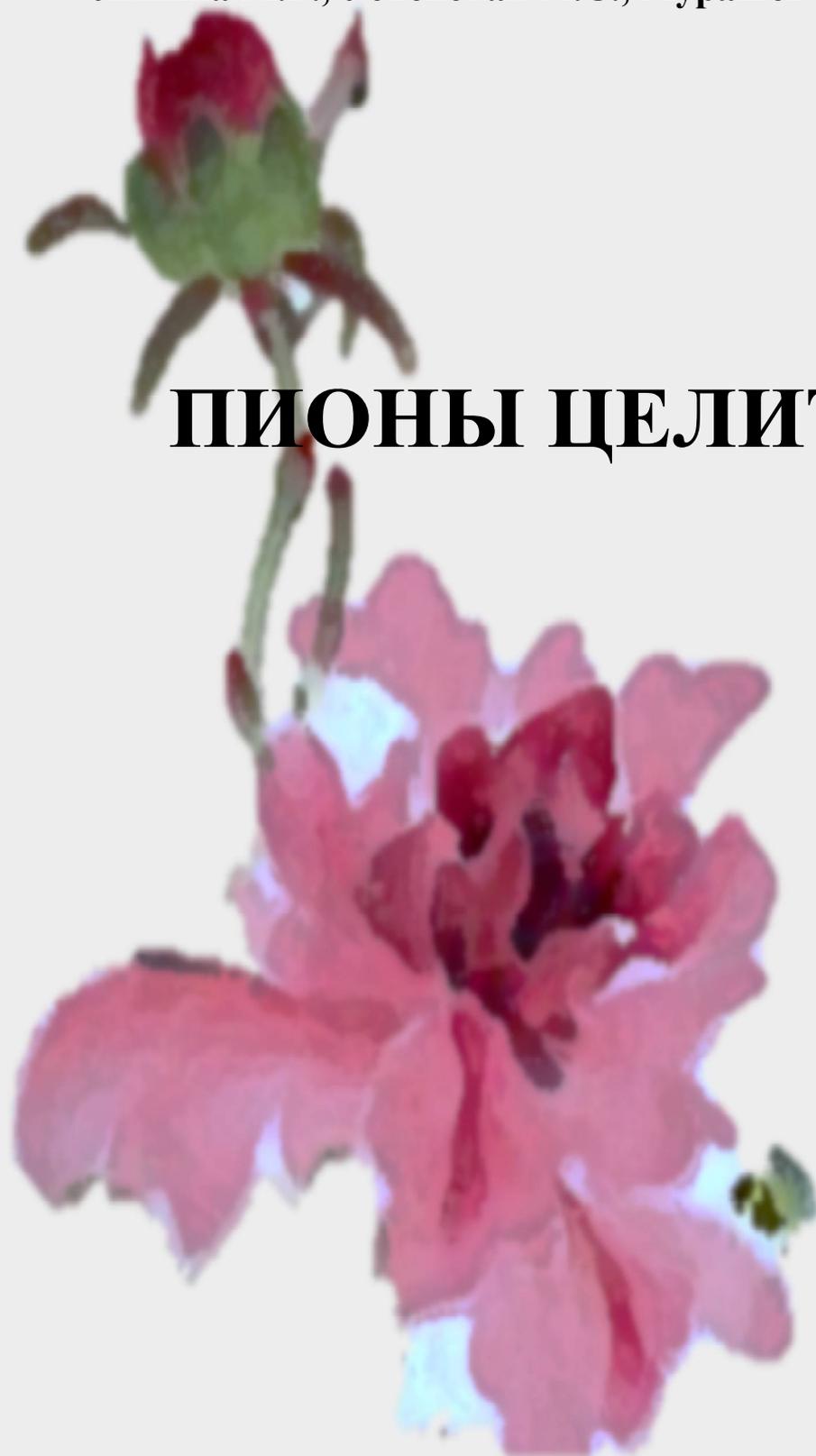


Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

Биологический факультет

Ляпина М.Г., Успенская М.С., Мурашев В.В., Ляпина Л.А.



ПИОНЫ ЦЕЛИТЕЛИ

Москва 2017

Ляпина М.Г., Успенская М.С., Мурашев В.В., Ляпина Л.А.

ПИОНЫ ЦЕЛИТЕЛИ

ПРОТИВОТРОМБОТИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ

Под редакцией В.В. Мурашева

Москва 2017

УДК 581.6:612.1154.3

ББК 28.57:54.11

Л 975

Ляпина М.Г., Успенская М.С., Мурашев В.В., Ляпина Л.А.

Пионы целители: противотромботические компоненты М. «Лесная страна», 2017. – 100 с.

ISBN

Одной из основных проблем современной физиологии, медицины и фармакологии является создание высокоэффективных лекарственных средств с широким спектром действия и минимальным побочным влиянием на организм. Поиск нетоксичных веществ, восстанавливающих метаболизм в органах и тканях и одновременно нормализующих функции ряда систем организма, не вызывает сомнений. Научная проблема, на решение которой направлена монография, охватывает комплекс собственных исследований и анализа литературы в двух смежных областях – физиологии и биохимии свертывания крови и растениеводства и выражается в новых подходах к созданию высокоэффективных антикоагулянтов растительного происхождения, выявлению механизмов их действия на ряд систем организма – гемостатическую, эндотелиальную, а также на углеводный и жировой обмен веществ. Известна универсальность регуляторного действия природного антикоагулянта животного происхождения – гепарина, направленного на регуляцию реакций многих систем организма. Наш вклад в развитие данной области науки заключается, во-первых, в доказательстве сходства гепариноподобных низкомолекулярных антикоагулянтов растительного происхождения из пионов и низкомолекулярного гепарина животного происхождения; во-вторых, в представлении свидетельств их профилактического и терапевтического действия на экспериментальных моделях метаболического синдрома, сахарного диабета и дисфункции эндотелия, осложняющихся тромбозами; в-третьих, с установлением лечебных доз антикоагулянтных гепариноподобных соединений растительного происхождения. Это позволит приблизиться к пониманию общей закономерности регуляции нормального гомеостаза организма человека и восстановлению его нормального статуса под влиянием растительных гепариноподобных препаратов при различных патологических состояниях. Эффективность применения этих соединений заключается в возможности оптимизации имеющихся резервов организма и коррекции патологически измененных его функций. Реализация всего спектра противотромботического действия препаратов на основе растительных гепариноподобных веществ из пионов позволит оптимизировать подходы к терапии заболеваний, обусловленных процессами тромбообразования, гиперлипидемии, гипергликемии, дисфункции эндотелия.

Решение проблемы коррекции метаболических процессов в организме при их нарушениях, сопровождающихся сбоями в свертывании крови и сосудистого тонуса, с помощью растительных антикоагулянтов прямого действия имеет научную значимость, так как позволяет выявить пути и механизмы их действия в организме и предложить клиницистам и фармакологам эффективные безопасные средства для восстановления защитных сил организма от тромботических и тромбгеморрагических состояний. Кроме того, в связи с тем, что у нас в стране пока не имеется необходимого большим инфарктами, инсультами, тромбозами нетоксичного антикоагулянтного отечественного препарата низкомолекулярного гепарина, предлагаемая монография позволит подойти к решению вопроса создания такого отечественного препарата растительной природы, аналогичного низкомолекулярному гепарину животного происхождения.

Лит. источников: 67; рис.27; табл. 6.

Ключевые слова: биологические лекарственные средства, биоаналоги, изменчивость, интродукция, морфологические признаки, низкомолекулярные гепарины, род *Paeonia*, оценка

УДК 581.6:612.1154.3

ББК 28.57:54.11

© Ляпина М.Г., Успенская М.С., Мурашев В.В., Ляпина Л.А., 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, ИХ ПРИРОДА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ:	
1. Способы получения экстрактов из разных частей растений	9
2. Очистка и установление природы активных компонентов растений	12
3. Физиологические функции активных компонентов растений	13
ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПИОНОВ РАЗНЫХ ВИДОВ:	
1. Пионы: происхождение, эволюция, введение в культуру	19
2. Молочноцветковый (<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas)	25
3. Марьин корень (<i>Paeonia anomala</i> L.)	26
4. Желтый (<i>Paeonia lutea</i> Delavay ex Franch.)	27
5. Древовидный (<i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews)	29
6. Обыкновенный (<i>Paeonia officinalis</i> L.)	30
ГЛАВА 3. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПИОНОВ:	
1. Пионы как антикоагулянты	33
2. Пионы как антиагреганты	36
3. Пионы как фибринолитики	38
4. Пионы как антитромботики и тромболитики	41
5. Пионы как антиатеросклеротические (липолитические) средства	44
6. Пионы как антидиабетогенные (гипогликемические) средства	49
7. Пионы как средства, улучшающие функции эндотелия	53
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦЕЛЕБНЫХ СВОЙСТВ ПИОНОВ И ИХ РАЗМНОЖЕНИЕ	56
ГЛАВА 5. ИНТРОДУКЦИЯ ДИКОРАСТУЩИХ ПИОНОВ (<i>Paeonia</i> L.) И КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ	64
ГЛАВА 6. ЗАЩИТНАЯ БИОРЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ПИОНОВ В ОРГАНИЗМЕ	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ	71
ИЛЛЮСТРАЦИИ	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90

ВВЕДЕНИЕ

При регуляторных взаимоотношениях свертывающей и противосвертывающей систем организма обеспечивается поддержание крови в жидком состоянии, нормализация микроциркуляции в органах и тканях, предупреждение тромбообразования, а также предотвращение кровоточивости и купирование уже развившихся геморрагий. Все это сводится к тому, что система гемостаза защищает организм здоровых животных и человека от тромбоопасных или геморрагических ситуаций в случае их возникновения (Кудряшов, 1991; Кузник, 2013). Нарушения в этой системе определяют изменение реологических свойств крови, развитие геморрагий или предрасположенности к тромбозам и повреждению сосудистого эндотелия в плане расстройства его взаимодействия с клетками крови и плазменными ферментными системами. Тромботические состояния играют немалую роль в осложнениях, наблюдающихся при сердечно-сосудистых и других заболеваниях, а также при гемоперфузии (Берковский и др., 2015).

Независимо от патогенеза тромбоэмболических осложнений одним из средств их предупреждения и коррекции являются антикоагулянты, введением которых достигается угнетение синтеза прокоагулянтов или уменьшение их активности. Для практической медицины необходим быстрый эффект антикоагулянтов, который реализуется антикоагулянтами прямого действия. Таким антикоагулянтом является природный

гликозаминогликан – гепарин, который получил широкое применение с целью устранения и предупреждения тромбоопасных ситуаций (Bratt et al., 1985; Савельева и др., 2013). Доказана эффективность низкомолекулярного гепарина (НМГ) в профилактике и лечении венозных тромбозов, острого коронарного синдрома и тромбоэмболии легочной артерии. НМГ представляют собой сложные биологические продукты, состоящие из небольших гомогенных молекул. Проблемы в установлении подобия воспроизведенного НМГ начинаются уже на этапе анализа химической структуры. Как нефракционированный гепарин, так и НМГ содержат олигосахаридные цепочки различной длины. Хотя в последнее время достигнуты большие успехи в изучении структуры НМГ благодаря магнитно-резонансной томографии, масс-спектрометрии, реакциям энзиматического расщепления, применение этих методов для изучения сложных смесей олигосахаридных цепей остается затруднительным. В связи с этим разные препараты НМГ, будучи гетерогенными по своей природе, могут значительно отличаться по эффектам. Так, установлено, что оригинальный НМГ – эноксапарин и его биоаналоги проявляют разную активность *in vitro* в отношении ингибирования IIa и Xa факторов свертывания, и, соответственно, разную степень выраженности антитромботических эффектов. Не все биологические функции НМГ объясняются их способностью связываться с антитромбином III и ингибировать IIa и Xa факторы. Гепарины, могут взаимодействовать с различными белками и факторами роста (в том числе кофактором II гепарина, фактором IV тромбоцитов). При этом количество сульфатных групп являются критическими для аффинности к указанным биологическим веществам (Зырянов, Белоусов, 2011). В то же время гепарин животного происхождения имеет ряд недостатков, а именно, в некоторых случаях при передозировке он может вызывать агрегацию тромбоцитов, тромбоцитопению, гепаринорезистентность, блокировать активность антитромбина III (Verstraete, 1990; Hoffman, 2013), поэтому показания к применению гепарина с лечебной целью имеют тенденцию к ограничению.

В настоящее время следует считать актуальной задачей необходимость поиска новых антикоагулянтов прямого действия среди растений, особенно экологически чистых и произрастающих в средней полосе России. Исследования в области выявления природных антикоагулянтов или создания новых синтетических средств направленного воздействия на систему гемостаза продолжаются до настоящего времени. В этом плане активно изучаются ингибиторы тромбина, активаторы фибринолиза и фибринолитики, иммобилизированные препараты различного происхождения (животного, микробного, насекомоядного, растительного). Выясняются механизмы действия различных средств фармакологической коррекции системы свертывания крови как на сосудисто-тромбоцитарный (первичный), так и на плазменный (вторичный) гемостаз. Поскольку плазменный гемостаз – многоступенчатый процесс, то немаловажную роль играет взаимодействие возникающего в организме тромбина с циркулирующим в крови фибриногеном и его участие в каждом из этапов процесса фибринообразования, в том числе и на этапе самосборки фибрина.

В связи с этим поиск агентов, способных заменить гепарин, весьма актуален.

К настоящему времени установлено, что экстракты ряда растений оказывают в организме антикоагулянтный эффект, зависимый от соответствующих структурных особенностей входящих в состав растения компонентов. Так, в некоторых растениях обнаружены ингибиторы сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза – антитромбоцитарные свитенины и свитенолиды из семян вечнозеленого махагонового дерева (рис.1) - *Swietenia mahagoni* (L.) Jacq. (семейство Meliaceae) (Ekimoto et al., 1991). В других – найдены ингибиторы плазменного гемостаза – фраксин, эскулин (Волынский и др., 1983), сапонины, кумарин, гепариноподобный полисахарид из цветков и семян многолетнего травянистого растения таволги вязолистной (рис.2) - *Filipéndula ulmária* (L.) Maxim. (семейства Rosaceae), (Кудряшов и др., 1991; Ляпина, Ковальчук, 1993), пептидной природы

(Бышевский и др., 2012). В плодах растения аспилия африканская (рис.3) *Aspilia africana* (Pers) C. D. Adams (семейство Asteraceae) обнаружен антикоагулянт белкового происхождения (Hanna, Niemetz, 1987). В плодах конского каштана обыкновенного (рис.4) - *Aesculus hippocastanum* L. (семейство Sapindaceae) - и в ноготках лекарственных (рис.5) - *Calendula officinalis* L. (семейство Asteraceae) - выявлены гликозаминогликаны, проявляющие антикоагулянтные свойства. В экстрактах из травы медуницы мягкой (рис.6) - *Pulmonaria mollis* Wulfen ex Hornem. (семейство Boraginaceae) установлено наличие антикоагулянтного гликопептида (Бышевский и др., 2012). Обнаружение в фитохимическом составе сухих экстрактов травы донника лекарственного (рис.7) - *Melilotus officinalis* (L.) Pall. (семейство Fabaceae) непрямого антикоагулянта кумарина приводит после хронического (30-ти дневного) перорального введения экстракта крысам к значительному антикоагулянтному эффекту в крови животных. С лечебной целью применяют 10%-ную настойку из корней многолетнего травянистого растения “Марьин корень“ (рис.17) - *Paeonia anómala* L. (семейство Paeoniaceae), которая оказывает успокаивающее действие, обладает противосудорожным свойством. В Китае из корней пионов создан тонизирующий напиток, не уступающий по своим качествам всемирно известной кока-коле. Этот напиток улучшает работу печени, почек, расширяет кровеносные сосуды.

Создание настоящей монографии диктуется наличием к настоящему времени обширной литературы и собственных исследований по растительным антикоагулянтам. В монографии подробно описаны растительные антикоагулянты, фибринолитики, антитромботики, их структура, физиологические функции и биорегуляторная роль в организме, возможное применение в клинической практике. Особое внимание обращено на растительные препараты, полученные из корней пионов разных видов, произрастающих и выращиваемых в ботаническом саду Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

ГЛАВА 1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ, ИХ ПРИРОДА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ИЗ РАЗНЫХ ЧАСТЕЙ РАСТЕНИЙ

Перечислим несколько существующих способов экстрагирования травы, цветков, соцветий, корней и корневищ растений.

Суть всех способов заключается в предварительной обработке объекта водопроводной водой для очистки от балластных веществ, высушивании, измельчении, экстрагировании в определенных нейтральных растворителях (буферных системах, дистиллированной воде, смеси воды со спиртом) с последующим получением вытяжки экстрактивных веществ при нагревании или кипячении, с использованием магнитной мешалки. Далее проводится отделение активного начала от нерастворившегося осадка процедурами или центрифугирования, или фильтрации. Экстракт затем или используют, или высушивают при различных температурных режимах: комнатной, 37°C. После этого для получения очищенных препаратов проводят фракционирование экстракта или его раствора с использованием колоночных хроматографических методов с последующей лиофилизацией. Получаемые малогигроскопические целевые продукты стабильны в течение до 3-х лет,

сохраняя биологическую активность исходного растительного сырья. Способ применим к растительному сырью широкого ассортимента.

1) Из травы (на примере многолетника noneи темно-бурой (рис.8) – *Licopsis pulla* L. (семейство *Boraginaceae*)

Получение сухого экстракта проводили следующим образом: сначала осуществляли экстракцию травы 0,01 М раствором аммиака (в соотношении 1:10) на кипящей водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч, отделяли экстракт и проводили повторную экстракцию тем же объемом экстрагента. Затем объединенный экстракт подвергали ультрафильтрации против дистиллированной воды на гидратцеллюлозной мембране для гемодиализа (целлофан Т-100, смена воды каждые 24 ч), концентрированию недиализующихся фракций экстракта на ротационном испарителе, обработке их абсолютным этиловым спиртом и отделением осадка центрифугированием при 1500 об/мин.

