

Систематический обзор фармакологических эффектов действующих веществ боярышника кроваво-красного при сердечно-сосудистых заболеваниях

О.Ш. Атабаева

Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время широко распространены и служат причиной инвалидизации населения. Основными факторами риска являются гиперлипотеинемия, гипертония, гипергликемия и др. Боярышник кроваво-красный *Crataegus sanguinea*, вид рода Боярышник (*Crataegus*) семейства Розовые (*Rosaceae*) представляет собой универсальное средство для профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Препараты боярышника оказывают антигипертензивное, кардиопротекторное, кардиотоническое, антиаритмическое, мягкое диуретическое, спазмолитическое, седативное действие и др. При этом биологически активные вещества боярышника не токсичны и не приводят к выраженным побочным эффектам при длительном применении. В связи с этим актуально изучение механизмов фармакологического действия препаратов на основе этого растения с целью использования их для продления жизни населения и улучшения ее качества.

Ключевые слова: препараты боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea*, химический состав, фармакологическая активность, сердечно-сосудистая система.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Атабаева О.Ш., e-mail: oatabaeva@mail.ru

Для цитирования: Атабаева О.Ш. Систематический обзор фармакологических эффектов действующих веществ боярышника кроваво-красного при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(5):50–61. doi: 10.18699/SSMJ20230505

A systematic review of the pharmacological effects of the active ingredients of blood-red hawthorn in cardiovascular diseases

O.Sh. Atabaeva

Altai State Medical University of Minzdrav of Russia
656038, Barnaul, Lenin ave., 40

Abstract

Cardiovascular disease is widespread at the present time, causing the disability of the population. The main risk factors are hyperlipoproteinemia, hypertension, hyperglycemia, etc. Blood-red hawthorn *Crataegus sanguinea*, a species of the genus Hawthorn (*Crataegus*) of the Rose family (*Rosaceae*) is a universal remedy for the prevention of diseases of the cardiovascular system. Hawthorn medications have antihypertensive, cardioprotective, cardiotonic, antiarrhythmic, mild diuretic, antispasmodic and sedative effects. At the same time, biologically active substances of hawthorn are non-toxic and do not have pronounced side effects with prolonged use. In this regard, it is important to study the mechanisms of pharmacological action of drugs based on this plant in order to prolong and improve the quality of life of the population.

Key words: drugs of blood-red hawthorn *Crataegus sanguinea*, chemical composition, pharmacological activity, cardiovascular system.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Atabaeva O.Sh., e-mail: oatabaeva@mail.ru

Citation: Atabaeva O.Sh. A systematic review of the pharmacological effects of the active ingredients of blood-red hawthorn in cardiovascular diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(5):50–61. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230505

Введение

Боярышник – род кустарников и небольших деревьев семейства розовых. В России около 20 дикорастущих видов и примерно столько же интродуцированных как лекарственные, декоративные и плодовые растения [1]. Плоды боярышника включены в Государственную фармакопею XIV издания и разрешены к заготовке в качестве лекарственного сырья. Ботаническое описание боярышника кроваво-красного (далее в тексте – боярышник) характеризует его как морозоустойчивое и чрезвычайно неприхотливое растение, что позволило ему заселить всю Сибирь. Поэтому в описании боярышника можно встретить еще название «боярышник сибирский».

Химический состав

В цветках и плодах боярышника содержатся флавоноиды, в состав которых входят пирановый цикл (флавоны и флавонолы) и их гликозиды (кверцетин, гиперозид (3-О-галактозид кверцетина), кверцитрин (3-рамнозид кверцетина), рутин (3-рутинозид (глюкорамнозид) кверцетина), апигенин, витексин (8-С-глюкозид апигенина), изовитексин (6-С-глюкозид апигенина), ориентин (8-С-β-D-глюкопиранозид лютеолина), изоориентин), органические кислоты (лимонная, винная, яблочная, янтарная и фумаровая), фенолкарбоновые кислоты (кофейная, хлорогеновая, феруловая, галловая, *para*-кумаровая, сиринговая), катехины – флавоноиды, представляющие собой полифенольные соединения и являющиеся сильными антиоксидантами (катехин, эпикатехин), полимерные флавоноиды из группы катехинов (олигомерные проантоцианиды), биогенные амины (β-фенилэтиламин, тирамин, ацетилхолин, холин, триметиламин), тритерпеновые кислоты (олеаноловая, урсоловая, кратеоловая), витамины (аскорбиновая кислота, каротиноиды), сахара (мальтоза, сахароза, глюкоза, фруктоза), белки, дубильные и фитостериновые вещества, эфирные масла, макро- и микроэлементы (калий, кальций, магний, железо, марганец, медь, цинк, кобальт, хром, селен) [2–11].

Различные виды боярышника имеют сходный, но не идентичный химический состав. Препараты боярышника содержат большое число биологически активных веществ, но самыми важными соединениями, обуславливающими их фармакологическое действие, являются флавоноиды [12].

Боярышник в России относится к фармакопейным растениям из группы сердечно-сосудистых средств. Благоприятное действие его препаратов на сердце проявляется благодаря сочетанию разных видов фармакологической активности:

антигипертензивной, кардиопротекторной, кардиотонической, антиаритмической, мягкой диуретической, спазмолитической, седативной и др. [13, 14]. Сочетание этих эффектов полезно при гипертонической болезни, легких формах ИБС, атеросклерозе, нарушениях сердечного ритма, недостаточности кровообращения в пожилом возрасте и т.д.

Гипотензивное действие

Препараты боярышника уменьшают артериальное давление, улучшают функцию сосудистых стенок, нормализуют венозное давление, расширяют периферические сосуды и сосуды внутренних органов. Снижение артериального давления определяется прямой миотропной спазмолитической активностью, седативным и диуретическим действием. Гипотензивный эффект препаратов боярышника связан с наличием флавоноидов, в первую очередь гиперозидов, витексина и тритерпеновых кислот. Характер и сочетание флавоноидов в разных видах лекарственного сырья боярышника (листья, цветки, плоды) определяет степень выраженности их гипотензивной активности. Флавоноиды боярышника оказывают спазмолитическое действие в отношении коронарных и мозговых сосудов, а также сосудов внутренних органов (желчевыводящих путей, кишечника, матки, бронхов). В исследованиях на животных выявлен механизм антигипертензивного действия боярышника, который реализуется через механизм эндотелий-зависимой вазодилатации путем активации эндотелиальной синтазы оксида азота (NO) [11, 15].

