

© Коллектив авторов, 2024  
УДК 612.115.064

Успенская М.С.<sup>1</sup>, Ляпина Л.А.<sup>1</sup>, Сороколетов С.М.<sup>2</sup>, Мурашев В.В.<sup>1</sup>, Калугина М.Д.<sup>1</sup>

## Изучение антикоагулянтных эффектов экстрактов из корней пиона селекционного (Bartzella)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,  
119234, Москва, Россия, Ленинские горы, д. 1/12;  
<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ,  
125284, Москва, Россия, 2-й Боткинский пр., дом 5, корп. 22

**Введение.** Изучение веществ с антикоагулянтными свойствами актуально для физиологии и медицины в связи с широким распространением тромбоопасных состояний в организме человека и животных. Известны растения с подобными эффектами за счет наличия в их тканях молекул полисахаридных гепариноподобных компонентов, которые препятствуют развитию тромбозов.

**Цель исследования** – выявить антикоагулянтные и антиполимеризационные в отношении фибрина эффекты полученного нами экстракта из корней селекционного пиона Bartzella и описать возможные механизмы его действия на экспериментально вызванный тромбоз у крыс.

**Методика.** Исследовано влияние экстракта из селекционного пиона на антикоагулянтную активность плазмы крови крыс тремя тестами – АЧТВ (активированного частичного тромбопластинового времени), ПВ (протромбинового времени), ТВ (тромбинового времени), степень полимеризации фибрина и на процессы растворения фибрина в условиях тромбообразования *ex vivo*. Использовались лабораторные животные – крысы-самцы линии Wistar. Оценивали фибринолитическую активность плазмы крови крыс по тестам суммарной фибринолитической активности (СФА), неферментативного фибринолиза (НФ), ферментативного фибринолиза (ФФ) на нестабилизированных пластинах фибрина. Полимеризацию фибрина выявляли по тесту фибриндеполимеризационной активности (ФДПА) плазмы крови на нестабилизированном фактором XIIIa фибрине.

**Результаты.** Установлено наличие антикоагулянтных (по удлинению АЧТВ, ТВ, ПВ) и фибринолитических (по усилению СФА, НФ) свойств плазмы после добавления экстракта из гибридного пиона к плазме крови здоровых крыс в соотношении 0.25:1. В условиях *ex vivo* при моделировании тромбоза у крыс введением животным тканевого тромбопластина (первая модель тромбоза – МТ) добавление к такой плазме крови экстракта из корней пиона Bartzella повышало СФА и НФ на 26 и 45% соответственно. Описаны механизмы активирующего действия экстракта на фибринолиз плазмы вследствие ингибирования тромбина и полимеризации фибрина. На второй МТ *ex vivo* (в пробирках к плазме крови крыс в объеме 0.2 мл приливали 2 NIH ед. тромбина – 0.05 мл, фибриновый сгусток образовывался в течение 2-3 мин) показано, что экстракт из пиона в объеме 0.1 мл 0.5%-й, добавленный к преобразованному сгустку спустя 15 мин после создания МТ, способен растворять фибрин.

**Заключение.** Установлено, что экстракт из корней селекционного пиона обладал антикоагулянтным и фибриндеполимеризационным эффектами, также при действии на преобразованный нестабилизированный фибрин вызывал растворение свежесформированных фибриновых сгустков. Описаны механизмы активирующего действия экстракта на фибринолиз плазмы вследствие ингибирования тромбина и полимеризации фибрина.

**Ключевые слова:** экстракт пиона; фибринолиз; тромбоз; антикоагулянт

**Для цитирования:** Успенская М.С., Ляпина Л.А., Сороколетов С.М., Мурашев В.В., Калугина М.Д. Изучение антикоагулянтных эффектов экстрактов из корней пиона селекционного (Bartzella). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(2): 28-33.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.28-33

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Успенская М.С.; написание текста – Ляпина Л.А., Сороколетов С.М.; редактирование – Мурашев В.В.; определение параметров крови – Ляпина Л.А., Калугина М.Д. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Успенская Марианна Сергеевна, e-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru

**Финансирование.** Работа выполнена по теме госбюджетного НИОКР.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.03.2024