2) Из соцветий или цветков растений на примере таволги вязолистной (рис.2) - *Filipéndula ulmária* Maxim. (семейство *Rosaceae*)

Использованы цветки и соцветия таволги вязолистной, собранные на территории Средней Карелии. Материал сушили, не подвергая прямому солнечному облучению, при температуре 18–20°C. В таком состоянии сухое вещество можно хранить 2-3 года. Для получения экстрактов делали навеску сухого вещества (для приготовления 2%-го экстракта взвешивали 2 г) и экстрагировали в 100 мл дистиллированной воды не менее 30 мин при комнатной температуре при использовании магнитной мешалки. После этого экстракт подвергали центрифугированию при 2000 об/мин в течение 15 мин. Осадок отбрасывали, а использовали супернатант. При желании супернатант можно было упарить на часовых стеклах при 37°C в термостате до сухого состояния.

3) Из корней и корневищ (на примере пиона жёлтого (рис.15) - *P. lutea* (семейство *Paeoniaceae*)

Свежие корни отмывали от земли водопроводной водой, высушивали при 37°C в термостате, а затем сухие корни растирали в фарфоровой ступке до мелкозернистого порошка. Готовили 5%-ю водную суспензию корней. Для этого к 5 г сухого порошка добавляли 100 мл дистиллированной воды, далее проводили экстракцию препарата при 37°C в течение 30-40 мин на магнитной мешалке, а для осаждения твердых частиц экстракт центрифугировали в течение 15 мин при 2000 об/мин., после декантации надосадочную жидкость подвергали анализу, а осадок отбрасывали.

Можно использовать отдельно кору корней или сердцевину, для чего после первого подсушивания корней производили отделение коры. Далее готовили или водную, или спиртовую (на 16%-ом этиловом спирте) суспензию корней, после чего их активное начало экстрагировали на магнитной мешалке при 37°C в течение 30 мин, а затем центрифугировали в течение 15 мин при 2000 об/мин. Осадок удаляли, а надосадочную жидкость, содержащую целевой продукт, подвергали анализу.

Для получения 2%-ых водных и спиртовых экстрактов корней пиона, (например, *P. lutea*) после их промывки водой и последующего просушивания в течение 1-2 суток в термостате при 37°C, отделяли кору и измельчали ее до мелкозернистого порошка, растирая в фарфоровой ступке. Для получения 2%-го водного экстракта навеску коры (2 г) заливали дистиллированной водой (100 мл), нагревали на кипящей водяной бане в течение 15-20 мин, охлаждали при комнатной температуре в течение 2-3 ч и затем центрифугировали в течение 15 мин при 2000 об/мин для осаждения твердых частиц. Экстракт оставляли при +(4-6)°C в течение суток перед использованием. Для получения спиртового экстракта чистую сухую кору корня пиона измельчали, заливали 16%-ым раствором этилового спирта, затем фильтровали через марлю. Экстракт хранили при 4-6°C.

ОЧИСТКА И УСТАНОВЛЕНИЕ ПРИРОДЫ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАСТЕНИЙ

Очистка антикоагулянтов, присутствующих в экстрактах из корней (пионов) или травы (нонеи темной, медуницы мягкой) проводилась с помощью гель-фильтрации на сефадексе G-50 Fain (колонка 20x500 мм, элюент – 0,01 М аммонийно-ацетатный буфер, pH 7,6).

Степень гомогенности препаратов оценивали хроматографией водных растворов на бумаге FN-11 (Filtrak) в системе растворителей бутанол: уксусная кислота : вода в соотношении 4 : 1 : 1 и 4 : 1 : 5 или на пластинках Silufol ("Kavalier", Чехословакия) в тех же системах растворителей. Для более строгой оценки гомогенности препарата из нонеи темной контролировали на жидкостном хроматографе высокого давления "Миллихром-1" по количеству пиков оптической плотности (при 256 нм) после обработки индивидуальных ингибиторов фенилизотиоцианатом. Полученные фенилкарбамаил-производные, количество которых зависит от наличия концевых аминогрупп, подвергали хроматографии на колонке Сепарон С-18 (элюент метанол : вода в соотношении 1 : 1). Элюат собирали фракциями по 2 мл и регистрировали оптическую плотность при длине волны 280 нм. Установили, что при использовании Sephadex G-50 выход антикоагулянта составлял до 96% от внесенного в колонку, а в активных фракциях полностью отсутствовали примеси (Бышевский и др., 2012).

В экстракте травы медуницы мягкой обнаружен набор веществ растительного происхождения – полисахариды, флавоноиды, гидролизуемые дубильные вещества, феноловые кислоты и нингидрин - положительные соединения. Для определения аминокислотного состава пептидной фракции растений (например, нонеи темной – носителя антикоагулянтной активности) ее гидролизовали 6 М хлористоводородной кислотой в среде аргона при 110°C в течение 24 ч в присутствии 0,01% фенола и р-меркаптоэтанола. Гидролизаты подвергали аминокислотному анализу на автоматическом аминокислотном анализаторе КВ-4101 (Швеция) по одноколоночному

методу в трехбуферной натриевой системе на колонке 6x500 мм с ионообменной смолой Durrum DC (D. Chemical Corporation) (Бышевский и др., 2012).

Установлена природа антикоагулянта из корней древовидного пиона (рис.16) Методами физико-химического анализа (инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия, электрофорез в геле полиакриламида, ультрацентрифугирование) доказано наличие в корнях *Paeonia suffruticosa* двух компонентов – гликопептида и фракции низкомолекулярного гепарина (Ляпина и др., 1997).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАСТЕНИЙ

Антикоагулянтная активность

Все описываемые растения обладали антикоагулянтной активностью в условиях *in vitro* и *in vivo*. Далее продемонстрируем взаимосвязь структурных особенностей выделенных из растений активных компонентов с их антикоагулянтными свойствами.

Взаимосвязь пептидной структуры растений с антикоагулянтным действием

В очищенных препаратах медуницы мягкой и нонеи темной обнаружен антикоагулянт пептидной природы. Медуница мягкая является источником фармакологически активных средств, ограничивающих заключительные коагуляционные превращения фибриногена в фибрин. При экспериментальном исследовании нонеи темной носителями антикоагулянтной активности оказались соединения пептидной природы с молекулярной массой порядка 1738 Да. Механизм ограничения свертывания крови антикоагулянтом растительного происхождения расшифровывался с целью выяснения этапа, на который оказывалось преимущественное влияние. Для этого цитратную плазму крови доноров дефибринировали двумя

различными способами (нагреванием и высаливанием), фибриноген удаляли центрифугированием, надосадок подвергали диализу против большого объема физиологического раствора. Обработанная таким образом плазма не теряла способности генерировать тромбин при добавлении фибриногена в присутствии кальция или тромбопластин-кальциевой смеси. Оказалось, что антикоагулянт, добавленный в различных дозах к обработанной таким образом плазме крови, блокирует свёртывание, как на ранних, так и на поздних этапах, но в основном его действие направлено на конечную фазу свертывания крови – образование фибрина. Итак, антикоагулянт из ноней темной оказывает влияние как на этапы, предшествующие тромбоинообразованию, так и на заключительный этап свертывания крови, восприимчивость которого к антикоагулянту составила от 74% до 89% общей антикоагулянтной активности экстракта. Противосвертывающее действие экстракта в опытах на животных проводили с уточнения эффективной, но не вызывающей кровоточивости дозой экстракта. Показано, что с увеличением дозы гипокоагулемический эффект растёт интенсивно: эффективность торможения изменяется с 10% до 284% – по тесту "время рекальцификации"; с 3% до 230% – по тесту "протромбиновое время"; с 15% до 164,2% – по тесту "тромбиновое время". Значительна и продолжительность противосвертывающего действия экстракта: от 6 до 9 ч после инъекции гипокоагулемия стабильна, затем постепенно ослабляется, сохраняясь до 24–36 ч, в зависимости от дозы.

Сопоставление характера противосвертывающего эффекта экстракта из травы ноней темной с эффектом гепарина *in vitro* показало, что 1 мг экстракта соответствует по антикоагулянтному эффекту 0,02 мг гепарина (1 мг гепарина равен 130 ЕА антифакторной IIa активности гепарина). Это позволило сопоставить в организме эффект антикоагулянтов в дозах, одинаковых по активности. Эффективной принято считать дозу гепарина, удлиняющую в три раза время рекальцификации при внутривенном введении. Такие дозы гепарина и экстракта вводили животным, сравнивая в

динамике эффекты обоих антикоагулянтов. Результаты показали, что эффект экстракта из нонеи темной на 34% превосходит эффект гепарина животного происхождения. Если учитывать, что эффект экстракта сохраняется до 24 ч, то в действительности разница еще значительнее (Бышевский и др., 2012).

Взаимосвязь полисахаридной структуры растений с антикоагулянтным действием

Ранее было показано, что в некоторых бурых морских водорослях (рис. 11): фукус *Ascophyllum nodosum* (L.) Le Jolis, ламинария пальчатая *Laminaria digitata* (Huds.) Lamouroux, ламинария японская *Laminaria japonica* Aresch., ламинария *Laminaria religiosa* Miyabe, *Fucus evanescens* C.Agardh, *Fucus vesiculosus* L., *Sargassum tenerrimum* J.Agardh, *Sargassum wightii* Greville ex J.Agardh, *Sargassum kjellmanianum* Yendo, *Stoechospermum marginatum* (C.Agardh) Kützing, турбинария треугольная *Turbinaria decurrens* Bory, ундария перистая *Undaria pinnatifida* (Harvey) Suringar и других содержатся сульфатированные полисахариды, известные как фукоиданы или фукансульфаты. Степень сульфатирования играет важную роль в выраженности антикоагулянтного действия. Однако, некоторые фукоиданы, обладая антикоагулянтным действием, имеют незначительное количество сульфогрупп. Считается, что содержание сульфатных групп в молекуле полисахарида имеет существенное значение лишь для проявления гепариноподобной активности низкомолекулярных соединений, в то время как при молекулярных массах фукоиданов, значительно превышающих таковую гепарина, это не играет роли. Выявлен механизм антикоагулянтного действия фукоиданов, который зависит от их взаимодействия с антитромбином III (Крыжановский и др., 2013).

Взаимосвязь гепариноподобной и комплексной структуры гепарина и белков растений с антикоагулянтным действием

В работе использовали цветки таволги вязолистной, собранные в период максимального цветения на территории страны: Средней Карелии,

Западной Белоруссии и на Алтае. Выделение активного препарата из высушенных при комнатной температуре цветков осуществляли методом гель-фильтрации на сефадексе G-50 в трис-глициновом буфере pH 7,4. Выделенные препараты представляли собой комплекс гепариноподобного вещества с белками растений. В каждом из препаратов определяли белок и гепарин общепринятыми методами. В экспериментах *in vitro* было установлено, что в 1000 мкг препарата из цветков таволги карельской содержалось 0,44% гепарина и 9,5% белка, таволги белорусской – 0,33% гепарина и 87% белка, таволги алтайской – 0,5% гепарина и 99% белка. Вероятно, при использованном методе очистки препаратов наиболее прочная связь гепарина с белком обнаруживалась в препаратах таволги алтайской и белорусской, наименее прочная – в таволге карельской.

Проверка гепариновой природы выделенных из таволги комплексных препаратов была основана на избирательной способности тучных клеток поглощать гепарин и депонировать его из внешней среды. По сравнению с контролем (инкубирование брыжейки с физиологическим раствором) наибольший индекс насыщенности тучных клеток гепарином наблюдался после инкубирования брыжейки с раствором высокомолекулярного гепарина. Второе место по индексу насыщенности занимали препараты, инкубированные с таволгой.

Каждый из полученных препаратов обнаруживал антикоагулянтную активность (по тесту “тромбиновое время“). В условиях *in vitro* антитромбиновая активность была максимальной у препарата из карельской таволги (тромбиновое время увеличилось на 150%), минимальной – у препарата из таволги алтайской (увеличение тромбинового времени на 122% по сравнению с контролем). В опытах *in vivo* комплексный препарат из цветков таволги карельской обнаруживал также высокую антикоагулянтную активность. Наряду с этим у этого препарата выявлена высокая антитромботическая активность. Доказательством этому служили эксперименты, когда 1%-й раствор комплексного препарата из цветков

таволги, введённый крысам до инъекции тромбогенного тканевого тромбопластина, обеспечивал 90% выживаемость опытных животных (из 10 крыс погибла одна). Тогда как в контроле (вместо экстракта растения введён физиологический раствор) после введения тканевого тромбопластина выживало только 25% животных (из 8 крыс погибло 6) (Кудряшов и др., 1994).

Сочетание антитромботической и антистрессорной активности

Ослабление функции противосвертывающей системы было установлено у животных при старении организма, сопровождающемся снижением антикоагулянтных и фибринолитических свойств крови. У “старых животных” (крысы в возрасте 1,5—2 лет) как в интактном состоянии, так и в условиях стресса происходит уменьшение содержания в крови гепарина и ограничение образования его комплексов с белками, что также свидетельствует о депрессии функции противосвертывающей системы у этих животных.

Возникло предположение о возможности восстановления функционального состояния противосвертывающей системы в условиях стресса с помощью дальневосточного растения элеутерококка колючего (рис.10) - *Eleutherococcus setulosus* (Franch.) S.Y.Hu (семейство *Araliaceae*), который согласно данным литературы, обладает антистрессовым и тонизирующим действием, нормализует уровень глюкозы и нервную систему и является регулятором перекисного окисления липидов.

В опытах на “старых крысах” содержание гемоглобина в крови, понижает кровяное давление, оказывает стимулирующее влияние на центральную показано, что при применении элеутерококка (1% раствора per os ежедневно в течение 30 дней по 0,5 мл/300г массы тела) активизируется функция противосвертывающей системы крыс, находящихся как в интактном состоянии, так и при стрессорном звуковом воздействии. Показано также, что раствор элеутерококка способствовал защите организма крыс от

возможного тромбообразования даже при внутривенном введении им тромбогенного тканевого тромбопластина. При применении элеутерококка в течение более длительного времени (60 дней) его защитное действие против тромбообразования снижалось, хотя и имела место активация функции противосвертывающей системы при стрессорном воздействии.

На основании проведённых опытов установлено, что 30-кратное введение элеутерококка оказывает благоприятное воздействие на организм «старых крыс»: у них активируется функция противосвёртывающей системы во время действия препарата как в норме, а также при стрессорном воздействии. Однако применение элеутерококка более длительное время (60 сут), хотя и приводит к слабой активации функции противосвёртывающей системы, но полностью защитить организм от последствий введения тромбогенного компонента, вызывающего тромбоз и гибель животных, не может.

Следует, однако, допустить, что отсутствие защитного эффекта элеутерококка против тромбообразования обусловлено отрицательным влиянием его растворителя (16%-го раствора этилового спирта) при длительном введении данному виду животных на функцию противосвёртывающей системы. Так, при 60-кратном введении раствора 16%-го спирта в отличие от 30-кратного у животных практически отсутствовала активация функции противосвёртывающей системы как до, так и после стресса, что указывает на возможность стимуляции повышенного тромбообразования при длительном введении раствора этилового спирта.

Это отрицательное влияние растворителя (этилового спирта) может нивелировать положительный эффект элеутерококка против тромбообразования при дополнительной значительной генерации тромбина после внутривенной инъекции тромбопластина (Базазьян и др., 1987).

ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ РАЗНЫХ ВИДОВ ПИОНОВ

ПИОНЫ: ЭВОЛЮЦИЯ, ПРОИСХОЖДЕНИЕ НАЗВАНИЯ, ИСТОРИЯ КУЛЬТУРЫ

Однажды, гуляя по летнему саду,
Я шла, наслаждаясь зелёной прохладой,
Почудился тонкий, разрозненный хор,
О ярком пионе цветы вели спор:

- Напыщен, чванлив и заносчив пион...
- Несказанно дерзок и самовлюблён...
- Он хвастался розу затмить, но не смог...
(Недоброй молвой оклеветан цветок!!!)

Тщеславным иль глупым его не зови,
Для мудрых китайцев он символ любви.
Стыдлив и застенчив прекрасный цветок
И в сердце японца нашел уголок.

А в Греции гимны поют в его честь,
А сколько влюблённых в него, вам не счесть.
Его любит Запад, Россия, Восток,
Достоин похвал этот чудный цветок.

Он пышен, красив, ароматен и ярок,
Для чуткого сердца - прекрасный подарок.

