

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕПАРИНОИДА ИЗ ПИОНА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Т.Ю. Оберган, М.Г. Ляпина, М.С. Успенская, Л.А. Ляпина

*ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12*

Цель настоящей работы – исследование сочетанного действия на липидный обмен (уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов) и систему гемостаза растительного антикоагулянта из пиона. **Материал и методы.** Полученный очищенный от белков растительный антикоагулянт из корней пиона Марьин корень (*P. anomala*) стандартизирован коагулологическим, метакроматическими спектральными методами и определена его активность как 146,1 МЕ гепарин(оид)а в 1 мл. Структурные особенности препарата установлены методом ИК-спектроскопии. Эксперименты проведены на экспериментальной модели крыс с метаболическим синдромом. Все эксперименты на животных осуществлялись в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург 15.06.2006). Растительный антикоагулянт в виде 5%-го экстракта вводился многократно (в течение 7 сут) перорально животным (крысам) в ежедневной дозе 14,61 МЕ в объеме 0,1 мл/200 г массы тела. Для определения функционального состояния системы гемостаза использовались стандартные коагулологические методы. Определение параметров липидного профиля в плазме крови устанавливали по уровням общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов. Проводили взвешивание крыс до и после проведения эксперимента. **Результаты.** В условиях развития метаболического синдрома применение растительного гепариноида способствовало гиполипидемическому (снижение уровня триглицеридов и ХС ЛПНП на 33 и 16 % соответственно), антикоагулянтному (повышение активности на 27 %), фибринолитическому (возрастание активности на 46 %) и фибриндеполимеризационному (увеличение активности на 34 %) эффектам в крови при одновременном снижении массы тела опытных животных по сравнению с контрольными. **Заключение.** Полученные данные определяют возможность детального изучения механизма действия растительного гепариноида из пиона в организме, выявления его других полезных свойств, помимо антитромботического и липолитического действия, при использовании его в минимальных дозах. Этот препарат может служить перспективным терапевтическим средством и в дальнейшем применяться в лечении заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, осложняющихся тромбозами и связанных с ними нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: растительный антикоагулянт, деполимеризация фибрина, липидный профиль, фибринолиз.

Известно, что при развитии метаболического синдрома нарушается липидный и углеводный обмен в организме. При этом в крови возрастают дислипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипергликемии [1, 2].

Наряду с этим угнетается функциональное состояние противосвертывающей системы и наблюдается повышение свертываемости крови [3]. Комплекс основных вышеназванных нарушений в организме служит патогенетическим звеном

Оберган Тамара Юрьевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова, e-mail: tobergan@mail.ru

Ляпина Маргарита Григорьевна – ведущий специалист лаборатории защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова, e-mail: lyapinarita@gmail.com

Успенская Марианна Сергеевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник Ботанического сада, e-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru

Ляпина Людмила Анисимовна – д-р биол. наук, проф., зав. лабораторией защитных систем крови имени проф. Б.А. Кудряшова, e-mail: lyapinal@mail.ru

© Оберган Т.Ю., Ляпина М.Г., Успенская М.С., Ляпина Л.А., 2017

атеросклероза [4, 5]. На различных стадиях развития атеросклероза проводимые профилактические и лечебные мероприятия приводят к коррекции и нормализации липидного профиля крови, уровня холестерина, триглицеридов, а также концентрации глюкозы крови [6].

С этой целью применяют разные по механизму действия гиполипидемические средства, которые подразделяются на следующие группы: статины – ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин и др.); эзетимиб; фибраты – производные фиброевой кислоты (клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, этофибрат); секвестранты желчных кислот – анионообменные смолы (колестирамин, колестипол); никотиновая кислота; препараты омега-3-жирных кислот и др. Однако наличие побочных эффектов этих препаратов диктует необходимость использования других средств с липолитической активностью. Одним из таких препаратов является сульфатированный полисахарид гепарин [7, 8]. Он влияет на липиды крови, активируя фермент липопротеидную липазу крови, которая гидролизует липопротеиды, богатые триглицеридами. Кроме того, он обладает значительным антикоагулянтным эффектом, ингибируя факторы свертывания крови, причем низкомолекулярные фракции гепарина в основном ингибируют активность фактора Ха, а высокомолекулярные – активность тромбина. Благодаря указанным свойствам применение гепарина приводит к снижению вязкости крови, нормализации параметров гемостаза, улучшению микроциркуляции [9]. К настоящему времени увеличивается интерес к аналогам гепарина – хитозанам [10], природным сульфатированным полисахаридам, содержащимся в бурых, красных, зеленых морских водорослях, которые эффективно снижают такой важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, как уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Фукоиданы, присутствующие в морских водорослях, обладают, как и гепарины, антикоагулянтными свойствами, что обусловлено наличием в них сульфатных группировок [11], а некоторые из фукоиданов проявляют и фибринолитические свойства, усиливая активность плазмينا и угнетая активность ингибиторов активаторов плазминогена [12].