В сосудистой стенке большая часть NO синтезируется с участием эндотелиальной NO-синтазы и обеспечивает вазодилатацию гладкомышечных клеток [16]. Нейрональная NO-синтаза катализирует образование NO, способствуя активации NO/цГМФ-зависимых сигнальных путей в мозге: NO взаимодействует с растворимой формой гуанилатциклазы и катализирует образование цГМФ, который аллостерически активирует кальциевую АТФазу. Это запускает сигнальные каскады, обеспечивающие синаптическую пластичность в центральной нервной системе, поддерживает центральную регуляцию артериального давления и способствует снижению тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки [17]. Активность нейрональной и эндотелиальной изоформ NO-синтазы зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальмодулина и возрастает под влиянием различных агентов, приводящих к повышению их уровня в клетке. Конститутивные изоформы NO-синтаз синтезируют NO в небольших физиологических концен-

трациях, что обеспечивает нейропротекторное действие и предотвращает вредные последствия чрезмерного образования NO в организме человека [18, 19].

Также в качестве механизма действия рассматривается угнетение активности фосфодиэстераз [20]. Выделяют 11 типов фосфодиэстераз [21]; содержащийся в мышце сердца и сосудистой стенке изофермент IIIa способствует расщеплению цАМФ с образованием АМФ. При специфической блокаде фосфодиэстеразы IIIa цАМФ накапливается в гладкомышечных клетках сосудов, что сопровождается расширением сосудов. Пространственная структура флавоноидов стерически и электростатически совместима с каталитическим сайтом фосфодиэстеразы IIIa. Ингибирование этого фермента в присутствии флавоноидов предотвращает гидролиз цАМФ, способствует снижению концентрации ионов кальция внутри клеток и кальций-зависимой активации фосфолипаз [20, 22]. При этом снижение активности фосфодиэстеразы потенцирует действие NO.

Также флавоноиды боярышника обладают антиоксидантными свойствами, усиливают сшивку коллагена в сосудистой эндотелии и укрепляют кровеносные сосуды [11, 23]. В клинических исследованиях при монотерапии экстрактом боярышника отмечается тенденция к снижению диастолического давления через 10 недель терапии [24]. Танины боярышника оказывают гипотензивное и диуретическое действие, мягко ингибируя ангиотензин-превращающий фермент и препятствуя образованию ангиотензина II [25–27, 28].

Диуретическое действие

Мочегонный эффект действующих веществ боярышника также в значительной мере обусловлен наличием флавоноидов. Механизм действия связан с расширением сосудов почек, увеличением фильтрации и снижением канальцевой реабсорбции [29, 30]. Прием препаратов боярышника незначительно подавляет общую активность фосфодиэстеразы, но приводит к ослаблению образования вторичных посредников в ответ на эндогенные активаторы аденилатциклазы. Умеренное по величине и хорошо переносимое диуретическое действие находит применение при хронической сердечной недостаточности и гипертонической болезни.

Седативное действие

Препараты боярышника способствуют снижению психоэмоционального напряжения и ослаблению стресс-индуцированного воздействия на сосудодвигательный центр. Флавоноиды боярышника оказывают специфическое действие

на ЦНС, опосредованное их влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый рецепторный комплекс. Так, апигенин действует как агонист ГАМК_A-рецепторов, представляющих собой хемочувствительный хлорный канал, образованный пятью субъединицами, пронизывающими клеточную мембрану. Рецептор ГАМК_A содержит большое число различных аллостерических участков регуляции [31], с которыми взаимодействуют флавоноиды из группы флавонов, что усиливает тормозное действие ГАМК. Происходит более частое открытие хлорного канала, увеличивается поступление ионов хлора в клетку, повышается электроотрицательность мембраны и снижается возбудимость нейронов, благодаря чему обеспечивается седативный и анксиолитический эффект флавоноидов боярышника [31]. Успокаивающее действие также объясняется присутствием кверцетина [32].

Выраженная антидепрессивная активность препаратов боярышника связана с содержанием в его плодах флавоноида гиперозида [29, 33], а также хлорогеновой кислоты (фенольного соединения с антиоксидантными свойствами). Антидепрессантоподобный эффект хлорогеновой кислоты развивается за счет предотвращения активации моноаминоксидазы В, вызванной образованием активных форм кислорода (АФК). Это определяет смягчающее действие препаратов боярышника на депрессивные поведенческие тесты [34]. Моноаминоксидазы – ферменты наружной мембраны митохондрий, их функционирование зависит от состояния липидного микроокружения. Увеличение активности моноаминоксидаз может происходить при окислительном стрессе [35].

Кардиотропное действие

Флавоноиды цветков и плодов боярышника оказывают кардиотоническое, коронарорасширяющее, противоаритмическое действие. Из всех флавоноидов, содержащихся в растении в форме агликонов и гликозидов, наибольший интерес представляют гиперозид, кверцетин, витексин и его рамнозид.

Боярышник способствует повышению сократительной способности сердечной мышцы (оказывает легкий положительный инотропный эффект) [28] посредством снижения активности фосфодиэстеразы и повышения уровня цАМФ в кардиомиоцитах, что приводит к стимуляции протеинкиназ, фосфорилированию белков кальциевых каналов и повышению уровня ионизированного кальция в кардиомиоцитах [11]. В то же время ионизированный кальций индуцирует дополнительное высвобождение ионов Ca²⁺ из саркоплазматического ретикула, вызывая каль-

циевую искру и сокращение. Кроме того, протеникиназа А фосфорилирует и дезактивирует фосфоламбан. Нефосфорилированный фосфоламбан является ингибитором Ca^{2+} -АТФазы Р-типа саркоплазматического ретикулума сердечной мышцы (SERCA). После фосфорилирования фосфоламбан растормаживает SERCA, что прекращает сокращение, удаляя Ca^{2+} из цитоплазмы и возвращая его в саркоплазматический ретикулум и тем самым способствуя последующему расслаблению кардиомиоцита (вызывая лизитропный эффект). Наблюдается снижение напряжения стенки миокарда и потребления кислорода. Это оказывает благотворное воздействие во время диастолы на левый желудочек, вызывая его расслабление и наполнение, что актуально у пациентов с систолической и диастолической сердечной недостаточностью [36].

