

УДК: 612.115.3-612.115.064



## ВЛИЯНИЕ ГЕПАРИНОИДА ИЗ ПИОНА (*PAEONIA LACTIFLORA*) НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ПРЕДТРОМБОЗА

М.Г. Ляпина, М.С. Успенская, Е.С. Майстренко, М.Д. Калугина

Московский государственный университет им.М.В. Ломоносова  
119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

E-mail: lyapinal@mail.ru

Получено 23.05.2019

Рецензия (1) 04.07.2019

Рецензия (2) 02.08.2019

Принята к печати 15.08.2019

Поиск и разработка антикоагулянтов прямого и быстрого действия, применяемых пероральным методом, является актуальной задачей физиологической и медицинской науки. Ряд растений содержит гепариноподобные компоненты с положительным влиянием на систему гемостаза как в норме, так и при некоторых патологических состояниях организма.

**Цель исследования** – изучение комплексного воздействия на фибринолитическую, антикоагулянтную системы организма и процессы полимеризации фибрина гепариноподобного вещества (гепариноида) из корней пиона молочнокветкового при его пероральном введении животным в норме и при моделировании состояния предтромбоза.

**Материалы и методы.** Корни пиона молочнокветкового, произрастающего в Ботаническом саду МГУ. Использовались лабораторные животные – крысы-самцы линии Wistar. Для изучения противотромботических эффектов экстракта из корней, содержащего гепариноид, моделировали у крыс состояние предтромбоза. Определяемыми параметрами гемостаза служили антикоагулянтная активность по тестам активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени, фибринолитическая активность по тесту суммарной фибринолитической активности, полимеризации фибрина по тесту фибриндеполимеризационной активности плазмы крови,

**Результаты.** При многократном (в течение 3-х сут. через каждые 24 ч.) пероральном введении животным в норме и при предтромбозе экстракта, содержащего гепариноид, в крови установлены противосвертывающие эффекты: повышение антикоагулянтной, фибриндеполимеризационной и фибринолитической активности плазмы. Описаны возможные механизмы активирующего действия гепариноида на фибринолиз и антикоагулянтные свойства плазмы вследствие экскреции в кровоток из эндотелия тканевого активатора плазминогена, ингибирования тромбина и полимеризации фибрина. При этом антикоагулянтный эффект от применения экстракта из корней пиона был равноценен таковому у препарата сравнения низкомолекулярного гепарина фирмы Celsus (США). Впервые выявлено, что при моделировании экспериментального предтромбоза введение крысам гепариноида в дозе 37,5 МЕ/кг массы тела восстанавливало нарушенную функцию гемостаза, что требует дальнейшего его изучения.

**Заключение.** Установлена способность гепариноида из корней пиона нормализовать функциональное состояние противосвертывающей системы при развитии предтромбоза у животных. Выявлено ограничение процесса полимеризации фибрина при пероральном введении животным гепариноида из пиона путем увеличения ферментативной фибринолитической и фибриндеполимеризационной активности плазмы крови. В перспективе гепариноид может применяться как антитромботический агент.

**Ключевые слова:** экстракт пиона, система гемостаза, предтромбоз, антикоагулянт, гепариноид

**Список сокращений:** АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ГАГ – гликозаминогликаны; ГП – гепариноводобное вещество (гепариноид); МЕ – международная единица гепарина; НМГ – низкомолекулярный гепарин; ПСС – противосвертывающая система; СЛК – сулодексид; СФА – суммарная фибринолитическая активность; ТАП – тканевой активатор плазминогена; ТВ – тромбиновое время; ФДПА – фибриндеполимеризационная активность

**Для цитирования:** М.Г. Ляпина, М.С. Успенская, Е.С. Майстренко, М.Д. Калугина. Влияние гепариноида из пиона (*paeonia lactiflora*) на систему гемостаза в условиях предтромбоза. *Фармация и фармакология*. 2019;7(4):208-214. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-208-214

© А.В. Воронков, А.Д. Геращенко, Д.И. Поздняков, Д.В. Хусаинов, 2019

**For citation:** M.G. Lyapina, M.S. Uspenkaya, E.S. Maistrenko, M.D. Kalugin Influence of heparinoid from *paeonia lactiflora* on hemostatic system within conditions of prethrombosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(4): 208-214. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-4-208-214

