

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ БЕЛОРУССИИ

7

1981

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА МЕДИЦИНЫ



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ,
ГИГИЕНА И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ



ОБМЕН ОПЫТОМ



РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ И ИЗОБРЕТАТЕЛЬСТВО

УДК 615.273.55 : 577.15.01].012 : 616-005.6.001

Н. Е. САВЧЕНКО, В. И. ВОТЯКОВ, В. Н. НИКАНДРОВ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Белорусский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии

Проблема тромболитической терапии в настоящее время выдвинулась в число важнейших задач экспериментальной и клинической медицины вследствие чрезвычайно большого числа тромботических осложнений при различных заболеваниях (Е. И. Чазов, 1966; Б. А. Кудряшов, 1975; Б. В. Петровский с соавт., 1979).

Изыскание эффективных средств борьбы с тромбозами ведется уже несколько десятилетий. В настоящее время лекарственная коррекция патологической гиперкоагуляции сводится к 3 моментам: применению антикоагулянтов, использованию антитромбоцитарных препаратов, введению тромболитических средств. Несмотря на большую эффективность при профилактическом применении антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты не могут обеспечить рассасывание уже образовавшегося тромба. Поэтому применение их, судя по данным клинических наблюдений, фактически не снижает числа летальных исходов при тромбозах. Это обусловило необходимость расширения исследований по созданию эффективных тромболитических препаратов. Однако создание подобных препаратов — чрезвычайно сложная и многогранная задача, далеко выходящая за рамки технологических вопросов, хотя разработка технологии сама по себе является сложной задачей.

Существуют два уровня лекарственной коррекции, приводящей к усилению тромболитического действия: введение расщепляющих фибрин протеаз в русло крови или насыщение ее активаторами, вызывающими превращение плазминогена в плазмин (Г. В. Андреевко, 1979; Е. И. Чазов с соавт., 1977; М. Вольф с соавт., 1976). Markwardt (1976) называет три уровня: активирование проферментов, высвобождение тканевых активаторов, добавка тканевых и чужеродных протеаз.

На основании изложенных в ряде монографий материалов о действии различных тромболитиков (Г. В. Андреевко, 1979; Е. И. Чазов с соавт., 1977; А. Я. Ивлева с соавт., 1971) можно выделить следующие уровни лекарственной коррекции пониженной фибринолитической активности крови:

— введение в русло крови протеаз прямого фибринолитического действия: плазмина, трипсина, химотрипсина и др. (1-я группа);

— повышение активности уже имеющегося в крови плазмина путем:

а) использования средств, приводящих к повышению каталитической активности молекул плазмина — фенилбутазонов, производных

малеиновой, антрацилиновой и некоторых других органических кислот;

б) снижения уровня ингибиторов-антиплазминов: бенциклана, бензойной кислоты (2-я группа);

— введение активаторов плазминогена — стрептокиназы, урокиназы, стафилокиназы, плазменного и тканевого активаторов или усиление активации плазминогена эндогенными активаторами — бензароном (3-я группа);

— стимуляция выброса в кровь эндогенных активаторов плазминогена из стенки сосудов, лейкоцитов и других элементов с помощью пирексалия, никотиновой кислоты, визобрин, либераторов гистамина; например, при назначении днакарба усиливается продукция урокиназы (4-я группа);

— введение в кровоток плазминогена или стимуляция его биосинтеза, так как в отдельных случаях тромбофилия может развиваться вследствие пониженного уровня плазминогена в крови (5-я группа).

Отдельные препараты обладают поливалентным действием. Так, трихолизин (протеаза гриба *Trichotecium roseum*) не только вызывает прямой лизис фибрина, но и содержит белковые компоненты, могущие активировать плазминоген. Аспирин повышает уровень активаторов, снижая концентрацию антиплазминов.

В клинической практике в качестве тромболитических средств наиболее широко применяются препараты 1-й и 3-й групп, хотя в отдельных случаях используют и другие. Однако препараты 4-й группы действуют не только на фибринолитическую систему. Кроме того, недостаточный уровень знаний о механизме действия синтетических соединений, на наш взгляд, заставляет относиться к ним с осторожностью, хотя, как указывает Г. В. Андреевко (1979), в литературе существует мнение о том, что регуляция эндогенного тромболитического действия с помощью подобных соединений более перспективна. Пока предпочтение отдается тромболитическим белкам. При этом наиболее интенсивные исследования в настоящее время ведутся по получению препаратов на основе микробных белков, обладающих тромболитическим действием. Это обусловлено тем, что такие белки привлекают исследователей широкими возможностями биосинтеза набора ферментов с разным спектром действия, а также доступностью сырья.

Нами уже упоминалось о сложности создания тромболитических препаратов. Следует подчеркнуть, что с повышением уровня лекарственной регуляции тромболитического действия, то есть при

переходе от препаратов прямого к препаратам опосредованного действия, эта сложность, очевидно, будет возрастать. В настоящей статье мы попытаемся проанализировать общие подходы к конструированию подобных препаратов на основе имеющегося у нас опыта создания отечественного тромболитического препарата «целиазы» (стрептокиназы) для клинического применения.