Но в большей степени препараты боярышника влияют на энергетический обмен в миокарде [37]. Гиперозид и другие кардиотонические вещества боярышника усиливают коронарный кровоток и увеличивают доставку кислорода к миокарду. Повышение концентрации цАМФ в ткани и активация фосфорилаз увеличивает скорость гликогенолиза как в сердце, так и в мышцах, образующаяся глюкоза используется как дополнительный источник энергии. Фосфорилированная глюкоза утилизируется только в мышечных клетках, и гликоген мышц обеспечивает энергией только сами мышцы. Под действием препаратов боярышника повышаются утилизация глюкозы и коэффициент полезного действия использования кислорода [11].

Образование энергии в организме происходит в результате последовательных процессов гликолиза и дыхания. При гипоксии наблюдаются подавление активности ферментов биологического окисления и блокада активных центров ферментов тканевого дыхания. Транспорт электронов по дыхательной цепи и образование макроэргических фосфатов прекращаются. В этих условиях клетка стремится восполнить дефицит энергии за счет активации гликолиза. Скорость реакции снижается при накоплении ее конечных продуктов, пировиноградной кислоты и НАДН; последние взаимодействуют между собой с образованием молочной кислоты и НАД⁺. Это приводит к ацидозу тканей и накоплению кислых продуктов метаболизма (лактата, пирувата, оксипутирата, глицерофосфата и др.). В устранении дефицита энергии большое значение придается антигипоксантам [38]. Препараты боярышника снижают активность лактатдегидрогеназы в миокарде и улучшают энергетический баланс, особенно при ишемии и реперфузии; ингибирование лактат-

дегидрогеназы подавляет образование молочной кислоты и поставку НАД⁺ для гликолиза, способствуя более полному окислению пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот и экономному использованию запасов гликогена, не происходит избыточного накопления лактата и не возникает тканевый ацидоз [38, 39]. Препараты боярышника значительно улучшают механические свойства миокарда при моделировании ишемии и реперфузии в эксперименте на изолированном сердце крысы [38].

Водные извлечения из плодов боярышника и спиртовая настойка рекомендуются в качестве кардиотонического средства, особенно в пожилом возрасте, при физическом и умственном переутомлении, поскольку в данном случае состояние часто сопряжено с тканевой гипоксией. Препараты боярышника предотвращают перекисное окисление липидов мембран митохондрий и сохраняют митохондриальный антиоксидантный баланс, что при длительном применении препятствует развитию острого коронарного синдрома [40].

Митохондрии являются источником внутриклеточных АФК. В условиях гипоксии транспорт электронов в дыхательной цепи митохондрий нарушается. В литературе имеются довольно обширная информация о применении антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами. Флавоноиды способны модифицировать функционирование дыхательной цепи митохондрий так, чтобы осуществлять «сброс» восстановительных эквивалентов непосредственно на кислород, минуя заблокированные участки дыхательной цепи. Способность переносить электроны определяет окислительно-восстановительный потенциал этих веществ. В то же время эти соединения не обладают токсичностью [38].

Антиаритмическое действие

В фармакологических исследованиях подтверждено регулирующее влияние препаратов боярышника на свойства сердечной мышцы. Было замечено, что действующие вещества боярышника оказывают различное влияние на частоту сердечных сокращений, причем сообщалось об увеличении *in vitro* и уменьшении *in vivo*. В клинических исследованиях установлено, что при длительном применении отмечается достоверное урежение частоты сердечных сокращений [11].

В литературе имеются данные о том, что сухой экстракт листьев и цветков боярышника подавляет повышенную эктопическую активность, персистирование импульса и появление экстрасистол. И хотя препараты боярышника не соответствуют критериям антиаритмической эффективности, даже умеренная антиаритмическая

активность оптимизирует терапию и прогноз у больных с желудочковой аритмией и хронической сердечной недостаточностью [41].

Препараты боярышника оказывают умеренное положительное дромotropное, а также отрицательное батмотропное действие, ослабляют снижение проводимости под действием сердечных гликозидов. Улучшение проводимости связано со снижением тонуса блуждающего нерва. Отрицательный батмотропный эффект связан со снижением возбудимости центральной нервной системы [11]. Низкая токсичность препаратов боярышника позволяет применять их длительными курсами, в том числе в детской и гериатрической практике.

Кардиопротективное действие

Кардиозащитный эффект обеспечивается комбинацией флавоноидов и олигомерных проантоцианидинов, которые оказывают мощное антиоксидантное действие и улучшают состояние эндотелиальной оболочки сосудов [39]. Флавонол кверцетин и флаван-3-олы (катехины) обладают наиболее выраженной антиоксидантной активностью. Все флавоноиды в той или иной степени подвержены процессу окисления. Кверцетин (пентаоксифлавонол) является агликоном рутина и одним из наиболее активных флавоноидных антиоксидантов [42]. Установлено, что именно агликоны флавонолов и флаван-3-олов за счет наличия гидроксильных групп играют значимую роль в ингибировании АФК [43]. Захватывая АФК, кверцетин способствует восстановлению сульфгидрильных соединений, витамина С, глутатиона, токоферолов.

Флавоноиды могут хелатировать металлы переменной валентности. Поскольку ионы металлов переменной валентности, например, ионы железа и меди, являются инициаторами перекисного окисления липидов и способствуют образованию АФК, их связывание способствует подавлению данных процессов.

Еще один механизм, обеспечивающий благоприятное воздействие флавоноидов на течение окислительного стресса, это повышение активности антиоксидантных ферментов. В экспериментах *in vitro* показана способность растительных полифенолов активировать NAD(P)H-хиноноксидоредуктазу-1, супероксиддисмутазу, каталазу, гемоксигеназу-1, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу. Это обеспечивает наличие у флавоноидов косвенного антиоксидантного действия. Данный эффект обнаружен у представителей всех подклассов флавоноидов. Выраженный антиоксидантный эффект в различных клеточ-

ных культурах, экспрессирующих такие антиоксидантные ферменты, как глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, глутатион-S-трансфераза, супероксиддисмутазу, каталазу, обнаружен при использовании кверцетина, катехина, лютеолина, апигенина [43, 44].

Кверцетин предотвращает повреждающее действие АФК, подавляет процессы перекисного окисления липидов клеточных мембран и липопротеинов сыворотки крови, улучшает тканевое дыхание. Этот флавоноид способен ингибировать гиалуронидазу, снижать проницаемость сосудистой стенки и ломкость капилляров (капилляропротекторное действие). Кверцетин предупреждает гибель эндотелиальных клеток, нивелируя их дисфункцию [20, 45]. Кардиопротекторное действие препаратов боярышника также может быть связано с улавливанием АФК и ингибированием нейтрофильной эластазы. Этот фермент в условиях ишемии в большом количестве выделяется из нейтрофильных гранулоцитов и наряду с АФК ответственен за повреждение миокарда при ишемии и реперфузии. Олигомерные проантоцианиды, содержащиеся в листьях и цветках боярышника, ингибируют нейтрофильную эластазу и уменьшают повреждение при ишемии миокарда [11, 41].

