ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

# თეთრი თაგვების პროთრომბინის მახასიათებლებზე კაკლის (*Juglans regia L*) უღლების მოქმედება ლეიკოპენიის დროს

ნინო მაზიაშვილი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
საბაკალავრო პოგრამა ბიოლოგია

ხელმძღვანელი: ირინა მოდებაძე, ბიოლოგიის აკად.დოქტორი,
ასოცირებული პროფესორი

თბილისი
2017

სარჩევი

ანოტაცია ---------- 3

შესავალი ---------- 4

1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. სისხლის შემადგენლობა და ფუნქციები ---------- 6

1.2. ლეიკოპენია ---------- 6

1.3. სისხლის შედედების (კოაგულაციის) სისტემა ---------- 7

1.4. სამკურნალო მცენარეები ----------11

2. მასალა და მეთოდები

2.1. კვლევის ობიექტი და მასალა ---------- 15

2.2. კაკლის (Juglans regia) უღლების ექსტრაქტის ფხვნილის დამზადება ---- 15

2.3. პერიფერიულ სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლების განსაზღვრა -- 16

3. შედეგები და მათი განხილვა

3.1. Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის გავლენა ინტაქტური თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლებზე ---------- 17

3.2. Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის გავლენა თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლებზე ლეიკოპენიის ექსპერიმენტული მოდელის პირობებში ---------- 22

დასკვნა ---------- 27

გამოყენებული ლიტერატურა ---------- 28

## ანოტაცია

შესწავლილია თეთრი თაგვების პროთრომბინის მახასიათებლებზე (PT - პროთრომბინული დრო, INR - საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა, PTI - პროთრომბინული ინდექსი) კაკლის უღლების ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ნორმასა და ლეიკოპენიის პირობებში.

დადგინდა, რომ Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის პერორალური გზით შეყვანა ინტაქტური თეთრი თაგვების სისხლში არ იწვევს პროთრომბინის მახასიათებლების ცვლილებას.

ნაჩვენები იქნა ციკლოფოსფანის ინექციის შემდეგ თეთრი თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლების ცვლილებები ნორმის ფარგლებში. Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის პერორალური გზით შეყვანის შემდეგ არ მიიღწევა პროთრომბინის მახასაითებლების აღნიშნული ცვლილებების კორექცია.

დასკვნა: Juglans regia L.-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებულ ფხვნილს გააჩნია თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლების ცვლილების უნარი ნორმასა და ლეიკოპენიის პირობებში.


**Effect of extract of walnut (Juglans regia L) septum on prothrombin characteristics during leucopenia in white mice**


**Nino Maziashvili**



**Annotation**

It was studied the influence of walnut septum extract lyophilized powder on the prothrombin characteristics (PT - Prothrombin time, INR – International normalized ratio, PTI - Prothrombin index) of white mice blood under normal condition and during leukopenia experimental model.

It was established that lyophilized powder of Juglans regia septum extract by oral administration does not change the prothrombin characteristics of the white mouse.

After the cyclophosphamide injection, changes in prothrombin characteristics in the blood of the white mouse are within the norm. By administration leophilized powder of Juglans regia septum extract is not achieved the correction of these changes in prothrombin characteristics of mice blood.

Conclusion: The lyophilized powder of Juglans regia septum extract has the ability to change prothrombin characteristics in the blood of the white mice in normal condition and during experimental model of leukopenia.

# შესავალი

უკანასკნელ წლებში მიმდინარეობს სხვადასხვა პათოლოგიის მკურნალობის ახალი მეთოდების შემუშავება, რომელიც საშუალებას მოგვცემს თავიდან ავიცილოთ ციტოტოქსიკური პრეპარატების გამოყენება. მათ შორის აქტუალურია ბუნებრივი ნაერთების ძიება, რომლებიც იმოქმედებენ მსუბუქად და მოახდენენ შეცვლილი სისტემების და სტრუქტურების გამოსწორებას. უძველესი დროიდან გამოყენების ფართო არეალი მოიპოვა სამკურნალო მცენარეებმა, რომელთაც ახასიათებთ მინიმალური გვერდითი ეფექტები და ცალკე თუ სხვა მედიკამენტებთან კომბინაციში იხმარება სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ. სამკურნალო მცენარეები ხშირად გამოიყენება საკვებთან ერთად დანამატის სახით, როგორც ალტერნატიული თერაპია, თუმცა ხშირ შემთხვევაში მათი ბიოლოგიურად აქტიური კომპონენტები არ არის ცნობილი (Asadi-Samani M., et al., 2015; Khorshed Alam Md et al., 2016).

მედიკამენტებით მკურნალობა, როგორც ცნობილია, იწვევს დაავადებისათვის ჩვეული სიმპტომების მოხსნას, ხოლო სიმპტომების შესუსტება და პროცესების ნორმალიზაცია არის სამკურნალო მცენარეების სტრატეგიული გამოყენების საფუძველი (Hamid Nasri and Hedayatollah Shirzad 2013).

ამ თვალსაზრისით, განსაკუთრებით დიდია ინტერესი კაკლის (Juglans regia L.) მიმართ, რომლის თითოეულ ნაწილს (ნაყოფი, ფოთოლი, ზეთი, უღელი) გააჩნია სამკურნალო თვისებები. კაკლის მოქმედება შესწავლილია ისეთი დაავადებების და დარღვევების მკურნალობის დროს, როგორებიცაა: გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები; ათეროსკლეროზი და ჰიპერტონია; ნერვული დარღვევები; უძილობა; იმუნურ სისტემასთან დაკავშირებული დარღვევები და სხვა.

Juglans regia L. (ღვთიური რკო) შეიცავს: ცხიმებს (45-77%); ცილებს (8-21%); B1, E ვიტამინსა და A პროვიტამინს. მკვახე ნაყოფი მდიდარია C ვიტამინით. ამ მცენარის შემადგენელი ძირითადი ნაერთებია იუგლონი და მთრიმლავი ნივთიერება. იუგლონი (5 ჰიდროქსი 1,4 ნაფტოქინონი) ცნობილია როგორც ანტიმიკრობული მოქმედების ნაერთი (Sze-Tao Kar Wai Clara and Shridhar K Sathe, 2000; Fernández-Agulló A., et al. 2013).

დადგენილია, რომ Juglans regia L. უღლების ექსტრაქტს გააჩნია თეთრ თაგვებში ციკლოფოსფანის ინექციით გამოწვეული ლეიკოპენიის კორექციის უნარი, რაც ძვლის ტვინში ბლასტური ფორმების გაყოფის, დიფერენცირების და მომწიფების პროცესების სტიმულაციის შედეგად ხდება. ასევე, კაკლის ექსტრაქტი ახდენს ციკლოფოსფანით შეცვლილი ციტოქრომ C

დონის და გლუტათიონ პეროქსიდაზას და კატალაზას აქტიურობის აღდგენას (Dzidziguri D., et al. 2016; Haque R., et al. 2003).

ორგანიზმის მკურნალობის დროს ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი ფაქტორია სისხლის შედედების (კოაგულაციის) სისტემის მდგომარეობა. პროცესები, რომლებიც ჩართულია სისხლის შედედებაში წარმოადგენს დაცვით მექანიზმს, რაც აუცილებელია სისხლის მიმოქცევის სისტემის აღდგენასა და შენარჩუნებაში. შედედებასთან დაკავშირებული დარღვევები (ჰემოსტაზი) იწვევს არასასურველი კოლტის წარმოქმნას და ქსოვილის იშემიას. ამის სამკურნალოდ გამოიყენება ანტიკოაგულანტები, რომლებიც იძლევა გვერდით ეფექტებს და პაციენტებს აყენებს სისხლდენის რისკის ქვეშ (Bane Charles E. and David Gailani. 2014).

შედედების და შედედების საწინააღმდეგო ფაქტორების და ასევე ფიბრინის დამშლელი კომპონენტების სინთეზი ხდება ღვიძლში. ამიტომ კოაგულაციის სისტემის ცვლილება ხშირი შემთხვევაა პაციენტებში ღვიძლის დაავადებით. ზოგჯერ ეს ცვლილება გამოწვეულია პრეპარატების მიღებით ან გარემო ფაქტორებით (Cesarman-Maus G., Hajjar K.A. 2005; Palta S.et al. 2014; Caldwell S. H. et al. 2006).

შედარებით მცირე ცნობები არის მცენარეული წარმოშობის წამლების მოქმედების შესახებ კოაგულაციაზე, რომლის მიხედვითაც ამ პრეპარატების გამოყენების შემდეგ ნაჩვენებია დარღვევები კოაგულაციურ კასკადში. არსებობს ცნობები, რომ მცენარეული ექსტრაქტები გამოიყენება, როგორც ანტითრომბული აგენტები, მაგრამ მათი მოქმედებისას გასათვალისწინებელია მრავალი ფაქტორი: მათ მიერ გამოწვეული მიკრომილაკების სტაბილიზაცია და უჯრედის მემბრანის დენადობის გაზრდა ხელს უშლის თრომბოციტების აგრეგაციას; ისინი თრგუნავენ ქსოვილოვანი ფაქტორის, თრომბინის, პლაზმინოგენის აქტივატორებს. სამკურნალო მიზნით მცენარეების გამოყენება რისკის ქვეშ აყენებს პაციენტებს, რომლებიც ღებულობენ კოაგულაციის საწინააღმდეგო პრეპარატებს (Cordier W.& Steenkamp V., 2012). ამასთან არ არის შესწავლილი თუ რა გავლენას ახდენს კაკლის უღლების ექსტრაქტი კოაგულაციის სისტემაზე როგორც ნორმაში, ასევე პათოლოგიის დროს.

ყოველივე აქედან გამომდინარე, ჩვენი სამუშაოს მიზანი იყო თეთრი თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლებზე კაკლის (Juglans regia L.) უღლების ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედების შესწავლა ნორმასა და ლეიკოპენიის პირობებში.

## 1.1. სისხლის შემადგენლობა და ფუნქციები

სისხლი მეზენქიმური წარმოშობის, შინაგანი არის, ერთ-ერთი ქსოვილია, რომელიც შედგება პლაზმისა და ფორმიანი ელემენტებისაგან, რომელთაც მიეკუთვნება ერითროციტები, ლეიკოციტები და თრომბოციტები. სისხლის პლაზმისა და უჯრედების მოცულობის თანაფარდობა დაახლოებით არის 60/40. ფორმიანი ელემენტების მოცულობის შეფარდებას სისხლის საერთო მოცულობასთან, ჰემატოკრიტი ეწოდება და დაახლოებით 40 %-ს შეადგენს.

სისხლის ფუნქციებია: 1. ტროფიკული - საკვები ნივთიერებების ტრანსპორტი; 2. სასუნთქი -ქსოვილების მომარაგება ჟანგბადით; ნახშირმჟავას და სხვა ნივთიერებათა ცვლის პროდუქტების გამოყოფა; 3. დამცველობითი - ანტისხეულების გამომუშავება, ფაგოციტოზი; 4. ჰუმორული - ჰორმონების ტრანსპორტი; 5. თერმორეგულაცია; 6. ჰომეოსტაზი - ორგანიზმის შინაგანი გარემოს შედგენილობისა და ფიზიკური მახასიათებლების მუდმივობის დაცვა (Mesher Anthony 2013; Абрамов М. Г. 1985; Улумбекова Э. Г. 1998).

სისხლის პლაზმა თხევადი უჯრედშორისი ნივთიერებაა, რომელიც შეიცავს 90-93% წყალს და 7-10% ორგანულ და არაორგანულ ნივთიერებას. ორგანული ნივთიერებებიდან 6% ეკუთვნის ცილებს. პლაზმაში წარმოდგენილია სამი სახის ცილა: ალბუმინები - სატრანსპორტო ცილები; გლობულინები - იმუნური პასუხის ცილები; და ცილები რომლებიც მონაწილეობენ სისხლის შედედებაში (მაგ: ფიბრინოგენი). პლაზმის ცილების სინთეზი, იმუნოგლობულინის გარდა, ხდება ღვიძლში. მათი რაოდენობა და შედგენილობა სისხლში მუდმივია. სისხლის შედედებაში ასევე მონაწილეობენ თრომბოციტები. სისხლძარღვის დაზიანების შემთხვევაში გამოყოფენ თრომბოციტურ ფაქტორ-3-ს, რომელიც ფიბრინოგენის ფიბრინად გარდაქმნით კოლტის წარმოქმნას იწვევს. (Гольдберг Д. И. и Е. Д. Гольдберг. 1971; Кассирский И.А., Г.А. Алексеев. 1970).