Известны растительные препараты из высших растений, которые обладают и антикоагулянтными, и фибринолитическим действием при введении в организм. К ним относятся и препараты, выделенные из некоторых пионов [13]. Один из пионов *Paeonia anomala* привлек наше внимание как очень популярное растение,

применяемое в народной и традиционной тибетской, китайской и монгольской медицине. Благодаря своему химическому составу он предупреждает развитие тромбозов и атеросклероза и выводит из организма холестерин липопротеидов низкой плотности [14].

Цель настоящей работы заключалась в исследовании сочетанного действия на липидный обмен (уровень общего холестерина, ХС ЛПНП, триглицеридов) и систему гемостаза растительного антикоагулянта, выделенного из сердцевинной части корня пиона Марьин корень.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследованиях применялся полученный нами методом [13] очищенный от белков экстракт антикоагулянтного препарата из корней пиона Марьин корень или уклоняющийся (*P. anomala*). Стандартизацию препарата осуществляли согласно Европейской Фармакопее 5.0 (EUROPEAN PHARMACOPOEIA 5.0 – 01/2005: 20705) с использованием коагулологического метода определения активированного частично-тромбопластинового времени (АЧТВ) и метакроматического метода, основанного на изменении максимума спектра поглощения раствора гепарин(оид)а красителем азуром А с добавлением протаминсульфата. Метод чувствителен к присутствию 10 мкг или 1 МЕ гепарин(оид)а в 1 мл. Используемый нами препарат антикоагулянта содержал 146,1 МЕ в 1 мл.

Для характеристики структурных особенностей активного начала в экстракте из пиона Марьин корень проводили гель-фильтрацию на сефадексе G-50 5%-х водных экстрактов из корней пиона с высокой антикоагулянтной активностью. Получили высокоактивную фракцию, которую лиофилизировали и подвергали электрофоретическому, спектральному и метакроматическому анализу для выявления активного начала. Обнаружен гепариноподобный компонент, который соответствовал электрофоретическим и спектральным характеристикам гепарина животного происхождения. Электрофоретическим анализом установлена молекулярная масса целевого продукта, она составила 5,5–5,8 kD. По данным инфракрасной спектроскопии в целевом продукте присутствуют сульфатные группировки, доказательством чему служит наличие максимумов спектра поглощения при 1060–1040 см^{-1} (SO_2H , SO_3) и 500 см^{-1} (-S-S-), как и в используемом для сравнения коммерческом низкомолекулярном гепарине фирмы Fraxiparin (Франция). Дополнительно в целевом продукте выявлены и NH-группировки (максимумы поглощения спектра при 3195, 2460, 2085 см^{-1}),

присущие аминокислотам и пептидам. Следовательно, в экстрактах из исследуемого нами пиона содержится активный антикоагулянт, представляющий собой гликопептид с включенными гепариноподобными структурами.

В настоящем исследовании применялся 5%-й водный экстракт пиона, содержащий активный антикоагулянт в виде гепариноподобной субстанции со стандартной активностью 146,1 МЕ в 1 мл и сопутствующие вещества — пептиды, эфирные масла, крахмал (79 %), сахара (10 %), глутамин, аргинин, флавоноиды (0,13 %), гликозиды, органические кислоты, дубильные вещества (8,8 %).

По фармакодинамической характеристике гепариноподобный препарат (ГП) из пиона способен взаимодействовать с рецепторами сосудистой стенки, ингибировать активность тромбина и фактора Ха, процесс самосборки фибрина и действовать на клетки крови (в частности, на тромбоциты) [15, 16]. По фармакокинетическим свойствам известно его пролонгированное антикоагулянтное действие [17].

