин, апигенин и катехин, как выяснилось, способны ингибировать в тромбоцитах тирозинкиназы Fyn, Lyn, Syk, активность адаптерного протеина LAT, а также PI3K и PLC $\gamma$ <sub>2</sub>, прерывая, таким об-

разом, сигнальный каскад, индуцируемый коллагеном, что приводит к угнетению АТ [7, 80]. Рентгенокристаллографический анализ киназно-флавоноидных комплексов подтвердил, что флавоноидные кольцевые структуры и связанные с ними гидроксильные заместители вовлечены в связывание этих соединений с киназами семейства Src, серин/треониновыми киназами и PI3K $\gamma$  [7]. Способность ингибировать митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK-киназы) показана для эпигаллокатехина галлата, апигенина, лютеолина, кемпферола, генистеина [55, 81, 82]. Под влиянием лоуреиринина А, нобилетина и кемпферола недавно обнаружено угнетение сигнального пути PI3K/PKB (Akt) [82, 83]. Особого внимания заслуживает действие кверцетина, по-видимому, обладающего комплексным эффектом в отношении АТ. По крайней мере при его использовании выявлено подавление активности сигнальных каскадов, в которых принимают участие тирозинкиназы, серин/треониновые и MAPK-киназы, а также PI3K/PKB/Akt сигнализирование [22, 45, 54, 84]. Имеются сведения относительно ингибирующего влияния флавоноидов в отношении протеинкиназы С (PKC), которое было обнаружено как в тромбоцитах, так и в других клетках [45]. А в недавнем исследовании было показано, что скутелларин наряду со снижением мобилизации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и уровня цАМФ угнетал активность PKC, что, по мнению авторов, является первичной мишенью этого флавоноида [85]. Полученные данные были подтверждены не только анализом активности PKC, но и результатами молекулярного докинга. И все же следует согласиться с мнением, согласно которому роль ингибирования PKC, по-видимому, является менее значимой по сравнению с угнетением находящейся выше по течению PLC, что обеспечивает более разветвленный эффект [86].

Хорошо известна значительная антиоксидантная активность флавоноидов. Естественно, возникает вопрос о возможной связи между этой активностью и угнетением АТ, тем более что известно о способности активных форм кислорода (ROS) усиливать АТ, вероятно, через активацию NADP(H)-оксидазы. Установлено, что таким образом активные формы кислорода инициируют АТ [87, 88]. При этом выяснено, что индуцируемая АТ прямо ассоциирована с окислительным взрывом, который участвует в активации тромбоцитов посредством повышения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  и активации фосфоинозитольного каскада [89]. Образующиеся активные формы кислорода могут действовать в тромбоцитах как вторичные посредники, активируя протеинкиназы и другие редокс-чувствительные компоненты [45]. В данной ситуации от флавоноидов, способных разными путями осуществлять антиоксидантное действие [90–93], следует ожидать проявления антитромбоцитарной активности. Эта идея подкрепляется наблюдением, согласно которому, как правило, способность полифенольных соединений воздействовать на АТ параллельна их антиоксидантной активности [94, 95]. Из немногочисленных данных литературы следует, что,

например, кверцетин, катехин и генистеин ослабляли АТ за счет угнетения индуцируемой коллагеном продукции перекиси водорода. Перекись водорода, действуя как вторичный посредник, стимулирует каскады, инициируемые PLC и AA [89, 96, 97]. Сходным образом флавоноиды, содержащиеся в виноградном соке, шишках хмеля и плодах аронии, проявляли антитромбоцитарную активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [10, 45, 98]. Показано также, что кверцетин и катехин угнетали в тромбоцитах образование супероксидного аниона, ингибируя РКС-зависимую активность NADP(H)-оксидазы [99]. А в недавнем исследовании выяснилось, что кемпферол угнетал активность NADP(H)-оксидазы тромбоцитов, нарушая за счет этого образование активных форм кислорода [100]. И все же следует, на наш взгляд, согласиться с точкой зрения, согласно которой не совсем справедливо связывать антитромбоцитарный эффект флавоноидов исключительно с их антиоксидантным действием. Это, вероятно, обусловлено тем, что не все известные внутриклеточные сигнальные каскады в тромбоцитах ассоциированы с окислительным стрессом и образованием активных форм кислорода [45, 88].

Установлено, что среди всех стимуляторов тромбогенеза наиболее мощным является тромбин, который благодаря стимуляции PAR-1 и PAR-4 тромбиновых рецепторов на мембране тромбоцитов индуцирует полный каскад реакций, включая изменение формы тромбоцитов, секрецию их гранул, образование  $TxA_2$ , мобилизацию  $Ca^{2+}$  и агрегацию [38, 41]. Не вызывает удивления поэтому, что нивелирование эффектов тромбина приводит к ослаблению АТ. В ряде работ отмечено такое действие флавоноидов. Правда, локализация эффекта по ходу индуцируемых тромбином внутриклеточных сигнальных событий пока точно не выяснена. Попытка установить возможность взаимодействия флавоноидов с PAR-1 и PAR-4 рецепторами на мембранах тромбоцитов показала отсутствие у кверцетина, апигенина и генистеина прямого блокирующего эффекта [77]. А по мнению приведенных авторов, антитромбоцитарная активность в этом случае, вероятно, обусловлена ингибированием активности ферментов, участвующих во внутриклеточном сигнализировании или процессах транспортировки  $Ca^{2+}$ . Не исключено, что существует и иная возможность. В экспериментах *in vitro* было показано, что кверцетин, рутин, лютеолин, силибин, цианидин, эпикатехин и катехин угнетали амидолитическую, а цианидин, кверцетин и силибин – протеолитическую активность тромбина [101, 102]. Моделирование взаимодействия тромбина с флавоноидами с помощью докиннг-анализа показало способность молекулы флавоноида встраиваться в каталитический карман тромбина и, взаимодействуя с каталитической триадой протеазы, конкурентно блокировать ее активность [101–103]. Наличие ингибирующего эффекта в отношении амидолитической активности тромбина было выявлено и у других полифенольных соединений растительного происхождения [36, 104, 105]. Кроме того, имеются данные о способ-

ности изофлавонов снижать активацию тромбоцитов и ингибировать активность тромбина, способствующую ферментативному превращению фибриногена в фибрин [1, 94, 106].

Единичные исследования *in vitro* указывают на возможность прямого воздействия флавоноидов на АДФ-чувствительные рецепторы [24]. Показано, что протестированные флавоны, флавонолы и флаваноны с разной степенью активности прямо блокировали  $A_1$  и  $A_3$  аденозиновые рецепторы [107]. Впоследствии в этой же лаборатории приведенные данные были подтверждены с использованием анализа конкурентного связывания радиолиганда [108]. Имеются также сведения о способности отдельных флавоноидов ослаблять взаимодействие интегрин  $\alpha_{IIb}/\beta_3$  (GPIIb/IIIa) с фибриногеном и за счет этого угнетать АТ [109]. А недавно выяснено, что ксантогумол, основной флавоноид шишек хмеля, снижал экспрессию активированных рецепторов  $\alpha_{IIb}/\beta_3$ , ослабляя их связывание с молекулами фибриногена на поверхности тромбоцитов [110].