## 1.2. ლეიკოპენია

მეცნიერება სისხლის შესახებ - ჰემატოლოგია, აქტიურად ვითარდება მედიცინის დახმარებით, რადგანაც მას შეხება აქვს სისხლის ისეთ დარღვევებთან, როგორიცაა სხვადასხვა წარმოშობის ანემიები, ლეიკოპენიები, ჰემოფილიები, ლეიკოზები და სხვა.

სისხლში ლეიკოციტების რაოდენობის კლებას ლეიკოპენიას უწოდებენ. ამ უჯრედების რაოდენობრივი კლება შეიძლება სხვადასხვა მიზეზით მოხდეს (Хэм А. и Д. Кормак. 1983;

Mesher Anthony 2013). გამოყოფენ თანდაყოლილ (გენეტიკურად განპირობებულ) და შეძენილ ლეიკოპენიებს. ამ უკანასკნელს მიეკუთვნება ტოქსიკური და მედიკამენტოზური წარმომავლობის ლეიკოპენია, ფიზიკური ფაქტორებით (მაიონიზირებელი რადიაცია), ზოგიერთი ინფექციური, რევმატოიდული, ენდოკრინული და ჰემატოლოგიური დაავადების, კვებითი დეფექტების შედეგად აღმოცენებული და სხვა. თანდაყოლილი გენეტიკურად განპირობებული ლეიკოპენიები გვხვდება იშვიათად. მაგ, გლასენის სინდრომი ძირითადად შეინიშნება არაბებში, აფრიკელ და ამერიკელ ზანგებში (Крылов А., Б. М. Тайц. 2005).

სიმსივნის მქონე პაციენტებში გარდა იმისა, რომ დაავადებას თან სდევს თრომბოზის რისკი, მკურნალობის შემდეგ ხშირია ლეიკოპენიის და თრომბოციტოპენიის შემთხვევები, რომელიც გამოწვეულია ციტოსტატიკური პრეპარატებით. ლეიკოპენიის არსებობა წარმოადგენს კლინიკურ პრობლემას თერაპიული თვალსაზრისით, გამოყენებული იქნეს იმუნოდეპრესანტები თუ ახალი ბიოტექნოლოგიური პრეპარატები (Carli L., et al., 2015).

იგივე რისკებთანაა დაკავშირებული ვირუსის საწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობა, რომლებიც ხშირად იწვევს ჰემატოლოგიურ პრობლემებს (Matsumoto Kazuaki, et al., 2015).

ციტომეგალოვირუსით ინფიცირებულ პაციენტებს პროფილაქტიკის მიზნით ეძლევათ ვალგანციკლოვირი, რომელსაც აქვს მიელოტოქსიკური ეფექტი. მიკოფენოლატ მოფეტილი გამოიყენება როგორც იმუნოსუპრესორი და რომელსაც ასევე შეუძლია გამოიწვიოს ლეიკოპენია (Waduud MA, et al. 2014).

ასევე ჰემატოლოგიური დარღვევებით ხასიათდება ქვეთიაპინი. ის არის ჩვეულებრივი ანტიფსიქოზური წამალი, რომელიც გამოიყენება მთელ მსოფლიოში შიზოფრენიის დროს. ის იწვევს პაციენტებში ლეიკოპენიასა და თრომბოციტოპენიას, თუმცა ეს პროცესი შექცევადია მაგრამ შესაძლოა ფატალურად დამთავრდეს (Fan Kuang-Yuan,et al. 2015).

### 1.3. სისხლის შედედების (კოაგულაცია) სისტემა

ღვიძლი მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰემოსტაზში, რადგან შედედების (კოაგულაციის) და შედედების საწინააღმდეგო ფაქტორების და ასევე ფიბრინის დამშლელი კომპონენტების სინთეზი ხდება ღვიძლის პარენქიმული უჯრედების მიერ (გამონაკლისისა ფაქტორი III, IV, VIII). კოაგულაცია-ფიბროლიზის რეგულაციაში ასევე ჩართულია ღვიძლის რეტიკულოენდოთელური სისტემა, რომელიც სისხლის მიმოქცევაში კოაგულაციის ფაქტორების მოშორებას უწყობს ხელს (Cesarman-Maus G, Hajjar KA 2005; Palta S.et al. 2014).

ნორმალური ჰემოსტატიკური ბალანსი დამოკიდებულია პროკოაგულაციის, ანტიკოაგულაციის და ფიბროლიტიკური ცილების ერთობლივ მოქმედებაზე. კოაგულაციის ინიცირების ძირითადი ორი გზა არსებობს: გარეგანი (TF და ფაქტორ VII) და შინაგანი (ფაქტორები VIII, IX, XI, XII). გარეგანი ზემოქმედებით კოაგულაციის ინიცირება ხდება ქსოვილოვანი ფაქტორის (TF) გამონთავისუფლებით დაზიანებული სისხლძარღვის კედლიდან. TF ფაქტორი პლაზმაში არსებულ ფაქტორ VII-თან ამყარებს კომპლექსს. წარმოქმნილი კომპლექსი იწვევს ფაქტორ X-ის აქტივაციას და მიიღება ფაქტორი Xa. თავის მხრივ ფაქტორი Xa კოფაქტორთან ერთად (ფაქტორ Va) პროთრომბინს (ფაქტორი II) გარდაქმნის თრომბინად (ფაქტორი IIa). წარმოქმნილი თრომბინი ააქტივებს ფაქტორ V, VIII, XI და თრომბოციტებს, რომლებიც კოაგულაციური კასკადის ფერმენტული რეაქციების ამპლიფიცირებისათვის წარმოქმნიან საფუძველს (Rosenberg RD, and Aird WC. 1999, Caldwell Stephen H. et al., 2006; CugnoMassimo et al. 2014).

კოაგულაციის ინიცირების შინაგანი გზებით კასკადურად გააქტივებული XI და XII ფაქტორები იწვევენ IX-ის გარდაქმნას IXa-ად, რომელიც თავის კოფაქტორთან ერთად (ფაქტორი VIIIa) ფაქტორ X-ს გარდაქმნის Xa ფაქტორად, რაც თრომბინის წარმოქმნას იწვევს. დიდი რაოდენობით მიღებული თრომბინი ახდენს ფიბრინოგენის დახლეჩვას და წარმოქმნის ფიბრინის მონომერებს, რომლებიც კოვალენტურად უკავშირდებიან ერთმანეთს ფაქტორ XIIIa-ის (თრომბინი აქტიურდება) მეშვეობით, და წარმოიქმნება კოლტი. ამის შემდეგ თრომბინით გააქტივებული ფიბრინოლიზის ინჰიბიტორი (TAFI) აქტიურდება და ამცირებს პლაზმინოგენის შეღწევას კოლტის სიღრმეში და მის აქტივაციას, რაც კოლტის დაშლას აფერხებს (Chapin John C. and Hajjar Katherine A. 2015).

TF-დამოკიდებული ფიბრინოგენის წარმოქმნა სწრაფად ითრგუნება TF კასკადის ინჰიბიტორით (TFPI), რომელიც უერთდება სხვადასხვა ფაქტორებს და წარმოქმნის კომპლექსს TFPI/Xa/TF/VIIa. ამ კომპლექსის ინტერნალიზაცია ხდება TF-ის შემცველი უჯრედების მიერ. მთავარი ენდოგენური ანტიკოაგულაციური სისტემაა C ცილაზე დამოკიდებული სისტემა. C ცილა და მისი კოფაქტორი ცილა S არის K ვიტამინ დამოკიდებული ღვიძლის მიერ სინთეზირებული ფაქტორები. C ცილა უკავშირდება თავის რეცეპტორს ენდოთელურ უჯრედებზე და აქტიურდება სხვა ენდოთელურ უჯრედზე წარმოდგენილ თრომბომოდულინის დაკავშირებით თრომბინთან. გააქტივბული C ცილა ახდენს VIIIa და Va ფაქტორების ინაქტივაციას (Esmon CT. 2003).

სხვა ანტიკოაგულაციური სისტემა მოიცავს ანტითრომბინს (AT), რომელიც ღვიძლში წარმოიქმნება, და ახდენს IIa, Xa, IXa, XIa და XIIa ფაქტორების ინაქტივაციას. ამ სისტემის გაძლიერება ხდება ჰეპარინის მეშვეობით (Sofi F *et al.* 2004).

აგრეთვე ანტიკოაგულანტს წარმოადგენს ცილა Z, რომელიც ახდენს ფაქტორ Xa-ს დეგრადაციას, უკავშირდება რა ფაქტორ Xa-ს პროტეაზას იჰიბიტორს. საბოლოოდ შედედებას ხელს უშლის ფიბროლიტიკური სისტემის მეშვეობით ფიბრინის მონელება და მის მთავარ კომპონენტებად ითვლება პლაზმინოგენი და მისი აქტივატორი (tPA). ეს ორივე ცილა შეაღწევს პოლიმერიზებულ ფიბრინში, პლაზმინოგენი უერთდება ფიბრინს  და tPA, რაც იწვევს პლაზმინის წარმოქმნას, რომელიც თავის მხრივ მოქმედებს ფიბრინზე და იწვევს კოლტის დაშლას. ვიტამინი K (ცხიმში ხსნადია) აუცილებელ პირობას წარმოადგენს პროკოაგულაციის და ანტიკოაგულაციის ფაქტორების ნორმალური დონის შესანარჩუნებლად (Sofi F *et al.* 2004).

პროცესები, რომლებიც ჩართულია სისხლის შედედებაში წარმოადგენს დაცვით მექანიზმს, რაც აუცილებელია სისხლის მიმოქცევის სისტემის აღდგენასა და შენარჩუნებაში. შედედებასთან დაკავშირებული დარღვევები (ჰემოსტაზი) იწვევს არასასურველი კოლტის წარმოქმნას და ქსოვილის იშემიას. ამის სამკურნალოდ გამოიყენება ანტიკოაგულანტები, რომლებიც იძლევა გვერდით ეფექტებს და პაციენტებს აყენებს სისხლდენის რისკის ქვეშ (Bane Charles E. and David Gailani. 2014).

მრავალი დაავადებისათვის მნიშვმნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს ფიბრინის წარმოქმნა და მისი დაშლა. ისეთი მემკვიდრული დაავადებები, როგორიცაა სხვადასხვა ტიპის ჰემოფილია, ხასიათდება კოაგულაციის კასკადის დეფექტურობით, ფიბრინისაგან ანომალური კოლტების წარმოქმნით, რომელიც ადვილად იხსნება. ამ დარღვევების გამოსწორება შესაძლებელია, რეკომბინანტული VIIa ფაქტორის გამოყენებით (Chapin John C. and Hajjar Katherine A. 2015).

კოაგულაციის სისტემის ცვლილება ხშირი შემთხვევაა პაციენტებში ღვიძლის დაავადებით. ზოგჯერ ეს ცვლილება გამოწვეულია პრეპარატების მიღებით, გარემო ფაქტორებით, მაგ: სიცოცხლისათვის საშიში ჰემორაგია გამოწვეულია არა შედედების ფქტორების დარღვევით, არამედ წნევის მომატებით (Caldwell S. H. et al. 2006).

ციროზის მქონე პაციენტებში შეინიშნება თრომბოზის განვითარების ტენდენცია, მიუხედავად იმისა რომ პლაზმას ახასიათებს კოაგულაციის ხანგრძლივი დრო. დადგენილია, რომ ასეთ პაციენტებში პლაზმის ჰიპერკოაგულაციის უნარი გამოწვეულია VIII ფაქტორის დონის მომატებით და C ცილის დონის შემცირებით (Tripodi Armando et al. 2009).