Эксперименты проведены на 24 лабораторных белых крысах-самцах с массой тела 400–420 г линии Wistar. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург 15.06.2006). Индуцирование метаболических нарушений вызывали высококалорийной диетой (ВКД) [3]. ВКД включал избыток углеводов, холестерина и насыщенных жирных кислот — жира свиного (15 %), манной каши на молоке (30 %), муки пшеничной и хлеба (15 %), сахарного песка (5 %), животных жиров (маргарин с гидрогенизированными жирами, майонез, сыр) (25 %), сухого корма (10 %). В качестве питья животные получали 10%-й раствор глюкозы.

До проведения экспериментов крысы в течение 3 мес. содержались на ВКД с целью развития у них метаболического синдрома (МС). Далее при продолжающемся соблюдении ВКД животные были разделены на две группы (по 10 крыс в каждой) — опытную, получавшую в течение 7 сут перорально ежедневно раствор препарата ГП в объеме 0,1 мл (доза гепариноподобной субстанции составляла 14,61 МЕ/200 г массы тела), и контрольную, получавшую в те же сроки и подобным образом вместо ГП 0,85%-й NaCl (физиологический раствор). Дополнительно в экспериментах использовали нормальных здоровых крыс, которые содержались на обычном лабораторном рационе и не получали никаких препаратов.

Через 20 ч после последнего 7-го введения ГП или физиологического раствора при продолжающемся содержании животных на ВКД у них натощак брали кровь на анализы. Взятие крови осуществляли из *vena jugularis* в количестве 2 мл с использованием в качестве консерванта 3,8%-го раствора цитрата натрия в соотношении кровь : консервант 9 : 1. Образцы крови центрифугировали при 3000 г в течение 10–12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы.

Показатели жирового обмена в плазме крови исследовали энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Ольвекс Диагностикум» (Россия). При этом определяли концентрации (ммоль/л) общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Концентрацию ХС ЛПНП рассчитывали по формуле $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП})$.

В крови определяли параметры гемостаза по данным тромбозаграфического (ТЭГ) исследования — «R (время реакции, соответствующее невидимой фазе свертывания и характеризующее образование тромбопластина и фактора Ха), К (время образования сгустка до появления первых фибриновых нитей, соответствующее процессу тромбинообразования), та (максимальная амплитуда, свидетельствующая об уровне фибриногена крови), Т (общее время свертывания)». Определения параметров ТЭГ производили на приборе «Hellige» (Германия).

В плазме крови измеряли следующие параметры гемостаза: на нестабилизированных фибриновых пластинах — суммарную фибринолитическую активность (СФА), включающую активность комплексов гепарина с компонентами плазмы крови и активность плазмина, неферментативный фибринолиз (НФ) и ферментативный фибринолиз (ФФ). Об антикоагулянтной активности плазмы судили по АЧТВ [18].

Все данные обработаны статистически с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (программа STATISTICA 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Метаболический синдром выявлен у 100 % контрольных животных, которые в течение 3 мес. получали высококалорийную пищу, обогащенную жирами и углеводами.

У контрольных животных, содержащихся на ВКД, достоверно повышались концентрации ОХ (на 25 %), ТГ (на 54 %), ХС ЛПНП (на 60 %) и снижалась концентрация ХС ЛПВП (на 40 %) по сравнению с теми же показателями у

Таблица 1

Изменения липидного профиля (ммоль/л) в крови через 20 ч после семикратного перорального введения крысам препарата растительного гепариноида (ПГ) в дозе 14,61 МЕ/200 г массы тела на фоне развития метаболического синдрома ($M \pm m$)

Группа животных	Общий холестерин	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	Триглицериды	Прирост массы тела, г
Контроль (ВКД)	1,64±0,112 (100 %)	0,725±0,07 (100 %)	0,922±0,152 (100 %)	1,493 ±0,02 (100 %)	+ 2,5
ПГ+ВКД	1,48±0,126 (90,5 %)	0,804±0,011 (111 %)	0,772±0,059* (84 %)	0,725±0,066* (67 %)	-4,0
Норма (здоровые крысы)	1,23±0,16* (75 %)	1,014 ± 0,048* (140 %)	0,373 ± 0,019* (40 %)	0,493 ± 0,02* (46 %)	-

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с группой «Контроль (ВКД)». В скобках указан процент от контроля, принятого за 100 %.

нормальных здоровых крыс (табл. 1). Этим животным проводили терапию ГП.