## INFLUENCE OF HEPARINOID FROM *PAEONIA LACTIFLORA* ON HEMOSTATIC SYSTEM WITHIN CONDITIONS OF PRETHROMBOSIS

M.G. Lyapina, M.S. Uspenkaya, E.S. Maistrenko, M.D. Kalugina

Lomonosov Moscow State University,  
Block 12, 1, Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119234

E-mail: lyapinal@mail.ru

Received 23 May 2019

Review (1) 4 July 2019

Review (2) 2 August 2019

Accepted: 15 August 2019

The search and development of direct and rapid anticoagulants used *per os*, is an urgent problem in physiological and medical science. A number of plants contain heparin-like components with a positive effect on the hemostatic system, both within normal and in some pathological conditions of the body.

**The aim** of the work was to study the complex effect of fibrin, a heparin-like substance (heparinoid) from the roots of *Paeonia lactiflora*, on fibrinolytic, anticoagulant systems of the body and polymerization processes, when it is administered *per os* in animals within normal conditions and when modeling the state of prethrombosis.

**Materials and methods.** To carry out the research, the roots of *Paeonia lactiflora* growing in the Botanical Garden of Moscow State University, and laboratory animals – male Wistar rats – were used. To study the antithrombotic effects of the extract from roots containing heparinoid, the state of prethrombosis was modeled in rats. The determined parameters of hemostasis were: anticoagulant activity according to the tests of activated partial thromboplastin time and thrombin time, fibrinolytic activity according to the test of total fibrinolytic activity, fibrin polymerization according to the test of fibrindepolymerization activity of blood plasma.

**Results.** With repeated (every 24 hours within 3 days) oral administration of the extract containing heparinoid, in animals within normal conditions and with prethrombosis, the following anticoagulant effects were established in the blood: an increase in anticoagulant, fibrindepolymerization and fibrinolytic plasma activity. Possible mechanisms of the activating effect of heparinoid on fibrinolysis and anticoagulant properties of plasma due to the excretion of tissue plasminogen activator into the bloodstream from the endothelium, thrombin inhibition, and fibrin polymerization are described. Moreover, the anticoagulant effect of the use of the extract from the peony roots was equivalent to that of the reference drug of low molecular weight heparin from Celsus (USA). For the first time, it was revealed that when modeling experimental prethrombosis, the administration of heparinoid in rats at the dose of 37.5 IU/kg ME/kr body weight restored impaired hemostasis, which requires a further study.

**Conclusion.** The ability of heparinoid from peony roots to normalize the functional state of the anticoagulant system during the development of prethrombosis in animals has been established. The restriction of fibrin polymerization during oral administration of heparinoid from peony in animals by increasing the enzymatic fibrinolytic and fibrindepolymerization activity of blood plasma was revealed. In the future, heparinoid can be used as an antithrombotic agent.

**Keywords:** *Paeonia lactiflora*, peony extract, hemostatic system, prethrombosis, anticoagulant, heparinoid

**List of abbreviations:** CLA – conjugated linoleic acid; TFA – total fibrinolytic activity; GAGs – glycosaminoglycans; LMWH – low molecular weight heparin; PTT – partial thromboplastin time; FDPA – fibrindepolymerization activity; TT – thrombin time; TFA – total fibrinolytic activity, ACS – anticoagulative system; TTPA – tissue-type plasminogen activator

### ВВЕДЕНИЕ

Поиск и разработка антикоагулянтов прямого и быстрого действия, применяемых оральным способом, является актуальной задачей физиологической и медицинской науки. В настоящее время широко используют для профилактики тромбозов и интенсивной терапии без лабораторного контроля новые оральные антикоагулянты [1], которые по скорости действия уступают низкомолекулярным гепаринам. Препараты НМГ имеют общепризнанные преимущества, к числу которых относятся: 1) удобство назначения – 1 раз в сут.; 2) отсутствие необходимости в лабораторном мониторинге; 3) относительная безопасность без побочных отрицательных эффектов в виде кровоточивости [2]. Несмотря на создание все