სიმსივნის დროს ჰემოსტატიკური დარღვევები გამოწვეულია სიმსივნის თრომბოზული თავისებურებებით. ჰემოსტაზში მონაწილე ცილების ექსპრესიის რეგულაცია ხდება ონკოგენებით. სიმსივნის პირობებში შეცვლილი მიკროგარემო ქსოვილოვანი ფაქტორის თანაობისას მოქმედებს ნორმალურ უჯრედებზე და იწვევს ავთვისებიანი ფენოტიპის ჩამოყალიბებას. არსებობს კორელაცია თრომბოემბოლიის სიხშირესა და გაუარესებულ ნეოპლაზიურ დაავადებებს შორის. კოაგულაციური სისტემის აქტივაცია ხელს უწყობს სიმსივნის აგრესიულობას და პირიქით (Falanga A. et al. 2014; Lima Luize G., Monteiro Robson Q., 2013).

ავტოიმუნური დაავადებები, სიმსივნე, სხვადასხვა მედიკამენტების მიღება, დერმატოლოგიური პრობლემები და აგრეთვე ორსულობა პაციენტებში იწვევს ავტოანტისხეულების წარმოქმნას კოაგულაციის ფაქტორების საწინააღმდეგოდ. ეს ანტისხეულები უკავშირდებიან ფაქტორებს და იწვევენ მათ ნეიტრალიზებას, რაც საბოლოოდ იწვევს სისხლდენის კლინიკას. მათ შორის ყველაზე გავრცელებულია ანტისხეულები VIII ფაქტორის საწინააღმდეგოდ. VIII ფაქტორის დეფექტი იწვევს A ტიპის ჰემოფილიას (Chang Hsiu-Hao and Chiang Bor-Luen, 2014).

ათეროსკლეროზის პირველადი მკურნალობა თრომბოციტების საწინააღმდეგო და კოაგულაციის საწინააღმდეგო მედიკამენტებით ეფექტურია, მაგრამ თან სდევს სერიოზული გვერდითი ეფექტები, რომელთაგან სისხლდენა ყველაზე გავრცელებული მოვლენაა. ამ პრობლემის გადასაჭრელად შემოთავაზებული იყო ფაქტორი XI, როგორც ანტიკოაგულაციური სამიზნე. აღმოჩნდა, რომ ნორმალურ პირობებში კოლტის წარმოქმნა შენარჩუნებულია XI ფაქტორის არ არსებობის დროს, მაშინ როცა თრომბოზის დროს ამ ფაქტორის ინჰიბირება იწვევს შედედების გახანგრძლივებას. ფაქტორი XI-ს ინჰიბირება მღრღნელებსა და პრიმატებს იცავს ექსპერიმენტულად გამოწვეული თრომბოზისაგან. ამასთან XI ფაქტორის დეფიციტის მქონე პაციენტებში შეიმჩნევა ღრმა თრომბოზების და იშემიური ინსულტების დაბალი დონე (Montfoort M. L. et al. 2014;Bane Charles E. and David Gailani. 2014).

შედარებით მცირე ცნობები არის მცენარეული წარმოშობის წამლების მოქმედების შესახებ კოაგულაციაზე, რომლის მიხედვითაც ნაჩვენებია ამ პრეპარატების გამოყენების შემდეგ სერიოზული დარღვევები კოაგულაციურ კასკადში. სამკურნალო მიზნით მცენარეების გამოყენება რისკის ქვეშ აყენებს პაციენტებს, რომლებიც ღებულობენ კოაგულაციის საწინააღმდეგო პრეპარატებს (Cordier W. & Steenkamp V., 2012).

მცენარეული ექსტრაქტები გამოიყენება როგორც ანტითრომბული ფაქტორები, რადგან დიდი რაოდენობით შეიცავს ალკალოიდებს, ქსანტონებს, კუმარინს, ფავინოიდებს,

ნაფტოლებს. ამასთან ამ პრეპარატების მოქმედებისას გასათვალისწინებელია მრავალი ფაქტორი: ტაქსანის მიერ გამოწვეული მიკრომილაკების სტაბილიზაცია და საპონინების მეშვეობით მემბრანის დენადობის გაზრდა ხელს უშლის თრომბოციტების აგრეგაციას; პოლიფენოლები დამთრგუნველად მოქმედებენ ქსოვილოვანი ფაქტორის, თრომბინის, პლაზმინოგენის აქტივატორის და სხვა კოაგულაციის ფაქტორებზე, როგორც პოტენციატორი კოფაქტორი II ჰეპარინისათვის. ეს პრეპარატები კოაგულაციაზე მოქმედებენ გარკვეული გენების ინჰიბირება-აქტიურობის გზით (Cordier W.& Steenkamp V., 2012; McEwen BJ. 2015; Mohd Nor Nurul Huda, et al., 2016).

გულსისხლძარღვთა დაავადების დროს პროფილაქტიკისათვის გამოიყენება ანტითრომბული კომპონენტები საკვებთან ერთად. ცნობილია, რომ ამარანთუსების (Amaranthus) ოჯახის მცენარეებიდან გამოყოფილი ცილები ეფექტურად მოქმედებს როგორც პოტენციური ანტითრომბული აგენტი (Sabbione Ana Clara, et al., 2016).

Toona microcarpa ჩინეთში გავრცელებული მცენარეა, რომელიც მოქმედებს კოაგულაციის სისტემაზე და ახანგრძლივებს სისხლის შედედების დროს თრომბინის აქტივატორის ინჰიბირების გზით (Chen Hao, et al., 2014).

ლაბორატორიული ტესტებით ფაქტორების იდენტიფიკაცია მოითხოვს ფრთხილ და სისტემურ მიდგომებს, რათა გამორიცხული იყოს დროში გახანგრძლივებული სკრინინგ ტესტების გამოყენება. ხშირად იყენებენ ნაწილობრივ თრომბოპლასტინის დროს (aPTT), რომლის პარამეტრის ცვლილება მიუთითებს შინაგანი არის მდგომარეობაზე და პროთრომბინის დროს (PT), რაც წარმოადგენს კოაგულაციის გარეგანი გზების ინიციატორს (Cugno Massimo, et al. 2014).

კოაგულაციის სისტემა ადამიანსა და თაგვში საკმაოდ მსგავსია, ამიტომ ხშირად ტარდება კვლევები თაგვებზე, რომელიც მნიშვნელოვან წარმოდგენებს გვაძლევს ადამიანის კოაგულაციის სისტემაზე და რეაგენტები, რომელიც მომზადებულია ადამიანის სისხლის ტესტირებისათვის, ჩვეულებრივ გამოიყენება თაგვის სისხლის შემთხვევაშიც. პროთრომბინის დროის ხანგძლივობა ადამიანში წარმოადგენს 10-14 წმ. თაგვებში მისი ხანგრძლივობა დამოკდებულია ხაზებზე და საშუალოდ შეადგენს 9-12 წმ-ს (Emeis JJ, et al., 2007).

### 1.4. სამკურნალო მცენარეები

გამოყენების ფართო არეალი მოიპოვა სამკურნალო მცენარეებმა, რომლებიც ცალკე თუ სხვა მედიკამენტებთან კომბინაციაში იხმარება სხვადასხვა დაავადებების სამკურნალოდ. მათთვის

დამახასიათებელია თერაპიული ეფექტები როგორიცაა ანთების საწინააღმდეგო, სიმსივნის საწინააღმდეგოდ, ანტიოქსიდანტური, სედაციური, ახორციელებს იმუნომოდულაციას. ამასთან აუცილებელია დაცული იყოს დოზირება და შეთანხმებული იყოს სხვა მედიკამენტებთან, რათა არ მოხდეს სიმპტომების გამწვავება და უარყოფითი შედეგები (Khorshed Alam Md et al., 2016). ძველი დროიდან მოყოლებული დღემდე ყველა კულტურაში მოიხსენიება სამკურნალო მცენარეები. მცენარეების უმეტესობა ჯერ კიდევ გამოკვლეული არ არის ამ კუთხით. მეცნიერები დიდ ინტერესს გამოთქვამენ მცენარეებისადმი ახალ მედიცინაში გამოყენების მიზნით. სამკურნალო მცენარეებისათვის დამახასიათებელია მინიმალური გვერდითი ეფექტები, ამიტომ ხშირად გამოიყენება, მიუხედავად იმისა, რომ ბიოლოგიურად აქტიური კომპონენტები ბოლომდე შესწავლილი არ არის (Asadi-Samani M., et al., 2015).

ტრადიციულ მედიცინაში მცენარეებს იყენებენ ინფექციური აგენტების საწინააღმდეგოდ. მათი გამოყენება საკვებთან ერთად დანამატის სახით, როგორც ალტერნატიული თერაპია, ინტენსიურად ხდება მას შემდეგ, რაც დადგინდა მათში ანტიმიკრობული აგენტების პოლიფენოლების (ფლავინოიდები, ტანინები, ალკალოიდები) შემცველობა (Nabavi S.M. et al., 2015).

მედიკამენტებით მკურნალობა იწვევს დაავადებისათვის ჩვეული სიმპტომების მოშორებას, ხოლო სამკურნალო მცენარეები მოქმედებენ მსუბუქად და ახდენენ სისტემების და პროცესების გამოსწორებას, რომლებიც შეცვლილია. სიმპტომების შესუსტება არის სამკურნალო მცენრეების სტრატეგიული გამოყენების საფუძველი (Hamid Nasri and Hedayatollah Shirzad 2013).

აზიაში ფართოდ გავრცელებული მცენარეა ვითანია, ძაღლყურძენასებრთა ოჯახიდან (*Withania somnifera),* რომელიც გამოიყენება სამკურნალო კუთხით. მისი სხვადასხვა ნაწილები მრავლად შეიცავს ალკალოიდებს, საპონინებს და რკინას. ასევე მის შემცველობაშია ვითანოლიდები, რომლებიც სტეროიდებს წარმოადგენს და მსგავსია ჟენშენში არსებული აქტიური ნივთიერებებისა (Khorshed Alam Md et al., 2016).

აზიურ მედიცინაში კარგადაა ცნობილი სამკურნალო მცენარე ჟენშენი, რომელიც ზრდის ორგანიზმის რეზისტენტულობას მრავალი დამაზიანებელი ფაქტორის მიმართ. ეს მცენარე შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებებს (სტეროიდული გლიკოზიდები), რომლებიც ამცირებენ შრატში ლიპიდების შემცველობას, არეგულირებენ ლიპიდების მეტაბოლიზმს და ააქტივებენ იმუნურ სისტემას (Wenzel S.E. et al. 1997).

არანაკლებ მნიშვნელოვანია ნივრის გამოყენება როგორც სამკურნალო მცენარედ. ჯერ კიდევ ჩვ. წ. აღ-მდე მე-15 საუკუნეში ძველ ეგვიპტურ ტექსტებში ეს მცენარე მოიხსენიება როგორც ეფექტური საშუალება მრავალი დაავადებისათვის, განსაკუთრებით ფიზიკურად მძიმე

სამუშაოებში ჩართული პირებისათვის. ნაჩვენებია, რომ ნიორი ეფექტური საშუალებაა ასთმის საწინააღმდეგოდ, რაც შეიძლება გამოწვეული იყოს იმ ფერმენტების ინჰიბირების უნარით, რომლებიც ხელს უწყობენ ანთებითი ფაქტორების გამომუშავებას (Mohi El-Din et al., 2014).