Марина Колосова

Род *Paeonia* горного происхождения, и низкие числа хромосом свидетельствуют о его древности (Тахтаджян, 1966). Первичными в роде *Paeonia*, по-видимому, следует считать диплоидные виды, возникшие в

конце мелового периода, а позднее расселившиеся по ряду горных систем. К четвертичному периоду приурочено вторичное расселение диплоидных видов в районах, не подвергшихся оледенению, и они быстро завоевали большую территорию после отступления ледника. Палеоплоидными видами, по всей вероятности, является группа эндемичных видов, произрастающих на Кавказе, островах Средиземного моря, севере Атласских гор и Пиренеях (Успенская, Мурашев, 2016). Неоплоиды, вероятно возникли на границе ареалов диплоидных видов в результате оледенения. Происходящие вследствие изменения климата миграции нередко способствовали появлению гибридных форм и видов. В настоящее время нет единого мнения о значении гибридизации в эволюции покрытосеменных растений. По мнению Вагнера, (Wagner, 1968), гибриды имели лишь небольшое значение в общей дивергентной эволюции. Н. Н. Цвелёв (1972) считает, что эволюционное значение гибридизации зависит не столько от частоты или лёгкости образования, сколько от возможности стабилизации вновь образующихся гибридов. Согласно Стеббинсу (Stebbins, 1959), одним из основных путей стабилизации гибридов является амфиплоидия, что было впервые доказано Винге (Winge, 1917). Путем удвоения хромосом многие межвидовые гибриды могут дать начало вполне фертильным амфидиплоидным видам, которые обычно с самого начала оказываются генетически изолированы от родительских форм. Е. В. Вульф (1937) считает полиплоидию одним из факторов видообразования. То, что в роде *Paeonia* имели место гибридизационные процессы, подтверждается работами Стеббинса и Эллертона (Stebbins, Ellerton, 1933). Ими было установлено, что тетраплоидный кавказский вид пион войлочный (рис.19) - *P. tomentosa* Lomak. – амфидиплоид. Л. П. Жгенти (1969), изучая макроспоргенез пиона кавказского (рис.20) *P. caucasica* Schipcz., склоняется в пользу гибридогенного происхождения данного вида. По данным А. П. Меликяна (1971) пион лагодехский (рис.21) *P. lagodechiana* Kem.-Nath. оказался также гибридогенного происхождения. Аналогом его

является *P. chameleon* Troitsky., спонтанно возникший на коллекционном участке живой флоры Института ботаники АН Грузии. По мнению С. Берга (1950), вся ботаническая номенклатура может быть сведена на нет неправильным пониманием ботаниками понятия вид. Очень часто любую наследственную форму, как бы она ни была близка соседней, можно описывать как особый вид. Так ботаники и делают, беспрерывно описывая новые и новые виды. Этому процессу бесконечного увеличения видов никогда не будет конца, ибо следует твёрдо помнить, что в каждом новом местообитании – своя особая форма растения. Между двумя видами должен всегда существовать диагностический перерыв – hiatus. В результате распыления видов не только теряется возможность установить филогению форм. Поэтому **ботаники хорошо сделают, отказавшись от описания каждой новой наследственной географической формы в качестве особого вида.** Вслед за В.Л. Комаровым (1940) мы придерживаемся представления, что вид есть совокупность поколений, происходящих от общего предка и под влиянием среды и борьбы за существования обособленных отбором от остального мира живых существ; вместе с тем вид – определённый этап в процессе эволюции. Вид в пространстве, его территория, его ареал конечно результат его истории. *Raeonia* является одним из древних родов, поэтому можно предполагать, что в условиях горной страны, при неоднократных климатических переменах и связанных с ними сменах растительного покрова гибридные потомки могли найти для себя экологические ниши и тем самым обеспечить своё будущее существование. Наличие стабилизированных тетраплоидных видов подтверждает, что гибридогенные процессы несомненно имели место в эволюции рода *Raeonia*. На современном этапе процесс видообразования продолжается, на что указывают находки естественных гибридов на Кавказе: пион Майко (рис.25) - *P. majko* Ketsch. (*P. tenuifolia* L. x *P. kavachensis* Asnav.); пион лагодехский (рис.21) - *P. lagodechiana* Kem.-Nath. (*P. kavachensis* Asnav. x *P. mlokosewitchii* Lomak.) и

гибрид *P. tenuifolia* L. x *P. daurica* Andrews, описанный В. П. Малеевым (1947) в Крыму. М. Г. Попов (1940) считал, что каждый этап развития по универсальной, для покрытосеменных схеме, (основной редукционный ряд: дерево – лиана (кустарник) – многолетняя трава – однолетник), вызывался гибридизацией между типами, предшествующего этапа, географически и экологически разошедшимися по различным флористическим областям.

История культуры пионов теряется в преданиях седой старины. С незапамятных времён человек стремился приблизить к себе те или иные полезные дикорастущие растения, их выращивали в садах (Успенская и др., 2016).

Начиная от глубокой древности до новейших времён, садоводы стремились обогатить свои сады новыми, невиданными и неизвестными ранее растениями. Уже у народов самых древних цивилизаций — египтян, вавилонян — закладывались сады, в которых высаживались привозимые из других стран растения, в первую очередь декоративные и лекарственные. У персов, греков были сады, служившие также целям образования.

Первый такой сад принадлежал греческому естествоиспытателю и философу Теофрасту (372–287 гг. до н. э.), который жил в эпоху расцвета античной культуры и считается отцом ботаники. Школа, где преподавал Теофраст, находилась около Афин. Здесь изучались полезные свойства растений, их морфология, разрабатывались начатки классификации.

Римляне, по свидетельству Плиния Старшего, жившего в I веке нашей эры (23–79 гг.), культивировали много растений из других стран. В 77 г. в «Естественной истории» он дал детальное описание пиона, указав несколько болезней, для лечения которых его можно использовать.

Ещё в древности пион покорила сердца людей своей красотой. Его воспевали в песнях и мифах, изображали на шёлковых тканях и фарфоровых вазах. Существует много легенд об этом растении. По одному из преданий, его название произошло от греческого слова *paionis* — целительный, врачующий, по другому — от названия фракийской местности Пеония, где

произрастал один из видов этого растения. Некоторые предполагают, что научное название пиона, или пеона (пеония), восходит к древнему божеству Пеану. В догомеровские времена его почитали как всемогущего отвратителя зла. В честь этого бога пели гимны, сложенные особым размером — пеаном.

Другие связывают название с именем врача Пеона — ученика бога врачевания Асклепия (Эскулапа), имя которого стало нарицательным. Особенно прославился Пеон во время Троянской войны, когда спас жизни многим её участникам. С той поры талантливых врачей, занимающихся исцелением людей, стали называть Пеоний, а все отличающиеся высокими целебными свойствами травы *Raeoniae herbae*. Но боги, к сожалению, как и простые люди, подвержены зависти. Случилось, что ученик превзошел Эскулапа в знании медицины. Учитель решил отравить своего ученика. Однако верховные боги, собравшись на Олимпе, сохранили ему жизнь, превратив в прекрасный цветок.

По-видимому, первоначально пион привлёк к себе внимание сильными целительными свойствами. В древности им приписывали даже чудодейственную силу, существовало поверье, что из тех мест, где растут пионы, исчезают злые духи.

Научное описание рода *Raeonia* дал Карл Линней в 1753 г., причём первым получил статус вида - пион лекарственный (*P. officinalis*), который и в наше время широко используется в народной и научной медицине.

На Востоке — в другом центре древних цивилизаций — культ растений проявился особенно ярко. Знаменитые древние сады Китая, где культивировались декоративные и лекарственные растения, упоминаются в письменных источниках, относящихся к первым векам до нашей эры.

Самые ранние сведения о пионах связаны с правлением императора Янга (605–616). Указывается, что их выращивали в основном как лекарственные растения. Наибольшей популярностью пользовался пион древовидный. В Китае его называют королём цветов, а травянистые — министрами короля. Китайцы и особенно жители города Лояна считают, что

пионы приносят удачу и богатство. Когда Ву Цзэ Тань должен был стать императором, говорится в одной из китайских легенд, он приказал цветам распуститься к моменту его вступления на престол. Раскрылись все, кроме пионов. Император рассердился и приказал за непокорность отправить пион древовидный в г. Лоян. Когда цветы привезли туда, они тут же расцвели. По преданию, этот пион символизирует дух непокорности, своенравия.

Пион в Китае — эмблема пламенной любви. Это растение пользуется заслуженной любовью садоводов и селекционеров. Пионы относятся к числу ведущих декоративных многолетников. Они долговечны: при правильной агротехнике могут расти на одном месте более десятка лет, не требуя пересадки. Кусты пионов с пышными белыми, розовыми, малиновыми, алыми, тёмно-бордовыми цветками, источающими чудесный аромат, не случайно стали одним из главных украшений садов. В наши дни можно увидеть прекрасные коллекции их в питомниках, ботанических садах, у цветоводов-любителей. Цветение пионов — праздник для всех почитателей этого растения.

Итак, древний род *Paeonia* включает более 30 видов. Кроме травянистых пионов, у которых надземная часть к зиме отмирает, в него входят полукустарниковые и кустарниковые формы с многолетними одревесневающими побегами (*P. suffruticosa*, *P. lutea*, *P. delavayi*). Последние характерны для флоры Китая, Тибета, Монголии, Кореи и Дальнего Востока. Древовидный пион (*P. suffruticosa*) - высокий кустарник, естественно произрастающий в светлых горных лесах Китая. После зимы, которая в этих местах бывает довольно суровой и снежной, бело-розовая пена цветущих пионов возвещает о наступлении весны. Китайские ботаники считают, что *P. suffruticosa* объединяет целую группу кустарниковых пионов. В нее входит около десяти видов, различающихся формой листьев и окраской цветков. Цветки у видовых пионов белые или розовые, некрупные (10-12 см), простой формы, в основаниях лепестков обычно есть пурпурное пятно.

Среди дикорастущих пионов горного Китая и Тибета есть полукустарниковые виды пион Делавея (*P. delavayi*) и пион желтый (*P. lutea*). У первого красновато-оранжевые цветки, а у второго - ярко- желтые.

Нынешнее многообразие сортов древовидных пионов - результат селекционной работы, продолжающейся почти две тысячи лет. Она началась в Китае с отбора и культивирования видовых пионов, продолжилась в Японии, и вот уже два столетия ведется в Европе и Америке.

Для нас особый интерес представляли экологически чистые пионы, выращиваемые в Ботаническом саду биологического факультета Московского государственного университета, т.е. те растения, которые способны оказывать разнообразное полезное воздействие на организм.

Пион молочнокветковый (рис. 12) - *P. lactiflora* Pall.

Ботаническое описание. Основу современного сортимента составляют многочисленные сорта и виды травянистых форм пионов. Это многолетние корневищные растения с многочисленными прямостоячими побегами высотой от 25 до 100 см или чуть выше, отмирающими на зиму. Листья очередные, крупные, тройчатые. Цветки верхушечные, обычно одиночные, диаметром от 6 до 20 см и более, с многочисленными тычинками и тремя—пятью пестиками, простые или махровые, от молочно-белой до пурпурной окраски. Существуют сорта пиона молочнокветкового (раньше их чаще называли «китайскими», потому что китайцы занимались их культурой уже несколько веков назад, и именно из Китая в Европу были привезены первые сорта). В группу входят внутривидовые гибриды, полученные от скрещивания между сортами этого вида, а также природной формой этого вида и его сортами. Эта группа составляет более двух третей всех культиваров. Все ее представители отличаются высокой зимостойкостью и приятным ароматом цветков.

Химический состав. В коре корней *P. lactiflora* содержатся бензойная и салициловая кислоты, метилсалицилат, полисахариды, очень вероятно, сульфатированные.

Фармакологические свойства. Этот пион широко применяется в комбинированных средствах китайской медицины. В нашей стране это растение распространено в Приамурье и Приморье. Настои корневища пиона традиционно используют в качестве лекарственной формы при гипертонии, туберкулезе легких, а также как общетонизирующее средство. К настоящему времени доказано с использованием физико-химических методов (спектральных, электрофоретических), что биологически активные компоненты из корней этого пиона представляют собой гепариноидоподобное вещество, находящееся в комплексе с белками и пептидами (Ляпина и др, 2016).

Пион жёлтый (рис.15) - *P. lutea* Franch.

Ботаническое описание. Пион желтый представляет собой кустарник либо полукустарник высотой до одного метра. Одиночные цветки, диаметр которых варьируется в пределах 5 – 10 см, отличаются золотистым или медно-желтым окрасом, их лепестки могут иметь как округлую, так и эллиптическую форму.

Химический состав. В составе надземной и подземной частей растения содержатся дубильные вещества, эфирные масла; аскорбиновая кислота, гликозид салицин, минеральные вещества – марганец, стронций, железо и калий; крахмал, углеводы, флавоноиды, алкалоиды.

Фармакологические свойства. Корни желтого пиона используются в народной медицине при приготовлении препаратов, призванных остановить носовое кровотечение, вылечить мигрень, радикулит, суставные боли, депрессию, гинекологические болезни, сахарный диабет, тромбофлебит.

В полученных нами экстрактах *P. lutea* определено действующее начало, которое представляет собой комплексное соединение низкомолекулярного гепарина с пептидом.

Марьин корень или пион уклоняющийся (рис.17) - *P. anomala* L.

Ботаническое описание. Многолетнее травянистое растение семейства пионовых (*Paeoniaceae*), высотой до 1 метра и выше, с толстым многоглавым корневищем и крупными длиной 20-25 см буро-коричневыми корнями, с сильным специфическим запахом (запах метилсалицилата) и сладковатым вкусом. На корневище расположены крупные, пурпурно-розовые почки возобновления. Стебли (несколько) прямостоячие, голые, бороздчатые, в основании розово-пурпурные, с листовыми чешуями, обычно одноцветковые. Стебель высотой 60 до 100 см. Листья очередные, черешковые, до 30 см длины, дважды тройчаторассеченные, листовые пластинки голые. Цветки крупные, от 10 до 18 см в диаметре, пурпурно-розовые, с пятью или более лепестками, чаще расположены по одному на верхушке стебля. Тычиночные нити светло-желтые, рыльце малиновое (фото). Плод состоит из 3-5 крупных многосеменных листовок длиной до 2,5 см, голых или густоопушенных, расположенных звездчато. Семена черные, блестящие, округло-эллиптические, длиной до 7 мм. Цветет пион уклоняющийся с конца мая до конца июня, в горах – до середины июля, плоды созревают в конце августа - первой половине сентября. Размножается семенами и вегетативно.

Это растение привлекает к себе внимание тем, что имеет обширный ареал – произрастает в северных районах европейской части России, на Урале, в Сибири, Средней Азии и Забайкалье вплоть до Полярного круга. Это один из наиболее морозоустойчивых видов, в Якутии его широко используют для озеленения, как исключительно декоративное растение. Этот вид почти никогда не страдает от серой гнили и очень долговечен, при правильном уходе может расти на одном месте от 25 до 50 лет. Произрастает в

темнохвойных, смешанных, пихтово-елово-кедровых лесах, а также на лугах, полянах и в пойме рек. Это растение многие любители выращивают, как декоративное, так как на участке может расти в самом затененном месте и при этом цвести.

Химический состав. В подземных органах имеется эфирное масло (1,1 – 1,59 %), содержащее метилсалицилат, а также свободные кислоты бензойная и салициловая; крахмал (80%), сахар (10%), гликоиридоиды (пеонифлорин, альбифлорин и др.); алкалоиды; иридоиды (до 2,3 %); дубильные вещества (8,8 %); флавоноиды (0,13 %); сапонины. В надземной части найдены дубильные вещества, флавоноиды, кислота аскорбиновая, следы алкалоидов, эфирное масло (0,01-0,08 %).

Фармакологические свойства. Марьин корень – очень популярное растение в народной медицине Западной Сибири, часто используется в традиционных медицинах – тибетской, китайской и монгольской. Широко используют водный настой корня этого пиона в качестве успокаивающего (седативного) средства при повышенной возбудимости, неврозах, вегетососудистых нарушениях различной этиологии, бессоннице, для лечения эпилепсии, как обезболивающее и противокашлевое средство. Кроме того, его применяют в качестве противоопухолевого средства.

Наличие эфирных масел в надземной и подземной частях пиона объясняет широкий спектр его использования. Из него изготавливают эфирное масло, применяющееся для лечения болезней желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых заболеваний.

Крахмал из уклоняющегося пиона имеет свойство выводить из организма холестерин и усиливать производство инсулина. Дубильные вещества из этого сорта пиона улучшают пищеварение, нейтрализуют вредные бактерии и ускоряют заживление ран. Растение содержит в себе огромное количество различных химических элементов: стронций, калий, хром, алюминий, серу, железо, медь и магний. Вещества, имеющиеся в этом виде пиона, обладают при определенных условиях применения

разнообразными полезными свойствами в медицине, а именно, спазмолитическим, болеутоляющим, мочегонным, противовоспалительным, потогонным, диуретическим, тонизирующим, противоотечным, желчегонным, вяжущим, бактерицидным, противоопухолевым и другими. У пиона уклоняющегося есть уникальные способности улучшать состояние пациентов после химиотерапии.

В настоящее время установлено с помощью физико-химических и биохимических методов, что в препаратах этого вида пиона присутствуют гепариноподобные фрагменты, о чем свидетельствуют данные их биохимического анализа и результаты исследования функционального состояния тучноклеточной популяции. Установлено, что в полученном нами экстракте пиона «Марьин корень» содержалось 8,3мг% гепарина.

Пион древовидный (рис.16) - *P. suffruticosa* Andrews

Ботаническое описание. Древовидные пионы являются листопадными кустарниками с одревесневающими побегами. Высота данного вида пиона достигает отметки в 1 – 1,5 м, тогда как в южных регионах можно встретить экземпляры, высота которых составляет порядка 2,5 м. Древовидные пионы по праву считаются долгожителями, поскольку могут произрастать на одном месте порядка 100 – 150 лет. Они предпочитают светлые и защищенные от ветра места. Цветки пиона древовидного, которых на одном кусте может образовываться до 30 – 70 штук, очень крупные (в диаметре они могут достигать 25 – 30 см). Цветки пиона древовидного имеют форму чаши либо шара. Расцветают они в конце мая, при этом цветение их длится около двух недель. Древовидные пионы могут быть белыми, розовыми, желтыми, красными и фиолетовыми.

Фармакологические свойства и химический состав. В корнях пиона древовидного содержатся вещества, которые способны не только уменьшать вязкость крови, стабилизировать артериальное давление и предупреждать образование тромбов, но и оказывать противовоспалительное,

бактерицидное, тонизирующее, антацидное и противоотечное действия. Именно поэтому древесный пион используется для лечения артрита, артроза, мигрени, гепатита, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек. Помогает он при отравлении, стафилококковой инфекции, язвах, аменореи, дисменореи, кашле (в том числе и кровохарканье), варикозном расширении вен.

Проведены подробные физико-химические исследования структуры активного компонента, очищенного из корней *P.suffruticosa*. По данным ИК-спектра в составе пиона имеются следующие группировки, присущие молекуле гепарина животного происхождения: SO^- (полосы поглощения при 1150, 1050, 800, 600 см^{-1}), COO^- (сильная полоса поглощения в области 1620 см^{-1} и средняя 1420 см^{-1}), а также $\text{C}=\text{C}$, OH (в области 1200 см^{-1}) и других группировок, присущих структуре молекулы гепарина. Установлены сильные полосы колебания в области 1650 см^{-1} , что характерно для амида I, и в области 1550 см^{-1} , что характерно для амида II, в области 3200 см^{-1} , что характерно для пептидных NH -групп с водородной связью (Кудряшов и др., 1991). В препарате из пиона наиболее четко выявлены группы C-S (600-665 см^{-1}), SO_3 или деформационные колебания NH -аминов (800 см^{-1}), $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$ (кольцевые структуры углеводов) (1140 и 1060-1040, 1455, 1435, 1300 см^{-1}), ($-\text{SO}_2\text{-N-}$ или в RSO_2H) (1140 и 1300 см^{-1}), $\text{C}=\text{O}$ амидов (амид I) (1635 см^{-1}), NH -амидов (амид II) (1560 см^{-1}), NH_3 в аминокислотах (2460 и 2085 см^{-1}), ионный карбонил в аминокислотах и их производных (2760 см^{-1}), валентные колебания NH (3195 см^{-1}) и NH_2 аминокислот (3105 см^{-1}).