Влияние на агрегацию тромбоцитов и коагуляцию

Флавоноиды боярышника способны воздействовать на рецепторный аппарат тромбоцитов. Флавоны (кверцетин, апигенин) и катехины ингибируют агрегацию тромбоцитов, угнетая образование тромбосана А2, что обусловлено подавлением сигнального каскада арахидоновой кислоты. Имеются данные, что кверцетин способен прямо угнетать фосфолипазу А2. Также флавоноиды, содержащиеся в боярышнике, ингибируют синтез тромбосана и агрегацию тромбоцитов, индуцируемую стабильными лигандами тромбосановых рецепторов. Кверцетин и катехины подавляют агрегацию тромбоцитов, снижая активность фосфолипазы С и образование в тромбоцитах инозитол-3-фосфата и диацилглицерола. Также одним из механизмов ингибирования флавоноидами боярышника активности тромбоцитов является повышение уровня циклических нуклеотидов в этих клетках посредством подавления активности фосфодиэстераз; способность блокировать различные формы фосфодиэстераз в тромбоцитах выявлена у апигенина [7, 46]. Еще один механизм антиагрегантного и антиадгезивного действия боярышника может быть связан с усилением продукции NO, что способствует активации синтеза цГМФ в клетках эндотелия и

тромбоцитах, который аллостерически тормозит активность мембранной фосфолипазы А₂ и снижает образование тромбосана А₂ [11, 15].

Экстракты боярышника обладают разжижающими кровь свойствами благодаря значительному повышению уровня антитромбина III в сердце. Действие боярышника на уровне сердечного антитромбина III дозозависимое, и клинически этот эффект аналогичен эффекту гепаринов в потенцировании действия антитромбина III. Прием препаратов боярышника следует контролировать при использовании вместе с другими антикоагулянтами и/или антитромбоцитарными средствами [47].

Антиатеросклеротическое действие

В экспериментальных исследованиях показано, что препараты боярышника оказывают выраженное антиатеросклеротическое действие, которое определяется влиянием на уровень атерогенных липопротеинов в плазме и эндотелии сосудов. Снижение концентрации общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности обусловлено содержащимися в боярышнике катехинами, тритерпеновыми сапонинами и кверцетином [9, 11, 48].

Флавоноиды могут связываться с липопротеинами крови. Кверцетин, взаимодействуя с окисленной формой липопротеинов низкой плотности, защищает макрофаги от индуцированного ими апоптоза. На процессы атеросклероза оказывают влияние взаимодействия между многочисленными биологическими путями, такими как реакции на воспаление, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума. С/ЕВР гомологичный белок (СНОР) индуцирует клеточный апоптоз в ответ на выраженный стресс эндоплазматического ретикулума, его содержание повышается в атеросклеротических бляшках. Кверцетин также способен ингибировать путь стресса эндоплазматического ретикулума/СНОР [49].

Как на животных моделях, так и в клинических исследованиях показано, что кверцетин оказывает противовоспалительное действие и предотвращает развитие атеросклероза [30]. Основные воспалительные медиаторы, участвующие в атерогенезе (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли-бета, интерлейкин-1), синтезируются главным образом макрофагами. Повышение их продукции ускоряет транспорт модифицированных макрофагов в интиму сосуда, что приводит к росту и дестабилизации бляшки, в то время как снижение способствует уменьшению содержания макрофагов в области бляшки, увеличению плотности соединительной ткани в ней и отложению коллагена, что уменьшает вероятность разрыва бляшки [50].

Эндотелиотропное и противовоспалительное действие препаратов боярышника определяется входящими в их состав флавоноидами, способствующими улучшению метаболических процессов, микроциркуляции и нормализации проницаемости сосудистой стенки. Флавоноиды оказывают антиоксидантное, капилляроукрепляющее действие, способны ингибировать фосфолипазы, циклооксигеназу и липоксигеназу. Это приводит к торможению каскада арахидоновой кислоты, снижению синтеза простагландинов и лейкотриенов, замедлению синтеза и секреции гистамина [51]. Кверцетин также способен подавлять развитие атеросклероза, снижая экспрессию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (сывороточного амилоида А, фибриногена) [30].

Флавоноиды, содержащиеся в растении, особенно флавонолы, оказывают желчегонное действие, что также благоприятно влияет на липидный обмен, увеличивая выведение холестерина из организма. Желчегонный эффект обусловлен усилением продукции и секреции желчи гепатоцитами. Флавоноиды секреторируются в желчные капилляры и способствуют повышению осмотического давления, в результате увеличивается объем желчи за счет водного компонента, ограничивается обратное всасывание воды и электролитов в желчных путях, повышается коллоидная устойчивость и текучесть желчи. Наряду с желчегонным действием усиливается антиоксидантная функция печени за счет прямого включения флавоноидов в окислительно-восстановительные реакции. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность флавоноидов в сочетании с противовоспалительным и желчегонным эффектом обеспечивает гепатопротекцию, защищая гепатоциты от повреждающего инфекционного и токсического воздействия [52, 53]. При введении животным экстракта цветков боярышника происходит снижение концентрации общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы, глутаминтрансферазы, креатинина и мочевой кислоты, свидетельствуя об уменьшении повреждения печени и почек. Содержащиеся в препаратах боярышника другие полифенольные соединения, помимо флавоноидов, такие как оксипроизводные коричной кислоты, хлорогеновая, кофейная и феруловая кислоты, также оказывают желчегонное действие [52].

Гипогликемическое действие

В поджелудочной железе ацинарная секреция повышается при активации цАМФ-зависимого пути, происходит мобилизация специфических протеинкиназ, инициирующих экзоцитоз со-

держимого секреторных гранул [53]. Интерес представляет то, что препараты боярышника усиливают секреторную активность β -клеток и препятствуют их повреждению при локальном окислительном стрессе, что способствует снижению уровня глюкозы в крови [52]. Синтез инсулина в β -клетках островков Лангерганса может ингибироваться АФК, взаимодействуя с которыми, флавоноиды боярышника замедляют процесс липопероксидации в результате образования малоактивных феноксильных радикалов, ускоряют утилизацию продуктов перекисного окисления липидов, стабилизируют структуру и нормализуют проницаемость клеточных мембран, улучшают микроциркуляцию, тем самым предотвращая деструкцию органа и стимулируя его регенерацию [54].