Принята к печати 25.04.2024

Опубликована 14.06.2024

Uspenskaya M.S.<sup>1</sup>, Lyapina L.A.<sup>1</sup>, Sorokoletov S.M.<sup>2</sup>, Murashev V.V.<sup>1</sup>, Kalugina M.D.<sup>1</sup>

## Anticoagulant effects of root extracts from the breeding peony (Bartzella)

<sup>1</sup>Biology School, Lomonosov Moscow State University,  
1/12 Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russian Federation;

<sup>2</sup>Botkin Municipal Clinical Hospital,  
2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, 5, Bldg. 22, Moscow, 123284, Russian Federation

**Introduction.** Studying substances with anticoagulant properties is relevant for physiology and medicine due to the widespread occurrence of thrombotic conditions in humans and animals. Plants with such effects are known for the presence of anti-thrombotic polysaccharide heparin-like components in their molecular structure.

**The aim** of the study was to identify the anticoagulant and antipolymerization effects on fibrin of the extract obtained from the roots of the breeding peony Bartzella and to describe possible mechanisms of its action on experimental ex vivo thrombosis in rats.

**Methods.** The effect of a breeding peony extract on the anticoagulant activity of rat blood plasma was studied using three tests, including activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), and thrombin time (TT), on the degree of fibrin polymerization (DFP) and on the fibrin dissolution in ex vivo thrombosis. Wistar male rats were used for the experiments. The fibrinolytic activity of rat blood plasma was evaluated by tests of total fibrinolytic activity (TFA), non-enzymatic fibrinolysis (NEF), and enzymatic fibrinolysis (EF) on non-stabilized fibrin plates. Fibrin polymerization was detected with the test of fibrin-depolymerization activity (FDPA) of blood plasma on factor XIIIa-unstabilized fibrin.

**Results.** The study demonstrated the anticoagulant (by prolongation of APTT, TT, and PT) and fibrinolytic (by increases in TFA and NEF) properties of the plasma from healthy rats after the addition of the peony extract to plasma in a ratio of 0,25:1. In the ex vivo model of thrombosis in rats injected with tissue thromboplastin (first thrombosis model, TM), the addition of the peony root extract to such plasma increased TFA and NEF by 26% and 45%, respectively. The mechanism of the activating effect of the extract on plasma fibrinolysis was found to be due to the inhibition of thrombin and of the fibrin polymerization. In the second ex vivo TM (2 NIH units of thrombin in a volume of 0,05 ml were added to 0,2 ml of rat blood plasma; a fibrin clot formed within 2-3 minutes), it was shown that a 0,5% extract in a volume of 0,1 ml added to a pre-formed clot 15 minutes after modeling thrombosis, was capable of dissolving fibrin.

**Conclusion.** The breeding peony root extract had anticoagulant and fibrin-depolymerization effects. When acting on pre-formed non-stabilized fibrin the extract caused the dissolution of freshly formed fibrin clots. A possible mechanism of the effect of the breeding peony extract on the fibrin dissolution in a blood clot due to thrombin inhibition is discussed.

**Keywords:** peony extract; fibrinolysis; thrombosis; anticoagulant

**For citation:** Uspenskaya M.S., Lyapina L.A., Sorokoletov S.M., Murashev V.V., Kalugina M.D. Anticoagulant effects of root extracts from the breeding peony (Bartzella). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(2): 28-33. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.02.28-33

**Author's contribution:** concept and design of the study – Uspenskaya M.S.; writing of the text – Lyapina L.A.; Sorokoletov S.M.; editing – Murashev V.V.; determination of blood parameters – Lyapina L.A., Kalugina M.D. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

**For correspondence:** *Uspenskaya Marianna S.*, e-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru

### Information about the authors:

Uspenskaya M.S., <https://orcid.org/0000-0002-5368-4026>

Lyapina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-8983-652X>

Sorokoletov S.M., <https://orcid.org/0000-0002-2637-8167>

Murashev V.V., <https://orcid.org/0000-0001-5945-4451>

**Financing.** The work was carried out on the topic of state-funded R&D.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 12.03.2024

Accepted 25.04.2024

Published 14.06.2024

## Введение

Известно, что многие растения служат источником лекарственного сырья, содержащего антикоагулянты и фибринолитики [1-3]. Противосвертывающее действие таких растений связано с наличием в их состав-