Следовательно, препарат из пиона (*P. suffruticosa*) по данным ИК-спектроскопии и масс-спектроскопии, является гликопептидом и содержит гепариноподобный компонент. О наличии в этом препарате серусодержащих групп, присущих гепарину, свидетельствует присутствие максимумов поглощения при 1060-1040 см^{-1} (SO_2H , SO_3) и 500 см^{-1} ($-\text{S-S-}$). В то же время в препарате отмечены NH группировки (3105, 3195, 1560, 2460, 2085 см^{-1}), присущие аминокислотам и пептидам, и присутствуют сульфатные

группировки, от количества которых зависит антикоагулянтная активность: она тем выше, чем больше сульфатных групп. Поэтому антикоагулянтные компоненты из пионов считают гепариноподобными. При гель-фильтрации на сефадексе G-50 5%-ных водных экстрактов из корней пиона с высокой антикоагулянтной активностью (сгусток не образовывался более 5 мин) обнаружены два активных по антикоагулянтным свойствам пика: первый, не содержащий белка, и второй - с примесью белка. Была собрана и лиофильно высушена первая фракция, не содержащая белка. Препарат этой фракции из корней пиона показал присутствие в целевом продукте гепарина по данным электрофоретического анализа и теста определения гепарина. В этой фракции вторично-эмиссионным масс-спектрометрическим методом определили серу, азот, углерод. После нормировки на 19-ю линию и сравнения со спектром коммерческого препарата гепарина животного происхождения выяснили, что в опытном образце растительного гепарина содержится практически такое же количество серы (0.071 ± 0.009), углерода ($0.074 + 0.007$) и азот ($0.05 + 0.005$), как и в той же навеске коммерческого препарата низкомолекулярного гепарина фирмы "Celsus". Молекулярная масса препарата из пиона составляла 5,5-5,7 КДа, что присуще низкомолекулярному гепарину животного происхождения.

На основании анализа полученных данных можно заключить, что исследованные физико-химические параметры целевого продукта из пиона древовидного свидетельствуют о его двухкомпонентности и принадлежности как к гликопептидам, так и к низкомолекулярному гепарину. Своеобразие инфракрасных спектров и масс-спектрометрического анализа препарата из корней древовидного пиона указывает на присутствие в его составе гепариноподобных фрагментов, которые включены в гликопептид. Итак, в составе этого гликопептида обнаружены элементы структуры гепарина.

Что касается антикоагулянтных свойств плазмы крови опытной группы животных, получавших только гепариноподобный агент из пиона (без пептида), то по тесту тромбинового времени изменений по сравнению с

контролем не обнаружено, что указывает на его сходство с низкомолекулярным гепарином животного происхождения, который блокирует фактор Ха свертывания, но не тромбин. В то же время по данным определения времени рекальцификации установлено достоверное удлинение времени свертывания крови в опытных образцах по сравнению с контролем (в 1,37 раза).

Нами показано, что очищенный от белка препарат антикоагулянта из пиона не обнаруживает фибринолитической активности в условиях *in vitro*, и эти данные придают ему схожесть с низкомолекулярным гепарином животного происхождения. В целом по данным электрофоретического, хроматографического, спектрального анализ, этот антикоагулянт подобен низкомолекулярному гепарину. Он включает характерные для гепарина животного происхождения серу, углерод, азот. По-видимому, гепарин из корней пионов обладает высокой насыщенностью серусодержащими функциональными группами, что присуще и гепарину животного происхождения. В условиях организма после внутривенного или перорального введения растительного гепарина отмечалось повышение не только антикоагулянтных, но и фибринолитических, и антитромбоцитарных свойств плазмы крови. По-видимому, этот препарат может служить перспективным безопасным, экологически чистым антикоагулянтом (Ляпина и др., 1997, Ляпина и др., 1995-2001).

Пион обыкновенный или лекарственный (рис. 13) - *Paeonia officinalis* L.

Ботаническое описание. Пион лекарственный (или обыкновенный) в высоту достигает 50 – 85 см и радует садоводов крупными цветками красного, белого или розового цвета. Это многолетнее растение имеет грубые стебли и отдельные сложные листья. В лекарственных целях используются лишь пионы с пурпурными цветками. Багрово-красные лепестки пиона лекарственного сушатся сразу же после сбора (важно собрать лепестки перед тем, как они станут осыпаться). Хранится высушенное сырье в сухой и

обязательно темной таре. Подлежат заготовке и корни растения, которые очищаются от земли, промываются холодной водой, после чего нарезаются на полоски длиной около 10 – 15 см (толщина полосок должна быть не более 2 – 3 см). Сушится сырье под навесом до того момента, пока не станет ломким, после чего досушивается в сушилке при температуре порядка 50 – 60° С. Правильно высушенные корни имеют темно-коричневый либо желтовато-бурый оттенок, при этом излом корней приобретает беловато-желтоватый цвет, который по краю переходит в лиловый. Вкус у сухих корней и корневищ сладковато-жгучий и немного вяжущий, а запах острый.

Химический состав. Цветки этого вида пиона содержат красящие и дубильные вещества, слизь и эфирное масло, в корнях этого лекарственного растения содержится алкалоид пеонол.

Фармакологические свойства. Для лечения используют в основном корень пиона. Он помогает при нарушениях менструального цикла, при эпилепсии, подагре, простуде, нефрите, гипертонии, сахарном диабете, желудочных заболеваниях, бронхите и туберкулезе. В народной медицине водный настой пиона используют (в малых дозах) для усиления тонуса мышечных стенок матки. Отвар корней пиона обыкновенного используют в народной медицине при спазмах желудка и кишечника, при эпилепсии, истерии, а также в качестве мочегонного средства, при отеках, водянке, камнях в мочевом пузыре и в почках.

Как и в других пионах, активным началом *P. officinalis* является гепариноподобное вещество с антикоагулянтными свойствами (Ляпина и др., 1995-2001).

ГЛАВА 3.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПИОНОВ

Все эксперименты на животных проводились в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург 15.06.2006).

1. ПИОНЫ КАК АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Установлено, что в корнях травянистых пионов наряду со стероидами типа ситостерина, пентагаллоилглюкозой и хинонами содержатся и моно-, и тритерпеноиды, наличие которых может вызывать антикоагулянтный эффект. Нами же установлено наличие в пионах гепариноподобного вещества в комплексе с пептидом, которое также способствует проявлению высокой антикоагулянтной активности в условиях *in vitro*.

Антикоагулянтные свойства из корней экстрактов пионов фиксировали по тестам активированного частичного тромбопластинового времени и времени рекальцификации общепринятыми способами в нормальной крысиной плазме после добавления в нее 0,1 мл экстрактов из корней пионов (Ляпина и др., 2012).

В опытах *in vivo* использовали белых беспородных крыс с массой тела 180-200 г. Пероральное введение экстрактов (на примере *P. lutea*) в объеме 0.5 мл/200 г массы тела осуществляли ежедневно в течение 7÷8 дней. Через 20–24 ч после последнего введения экстракта у животных брали кровь из *v.jugularis*, используя в качестве консерванта 3.8%-ый раствор цитрата натрия в соотношении 9:1. Готовили водный и спиртовой экстракты из

корней этого пиона и установили, что оба экстракта в условиях *in vitro* проявляли значительную антикоагулянтную активность:

При однократном внутривенном введении 2%-го водного экстракта в объеме 0,5 мл/200 г массы тела крыс в крови животных через 10 мин после инъекции обнаружено увеличение антикоагулянтной активности (на 27%). Антикоагулянтная активность в крови животных по тесту активированного частичного тромбопластинового времени при введении водного и спиртового экстрактов была увеличена в 1,2 и 1,4 раза, соответственно.

Итак, как водному, так и спиртовому экстракту из *P. lutea in vitro* и *in vivo* присущи антикоагулянтные свойства.

Установлено, что препараты экстрактов, полученные из различных частей корня *P. anomala* (коры, древесины), обладали антикоагулянтным действием *in vitro*, достоверно удлиняя время рекальцификации нормальной плазмы крыс по сравнению с контрольными образцами, где вместо экстрактов пионов был внесен в систему физиологический раствор. В экспериментах *in vivo* показано, что препараты из коры корней пиона сохраняли антикоагулянтные свойства в кровотоке на протяжении 1,5 ч после внутривенного введения подобно гепарину животного происхождения. Причиной проявления антикоагулянтной активности пионами является их структурная особенность, а именно наличие гепариноподобных фрагментов, о чем свидетельствовали данные биохимического анализа препаратов и результаты исследования функционального состояния тучноклеточной популяции. На препаратах брыжейки крыс было изучено состояние микрососудов после десятиминутного воздействия экстрактов из корня пиона (препаратов коры и препаратов древесины). Установлено, что препарат коры не вызывал изменений диаметра микрососудов ни в одной из применявшихся концентраций. Экстракты препаратов из древесины приводили к увеличению диаметра капилляров, артериол и венул в 1,4–1,5 раз, причем это увеличение было дозозависимым. Эти результаты свидетельствуют, что пионовые препараты из древесины проявляли вазоактивный эффект.

Поскольку некоторые экстракты пиона проявляли вазоактивное действие, следовало проверить, не повышают ли изучаемые препараты проницаемость сосудов. Серия этих экспериментов была проведена на крысах, которым внутривенно вводили Голубой Эванс (1 мл 0,1 %-ного раствора), затем производили внутрикожные инъекции экстрактов пиона (по 0,1 мл), в результате чего образовывались папулы. Ни один из исследованных экстрактов пиона не вызывал окрашивания папулы, что свидетельствовало о том, что под влиянием препаратов из пионов нарушения проницаемости микрососудов не происходило. И это свойство гепариноподобных фрагментов корней пионов сходно с действием гепарина животного происхождения.

При сравнительном исследовании антикоагулянтных эффектов экстрактов из корня пиона “Марьин корень” и низкомолекулярного гепарина животного происхождения показана идентичность их физиологического действия. По данным биохимических и морфофункциональных исследований этих препаратов в условиях *in vitro* также установлена схожесть их действия на состояние тучноклеточной популяции и гемостаза. Поскольку в препаратах из корня пиона в качестве активного начала содержится гепариноподобный сульфатированный полисахарид, то его антикоагулянтные эффекты обусловлены присутствием этого полисахарида.

2. ПИОНЫ КАК АНТИАГРЕГАНТЫ

Агрегацию тромбоцитов определяли стандартным турбидиметрическим методом в крысиной плазме, обогащенной тромбоцитами, которые стимулировали 0,5-1,0 М раствором АДФ, после добавления экстракта. Определение осуществляли на отечественном агрегометре по инкременту светорассеивания и выражали в индексах в период максимального течения процесса, а также в относительных процентах по сравнению с теми же параметрами контрольных образцов.

Показано, что пионы 2-х видов (*P. lutea*, *P. anomala*) обладали способностью снижать агрегацию тромбоцитов.

Приведем примеры исследования антитромбоцитарных свойств экстрактов из коры *P. lutea*. Использовали два вида экстрактов: 2%-е водные и спиртовые, которые в условиях *in vitro* проявляли наряду с высокой антикоагулянтной активностью и достоверную антиагрегантную активность в отношении тромбоцитов, причем активность спиртового экстракта превалировала. В условиях *in vivo* 2%-е водные и спиртовые экстракты пионов, вводимые в течение 7–8 суток ежедневно перорально в объеме 0,5 мл/200 г массы тела крыс, приводили к одинаково значительному увеличению всех видов фибринолиза и антикоагулянтных свойств плазмы крыс. Антитромбоцитарный эффект после перорального введения обоих экстрактов был обнаружен лишь в группе крыс, получающих водный экстракт: снижение агрегации тромбоцитов через 20-24 ч после последнего введения экстракта было достоверным и составляло 41,5%. После введения спиртового экстракта снижение агрегации тромбоцитов было незначительным (до 10%) (Пасторова и др., 1999). Экстракты другого вида пиона (*P. anomala*) также проявляли способность снижать агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro* и *in vivo*. 2%-ые экстракты из цельных корней *P. anomala* снижали агрегацию тромбоцитов при их внутривенном введении животным на 32 – 38% по сравнению с образцами плазмы крови контрольных животных после введения физиологического раствора NaCl. Возможно, это обусловлено структурными особенностями компонентов экстрактов, которые содержали гепариноподобное вещество (Ляпина, 1997; Ляпина и др., 2000).

Известно, что таким действием в указанной дозе обладал гепарин животного происхождения, который снижал или предотвращал склеивание тромбоцитов (Brace L.D. et al., 1985). При других дозах гепарин не проявлял антитромбоцитарных эффектов.

3. ПИОНЫ КАК ФИБРИНОЛИТИКИ

Фибринолитические свойства экстрактов из пионов определяли по их способности вызывать лизис на пластинах нестабилизированного фибрина с добавлением к образцам ингибитора ферментативного фибринолиза – Σ -аминокапроновой кислоты (для определения неферментативной или фибриндеполимеризационной фибринолитической активности) и при ее отсутствии (определение суммарной фибринолитической активности). Активность тканевого активатора плазминогена регистрировали при нанесении экстрактов на стандартные фибриновые пластины непрогретые (на них выявляются суммарные активности плазмина и тканевого активатора плазминогена) и прогретые при 86°C в течение 30 мин (на них выявляется только активность плазмина), а по разнице зон лизиса на обеих фибриновых пластинах вычисляли активность тканевого активатора плазминогена (Ляпина и др., 2012).

Экстракты из корней пионов (*P. lactiflora*, *P. lutea*, *P. anomala*, *P. suffruticosae*, *P. officinalis*) *in vitro* обладали значительной собственной суммарной и неферментативной (фибриндеполимеризационной) фибринолитической активностью. Эти данные указывают на то, что экстракты из пионов, следовательно, тормозили коагуляционные реакции превращения фибриногена в фибрин. Известно, что превращения фибриногена в фибрин включают взаимодействие тромбина с фибриногеном, в ходе которого фермент действует на пептидные связи в молекуле фибриногена, отщепляя фибринопептиды А и В. В результате образующиеся дезААВВ-мономеры самопроизвольно вовлекаются в полимеризацию, формируя фибрин-полимеры или нестабилизированный фибрин. Препараты из пионов участвовали в механизме торможения самосборки фибрина как ингибиторы. Как известно, торможение самосборки фибрина осуществляется по конкурентному типу и реализуется за счет электростатических взаимодействий ингибитора с фибрин-мономерами и фибрин-полимерами разной степени зрелости. Наиболее интенсивно происходит взаимодействие

ингибитора с ранними стадиями самосборки фибрина, что мы и наблюдали при действии пионов разных видов на нестабилизированный фибрин.

Показано, что фибриндеполимеризационную активность проявляют не только водные, но и спиртовые экстракты из пионов. Так, неферментативная фибринолитическая активность спиртового экстракта *P. lutea* на 30% превышала аналогичный показатель водного экстракта из этого пиона, в то время как показатель суммарной фибринолитической активности водного экстракта превышал на 23% показатель той же активности спиртового раствора. Установлено, что 2%-й спиртовый экстракт коры корней пиона (*P. lutea*) в условиях *in vitro* обладал фибриндеполимеризационным фибринолитическим действием. Он растворял нестабилизированный фибрин как в отсутствие, так и в присутствии блокатора ферментативного фибринолиза – 0,2%-го раствора ингибитора трипсина из соевых бобов. При этом зоны лизиса составляли от 20 до 49 мм². Контрольный раствор спирта не обнаруживал никаких фибринолитических активностей.

В экспериментах *in vitro* во фракции из корней пиона (*P. suffruticosa*), содержащей гепарин и пептид, установлена высокая неферментативная фибринолитическая активность, в то время как в очищенной от пептида фракции этого пиона такая активность была намного ниже. Эти данные свидетельствуют о том, что для проявления фибринолитического действия препаратов из пионов необходима комплексная природа гепариноподобного компонента с пептидом. Показано, что чистый низкомолекулярный гепарин животного происхождения также не обнаруживает фибриндеполимеризационной активности.

При сравнении действия на стабилизированный фибрин (непрогретый и прогретый при 86°C в течение 30 мин) нескольких видов пионов (*P. anomala*, *P. suffruticosa*, *P. officinalis*, и *P. lutea*) только *P. lutea* был способен обнаруживать активность активатора плазминогена. Это дает основание говорить о наличии в его составе биологически активных компонентов со свойствами активатора плазминогена, которые участвуют в превращении

неактивного предшественника фермента плазмина — плазминогена крови — в активный фермент плазмин. Весьма сомнительно, что это может быть активатор плазминогена тканевого и тем более урокиназного типа, что присуще организму животных. Вероятнее всего, это новый растительный активатор плазминогена, не обладающий видовой специфичностью (так как он активирует плазминоген плазмы крови животных), структуру и свойства которого необходимо в дальнейшем изучать.

Далее приводим примеры по влиянию экстрактов из корней пионов на фибринолиз крови при их поступлении в организм.

Однократное внутривенное введение 2%-го водного экстракта *P. lutea* в объеме 0,5 мл/200 г массы тела крыс приводило уже через 10 мин после инъекции к увеличению активности неферментативного фибринолиза (на 50%). Так как внутривенное введение спиртового раствора животным неприемлемо, то для сравнения и выявления степени эффективности водного и спиртового экстракта на показатели гемостаза использовали хроническое (7-8-ми разовое) пероральное введение экстрактов крысам в объеме 0.5 мл/200 г через каждые 24 ч.