новых средств для антикоагулянтной терапии, НМГ остаются препаратами выбора для профилактики и долгосрочного лечения тромбозов. Традиционно НМГ рассматривают как множество однотипно взаимозаменяемых препаратов. Однако, их относительная антитромбиновая активность различается в зависимости от средней молекулярной массы. Известно, что препараты НМГ применяют лишь подкожно или внутривенно [3]. Из всех используемых в клинике препаратов, содержащих НМГ, только Сулодексид может вводиться перорально. Он является высокоочищенной смесью гликозаминогликанов, состоящей из НМГ (80%) и дерматан-сульфата (20%). Низкий молекулярный вес обеих фракций СЛК обеспечивает высокую абсорбцию препарата при пероральном

приеме [4]. Фармакологические свойства СЛК существенно отличаются от других ГАГ и характеризуются длительным периодом полувыведения и ограниченным влиянием на параметры системы гемостаза. Благодаря наличию двух фракций ГАГ, СЛК потенцирует активность антитромбина III и кофактора гепарина II одновременно. При пероральном приеме СЛК дополнительно обнаруживает фибринолитическую активность за счет высвобождения из сосудистого эндотелия тканевого активатора плазминогена [5]. Антитромботическая и антитромбиновая активность СЛК представляет значительный фармакологический интерес и обуславливает возможность его применения для профилактики и лечения заболеваний, осложняющихся тромбозами [6, 7]. Однако, данный препарат получают из тканей животного происхождения, а именно, из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. В то же время несомненный интерес представляет поиск препаратов подобного действия растительной природы. Многие растения служат источником лекарственного сырья для выделения антикоагулянтов, фибринолитиков и тромболитиков [8–11].

Ранее было установлено, что в ряде растений содержатся компоненты, являющиеся составной частью гепарина и других ГАГ [12, 13] с положительным воздействием на систему гемостаза как в норме, так и при некоторых патологических состояниях организма [14]. Из коры березы было получено антикоагулянтное средство гепариновой природы, обладающее ингибиторной активностью по отношению к фактору Ха и тромбину [15]. В корнях травянистых пионов обнаружено гепариноподобное вещество, которое оказывает противосвертывающие эффекты в условиях *in vitro* и при внутривенном введении животным [16].

**Цель работы** – установление комплексного воздействия на фибринолитическую и антикоагулянтную системы организма, а также на процессы полимеризации фибрина гепариноподобного вещества из корней пиона молочнокветкового при его пероральном введении животным в норме и при моделировании состояния предтромбоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Животные

Эксперименты проведены на 66 лабораторных белых крысах-самцах линии Wistar массой тела 190–210 г. Животные были получены из питомника станции Столбовой Московской области. До начала экспериментов и в период проведения опытов крысы находились на обычном лабораторном рационе и содержались в стандартных условиях вивария биологического факультета МГУ со свободным доступом к воде и пище и соблюдением 12-часового светового режима дня. Все эксперименты на животных осуществлялись в соответствии с этическими принци-

пами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург 15.06.2006), Базельской и Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным.

### Сырье

Корни пиона (*Paeonia lactiflora*) были получены из экологически чистых растений, произрастающих в Ботаническом саду МГУ. (Москва, Россия). Вид пиона определяли сотрудники Ботанического сада МГУ под руководством М.С.Успенской. Сырье заготавливали в осенний период (с конца августа до середины октября 2016 г.) и хранили при температуре +3–5°C. Для экспериментов готовили исходный 5%-ый экстракт из сухих чистых корней, которые растирали в фарфоровой ступке до порошкообразного состояния. В экстракте определяли наличие ГП [16] с использованием фотоэлектроколориметрического метода при применении Азура А (красителя на гепарин) и протаминсульфата (ингибитора гепарина). ГП в количестве 0,5 мг, растворенный в 0,5 мл физиологического раствора натрия хлорида, содержал 37,5 МЕ гепарина.

### Дизайн исследования

ГП в указанной дозе (0,5 мг) и объеме (0,5 мл) вводился перорально ежедневно подопытным крысам массой 200 г.