е фукоиданов [4], флавоноидов или полисахаридных гепариноподобных веществ [5-7]. К настоящему времени из девяти видов рода *Paonia* (единственный род из 33 известных видов семейства *Paoniaceae*, обитаю-

ший в Азии, Европе и Западной части Северной Америки) выделено более 180 соединений, включая терпены, фенолы, флавоноиды, эфирное масло и дубильные вещества. Терпены, наиболее распространенные природные соединения, на долю которых приходится около 57% и которые встречаются почти у всех видов пионов, ответственны за наблюдаемую биологическую активность *in vivo* и *in vitro* [8]. Ряд кустарниковых (древовидный) и травянистых (молочноцветковый, желтый и др.) пионов в своих корнях содержат гепариноподобные компоненты, которые подобны низкомолекулярным гепаринам (НМГ) животного или синтетического происхождения. НМГ обладают рядом преимуществ перед высокомолекулярными гепаринами (ВМГ), так как оказывают антикоагулянтные эффекты в организме при применении только 1 раз в сутки, не проявляют побочных отрицательных эффектов в виде кровоточивости и являются препаратами выбора для профилактики и лечения тромбозов [9]. Механизм антикоагулянтного действия гепариноподобных компонентов растений заключается в ингибировании фактора Ха, и тромбина [10, 11]. Показано, что экстракты из корней пиона Марьин корень проявляют не только антикоагулянтное, но и фибринолитическое действие как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, нормализуя параметры гемостаза [12], а также улучшая микроциркуляцию крови [13]. Отмечается, что растительные гепариноиды из пионов могут использоваться в качестве антикоагулянтов не только при внутривенном и внутримышечном введении в организм млекопитающих, но при безопасном пероральном их применении [9, 12]. Известно, что пион *Bartzella* является межсекционным гибридом между древовидным и травянистым пионами, экстракты из которых, как показано ранее [12, 13], оказывают противосвертывающие эффекты. Предполагается, что гибридный пион *Bartzella* будет проявлять высокое антикоагулянтное действие за счет синергетического эффекта от двух пионов, на основе которых создан гибрид.

**Цель** исследования — выявить антикоагулянтные и антиполимеризационные в отношении фибрина эффекты полученного нами экстракта из корней селекционного пиона *Bartzella* и описать возможные механизмы его действия на экспериментально вызванный тромбоз *ex vivo* у крыс.

#### Методика

Для получения экстракта из корней пиона *Bartzella*, корни предварительно очищали, промывали водой, высушивали при 37°C, затем растирали в фарфоровой ступке до порошкообразного состояния и готовили 5%-ный экстракт на дистиллированной воде, к которому добав-

ляли этиловый спирт для осаждения балластных белков, после чего супернатант упаривали на лиофильной сушке. Из высушенного порошка готовили экстракт.

В исследованиях применялся экстракт из корней пиона селекционного, в котором было определено наличие гепариноподобного вещества фотоэлектроколориметрическим методом с использованием Азура А (красителя на кислые сульфо- и карбоксильные группы гепарина) и протаминсульфата (ингибитора гепарина) [14]. Гепариноид в количестве 0,5 мг, растворенный в 0,5 мл физиологического раствора, содержал 23-25 МЕ гепарина.

В экспериментах использовали 30 белых лабораторных крыс-самцов Wistar массой тела 200-230 г (возраст 6-8 мес). Животных выращивали в питомнике станции Столбовой Пушкинского района Московской области. До начала и в период проведения экспериментов крысы находились на обычном лабораторном рационе и содержались в стандартных условиях вивария биологического факультета МГУ со свободным доступом к воде и пище и соблюдением 12-часового светового режима дня. Все эксперименты на животных осуществлялись в соответствии с этическими принципами и документами, рекомендованными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург 15.06.2006), Базельской и Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным. Исследование было одобрено местным комитетом по этике биомедицинских исследований Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (протокол № 97а от 30 октября 2019 года). Все используемые методы соответствовали требованиям Директивы ЕС 2010/63/ЕС (используется в научных целях с 1 января 2013 года) для экспериментов на животных.