კვლევები სამკურნალო მცენარეების შესახებ მნიშვნელოვანია ისეთი ეფექტური წამლების აღმოჩენაში, როგორიცაა ოპიატური ანესთეტიკები, ასპირინი, ტაქსოლი. მრავალი სამკურნალო მცენარე გავრცელებულია სპეციფიკურ არეალზე და ზოგჯერ გამოყენება მრავალი ასწლეულის განმავლობაში ხდება ისე, რომ არც ლიტერატურაშია მოხსენიებული და არც მეცნიერებისთვისაა ცნობილი. ცნობილია სამკურნალო მცენარეების გამოყენება დეპრესიის საწინააღმდეგოდ, თუმცა უმრავლეს შემთხვევაში მათი მოქმედების მექანიზმი ბუნდოვანია. მცენარეები შაფრონი (C. sativus) და როდიოლა (R. rosea) გამოიყენება როგორც ანტიდეპრესანტი, რომლებიც მოქმედებენ როგორც მონოამინების რეაბსორბციის ინჰიბიტორები, ზრდიან მათი რეცეპტორების მგრძნობელობას, და ასევე ახდენენ ნეიროენდოკრინულ მოდულაციას. ასევე შესაძლოა ჰქონდეს GABA ერგული და ოპიოიდური ეფექტი (Saki K., et al., 2014).

მრავალი ბიოლოგიური ეფექტი დაკავშირებულია მცენარე ნეგოს (Helichrysum) გვართან. მის შემცველობაშია ფლავინოიდები, ქალკონები, მნიშვნელოვანი ცხიმოვანი მჟავები, დიტერპენები, რომელთა არსებობა განაპირობებს ალერგიის და ანთების საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობულ, ანტიოქსიდანტურ თვისებებს (Haddouchi F.., et al., 2014).

ნუშის (Prunus dulcis) ჩენჩო და კანი მდიდარია ფენოლური ნაერთებით, ფლავინოიდებით, ცხიმში ხსნადი ვიტამინებით და ცხიმოვანი მჟავებით და გამოირჩევა ანტიოქსიდანტური თვისებებით. ითვლება, რომ ნუში წარმოადგენს ამ ნაერთების ერთ-ერთ ბუნებრივ წყაროს (Keser S. et al. 2014).

ზეთისხილის (Olea europaea) ნაყოფი, ზეთი და გადამუშავებული პროდუქტი შეიცავს ფენოლურ ნაერთებს (მაგ: თიროზოლი) რომლებიც წარმოადგენენ ანტიკანცეროგენულ, ანთების საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობულ და ანტიოქსიდანტურ აგენტებს. ნაჩვენებია, რომ ზეთისხილის ფოთლები წარმოადგენს ფლავინოიდების წყაროს. მთავარი ნაერთი, რომელიც მოქმედებს რადიკალების საწინააღმდეგოდ არის ლუთეოლინ 7-O-გლუკოზიდი (Goulas, V. et al. 2010).

დიდია ინტერესი კაკლის (Juglans regia L.) მიმართ, რომლის თითოეულ ნაწილს (ნაყოფი, ფოთოლი, ზეთი, უღელი) გამოიყენებენ ფარმაკოლოგიასა და კოსმეტიკაში. კაკლის სხვადასხვა ნაწილი შეიცავს ფენოლურ ნაერთებს, რომელთა ანტიოქსიდანტური თვისებებით შეიძლება აიხსნას მისი ანტისიმსივნური და კარდიოპროტექტორული მოქმედება. მისი ფენოლური

ნაერთები თავისუფალი რადიკალებისაგან განთავისუფლების საშუალებაა (Ribeiro A.S., et al. 2015).

კაკალი (ღვთიური  რკო) შეიცავს: ცხიმებს (45-77%);  ცილებს (8-21%);  B1, E ვიტამინსა და A პროვიტამინს. ცნობილია, რომ გარდა გენეტიკური ფაქტორისა მცენარეში E ვიტამინის შემცველობაზე გავლენას ახდენს განსხვავებული ეკოლოგიური გარემო და მცენარის ასაკი (Sze-Tao Kar Wai Clara and Shridhar K Sathe, 2000; Amaral J. S., et al, 2005).  კაკლის მკვახე ნაყოფი მდიდარია C ვიტამინით. მცენარის ნაწილები გამოიყენება როგორც ანტიმიკრობული აგენტი. მაგალითად წენგოს წყლიანი ექსტრაქტი აინჰიბირებს გრამდადებითი ბაქტერიების ზრდას. კაკლის ფოთლებსა და სხვა ნაწილებში შემავალი ძირითადი ნაერთებია იუგლონი და მთრიმლავი ნივთიერება. იუგლონი (5 ჰიდროქსი 1,4 ნაფტოქინონი) ცნობილია, როგორც ანტიმიკრობული მოქმედების ნივთიერება (Oliveira I., et al., 2008; Fernández-Agulló A., et al. 2013).

ასევე კაკლის ნაყოფი შეიცავს ქინონებს, ტანინებს, მნიშვნელოვან ცხიმოვან მჟავებს და მინერალებს. მინერალებიდან ნატრიუმი, ფოსფორი, მაგნიუმი და რკინა მნიშვნელოვანი რაოდენობითაა მცენარეში ნანახი. კაკლის გამაჯანსაღებელი მოქმედება მოიცავს ქოლესტერინის რაოდენობის შემცირებასა და ანთებითი რეაქციების შესუსტებას (Cosmulescu S., et al., 2009).

ცნობილია, რომ კაკლის ფოთლების ექსტრაქტი თრგუნავს პროსტატის სიმსივნეს აპოპტოზის ინდუცირების გზით; გამოიყენება კანის ანთების და წყლულების საწინააღმდეგოდ, როგორც ანტისეპტიკური საშუალება; აქვს $CCl_4$-ით გამოწვეული ოქსიდაციური დაზიანების საწინაარმდეგო ეფექტი და წარმოდგება როგორც ჰეპატოპროტექტორი. როგორც ცნობილია, ღვიძლის დაავადებების სამკურნალოდ ჩვეულებრივი და სინთეზური პრეპარატები არ არის საკმარისი, და იწვევს სერიოზულ გვერდით ეფექტებს (Li W. et al. 2015; Asadi-Samani M., et al., 2015; Ribeiro A.S., et al. 2015).

დადგენილია, რომ კაკლის უღლების ექსტრაქტს გააჩნია თეთრ თაგვებში ციკლოფოსფანის ინექციით გამოწვეული ლეიკოპენიის კორექციის უნარი, რაც  ძვლის ტვინში ბლასტური ფორმების გაყოფის, დიფერენცირების და მომწიფების პროცესების სტიმულაციის შედეგად ხდება. ასევე კაკლის ექსტრაქტი ახდენს ციკლოფოსფანით შეცვლილი ციტოქრომ C დონის და გლუტათიონ პეროქსიდაზასა და კატალაზას აქტიურობის აღდგენას (Dzidziguri D., et al. 2016; Haque R., et al. 2003).

## თავი 2. მასალა და მეთოდები

### 2.1. კვლევის ობიექტი და მასალა

ექსპერიმენტებში გამოყენებული იყო არახაზოვანი თეთრი თაგვები (20–25 გ). ცხოველები დაყოფილი იყო ოთხ ჯგუფად: 1. *საკონტროლო* ჯგუფი - ინტაქტური ცხოველები (ნულოვანი წერტილი); 2. *I საცდელი* ჯგუფი (კუე) - ინტაქტური ცხოველები, რომლებიც პერორალურად იღებდნენ კაკლის უღლების ექსტრაქტის ფხვნილის წყალხსნარს სპეციალური ზონდით; 3. *II საცდელი* ჯგუფი (ცფ) - ცხოველები, რომლებსაც უკეთდებოდათ ციკლოფოსფამიდის ერთჯერადი ინექცია ინტრაპერიტონიალურად; 4. *III საცდელი* ჯგუფი (ცფ+კუე) - ცხოველები, რომლებშიც ციკლოფოსფამიდის ინექციასთან ერთად პერორალურად იღებდნენ კაკლის უღლების ექსტრაქტის ფხვნილის წყალხსნარს. *I* და *II* საცდელი ჯგუფის ცხოველებში კაკლის უღლების ექსტრაქტის ფხვნილის ხსნარი (0,2 მლ) შეგვყავდა პერორალურად დღეში ორჯერ 7 დღის განმავლობაში.

საკვლევ მასალად აღებული იყო პერიფერიული სისხლი. ვახდენდით ანესთეზირებული ცხოველების დეკაპიტაციას და სისხლს ვიღებდით კისრის არიდან. 150 მკლ სისხლს ემატებოდა 15 მკლ 3,2 % ნატრიუმის ციტრატი სისხლის თხევად მდგომარეობაში შესანარჩუნებლად. ექსპერიმენტის მსვლელობისას სისხლის აღება ხდებოდა 1-ლ, მე-2, მე–4, მე–8 და მე–15 დღეებზე ყველა ჯგუფის ცხოველებიდან. ციკლოფოსფამიდის ინექცია ხდებოდა ინტრაპერიტონეალურად 350 მგ/კგ-ზე (Artym Jolanta et al. 2004). 7-8 მგ ციკლოფოსფამიდს ვხსნიდით 100 მკლ საინექციო წყალში, ინექციას ვახდენდით ერთჯერადად.

### 2.2 კაკლის უღლების ექსტრაქტიან ფხვნილის დამზადება

21 გრამ კაკლის უღლებს, ვუმატებდით 400 მლ მდუღარე წყალს და ექსტრაქციისთვის წყლის აბაზანაზე ვდგამდით. დუღილის პროცესს ვასრულებდით სითხის საწყისი მოცულობის განახევრებისთანავე. მიღებულ ექსტრაქტს ვყინავდით თხევად აზოტში და ვაშრობდით ლიოფილიზატორში. მიღებულ ფხვნილს ვხსნიდით გამოხდილ წყალში (20 მგ ფხვნილი - 6 მლ *H2O*).

## 2.3. პერიფერიულ სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლების განსაზღვრა

ნატრიუმის ციტრატიანი სისხლის ცენტრიფუგირებას ვახდენდით 10-15 წთ 2000 ბრუნზე. სუპერნატანტიდან ვიღებდით 25 მკლ პლაზმას და ვათავსებდით კიუვეტაში, რომელსაც ვამატებდით 50 მკლ რეაგენტის და ბუფერის ნარევს. ეს ნარევი შეიცავდა - 1 მგ კურდღლის ტვინიდან გამოყოფილ ექსტრაქტს, რომელიც გახსნილი იყო 1მლ 0,025 M ბუფერში (შემცველობა CaCl2 და ნატრიუმის აზიდი NaN3) pH 7-7,8. კიუვეტას ვდგამდით HUMANA Diagnostics წარმოების კოაგულომეტრში - Humaclot Junior - გასაზომად. ეკრანზე ჩანს სამი მახასიათებელი: პროთრომბინული დრო (წმ), INR და პროთრომბინული ინდექსი (%), რომლის მიხედვითაც ვახდენდით მონაცემების ჩაწერას და დამუშავებას. ეს მეთოდი გვიჩვენებს VII, V, X და II ფაქტორების მდგომარეობას (ქემოკლიძე ს., და სხვა 2010).

PT - პროთრომბინული დრო (9-12 წმ), რომელიც ესაჭიროება საკვლევი ობიექტის პლაზმის შედედებას, რეაგენტების დამატების შემდეგ.

INR - საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა (0,8 – 1,2) - საკვლევი ობიექტის პროთრომბინული დრო შეფარდებული საკონტროლო ობიექტის პროთრომბინული დროის საშუალოზე.

PTI - პროთრომბინული ინდექსი (85-145 %) - საკონტროლო ობიექტის პროთრომბინული დროს საშუალო მაჩვენებელი შეფარდებული საკვლევი ობიექტის პროთრომბინულ დროსთან და გამრავლებული 100-ზე.

ადამიანის და თაგვის კოაგულაციის სისტემა ძლიერ მსგავსია, შესაბამისად რეაქტივები, რომელიც მომზადებულია ადამიანის პროთრომბინის მახასიათებლებისათვის, ჩვეულებრივ გამოიყენება თაგვის სისხლის ტესტირების შემთხვევაშიც (Emeis JJ, et al., 2007).