Было показано, что хроническое пероральное введение обоих экстрактов из пиона (*P. lutea*) приводило к одинаково значительному увеличению как суммарного, так и неферментативного фибринолитического потенциала крови в группах подопытных животных. Однако активность тканевого активатора плазминогена была в 1,7 раза выше в группе крыс, получающих спиртовой экстракт. Для этих же животных характерно более выраженное снижение активности фактора XIIIa в плазме крови (на 53,9%), чем в группе крыс, получающих водный экстракт, где снижение этой активности составило лишь 29%. При хроническом пероральном введении оба экстракта оказывали наиболее выраженное активирующее действие на ферментативный и неферментативный фибринолиз. Тем не менее не следует отдавать предпочтение спиртовым экстрактам из пиона, так как, во-первых, водные экстракты из корней пиона умеренно повышают антикоагулянтно-

фибринолитические свойства плазмы крови и не вызывают резкого снижения факторов свертывания, которые необходимы для нормального гемостаза, а во-вторых, водные экстракты из пионов не будут способствовать кровоточивости при их передозировке.

4. ПИОНЫ КАК АНТИТРОМБОТИКИ И ТРОМБОЛИТИКИ

Экспериментально было установлено, что экстракты из корней пионов обладают высокой не только антитромботической, но и тромболитической активностью. Они предупреждали развитие тромбоопасных ситуаций, а в случае начинающегося образования фибриновых сгустков растворяли их, поскольку обладали собственной антикоагулянтной и фибринолитической активностью. Такие эффекты пионов можно объяснить и способностью препаратов при введении в организм образовывать комплексы со свертывающими факторами крови (фибриногеном, тромбином, фактором XIIIa), которые снижали уровня свертывающих белков плазмы крови и проявляли высокую противосвертывающую активность.

Экстракт корней *P. suffruticosa*, обладающий наиболее значительным антикоагулянтным и фибринолитическим действием, использовали в экспериментах на животных для доказательства его антитромботического и тромболитического действия в кровотоке.

Экстракт корней этого пиона в объеме 0,3 мл вводили *per os* ежедневно в течение 10 дней опытной группе крыс; контрольная группа животных получала вместо экстракта по 0,3 мл дистиллированной воды. Через 24 ч после последнего введения у животных брали кровь для анализа (табл. 1).

В плазме крови животных, получавших экстракт, достоверно увеличились показатели суммарного и неферментативного фибринолиза. Активность активатора пламиногеина и показатели антикоагулянтной активности имели также тенденцию к увеличению.

Далее продемонстрируем **антитромботический эффект** экстракта из корней пионов (Uspenskaya et al., 1995). Активация фибринолиза и

увеличение антикоагулянтной активности способствовали предотвращению тромбообразования в сосудах после его провокации путем внутривенной инъекции животным 0,6 мл на 200 г массы тела раствора прокоагулянтного компонента — тканевого тромбопластина. Гибель животных от тромбоза сосудов в опытной группе была в 2 раза меньше, чем в контрольной (в опытной группе погибли 4 крысы из 19, в контрольной – 8 из 19).

Таблица 1.

Содержание гепарина, антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы крови крыс после 10-кратного перорального введения экстракта из корней *P. suffruticosae* (0,3мл/200г массы тела крыс ежедневно) ($M \pm m$)

Группы животных	Содержание гепарина в экстракте (МЕ/мл)	Антикоагулянтная активность по тесту тромбиновое время (сек)	Фибринолитическая активность (мм ²)		
			Суммарная	Неферментативная	активность тканевого активатора пламиногена
Опыт-введение экстракта n=12	8,35-11,55	38,4 ± 3,5 *	40 ± 4,2 **	27,0 ± 2,6**	25,0 ± 5,3*
Контроль введение дистиллированной воды, n=10	0,0	34,0 ± 4,0	31,5 ± 3,0	19,0 ± 2,5	16,5 ± 5,2

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля.*p < 0,05; ** p < 0,01

В других экспериментах установлен **тромболитический эффект** экстракта из корней пиона. У здоровых животных провоцировали образование тромбов в v. jugularis в соответствии с методом *Wessler*. Затем одной группе животных (опытной) со свежееобразованными тромбами внутривенно вводили экстракт корней пиона древовидного в объеме 0,5 мл на 200 г массы, другой (контрольной) — по 0,5 мл физиологического раствора. Как

показали результаты, время восстановления кровотока у животных, получивших экстракт, было вдвое короче, чем у контрольных. У контрольных крыс полного восстановления кровотока не было отмечено даже через 2 часа наблюдения. Соответственно и полный лизис тромбов у всех, кроме одной, крыс контрольной группы не наблюдался более 2,5 ч с момента его образования, в то время как у большинства опытных животных полный лизис наступал через 74,5 мин после введения экстракта (табл.2).

Таблица 2.

Антитромботическое и тромболитическое действие экстракта из корней пиона (*P. suffruticosa*) (внутривенно 0,5 мл 1%-го раствора/200 г массы тела) при образовании свежих тромбов в v. jugularis крыс ($M \pm m$)

Группы животных	Восстановление кровотока (полное или частичное) через 2 ч наблюдения	Время лизиса тромбов
Опыт: введение экстракта	Из 10 крыс у 5-ти полное восстановление через 47 мин, у 4-х — частичное	Из 10 крыс полный лизис у 6 крыс через 74,5 мин, у одной — частичный через 2,0 ч наблюдения
Контроль: введение физиологического раствора (0,85%-й NaCl)	Из 10 крыс частичное восстановление у 3-х через 90 мин, у 7-ми — отсутствие восстановления	Из 10-ти крыс у одной полный лизис через 130 мин, у остальных лизис отсутствует течение 2,5 ч наблюдения

При исследовании влияния экстракта из корней *P. lactiflora* на свежие экспериментально образованные тромбы был установлен его высокий тромболитический эффект. Об этом судили по массе образующихся тромбов: в опытных группах он был в 1,5 раза меньше, чем в контроле с 0,85%-ым NaCl.

Экстракты из корней *P. lutea* при введении в организм вызывали повышение антикоагулянтных, фибринолитических,

фибринополимеризационных, антиагрегационных по отношению к тромбоцитам свойств плазмы крыс, что свидетельствовало о более широком спектре его воздействия на гемостаз и о его начительном антитромботическом действии в организме. Действительно, даже пероральное многократное (7–8 раз) предварительное (до введения тканевого тромбопластина) введение экстракта из корней этого пиона препятствовало образованию тромбов в случае их провокации. Таким образом, экстракты из корней пионов при их пероральном хроническом введении повышают в крови животных антикоагулянтно-фибринолитическую активность крови и способствуют благодаря этому как предотвращению тромбообразования в сосудах при его провокации, проявляя антитромботический эффект, так и лизису свежеобразованных тромбов в русле крови, оказывая тромболитическое действие путем растворения свежеобразованных фибриновых сгустков, приводящих к тромбообразованию (Ляпина и др., 1995, 1997, 2000).

5. ПИОНЫ КАК ЛИПОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

*ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЕ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ПИОНА (на примере *P. apotala*) ПРИ РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА*

Известно, что при развитии метаболического синдрома нарушается липидный и углеводный обмен в организме (Hanefeld M. et al., 2016), При этом в крови возрастают дислиппротеидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипергликемии (Компанцев и др., 1995). Наряду с этим угнетается функциональное состояние противосвертывающей системы и наблюдается повышение свертываемости крови. Комплекс основных вышеназванных нарушений в организме служит патогенетическим звеном атеросклероза (Баркаган и др., 2000). 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 (Крыжановский и др., 2013; Al Rifai et al., 2015).

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 жёлчных кислот – анионообменные смолы (колестирамин, колестипол); никотиновую кислоту; препараты омега-3-жирных кислот и др. (Kong X. et al., 2011) Однако, наличие побочных эффектов этих препаратов диктует необходимость использования других средств с липолитической активностью. Одним из таких препаратов является сульфатированный полисахарид гепарин (Рыженков, 1996) . 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 (Casu et al., 2015).

В данном разделе исследовали сочетанное действие на липидный обмен (уровень общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс – ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и систему гемостаза растительного антикоагулянта, выделенного из сердцевинной части корня пиона «Марьин корень».

В исследованиях применялся полученный нами гепариноподобный препарат из корней пиона “Марьин корень“ (*P. anomala*) , который получали

методом. Препарат ГП содержал 23 мг% гепарина. Производили взвешивание крыс до и после проведения эксперимента.

Эксперименты проведены на 24 лабораторных белых крысах самцах с массой тела 400-420 г линии Wistar. Индуцирование метаболических нарушений вызывали высококалорийной диетой (ВКД). 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%-ный раствор глюкозы.

До проведения экспериментов крысы в течение 3 мес. содержались на ВКД с целью развития у них метаболического синдрома. Далее при продолжающемся соблюдении ВКД животные были разделены на две группы – опытную, получавшую в течение 7 сут перорально ежедневно раствор препарата из пиона в объеме 0,1 мл и контрольную, получавшую в те же сроки и подобным образом вместо препарата из пиона 0,85%-ный 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 препарата из пиона или физиологического раствора при продолжающемся содержании животных на ВКД у них натошак брали кровь на анализы.

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 нормальных здоровых крысами. Этим животным проводили терапию гепариноидом из пиона.

После многократного в течение 7 сут. перорального применения гепариноида из пиона было 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 гепариноида отмечалось повышение Хс-ЛПВП на 11% по сравнению с контролем (ВКД) (табл.3).

Особого внимания заслуживают результаты, полученные при взвешивании крыс после многократного введения пионов. Оказалось, что прирост массы тела после применения в течение 7 сут препарата из пиона 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.

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 и не вызывать прироста массы тела. Последний факт делает препараты из пионов дополнительно и возможными терапевтическими средствами против ожирения.

Таблица 3

Изменения липидного профиля (ммоль/л) в крови через 20 ч после семикратного перорального введения крысам гепариноида из *P. anomala* в дозе 23 мкг/200 г массы тела на фоне развития метаболического синдрома (**M±m**)

Группы животных	Общий холестерин	Хс-ЛПВП	Хс-ЛПНП	Триглицериды	Прирост массы тела, г
Через 20 час после 7-го введения препаратов					
Контроль (ВКД)	1,64 ± 0,112 (100%)	0.725 ± 0.07 (100%)	0,922 ± 0,152 (100%)	1,493 ± 0,02 (100%)	+ 2,5
Опыт гепариноид из <i>P. anomala</i> +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”

По параметрам гемостаза у контрольных животных, получавших ВКД на протяжении более 3 мес., отмечалась гиперкоагуляция: достоверно повышалась свертываемость крови.

Спустя 20 ч после интраназального многократного (в течение 7 раз) введения исследованного препарата из пиона крысам с развившимся метаболическим синдромом в плазме крови установлено повышение антикоагулянтной и всех видов фибринолитической активности (табл.4).

Таблица 4

Параметры гемостаза (АЧТВ, СФА, НФ, ФФ) крови через 20 ч после семикратного перорального введения крысам гепариноида из *P. anomala* в дозе 23 мкг/200 г массы тела ($M \pm m$)

Условия опыта	АЧТВ, с (%)	СФА, мм ² (%)	НФ, мм ² (%)	ФФ, мм ² (%)
Норма	35,3 ± 1,1	35,0 ± 1,0	22,0 ± 0,9	13,0 ± 0,3
Контроль-ВКД	29,2 ± 2,0 (100%)	26,7 ± 1,3 (100%)	19,5 ± 0,7 (100%)	7,2 ± 0,5 (100%)
Опыт-Гепариноид из пиона +ВКД	37,3 ± 1,9* (127%)	39,1 ± 0,8** (146%)	26,3 ± 1,0** (134%)	14,5 ± 0,3** (201%)

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб Контроля (ВКД- высококалорийная диета) * $p < 0,05$: ** $p < 0,01$.

Обозначения: АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время, СФА- суммарная фибринолитическая активность, НФ – неферментативный фибринолиз, ФФ- ферментативный фибринолиз.

Важная роль в энергетическом и метаболическом обеспечении организма принадлежит крови. Множество теорий атерогенеза сводятся к нарушению липидного обмена с формированием дислипидемий. Известные гиполипидемические лекарственные препараты снижают уровень

триглицеридов, общего холестерина, Хс-ЛПНП, повышают содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (Myasoedov et al., 2016). В последние годы выявляются положительные эффекты растений на липидный обмен в организме. Так, установлено, что в эфирных маслах ароматических растений содержится гераниол (Galle et al., 2015), благодаря которому возможно проводить лечение гиперлипидемий, его считают агентом, способствующим профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Masson et al., 2017).

Таким образом, в условиях моделирования метаболического синдрома у крыс исследованный растительный гепариноид из корней пиона “Марьин корень” обладает уникальным сочетанным действием на параметры жирового обмена и показатели системы гемостаза, проявляя антикоагулянтные, фибриндеполимеризационные и нормохолестеринемические свойства в плазме крови. Этот препарат может быть отнесен к терапевтическим средствам с антитромботическими и гиполипидемическими свойствами при нарушениях жирового обмена (Оберган и др., 2017).

6. ПИОНЫ КАК ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Некоторые растения, например топинамбур (рис.9) - *Heliánthus tuberósus* L.(семейство *Asteraceae*), обладают гипогликемическим эффектом благодаря наличию в клубнях комплекса биологически активных веществ — полисахаридов (инулин, пектины и др.).

В экстрактах корней ряда пионов (*P. mlocosevitschi*, *P. officinalis*, *P. lactiflora*, *P. anomala*, *P. suffruticosae*) обнаружены биологически активные компоненты с антикоагулянтно-фибринолитическими свойствами.

В представленном исследовании изучали способность одного из наиболее распространенных в средней полосе России видов травянистого пиона — *P. lutea* ингибировать свертывание крови и развитие инсулинзависимого экспериментального диабета.

Готовили 2%-ю спиртовую суспензию коры корней, экстрагировали биологически активные компоненты, которые отделяли центрифугированием. Для анализа использовали супернатант.

В опытах использовали 75 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 180—200 г. Животные были разделены на три группы: первая группа получала препарат экстракта из пиона, вторая — растворитель (16%-й этиловый спирт), третья — воду. Исследуемые препараты вводили перорально из расчета по 0,5 мл на 200 г массы тела крысы в течение 10 дней ежедневно через каждые 24 ч. Кровь на гемокоагуляционный анализ брали из *v. jugularis* спустя 24 ч после последнего введения. Через 24 ч после окончания последнего введения спиртового экстракта из коры корней (опыт), воды (контроль 1) и 16%-го этилового спирта (контроль 2) всем крысам внутривенно вводили диабетогенную дозу аллоксана из расчета 37,5 мг на 1 кг массы тела. Развитие экспериментального инсулинзависимого сахарного диабета осуществляли у животных, голодавших в течение 18—24 ч перед введением аллоксана (фирма "Spofa", Чехия). Концентрацию глюкозу в крови определяли по методу Л.С. Канторович (1963), содержание иммунореактивного инсулина — с помощью наборов рио-ИНС-ПС-5125 0 (Белоруссия) до введения аллоксана и спустя 2 и затем 7 сут. после действия аллоксана. Одновременно наблюдали за выживаемостью крыс в опытной и контрольных группах.

Спустя 24 ч после 10-кратного введения экстракта из корней пиона показано, что суммарная фибринолитическая активность, неферментативный фибринолиз, активность тканевого активатора плазминогена плазмы опытной группы крыс достоверно превышала контрольные уровни. Однако при этом индекс агрегации тромбоцитов практически не отличался от контрольных значений. Использование в качестве контроля 16%-го спирта не вызывало изменений со стороны показателей крови спустя 24 ч после последнего 10-кратного его применения (табл. 5).

Таблица 5

Суммарная фибринолитическая активность (СФА), неферментативный фибринолиз (НФА), активноегь активатора плазминогена (ААП), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и агрегация тромбоцитов через 24 ч после 10-кратного перорального введения крысам 2%-го спиртового экстракта из коры корней *P. lutea* ($M \pm m$)

Условие опыта	СФА, мм ²	НФ, мм ²	ААП, мм ²	АЧТВ, с	Агрегация тромбоцит овиндекс
Контроль 1- 10-кратное введение воды	35,5 ± 1,1	23,1 ± 0,9	10,7 ± 1,1	35,5 ± 4,6	-
Контроль 2 – 10-кратное введение 16% спирта	34,8 ± 1,3	27,7 ± 1,1	14,1 ± 0,3	31,5 ± 6,4	7,45 ± 0,7
Опыт 1: 10-кратное введение экстракта из коры <i>P. lutea</i> на 16% спирте	139,3 ± 1,1**	35,5 ± 1,1**	35,5 ± 1,1**	55,5 ± 1,1**	7,1 ± 0,7

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля 2. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Внутривенное введение аллоксана через 24 ч после окончания хронического (в течение 10 дней) перорального применения экстракта из пиона опытной группе крыс приводило к достоверному увеличению содержания глюкозы в крови почти в 4 раза на 2-е сутки после введения аллоксана.

В этот период в контрольной группе животных гипергликемия была более выражена (уровень глюкозы был повышен в 6,2 раза).

К 7-м суткам после введения аллоксана в опытной группе крыс нормализовался уровень глюкозы в крови. В тот же период в контрольной группе крыс гипергликемия сохранялась и содержание глюкозы превышало таковое в опытной группе в 1,8 раза (табл. 6).

Следует отметить, что спиртовой экстракт из коры корней пиона желтого защищал организм животных от токсического действия аллоксана, о чем свидетельствовала 100%-я выживаемость опытных крыс против 66%-й контрольных животных к концу эксперимента. В содержании инсулина

достоверных различий между опытом и контролем не наблюдалось (Ляпина и др., 2001).

Таблица 6.