### Первая серия экспериментов

Исследования проведены на здоровых крысах, содержащихся в стандартных условиях вивария. Крысы были разделены на три группы: 1-я группа получала однократно ГП, 2-я – ГП в течение 3-х сут. через каждые 24 ч. и 3-я (контрольная) – 0,85%-ый раствор натрия хлорида.

### Вторая серия экспериментов

Исследования осуществлялась в условиях экспериментального предтромбоза. Состояние предтромбоза у крыс моделировали путем создания депрессии функции ПСС введением 2,5%-го раствора аминазина (0,06 мл/200 г массы тела) для выключения вегетативной нервной системы с последующей (через 30-40 мин) внутривенной инъекцией крысам 1%-го раствора коагулянта – тканевого (мозгового) тромбопластина в объеме 0,6 мл/200г массы тела.

Крысы с экспериментальным предтромбозом были разделены на 3 группы: 1-я группа (опытная) предварительно получала трехкратно ГП в указанной дозе и объеме, 2-я (контрольная) – в те же сроки и в том же объеме – 0,85%-ый раствор натрия хлорида; 3-я (группа сравнения) – трехкратно коммерческий НМГ фирмы «Celsus» (дата выпуска 2016 г. с антифакторной Ха активностью) – в те же сроки и в том же объеме (37,5 МЕ гепарина на 200 г массы тела крыс). Одновременно в этой серии экспериментов использовали для сравнения 2 группы здоровых крыс, одна

из которых не получала никаких препаратов (группа Норма), а вторая – только трехкратно ГП.

### Проведение исследований

Кровь брали из яремной вены (*vena jugularis*) через 20 ч после последнего введения препаратов с использованием в качестве консерванта 3,8%-го цитрата натрия в соотношении 9: 1 и центрифугировали при 3000g в течение 10–12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы крови.

Для характеристики параметров фибринолитического звена ПСС крови готовили фибриновые пластины двух типов: 1) нестабилизированные фактором XIIIa, характеризующиеся наличием водородных связей в растворимом фибрин-полимере; 2) стабилизированные фактором XIIIa, имеющие прочные ковалентные связи в нерастворимом фибрин-полимере. В плазме крови определяли следующие биохимические параметры гемостаза: на нестабилизированных фибриновых пластинах – СФА, включающую активность комплексов гепарина с компонентами плазмы крови и активность плазмина, а также ФДПА, отражающую процессы деполимеризации фибрина; на стандартных стабилизированных фибриновых пластинах – активность ТАП и фермента плазмина. Об антикоагулянтной активности плазмы судили по тесту АЧТВ, характеризующему внутренний механизм свертывания крови, и ТВ, отражающему общий путь свертывания крови. Кроме того, проводили измерение концентрации фибриногена [17].

### Статистическая обработка результатов

Все данные обработаны статистически с помощью непараметрического критерия Вилкоксона и t-критерия Стьюдента (пакет программ *Statistica 7.0*).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии экспериментов при однократном пероральном применении ГП через 20 ч установлено достоверное повышение антикоагулянтной активности (по тесту АЧТВ) на 28%, увеличение СФА на нестабилизированном фибрине за счет суммарной активности комплексов гепарина и активности плазмина – на 37%. Процесс полимеризации фибрина значительно снижался, о чем свидетельствовало повышение ФДПА на 56% по сравнению с контролем. Дополнительным подтверждением ингибирования процесса полимеризации фибрина служило уменьшение концентрации фибриногена на 33% по сравнению с контролем.

Через 20 ч. после трехкратного перорального применения ГП наблюдалось еще более резкое изменение исследуемых параметров в сторону гипокоагуляции. Так, антикоагулянтная активность увеличилась на 50% (по тесту АЧТВ) и на 23% (по тесту ТВ) по сравнению с контролем и превысила те же показатели в остром эксперименте на 22–13% соответственно. При этом СФА увеличилась на 52%, а деполимеризация фибрина по тесту ФДПА повысилась на 49% сравнительно с контролем (табл. 1).