## 3.3. შედეგები და მათი განხილვა

### 3.1. Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის გავლენა ინტაქტური თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლებზე

ძველი დროიდან მოყოლებული დღემდე ყველა კულტურაში მოიხსენიება სამკურნალო მცენარეები. სამკურნალო მცენარეებისათვის დამახასიათებელია მინიმალური გვერდითი ეფექტები, ამიტომ ხშირად გამოიყენება, მიუხედავად იმისა, რომ ბიოლოგიურად აქტიური კომპონენტები ბოლომდე შესწავლილი არ არის. სიმპტომების შესუსტება არის სამკურნალო მცენარეების სტრატეგიული გამოყენება (Hamid Nasri and Hedayatollah Shirzad 2013; Asadi-Samani M., et al., 2015).

სამკურნალო თვალსაზრისით დიდია ინტერესი კაკლის (Juglans regia L.) მიმართ, რომლის თითოულ ნაწილს (ნაყოფი, ფოთოლი, ზეთი, უღელი) ძველი დროიდან გამოიყენებენ ფარმაკოლოგიასა და კოსმეტიკაში. იგი შეიცავს ფენოლურ ნაერთებს, რომელთა ანტიოქსიდანტური თვისებებით შეიძლება აიხსნას მისი ანტისიმსივნური და კარდიოპროტექტორული მოქმედება. მისი ფენოლური ნაერთები თავისუფალი რადიკალებისაგან განთავისუფლების საშუალებაა (Ribeiro A.S., et al. 2015).

ექსპერიმენტულად შესწავლილია და დადასტურებულია კაკლის ჰეპატოპროტექტორული, ანტისიმსივნური, ანტისეპტიკური და ანტიმიკრობული მოქმედება (Li W. *et* al. 2015; Ribeiro A.S., et al. 2015).

ასევე ცნობილია, რომ კაკლის უღლების ექსტრაქტს გააჩნია თეთრ თაგვებში ციკლოფოსფანის ინექციით გამოწვეული ლეიკოპენიის კორექციის უნარი, რაც ძვლის ტვინში ბლასტური ფორმების გაყოფის, დიფერენცირების და მომწიფების პროცესების სტიმულაციის შედეგად ხდება (Dzidziguri D., et al. 2016).

შედარებით მცირე ცნობები არის მცენარეული წარმოშობის წამლების მოქმედების შესახებ სისხლის შედედებაზე, რომლის მიხედვითაც ნაჩვენებია ამ პრეპარატების გამოყენების შემდეგ დარღვევები კოაგულაციურ კასკადში. ამასთან არ არის შესწავლილი თუ რა გავლენას ახდენს კაკლის უღლების ექსტრაქტი კოაგულაციის სისტემაზე. აქედან გამომდინარე კვლევის პირველ ეტაპზე კაკლის უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილით ვიმოქმედეთ ინტაქტურ თაგვებზე და ვსწავლობდით ამ ცხოველების პროთრომბინის მახასიათებლებს (PT, INR, PTI). ლაბორატორიული ტესტებით ფაქტორების იდენტიფიკაცია მოითხოვს სიფრთხილეს, რათა გამორიცხული იყოს დროში გახანგრძლივებული ტესტების გამოყენება.

ხშირად იყენებენ ნაწილობრივ თრომბოპლასტინის დროს (aPTT), რომლის პარამეტრის ცვლილება მიუთითებს შინაგანი არის მდგომარეობაზე და პროთრომბინის დროს (PT), რაც წარმოდგენას გვაძლევს კოაგულაციის გარეგანი გზების შესახებ (CugnoMassimo, et al. 2014).

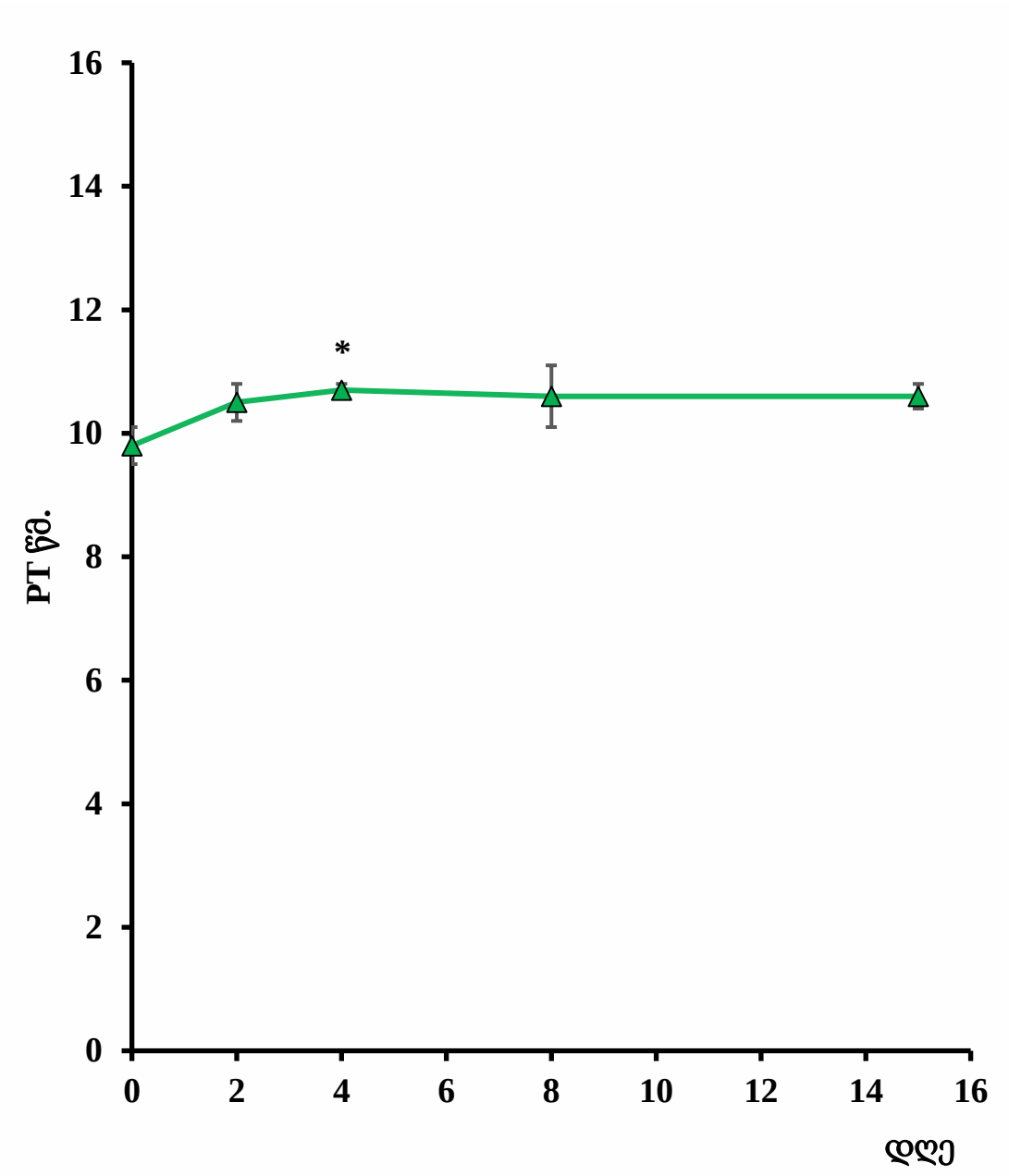
ინტაქტურ ცხოველებს პერორალურად ეძლეოდათ კაკლის უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის წყალხსნარი, დღეში ორჯერ (0,2 მლ). ნულოვანი წერტილი წარმოადგენს ინტაქტური ცხოველების მაჩვენებელს, ხოლო მე-2-დან მე-15 დღის ჩათვლით მაჩვენებლები მიეკუთვნება *I* საცდელ ჯგუფს.

1-ლ სურათზე მოცემულ გრაფიკზე გამოსახულია პროთრომბინული დრო. კაკლის უღლები იწვევს პროთრომბინული დროის მცირე ცვლილებას. კერძოდ, საკონტროლო ჯგუფის პროტრომბინული დროა 10 წმ. ეს მაჩვენებელი საცდელი ჯგუფის ცხოველებში იმატებს ერთი ერთეულით და საშუალოდ ხდება 11 წმ. მომატებული პროტრომბინული დრო შენარჩუნებულია ორი კვირის განმავლობაში (სურათი 1). სახეზე გვაქვს ცვლილება, რომელიც გამოწვეულია კაკლის უღლების ექსტრაქტით, თუმცა ეს ცვლილება ნორმის ფარგლებში მერყეობს. როგორც ცნობილია, პროთრომბინული დროის ნორმალური მაჩვენებელია 9-12 წმ (Emeis JJ, et al., 2007).

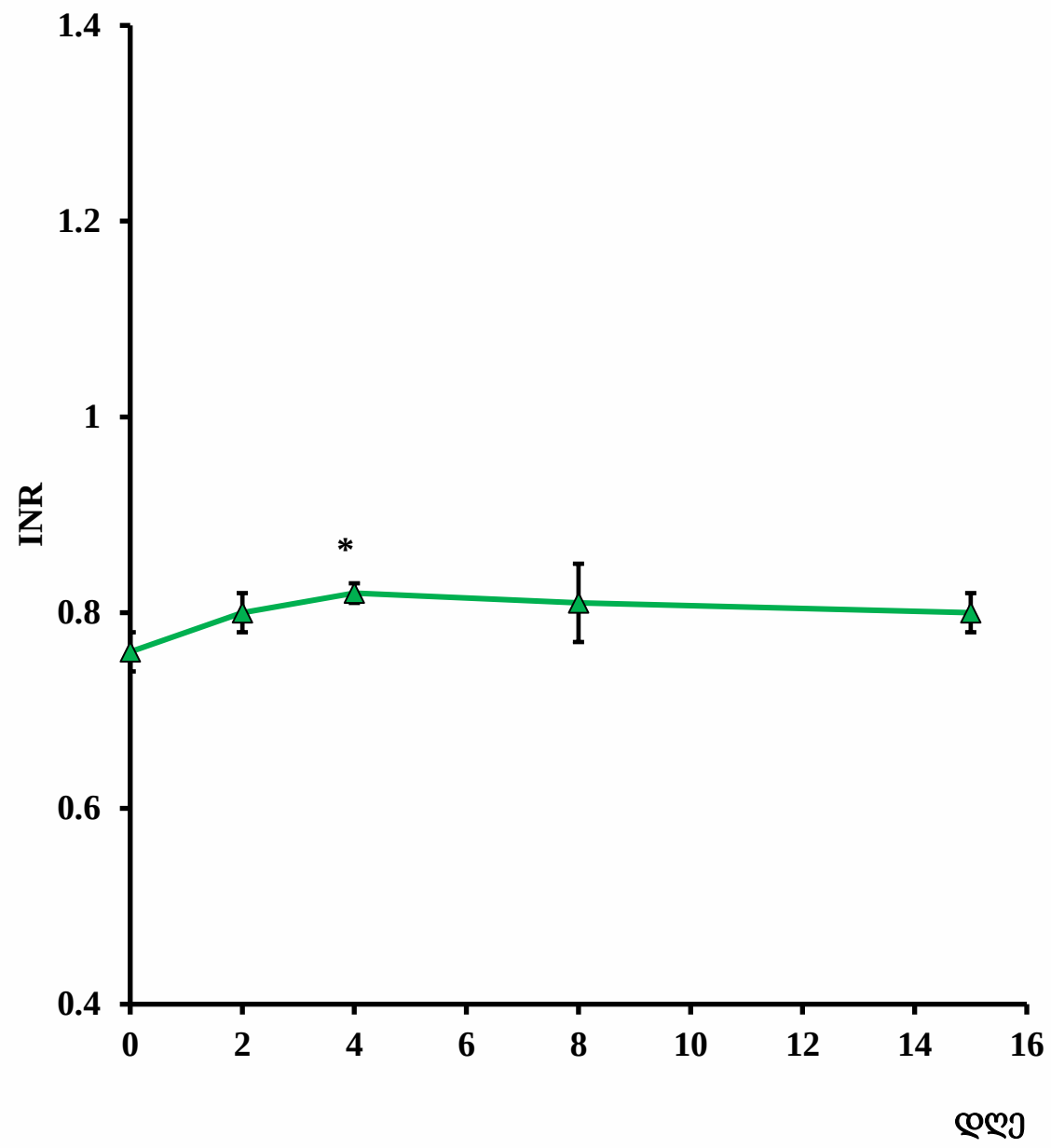
პროთრომბინის მახასიათებლის მეორე პარამეტრი - საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა (INR), პროთრომბინული დროის მსგავსად იმატებს და ეს მატება ორი კვირის განმავლობაშია შენარჩუნებული. თუმცა, ამ შემთხვევაშიც, ცვლილებები არის დასაშვები ნორმის ფარგლებში (სურათი 2).