Влияние препарата из пиона (*P. lutea*) на содержание глюкозы крови (I, мг%) и инсулина (II, мкМЕ/мл) при развитии экспериментального аллоксанового диабета у крыс ($M \pm m$) (n=12 в каждой группе)

Группы животных	Срок после введения аллоксана					
	Исходный уровень		на 2-е сутки		на 7-е сутки	
	I	II	I	II	I	II
Контроль-введение 16% спирта	63,7 ± 3,5	5,1 ± 1,6	375,2 ± 21,2	4,9 ± 1,3	175,8 ± 18	5,0 ± 1,5
Опыт-введение экстракта из коры <i>P. lutea</i> – на 16% спирте	65,9 ± 4,5	5,4 ± 1,0	269,0 ± 36,0**	5,7 ± 1,0	99,3 ± 16,1**	2,8 ± 1,1

Примечание: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таким образом, на основании проведенного эксперимента в условиях *in vivo* можно заключить, что спиртовой экстракт из коры корней *P. lutea* при его хроническом пероральном применении оказывал как защитный противосвертывающий эффект в кровотоке, так и защитное антидиабетогенное действие, нормализуя уровень глюкозы крови. Уже после 5-кратного применения экстракта из пиона достоверно повышались фибринолитическая (суммарная, неферментативная, ферментативная) и антикоагулянтная активности. Антикоагулянтная активность плазмы под влиянием пиона обусловлена наличием полисахаридов гепариноподобной природы. Усиление ферментативного фибринолиза в плазме крови связано с тем, что, с одной стороны, сам препарат из пиона обладает свойствами активатора плазминогена, а с другой — под его влиянием из сосудистой стенки крыс высвобождался в кровоток естественный тканевой активатор плазминогена. При 10-кратном применении препарата из пиона фибринолитический фон плазмы крови превышал контрольный уровень. На

таком фоне препарат из пиона защищал организм от токсичного диабетогенного действия аллоксана, а именно, к 7-м суткам после введения аллоксана глюкоза крови у большинства животных соответствовала нормальным значениям, и при этом в опыте отмечалась 100%-я выживаемость крыс.

7 ПИОНЫ КАК СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ

*(Исследование сосудисто-эндотелиальных эффектов растительного гепариноида из *P. lactiflora*)*

Необходимо подчеркнуть, что противосвертывающие эффекты антикоагулянта из корней древовидных пионов обусловлены его химической структурой, представляющей собой низкомолекулярный гепарин с пептидами. Этот антикоагулянт оказывает противосвертывающие эффекты в условиях *in vitro* и *in vivo*. При внутривенном введении животным он не только повышает антикоагулянтные свойства плазмы крови, но и вызывает увеличение активности тканевого активатора плазминогена крови – маркера функции эндотелия.

Как известно, эндотелий принимает активное участие в регуляции сосудистого тонуса, вырабатывая различные биологически активные вещества, в том числе оксид азота (NO) (Бабичев, 2013). NO выполняет множество функций в организме: является нейромедиатором, вазодилатором, антиагрегантом, участвует в регуляции гемостаза и деятельности системы кровообращения, в том числе артериального давления, а также дыхательной, пищеварительной и других физиологических систем организма. Эндотелий может вырабатывать как факторы свертывания (вазоконстрикторы), так и противосвертывания (вазодилаторы). В физиологических условиях на сосудистой стенке преобладают антикоагулянты. NO является сигнальной молекулой сердечно-сосудистой системы, так как реакция сосудов определяется степенью образования NO, которое происходит с участием NO-синтазы. При интактном эндотелии многие вазодилаторы (гистамин, брадикинин,

ацетилхолин и др.) оказывают сосудорасширяющий эффект через NO (Singel et al., 2005).

В данном разделе исследовали в крови животных сосудисто-эндотелиальные и одновременно антикоагулянтные эффекты при действии препарата растительного гепариноида из корней пиона (на примере *P. lactiflora*) (Ляпина М.Г. и др., 2017). В экспериментах *in vivo* участвовало 32 лабораторных белых крысы-самца линии Wistar с массой тела 180–200 г. Крысы находились на обычном лабораторном рационе и были разделены на две группы: опытную, получавшую препарат из пиона, и контрольную, получавшую 0,85%-ый NaCl (физиологический раствор). Все препараты вводились пероральным способом в объеме 0,1 мл ежедневно через каждые 24 ч в течение 5-х сут. Кровь брали из яремной вены через 1 ч после последнего введения препаратов с использованием в качестве консерванта раствор 3,8%-ного цитрата натрия в соотношении кровь/консервант как 9:1. Кровь центрифугировали при 2000g в течение 15 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы. В плазме крови определяли антикоагулянтную активность по тестам активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и тромбиновое время (ТВ) на биохимическом анализаторе свертывания крови АСКa 2-01-Астра, измеряли маркеры функции эндотелия – активность тканевого активатора плазминогена (t-PA) на стабилизированных фибриновых пленках и концентрацию нитратов и нитритов в плазме при помощи метода Грисса. Определения производили на измерителе оптической плотности для стандартных планшетов с объемом лунок 300 мкл Multiskan EX, Labsystems (США) при длине волны 402 нм. Через 1 ч после пятикратного перорального применения препарата из пиона наблюдалось заметное изменение исследуемых параметров в сторону гипокоагуляции. Так, антикоагулянтная активность в опытной группе увеличилась на 50% по сравнению с контролем.

Сосудисто-эндотелиальная функция организма активировалась значительно в сторону противосвертывающих механизмов при введении

препарата из пиона. Так, через 2 ч после перорального введения препарата наблюдалось увеличение в крови маркеров функции эндотелия – активность t-РА по сравнению с контролем повышалась на 318 %, а уровни общих метаболитов (нитраты и нитриты) – на 127 %.

Таким образом, пероральное применение животным гепариноида из корней пиона (*P. lactiflora*) приводит к повышению антикоагулянтно-фибринолитического потенциала крови с одновременной активацией маркеров сосудисто-эндотелиальной системы. Так, применение препарата из пиона более чем в 4 раза усиливало активность маркера функции эндотелия – тканевого активатора плазминогена в кровотоке, 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 известно, эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Эндотелий вырабатывает различные биологически активные вещества. Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении. Уровень факторов, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, увеличивается при активации эндотелия. Одним из главных условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, что связывают преимущественно с действием NO. Повышение проницаемости сосудов необходимо для выхода в кровотоки белков плазмы крови, и в первую очередь – фибриногена, что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов. Проведенные эксперименты свидетельствуют об активации эндотелиальной функции организма путем усиленного выброса метаболитов оксида азота под влиянием растительного гепариноида из пиона: увеличивается концентрация тканевого активатора плазминогена, усиливается антикоагулянтная активность.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦЕЛЕБНЫХ СВОЙСТВ ПИОНОВ

Целебные свойства дикорастущих пионов известны за несколько тысячелетий до нашей эры. В Средиземноморье широко использовался травянистый пион лекарственный (рис.13) - *P. officinalis* L., а в Китае - древовидные пионы (рис.16) *P. suffruticosa* Andrews.

В народной медицине России и сопредельных стран в настоящее время в лечебных целях используются многие виды пионов. Так экстракты пиона уклоняющегося (рис.17) - *P. anomala* L. (рис.17) обладают успокаивающим и противосудорожным действием. Настоем корней пиона кавказского (рис.20) - *P. kavachensis* Aznav. лечат желудочные заболевания, кашель, ревматизм. Корни пиона узколистного (рис.22) - *P. tenuifolia* L. используют в виде настоя при болезнях сердца. В группу элитных целебных растений стран Восточной Азии входят древовидные пионы (рис.16) *P. suffruticosae* Andrews и пион молочноцветковый (рис.12) - *P. lactiflora* Pall.

В последнее время среди разных пионов ведется поиск видов, содержащих компоненты, обладающие антикоагулянтно-фибринолитическим действием. На биологическом факультете МГУ сотрудниками лаборатории защитных систем крови имени Б. А. Кудряшова были получены водные экстракты из корней *P. anomala*, *P. suffruticosa* и полукустарникового вида *P. lutea*. Из них были выделены биологически активные компоненты, обладающие противосвертывающими (антикоагулянтно-фибринолитическими) эффектами, а в *P. lutea* выявлено антидиабетогенное (при сахарном диабете) действие. Результаты

проведенных исследований запатентованы. В Ботаническом саду биофака Московского государственного университета с 1967 года ведутся работы по интродукции дикорастущих видов пионов. Коллекция, в которую входят как травянистые, так и кустарниковые виды, насчитывает в настоящее время более 10 видов. На основании многолетних исследований изучены их морфогенетические особенности, адаптационный и репродуктивный потенциалы, а также разработаны агротехнические приемы их возделывания и способы размножения.

Следует помнить, что семена всех пионов имеют недоразвитый зародыш, поэтому необходимо набраться терпения чтобы дождаться их всходов. На первый год после посева в открытый грунт обычно прорастает лишь небольшое число семян. Как правило, массовая всхожесть наблюдается на второе лето. Если же Вы разводите древовидные пионы, нередки случаи прорастания семян на третий или даже на пятый год. Поэтому, для ускоренного выращивания в ящиках требуется 2-х этапная стратификация (строгая последовательная). Наиболее благоприятные сроки посева в грунт - сразу после созревания семян. У большинства подземное прорастание, в то время как у пиона узколистного - *P. tenuifolia* и пиона древовидного - *P. suffruticosae* наблюдается как подземное, так и надземное. Травянистые виды имеют единый тип развития побегов формирования. На первом году жизни в конце вегетационного периода в пазухе первого и единственного листа формируется почка, после чего лист полностью отмирает.

В последующие годы вплоть до наступления фазы цветения в почках образуются только зачатки листьев, а побег нарастает моноподиально. Впервые растение зацветает на 4-5 году жизни. После цветения в конце осени генеративный побег отмирает и происходит смена моноподиального типа нарастания симподиальным. К этому времени формируется мощная корневая система. Для увеличения количества растений после цветения их можно размножать вегетативным путем (делением куста, корневыми и стеблевыми черенками). Лучшее время для пересадки - с середины августа до конца

сентября. Это же время наиболее благоприятно для заготовки корней в качестве лекарственного сырья.

Сеянцы древовидного пиона - *P. suffruticosae* и полукустарникового желтого пиона - *P. lutea* на первом году жизни имеют типичную травянистую структуру, осенью листья отмирают до семядольного узла. На второй год образуются побеги, которые к концу вегетационного периода полностью одревесневают. Растут они очень медленно, добавляя за год по несколько листочков. До периода цветения наблюдается моноподиальное нарастание побегов, а после цветения - симподиальное. Растения зацветают на 5-7 год жизни (в зависимости от вида и сорта). Продолжительность жизни древовидных пионов в среднем 100 лет. *P. suffruticosa* - морозоустойчивый кустарник, побеги в основном страдают от ранне-весенних повторных заморозков, но это совершенно не отражается на формировании корневой системы.

В отличие от *P. suffruticosa*, *P. lutea* растет значительно быстрее и у него более мощная корневая система. В средней полосе России надземные побеги, как правило, ежегодно отмирают, но весной из базальных почек бурно отрастают побеги замещения иногда до высоты 1,5 - 2 метров. В районах с более мягким климатом скелетные оси зимой не повреждаются. Для *P. lutea* характерно наличие ксилоподиев, которые в дальнейшем образуют дочерние кусты.

Использование освоенной технологии выращивания дикорастущих пионов дает возможность широко интродуцировать и сохранить уникальный генофонд, а также создать сырьевые базы в различных регионах России и сопредельных стран.

Важное значение имеет правильный выбор места для пионов. Оно должно находиться вдалеке от больших деревьев, не сильно продуваться ветрами, обеспечивать укрытие от прямых солнечных лучей (идеальной в данном случае считается полутень). При таком расположении цветки дольше

сохраняются и не выгорают. Не случайно в Японии и Китае кусты пионов часто прикрывают от солнца, ветра и дождя навесом.

Почва должна быть водопроницаема, плодородна (перепревший навоз, компост, земля), с добавлением костной муки и суперфосфата. Щелочные почвы пионы предпочитают кислым. Древовидные пионы растут большей частью в лиственных лесах и кустарниковых зарослях по склонам гор, как правило, на известковых почвах. Поэтому их нельзя высаживать в глинистых заболоченных местах с высоким уровнем стояния грунтовых вод. Пионы также плохо переносят и избыток воды во время паводка, поэтому растениям необходим хороший дренаж из песка и гравия. В Китае древовидные пионы часто размещают на приподнятых террасах.

Лучшее время для посадки пиона древовидного — период с середины августа до конца сентября. Для этой культуры очень важна правильная посадка, поскольку от нее зависит не только декоративность куста, но и продолжительность его жизни, ведь пион древовидный может расти на одном месте до 100 лет. Если грунтовые воды стоят ниже 2 м, посадочную яму готовят в виде конуса глубиной и диаметром около 70 см. На ее дно насыпают гравий, битый кирпич или песок слоем 20-30 см, на кислых почвах вносят 200-300 г извести или костяной муки. В глинистые грунты добавляют песок, в песчаные — глину. В яму насыпают конусом почву, на нее помещают растение и сразу заливают большим количеством воды, чтобы расправились все корешки. Затем, когда вода впитается, яму засыпают землей, при этом корневая шейка пиона должна быть на уровне почвы. Привитые растения высаживают так, чтобы место прививки находилось на 10-15 см ниже поверхности почвы. Через 2-3 года привой образует собственные корни. Если грунтовые воды проходят близко, растение сажают на насыпной холмик. Между двумя экземплярами оставляют расстояние не менее 1,5 м. Землю вокруг куста не утаптывают.

Весной, до начала вегетации необходимо провести обрезку кустов. Каждую весну необходимо вырезать засохшие побеги, а старые укорачивать

до высоты 10 см. Каждые 20 лет в Китае проводят обрезку куста почти до уровня почвы. Считается, что это не только не вредит растению, а, наоборот, способствует его омоложению. Возобновление происходит за счет придаточных почек, находящихся в основании побегов. Если не нужны семена, рекомендуется после цветения обрезать отцветшие побеги до верхней пазушной почки. После такой операции растение на следующий год будет цвести обильнее. Продолжительность жизни растения зависит от того, правильно ли сформирован куст. В Китае есть пятисотлетние экземпляры, они тщательно охраняются, но в среднем растение живет обычно сто и более лет.

Желательно регулярно рыхлить почву вокруг куста, а перед цветением внести полный набор удобрений (калий, азот, фосфор). Чтобы не сжечь корни, растение нужно предварительно полить. Не стоит увлекаться удобрениями, в которых содержится большой процент азота, так как пионы становятся восприимчивы к серой гнили. При малейших признаках увядания стеблей необходимо обрезать и сжечь поврежденные части.

Древовидный пион болезненно относится к пересадке. Часто пышные и сильные экземпляры после нее хиреют и не могут восстановиться в течение нескольких лет. При пересадке куст нужно выкапывать вместе с комом земли. Второй вариант: струей воды смывают землю; больные корни вырезают, а длинные укорачивают; срезы обрабатывают 0,1 %-ным раствором марганцовки и присыпают смесью толченого угля и коллоидной серы. Куст пересаживают целиком или разрезают на 2—3 делёнки, предварительно удалив сухие и поврежденные побеги до живой почки возобновления. При втором варианте перед посадкой на новое место растение на 20—30 мин погружают корнями в глиняную болтушку.

Пион древовидный может считаться вполне холодостойким кустарником. Он хорошо переносит зиму в европейской части России без укрытия. Ежегодно часть цветоносного побега отмирает до верхней пазушной почки, которая на следующий год дает вегетативный побег с

цветочной почкой. В мороз (35-40°) неукрытые растения обмерзают до земли, но придаточные почки в основании стебля на следующий год дают новые побеги возобновления. Но под теплыми лучами ранневесеннего солнца у этих пионов могут раньше времени проснуться зимующие почки. Пока они прикрыты слоем снега им ничего не угрожает, но без снега в морозную погоду почки могут подмерзнуть, поэтому побеги прикрыть каким-нибудь материалом, например, лапником. Севернее Москвы растения следует на зиму укрывать толстым слоем измельченной коры, листвой или джутовыми мешками.

Полукустарниковые виды (пионы желтый рис.15, Делавей рис.18 и Потанина) в условиях средней полосы ежегодно обмерзают до уровня снега и отрастание происходит за счет придаточных почек в основании побегов. У этих видов весной трудно определить по внешнему виду живые почки от погибших, поэтому обрезку у них рекомендуется проводить после полного распускания листьев.

Размножают пионы делением куста, черенками, отводками и прививкой. Деление куста — самый простой способ размножения. Растения в возрасте 5-6 лет осторожно выкапывают в августе, освобождают от земли и делят путем растягивания частей куста в стороны у корневой шейки. Деленка обязательно должна иметь 3—5 замещающих побегов, почки и корни. Места ранений обрабатывают перманганатом калия, и припудривают порошком древесного угля.

Полуодревесневшие черенки срезают во второй половине июня. Черенки срезают наподобие окулировки роз, то есть берут почку с листом и небольшим кусочком древесины побега. Листовую пластинку уменьшают наполовину для уменьшения испарения. Черенки высаживают в ящики со смесью торфа и песка (1:1) на глубину 1,5 см. Ящики накрывают пленкой и постоянно опрыскивают и поливают. Укорененные черенки в конце сентября пересаживают в горшки и содержат их в теплице до весны. Весной растения трогаются в рост, их можно высаживать на постоянное место

Размножение отводками проводят в течение двух лет. Весной выбирают хорошо развитые побеги, осторожно пригибают их к земле. Делают надрез с нижней стороны, обращенной к почве, вставляют в него небольшую распорку и присыпают землей слоем 8—10 см. Воздушными отводками размножают древовидные пионы также до распускания цветков. На побеге делают надрезы и оборачивают их мхом, затем пленкой и перевязывают. В конце августа образуются корни. Правда, метод этот не очень эффективен.

При размножении пионов прививкой в качестве подвоя используют корни травянистого пиона. В начале августа с древовидного пиона нарезают черенки с двумя почками. Нижнюю часть черенка срезают с двух сторон в форме клина. На корне подвоя делают такой же формы вырез, плотно вставляют в него черенок привоя и обвязывают полиэтиленовой пленкой. Затем полученные растения укладывают горизонтально в слой увлажненных опилок и ставят в затененное место. Через месяц укорененные растения высаживают в парник на такую глубину, чтобы нижний глазок был ниже уровня почвы на 5-7 см. Посадки сверху мульчируют опилками для предохранения от пересыхания. На постоянное место растения высаживают через два года.