Проведено две серии экспериментов: в первой серии использовалась кровь здоровых крыс, во второй — кровь животных в условиях экспериментального претромбоза. В первой серии при исследовании крови здоровых крыс к плазме добавляли экстракт из корней пиона, а также препарат сравнения — НМГ фирмы «Celsus» (США) в одинаковых концентрациях гепарина.

Состояние претромбоза у крыс осуществляли на разработанных нами моделях:

1) внутривенным введением 1% тканевого тромбопластина в объеме 0,6 мл/200 г массы тела через 30-40 мин после введения 2,5% раствора аминазина (0,06 мл/200 г массы тела) для выключения вегетативной нервной системы, использовали кровь животных через 30 мин после введения тромбопластина;

2) в пробирках к плазме крови крыс в объеме 0,2 мл приливали 2 НИЕ ед. тромбина — 0,05 мл, фибриновый

сгусток образовывался в течение 2-3 мин, через 15 мин после этого к преобразованному сгустку добавляли экстракт из пиона 0,5% в объеме 0,1 мл.

Кровь для исследования брали из яремной вены (*vena jugularis*) с использованием в качестве консерванта 3,8% цитрата натрия в соотношении 9:1. Кровь центрифугировали при 3000 g в течение 10-12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы крови.

Экстракт добавляли к плазме крови крыс в двух сериях в соотношении 0,25:1. Контролем служила плазма крови крыс, в которую вместо экстракта из корней пиона добавляли 0,85% NaCl.

Для характеристики параметров фибринолитического звена ПСС крови готовили пластины нестабилизированного фактором XIIIa фибрина, характеризующиеся наличием водородных связей в растворимом фибрин-полимере. В плазме крови определяли следующие биохимические параметры гемостаза: на нестабилизированном фибрине СФА – суммарную фибринолитическую активность, включающую активность комплексов гепарина с компонентами плазмы крови и активность пламина, НФ – неферментативный фибринолиз, ФДПА – фибриндеполимеризационная активность, отражающая процессы полимеризации фибрина; ФФ – ферментативный фибринолиз. Об антикоагулянтной активности плазмы судили по тесту активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), характеризующему внутренний механизм свертывания крови, тромбинового времени (ТВ), отражающему общий путь свертывания крови, протромбинового времени (ПВ), указывающему на внешний путь свертывания [15].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью прикладного пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Подчинение данных закону нормального распределения проверяли по тесту Шапиро–Уилка. Для описания количественных данных использовали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В первой серии экспериментов добавление экстракта из корней пиона к нормальной плазме крови крыс приводило к повышению антикоагулянтной активности, определяемой по тестам АЧТВ, ПВ и ТВ, на 121, 44 и 36% соответственно по сравнению с контрольными образцами, содержащими 0,85% раствор NaCl (принято за 100%). Одновременно наблюдалось усиление активностей разных видов фибринолиза.

Так, при этом в опытных пробах СФА повысилось на 26%, а НФ – на 45% сравнительно с контролем. Судя по повышению ФДПА, полимеризация фибрина при применении экстракта снижалась. Добавление к нормальной плазме крыс препарата сравнения – НМГ фирмы “Celsus” также приводило к удлинению АЧТВ и ТВ на 133 и 10% соответственно, в то время как СФА и НФ повышались на 16 и 25% соответственно. Эти данные свидетельствовали о практически одинаковом действии экстракта и НМГ на плазму крови здоровых крыс (см. табл.).

Во второй серии экспериментов получали кровь от животных с первой моделью тромбообразования (МТ), когда крысам предварительно вводили тромбопластин (контроль 2), при этом о претромбозе судили по достоверному снижению АЧТВ, ПВ, ТВ, СФА, НФ, ФФ на 29, 13, 21, 32, 26 и 34 % соответственно. Добавление к такой плазме крови (через 30 мин после введения тромбопластина) экстракта из корней гибридного пиона (соотношение 0,25:1) приводило к усилению антикоагулянтных свойств плазмы, что подтверждалось тестами АЧТВ, ПВ и ТВ, так как по сравнению с контролем наблюдалось соответствующее повышение на 42, 34 и 26%. При этом установлено увеличение СФА, ФФ и НФ на 20, 16 и 20% соответственно в отличие от контрольных проб, где не обнаружено ни антикоагулянтной активности, ни разных видов фибринолиза (см. табл.).