Другим путем подавления АТ является активирование механизмов, ослабляющих этот процесс. К таким механизмам относятся эффекты, осуществляемые простаглицлином ( $PGI_2$ ) и оксидом азота (NO), вырабатываемыми клетками эндотелия сосудов. Простаглицлин стимулирует сопряженные с  $G_s$  белками IP рецепторы на мембранах тромбоцитов, что приводит к стимулированию аденилатциклазы и образованию в клетке цАМФ. Это ведет к активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А (PKA), которая, в свою очередь, обеспечивает уменьшение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , подавление выброса содержимого плотных гранул и препятствует реорганизации цитоскелета [41]. Все это препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов. Показано, что продукты, богатые флавоноидами, значительно увеличивали *in vivo* синтез простаглицлина в клетках эндотелия аорты человека, что ассоциировалось с изменением функции тромбоцитов [111, 112]. Значительно больше сведений касается влияния флавоноидов на содержание в эндотелиальных клетках NO, оказывающего, как известно, существенное ингибирующее влияние на процесс АТ. NO синтезируется как в клетках сосудистого эндотелия, так и в тромбоцитах из L-аргинина при каталитическом воздействии синтаз оксида азота (NOS). В условиях эндотелиальной дисфункции синтез NO многократно возрастает. В тромбоцитах оксид азота различными путями ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов. Так, NO стимулирует цитозольную гуанилатциклазу, что обеспечивает через активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы увеличение содержания цГМФ. Это приводит к снижению уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  за счет фосфорилирования белков, участвующих в регулировании транспорта катиона через мембраны. Кроме того, цГМФ тормозит высвобождение AA, предотвращая активацию  $PLA_2$  и предупреждая, таким образом, образование тромбоксанов. Важно и то, что сигнальный путь NO/цГМФ обеспечивает снижение аффинитета интегрин  $\alpha_{IIb}/\beta_3$  и ослабляет активность АДФ-чувствительных  $P_2Y_{12}$  ре-

цепторов [41, 113]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* удалось показать, что экстракты мааки амурской, люцерны полевой и клевера красного, содержащие изофлавоны даидзеин, генистеин, биоканин, формононетин, ононин, ослабляют АТ, повышают антиагрегантную активность сосудистой стенки и нормализуют эндотелий-зависимую вазодилатацию у крыс после овариоэктомии [59, 60]. Антитромбоцитарный эффект был также выявлен у кверцетина и 3',4'-дигидроксифлавонола, которые в условиях однократного и длительного введения мышам с экспериментальным тромбозом сонной артерии, наряду с угнетением АТ, подавляли экзоцитоз плотных гранул тромбоцитов и повышали артериальный кровоток [114]. Подобным образом генистеин *in vitro* угнетал АТ и предотвращал у мышей образование тромбов в бедренной артерии [34]. В опытах на крысах введение флавоноидов гесперидина, флавицина, кверцетина, диосмина в течение месяца в дозе 100 мг/кг массы тела приводило к параллельному ослаблению АТ и эндотелий-протекторному эффекту, что было обусловлено увеличением продукции NO [115]. В другой работе те же флавоноиды в той же дозе способствовали восстановлению антитромбинового потенциала эндотелия у крыс с экспериментальным сахарным диабетом. При этом было обнаружено снижение в крови уровня фактора Виллебранда, а наибольшим эффектом обладал флавицин [116]. По сути, аналогичный результат был позднее получен при использовании катехина и цианидин-3-О-β-гликозида у мышей и крыс с сахарным диабетом [117–119]. Кроме того, установлено, что многие флавоноиды параллельно индуцируют зависимую от эндотелия вазодилатацию [27, 34, 114, 120]. По всей вероятности, наблюдавшийся эффект флавоноидов был обусловлен повышенным образованием NO. А это, в свою очередь, является, скорее всего, следствием активирования флавоноидами NOS, что и было зафиксировано в ряде исследований [3, 19, 27, 36, 114, 116, 121].

Не исключено, что биологическая активность флавоноидов, в том числе их влияние на функцию тромбоцитов, зависит от взаимодействия с мембранами этих клеток. Это позволяет флавоноидам интегрироваться в мембраны тромбоцитов с последующим влиянием на процессы внутриклеточного сигнализирования. Различные эксперименты показали, что активность флавоноидов в значительной степени ограничена полярным регионом липидного бислоя мембран, что, в свою очередь, обусловлено степенью липофильности молекулы [122]. В экспериментах с использованием культуры клеточной линии Сасо-2 было показано, что кверцетин, кемпферол и лютеолин имели высокий аффинитет к мембранам липосом [123]. При этом выяснилось, что скорость трансмембранного транспорта зависела от степени гидроксирования молекулы флавоноида. Кроме того, флуоресцентные исследования продемонстрировали, что ряд флавоноидов (нарингенин, рутин, генистеин, генистин, биоканин А, катехины), как и их метаболитов, значительно снижали текучесть мембран [124]. Снижение текучести мембран под влиянием флавоноидов

было отмечено и другими авторами [125, 126]. Такой эффект, несомненно, способен снизить функциональную активность тромбоцитов.

Как уже упоминалось, в результате активирования изменяется цитоскелет тромбоцитов, приводя к трансформации их формы и влияя на процессы внутриклеточного сигнализирования. Не исключено, что в основе антитромбоцитарного действия лежит прямое модифицирующее влияние на состояние цитоскелетных протеинов, включая тубулин и актин [7, 127–129]. Так, с помощью масс-спектрометрического анализа белковых фракций после флуоресцентной эмиссии выяснилось, что целевым белком для кверцетина является актин [128]. В другом исследовании проантоцианидин циннамтандин В-1 в тромбоцитах, наряду с антиоксидантной и антитирозинкиназной активностью, вызывал снижение реорганизации тубулина, вызываемой тромбином [130]. Вероятно, в этом случае флавоноид предотвращал микротубулярное ремоделирование, индуцируемое тромбином и ведущее к АТ, восстанавливая баланс между полимеризацией и деполимеризацией микротрубочек [131]. Возможно, при этом происходит предупреждение химической модификации цистеиновых остатков тубулина, ведущее к ингибированию сборки микротрубочек, что, предположительно, лежит в основе действия кверцетина [127].

Таким образом, резюмируя накопленные сведения об эффекторных механизмах влияния флавоноидов на тромбоциты и реакции гемостаза, можно отметить как прямые, так и косвенные воздействия этих полифенольных соединений. Первые, по-видимому, обусловлены ингибированием фосфолипаз, внутриклеточных киназ и тромбоксановых рецепторов. Вторые, вероятно, обеспечиваются антиоксидантной активностью, модуляцией внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$ , стабилизацией мембран, стимуляцией накопления циклических нуклеотидов и синтеза и/или высвобождения эндотелиальных антитромбоцитарных факторов.

Подводя итоги обзора, следует подчеркнуть, что здесь в основном рассмотрены сведения относительно антитромбоцитарной активности флавоноидов, хотя по каждому из обсуждаемых фактов и механизмов существуют и иные данные, зачастую противоречащие приведенным. Это во многом объясняется тем, что подавляющее число сведений получено в экспериментальных условиях *in vitro* и не может быть прямо перенесено в условия цельного организма. Недостаточность наших знаний указывает на насущную необходимость углубленного изучения действия флавоноидов на организм человека. И все же имеющиеся в нашем распоряжении данные в своем большинстве говорят о способности флавоноидов корректировать тромбоцитарные нарушения. Это позволяет с оптимизмом смотреть на будущее этих растительных полифенолов как на основу потенциальных антитромбоцитарных средств, достаточно эффективных и безопасных, способных внести существенный вклад в лечение и предупреждение целого ряда ССЗ.