В настоящее время разработаны схемы микроклонального размножения древовидного пиона многих сортов европейского и китайского происхождения. Однако для каждого нового сорта этой культуры необходимо уточнять и подбирать свои оптимальные условия размножения в стерильных условиях. В лаборатории биологии развития растений биофака МГУ наиболее распространенным методом микроклонального размножения для данной культуры стала активизация деятельности пазушных меристем. Для данной культуры в качестве экспланта оптимальным оказалось использование апикальных и боковых почек с одревесневших 4–5-летних побегов (Криницына и др., 2008). В процессе работы было показано, что оптимальным материалом для размножения древовидных пионов в культуре *in vitro* являются крупные (от 25 мм в длину и более) и средние (10-20 мм в

длину) апикальные и боковые почки. Причем для сортов, при получении которых использовали *P. suffruticosa* («НиколайВавилов» и «ВладимирНовиков») с акросимподиальным нарастанием побегов лучшая регенерация наблюдалась у апикальных или ближайших к ним почек. Для сортов «Куинджи» и «Коралл», при получении которых использовали *P. lutea* с мезосимподиальным типом нарастания побегов, лучшими эксплантами оказались почки указанных размеров, взятых со средней части побега.

Кроме физиологического исходного экспланта, который имеет несомненное значение в проявлении способности к морфогенезу, не менее значимым фактором является (сезон) его изоляции от материнского растения. По нашим наблюдениям, в условиях центральной полосы почки размножаемых нами оптимально отделять от материнского растения в самом начале периода вегетации – в конце марта–начале апреля. Так, ткани и органы, изолированные в момент вегетации, обладают более чувствительностью к составу питательной среды и способностью образовывать адвентивные почки, формировать побеги и укореняться по сравнению с таковыми, изолированными в период глубокого и вынужденного покоя. Для нормальной регенерации сортов «ВладимирНовиков» и «Куинджи» оказалось необходимым и достаточным присутствие в среде ИУК (0.2 мг/л) и ВАР (1 мг/л), тогда как для сортов «НиколайВавилов» и «Коралл» требуется среда с добавлением ИМК (0.2 мг/л) и ВАР (1 мг/л). Для размножения китайских сортов древовидных пионов так же используют ИУК и б-нафтилуксусную кислоту (НУК). Индукция и последующее развитие корней, а также их количество у регенеранта зависит от определенных концентраций ауксинов в среде. Для индукции корнеобразования и последующего укоренения регенерантов сортов китайской селекции используют ИМК в концентрации мг/л. Уменьшение концентрации ИМК до 2 мг/л при размножении сортов отечественной селекции привело к такому же выходу укорененных растений (около 60%). Использование при индукции корнеобразования меньшей концентрации

ауксина не вызывает необходимого эффекта. Увеличение концентрации ИМК в 2 раза не приводит к увеличению выхода укорененных растений ни у одного изученного нами сорта (Креницына и др., 2011). На основании проведённых исследований полученные сорта отечественной селекции можно рекомендовать для введения в культуру *in vitro* с целью озеленения населенных пунктов, а также как лекарственное сырье.

В декоративном садоводстве сегодня большое внимание уделяется созданию сортов теневыносливых цветочно-декоративных растений, которые могли бы пополнить ассортимент этой группы, используемых в зеленом строительстве. В этом плане большой интерес представляет *P. anomala* L. Этот теневыносливый многолетник прекрасно себя чувствует не только в затененных местах, но и на открытых солнечных участках. Он представляет интерес ранними сроками цветения, декоративностью листьев, обилием цветов (Успенская, 2004).

ГЛАВА 5. ИНТРОДУКЦИЯ ДИКОРАСТУЩИХ ПИОНОВ (*Paeonia* L.) И КОМПЛЕКСНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПОНЕНТОВ

Лекарственным сырьем в основном являются корни пионов. Заготавливают их путем сбора в природных популяциях. В связи с этим весьма актуальна проблема введения видов пионов в культуру с целью расширения их сырьевой базы. Например, *P. anomala* L. в настоящее время не рассматривается, как находящийся под угрозой исчезновения, но из-за растущей антропогенной нагрузки на природные экосистемы и как потенциальная база лекарственного сырья такая угроза реальна для отдельных ценозов. Запасы лекарственного сырья в ресурсных районах Западной Сибири катастрофически сокращаются. Возрастающая из года в год потребность медицины в лекарственном сырье и бессистемная неупорядочная заготовка приводят к резкому снижению, а в некоторых местах даже полному уничтожению природных запасов. Одним из надежных путей сохранения генофонда пиона представляется его интродукция - это основной путь спасения видов, возобновления и рационального использования (Минаева, 1991; Мулдашев и др., 2004; Фролов и др., 1999). Для получения лекарственного сырья требуется наличие материала легко доступного и в достаточных количествах, что также может быть обеспечено лишь сохранением его в коллекциях. *P. anomala* хорошо адаптируется к

различным экологическим условиям. Он легко размножается семенами и вегетативно: делением куста, корневыми черенками.

В последнее время возрос интерес к источникам альтернативного сырья для получения лекарственных препаратов. Таковыми могут стать разработка технологии каллусогенеза и клонального микроразмножения пиона уклоняющегося *Paeonia anomala*. Выявлена высокая морфофизиологическая активность боковых почек *P. anomala* в культуре *in vitro*, зависящая от места их расположения на побеге, эндогенного содержания фитогормонов и срока их изоляции. Показано, что оптимальными эксплантами для разработки технологии ускоренного размножения и увеличения выхода количества растений-регенерантов являются боковые почки и зародыши. Определены условия и получены растения-регенеранты путем экспериментального индуцирования эмбриоидов из каллуса зародыша, листовых пластинок и черешков листьев побега в период его внутривитального роста. Показано, что экстракты, полученные из корней и корневищ растений-регенерантов и каллуса *P. anomala*, не уступают по содержанию фенольных соединений экстрактам из дикорастущих и интродуцированных растений (Зарипова, 2006).

Использование освоенных технологий выращивания дает возможность широко интродуцировать и сохранить уникальный генофонд, а также создать сырьевые базы в различных регионах России и сопредельных странах.

Одним из этапов интродукции растений является изучение их биологии в новых условиях с целью решения конкретных задач. Традиционными для интродукции методами изучения растений считаются: фенологические наблюдения, экологическая оценка и др., основными критериями которых становится выявление успешности интродукции растений в тех или иных, несвойственных исследуемым видам и сортам условиях (Нухимовский и др., 1978). К современным направлениям изучения растений при интродукции можно отнести комплексные исследования морфолого-биологических

признаков для решения теоретических и прикладных задач широкого диапазона (Ефимов, 2014).

В Ботаническом саду Московского государственного университета собрана коллекция дикорастущих пионов, насчитывающая более 10 видов. Успешно интродуцируются такие редкие в садах виды как: *P. mlokosewitschii* Lomak, *P. wittmanniana* Hartwiss ex Lindl., *P. peregrina* Mill., *P. lutea* Franch., *P. suffruticosa* Andrews, *P. delavayi* Franch. Все они занесены в Красную книгу СССР.

Издавна виды пионов широко использовались не только в декоративных целях, но и в качестве лекарственного сырья, как в народной, так и в научной медицине. Поэтому селекция в ботаническом саду биофака МГУ на Ленинских горах ведется также в двух направлениях - получение высокодекоративных сортов, используемых для озеленения и - получение форм, содержащих ценные целебные свойства. Путь от интродукции до селекции состоит из поиска и изучения исходного материала в природе; интродукции; изучения особенностей выращивания, отбора перспективных форм, оформления сортов, передачи их в госсортиспытание и внедрения в практику.

К настоящему времени все имеющиеся в коллекции виды прошли интродукционное испытание более 25 лет. Наиболее неприхотливыми и морозоустойчивыми оказались *P. anomala*, *P. lactiflora*, *P. tenuifolia*, *P. suffruticosa*.

Комплексный анализ морфолого-биологических признаков рода *Paeonia* выявил не только сходство, но также значительные различия между сортами и видами, что позволило более полно раскрыть потенциал видов-родителей (Барыкина, Чубатова, 2007). Выяснилось, например, что *P. anomala* - полиморфный вид. Растения, собранные из различных мест обитания могут отличаться по высоте, ширине листовых сегментов, окраске листьев и цветков (Игнатьева, 1998). Изменчивости могут быть подвержены даже такие консервативные признаки как плоидность, поверхность

пыльцевых зерен и семян, строение цветка. Проведённое комплексное изучение растений рода Пион даёт основание к пересмотру системы оценки и методов их изучения. В результате работы отмечена прямая зависимость между потерей репродуктивной функции и усилением декоративных качеств. Стерильность репродуктивных органов, увеличение числа лепестков сопровождается увеличением срока цветения. Эта связь также прослеживается и в отношении аромата, который сильнее выражен у стерильных сортов, утративших или видоизменивших репродуктивные части цветка, а также появлением нетипичных, для видов рода *Paeonia*, структур. Изучение нетипичных структур важно для анализа морфологической эволюции растений и установления закономерностей сравнительной патологии растительных организмов. Важно сохранять и изучать коллекции форм и сортов нетипичных структур в ботанических садах, т.к. в природе они возникают спорадически и встречаются единично.

Особый интерес представляют полученные в настоящее время в ботаническом саду биофака МГУ межвидовые гибриды: *P. anomala* x *P. tenuifolia*; *P. anomala* x *P. lactiflora*. Они отличаются от исходных форм по габитусу куста, высоте, окраске цветка и многим другим признакам. Полученные перспективные сеянцы планируется рекомендовать в дальнейшем для внедрения в озеленение.

Любая потеря гибрида или сорта представляющих собой уникальную комбинацию генов, невозполнима, поэтому сохранение культурных декоративных и лекарственных растений, создание новых ценных форм - одна из задач ботанических садов наравне с сохранением природных видов.

ГЛАВА 6. ЗАЩИТНАЯ БИОРЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ ПИОНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Многие биологически активные вещества высших растений участвуют в процессах гемокоагуляции, ингибируя или активируя их. Различные фракции или индивидуальные соединения таких семейств, как сложноцветные, диоскорейные, конскокаштановые, могут оказывать влияние практически на все основные функции системы гемостаза: процессы тромбопластино-, тромбино-, фибринообразования (плазменный гемостаз), агрегацию тромбоцитов, фибринолиз. Ответственными за антикоагулянтную активность растений могут быть вещества, относящиеся к разным классам соединений: кумарины, сапонины (тритерпеновые и стероидные гликозиды), терпеноиды (эфирные масла), флавоноиды, алкалоиды, полисахариды. Механизм антикоагулянтного действия препаратов из растений обусловлен или ингибирующим влиянием их на факторы свертывания (антикоагулянты прямого действия), или изменением синтеза этих факторов свертывания под влиянием растительных препаратов (антикоагулянты непрямого действия). Полученные данные определяют возможность детального изучения механизма действия растительных гепариноидов из пионов в организме, выявления у них других полезных свойств, помимо антитромботического и липолитического действия, при их использовании в минимальных дозах. Эти препараты относятся к защитным биорегуляторам организма и могут 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.

Было показано, что все экстракты из корней исследованных видов пионов обладают значительными антикоагулянтными свойствами и способностью лизировать нестабилизированный фибрин. Благодаря этим свойствам экстракт из корней *P. suffruticosa* при его пероральном хроническом введении повышает у животных фибринолитическую активность крови и способствует как предотвращению тромбообразования в сосудах при его провокации, так и лизису свежееобразованных тромбов в русле крови. Препараты из корней пионов активно вмешиваются в процессы самосборки фибрина, предотвращая коагуляционные превращения фибриногена в фибрин. Это обусловлено не только структурными гепариноподобными особенностями, но и их способностью ингибировать ряд факторов свертывания, в том числе фактор Ха, XIIIa.

Впервые удалось показать, что растительные препараты из корней пионов также обладают способностью значительно подавлять уровень триглицеридов, и понижать концентрацию общего холестерина. Дополнительно к этому они проявляют антитромботические свойства, что в перспективе представляет значительный интерес для практической медицины. Модельные эксперименты, проведенные с растительными антикоагулянтами из пионов, показали, что под влиянием этих метаболитов могут изменяться тромбоэластографические параметры – степень и скорость образования фибринового сгустка в кровотоке, а также липидный профиль крови. По данным тромбоэластографического исследования и параметрам плазменного гемостаза крови показано, что препараты из корней пиона в условиях развития метаболического синдрома, когда возникала повышенная свертываемость крови, влияют на все фазы процесса свертывания крови и способствуют 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 или самого растительного гепариноида, или возникающего в результате его действия естественного гепарина. Препарат из пиона оказывал антикоагулянтный эффект в крови вследствие ингибирования факторов свертывания крови, что указывает на его регуляторную роль в организме. Значительное его действие проявлялось в отношении процесса тромбинообразования (2-ой стадии свертывания крови), что продемонстрировано по параметру “К” тромбоэластограммы крови. В наших исследованиях был доказан факт блокады активности тромбина растительным препаратом, содержащим гепарин. Выявлена отчетливая тенденция: поступление в кровь растительных антикоагулянтов способствовало снижению времени наступления свертывания крови, т.е. предотвращало процессы фибрино- и тромбообразования, с одновременным улучшением параметров липидного обмена. Исследованные нами растительные гепариноиды можно отнести к биологическим препаратам, регулирующим различные функции организма, нормализуя противосвертывающую, свертывающую системы организма, а также участвуя в регуляции обмена веществ, как углеводного, так и жирового. Экстракты из пионов – это вещества более широкого спектра действия, чем известные гиполипидемические, гипогликемические, так как они одновременно предотвращают процессы тромбообразования благодаря присутствию им антикоагулянтным, фибринолитическим и фибриндеполимеризационным активностям. Они также регулируют обмен холестерина, ограничивая прирост массы тела животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе использован специальный подход для выявления влияния биологически активных соединений экзогенного происхождения – растительных антикоагулянтов на гомеостаз организма как в норме, так и при различных патологических состояниях. Полученные новые экспериментальные данные свидетельствуют о сочетанном влиянии экзогенных низкомолекулярных растительных антикоагулянтов на процессы свертывания крови, уровень глюкозы крови, липидный обмен, ограничение прироста массы тела в организме и о перспективности использования препаратов растительных гепариноидов в качестве терапевтических средств защиты организма даже в условиях уже развившихся или метаболического синдрома, или сахарного диабета. Результаты исследований указывают на потенциальные возможности указанных соединений влиять на гомеостатические процессы организма, изменять метаболизм и функции клеток, участвовать в регуляции обмена веществ и поддерживать метаболический баланс. Кроме того, эти результаты дают новый фактический материал, характеризующий особенности структурно-функционального взаимодействия, лежащие в основе способности исследуемых растительных антикоагулянтов влиять на гомеостаз организма. Становится все более очевидным, что в регуляции метаболических процессов организма значительную роль играют низкомолекулярные соединения гепариновой природы. Все это свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения пионов как источников антикоагулянтов прямого

действия и может служить обоснованием необходимости детального изучения экстракта из корней согласно рекомендациям Фармакологического Комитета для антикоагулянтов прямого действия.

Получены как очищенные от белка препараты прямых антикоагулянтов из пионов, так и включающие в свою структуру и гепарин, и пептид. При этом они обладают высокими противосвертывающими свойствами в условиях *in vitro*. Растительный гепарин в условиях организма повышает антикоагулянтные и фибринолитические свойства плазмы и снижает агрегацию тромбоцитов крови. В перспективе он может служить безопасным, экологически чистым антикоагулянтом. По данным электрофоретического, хроматографического, спектрального анализов, антикоагулянты из корней пионов подобны гепарину животного происхождения. Они включает характерные для этого гепарина серу, углерод, азот в соответствующих количествах. На основе данных, приведенных в этой монографии, впервые могут быть созданы высокоэффективные нетоксичные природные средства растительного происхождения, обладающие одновременно антитромботическими, гипогликемическими, липидемическими, антиатеросклеротическими свойствами, из доступного растительного сырья средней полосы России (корни пионов). Впервые предлагается пероральный безопасный способ применения препаратов. Как известно, при возникновении и развитии метаболического синдром нарушается не только липидный, но и углеводный обмен. Кроме того, наиболее опасным следствием метаболического синдрома является развитие сосудистых осложнений, характеризующихся множественностью форм проявления, в том числе тромбозами и тромбоземболиями. Предусматривается получение новых растительных препаратов на основе гепариноподобных антикоагулянтов липолитического, сахароснижающего и противосвертывающего действия и применения их в малых дозах и атравматичным способом (перорально) для терапии нарушений, осложняющихся тромбозами (при метаболическом синдроме, сахарном диабете, атеросклерозе). Предполагается, что один из

механизмов липолитического действия растительного антикоагулянта связан с его активацией липопротеидной липазы крови.

Цель создания данного препарата обусловлена тем, что при развитии метаболического синдрома возникают нарушения во многих системах организма - гемостатической, сосудисто-эндотелиальной, в углеводном и жировом обмене веществ. Препарат будет способствовать повышению противосвертывающего потенциала крови, нормализации сосудистого тонуса, уровня сахара и жирового обмена.

Преимущества данного препарата по сравнению с существующими аналогами состоят:

1) перед высокомолекулярным гепарином (ВМГ)

-- в удобстве применения (пероральный); известные препараты ВМГ применяются только подкожно, внутримышечно, внутривенно;

-- отсутствием побочных эффектов в виде кровоточивости. Так, существующие на сегодняшний момент препараты отечественного производства ВМГ, получаемые из слизистой кишечника свиньи или легких крупного рогатого скота), при передозировке способны вызвать кровоточивость или «рикошетный» эффект, т.е. даже тромбоз.

-- препараты ВМГ выпускаются, как правило, в ампулах или пузырьках по 5 мл, и применяется 2 раза в сутки, в дальнейшем ампула непригодна для хранения.

Предлагаемый НМГ растений и известный низкомолекулярный гепарин (НМГ) животного происхождения можно применять 1 раз в сутки.

2) перед НМГ животного происхождения

– в удобстве применения (пероральный); известные препараты НМГ животного происхождения применяются только подкожно, внутримышечно, внутривенно;

-- сырье для НМГ растений экологически чистое, доступно и нетоксично;

– экономичность способа получения;

– дешевизна в виду недорогостоящей технологии и сырья;

– благодаря использованию растительной сырьевой базы соблюдается защита прав животных.

В последнее десятилетие низкомолекулярные гепарины (НМГ) с более узким молекулярно-массовым распределением 4-6 кДа начали вытеснять нефракционированный гепарин как лекарственный препарат. Главное преимущество НМГ следует из их фармакокинетических свойств: в 2-4 раза большее время полувыведения из организма, заметно лучшая биодоступность при введении, более стабильная дозовая реакция.