При второй МТ, когда добавление к преобразованному сгустку экстракта из пиона спустя 15 мин, способствовало растворению фибрина за счет проявления СФА, НФ и ФФ, которые повышались на 50, 50 и 26% соответственно (табл., вторая МТ).

На основании полученных данных можно предположить, что возможными механизмами активирующего действия экстракта на антикоагулянтную активность и фибринолиз плазмы обусловлен, во-первых, его ингибирующим действием на тромбин, что определено нами тестом ТВ, как это было продемонстрировано другими исследователями [16], а, во-вторых, блокирующим действием на процессы полимеризации фибрина (по определению ФДПФ), что согласуется с данными А.Ш. Бышевского и др. [17].

Антикоагулянты являются основными препаратами, используемыми для профилактики и лечения тромбоза. В настоящее время антикоагулянтные препараты в основном представляют собой многоцелевые гепариновые препараты, одноцелевые ингибиторы FXa и FIIa. Однако, антикоагулянтные препараты животного происхождения имеют побочный эффект – кровотечение. Изученный нами препарат из гибридного пиона не оказывал побочного геморрагического дей-

**Влияние экстракта из корней пиона селекционного на параметры гемостаза – АЧТВ, ТВ, ПВ, СФА, НФ, ФФ в нормальной плазме крови крыс (1 серия) и при моделировании тромбоза (2 серия) (M±m)**

**The effect of the extract from the roots of the breeding peony on the parameters of hemostasis – APTT, TT, PT, SFA, NF, FF in normal rat blood plasma (1 series) and in modeling thrombosis (2 series) (M±m)**

Исследуемые вещества	Параметры гемостаза					
	АЧТВ, с	ПВ, с	ТВ, с	СФА, мм <sup>2</sup>	НФ (ФДПА), мм <sup>2</sup>	ФФ, мм <sup>2</sup>
1-я серия экспериментов						
Опыт (экстракт)	81 ± 5.8** (221%)	22.2 ± 1.0** (144%)	17.0 ± 0.8** (136%)	38 ± 1.4** (126%)	24 ± 2.0** (145%)	14 ± 1.4 (103%)
Контроль 1 (0.85% NaCl)	36.6 ± 0.9 (100%)	15.4 ± 0.3 (100%)	12.5 ± 1.0 (100%)	30 ± 1.3 (100%)	16.5 ± 1.1 (100%)	13.5 ± 1.5 (100%)
НМГ “Celsus”- препарат сравнения	85.4 ± 1.1** (233%)	–	13.8 ± 0.7 (110%)	34.7 ± 1.0* (116%)	20.7 ± 0.7** (125%)	14 ± 1.0 (103%)
2-я серия экспериментов (моделирование тромбоза)						
Опыт 1 (экстракт) (1 МТ)	37.2 ± 1.3** (142%)	18.1 ± 0.9** (134%)	10.1 ± 1.0* (126%)	25.4 ± 2.0* (120%)	14.7 ± 0.8* (120%)	10.5 ± 1.0 (116%)
Опыт 2 (экстракт) (2 МТ)	–	–	–	30.9 ± 1.3** (150%)	18.4 ± 0.7** (150%)	11.4 ± 1.0* (126%)
Контроль 2 (0.85% NaCl претромбоз)	26.1 ± 0.8 (71%)	13.5 ± 1.3 (87%)	8.0 ± 0.8 (79%)	20.5 ± 1.1 (68%)	12.2 ± 0.9 (74%)	9.0 ± 0.7 (66%)

**Примечание.** Статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб контроля 1 и 2, принятых за 100%. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время, СФА – суммарная фибринолитическая активность, НФ – неферментативный фибринолиз или (ФДПА) фибриндеполимеризационная активность, ФФ – ферментативный фибринолиз, 1 МТ – первая модель тромбообразования, 2 МТ – вторая модель тромбообразования. Контроль 1 – фоновые показатели плазмы крови здоровых крыс, контроль 2 – показатели плазмы крови на фоне введенного тромбопластина (после тромбообразования).