## Литература

- Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флавонолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82, № 1. С. 4–22.
- Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А. Некоторые аспекты новой парадигмы разработки специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа на основе лекарственных растений, имеющих традиции пищевого применения // *Вопр. питания*. 2016. Т. 85, № S2. С. 76–77.
- Landete J.M. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2012. Vol. 52, N 10. P. 936–948.
- Romano V., Pagano E., Montanaro V. et al. Novel insights into the pharmacology of flavonoids // *Phytother. Res.* 2013. Vol. 27, N 11. P. 1588–1596.
- Воробьева Е.Н., Фомичева М.Л., Воробьев Р.И. и др. Алиментарные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их коррекция // *Атеросклероз*. 2015. Т. 11, № 1. С. 68–73.
- Gross M. Flavonoids and cardiovascular disease // *Pharm. Biol.* 2004. Vol. 42. P. 21–35.
- Wright B., Spencer J.P.E., Lovegrove J.A., Gibbins J.M. Insights into dietary flavonoids as molecular templates for the design of anti-platelet drugs // *Cardiovasc. Res.* 2013. Vol. 97. P. 13–22.
- Rangel-Huerta O.D., Pastor-Villaescusa B., Aguilera C.M., Gil A. A systematic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: phenolic compounds // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 5177–5216.
- World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet N 317. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (date of access 15 November, 2015)
- El Haouari M., Rosado J.A. Medicinal plants with antiplatelet activity // *Phytother. Res.* 2016. Vol. 30, N 7. P. 1059–1071.
- Vilahrur G., Badimon L. Antiplatelet properties of natural products // *Vascul. Pharmacol.* 2013. Vol. 59. P. 67–75.
- Hertog M.G., Feskens E.J., Hollman P.C. et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study // *Lancet*. 1993. Vol. 342. P. 1007–1011.
- Keli S.O., Hertog M.G., Feskens E.J., Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study // *Arch. Intern. Med.* 1996. Vol. 156. P. 637–642.
- Mursu J., Voutilainen S., Nurmi T. et al. Flavonoid intake and risk of ischaemic stroke and CVD mortality in middle aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // *Br. J. Nutr.* 2008. Vol. 100. P. 890–895.
- McCullough M.L., Peterson J.J., Patel R. et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 95. P. 454–464.
- Алиев О.И., Плотников М.Б., Сидехменова А.В. и др. Гемореологические и антигипертензивные эффекты дигидрохверцетина при артериальной гипертензии у крыс // *Тромбоз, гемост. и реол.* 2016. Т. 67, № S3. С. 42–43.
- Lagiou P., Samoli E., Lagiou A. et al. Flavonoid classes and risk of peripheral arterial occlusive disease: a case-control study in Greece // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006. Vol. 60. P. 214–219.
- Curtis P.J., Potter J., Kroon P.A. et al. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 97. P. 936–942.
- Tangney C., Rasmussen H.E. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2013. Vol. 15, N 5. P. 324.
- Karlickova J., Riha M., Filipisky T. et al. Antiplatelet effects of flavonoids mediated by inhibition of arachidonic acid based pathway // *Planta Med.* 2016. Vol. 82. P. 76–83.
- Ostertag L.M., Kroon P.A., Wood S. et al. Flavan-3-ol-enriched dark chocolate and white chocolate improve acute measures of platelet function in a gender-specific way – a randomized-controlled human intervention trial // *Mol. Nutr. Food Res.* 2013. Vol. 57, N 2. P. 191–202.
- Faggio C., Sureda A., Morabido S. et al. Flavonoids and platelet aggregation: a brief review // *Eur. J. Pharmacol.* URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.009>.
- Steptoe A., Gibson E.L., Vuononirta R. et al. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial // *Atherosclerosis*. 2007. Vol. 193. P. 277–282.
- Jagroop I.A. Plant extracts inhibit ADP-induced platelet activation in humans: their potential therapeutic role as ADP antagonists // *Purinerg. Signal.* 2014. Vol. 10. P. 233–239.
- Arts I.C., Jacobs D.R. Jr., Harnack L.J. et al. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women // *Epidemiology*. 2001. Vol. 12, N 6. P. 668–675.
- Umar A., Depont F., Jacquet A. et al. Effects of armagnac or vodka on platelet aggregation in healthy volunteers. A randomized controlled clinical trial // *Thromb. Res.* 2005. Vol. 115. P. 31–37.
- Nardini M., Natella F., Scaccini C. Role of dietary polyphenols in platelet aggregation. A review of the supplementation studies // *Platelets*. 2007. Vol. 18, N 3. P. 224–243.
- Zern T.L., Wood R.J., Green C. et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135. P. 1911–1917.
- Yubero N., Sanz-Buenhombre M., Guadarrama A. et al. LDL cholesterol-lowering effects of grape extract used as a dietary supplement on healthy volunteers // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 64. P. 400–406.
- Keevil J.G., Osman H.E., Reed J.D., Folts J.D. Grape juice but not orange or grapefruit juice inhibits human platelet aggregation // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. P. 53–56.
- Freedman J.E., Parker 3rd C., Li L. et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2792–2798.
- Atsushi O. Anti-platelets effects of genistein, an isoflavonoid from soybean // *Soy Protein Res.* 2004. Vol. 7. P. 145–148.
- Okamoto K., Horisawa R. Soy products and risk of aneurysmal rupture subarachnoid hemorrhage in Japan // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2006. Vol. 13. P. 284–287.
- Kondo K., Suzuki Y., Ikeda Y., Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and *in vitro* platelet aggregation // *Eur. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 455. P. 53–57.
- Fuentes E., Palomo I. Antiplatelet effects of natural bioactive compounds by multiple targets: Food and drug interactions // *J. Functional Foods*. 2014. Vol. 6. P. 73–81.
- Bijak M., Saluk J., Ponczek M.B., Nowak P. Antithrombin effect of polyphenol-rich extracts from black chokeberry and grape seeds // *Phytother. Res.* 2013. T. 27, N 1. P. 71–76.
- Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // *Вестник ВОГиС*. 2006. Т. 10, № 3. С. 553–564.
- Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Молекулярные механизмы тромбогенеза // *Кардиология*. 2012. Т. 52, № 12. С. 45–56.
- Спасов А.А., Яковлев Д.С., Букатина Т.М. P<sub>2y1</sub>-рецепторы и их влияние на процессы агрегации тромбоцитов // *Регион. кровообр. и микроцирк.* 2012. Т. 11, № 3. С. 4–11.
- Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., Канана Н.Н., Твердохлеб Т.А. Пуриновые рецепторы и сопряженные внутриклеточные сигнальные системы в регуляции функции тромбоцитов // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 2. С. 56–62.
- Шатурный В.И., Шахиджанов С.С., Свешникова А.Н., Пантелев М.А. Активаторы и пути внутриклеточной сигнализации в тромбоцитах крови // *Биомед. химия*. 2014. Т. 60, вып. 2. С. 182–200.
- Баринов Э.Ф. Тромбоксан A<sub>2</sub>: механизмы и внутриклеточные сигнальные системы реализации // *Кардиология*. 2016. Т. 56, № 4. С. 83–90.