**Таблица 1 – Антикоагулянтная, фибринолитическая, фибриндеполимеризационная, активности; концентрация фибриногена через 20 ч после одно- и трехкратного перорального применения гепариноида из корней пиона (ГП) молочноцветкового здоровым животным ( $M \pm m$ )**

Показатели крови	Перорально введены			
	ГП однократно (группа 1)	ГП трехкратно (группа 2)	0,85%-ый раствор на- трия хлорида однократно Контроль 1	0,85%-ый раствор натрия хлорида трехкратно Контроль 2
Антикоагулянтная активность, с (%)	39,7 ± 0,4**	46,6 ± 2,7**	30,6 ± 1,7	31,0 ± 0,7
– по тесту АЧТВ	(128%)	(150%)	(100%)	(100%)
– по тесту ТВ	29,0 ± 0,6	34,5 ± 1,4**	28,0 ± 1,1	28,0 ± 1,1
	110%	(123%)	(100%)	(100%)
СФА, мм <sup>2</sup> (%)	55,3 ± 1,3**	61,6 ± 1,1**	40,5 ± 1,0	40,3 ± 1,5
	(137%)	(152%)	(100%)	(100%)
ФДПА, мм <sup>2</sup> (%)	36,0 ± 1,1**	38,9 ± 1,3**	23,0 ± 0,9	26,0 ± 0,9
	(156%)	(149%)	(100%)	(100%)
ТАП, мм <sup>2</sup> (%)	40,1 ± 1,3**	42,3 ± 1,3**	9,5 ± 0,8	9,7 ± 1,0
	(413%)	(436%)	(100%)	(100%)
Активность плазмина, мм <sup>2</sup> (%)	20,2 ± 1,5**	24,2 ± 1,1**	9,0 ± 0,6	8,8 ± 0,8
	(230%)	(275%)	(100%)	(100%)
Концентрация фибриногена, мг%	187,0 ± 13,2*	210,0 ± 9,8	305,0 ± 10,0	308,0 ± 11,3
	(67%)	(70%)	(100%)	(100%)

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля, принятых за 100%. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Как видно из табл. 1, наиболее значительные изменения после воздействия ГП по сравнению с контролем отмечались в ферментативном фибринолизе плазмы крови крыс. Так, через 20 ч. после перорального применения ГП однократно или трехкратно активность плазмينا заметно повысилась на 130–175% соответственно. Но особенно значительные отличия от контроля в этих условиях обнаружены по активности ТАП, которая превысила контрольный уровень при однократном и трехкратном применении ГП на 313 и 336% соответственно.

Вторая серия экспериментов предусматривала создание модели крыс с состоянием предтромбо-

за на фоне депрессии функции ПСС. Показано при предтромбозе (группа Контроль) резкое угнетение по сравнению с группой Норма антикоагулянтной активности плазмы (по тесту АЧТВ) на 21,4%, снижение СФА – на 65%, ФДПА – на 155%, активности ТАП – на 115%, уровня плазмينا – на 69%. При этом при предтромбозе концентрация фибриногена была повышена на 30% по сравнению с группой Норма. В опытной группе крыс, у которых через 20 ч. после последнего трехкратного применения ГП, моделировали состояние предтромбоза, спустя 30 мин после введения крысам тканевого тромбoplastина (табл.2) установлен защитный противотромботический эффект.

**Таблица 2 – Антикоагулянтная, фибринолитическая, фибриндеполимеризационная активности; концентрация фибриногена через 30 мин после моделирования предтромбоза у крыс на фоне трехкратного перорального применения гепариноида из пиона ( $M \pm m$ )**