Снижение уровня глюкозы в крови – безусловно положительный эффект препаратов боярышника при сердечно-сосудистых заболеваниях, поскольку способствует уменьшению поражения и воспаления сосудистой стенки, которое является одним из основных звеньев атеросклероза, кардиомиопатии и периваскулярного фиброза у пациентов с сахарным диабетом, а также интерстициального фиброза у пациентов с артериальной гипертензией [55].

Заключение

Препараты боярышника – это универсальные сердечно-сосудистые средства, лечебный эффект которых обеспечивается оптимальным сочетанием взаимодополняющих фармакологических эффектов. Они обладают гипотензивным действием за счет миотропного спазмолитического, седативного и диуретического эффекта, снижения активности ренин-ангиотензиновой системы, способствуют коррекции уровня холестерина в крови и снижению риска тромбообразования. Флавоноиды боярышника способствуют эндотелий-зависимой NO-опосредованной вазорелаксации и тормозят активность фосфодиэстеразы. Танины боярышника ингибируют ангиотензин-превращающий фермент.

Многогранное положительное воздействие препаратов боярышника в комплексной терапии гипертонической болезни способствует снижению артериального давления, защите органов-мишеней от негативного воздействия при его повышении, что способствует снижению риска осложнений гипертонической болезни и увеличению продолжительности жизни пациента.

Препараты боярышника улучшают кровоснабжение сердечной мышцы, повышают эффективность расслабления кардиомиоцитов в

диастолу, что наряду со снижением общего периферического сопротивления сосудов увеличивает толерантность миокарда к гипоксии. Механизм связан с накоплением цАМФ, активацией протеинкиназы А и фосфорилированием белков. Также флавоноиды боярышника способны модифицировать дыхательную цепь митохондрий за счет своих электроноакцепторных свойств. Это позволяет говорить о возможности применения препаратов боярышника кроваво-красного в комплексной терапии систолической и диастолической сердечной недостаточности, а также ИБС. Препараты оказывают легкий положительный инотропный эффект и повышают объемную скорость коронарного кровотока, осуществляя гемодинамическую разгрузку сердца, расширяя периферические сосуды, снижают возбудимость миокарда и препятствуют повышению частоты сердечных сокращений. Кардиотоническое действие препаратов боярышника может быть полезно при дегенеративных заболеваниях сердца, лечении состояний так называемого старческого сердца, «легочного сердца», кардиомиопатий, кардионеврозов, ангионеврозов, постинфекционных форм поражения сердечной мышцы. Важнейшее значение заключается в возможности их профилактического использования.

Препараты боярышника могут быть назначены в комплексной терапии атеросклероза и гиперлипидемий за счет антиоксидантного, антигипоксического эффекта, снижения агрегации тромбоцитов, гепатопротекторного действия и нормализации уровня глюкозы в плазме.

Список литературы

1. Куркин В.А., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е. Исследования по разработке методики стандартизации листьев боярышника кроваво-красного. *Химия растит. сырья*. 2017;3:169–173. doi: 10.14258/jcrpm.2017031286
2. Барнаулов О.Д. Фитотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. СПб.: Экс-вектор, 2018. 271 с.
3. Морозова Т.В., Куркин В.А., Правдивцева О.Е. Актуальные проблемы химической стандартизации сырья лекарственных растений рода боярышник *Crataegus L.* *Фармация и фармакол.* 2018;6(2):104–120. doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-104-120
4. Морозова Т.В. Фармакогностическое исследование некоторых видов рода боярышник (*Crataegus L.*): дис. ... канд. фарм. наук. Самара, 2019.
5. Родионова Т.В., Хишова О.М. Стандартизация листьев боярышника. *Вестн. фармации*. 2008; (2):70–79.
6. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Боярышник (*Crataegus*): возможности

- медицинского применения. *Фарматека*. 2010;202(8):83–85
7. Arslan R., Bor Z., Bektas N., Meriçli A.H., Ozturk Y. Antithrombotic effects of ethanol extract of *Crataegus orientalis* in the carrageenan-induced mice tail thrombosis model. *Thromb. Res.* 2011;127(3):210–213. doi: 10.1016/j.thromres.2010.11.028
 8. Bahri-Sahloul R., Ammar S., Fredj R.B., Saquem S., Grec S., Trotin F., Skhiri F.H. Polyphenol contents and antioxidant activities of extracts from flowers. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(9):660–668. doi: 10.3923/pjbs.2009.660.668
 9. Nazhand A., Lucarini M., Durazzo A., Zaccardelli M., Cristarella S., Souto S.B., Silva A.M., Severino P., Souto E.B., Santini A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): an updated overview on its beneficial properties. *Forests*. 2020;11(5):564. doi: 10.3390/f11050564
 10. Qi C., Zhong Z., Francisco H., Moses S., Sum C. Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 2002;42(6):605–612. doi: 10.1177/00970002042006003
 11. Rigelsky J.M., Sweet B.V. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2002;59(5):417–422. doi: 10.1093/ajhp/59.5.417
 12. Трофимова С.В. Фармакогностическое изучение листьев боярышника кроваво-красного *Crataegus sanguinea* Pall. из флоры Башкортостана: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Уфа, 2014.
 13. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия: руководство для врачей и провизоров. СПб.: Фитотайм, 2021. 275 с.
 14. Walker A.F., Marakis G., Simpson E., Hope J.L., Robinson P.A., Hassanein M., Simpson H.C. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 2006;56(527):437–443.
 15. Сулейманова С.В., Абакаров М.Г., Хан-ахмедова К.Ш., Маллаева Р.М. Фармакологические и фармакотерапевтические свойства боярышника (*Crataegus oxycantha*). *Успехи совр. науки и образ.* 2017;4(3):28–33.
 16. Кузнецова Л.А., Басова Н.Е., Шпаков А.О. Нейрональная NO-синтаза в патогенезе метаболического синдрома. *Сиб. науч. мед. ж.* 2022;42(4):33–48. doi: 10.18699/SSMJ20220403
 17. Прокофьев И.И. Роль системы оксида азота в кардиопротекторном действии производных нейрорактивных аминокислот: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2017.
 18. Ebrahimzadeh M.A., Bahramian F. Antioxidant activity of *Crataegus pentaegyna* subsp. elburensis fruits extracts used in traditional medicine in Iran. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(5):413–419. doi: 10.3923/pjbs.2009.413.419
 19. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2015;4:462.
 20. Цыдендамбаев П.Б., Хышиктуев С.М., Николаев С.М. Биологические эффекты флавоноидов. *Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН*. 2006; (6):229–232.
 21. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. *Практ. пульмонолог.* 2014;(3):35–41.
 22. Бейли Дж., Оллис Д. Основы биохимической инженерии. М.: Мир, 1989. 1282 с.
 23. Miller A.L. Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern. Med. Rev.* 1998;3(6):422–431.
 24. Walker A.F., Marakis G., Morris A.P., Robinson P.A. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: A randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother. Res.* 2002;16(1):48–54. doi: 10.1002/ptr.947
 25. Cui T., Nakamura K., Tian S., Kayahara H., Tian Y.L. Polyphenolic content and physiological activities of Chinese hawthorn extracts. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006;70(2):2948–2956. doi: 10.1271/bbb.60361
 26. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(20):2200–2211. doi: 10.1001/archinte.158.20.2200
 27. Schussler M., Holzl J., Ramp A.F., Fricke U. Functional and anti-ischaemic effects of Monoacetyl-vitexin rhamnoside in different *in vitro* models. *Gen. Pharmacol.* 1995;26(7):1565–1570. doi: 10.1016/0306-3623(95)00051-8
 28. Хуткина Г.А. О применении препаратов боярышника в медицине. *Вестн. фармации*. 2004;(2):22–27.
 29. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Морозова Т.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Куркина А.В., Авдеева Е.В., Агапов А.И., Белоусов М.В. Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов *Crataegus sanguinea* Pall. *Бюл. сиб. мед.* 2018;17(4):65–71. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-65–71
 30. Морозова Т.В., Куркин В.А., Куркина А.В., Правдивцева О.Е., Дубищев А.В., Зайцева Е.Н. Фармакологическое и фармакогностическое исследование сырья боярышника. *Изв. Самар. науч. центра РАН*. 2015;5(3):959–963.
 31. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдралилов Б.С., Музафаров Е. Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook, 2013. 310 с.
 32. Aguirre-Hernandez E., Gonzalez-Trujano M.E., Martinez A.L., Moreno J., Kite G., Terrazas T., Soto-Hernandez M. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. Mexicana. *J. Ethnopharmacol.* 2010;127(1):91–97. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.044
 33. Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В. Диуретическая и антидепрессивная активность густого экстракта из плодов боярышника кроваво-красного. *Бюл. сиб. мед.* 2015;14(3):18–22.