43. Gibbins J.M. Platelet adhesion signalling and the regulation of thrombus formation // *J. Cell. Sci.* 2004. Vol. 117, pt. 16. 3415–3425.
44. Guerrero J.A., Lozano M.L., Castillo J. et al. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A<sub>2</sub> receptor // *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 369–376.
45. Natella F., Nardini M., Virgili F., Scaccini C. Role of dietary polyphenols in the platelet aggregation network – a review of the *in vitro* studies // *Curr. Top. Nutr. Res.* 2006. Vol. 4, N 1. P. 1–21.
46. Kelly C., Hunter K., Crosbie L. et al. Modulation of human platelet function by food flavonoids // *Biochem. Soc. Trans.* 1996. Vol. 23. P. 197S.
47. Fawzy A.A., Vishwanath B.S., Franson R.C. Inhibition of human non-pancreatic phospholipases A<sub>2</sub> by retinoids and flavonoids. Mechanism of action // *Agents Act.* 1988. Vol. 25, N 3–4. P. 394–400.
48. Chang H.W., Baek S.H., Chung K.W. et al. Inactivation of phospholipase A<sub>2</sub> by naturally occurring biflavonoid, ochnaflavone // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. Vol. 205. P. 843–849.
49. Lindahl M., Tagesson C. Selective inhibition of group II phospholipase A<sub>2</sub> by quercetin // *Inflammation.* 1993. Vol. 17. P. 573–582.
50. Ryu R., Jung U.J., Kim H. et al. Anticoagulant and antiplatelet activities of *Artemisia princeps Pampanini* and its bioactive compounds // *Prev. Nutr. Food Sci.* 2013. Vol. 18, N 3. P. 181–187.
51. Moon C.H., Jung Y.S., Kim M.H. et al. Mechanism for antiplatelet effect of onion: AA release inhibition, thromboxane A(2) synthase inhibition and TXA(2)/PGH(2) receptor blockade // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2000. Vol. 62. P. 277–283.
52. Son D.J., Cho M.R., Jin Y.R. et al. Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2004. Vol. 71. P. 25–31.
53. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А. и др. Диквертин – эффективный ингибитор агрегации тромбоцитов флавоноидной природы // *Вопр. биол. мед. и фарм. химии.* 1999. № 3. С. 47–51.
54. Mower R.L., Landolfi R., Steiner M. Inhibition *in vitro* of platelet aggregation and arachidonic acid metabolism by flavone // *Biochem. Pharmacol.* 1984. Vol. 33. P. 357–363.
55. Guerrero J., Navarro-Nunez L., Lozano M. et al. Flavonoids inhibit the platelet TxA(2) signaling pathway and antagonize TxA(2) receptors (TP) in platelets and smooth muscle cells // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64, N 2. P. 133–144.
56. Tzeng S.H., Ko W.C., Ko F.N., Teng C.M. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids // *Thromb. Res.* 1991. Vol. 64. P. 91–100.
57. Nakashima S., Koike T., Nozawa Y. Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane A<sub>2</sub>-mediated human platelet responses // *Mol. Pharmacol.* 1991. Vol. 39. P. 475–480.
58. Navarro-Nunez L., Castillo J., Lozano M.L. et al. Thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonism by flavonoids: Structure-activity relationships // *J. Agric. Food Chem.* 2009. Vol. 57. P. 1589–1594.
59. Анищенко А.М., Плотников М.Б., Алиев О.И. и др. Антитромбогенная и антитромбоцитарная активность комплексного изофлавонового препарата // *Бюл. СО РАМН.* 2009. Т. 140, № 6. С. 43–46.
60. Плотникова Т.М., Анищенко А.М., Плотников М.Б. Фитоэстрогены: механизмы коррекции сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома // *Экспер. и клин. фармакол.* 2017. Т. 80, № 1. С. 39–44.
61. Anischenko A.M. Hemoreological effects of complex isoflavonoid preparation in ovariectomized rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. Vol. 154, N 6. P. 755–757.
62. Кулеш Н.И., Замятина С.В., Зверев Я.Ф. и др. Средство, обладающее антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Пат. РФ, 2016. № 2601407. МПК А61К 36/48; А61Р 7/02.
63. Замятина С.В., Зверев Я.Ф., Момот А.П. и др. Влияние 7-О-гентиобиозида формонетина на показатели тромбоцитарного гемостаза у крыс // *Тромбоз, гемост. и реол.* 2016. Т. 66, № 2. С. 55–58.
64. Зверев Я.Ф., Кудинов А.В., Момот А.П. и др. Антиагрегантная и антикоагулянтная активность 7-О-гентиобиозида формонетина в условиях *in vitro* и *in vivo* // *Бюл. сиб. мед.* 2016. Т. 15, № 4. С. 30–35.
65. Munoz Y., Garrido A., Valladares L. Equol is more active than soy isoflavone itself to compete for binding to thromboxane A(2) receptor in human platelets // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 123. P. 740–744.
66. Jin Y.R., Han X.H., Zhang Y.H. et al. Antiplatelet activity of hesperetin, a bioflavonoid, is mainly mediated by inhibition of PLC-gamma2 phosphorylation and cyclooxygenase-1 activity // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 194. P. 144–152.
67. Jin Y.R., Im J.H., Park E.S. et al. Antiplatelet activity of epigallocatechin gallate is mediated by the inhibition of PLCgamma2 phosphorylation, elevation of PCD<sub>2</sub> production, and maintaining calcium-ATPase activity // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2008. Vol. 51. P. 45–54.
68. Bucki R., Pastore J.J., Giraud F. et al. Flavonoid inhibition of platelet procoagulant activity and phosphoinositide synthesis // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 1820–1828.
69. Hsiao G., Chang C.Y., Shen M.Y. et al. alpha-Naphthoflavone, a potent antiplatelet flavonoid, is mediated through inhibition of phospholipase C activity and stimulation of cyclic GMP formation // *J. Agric. Food Chem.* 2005. Vol. 53. P. 5179–5186.
70. Allison G.L., Lowe G.M., Rahman K. Aged garlic extract inhibits platelet activation by increasing intracellular cAMP and reducing the interaction of GPIIb/IIIa receptor with fibrinogen // *Life Sci.* 2012. Vol. 91, N 25–26. P. 1275–1280.
71. Rahman K., Lowe G.M., Smith A. Aged garlic extract inhibits human platelet aggregation by altering intracellular signaling and platelet shape change // *J. Nutr.* 2016. Vol. 146, N 2. P. 410S–415S.
72. Oh W.J., Endale M., Park S.C. et al. Dual roles of quercetin in platelets: Phosphoinositide-3-kinase and MAP kinase inhibition, and cAMP-dependent vasodilator-stimulated phosphoprotein stimulation // *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2012. Article ID 485262.
73. Ferrell J.E. Jr, Chang Sing P.D., Loew G. et al. Structure/activity studies of flavonoids as inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase and relationship to quantum chemical indices // *Mol. Pharmacol.* 1979. Vol. 16. P. 556–568.
74. Ruckstuhl M., Beretz A., Anton R., Landry Y. Flavonoids are selective cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors // *Biochem. Pharmacol.* 1979. Vol. 28. P. 535–538.
75. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А. и др. Подавление диквертином АДФ- и тромбин-индуцированного накопления цитоплазматического кальция в тромбоцитах человека // *Хим.-фарм. журн.* 1999. Т. 33, № 12. С. 3–4.
76. Dobrydyneva Y., Williams R.L., Morris G.Z., Blackmore P.F. Dietary phytoestrogens and their synthetic structural analogues as calcium channel blockers in human platelets // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002. Vol. 40, N 3. 399–410.
77. Navarro-Nunez L., Rivera J., Guerrero J.A. et al. Differential effects of quercetin, apigenin and genistein on signalling pathways of protease-activated receptors PAR<sub>1</sub> and PAR<sub>4</sub> in platelets // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158. P. 1548–1556.
78. Blache D., Durand P., Prost M., Loreau N. (+)-Catechin inhibits platelet hyperactivity induced by an acute iron load *in vivo* // *Free Radic. Biol. Med.* 2002. Vol. 33. P. 1670–1680.
79. Kang W.S., Chung K.H., Chung J.H. et al. Antiplatelet activity of green tea catechins is mediated by inhibition of cytoplasmic calcium increase // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. Vol. 38. P. 875–884.
80. Wright B., Moraes L.A., Kemp C.F. et al. A structural basis for the inhibition of collagen-stimulated platelet function by quercetin and structurally related flavonoids // *Br. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 159. P. 1312–1325.
81. Lill G., Voit S., Schror K., Weber A.A. Complex effects of different green tea catechins on human platelets // *FEBS Lett.* 2003. Vol. 546. P. 265–270.
82. Choi J.H., Park S.E., Kim S. Kaempferol inhibits thrombosis and platelet activation // *Biochimie.* 2015. Vol. 115. P. 177–186.