Показатели крови	ГП введен трехкратно (группа 1 – до пред-тромбоза)	Через 30 мин после моделирования экспериментального предтромбоза на фоне трехкратно введенных			Здоровые крысы (группа Норма)
		ГП – Опыт	0.85%-го натрия хлорида – Контроль	НМГ (Celsus) – препарат сравнения	
Антикоагулянтная активность, с (%) по тесту АЧТВ	39,7 ± 0,4** (163%)	30,0 ± 1,7 (123%)	24,3 ± 2,2 (100%)	28,9 ± 0,7 (122%)	31,0 ± 0,7 (121.4%)
СФА, мм <sup>2</sup> (%)	55,3 ± 1,3** (229%)	41,5 ± 1,0** (173%)	23,9 ± 2,1 (100%)	30,0 ± 1,1* (125%)	40,3 ± 1,5 (169%)
ФДПА, мм <sup>2</sup> (%)	36,0 ± 1,1** (400%)	26,0 ± 0,9** (279%)	9,0 ± 1,5 (100%)	–	23,0 ± 0,9 (255%)
ТАП, мм <sup>2</sup> (%)	40,1 ± 1,3** (817%)	8,3 ± 0,8** (184%)	4,5 ± 0,1 (100%)	–	9,7 ± 1,0 (215%)
Активность плазмينا, мм <sup>2</sup> (%)	20,2 ± 1,5** (348%)	9,0 ± 0,6** (161%)	5,5 ± 0,2 (100%)	–	8,8 ± 0,8 (160%)
Концентрация фибриногена, мг%	187,0 ± 13,2 ** (45%)	326,0 ± 12,0** (78%)	415,0 ± 15,3 (100%)	400,0 ± 12,0 (96%)	308,0 ± 11,3 (70%)

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля, принятых за 100%. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Так, у подопытных крыс (Опыт) антикоагулянтная активность по тесту АЧТВ увеличилась на 23% по сравнению с контролем и приблизилась к тому же показателю у здоровых крыс (группа Норма). При этом СФА повысилась на 73% по сравнению с контролем и также практически соответствовала нормальному уровню (группе Норма). Дполимеризация фибрина по тесту ФДПА повысилась на 179% под влиянием ГП, в то время как в группе Норма эта величина превышала контрольный уровень на 155%. ТАП в Опыте увеличилась на 84% сравнительно с Контролем, однако, не достигала (на 31%) уровня, отмечаемого у группы Норма. Активность плазмينا в группах Норма и Опыт превышала контрольный уровень на 60–61%. Концентрация фибриногена после воздействия ГП соответствовала нормальным значениям (табл. 2). В группе сравнения (введен коммерческий НМГ) установлено повышение антикоагулянтной и

суммарной фибринолитической активности на 22 и 25% соответственно.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что экстракт из корней пиона молочнокветкового, как и СЛД [5], оказывает не только антикоагулянтный эффект, подобно гепарину [18] и препарату сравнения (табл. 2), но и широкий спектр фибринолитического действия при пероральном введении в организм. Он более чем в 4 раза усиливает активность тканевого активатора плазминогена в кровотоке, причем как при однократном, так и при трехкратном применении, что указывает на его высокую афинность к клеткам эндотелия и свидетельствует о его способности взаимодействовать с рецепторами эндотелия, экспрессируя в кровотоке из стенки сосуда активаторы плазминогена, как это было показано в других работах при действии других растительных антикоагулянтов [19]. Выявлено также,

что этот процесс связан и с усилением под влиянием ГП активности плазмينا. Нами впервые установлен факт, что растительный гепариноид при пероральном применении препятствует полимеризации фибрина, вследствие чего увеличивается его ФДПА в плазме крови более чем на 50–60%. Ранее [20] сообщалось об ограничении взаимодействия тромбина с фибриногеном под влиянием ингибиторов растительного происхождения, что мы и наблюдали в наших исследованиях.

Заслуживает внимания факт выявления у ГП защитного антитромботического эффекта, что обнаружено при моделировании состояния предтромбоза у животных. Исследованный нами при пероральном приеме ГП, подобно перорально примененному СЛК [6], обладает как антитромбиновой, так и антитромботической активностью. ГП, как и СЛК, представляет фармакологический интерес в плане его применения для профилактики заболеваний, осложняющихся тромбозами.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования эффектов растительного гепариноида из пиона показан его противосвертывающий эффект даже при однократном пероральном введении, который усиливается при введении в течение 3-х сут. через каждые 24 ч. в ежедневной дозе 37,5 МЕ (по содержанию гепарина) на 200г массы тела крыс. Установлена его защитная и корректирующая роль в восстановлении нарушенной функции противосвертывающей системы при развитии состояния предтромбоза у животных. Вы-