ИЛЛЮСТРАЦИИ



1. Махагоновое дерево - *Swietenia mahagoni*



2. Таволга вязолистная - *Filipendula ulmaria*



3. Аспилия африканская - *Aspilia africana*



4. Конский каштан обыкновенный - *Aesculus hippocastanum*



5. Ноготки лекарственные - *Calendula officinalis*



6. Медуница мягкая - *Pulmonaria mollis*



7. Донник лекарственный - *Melilotus officinalis*



8. Ноня тёмно-бурая – *Licopsis pulla*



9. Топинамбур или подсолнечник клубненосный *Helianthus tuberosus*



10. Элеутрококк колючий - [*Eleutherococcus setulosus*](#)



Ascophyllum nodosum



Fucus vesiculosus



Fucus evanescens



Laminaria religiosa



Laminaria japonica



Sargassum wightii



Sargassum wightii



Sargassum muticum-



*Stoechospermum
polypodioides*



Turbinaria decurrens



Undaria pinnatifida

11. Некоторые бурые морские водоросли в которых обнаружены сульфатированные полисахариды, известные как фукоиданы или фукансульфаты.



12. Пион молочнокветковый - *Paeonia lactiflora*



13. Пион лекарственный - *Paeonia officinalis*



14. Пион Млокосевича - *Paeonia mlokosewitschii*



15 Пион жёлтый - *P. lutea*



16 Древоподобный пион - *Paeonia suffruticosa*



17 “Марьян корень” - *Paeonia anomala*



18 Пион Делавейя – *Peonia delavayi*



19 Пион войлочный – *Peonia tomentosa*



20 Пион кавказский - *Paeonia caucasica*



21 Пион лагодехский - *Paeonia lagodechiana*



22 Пион узколистный или тонколистный - *Paeonia tenuifolia*



23 Пион иноземный - *Paeonia peregrina*



24 Пион Витмана - *Paeonia-wittmanniana*



25. Пион Майко - *Paeonia majko*



26 Пион обратнойцевидный - *Paeonia obovata*



27 Пион крымский - *Paeonia daurica*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатр. - 2013. - Т. IV. - №1. - С. 122–127.
2. Базазьян Г.Г., Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Зверева Е.Г. Влияние элеутерококка на функциональное состояние противосвертывающей системы старых животных // Физиологический журнал СССР имени И.М. Сеченова. -- 1987. -Т. 23. - № 10. - С. 1390–1395.
3. Баркаган З.С., Костюченко Г.И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Бюлл. СО РАМН., 2000. - 6. - № 2 (120). - С. 132–138.
4. Барыкина Р.П., Чубатова Н.В. Онтогенез пиона кустарникового (*Raeonia suffruticosa*) // Онтогенетический атлас растений. - Йошкар-Ола: МарГУ , 2007. - Т. 5. - С. 64-68.
5. Барыкина Р.П., Чубатова Н.В. Онтогенез пиона уклоняющегося (*Raeonia anomala*) // Онтогенетический атлас растений. - Йошкар-Ола: МарГУ , 2007. - Т. 5. - С. 191-196.
6. Берг Л. С. О ботанической номенклатуре и понятии вида у ботаников // Природа, 1950. - № 9. - С. 30 - 33.
7. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Мелкумян А.Л., Козлов А.А., Нешкова Е.А., Яровая Г.А. // Методы определения активности гепарина. - М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015. - 64 с.
8. 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., Чирятьев 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.
9. Волынский Б.Г., Бендер К.И., Фрейдман С.Л., Богословская С.И. // Растения в медицине. - Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1983. - 440 с.
- 10.Ефимов С.В. Комплексное изучение и оценка морфологических признаков пиона (*Raeonia* L.) при интродукции // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. - Серия «Биология, химия». - Том 27 (66). 2014. - №5. Спецвыпуск. - С. 47-62.
- 11.Жгенти Л. П. К палинологическому изучению некоторых видов рода *Raeonia* L. // Тр. инст. ботаники Ан Груз. СССР, 1969. - Т. 26. - Вып. 3. - С. 49 - 54.

12. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту?// Клиническая фармакология и терапия, 2011. - Т.20. - № 1. - С. 18-20.
13. Игнатъева И. П. Онтогенетический морфогенез вегетативных органов пиона уклоняющегося (*Paeonia anomala* L.), Уфа, 1998. С.5-18.
14. Комаров В. Л. Учение о виде у растений. - М-Л., 1940. - 212 с.
15. Компанцев В.А., Шестаков Г. Н., Зяблиева Н.С., Казаков А.П., Самокиш И. И., Сорокоумова Н.А. Поиск и разработка лекарственных средств для лечения и профилактики больных атеросклерозом и сахарным диабетом // II Российский национальный конгр. "Человек и лекарство". - М., 1995.
16. Криницина А.А., Мурашев В.В., Успенская М.С. Микроразмножение *Paeonia suffruticosa* Andrews с целью интродукции в урбановитоценозы // Вестник «Ир.ГСХА». 2011 – Вып. 44 – Часть II. – С. 82–89.
17. Крыжановский С.П., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Биологическая активность сульфатированных полисахаридов из морских водорослей // Атеросклероз. - 2013. - Т. 9. – № 1. - С. 77–98.
18. Кудряшов Б.А., Аммосова Я.М., Ляпина Л.А., Осипова Н.Н., Азиева Л.Д., Ляпин Г.Ю., Басанова А.В. Гепарин из таволги вязолистной, его свойства // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1991. - № 6. - С. 939–942.
19. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А., Кондашевская М.В., Ковальчук Г.А. Антикоагулянт из таволги вязолистной: его антитромботический и тромболитический эффекты // Вестн. Моск. ун-та. Сер.16. Биология. - 1994. - № 3. - С.15-17.
20. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Тарновская С.И., Линькова Н.С. Эпигенетическое действие регуляторных пептидов на цитокиновый профиль и систему гемостаза // Вестн. гематологии. - 2013. - Т. 9. - № 2. - С. 29–33.
21. Ляпина Л.А. 1997. Противосвертывающие и гемостатические компоненты растений (обзор) // Новости науки и техники. Гематология. - № 3. - С. 2–6.
22. Ляпина Л. А., Аммосова Я. М., Новиков В.С., Осипова Н.Н., Смолина Т.Ю., Пасторова В.Е., Успенская М.С., Ляпин Г. Ю. К вопросу о природе антикоагулянта, полученного из пионов средней полосы России // Известия РАН, сер.биологич. – 1997. - № 2. - С.235–237.
23. 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.

24. Ляпина Л.А., Ковальчук Г.А. Сравнительное исследование действия на систему гемостаза экстрактов цветков и семян таволги вязолистной // Изв. РАН. Сер. биол. 1993. - № 4. - С. 625–627.
25. Ляпина Л.А., Кондашевская М.В., Зиадетдинова Г.А., Успенская М.С. Сравнительные исследования антикоагулянтов из различных экстрактов *PAEONIA ANOMALA* // Вестник Моск. ун-та, Сер. биол. 16. - 2000. - № 3. - С. 345–349.
26. Ляпина Л.А., Кондашевская М.В., Пасторова В.Е., Успенская М.С., Новиков В.С. Противотромботические эффекты экстракта из корней пиона молочноцветкового // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2000. - № 2 (2). - С. 37–38.
27. Ляпина Л.А., Кондашевская М.В., Смолина Т.Ю. Тромболитическое и антитромботическое действие экстракта *Paeonia anomala* в низких концентрациях // Докл. акад. наук, 1997. - Т. 352. - № 6. - С. 834–836.
28. Ляпина Л.А., Новиков В.С., Пасторова В.Е., Успенская М.С., Смолина Т.Ю., Ляпин Г.Ю. Антикоагулянт из экстрактов корней пионов: получение и свойства // Изв. РАН. Сер. биол. 1995. - № 2. - С. 249–251.
29. 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 высших растений // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. 16. - 2001. - № 1. - С. 54–58.
30. Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Успенская М.С., Новиков В.С. Антикоагулянтно-фибринолитический компонент в экстрактах корней пионов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. 1995. - № 2. - С. 28–31.
31. Ляпина М.Г., Оберган Т.Ю., Успенская М.С., Ляпина Л.А. Исследование сосудисто-эндотелиальных эффектов комплексного препарата растительного гепариноида с аргинином в организме // Биофармацевтический журнал. 2017.
32. Ляпина М.Г., Успенская М.С., Майстренко Е.С. О механизме антикоагулянтного действия экстракта из корней пиона молочноцветкового // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2016. - N 11(6). - С. 1091–1093.
33. Малеев В. П. Род *Paeonia* L. // Вульф Е.В. Флора Крыма. - М.-Л., 1947. - Т. 2. - Вып. 1. - С. 173.
34. Меликян А. П., Аствацатрян Н.З. Сравнительная анатомия спермодермы представителей рода *Paeonia* L. в связи с их филогенией // Биолог. Журнал Армении. - 1971. - Т. 24. - № 2. - С. 54 - 60.
35. Минаева В. Г. Пион марьин корень *Paeonia anomala* L. // Лекарственные растения Сибири. - Новосибирск, 1991. - С. 146-148.
36. Мулдашев А.А., Галеева А.Х., Маслова Н.В. Проблемы охраны пиона уклоняющегося (*Paeonia anomala* L.) в республике Башкортостан //

- Проблемы сохранения биоразнообразия на Южном Урале. Уфа, 2004. - С. 170-171.
37. Нухимовский Е.Л., Нухимовская Ю.Д. Экологическая морфология некоторых лекарственных растений в естественных условиях их произрастания. Сообщ. 5. *Paeonia anomala* L. // Растит, ресурсы. 1978. - Т. 14.-Вып. 1.-С. 347-355.
38. Оберган Т.Ю., Ляпина М.Г., Успенская М.С., Ляпина Л.А. Гиполипидемическое и антитромботическое действие гепариноида из пиона при метаболическом синдроме // Атеросклероз. 2017.
39. Пасторова В.Е., Ляпина Л.А., Успенская М.С., Зиадетдинова Г.А. Сравнительное исследование влияния водных и спиртовых экстрактов из коры корней пиона *P. lutea* на гемостатические показатели крови // Бюллетень эксперим.биол.и мед. - 1999. № 5. - С. 533–535.
40. Попов М.Г. Растительный покров Казахстана. - М.-Л.: Из-во АН СССР, 1940. – 216 с.
41. Попов М. Г. Система покрытосеменных растений в связи с проблемой их эволюции // Бот. журн. -1954. - Т. 39. - №6. - С. 867 - 881.
42. Рыженков В.Е., Соловьева М.А., Ремезова О.В., Окуневич И.В. Гиполипидемическое действие сульфатированных полисахаридов // Вопр. мед. химии. -1996. - № 2. - С. 115–119.
43. Савельева Р., Фрумин Л.Е., Шестаков В.Н. Гепарин и низкомолекулярные гепарины // Вестник службы крови России. - 2013. - № 4. - С. 46–52.
44. Тахтаджян А. Л. Систематика и филогения цветковых растений. - М.-Л.: Наука, 1966. - 611 с.
45. Цвелёв Н. Н. О значении гибридизационных процессов в эволюции злаков (Poaceae) // История флоры и растительности Евразии. – Л., 1972. – С. 5–16.
46. Успенская М.С., Мурашев В.В. Гибридизационные процессы видов рода *Paeonia* L. в природе и их эволюционное значение // Бюллетень ботанического сада ДВО РАН. - № 15 - С. 78-79.
47. Успенская М.С., Мурашев В.В., Криницына А.А. Древовидные пионы в Ботаническом саду МГУ. Под ред.В.В. Мурашева. - М."Лесная страна". - 2016. - 104 с.
48. Фролов Ю.М. , Канев В.А., Нопина Л.Н., Жигарева О.М. Причины редкости *Paeonia anomala* L. на Европейском Северо-Востоке // Репродуктивная биология редких исчезающих видов растений. Сыктывкар, 1999.-С. 76-78.
49. 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 .
50. Brace L.D., Fared I. An Objective Assessment of the Interaction of Heparin and its Fractions with Human Platelets // *Semin. Thromb. Hemost.* - 1985. - V. 11. - P. 190.
51. Bratt G., Fornebohm E., Lockner D., Bergstrom K. A Human Pharmacological Study Comparing Conventional Heparin and a Low Molecular Weight Heparin Fragment // *Thromb. Haemost.* - 1985. - V. 53. - P. 208.
52. Casu B., Naggi A., Torri G. Re-visiting the structure of heparin // *Carbohydr Res.* 2015. -V. 403. - P. 460.
53. Eki moto I. , Irio G. Araki L., Hun G., Kadota S., Kinehi T. Inhibition of in vitro and in vivo Platelet Activating Factor Induced Effects of Tetranortriterpenoids Related to Swietenine and Swietenolide // *Planta Med.* 1991. - V. 57. № 1. - P. 56.
54. Gal le M., Kladniew B.R., Castro M.A. et al. Modulation by geraniol of gene expression involved in lipid metabolism leading to a reduction of serum-cholesterol and triglyceride levels // *Phytomedicine*. - 2015. - V. 22. - N 7-8. - P. 696-704. DOI: 10.1016 / j.phymed. 2015.04.005.
55. Hanefeld M., Pistrosch F., Bornstein S.R. 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.
56. Hanna M., Niemetz T. Studies on the anticoagulant action of *Aspilia Africana* // *Thromb. Res.* - 1987. - V. 47. - P. 401—409
57. Hoffman M. Heparins: Clinical Use and Laboratory Monitoring // *Lab.Medicine*. - 2010. - 41. - P. 621-626.
58. 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. - V. - 34. N 5. - P. 693–698.
59. Masson W., Epstein T., Huerín M. 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.
60. Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigorjeva M.E. et al. Mechanism for glyproline protection in hypercholesterolemia // *Pathophysiol.* - 2016. - V. 23. - N 1. - P. 27–33.
61. Singel D.J., Stamler J.S. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin // *Ann. Rev. Physiol.* - 2005. - № 67. - P. 99-145.

62. Stebbins G. L. The role of hybridization in evolution // Proc. Amer. Philos. Soc. -1959. - V.103. - №2. - P. 231-251.
63. Stebbins G. L. and Ellerton S. Structural hybridity in *P. californica* and *P. brownii* // Journ. of Genet., 1939. – V. 38. – P. 1–36.
64. Verstraete M. Pharmacotherapeutic Aspects of Unfractionated and Low Molecular Weight Heparins // Drugs. - 1990. - V. 40(4). - P. 498.
65. Uspenskaya M.S., Pastorova V.E., Lyapin G.Y., Smolina T.Yu., Novikov V.S., Lyapina L.A. - 1995. Antithrombotic agent of extracts from peony roots // Thrombos.and Haemost. - 73, - N 6. – P. 1324.
66. Wagner W. H. Hybridization, Taxonomy and Evolution // Modern Methods in Plant. Taxonomy. -London- New-Jork : Acad. Press., 1968. - P. 312.
67. Winge O. The chromosomes. Their number and general importance // Compt. Rend. Trav. Lab. - Carlsberg., 1917.- №13. - PP. 131-175.

Peonies Healers: antidiabetic components.- Lesnaja Strana, 2017. - 100 p.

One of the major problems of modern physiology, medicine and pharmacology is the creation of highly effective pharmaceuticals with a broad spectrum of activity and minimal side effects on the body. Search for non-toxic substances, reducing the metabolism in organs and tissues and simultaneously normalizing the function of several body systems, no doubt. The scientific problem to be solved by the monograph covers a range of own researches and analysis of the literature in two related fields of physiology and biochemistry of blood coagulation and crop production and is expressed in the new approaches to the creation of highly effective anticoagulants of plant origin, identification of their mechanisms of action on a number of body systems – hemostatic, endothelial, and on carbohydrate and fat metabolism. Known for the versatility of the regulatory action of natural anti-coagulant of animal origin of heparin, aiming at the regulation of the reactions of many body systems. Our contribution to the development of this science lies, first, in proof of the similarity geparinoterapii low molecular weight anticoagulants vegetable origin of peonies and low molecular weight heparin of animal origin; second, in the presentation of evidence of their preventive and therapeutic actions in experimental models of metabolic syndrome, diabetes and endothelial dysfunction complicated by thrombosis; thirdly, with the establishment of therapeutic doses of anticoagulant heparinoids compounds of plant origin. This will allow you to get closer to understanding the General pattern of regulation of normal homeostasis of the human body and restore its normal status under the influence of plant geparinoterapii of drugs in various pathological conditions. The efficacy of these compounds is the possibility of optimizing the existing reserves of the body and correction of pathologically changed functions. The implementation of the entire spectrum protivoastmaticheskogo of action of drugs based on plant substances geparinoterapii of peonies will allow to optimize approaches to treatment of diseases caused by processes of thrombosis, hyperlipidemia, hyperglycemia, endothelial dysfunction.

The solution to the problem of correction of metabolic processes in the body when disorders involving disruptions in the blood clotting and vascular tone, with herbal anticoagulants of direct action is of scientific importance as it allows to identify the ways and mechanisms of their action in the body and offer the clinicians and the pharmacologists effective safe means to restore the body's defenses from thrombotic and thrombo-haemorrhagic conditions. In addition, due to the fact that in our country it is necessary for patients with heart attacks, strokes, thromboses non-toxic anticoagulant domestic preparation of low molecular weight heparin, the proposed monograph will allow us to approach the question of establishing such a domestic drug of plant origin, similar to low molecular weight heparin is of animal origin.

Keywords: biological medicinal products, i.e. biosimilars, variability, introduction, morphological characteristics, low molecular weight heparins, genus *Paeonia*, assessment

Научное издание

ЛЯПИНА Маргарита Григорьевна
УСПЕНСКАЯ Марианна Сергеевна
МУРАШЕВ Владимир Владимирович
ЛЯПИНА Людмила Анисимовна

ПИОНЫ ЦЕЛИТЕЛИ
противотромботические компоненты

Принято в печать

Печать офсетная. Бумага офсетная.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ.л. 48. Тираж 50 экз. Изд. №

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.12. тел.8(495)939-40-83

Отпечатано в издательстве «Лесная страна»: 107076,
г. Москва, ул. Стромынка, 19, корп.2
strana@forest.ru