34. Lim D.W., Han T., Jung J., Song Y., Um M.Y., Yoon M., Kim Y.T., Cho S., Kim I.H., Han D., Lee C., Lee J. Chlorogenic acid from hawthorn berry (*Crataegus pinnatifida* fruit) prevents stress hormone-induced depressive behavior, through monoamine oxidase B-reactive oxygen species signaling in hippocampal astrocytes of mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62(15):e1800029. doi: 10.1002/mnfr.201800029
35. Деев Р.В., Телешева И.Б., Синицкий А.И., Аглетдинов Э.Ф., Нургалева Е.А. Изменения каталитической специфичности моноаминоксидаз печени при экспериментальном моделировании посттравматического стрессового расстройства. *Фундам. исслед.* 2014;10(8):1485–1489.
36. Krishna A., San L., Valderrabano M., Palejd F.T., Klark D.U. Modeling CICR in rat ventricular myocytes: voltage clamp studies. *Theor. Biol. Med. Model.* 2010;7:43. doi: 10.1186/1742-4682-7-43
37. Вайс Р.Ф., Финтельман Ф. Фитотерапия: руководство. М.: Медицина, 2004. 552с.
38. Слепнева Л.В., Хмылова Г.А. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами. *Трансфузиология.* 2013;14(2):49–65.
39. Свищенко Е.П., Мищенко Л.А. Фитотерапия артериальной гипертензии с позиций доказательной медицины. Киев: Морион, 2009. 112 с.
40. Хишова О.М., Кравченко Е.В., Родионова Т.В. Фармакологическое действие боярышника кроваво-красного и применение в медицине. *Вестн. фармациии.* 2004;2(24):69–76.
41. Баклыкова О.Б., Сизова Ж.М., Ших Е.В. Возможности применения стандартизованного экстракта боярышника в коррекции нарушений сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью. *Антибиотики и химиотерапия.* 2009;54(1-2):47–52.
42. Червяковский Е.М., Курченко В.П., Костюк В.А. Роль флавоноидов в биологических реакциях с переносом электронов. *Труды БГУ. Сер. Физиол., биохим. и молекул. основы функционир. биосистем.* 2009;4(1):9–26.
43. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты. *Бюл. мед. науки.* 2017;1(5):20–27.
44. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность. *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии.* 2017;15(4):5–13. doi: 10.17816/RCF1545-13
45. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. *Сиб. науч. мед. ж.* 2015;35(5):5–24.
46. Зверев Я.Ф. Антитромбоцитарная активность флавоноидов. *Вопр. питания.* 2017;86(6):6–20.
47. Cloud A.M.E., Vilcins D., McEwen B.J. The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review. *Adv. Integr. Med.* 2019;7(3):167–175. doi: 10.1016/j.aimed.2019.09.002
48. Akila M., Devaraj H. Synergistic effect of tincture of *Crataegus* and *Mangifera indica* L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status in atherogenic rats. *Vascul. Pharmacol.* 2008;49(4-6):173–177. doi: 10.1016/j.vph.2008.07.007
49. Yao S., Sang H., Song G., Yang N., Liu Q., Zhang Y., Jiao P., Zong C., Qin S. Quercetin protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stress-C/EBP homologous protein pathway. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2012;237(7):822–831. doi: 10.1258/ebm.2012.012027
50. Цибулькин Н.А., Тухватуллина Г.В., Цибулькина В.Н., Абдрахманова А.И. Воспалительные механизмы в патогенезе атеросклероза. *Практ. мед.* 2016;96(4-2):165–169.
51. Писарев Д.И., Новиков О.О., Селютин О.А., Писарева Н.А. Биологическая активность полифенолов растительного происхождения. Перспектива использования антоцианов в медицинской практике. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация.* 2012;129(10-2):17–24.
52. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действие экстракта цветков боярышника на течение сахарного диабета в эксперименте. *Актуал. пробл. гуманитар. и естеств. наук.* 2011;(4):284–288.
53. Коротько Г.Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. *Журн. фундам. медицины и биологии.* 2016;(2):4–15.
54. Чекина Н.А. Флавоноиды в лечении сахарного диабета. *Мол. ученый.* 2010;(6):369–373.
55. Драпкина О.М. Атеросклероз – болезнь печени. *Consil. med.* 2015;17(12):13–14.