После многократного в течение 7 сут перорального применения ГП установлено, что спустя 20 ч у крыс на фоне ВКД в плазме крови снижался уровень ОХ на 9,5 %, ХС ЛПНП – на 16 % и ТГ – на 33 %. Наряду с этим после действия ГП отмечалось повышение ХС ЛПВП на 11 % по сравнению с контролем (ВКД). Представляло значительный интерес, что прирост массы тела у опытных животных после применения в течение 7 сут препарата ГП не обнаружен, напротив, крысы похудели в среднем на 4 г, в то время как животные контрольной группы за этот период поправились в среднем на 2,4 г (см. табл. 1).

Следовательно, по результатам исследования параметров липидного обмена следует, что растительный гепариноид способен улучшать параметры липидного профиля в условиях развития метаболического синдрома при постоянном соблюдении крысами ВКД.

По параметрам гемостаза у контрольных животных, получавших ВКД на протяжении более 3 мес., отмечалась гиперкоагуляция: достоверно повысилась свертываемость крови по данным ТЭГ: параметры «R, K, T» уменьшились по сравнению с нормой на 30–38 %, а параметр «та» увеличился на 29,1 % (табл. 2).

Спустя 20 ч после интраназального многократного (в течение 7 раз) введения исследованного ГП крысам с развившимся МС в плазме крови удлинялись показатели ТЭГ по сравнению с контролем – «R» повышался на 16 %; «K» – на 141 %, «T» – на 30 %; параметр «та» уменьшился на 21 %. При этом установлено усиление антикоагулянтной активности плазмы по тесту АЧТВ на 27 %, повышение фибринолитической активности плазмы: СФА – на 46 %, НФ – на 34 % и ФФ – на 101 % (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важная роль в энергетическом и метаболическом обеспечении организма принадлежит

Таблица 2

Параметры гемостаза (АЧТВ, СФА, НФ, ФФ; R, K, та, T тромбозаграммы) крови через 20 ч после семикратного перорального введения крысам препарата растительного гепариноида (ПГ) в дозе 14,61 МЕ/200 г массы тела

Условие опыта	АЧТВ, с (%)	СФА, мм ² (%)	НФ, мм ² (%)	ФФ, мм ² (%)	Параметр тромбозаграммы			
					R, с	K, с	та, мм	T, с
Норма	35,3 ± 1,1	35,0 ± 1,0	22,0 ± 0,9	13,0 ± 0,3	120,0 ± 0,3 (130 %)	86,5 ± 3,2 (238 %)	19,5 ± 3,0 (71 %)	420 ± 7,1 (130 %)
Контроль-ВКД	29,2 ± 2,0 (100 %)	26,7 ± 1,3 (100 %)	19,5 ± 0,7 (100 %)	7,2 ± 0,5 (100 %)	87,5 ± 5,4 (100 %)	37,5 ± 2,1 (100 %)	27,5 ± 1,5 (100 %)	310 ± 4,4 (100 %)
Опыт-ПГ+ВКД	37,3 ± 1,9* (127 %)	39,1 ± 0,8** (146 %)	26,3 ± 1,0** (134 %)	14,5 ± 0,3** (201 %)	101,6 ± 3,3* (116 %)	92,0 ± 9,5** (241 %)	23,0 ± 1,0** (79 %)	420 ± 5,1** (130 %)

Примечание. Статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля (ВКД). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