83. Hao H.Z., He A.D., Wang D.C. et al. Antiplatelet activity of lutein A by attenuating Akt phosphorylation: In vitro studies // Eur. J. Pharmacol. 2015. Vol. 746. P. 63–69.
84. Mira A., Alkhiary W., Shimizu K. Antiplatelet and anticoagulant activities of *Angelica shikokiana* extract and its isolated compounds // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2017. Vol. 23, N 1. P. 91–99.
85. Tian X., Chang L., Ma G. et al. Delineation of platelet activation pathway of scutellarein revealed its intracellular target as protein kinase C // Biol. Pharm. Bull. 2015. Vol. 39, N 2. P. 181–191.
86. Sheu J.R., Hsiao C., Chou P.H. et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of rutin, a glycoside of the flavonol quercetin, in human platelets // J. Agric. Food Chem. 2004. Vol. 52. P. 4414–4418.
87. Krotz F., Sohn H.Y., Pohl U. Reactive oxygen species: players in the platelet game // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24. P. 1988–1996.
88. Begonia A.J., Gambaryan S., Geiger J. et al. Platelet NAD(P)H oxidase-generated ROS production regulates  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrin activation independent of the NO/cGMP pathway // Blood. 2005. Vol. 106. P. 2757–2760.
89. Pignatelli P., Pulcinelli F.M., Lenti L. et al. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation // Blood. 1998. Vol. 91. P. 484–490.
90. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушчино: Synchrobook, 2013. 310 с.
91. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты // Бюл. мед. науки. 2017. № 1. С. 20–27.
92. Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids // Fitoterapia. 2011. Vol. 82, N 4. P. 513–523.
93. Bubols G.B., da Rocha V.D., Medina-Remyn A. et al. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids // Mini-Rev. Med. Chem. 2013. Vol. 13. P. 318–334.
94. Rimbach G., Weinberg P.D., de Pascual-Teresa S. et al. Sulfation of genistein alters its antioxidant properties and its effect on platelet aggregation and monocyte and endothelial function // Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1670. P. 229–237.
95. Vitseva O., Varghese S., Chakrabarti S. et al. Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2005. Vol. 46, N 4. P. 445–451.
96. Pignatelli P., Pulcinelli F.M., Cestini A. et al. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 72. P. 1150–1155.
97. Schoene N.W., Guidry C.A. Dietary soy isoflavones inhibit activation of rat platelets // J. Nutr. Biochem. 1999. Vol. 10. P. 421–426.
98. Kolodziejczyk-Czepas J., Olas B., Malinowska J. et al. Extracts from *Trifolium pallidum* and *Trifolium scabrum* aerial parts as modulators of blood platelet adhesion and aggregation // Platelets. 2013. Vol. 24, N 2. P. 136–144.
99. Pignatelli P., Di Santo S., Buchetti B. et al. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: Effect on platelet recruitment // FASEB J. 2006. Vol. 20, N 8. P. 1082–1089.
100. Wang S.B., Jang J.Y., Chae Y.H. et al. Kaempferol suppresses collagen-induced platelet activation by inhibiting NADPH oxidase and protecting SHP-2 from oxidative inactivation // Free Radic. Biol. Med. 2015. Vol. 83. P. 41–53.
101. Mozzicafreddo M., Cuccioloni M., Eleuteri A.M. et al. Flavonoids inhibit the amidolytic activity of human thrombin // Biochimie. 2006. Vol. 88. P. 1297–1306.
102. Bijak M., Ziewiecki R., Sluk J. et al. Thrombin inhibitory activity of some polyphenolic compounds // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. P. 2324–2337.
103. Liu L., Ma H., Yang N. et al. A series of natural flavonoids as thrombin inhibitors: Structure-activity relationships // Thromb. Res. 2010. Vol. 126, N 5. P. e365–e378.
104. Pawlaczyk I., Czerchawski L., Kuliczowski W. et al. Anticoagulant and anti-platelet activity of polyphenolic-polysaccharide preparation isolated from the medicinal plant *Erigeron canadensis* L. // Thromb. Res. 2011. Vol. 127, N 4. P. 328–340.
105. Lu J., Song H.P., Li P. et al. Screening of direct thrombin inhibitors from *Radix Salviae Miltiorrhizae* by a peak fractionation approach // J. Pharm. Biomed. Anal. 2015. Vol. 109. P. 85–90.
106. Gottstein N., Ewins B.A., Eccleston C. et al. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function // Br. J. Nutr. 2003. Vol. 89. P. 607–616.
107. Karton Y., Jiang J.L., Ji X.D. et al. Synthesis and biological activities of flavonoid derivatives as A<sub>3</sub> adenosine receptor antagonists // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39, N 12. P. 2293–2301.
108. Jacobson K.A., Moro S., Manthey J.A. et al. Interactions of flavones and other phytochemicals with adenosine receptors // Adv. Exp. Med. Biol. 2002. Vol. 505. P. 163–171.
109. Manaster Y., Shenkman B., Rosenberg N., Savion N. Allicin and disulfiram enhance platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-fibrinogen binding // Thromb. Res. 2009. Vol. 124. P. 477–482.
110. Luzak B., Kassassir H., Ryj E. et al. Xanthohumol from hop cones (*Humulus lupulus* L.) prevents ADP-induced platelet reactivity // Arch. Physiol. Biochem. 2017. Vol. 123, N 1. P. 54–60.
111. Schramm D.D., Wang J.F., Holt R.R. et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells // Am. J. Clin. Nutr. 2001. Vol. 73, N 1. P. 36–40.
112. Polagruto J.A., Schramm D.D., Wang-Polagruto J.E. et al. Effects of flavonoid-rich beverages on prostacyclin synthesis in humans and human aortic endothelial cells: association with *ex vivo* platelet function // J. Med. Food. 2003. Vol. 6, N 4. P. 301–308.
113. Андронов Е.В., Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Мамонотова Н.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза (обзор литературы) // Саратов. науч.-мед. журн. 2007. Т. 17, № 3. С. 39–44.
114. Mosawy S., Jackson D.E., Woodman O.L., Linden M.D. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation *in vivo* // J. Thromb. Thrombolysis. 2013. Vol. 36. P. 50–57.
115. Доркина Е.Г. Гепатопротекторные свойства флавоноидов (фармакодинамика и перспективы клинического изучения): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Волгоград, 2010.
116. Тюренков И.Н., Воронков А.В., Слиецанс А.А., Оганесян Э.Т. Влияние флавоноидов на основные параметры гемостаза крови и антитромботическую функцию эндотелия при сахарном диабете // Фармация. 2012. № 4. С. 34–36.
117. Zhang Y., Wang X., Wang Y. et al. Supplementation of cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside promotes endothelial repair and prevents enhanced atherogenesis in diabetic apolipoprotein T-deficient mice // J. Nutr. 2013. Vol. 143. P. 1248–1253.
118. Bhardwaj P., Khanna D., Balakumar P. Catechin averts experimental diabetes mellitus-induced vascular endothelial structural and functional abnormalities // Cardiovasc. Toxicol. 2014. Vol. 14. P. 41–51.
119. Liu Y., Li D., Zhang Y. et al. Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial dysfunction // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 306. P. E975–E988.
120. Плотников М.Б., Алиев О.И., Сидехменова А.В. и др. Механизмы гипотензивного действия дигидрокверцетина при артериальной гипертензии // Бюл. экспер. биол. 2016. Т. 162, № 9. С. 338–341.
121. Upadhyay S., Dixit M. Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Article ID 504253.
122. Hendrich A.B. Flavonoid-membrane interactions: Possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds // Acta Pharmacol. Sinica. 2006. Vol. 27, N 1. P. 27–40.
123. Murota K., Shimizu S., Miyamoto S. et al. Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal caco-2 cells: comparison of isoflavonoids and flavonoids // J. Nutr. 2002. Vol. 132. P. 1956–1961.

124. Arora A., Byrem T.M., Nair M.G., Strasburg G.M. Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids // *Arch. Biochem. Biophys.* 2000. Vol. 373. P. 102–109.
125. Tsuchiya H. Effects of green tea catechins on membrane fluidity // *Pharmacology.* 1999. Vol. 59. P. 34–44.
126. Lenne-Gouverneur A.F., Lobstein A., Haan-Archipoff G. et al. Interactions of the monomeric and dimeric flavones apigenin and amentoflavone with the plasma membrane of L929 cells; a fluorescence study // *Mol. Membr. Biol.* 1999. Vol. 16. P. 157–165.
127. Gupta K., Panda D. Perturbation of microtubule polymerisation by quercetin through tubulin binding: a novel mechanism of its antiproliferative activity // *Biochemistry.* 2002. Vol. 41. P. 13 029–13 038.
128. Bohl M., Czupalla C., Tokalov S.V. et al. Identification of actin as quercetin-binding protein: an approach to identify target molecules for specific ligands // *Anal. Biochem.* 2005. Vol. 346, N 2. P. 295–299.
129. Pastore J.J., Funaki M., Janmey P.A., Bucki R. Flavonoid-mediated inhibition of actin polymerization in cold-activated platelets // *Platelets.* 2005. Vol. 16, N 6. P. 362–367.
130. Ben Amor N., Bouaziz A., Romera-Castillo C. et al. Characterization of the intracellular mechanisms involved in the antiaggregant properties of cinnamtannin B-1 from bay wood in human platelets // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50, N 16. P. 3937–3944.
131. Bouaziz A., Amor N.B., Woodard G.E. et al. Tyrosine phosphorylation/dephosphorylation balance is involved in thrombin-evoked microtubular reorganisation in human platelets // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98, N 2. P. 375–384.