რაც შეეხება პროთრომბინულ ინდექსს, რადგან პროთრომბინული INR უკუპროპორციული სიდიდეა, მე-4 დღეს ხდება მისი მცირედი კლება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით და ორი კვირის განმავლობაში ინარჩუნებს აღნიშნულ მნიშვნელობას(სურათი 3). უნდა აღვნიშნოთ, რომ ეს მონაცემებიც არ სცდება ნორმის ფარგლებს.

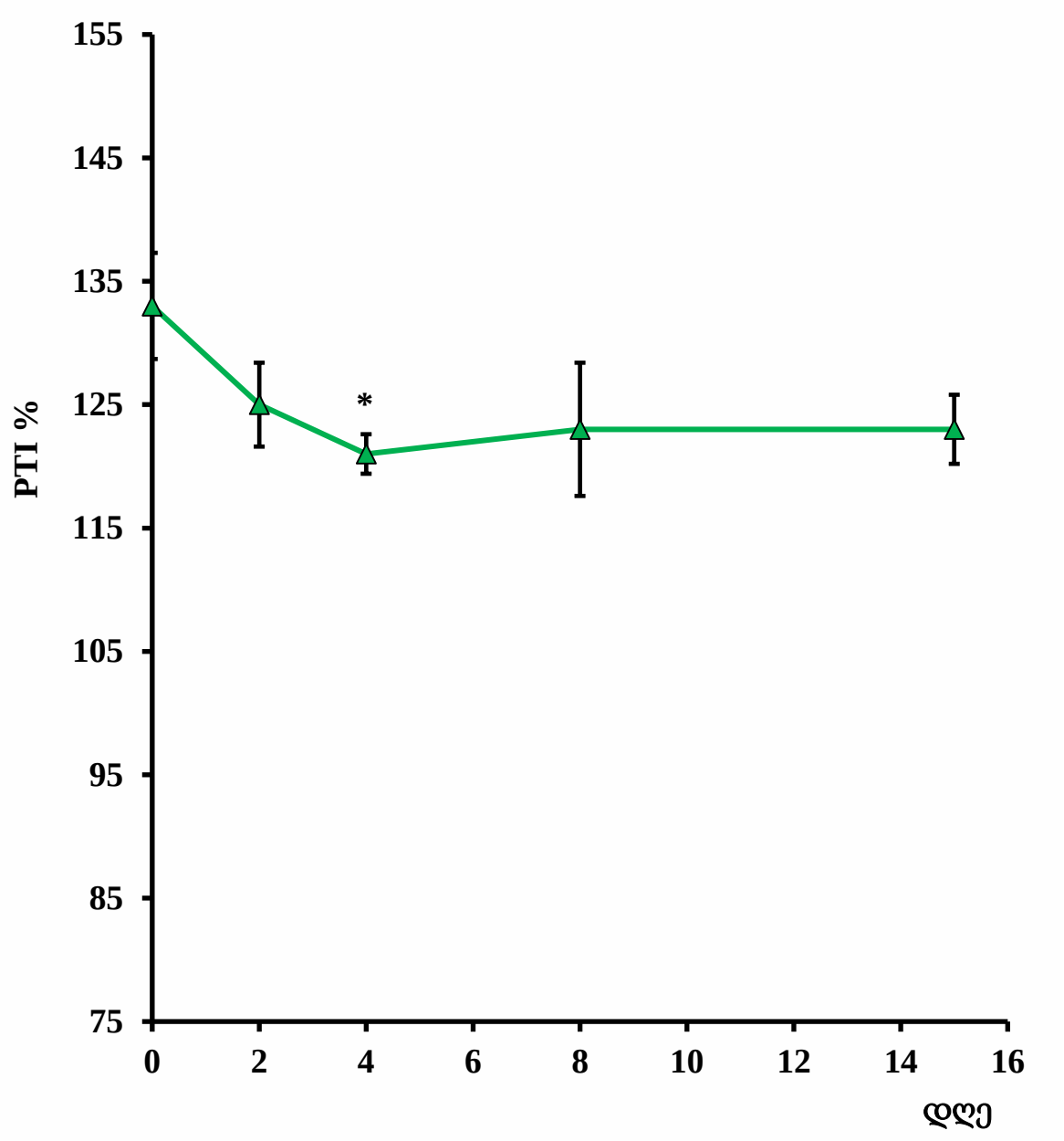
რადგან კაკლის უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის წყალხსნარი მცირედ ცვლის პროთრომბინის მაჩვენებლებს და ეს ცვლილება ნორმის ფარგლებში მერყეობს შეიძლება ვთქვათ, რომ კაკლის (Juglans regia) უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის წყალხსნარის პერორალური გზით მიღება არ ახდენს გავლენას თეთრი თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლებზე.




*სურათი 1. კაკლის ულლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ინტაქტური თაგვის პროთრომბინულ დროზე (PT) (ნორმა 9-12 წმ). (* p<0,05 საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით).*




*სურათი 2. კაკლის ულლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ინტაქტური თაგვის პროთრომბინის საერთაშორისო ნორმალიზებურ თანაფარდობაზე (INR) (ნორმა 0,8-1,2). (*p<0,05 საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით).*




*სურათი 3. კაკლის უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ინტაქტური თაგვის პროთრომბინულ ინდექსზე (PTI) (ნორმა 85-145 %).*

*(* p<0,05 საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით).*

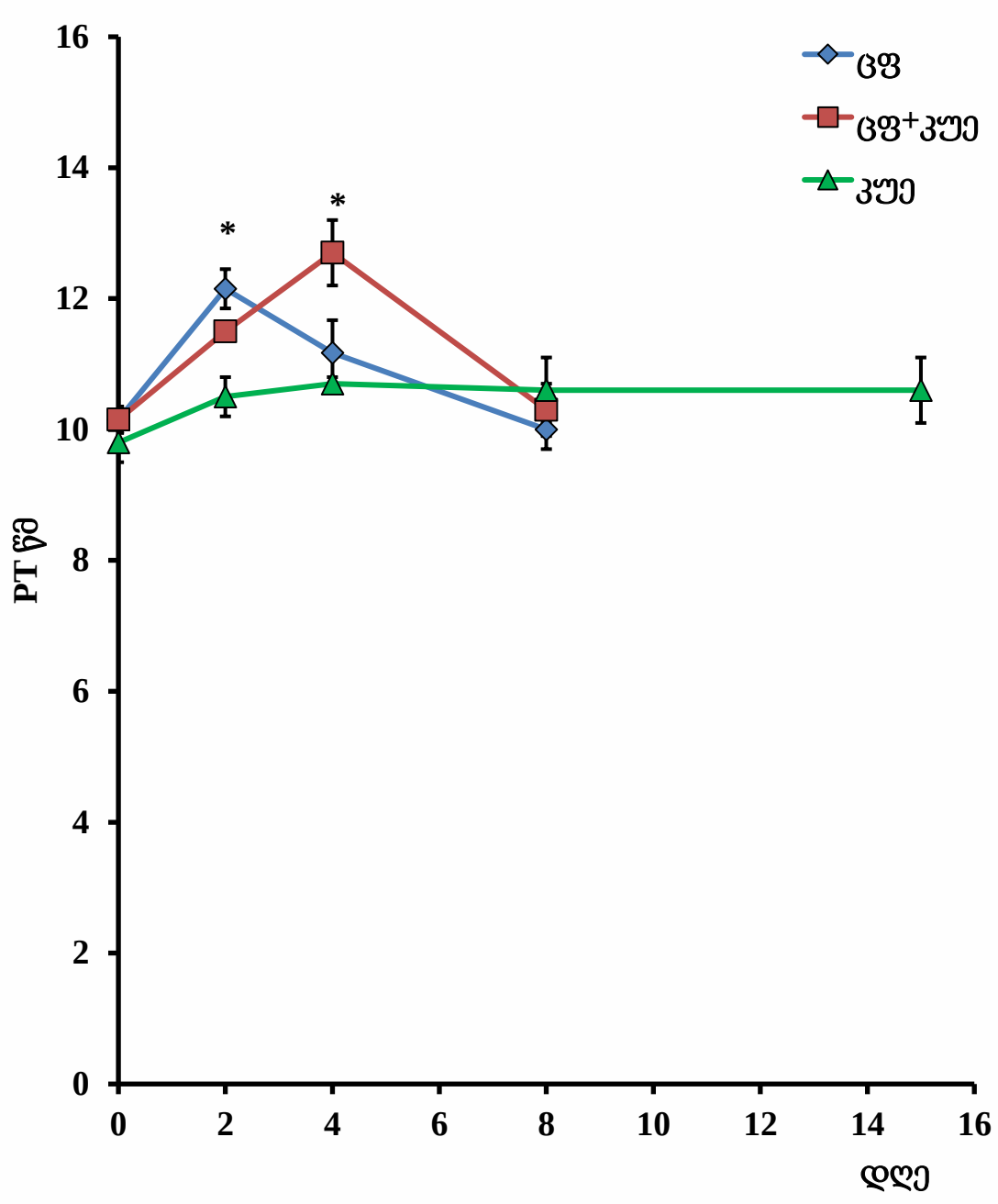
## 3.2. Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის გავლენა თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლებზე ლეიკოპენიის ექსპერიმენტული მოდელის პირობებში

მრავალი დაავადების დროს მნიშვმნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს ფიბრინის წარმოქმნა და მისი დაშლა. კოაგულაციის სისტემის ცვლილება ხშირი შემთხვევაა პაციენტებში ღვიძლთან დაკავშირებული დარღვევებით. ციროზის მქონე პაციენტებში შეინიშნება თრომბოზის განვითარების ტენდენცია. ზოგჯერ კოაგულაციის სისტემის ცვლილები გამოწვეულია პრეპარატების მიღებით ან გარემო ფაქტორებით (Caldwell S. H. et al. 2006; Chapin John C. and Hajjar Katherine A. 2015).

სიმსივნის მქონე პაციენტებში, გარდა იმისა რომ დაავადებას თან სდევს თრომბოზის რისკი, მკურნალობის შემდეგ ხშირია ლეიკოპენიის და თრომბოციტოპენიის შემთხვევები, რომელიც ციტოსტატიკებითაა გამოწვეული. ასევე, რისკებთანაა დაკავშირებული ვირუსის საწინააღმდეგო პრეპარატებით მკურნალობა, რომლებიც ხშირად ჰემატოლოგიურ პრობლემებს იწვევს. ლეიკოპენია თერაპიული თვალსაზრისით კლინიკურ პრობლემას წარმოადგენს. ამ შემთხვევაში გამოყენებული იქნეს იმუნოდეპრესანტები თუ ახალი ბიოტექნოლოგიური პრეპარატები (Matsumoto Kazuaki, et al., 2015; Carli L., et al., 2015).