References

1. Kurkin V.A., Morozova T.V., Pravdivtseva O.E. Research on the development of a methodology for standardization of blood-red hawthorn leaves. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material.* 2017;3:169–173. [In Russian]. doi: 10.14258/jcpm.2017031286
2. Barnaulov O.D. Phytotherapy of patients with cardiovascular diseases. Saint-hPetersburg: Eco-vector, 2018. 271 p. [In Russian].
3. Morozova T.V., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E. Actual problems of raw materials chemical standardization of medicinal plants of the genus hawthorn *Raetaegus L.* *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and Pharmacology.* 2018;6(2):104–120. [In Russian]. doi: 10.19163/2307-9266-2018-6-2-104-120
4. Morozova T.V. Pharmacognostic study of some species of the genus hawthorn (*Crataegus L.*): dis. ...

- candidate of pharmaceutical sciences. Samara, 2019. [In Russian].
5. Rodionova T.V., Hishova O.M. Standardization of hawthorn leaves. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2008;(2):70–79. [In Russian].
 6. Samylina I.A., Sorokina A.A., Pyatigorskaya N.V. Hawthorn (*Rataegus*): options for medical use. *Farmateka = Pharmateca*. 2010; 202(8):83–85. [In Russian].
 7. Arslan R., Bor Z., Bektas N., Meriçli A.H., Ozturk Y. Antithrombotic effects of ethanol extract of *Crataegus orientalis* in the carrageenan-induced mice tail thrombosis model. *Thromb. Res*. 2011;127(3):210–213. doi: 10.1016/j.thromres.2010.11.028
 8. Bahri-Sahloul R., Ammar S., Fredj R.B., Saquem S., Grec S., Trotin F., Skhiri F.H. Polyphenol contents and antioxidant activities of extracts from flowers. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(9):660–668. doi: 10.3923/pjbs.2009.660.668
 9. Nazhand A., Lucarini M., Durazzo A., Zaccardelli M., Cristarella S., Souto S.B., Silva A.M., Severino P., Souto E.B., Santini A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): an updated overview on its beneficial properties. *Forests*. 2020;11(5):564. doi: 10.3390/f11050564
 10. Qi C., Zhong Z., Francisco H., Moses S., Sum C. Hawthorn. *J. Clin. Pharmacol.* 2002;42(6):605–612. doi: 10.1177/00970002042006003
 11. Rigelsky J.M., Sweet B.V. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2002;59(5):417–422. doi: 10.1093/ajhp/59.5.417
 12. Trofimova S.V. Pharmacognostic study of the leaves of the blood-red hawthorn *Crataegus sanguinea* Pall. from the flora of Bashkortostan: abstract of thesis ... cand. pharmac. sci. Ufa, 2014. [In Russian].
 13. Lesiovskaya E.E. Evidence-based phytotherapy: a guide for doctors and pharmacists. Saint-Petersburg: Fitotime, 2021. 275 p. [In Russian].
 14. Walker A.F., Marakis G., Simpson E., Hope J.L., Robinson P.A., Hassanein M., Simpson H.C. Hypotensive effects of hawthorn for patients with diabetes taking prescription drugs: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 2006;56(527):437–443.
 15. Suleymanova S.V., Abakarov M.G., Khanakhmedova K.Sh., Mallaeva R.M. Pharmacological and pharmacotherapeutic properties of hawthorn (*Crataegus oxycantha*). *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya = Successes of Modern Science and Education*. 2017;4(3):28–33. [In Russian].
 16. Kuznetsova L.A., Basova N.E., Shpakov A.O. Neuronal nitric oxide synthases in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(4):33–48. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20220403
 17. Prokofiev I.I. The role of the nitric oxide system in the cardioprotective effect of neuroactive amino acid derivatives: abstract of thesis ... cand. med. sci. Volgograd, 2017. [In Russian].
 18. Ebrahimzadeh M.A., Bahramian F. Antioxidant activity of *Crataegus pentaegyna* subsp. *elburensis* fruits extracts used in traditional medicine in Iran. *Pak. J. Biol. Sci.* 2009;12(5):413–419. doi: 10.3923/pjbs.2009.413.419
 19. Kuznetsova V.L., Solovieva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;4:462. [In Russian].
 20. Tsydendambayev P.B., Khyshtuev S.M., Nikolaev S.M. Biological effects of flavonoids. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of East Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;(6):229–232. [In Russian].
 21. Arkhipov V.V. Clinical pharmacology of phosphodiesterase inhibitors. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2014;(3):35–41. [In Russian].
 22. Bailey J., Ollis D. Fundamentals of biochemical engineering. Moscow: Mir, 1989. 1282 p. [In Russian].
 23. Miller A.L. Botanical influences on cardiovascular disease. *Altern. Med. Rev.* 1998;3(6):422–431.
 24. Walker A.F., Marakis G., Morris A.P., Robinson P.A. Promising hypotensive effect of hawthorn extract: A randomized double-blind pilot study of mild, essential hypertension. *Phytother. Res.* 2002;16(1):48–54. doi: 10.1002/ptr.947
 25. Cui T., Nakamura K., Tian S., Kayahara H., Tian Y.L. Polyphenolic content and physiological activities of Chinese hawthorn extracts. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006;70(2):2948–2956. doi: 10.1271/bbb.60361
 26. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch. Intern. Med.* 1998;158(20):2200–2211. doi: 10.1001/archinte.158.20.2200
 27. Schussler M., Holz J., Ramp A.F., Fricke U. Functional and anti-ischaemic effects of Monoacetyl-vitexin rhamnoside in different *in vitro* models. *Gen. Pharmacol.* 1995;26(7):1565–1570. doi: 10.1016/0306-3623(95)00051-8.
 28. Khutkina G.A. Employment of preparations of hawthorn (*crataegus*) in medicine. *Vestnik farmatsii = Bulletin of Pharmacy*. 2004;(2):22–27. [In Russian].
 29. Kurkin V.A., Zaitseva E.N., Morozova T.V., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V., Kurkina A.V., Avdeeva E.V., Agapov A.I., Belousov M.V. The study of the *Crataegus sanguinea* Pall. extracts diuretic and antidepressant action. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4):65–71. [In Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-65–71
 30. Morozova T.V., Kurkin V.A., Kurkina A.V., Pravdivtseva O.E., Dubishchev A.V., Zaitseva E.N. Pharmacological and pharmacognostic study of raw hawthorn. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra*

Rossiyskoy akademii nauk = Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. 2015;5(3):959–963. [In Russian].