явлено, что гепариноид при пероральном введении уменьшает плазменную концентрацию фибриногена, ограничивает процесс полимеризации фибрина, увеличивает ферментативную фибринолитическую активность плазмы за счет повышения уровня плазмина и активности тканевого активатора плазминогена, усиливает суммарную фибринолитическую активность, а также фибриндеполимеризационную активность, обусловленную действием возникающих в крови комплексов гепарина с белками, пептидами, аминокислотами крови. Растительный гепариноид имеет функциональное сходство с низкомолекулярным гепарином по механизму антитромботического действия. При этом антикоагулянтный эффект от применения экстракта из корней пиона не уступал таковому у препарата сравнения низкомолекулярного гепарина фирмы "Celsus" (США). Исследованный нами препарат из корней пиона является комплексным агентом с антикоагулянтными, фибринолитическими, фибриндеполимеризационными свойствами, защищающим организм от развития тромбоопасных состояний. Он может обеспечить лизис свежих только что появляющихся в кровотоке фибриновых сгустков как за счет своего прямого действия на полимеризующийся фибрин, так и путем опосредованного влияния на процессы плазменного гемостаза. Все указанные эффекты растительного гепариноида позволяют говорить об эффективности и перспективности изучения этого агента в целях предупреждения и лечения тромбоэмболических заболеваний и тромботических осложнений.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госбюджетного НИОКР «Физиологические регуляторы свертывающей и противосвертывающей систем организма в норме и при патологии (Physiological regulators of coagulation and anticoagulation systems of the body in health and disease)» № ЦИТИС АААА-Ф16-116021660094-0.

### АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени принимали участие в проведении физиологических экспериментов и в определении параметров гемостаза. Ляпина М.Г. – стратегия экспериментов, Успенская М.С. – определение вида пиона, сбор, хранение сырья; Майстренко Е.С. – приготовление экстракта из пиона, проведение статистической обработки результатов; Калугина М.Д. – поиск литературы.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Buerke M., Hoffmeister H.M. Management of NOAK administration during invasive or surgical interventions. When and how to pause and when to restart? // *Med Klin Intensivmed Notfmed.* – 2017. – V. 112, N 2. – P. 105–110. doi: 10.1007/s00063-016-0240-2
2. Кричевский Л.А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови // *Доктор.Ру.* – 2015. – Т. 117, №16. – С.42–48.
3. Xiao C., Lian W., Zhou L., Gao N., Xu L., Chen J., Wu M., Peng W., Zhao J. Interactions between depolymerized fucosylated glycosaminoglycan and coagulation proteases or inhibitors // *Thromb Res.* – 2016. – V. 146. – P. 59–68. doi: 10.1016/j.thromb.2016.08.027.
4. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide // *Int Angiol.* – 2014. – V. 33, N3. – P. 229–235.
5. Milani M. Sulodexide: Review of recent clinical efficacy data // *Online J. Medicine and Medical Science Research.* – 2013. – V. 2, N5. – P. 57–61.
6. González-Larrocha O., Salazar-Tafur M.F., Romero-Rojano P., Arízaga-Maguregui A. Sulodexide: a new antithrombotic agent. // *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* – 2017. – V. 64, N2: – P. 116. doi: 10.1016/j.rev.2016.09.007. Epub 2016
7. Serra R, Gallelli L, Conti A, De Caridi G, Massara M, et al.