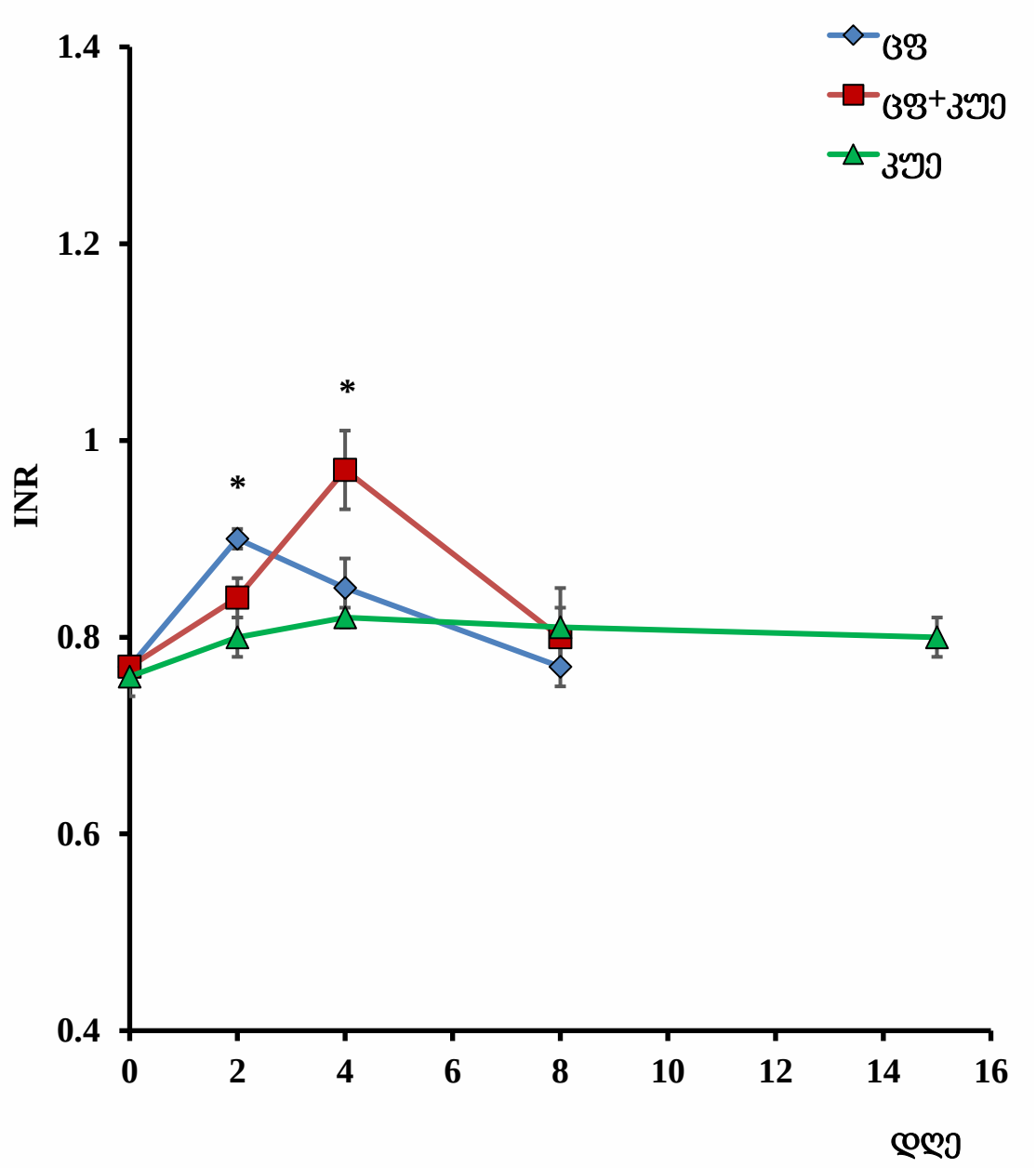
როგორც ცნობილია, ლეიკოპენიის დროს, პირველ რიგში, მკვეთრად მცირდება სისხლის თეთრი უჯრედების, ლეიკოციტების რაოდენობა. თუმცა, ასევე იცვლება თრომბოციტების და ერითროციტების მაჩვენებლებიც. აქედან გამომდინარე, კვლევის ამ ეტაპზე საინტერესო იყო გაგვერკვია თუ რა გავლენას მოახდენდა ციტოტოქსიკური პრეპარატი, ციკლოფოსფანი კოაგულაციის სისტემაზე და შემდგომ შეგვესწავლა კაკლის უღლების ლიოფილიზირებული ფხვნილის წყალხსნარის გავლენა ცხოველებში ციკლოფოსფანით გამოწვეული ლეიკოპენიის ფონზე. ამ ექსპერიმენტში ცხოველები სამ ჯგუფად (*საკონტროლო ჯგუფი* - ნულოვანი წერტილი, *II საცდელი* ჯგუფი - ცფ, *III საცდელი* ჯგუფი - ცფ+კუე) იყო დაყოფილი და ვსწავლობდით მათი სისხლის პროთრომბინის მახასიათებლებს - PT, INR, PTI.

გამოკვლევებით ნაჩვენები იქნა, რომ ციკლოფოსფანის ერთჯერადი ინექცია თეთრი თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლების მცირე, მაგრამ სარწმუნო ცვლილებებს იწვევს. დადგინდა, რომ საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით თვალსაჩინო ცვილებებია მე-2 და მე-3 საცდელ ჯგუფებში: ხდება პროთრომბინული დროის მაჩვენებელის მატება ორივე საცდელ ჯგუფში (სურათი 4). კერძოდ, *II* საცდელ ჯგუფში (ცფ) პროთრომბინული დრო იმატებს ციკლოფოსფანის ინექციიდან მე-2 დღეს, ხოლო მე-4 დღიდან უბრუნდება საწყის მაჩვენებელს;



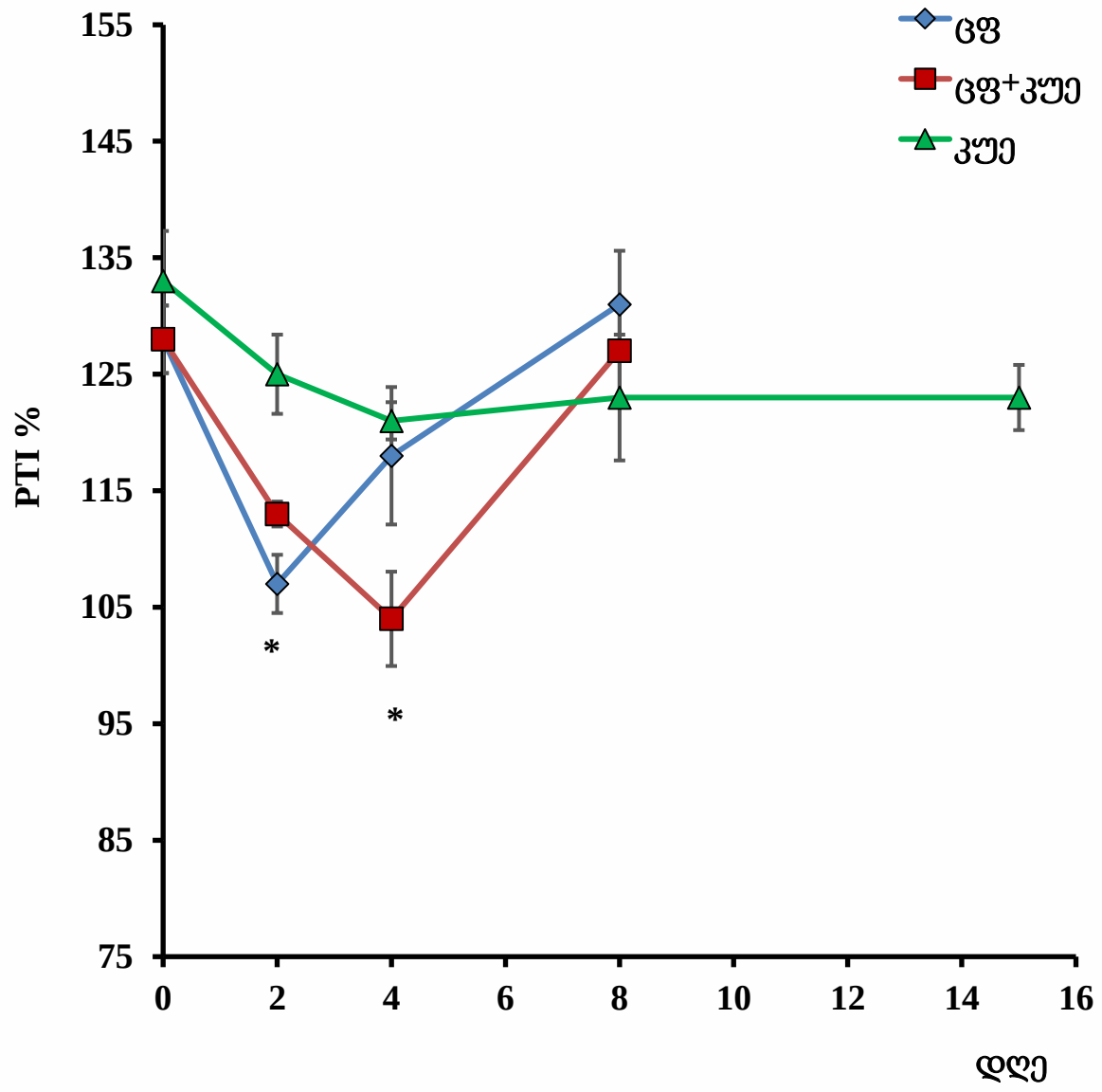

*სურათი 4. კაკლის ულლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ინტაქტური და ლეიკოპენიის მქონე თაგვის პროთრომბინულ დროზე (PT) (ნორმა 9-12 წმ).*

*(* p<0,05 საკონტროლო და I საცდელ (კუე) ჯგუფთან შედარებით).*




*სურათი 5. კაკლის ულლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ინტაქტური და ლეიკოპენიის მქონე თაგვის პროთრომბინის საერთაშორისო ნორმალიზებურ თანაფარდობაზე (INR) (ნორმა 0,8-1,2).*

*(* p<0,05 საკონტროლო და I საცდელ (კუე) ჯგუფთან შედარებით).*




*სურათი 6. კაკლის ულლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ზემოქმედება ინტაქტური და ლეიკოპენიის მქონე თაგვის პროთრომბინულ ინდექსზე (PTI) (ნორმა 85-145 %).*

*(* p<0,05 საკონტროლო და I საცდელ (კუე) ჯგუფთან შედარებით).*

ხოლო *III* საცდელ ჯგუფში (ცფ+კუე) იგივე პარამეტრი მატულობს ციკლოფოსფანის ინექციიდან მე-4 დღეს და მე-8 დღეს უბრუნდება საკონტროლო მაჩვენებელს. პროთრომბინული დროს ასეთი ცვლილებები ნორმის ფარგლებში მერყეობს.

პროთრომბინული დროს მსგავსი ცვლილებები აღინიშნება პროთრომბინის საერთაშორისო ნორმალიზებური თანაფარდობის (INR) შემთხვევაშიც (სურათი 5). პროთრომბინის მახასიათებლებიდან პროთრომბინული ინდექსი (PTI), რომელიც პროთრომბინული INR უკუპროპორციულია, ციკლოფოსფანის ინექციიდან მე-2 დღეს კლებულობს *II საცდელ* და *III საცდელ* ჯგუფებში, ხოლო მე-8 დღეს უბრუნდება საკონტროლო მაჩვენებელს (სურათი 6). უნდა აღინიშნოს, რომ ეს მონაცემებიც არ სცდება ნორმის ფარგლებს *I* საცდელი ჯგუფის (კუე) მსგავსად.

რადგან მიღებული მონაცემები ნორმის ფარგლებში მერყეობს შეიძლება ვთქვათ, რომ ციკლოფოსფანი არ ახდენს გავლენას თაგვების სისხლის პროთრომბინის მაჩვენბელებზე და ასევე, კაკლის (Juglans regia) უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის ექსტრაქტის პერორალური მიღების შემდეგ მცირედ მაგრამ სარწმუნოდ იცვლება პროთრომბინის მახასიათებლები ციკლოფოსფანით გამოწვეული ლეიკოპენიის მქონე თაგვებში.

# დასკვნა

Juglans regia-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებულ ფხვნილს გააჩნია თაგვების სისხლში პროთრომბინის მახასიათებლების (PT - პროთრომბინული დრო, INR - საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა, PTI - პროთრომბინული ინდექსი) ცვლილების უნარი ნორმასა და ლეიკოპენიის პირობებში..