## References

1. Tutelyan V.A., Laschneva N.V. Biologically active substances of v Pegetable origin. Flavonols and flavones: prevalence, food sources, consumption. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 82 (1): 4–22. (in Russian)
2. Tutelyan V.A., Kiseleva T.L., Kochetkova A.A. Some aspects of a new paradigm for the development of specialized food products for patients with type 2 diabetes on the basis of medicinal plants that have a tradition of food use. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (S2): 76–7. (in Russian)
3. Landete J.M. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012; 52 (10): 936–48.
4. Romano B., Pagano E., Montanaro V., et al. Novel insights into the pharmacology of flavonoids. *Phytother Res.* 2013; 27 (11): 1588–96.
5. Vorobyeva E.N., Fomicheva M.L., Vorobiev R.I., et. al. Alimentary risk factors for cardiovascular diseases and their correction. *Ateroskleroz [Atherosclerosis]*. 2015; 11 (1): 68–73. (in Russian)
6. Gross M. Flavonoids and cardiovascular disease. *Pharm. Biol.* 2004; 42: 21–35.
7. Wright B., Spencer J.P.E., Lovegrove J.A., Gibbins J.M. Insights into dietary flavonoids as molecular templates for the design of antiplatelet drugs. *Cardiovasc Res.* 2013; 97: 13–22.
8. Rangel-Huerta O.D., Pastor-Villaescusa B., Aguilera C.M., Gil A. A systematic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: phenolic compounds. *Nutrients.* 2015; 7: 5177–216.
9. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet N 317. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (date of access 15 November, 2015)
10. El Haouari M., Rosado J.A. Medicinal plants with antiplatelet activity. *Phytother Res.* 2016; 30 (7): 1059–71.
11. Vilahur G., Badimon L. Antiplatelet properties of natural products. *Vascul Pharmacol.* 2013; 59: 67–75.
12. Hertog M.G., Feskens E.J., Hollman P.C., et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet.* 1993; 342: 1007–11.
13. Keli S.O., Hertog M.G., Feskens E.J., Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 637–42.
14. Mursu J., Voutilainen S., Nurmi T., et al. Flavonoid intake and risk of ischaemic stroke and CVD mortality in middle aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Br J Nutr.* 2008; 100: 890–5.
15. McCullough M.L., Peterson J.J., Patel R., et al. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2012; 95: 454–64.
16. Aliev O.I., Plotnikov M.B., Sidehmenova A.V., et al. The hemorheological and antihypertensive effects of dihydroquercetin in arterial hypertension in rats. *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]*. 2016; 67 (S3): 42–3. (in Russian)
17. Lagiou P., Samoli E., Lagiou A., et al. Flavonoid classes and risk of peripheral arterial occlusive disease: a case-control study in Greece. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60: 214–9.
18. Curtis P.J., Potter J., Kroon P.A., et al. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 936–42.
19. Tangney C., Rasmussen H.E. Polyphenols, inflammation, and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15 (5): 324.
20. Karlickova J., Riha M., Filipovsky T., et al. Antiplatelet effects of flavonoids mediated by inhibition of arachidonic acid based pathway. *Planta Med.* 2016; 82: 76–83.
21. Ostertag L.M., Kroon P.A., Wood S., et al. Flavan-3-ol-enriched dark chocolate and white chocolate improve acute measures of platelet function in a gender-specific way – a randomized-controlled human intervention trial. *Mol Nutr Food Res.* 2013; 57 (2): 191–202.
22. Faggio C., Sureda A., Morabido S., et al. Flavonoids and platelet aggregation: a brief review. *Eur J Pharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.04.009>.
23. Steptoe A., Gibson E.L., Vuononirta R., et al. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis.* 2007; 193: 277–82.
24. Jagroop I.A. Plant extracts inhibit ADP-induced platelet activation in humans: their potential therapeutic role as ADP antagonists. *Purinerg. Signal.* 2014; 10: 233–9.
25. Arts I.C., Jacobs D.R. Jr., Harnack L.J., et al. Dietary catechins in relation to coronary heart disease death among postmenopausal women. *Epidemiology.* 2001; 12 (6): 668–75.
26. Umar A., Depont F., Jacquet A., et al. Effects of armagnac or vodka on platelet aggregation in healthy volunteers. A randomized controlled clinical trial. *Thromb Res.* 2005; 115: 31–7.
27. Nardini M., Natella F., Scaccini C. Role of dietary polyphenols in platelet aggregation. A review of the supplementation studies. *Platelets.* 2007; 18 (3): 224–43.
28. Zern T.L., Wood R.J., Green C., et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr.* 2005; 135: 1911–7.
29. Yubero N., Sanz-Buenhombre M., Guadarrama A., et al. LDL cholesterol-lowering effects of grape extract used as a dietary supplement on healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr.* 2013; 64: 400–6.
30. Keevil J.G., Osman H.E., Reed J.D., Folts J.D. Grape juice but not orange or grapefruit juice inhibits human platelet aggregation. *J Nutr.* 2000; 130: 53–6.
31. Freedman J.E., Parker 3rd C., Li L., et al. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation.* 2001; 103: 2792–8.
32. Atsushi O. Anti-platelets effects of genistein, an isoflavonoid from soybean. *Soy Protein Res.* 2004; 7: 145–8.
33. Okamoto K., Horisawa R. Soy products and risk of an aneurysmal rupture subarachnoid hemorrhage in Japan. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006; 13: 284–7.