- The effect of sulodexide on both clinical and molecular parameters in patients with mixed arterial and venous ulcers of the lower extremities // *Preparation Des Devel Ther.* – 2014. – V. 8. – P. 519–527. doi: 10.2147 / DDDT. S61770. eCollection 2014.
8. Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Gerbst A.G., Ushakova N.A., Tsvetkova E.A., Dmitrienko A.S., Usov A.I., Rifantiev A.E. Anticoagulant and antithrombotic activity of modified xylophone sulfate from the brown Alga *Punctaria plantaginea* // *Carbohydr. Polym.* – 2016 – V. 136. – P. 826–833. doi: 10.1016 / j.carboh .2015.09.102. Epub 2015.
  9. Bilan M.I., Shashkov A.S., Usov A.I. Structure of a sulfated xylofucan from the brown alga *Punctaria plantaginea* // *Carbohydr Res.* – 2014. – V. 393. – P. 1–8. doi: 10.1016/j.carres.2014.04.022
  10. Wu M., Xu L., Zhao L., Xiao C., Gao N., Luo L., Yang L., Li Z., Chen L., Zhao J. Structural analysis and anticoagulant activities of the novel sulfated fucan possessing a regular well-defined repeating unit from sea cucumber // *Mar. Drugs.* – 2015. – V. 13, N 4. – P. 2063–2084. doi: 10.3390 / md13042063.
  11. Zhang S.B. In vitro antithrombotic activities of peanut protein hydrolysates // *Food Chem.* – 2016. – V. 202. – P. 1–8. doi: 10.1016 / j.foodchem.2016.01.108. Epub 2016 27 yanv.
  12. Pomin V.H., Mourão P.A. Specific sulfation and glycosylation-a structural combination for the anticoagulation of marine carbohydrates // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2014. – V. 4, N33. doi: 10.3389/ fciimb.2014.00033.
  13. Криштанов Н.А., Сафонова М.Ю., Болотова В.Ц., Павлова Е.Д., Саканян Е.И. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно-профилактических средств // *Вестник ВГУ, сер. Биология. Химия. Фармация.* – 2005. – Т. 1. – С. 212–221.
  14. Michel P., Owczarek A., Matczak M., Kosno M., Szymański P., Mikiciuk-Olasik E., Kilanowicz A., Wesolowski W., Olszewska M.A. Metabolite profiling of eastern teaberry (*Gaultheria procumbens* L.) lipophilic leaf extracts with hyaluronidase and lipoxygenase inhibitory activity // *Molecules.* – 2017. – V. 22, N 3. – P. E412–E414. doi: 10.3390/molecules22030412.
  15. Кузнецова С.А., Дрозд Н.Н., Кузнецов Б.Н., Макаров В.А., Левданский В.А., Мифтаков Н.Т. Антикоагулянтное средство // Патент № 2399377. Россия. 2009.
  16. Ляпина М.Г., Успенская М.С., Майстренко Е.С. О механизме антикоагулянтного действия экстракта из корней пиона молочноцветкового // *Межд. журн. прикл. и фундамент. исследований.* – 2016. – № 11. – С. 1091–1093.
  17. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М. Адвансед Солюшнз. – 2012. – 160 с.
  18. Van Montfoort M L., Meijers J.C. Anticoagulation beyond direct thrombin and factor Xa inhibitors: indications for targeting theintrinsic pathway // *Thromb. Haemost.* – 2013. – V. 110, N 2. – P. 223–232. doi: 10.1160 / TH12-11-0803. Epub 2013 6 Jun..
  19. Nsimba M.M., Yamamoto C., Lami J.N., Hayakawa Y., Kaji T. Effect of a Congolese herbal medicine used in sickle cell anemia on the expression of plasminogen activators in human coronary aortic endothelial cells culture // *J. Ethnopharmacol.* – 2013. – V. 146, № 2. – P. 594–599. doi: 10.1016 / j.Ethnoph.2013.01.031. Epub 2013.
  20. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Калинин Е.П., Карпова И.А., Русакова О.А., Самойлов М.А., Созонюк А.Д., Сулкарнаева Г.А., Тарасов Д.Б., Чирятыев, Е.А., Шаповалов П.Я., Шаповалова Е.М. Ингибиторы самосборки фибрина растительного происхождения // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2012. – Т. 13, № 1. – С. 163–170.

## АВТОРЫ

**Ляпина Маргарита Григорьевна** – ведущий специалист лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. ORCID 0000-0001-6039-5161. E-mail: lyapinal@mail.ru.

**Успенская Марианна Сергеевна** – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник Ботанического сада биологического факультета МГУ. ORCID 0000-0002-5368-4026. E-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru

**Майстренко Евгения Семеновна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. ORCID ID: 0000-0003-3227-1465. E-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru

**Калугина Марина Дмитриевна** – научный сотрудник лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Istin ResearchID (IRID) 8945687. E-mail: laboratory7@mail.ru