კოაგულაციის სისტემის სხვა მახასიათებლებზე დამატებითი კვლევების ჩატარების შემდეგ, აღნიშნული უნარი მომავალში გათვალისწინებული უნდა იყოს Juglans regia L.-ს უღლების ექსტრაქტის ლიოფილიზირებული ფხვნილის სამკურნალო მიზნით გამოყენების შემთხვევაში.

## გამოყენებული ლიტერატურა


1. ქემოკლიძე ს., ახვლედიანი მ., რაფავა ე. ლაბორატორიული მედიცინის ცნობარი, თბილისი 2010.
2. Абрамов М. Г. Гематологичесский атлас. Москва. 1985, с.344.
3. Гольдберг Д. И. и Е. Д. Гольдберг. Справочник по гематологии Издательство Томского университета, 1971, с.253.
4. Кассирский И. А., Г. А. Алексеев. Клиническая гематология. Москва, 1970г, с. 800.
5. Крылов А., Б. М. Тайц. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2005, №4 с25-27.
6. Улумбекова Э. Г. Гистология, введение в потологию, под редакцией изд. Медицина, 1998, с.545.
7. Хэм А., Д. Кормак. Гистология, том 2, Москва, Мир 1983г, с 254
8. Amaral J. S., Alves M. R., Seabra R. M., Oliveira B. P. P. Vitamin E Composition of Walnuts (*Juglans regia* L.): A 3-Year Comparative Study of Different Cultivars. *J. Agric. Food Chem.*, 2005, *53* (13):5467–5472.
9. Artym Jolanta., Michal Zimecki., Marian Kruzel. Normalization of peripheral blood cell composition by lactoferin in cyclophosphamide – treated mice.// Med Sci Monit, 2004; 10(3): BR84-89.
10. Asadi-SamaniMajid, Najme Kafash-Farkhad, Nafiseh Azimi, Ali Fasihi, Ebrahim Alinia-Ahandani, Mahmoud Rafieian-Kopaei. Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 2015, 5(2):146-157.
11. Bane Charles E.and David Gailani. Factor XI as a target for antithrombotic therapy. Drug Discovery Today, 2014;19(9):1454–1458.
12. Caldwell S. H., Maureane Hoffman, Ton Lisman, B. Gail Macik, Patrick G. Northup, K. Rajender Reddy,Armando Tripodi, Arun J. Sanyal. Coagulation Disorders and Hemostasis in LiverDisease: Pathophysiology and Critical Assessment ofCurrent Management. HEPATOLOGY, 2006, 44(4):1039-1046.

13. Carli Linda, Tani Chiara, Vagnani Sabrina, Signorini Viola, Mosca Marta. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review, Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2015, 45:190–194.
14. Cesarman-Maus G, Hajjar KA (2005) Molecular mechanisms offibrinolysis. *Br J Haematol* 129(3), 307–321.
15. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms offibrinolysis. 2005, Br J Haematol 129(3), 307–321.
16. Chang Hsiu-Hao, Bor-Luen Chiang. The diagnosis and classification of autoimmune coagulopathy: An updated review. Autoimmunity Reviews, 2014, 13(4–5):587–590.
17. Chapin John C., Hajjar Katherine A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. Blood Reviews 2015, 29(1):17–24.
18. Chen Hao, Min Jin, Yi-Fen Wang, Yong-Qing Wang, Ling Meng, Rong Li, Jia-Ping Wang, Li Gao, Yi Kong, and Ji-Fu Wei. Effect of Toona microcarpa Harms Leaf Extract on the Coagulation System. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International, 2014, Article ID 615363, 7 pages.
19. Cordier Werner& Steenkamp Vanessa. Herbal remediesaffecting coagulation: A review. Pharmaceutical Biology 2012, 50(4):443-452.
20. Cosmulescu S., A. Baciu, G. Achim, M. Botu, I. Trandafir. Mineral Composition of Fruits in Different Walnut (Juglans regia L.) Cultivars, Not. Bot. Hort. Agrobot. Cluj, 2009, 37(2):156-160.
21. Cugno Massimo, Roberta Gualtierotti, Alberto Tedeschi, Pier Luigi Meroni. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. Autoimmunity Reviews, 2014, 13(1):40–48.
22. Dzidziguri D, M Rukhadze, I Modebadze, E Bakuradze, M Kurtanidze, V Giqoshvili. THE STUDY OF THE IMMUNE CORRECTIVE PROPERTIES OF GREEK WALNUT (JUGLANS REGIA L.) SEPTA ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF LEUKOPENIA. Georgian medical news, 2016, 252: 84-89
23. Emeis JJ, Jirouskova M, Muchitsch E-M, Shet AS, Smyth SS, Johnson GJ. A guide to murine coagulation factor structure, function, assays, and genetic alterations. J Thromb Haemost, 2007; 5: 670–9.
24. Esmon CT (2003) The protein C pathway. Chest 124(3 Suppl), 26S–32S.
25. Falanga Anna; Russo Laura; Milesi Viola. The coagulopathy of cancer. Current Opinion in Hematology: 2014, 21(5):423–429.

26. Fan Kuang-Yuan, Wen-Yin Chen, Ming-Chyi Huang. Quetiapine-associated leucopenia and thrombocytopenia: a case report. BMC Psychiatry, 2015, 15:110.
27. Fernández-Agulló A., E. Pereira, M.S. Freire, P. Valentão, P.B. Andrade, J. González-Álvarez, A. Pereira. Influence of solvent on the antioxidant and antimicrobial properties of walnut (*Juglans regia* L.) green husk extracts. Industrial Crops and Products, 2013, 42:126-132.
28. Goulas, V.; Papoti, V.T.; Exarchou, V.; Tsimidou, M.Z.; Gerothanassis, I.P. Contribution of flavonoids to the overall radical scavenging activity of olive (*Olea europaea* L.) leaf polar extracts. J. Agric. Food Chem. 2010, *58*:3303–3308.
29. Haddouchi, F.; Chaouche, T.M.; Ksouri, R.; Medini, F.; Sekkal, F.Z.; Benmansour, A. Antioxidant activity profiling by spectrophotometric methods of aqueous methanolic extracts of *Helichrysum stoechas* subsp. *rupestre* and *Phagnalon saxatile* subsp. *saxatile*. *Chin. J. Nat. Med.* 2014, *12*:415–422.
30. Hamid Nasri and Hedayatollah Shirzad. Toxicity and safety of medicinal plants. J HerbMed Pharmacol. 2013; 2(2): 21-22.
31. Haque R, B Bin-Hafeez, S Parvez,S Pandey, I Sayeed, M Ali, S Raisuddin, R Haque, B Bin-Hafeez, S Parvez, S Pandey, I Sayeed. Aqueous extract of walnut (Juglans regia L.) protects mice against cyclophosphamideinduced biochemical toxicity. Human & Experimental Toxicology, 2003, 22(9):473-480.
32. Keser S., Demir, E., Yilmaz, O. Phytochemicals and antioxidant activity of the almond kernel (Prunus dulcis mill.) from Turkey. J. Chem. Soc. Pak. 2014, 36:534–541.
33. Khorshed Alam Md., Md. Obydul Hoq* and Md. Shahab Uddin. Therapeutic use of Withania somnifera, Asian J. Med. Biol. Res. 2016, 2 (2), 148-155.
34. Li W, D-Y Li, H-D Wang, Z-J Zheng, J Hu, Z-Z Li. Juglans regia Hexane Extract Exerts Antitumor Effect, Apoptosis Induction and Cell Circle Arrest in Prostate Cancer Cells In vitro, Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2015, 14 (3):399-345.
35. Lima Luize G., Robson Q. Monteiro. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progressio. Bioscience ReportsOct 01, 2013, 33(5):701-710.
36. Matsumoto Kazuaki, Akari Shigemi, Kazuro Ikawa, Naoko Kanazawa, Yuko Fujisaki, Norifumi Morikawa, Yasuo Takeda. Risk Factors for Ganciclovir-Induced Thrombocytopenia and Leukopenia. Biol. Pharm. Bull. 2015, 38: 235–238.
37. McEwen BJ. The influence of herbal medicine on platelet function and coagulation: a narrative review. Semin Thromb Hemost. 2015 Apr; 41(3):300-14.

38. Mesher Anthony. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Thirteenth Edition. 2013. p
39. Mohd Nor Nurul Huda, Fauziah Othman, Eusni Rahayu Mohd Tohit, Sabariah Md Noor. Medicinal Herbals with Antiplatelet Properties Benefit in Coronary Atherothrombotic Diseases. Thrombosis, 2016, ID 5952910, 7 pages.
40. Mohi El-Din Mouchira M, Amna M Mostafa and Aml Abd-Elkader. Experimental studies on the effect of (Lambda-Cyhalothrin) insecticide on lungs andthe ameliorating effect of plant extracts (Ginseng (Panax Ginseng) and garlic (Allium sativum L.) on asthma development in albino rats.BMC Research Notes 2014, 7:243.
41. Montfoort M. L., Marijke J.E. Kuijpers, Véronique L. Knaup, Sanjay Bhanot, Brett P. Monia, Joris J.T.H. Roelofs, Johan W.M. Heemskerk, Joost C.M. Meijers. Factor XI Regulates Pathological Thrombus Formation on Acutely Ruptured Atherosclerotic Plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:1668-1673.
42. Nabavi Saeyed Mohammad, Anna Marchese, Morteza Izadi, Valeria Curti, Maria Daglia, Seyed Fazel Nabavi. Plants belonging to the genus *Thymus* as antibacterial agents: From farm to pharmacy. Food Chemistry2015, 173:339–347.
43. Oliveira I., A. Sousa, ICFR Ferreira, A. Bento, L. Estevinho, J.A. Pereira. Total phenols, antioxidant potential and antimicrobial activity of walnut (*Juglans regia* L.) green husks. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46(7):2326-2331.
44. Palta S., Richa Saroa, Anshu Palta. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth, 2014, 58 ( 5): 515-523
45. Ribeiro A.S., M. Estanqueiro, M. Beatriz Oliveira, José Manuel Sousa Lobo. Main Benefits and Applicability of Plant Extracts in Skin Care Products, *Cosmetics* 2015, *2*(2):48-65.
46. Rosenberg RD, Aird WC (1999) Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 340(20), 1555–1564.
47. Sabbione Ana Clara, Gustavo Rinaldi, María Cristina Añón, Adriana A. Scilingo. Antithrombotic Effects of *Amaranthus hypochondriacus* Proteins in Rats. Plant Foods for Human Nutrition, March 2016, 71(1):19–27.
48. Saki Kourosh, Mahmoud Bahmani , Mahmoud Rafieian-Kopaei. The effect of most important medicinal plants on two importnt psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. Asian Pac J Trop Med 2014; 7(1): S34-S42.
49. Sofi F, Cesari F, Fedi S *et al.* Protein Z: 'light and shade' of a newthrombotic factor. 2004,*Clin Lab* 50(11–12), 647–652.

50. Sze-Tao Kar Wai Clara, Shridhar K Sathe. Walnuts (*Juglans regia* L): proximate composition, protein solubility, protein amino acid composition and protein *in vitro* digestibility. J Science of Food and Agriculture, 2000, 80(9):1393–1401.
51. Tripodi Armando, Massimo Primignani,Veena Chantarangkul,Alessandra Dell'Era,Marigrazia Clerici, Roberto de Franchis, Massimo Colombo, Pier Mannuccio Mannucci. An Imbalance of Pro- vs Anti-Coagulation Factors in Plasma From PatientsWith Cirrhosis. Gastroenterology, 2009, 137(6):2105–2111.
52. Waduud MA, McMillan M & Jardine A. Valganciclovir-Induced Leucopenia in Renal Transplant Recipients treated with Mycophenolate Mofetil. Scottish Universities Medical Journal, 014, 3(2): 17-21.
53. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma: persistent inflammationassociated with high dose glucocorticoids. Am J Respir Crit Care Med 1997, 156:737–743.