34. Kondo K., Suzuki Y., Ikeda Y., Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and *in vitro* platelet aggregation. *Eur J Pharmacol*. 2002; 455: 53–57.
35. Fuentes E., Palomo I. Antiplatelet effects of natural bioactive compounds by multiple targets: Food and drug interactions. *J Functional Foods*. 2014; 6: 73–81.
36. Bijak M., Saluk J., Ponczek M.B., Nowak P. Antithrombin effect of polyphenol-rich extracts from black chokeberry and grape seeds. *Phytother. Res*. 2013; 27 (1): 71–6.
37. Voronina E.N., Filipenko M.L., Sergeevichev D.S., Pikalov I.V. Membrane platelet receptors: functions and polymorphism. *Vestnik VOGiS [Bulletin of VOGiS]*. 2006; 10 (3): 553–64. (in Russian)
38. Barinov E.F., Sulaeva O.N. Molecular mechanisms of thrombogenesis. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2012; 52 (12): 45–56. (in Russian)
39. Spasov A.A., Yakovlev D.S., Bukatina T.M. P<sub>2y1</sub>-receptors and their influence on the processes of platelet aggregation. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya [Regional Blood Circulation and Microcirculation]*. 2012; 11 (3): 4–11. (in Russian)
40. Barinov E.F., Sulaeva O.N., Kanana N.N., Tverdokhleba T.A. Purine receptors and conjugated intracellular signaling systems in regulation of platelet function. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2014; 54 (2): 56–62. (in Russian)
41. Shaturniy V.I., Shakhidzhanov S.S., Sveshnikova A.N., Pantelev M.A. Activators and ways of intracellular signaling in blood platelets. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2014; 60 (2): 182–200. (in Russian)
42. Barinov E.F. Thromboxane A<sub>2</sub>: mechanisms and intracellular signaling systems of realization. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2016; 56 (4): 83–90. (in Russian)
43. Gibbins J.M. Platelet adhesion signalling and the regulation of thrombus formation. *J Cell Sci*. 2004; 117 (16): 3415–25.
44. Guerrero J.A., Lozano M.L., Castillo J., et al. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 369–76.
45. Natella F., Nardini M., Virgili F., Scaccini C. Role of dietary polyphenols in the platelet aggregation network – a review of the *in vitro* studies. *Curr Top Nutr Res*. 2006; 4 (1): 1–21.
46. Kelly C., Hunter K., Crosbie L., et al. Modulation of human platelet function by food flavonoids. *Biochem Soc Trans*. 1996; 23: 197S.
47. Fawzy A.A., Vishwanath B.S., Franson R.C. Inhibition of human non-pancreatic phospholipases A<sub>2</sub> by retinoids and flavonoids. Mechanism of action. *Agents Act*. 1988; 25 (3–4): 394–400.
48. Chang H.W., Baek S.H., Chung K.W., et al. Inactivation of phospholipase A<sub>2</sub> by naturally occurring biflavonoid, ochonaflavone. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 205: 843–9.
49. Lindahl M., Tagesson C. Selective inhibition of group II phospholipase A<sub>2</sub> by quercetin. *Inflammation*. 1993; 17: 573–82.
50. Ryu R., Jung U.J., Kim H., et al. Anticoagulant and antiplatelet activities of *Artemisia princeps Pampanini* and its bioactive compounds. *Prev Nutr Food Sci*. 2013; 18 (3): 181–7.
51. Moon C.H., Jung Y.S., Kim M.H. et al. Mechanism for antiplatelet effect of onion: AA release inhibition, thromboxane A<sub>2</sub> synthase inhibition and TXA<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> receptor blockade. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000; 62: 277–83.
52. Son D.J., Cho M.R., Jin Y.R., et al. Antiplatelet effect of green tea catechins: a possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71: 25–31.
53. Kubatiev A.A., Yadigarova Z.T., Rudko I.A., et al. Dikvertin – an effective inhibitor of platelet aggregation of flavonoid nature. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii [Issues of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry]*. 1999; (3): 47–51. (in Russian)
54. Mower R.L., Landolfi R., Steiner M. Inhibition *in vitro* of platelet aggregation and arachidonic acid metabolism by flavone. *Biochem Pharmacol*. 1984; 33: 357–63.
55. Guerrero J., Navarro-Nunez L., Lozano M., et al. Flavonoids inhibit the platelet TxA<sub>2</sub> signaling pathway and antagonize TxA<sub>2</sub> receptors (TP) in platelets and smooth muscle cells. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64 (2): 133–44.
56. Tzeng S.H., Ko W.C., Ko F.N., Teng C.M. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb Res*. 1991; 64: 91–100.
57. Nakashima S., Koike T., Nozawa Y. Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane A<sub>2</sub>-mediated human platelet responses. *Mol Pharmacol*. 1991; 39: 475–80.
58. Navarro-Nunez L., Castillo J., Lozano M.L., et al. Thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonism by flavonoids: Structure-activity relationships. *J Agric Food Chem*. 2009; 57: 1589–94.
59. Anishchenko A.M., Plotnikov M.B., Aliev O.I. Antithrombogenic and antiplatelet activity of the complex isoflavone preparation. *Byulleten' SO RAMN [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2009; 140 (6): 43–6. (in Russian)
60. Plotnikova T.M., Anischenko A.M., Plotnikov M.B. Phytoestrogens: mechanisms of correction of cardiovascular complications of climacteric syndrome. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2017; 80 (1): 39–44.
61. Anischenko A.M. Hemoreological effects of complex isoflavonoid preparation in ovariectomized rats. *Bull Exp Biol Med*. 2013; 154 (6): 755–7.
62. Kulesh N.I., Zamyatina S.V., Zverev Ya.F., et al. An agent with antiaggregant and anticoagulant activity. Patent of the Russian Federation, 2016. N. 2601407. IPC A61K 36/48; A61P 7/02. (in Russian)
63. Zamyatina S.V., Zverev Ya.F., Momot A.P., et al. Influence of 7-O-gentiobioside formononetin on indices of platelet hemostasis in rats. *Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]*. 2016; 66 (2): 55–8. (In Russian)
64. Zverev Ya.F., Kudinov A.V., Momot A.P., et al. Antiaggregant and anticoagulant activity of 7-O-gentiobioside formononetin *in vitro* and *in vivo*. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2016; 15 (4): 30–5. (in Russian)
65. Munoz Y., Garrido A., Valladares L. Equol is more active than soy isoflavone itself to compete for binding to thromboxane A<sub>2</sub> receptor in human platelets. *Thromb Res*. 2009; 123: 740–4.
66. Jin Y.R., Han X.H., Zhang Y.H., et al. Antiplatelet activity of hesperetin, a bioflavonoid, is mainly mediated by inhibition of PLC-gamma2 phosphorylation and cyclooxygenase-1 activity. *Atherosclerosis*. 2007; 194: 144–52.
67. Jin Y.R., Im J.H., Park E.S., et al. Antiplatelet activity of epigallocatechin gallate is mediated by the inhibition of PLCgamma2 phosphorylation, elevation of PCD<sub>2</sub> production, and maintaining calcium-ATPase activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008; 51: 45–54.
68. Bucki R., Pastore J.J., Giraud F., et al. Flavonoid inhibition of platelet procoagulant activity and phosphoinositide synthesis. *J Thromb Haemost*. 2003; 1: 1820–8.
69. Hsiao G., Chang C.Y., Shen M.Y., et al. alpha-Naphthoflavone, a potent antiplatelet flavonoid, is mediated through inhibition of phospholipase C activity and stimulation of cyclic GMP formation. *J Agric Food Chem*. 2005; 53: 5179–86.
70. Allison G.L., Lowe G.M., Rahman K. Aged garlic extract inhibits platelet activation by increasing intracellular cAMP and reducing the interaction of GPIIb/IIIa receptor with fibrinogen. *Life Sci*. 2012; 91 (25–26): 1275–80.
71. Rahman K., Lowe G.M., Smith A. Aged garlic extract inhibits human platelet aggregation by altering intracellular signaling and platelet shape change. *J Nutr*. 2016; 146 (2): 410S–415S.
72. Oh W.J., Endale M., Park S.C., et al. Dual roles of quercetin in platelets: Phosphoinositide-3-kinase and MAP kinase inhibition, and cAMP-dependent vasodilator-stimulated phosphoprotein stimulation. *Evid Based Complement Altern Med*. 2012: 485262.
73. Ferrell J.E. Jr, Chang Sing P.D., Loew G., et al. Structure/activity studies of flavonoids as inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase and relationship to quantum chemical indices. *Mol Pharmacol*. 1979; 16: 556–68.
74. Ruckstuhl M., Beretz A., Anton R., Landry Y. Flavonoids are selective cyclic GMP phosphodiesterase inhibitors. *Biochem Pharmacol*. 1979; 28: 535–8.
75. Kubatiev A.A., Yadigarova Z.T., Rudko I.A., et al. Dikvertin suppression of ADP- and thrombin-induced accumulation of cytoplasmic calcium in human platelets. *Khimiko-farmatsevticheskiy*