**Note.** Statistical indicators are calculated relative to the corresponding control samples 1 and 2, taken as 100%. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; APTT – activated partial thromboplastin time, PT – prothrombin time, TV – thrombin time, SFA – total fibrinolytic activity, NF – non-fermentative fibrinolysis or (FDPA) fibrindepolymerization activity, FF – fermentative fibrinolysis, 1 MT- the first model of thrombosis, 2 MT – the second model of thrombosis. Control 1 – background blood plasma values of healthy rats, control 2 – blood plasma values against the background of injected thromboplastin (after thrombosis).

ствия, так как представлял собой гепариноид низкой молекулярной массы, соответствующей молекулярной массе низкомолекулярного гепарина животного происхождения. Этот препарат обладал достаточно высокой антикоагулянтной активностью и способностью предотвратить тромботические осложнения. Следовательно, изучение гепариноидных препаратов из пионов весьма перспективно для клинической медицины. При дальнейшем исследовании новых растительных препаратов показано, что гепариноиды из пионов демонстрируют значительные преимущества перед другими лечебными средствами, поскольку не проявляют побочных отрицательных эффектов на кровь [18].

### Закключение

Установлено, что экстракт из корней селекционного пиона обладал антикоагулянтным и фибриндеполимеризационным эффектами, также при действии на предобразованный нестабилизированный фибрин

вызывал растворение свежесформированных фибриновых сгустков, что в перспективе может найти применение в клинической практике. Рассматривается возможный механизм действия экстракта из селекционного пиона на растворение фибрина в кровяном сгустке посредством ингибирования фермента тромбина.

### Литература

(п.п. 1-4; 6-8; 10; 11; 13; 16; 18 см. References)

- Кузнецова С.А., Дрозд Н.Н., Кузнецов Б.Н., Макаров В.А., Левданский В.А., Мифтаков Н.Т. *Антикоагулянтное средство*. Патент № 2399377. Россия. 2009.
- Кричевский Л.А. Низкомолекулярные гепарины в современной системе управления свертываемостью крови. *Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. 2015; 15(116)–16(117): 42–8.
- Ляпина М.Г., Успенская М.С., Майстренко Е.С. О механизме антикоагулянтного действия экстракта из корней пиона молочнокветкового. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (11): 1091–3.

14. Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Мелкумян А.Л., Козлов А.А., Нешкова Е.А. и др. *Методы определения активности гепарина: учебно-методическое пособие* ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2015.
15. 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.
17. Бышевский А.Ш., Галян С.Л., Калинин Е.П., Карпова И.А., Русакова О.А., Самойлов М.А. и др. Ингибиторы самосборки фибрина растительного происхождения. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012; 13(1): 163-70.