крови. Одной из множества теорий атерогенеза является тромбогенная, которая объединяется с другими концепциями (липидно-инфильтрационной, липопротеидной и др.), но все они сводятся к нарушению липидного обмена с формированием дислипидемий [19]. Известные гиполипидемические лекарственные препараты снижают уровень триглицеридов, общего холестерина, ХС ЛПНП, повышают содержание ХС ЛПВП [6]. В последние годы выявляются положительные эффекты растений на липидный обмен в организме. Так, установлено, что в эфирных маслах ароматических растений содержится гераниол, благодаря которому возможно проводить лечение гиперлипидемий, его считают агентом, способствующим профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Известно, что другие некоторые сульфатированные полисахариды снижают ХС ЛПНП и особенно триглицериды [21]. Нам впервые удалось показать, что растительный препарат из корней пиона также обладает способностью значительно подавлять уровень триглицеридов и понижать концентрацию общего холестерина. Дополнительно к этому он проявляет антитромботические свойства, что в перспективе представляет значительный интерес для практической медицины. В наших экспериментах оценивалось влияние препарата из пиона на животных, имеющих избыточно высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови и высокую коагуляционную активность. Как же влияет препарат при введении здоровым животным? В наших предыдущих экспериментах [13, 15–17] описаны результаты исследований по влиянию экстракта пиона на состояние коагуляционной активности у здоровых крыс. Экстракты из пионов проявляли в здоровом организме антикоагулянтные, фибринолитические (ферментативные за счет выброса активатора плазминогена из клеток эндотелия), фибриндеполимеризационные (за счет ингибирования процесса самосборки фибрина), антиагрегационные, антитромботические свойства и даже способность растворять свежие, только что образующиеся фибриновые сгустки в силу наличия у них неферментативной фибринолитической активности. Что касается состояния липидного обмена при действии растительных антикоагулянтов, то можно привести примеры из работ других авторов [22, 23], в которых показано, что у здоровых животных под действием экстрактов растений, введенных внутривенно, наблюдалось достоверное снижение уровней триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, ТБК-активных продуктов и выявлялось антиок-

сидантное действие. Исследователи [22], изучая активность экстракта семян Лотоса орехоносного, считают, что механизм его гиполипидемического действия обусловлен, вероятно, антиоксидантным действием данного экстракта. В другой работе [23] при исследовании действия экстракта чеснока у здоровых животных установлено снижение содержания внутриклеточного холестерина благодаря активации внутриклеточной холестерин-эстеразы и ингибции внутриклеточной ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы, что препятствовало образованию новых эфиров холестерина в клетке. Модельные эксперименты, проведенные с растительным антикоагулянтом из пиона, показали, что под влиянием этого метаболита могут изменяться липидный профиль крови и одновременно тромбоэластографические параметры – степень и скорость образования фибринового сгустка в кровотоке. По данным тромбоэластографического исследования и параметрам плазменного гемостаза крови показано, что гепариноид из корней пиона в условиях развития метаболического синдрома, когда возникла повышенная свертываемость крови, влиял на все фазы процесса свертывания крови и способствовал повышению антикоагулянтных и фибринолитических свойств плазмы крыс даже на фоне постоянного потребления ими высококалорийной диеты. При этом установлено повышение как ферментативного фибринолиза, протекающего за счет активации тканевого активатора плазминогена и возрастания активности плазмина, так и неферментативного, обусловленного фибриндеполимеризационным эффектом (т.е. ингибирующим процесс самосборки фибрина) под влиянием растительного гепариноподобного вещества. Препарат из пиона оказывал антикоагулянтный эффект в крови вследствие ингибирования факторов свертывания крови (II, Xa), что показано в настоящей работе с использованием тромбоэластографического метода. Значительное его действие проявлялось в отношении процесса тромбообразования (2-й стадии свертывания крови), что продемонстрировано по параметру «К» тромбоэластограммы крови. Это согласуется с данными авторов [24] о влиянии других препаратов, в том числе гепарина или его комплексов на ингибирование активности фермента тромбина. Выявлена отчетливая тенденция: поступление в кровь растительных антикоагулянтов способствовало удлинению времени наступления свертывания крови, т.е. предотвращало процессы фибрино- и тромбообразования, с одновременным улучшением параметров липидного обмена. Говоря о воз-

можных механизмах действия в организме экстракта из пиона Марьин корень, содержащего в качестве активного начала гепариноподобное вещество, необходимо иметь в виду следующее. Вероятность достижения полученных в наших экспериментах результатов существует не только за счет антикоагулянтной гепариноподобной субстанции, а, возможно, вследствие суммации нескольких механизмов сразу, в которых принимают участие и сопутствующие компоненты, входящие в состав корней из пиона. Это и антитромбиновый эффект, и активация систем фибринолиза, и нарушение полимеризации образующегося фибрина, и, возможно, усиление активности антитромбина III.