- zhurnal [Chemical-Pharmaceutical Journal]. 1999; 33 (12): 3–4. (in Russian)
76. Dobrydneva Y., Williams R.L., Morris G.Z., Blackmore P.F. Dietary phytoestrogens and their synthetic structural analogues as calcium channel blockers in human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002; 40 (3): 399–410.
  77. Navarro-Núñez L., Rivera J., Guerrero J.A., et al. Differential effects of quercetin, apigenin and genistein on signalling pathways of protease-activated receptors PAR<sub>1</sub> and PAR<sub>4</sub> in platelets. *Br J Pharmacol*. 2009; 158: 1548–56.
  78. Blache D., Durand P., Prost M., Loreau N. (+)-Catechin inhibits platelet hyperactivity induced by an acute iron load *in vivo*. *Free Radic Biol Med*. 2002; 33: 1670–80.
  79. Kang W.S., Chung K.H., Chung J.H., et al. Antiplatelet activity of green tea catechins is mediated by inhibition of cytoplasmic calcium increase. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38: 875–84.
  80. Wright B., Moraes L.A., Kemp C.F., et al. A structural basis for the inhibition of collagen-stimulated platelet function by quercetin and structurally related flavonoids. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1312–25.
  81. Lill G., Voit S., Schror K., Weber A.A. Complex effects of different green tea catechins on human platelets. *FEBS Lett*. 2003; 546: 265–70.
  82. Choi J.H., Park S.E., Kim S. Kaempferol inhibits thrombosis and platelet activation. *Biochimie*. 2015; 115: 177–86.
  83. Hao H.Z., He A.D., Wang D.C., et al. Antiplatelet activity of lutein A by attenuating Akt phosphorylation: In vitro studies. *Eur J Pharmacol*. 2015; 746: 63–9.
  84. Mira A., Alkhiary W., Shimizu K. Antiplatelet and anticoagulant activities of *Angelica shikokiana* extract and its isolated compounds. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017; 23 (1): 91–9.
  85. Tian X., Chang L., Ma G., et al. Delineation of platelet activation pathway of scutellarein revealed its intracellular target as protein kinase C. *Biol Pharm Bull*. 2015; 39 (2): 181–91.
  86. Sheu J.R., Hsiao C., Chou P.H., et al. Mechanisms involved in the antiplatelet activity of rutin, a glycoside of the flavonol quercetin, in human platelets. *J Agric Food Chem*. 2004; 52: 4414–4418.
  87. Krotz F., Sohn H.Y., Pohl U. Reactive oxygen species: players in the platelet game // *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1988–96.
  88. Begonia A.J., Gambaryan S., Geiger J., et al. Platelet NAD(P)H oxidase-generated ROS production regulates  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 integrin activation independent of the NO/cGMP pathway. *Blood*. 2005; 106: 2757–60.
  89. Pignatelli P., Pulcinelli F.M., Lenti L., et al. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. *Blood*. 1998; 91: 484–90.
  90. Tarakhovskiy Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushchino: Synchrobook, 2013: 310 p. (in Russian)
  91. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Flavonoids as promising natural antioxidants. *Byulleten' meditsinskoy nauki [Bulletin of Medical Science]*. 2017; (1): 20–7. (in Russian)
  92. Prochazkova D., Bousova I., Wilhelmova N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*. 2011; 82 (4): 513–23.
  93. Bubols G.B., da Rocha V.D., Medina-Remyn A., et al. The antioxidant activity of coumarins and flavonoids. *Mini-Rev Med Chem*. 2013; 13: 318–34.
  94. Rimbach G., Weinberg P.D., de Pascual-Teresa S., et al. Sulfation of genistein alters its antioxidant properties and its effect on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1670: 229–37.
  95. Vitseva O., Varghese S., Chakrabarti S., et al. Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005; 46 (4): 445–51.
  96. Pignatelli P., Pulcinelli F.M., Cestini A., et al. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72: 1150–5.
  97. Schoene N.W., Guidry C.A. Dietary soy isoflavones inhibit activation of rat platelets. *J Nutr Biochem*. 1999; 10: 421–6.
  98. Kolodziejczyk-Czepas J., Olas B., Malinowska J., et al. Extracts from *Trifolium pallidum* and *Trifolium scabrum* aerial parts as modulators of blood platelet adhesion and aggregation. *Platelets*. 2013; 24 (2): 136–44.
  99. Pignatelli P., Di Santo S., Buchetti B., et al. Polyphenols enhance platelet nitric oxide by inhibiting protein kinase C-dependent NADPH oxidase activation: Effect on platelet recruitment. *FASEB J*. 2006; 20 (8): 1082–9.
  100. Wang S.B., Jang J.Y., Chae Y.H., et al. Kaempferol suppresses collagen-induced platelet activation by inhibiting NADPH oxidase and protecting SHP-2 from oxidative inactivation. *Free Radic Biol Med*. 2015; 83: 41–53.
  101. Mozzicafreddo M., Cuccioloni M., Eleuteri A.M., et al. Flavonoids inhibit the amidolytic activity of human thrombin. *Biochimie*. 2006; 88: 1297–306.
  102. Bijak M., Ziewiecki R., Sluk J., et al. Thrombin inhibitory activity of some polyphenolic compounds. *Med Chem Res*. 2014; 23: 2324–37.
  103. Liu L., Ma H., Yang N., et al. A series of natural flavonoids as thrombin inhibitors: Structure-activity relationships. *Thromb Res*. 2010; 126 (5): e365–78.
  104. Pawlaczyk I., Czerchawski L., Kuliczowski W., et al. Anticoagulant and anti-platelet activity of polyphenolic-polysaccharide preparation isolated from the medicinal plant *Erigeron canadensis* L. *Thromb Res*. 2011; 127 (4): 328–40.
  105. Lu J., Song H.P., Li P., et al. Screening of direct thrombin inhibitors from *Radix Salviae Miltiorrhizae* by a peak fractionation approach. *J Pharm Biomed Anal*. 2015; 109: 85–90.
  106. Gottstein N., Ewins B.A., Eccleston C., et al. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Br J Nutr*. 2003; 89: 607–16.
  107. Ji X.D., Melman N., Jacobson K.A. Interactions of flavonoids and other phytochemicals with adenosine receptors. *J Med Chem*. 1996; 39: 781–8.
  108. Jacobson K.A., Moro S., Manthey J.A., et al. Interactions of flavones and other phytochemicals with adenosine receptors. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 505: 163–71.
  109. Manaster Y., Shenkman B., Rosenberg N., Savion N. Allicin and disulfiram enhance platelet integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-fibrinogen binding. *Thromb Res*. 2009; 124: 477–82.
  110. Luzak B., Kassassir H., Ryj E., et al. Xanthohumol from hop cones (*Humulus lupulus* L.) prevents ADP-induced platelet reactivity. *Arch Physiol Biochem*. 2017; 123 (1): 54–60.
  111. Schramm D.D., Wang J.F., Holt R.R., et al. Chocolate procyanidins decrease the leukotriene-prostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73 (1): 36–40.
  112. Polagruto J.A., Schramm D.D., Wang-Polagruto J.E., et al. Effects of flavonoid-rich beverages on prostacyclin synthesis in humans and human aortic endothelial cells: Association with *ex vivo* platelet function. *J Med Food*. 2003; 6 (4): 301–8.
  113. Andronov E.V., Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Mamonotova N.V. The role of nitric oxide in the regulation of the microcirculatory link of the hemostasis system (review of literature). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*. 2007; 17 (3): 39–44. (in Russian)
  114. Mosawy S., Jackson D.E., Woodman O.L., Linden M.D. Treatment with quercetin and 3',4'-dihydroxyflavonol inhibits platelet function and reduces thrombus formation *in vivo*. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013; 36: 50–7.
  115. Dorkina E.G. Hepatoprotective properties of flavonoids (pharmacodynamics and perspectives of clinical study): Diss. Volgograd, 2010. (in Russian)
  116. Tyurenkov I.N., Voronkov A.V., Sliezans A.A., Oganessian E.T. Effect of flavonoids on the main parameters of blood hemostasis and antithrombotic function of the endothelium in diabetes mellitus. *Farmatsiya [Pharmacia]*. 2012; (4): 34–6. (in Russian)
  117. Zhang Y., Wang X., Wang Y., et al. Supplementation of cyanidin-3-O- $\beta$ -glucoside promotes endothelial repair and prevents enhanced atherogenesis in diabetic apolipoprotein T-deficient mice. *J Nutr*. 2013; 143: 1248–53.

118. Bhardwaj P., Khanna D., Balakumar P. Catechin averts experimental diabetes mellitus-induced vascular endothelial structural and functional abnormalities. *Cardiovasc Toxicol.* 2014; 14: 41–51.
119. Liu Y., Li D., Zhang Y., et al. Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014; 306: E975–88.
120. Plotnikov M.B., Aliev O.I., Sidehmenova A.V. Mechanisms of hypotensive action of dihydroquercetin in arterial hypertension. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016; 162 (9): 338–41. (in Russian)
121. Upadhyay S., Dixit M. Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2015: 504253.
122. Hendrich A.B. Flavonoid-membrane interactions: possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta Pharmacol Sinica.* 2006; 27 (1): 27–40.
123. Murota K., Shimizu S., Miyamoto S., et al. Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal caco-2 cells: Comparison of isoflavonoids and flavonoids. *J Nutr.* 2002; 132: 1956–61.
124. Arora A., Byrem T.M., Nair M.G., Strasburg G.M. Modulation of liposomal membrane fluidity by flavonoids and isoflavonoids. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 373: 102–9.
125. Tsuchiya H. Effects of green tea catechins on membrane fluidity. *Pharmacology.* 1999; 59: 34–44.
126. Lenne-Gouverneur A.F., Lobstein A., Haan-Archipoff G., et al. Interactions of the monomeric and dimeric flavones apigenin and amnetoflavone with the plasma membrane of L929 cells; a fluorescence study. *Mol Membr Biol.* 1999; 16: 157–65.
127. Gupta K., Panda D. Perturbation of microtubule polymerization by quercetin through tubulin binding: A novel mechanism of its antiproliferative activity. *Biochemistry.* 2002; 41: 13 029–38.
128. Bohl M., Czupalla C., Tokalov S.V., et al. Identification of actin as quercetin-binding protein: an approach to identify target molecules for specific ligands. *Anal Biochem.* 2005; 346 (2): 295–9.
129. Pastore J.J., Funaki M., Janmey P.A., Bucki R. Flavonoid-mediated inhibition of actin polymerization in cold-activated platelets. *Platelets.* 2005; 16 (6): 362–7.
130. Ben Amor N., Bouaziz A., Romera-Castillo C., et al. Characterization of the intracellular mechanisms involved in the antiaggregant properties of cinnamtannin B-1 from bay wood in human platelets. *J Med Chem.* 2007; 50 (16): 3937–44.
131. Bouaziz A., Amor N.B., Woodard G.E., et al. Tyrosine phosphorylation/dephosphorylation balance is involved in thrombin-evoked microtubular reorganisation in human platelets. *Thromb Haemost.* 2007; 98 (2): 375–84.