### References

1. de Oliveira Barddal H.P., Faria F.A.M., Nogueira A.V., Iacomini M., Cipriani T.R. Anticoagulant and antithrombotic effects of chemically sulfated guar gum. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020; 145: 604-10. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.210>
2. Leite P.M., Miranda A.P.N., Gomes I., Rodrigues M.L., Amorim J.M., de Lima G.A.T.D., et al. Anticoagulant and antiplatelet activity of aqueous extracts of Citrus sinensis and Lippia alba : interactions and potential for the development of antithrombotics. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2022. 33(8): 457-62. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001168>
3. Parveen Abdul Rahim, Devika Rengaswamy Fibrinolytic Enzyme - An Overview. *Curr Pharm Biotechnol.* 2022; 23(11): 1336-45. <https://doi.org/10.2174/1389201023666220104143113>
4. Wang R., Bai J., Yan G., Xiao Z., Chen K., Li K., et al. The enzymatic hydrolysate of fucoidan from Sargassum hemiphyllum triggers immunity in plants. *J. Plant Physiol.* 2023; 283: 153967. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2023.153967>
5. Kuznetsova S.A., Drozd N.N., Kuznetsov B.N., Makarov V.A., Levinsky V.A., Miftakov N.T. *Anticoagulant*. [Antikoagulyantnoe sredstvo]. Patent No. 2399377. Russia. 2009. (in Russian)
6. Ishihara M., Nakamura S., Sato Y., Takayama T., Fukuda K., Fujita M., et al. Heparinoid complex-based heparin-binding cytokines and cell delivery carriers. *Molecules*. 2019; (24): 4630. <https://doi.org/10.3390/molecules24244630>
7. Collicie-Jouault S., Bavington C., Delbarre-Ladrat C. Heparin-like entities from marine organisms. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 207: 423-49.
8. Zhao Dan-Dan, Jiang Li-Li, Li Hong-Yi, Yan Peng-Fei, Zhang Yan-Long. Chemical components and pharmacological activities of terpene natural products from the genus paeonia. *Molecules*. 2016; 21(10): 1362. <https://doi.org/10.3390/molecules21101362>
9. Krichevsky L.A. Low molecular weight heparins in the modern blood coagulation control system. Anesthesiology and intensive care. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Meditsinskaya reabilitatsiya*. 2015; 15(116)-16(117): 42-8. (in Russian)
10. Xiong L., Qi Z., Zheng B., Li Z., Wang F., Liu J., et al. Inhibitory Effect of Triterpenoids from Panax ginseng on Coagulation Factor X. *Molecules*. 2017; 22(4): 649. <https://doi.org/10.3390/molecules22040649>
11. Ling-Hua Wei, Tian-Ran Chen, Hong-Bo Fang, Qiang Jin, Shui-Jun Zhang, Jie Hou, et al. Natural constituents of St. John's Wort inhibit the proteolytic activity of human thrombin. *Int J Biol Macromol.* 2019; (134): 622-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.181>
12. Lyapina M.G., Uspenskaya M.S., Maistrenko E.S. On the mechanism of anticoagulant action of extract from the roots of lactic-flowered peony. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; (11): 1091-3. (in Russian)
13. Van Montfoort M.L., Meijers J.C. Anticoagulation beyond direct thrombin and factor Xa inhibitors: indications for targeting their intrinsic pathway. *Thromb. Haemost.* 2013; 110(2): 223-2.
14. Berkovsky A.L., Sergeeva E.V., Suворov A.V. Melkumyan A.L., Kozlov A.A., Neshkova E.A., et al. *Methods for determining the activity of heparin: teaching aid GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education»*. [Metody opredeleniya aktivnosti geparina: uchebno-metodicheskoe posobie GBOU DPO «Rossiyskaya meditsinskaya akademiya posleddiplomnogo obrazovaniya»]. Moscow: GBOU DPO RMAPO, 2015. (in Russian)
15. Lyapina L.A., Grigorieva M.E., Oborgan T.Yu., Shubina T.A. *Theoretical and practical issues of studying the functional state of the blood anticoagulant system*. [Teoreticheskie i prakticheskie voprosy izucheniya funktsional'nogo sostoyaniya protivosvertvyayushchey sistemy krovi]. Moscow: Advanced Solutions, 2012. (in Russian)
16. Zhang S.B. In vitro antithrombotic activities of peanut protein hydrolysates. *Food Chem.* 2016; 202: 1-8.
17. Byshevsky A.Sh., Galyan S.L., Kalinin E.P., Karpova I.A., Rusakova O.A., Samoilov M.A., et al. Inhibitors of self-assembly of fibrin of plant origin. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012; 13(1): 163-70. (in Russian)
18. Yin Qinan, Zhang Xiaoqin, Liao Suqing, Huang Xiaobo, Wa-Chunpeng Craig, Wang Yi. Potential anticoagulant of traditional chinese medicine and novel targets for anticoagulant drugs. *Phytomedicine*. 2023; 116: 154880. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154880>

### Сведения об авторах:

**Успенская Марианна Сергеевна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. Ботанического сада биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», e-mail: ms-uspenskaya@yandex.ru;

**Ляпина Людмила Анисимовна**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», e-mail: lyapinal@mail.ru;

**Сороколетов Сергей Михайлович**, проф., доктор мед. наук, зам. гл. врача ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ, e-mail: sorokoletov-sm@mail.ru;

**Мурашев Владимир Владимирович**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. каф. физиологии растений биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», e-mail: vla3053@yandex.ru;

**Калугина Марина Дмитриевна**, науч. сотр. лаб. защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова каф. физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», e-mail: laboratory7@mail.ru