31. Tarakhovsky Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. Pushchino: Sunchrobook, 2013. 310 p. [In Russian].

32. Aguirre-Hernandez E., Gonzalez-Trujano M.E., Martinez A.L., Moreno J., Kite G., Terrazas T., Soto-Hernandez M. HPLC/MS analysis and anxiolytic-like effect of quercetin and kaempferol flavonoids from *Tilia americana* var. *Mexicana*. *J. Ethnopharmacol.* 2010;127(1):91–97. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.044

33. Kurkin V.A., Kurkina A.V., Zaitseva E.N., Dubishchev A.V., Pravdivtseva O.E., Morozova T.V. Neurotropic and diuretic activity of thick extract of the blood-red hawthorn's fruits. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2015.14(3):18–22. [In Russian].

34. Lim D.W., Han T., Jung J., Song Y., Um M.Y., Yoon M., Kim Y.T., Cho S., Kim I.H., Han D., Lee C., Lee J. Chlorogenic acid from hawthorn berry (*Crataegus pinnatifida* fruit) prevents stress hormone-induced depressive behavior, through monoamine oxidase B-reactive oxygen species signaling in hippocampal astrocytes of mice. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018;62(15):e1800029. doi: 10.1002/mnfr.201800029

35. Deev R.V., Telesheva I.B., Sinitsky A.I., Agletdinov E.F., Nurgaleeva E.A. Changes in the catalytic specificity of monoamine oxidases of the liver in experimental modeling of post-traumatic stress disorder. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research.* 2014;10(8):1485–1489. [In Russian].

36. Krishna A., San L., Valderrabano M., Palejd F.T., Klark D.U. Modeling CICR in rat ventricular myocytes: voltage clamp studies. *Theor. Biol. Med. Model.* 2010;7:43. doi: 10.1186/1742-4682-7-43

37. Weiss R.F., Fintelman F. *Phytotherapy: manual.* Moscow: Meditsina, 2004. 552 p. [In Russian].

38. Slepneva L.V., Khmylova G.A. Failure mechanism of energy metabolism during hypoxia and possible ways to correction of fumaratecontaining solutions. *Transfuziologiya = Transfusiology.* 2013;14(2):49–65. [In Russian].

39. Svishchenko E.P., Mishchenko L.A. *Phytotherapy of arterial hypertension from the standpoint of evidence-based medicine.* Kiev: Morion, 2009. 112 p. [In Russian].

40. Khishova O.M., Kravchenko E.V., Rodionova T.V. Pharmacological action of blood-red hawthorn and its use in medicine. *Vestnik farmacii = Bulletin of Pharmacy.* 2004;2(24):69–76. [In Russian].

41. Baklykova O.B., Sizova Zh.M., Shikh E.V. Possible use of standardized *crataegus sanguinea* extract in correction of cardiac phythm impairment in patients with chronic heart failure. *Antibiotiki i himioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy.* 2009;54: (1-2):47–52. [In Russian].

42. Chervyakovsky E.M., Kurchenko V.P., Kostyuk V.A. The role of flavonoids in biological reactions with electron transfer. *Trudy Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Fiziologicheskiye, biokhimicheskiye i molekulyarnyye osnovy funkcionirovaniya biosistem = Proceedings of the Belarusian State University. Series of Physiological, Biochemical and Molecular Biology Sciences.* 2009;4(1):9–26. [In Russian].

43. Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M. Flavonoids as advanced natural antioxidants. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science.* 2017;1(5):20–27. [In Russian].

44. Zverev Ya.F. Flavonoids through the eyes of a pharmacologist. Antioxidant and anti-inflammatory activity. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(4):5–13. [In Russian].

45. Zenkov N.K., Kolpakov A.R., Menshchikova E.B. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2015;35(5):5–24. [In Russian].

46. Zverev Ya.F. Antiplatelet activity of flavonoids. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;86(6):6–20. [In Russian].

47. Cloud A.M.E., Vilcins D., McEwen B.J. The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review. *Adv. Integr. Med.* 2019;7(3):167–175. doi: 10.1016/j.aimed.2019.09.002

48. Akila M., Devaraj H. Synergistic effect of tincture of *Crataegus* and *Mangifera indica* L. extract on hyperlipidemic and antioxidant status in atherogenic rats. *Vascul. Pharmacol.* 2008;49(4-6):173–177. doi: 10.1016/j.vph.2008.07.007

49. Yao S., Sang H., Song G., Yang N., Liu Q., Zhang Y., Jiao P., Zong C., Qin S. Quercetin protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by inhibiting the endoplasmic reticulum stressC/EBP homologous protein pathway. *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2012;237(7):822–831. doi: 10.1258/ebm.2012.012027

50. Tsybulkin N.A., Tukhvatullina G.V., Tsybulkina V.N., Abdrakhmanova A.I. Inflammatory mechanisms in pathogenesis of atherosclerosis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine.* 2016;96(4-2):165–169. [In Russian].

51. Pisarev D.I., Novikov O.O., Selyutin O.A., Pisareva N.A. Biological activity of plant polyphenols. The prospect of using anthocyanins in medical practice. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012;129(10-2):17–24. [In Russian].

52. Jafarova R.E., Garaev G.Sh., Jafarkulieva Z.S. The effect of hawthorn flower extract on the course of diabetes mellitus in an experiment. *Aktual'nye problemy*

gumanitarnykh i estestvennykh nauk = Actual Problems of Humanities and Natural Sciences. 2011;(4):284–288. [In Russian].

53. Korotko G.F. Postprandial of pancreatic serecia. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii = Journal of Basic Medicine and Biology*. 2016;(2):4–15. [In Russian].

54. Chekina N.A. Flavonoids in the treatment of diabetes mellitus. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2010;(6):369–373. [In Russian].

55. Drapkina O.M. Atherosclerosis – liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(12):13–14. [In Russian].

Сведения об авторе:

Атабаева Ольга Шукурулловна, к.б.н., ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Information about the author:

Olga Sh. Atabaeva, candidate of biological sciences, ORCID: 0009-0007-6591-6326, e-mail: oatabaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 11.04.2023

После доработки 24.05.2023

Принята к публикации 21.06.2023

Received 11.04.2023

Revision received 24.05.2023

Accepted 21.06.2023