Исследованный нами растительный гепариноид можно отнести к препаратам более широкого спектра действия, чем известные гиполипидемические средства, так как он одновременно проявлял антитромботическое, антикоагулянтное, фибринолитическое, гиполипидемическое действие и ограничивал прирост массы тела животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе выявлялось влияние биологически активных соединений экзогенного происхождения, входящих в растительный экстракт из пиона Марьин корень. Полученные новые экспериментальные данные свидетельствуют о сочетанном влиянии экзогенных низкомолекулярных компонентов растительных антикоагулянтов на процессы свертывания крови, липидный обмен, ограничение прироста массы тела в организме и о перспективности использования препаратов растительных экстрактов и гепариноподобных субстанций в качестве терапевтических средств защиты организма даже в условиях уже развившегося метаболического синдрома. Результаты исследований указывают на потенциальные возможности указанных соединений влиять на гомеостатические процессы, изменять метаболизм и функции клеток, участвовать в регуляции обмена веществ и поддерживать метаболический баланс. Становится все более очевидным, что в регуляции метаболических процессов организма немаловажная роль отводится и растительным антикоагулянтам.

Таким образом, в условиях моделирования метаболического синдрома у крыс исследованный нами растительный гепариноподобный препарат из корней пиона Марьин корень обладает уникальным сочетанным действием на параметры жирового обмена и показатели системы гемостаза, проявляя антикоагулянтные и нормо- или гипохолестеринемические свойства

в плазме крови. Этот препарат может быть отнесен к терапевтическим средствам с антитромботическими и гиполипидемическими свойствами при нарушениях жирового обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Masson W., Epstein T., Huerin M. et al.** Cardiovascular Risk Stratification in Patients with Metabolic Syndrome Without Diabetes or Cardiovascular Disease: Usefulness of Metabolic Syndrome Severity Score // *High Blood Press Cardiovasc.* 2017. May 13. Doi: 10.1007/s40292-017-0209-0.
2. **Hanefeld M., Pistrosch F., Bornstein S.R. et al.** Metabolic vascular syndrome – guide to an individualized treatment // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2016. Vol. 17, N 1. P. 5–17. Doi: 10.1007/s11154-016-9345-4.
3. **Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigorjeva M.E. et al.** Mechanism for glyproline protection in hypercholesterolemia // *Pathophysiology.* 2016. Vol. 23, N 1. P. 27–33.
4. **Al Rifai M., Silverman M.G., Nasir K. et al.** The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Atherosclerosis.* 2015. Vol. 239, N 2. P. 629–633. Doi: 10.1016 .
5. **Баркаган З.С., Костюченко Г.И.** Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // *Бюл. СО РАМН.* 2006. № 2 (120). С. 132–138.
6. **Kong X., Zhang D.Y., Wu H.B., Li F.X.** Losartan and pioglitazone ameliorate nephropathy in experimental metabolic syndrome rats // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. Vol. 34, N 5. P. 693–698.
7. **Hoffman M.** Heparins: Clinical Use and Laboratory Monitoring // *Lab. Medicine.* 2010. Vol. 41. P. 621–626.
8. **Casu B., Naggi A., Torri G.** Re-visiting the structure of heparin // *Carbohydr. Res.* 2015. Vol. 403. P. 460.
9. **Савельева Р., Фрумин Л.Е., Шестаков В.Н.** Гепарин и низкомолекулярные гепарины // *Вестн. службы крови России.* 2013. № 4. С. 46–52.
10. **Liu W.G., Zhang J.R., Cao Z.Q. et al.** Chitosan-arginine conjugate as a novel anticoagulation biomaterial // *J. Mater. Sci. Mater. Ved.* 2004. Vol. 15, N 1. P. 1199–1203.
11. **Крыжановский С.П., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н.** Биологическая активность сульфатированных полисахаридов из морских водорослей // *Атеросклероз.* 2013. Т. 9, № 1. С. 77–98.
12. **Кузнецова Т.А.** Коррекция иммунитета и гемостаза биополимерами из морских гидробионтов: автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2009.
13. **Ляпина М.Г., Успенская М.С., Майстренко Е.С.** О механизме антикоагулянтного действия экстракта из корней пиона молочнокветкового // *Международ. журн. прикл. и фундамент. исследований.* 2016. № 11 (6). С. 1091–1093.
14. Интернет: <http://www.tiensmed.ru/news/pion-ab0.html>.
15. **Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Новиков В.С., Успенская М.С., Зиадетдинова Г.А., Ульянов А.М., Тарасов Ю.А.** Антикоагулянтно-фибринолитические и гипогликемические эффекты препаратов из выс-

- ших растений // Вестн. МГУ. Сер. 16. Биология. 2001. № 1. С. 53–57.
16. **Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Успенская М.С., Новиков В.С.** Антикоагулянтно-фибринолитический компонент в экстрактах корней пионов // Вестн. МГУ. Сер. 16. Биология. 1995. № 2. С. 28–32.
17. **Ляпина Л.А., Кондашевская М.В., Зиадетдинова Г.А., Успенская М.С.** Сравнительные исследования антикоагулянтов из различных экстрактов *Paeonia anomala* // Изв. РАН. Сер. Биол. 2000. № 3. С. 345–349.
18. **Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А.** Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М.: АдванседСолюшнз, 2012. 160 с.
19. **Кухарчук В.В.** Нарушение липидного обмена: подходы к профилактике и терапии // Вестн. РАМН. 2003. № 1. С. 61–64.
20. **Galle M., Kladniew B.R., Castro M.A. et al.** Modulation by geraniol of gene expression in involved in lipid metabolism leading to a reduction of serum-cholesterol and triglyceride levels // *Phytomedicine*. 2015. Vol. 22, N 7-8. P. 696–704. Doi: 10.1016 / j.phymed.2015.04.005.
21. **Рыженков В.Е., Соловьева М.А., Ремезова О.В., Окуневич И.В.** Гиполипидемическое действие сульфатированных полисахаридов // *Вопр. мед. химии*. 1996. № 2. С. 115–119.
22. Пат. 2480230 РФ. Средство, обладающее гиполипидемическим действием, на основе экстракта семян лотоса орехоносного (*Nelumbo nucifera*) / Е.И. Кондратенко, Н.А. Ломтева, М.А. Самотруева, Т.К. Сережникова. 2013. Оpubл. и изобр. 27.04.13.
23. **Курьнина К.О., Стаценко И.В.** Лечение и профилактика атеросклероза препаратами чеснока // *Молодой ученый*. 2014. № 4. С. 362–369.
24. **Ашмарин И.П.** Патологическая физиология и биохимия: учебн. пособие для вузов. М.: Экзамен, 2005. 478 с.

HYPOLIPIDEMIC AND ANTITHROMBOTIC EFFECT HEPARINOID FROM PEONY IN METABOLIC SYNDROME

T.Yu. Obergan, M.G. Lyapina, M.S. Uspenskaya, L.A. Lyapina

*Moscow State University n. a. M.V. Lomonosov
119234, Moscow, Leninskie Gory, 1, bld. 12*

The aim of this work was to study the combined effect on lipid metabolism (total cholesterol, low density lipoprotein, triglycerides) and hemostatic system anticoagulant from plant peony. **Material and methods.** The vegetable anticoagulant from roots of a peony *Marin* root (*P. anomala*) obtained by the authors was purified from proteins and standardized by koagulological, metachromatical and spectral methods, and determined its activity is 146.1 IU heparin(oid) in 1 ml. Structural features of the drug is established by the method of IR-spectroscopy. The experiments were performed in an experimental model of rats with metabolic syndrome. All animal experiments were conducted in accordance with ethical principles and documents recommended by the European Convention for the protection of vertebrate animals (Strasbourg 15.06.2006). Vegetable anticoagulant in the form of a 5 % extract containing heparin-like component was administered repeatedly (for 7 days) oral administration to animals (rats) at a daily dose 14.61 IU in a volume of 0.1 ml/200 g of body weight. To determine the functional state of hemostasis system was used koagulological standard methods. Determination of lipid profile parameters in blood plasma were measured for total cholesterol, high density lipoproteins (HDLP), low density lipoprotein (LDLP) and triglycerides. Produced weighing rats before and after the experiment. **Results.** In the development of the metabolic syndrome the use of herbal heparinoid contributed hypolipidemic (reduction of triglycerides and LDLP by 33 and 16 %, respectively), anticoagulant (increase in activity of 27 %), fibrinolytic (increased activity of 46 %), fibrindepolymerization (increase in activity of 34 %) effects in the blood while the reduced body mass of animals in comparison with control. **Conclusion.** The obtained data make a detailed study of action mechanism of plant heparinoid from peony, revealing its other healthful properties, in addition to antithrombotic and lipolytic operation, when used in minimal doses. This drug may be a promising therapeutic agent and can further be used in the treatment of diseases, including cardiovascular, complicated by thrombosis, and related disorders of lipid metabolism.

Keywords: plant anticoagulant depolymerization of fibrin, lipid profile, fibrinolysis.

*Статья поступила 17 апреля 2017 г.,
принята в печать 28 июля 2017 г.*