Критический анализ данных литературы и имеющегося опыта работы привел нас к убеждению, что залог успешного создания эффективных тромболитических препаратов зависит от правильного сочетания исследований в фармакологическом, гемостатическом, структурно-функциональном, технологическом аспектах, а также в аспекте метаболизма продуцента (метаболическом аспекте).

Фармакологический аспект предусматривает изучение фармакодинамики и фармакокинетики препаратов, особенности которых определяют роль в проявлении терапевтического эффекта лекарственного соединения и которые для большинства тромболитических средств остаются изученными крайне недостаточно. Нередко в литературе можно встретить противоречивые мнения об эффективности и целесообразности использования тех или иных тромболитических препаратов. В частности, подобная дискуссия ведется в отношении плазмина, стрептокиназы и урокиназы (К. М. Лакин, 1971; В. А. Люсов с соавт., 1976; М. Вольф с соавт., 1976). Мы полагаем, что подход к лечению тромбоза в конкретной ситуации должен определяться следующими моментами: особенностями поведения препарата в организме, характером тромба, состоянием систем пациента.

Вопрос об изменении поведения и действия тромболитических препаратов при различных патологических процессах изучен недостаточно. Известно, что в фармакодинамике стрептокиназы ключевую роль играет печень (Pfeifer, 1970; Klöking, 1976). В ней фермент подвергается частичной протеолитической деградации, и лишь 20% от введенной в организм стрептокиназы выделяются в неизмененном виде. Можно предположить, что нарушения функции печени вызовут изменения поведения препарата в организме. Однако данных подобного плана в литературе мало. Очевидно, именно за счет изменения фармакодинамики препаратов при ряде патологических состояний и наблюдается пестрая картина при лечении стрептокиназой. Имеются противорочаказания к лечению препаратом (Vogel et al., 1976), но они носят довольно общий характер.

Избирая тот или иной препарат для лечения, нужно помнить о времени пребывания его в организме. Этот момент в каждом конкретном случае может иметь большое значение. Стрептокиназа характеризуется временем полужизни, равным 30 часам, а урокиназа — лишь 20 минутам (Alkjersig et al., 1977). Возможно, именно в силу этих причин в тромбах обнаруживается очень малая доля от введенной в организм урокиназы (Veno et al., 1979).

Белковая природа тромболитических ферментов обуславливает антигенные свойства этих препаратов. Это также имеет существенное значение для фармакокинетики и фармакодинамики тромболитиков, в силу чего подобные вопросы требуют углубленного изучения.

Не менее важными являются вопросы о ха-

рактере тромба и состоянии систем пациента, объединяемые нами под термином **гемостатический аспект**. Характер тромба, в свою очередь, определяется особенностями состава крови, а также механизмом тромбогенеза. Для артериальных тромбов ведущим фактором тромбогенеза является повреждение эндотелия, для венозных — изменения свертывания крови (выход тканевого тромбопластина), для микроциркуляционных — агрегация тромбоцитов (В. П. Балуда, 1979). В принципе, эти различия создают неодинаковую ситуацию в сосудистом русле, и, по-видимому, способствуют образованию разных тромбов. Это имеет большое значение при тактике тромболитической терапии, но пока не вся еще совокупность факторов учитывается.

Велика также роль скорости организации тромба. Считается, что она (организация) наступает в первые 6 суток, но в отдельных случаях тромбы могут пребывать в неорганизованном состоянии в течение месяца (Vogel et al., 1976). Между тем, от степени организации тромба зависит выбор тромболитического препарата.

Чрезвычайно большое внимание должно быть обращено на функциональное состояние систем пациента. В первую очередь, очевидно, важно состояние свертывающей и фибринолитической систем, на что имеются отдельные указания Е. И. Чазова (1966) на примере терапии плазмином. Накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, свидетельствующий о заметных изменениях уровня отдельных компонентов свертывающей и фибринолитической систем при самых разнообразных физиологических и патологических состояниях, даже тех, которые, казалось бы, прямо не затрагивают эти системы. Было обнаружено наличие сильного регулирующего действия на гемостаз со стороны нервной и эндокринной систем (А. А. Маркосян, 1968; Б. А. Кудряшов с соавт., 1977). Установлена тесная взаимосвязь факторов свертывания крови и фибринолиза с кининовой системой (Г. А. Ярова, 1969). Эта связь выражается в том, что образование кининов, свертывание крови, фибринолиз имеют общий «пусковой» механизм — активацию фактора XII (Хагемана). Кроме того, плазмин способен активировать калликреиноген и кининоген, что усиливает образование кининов.

Тромбозы развиваются всегда в условиях глубоких нарушений механизмов регуляции гемостаза, связанных с нарушениями функции жизненно важных органов. Это обусловлено тем, что гемостаз является одним из звеньев гомеостаза. В случае указанных нарушений тромбообразование утрачивает свою защитную функцию, которая проявляется при остановке кровотечения из поврежденных сосудов. Известно, что ведущими в этиопатогенезе тромбозов являются травмы, инфекции, аллергические состояния, интоксикации. Изучению особенностей сдвигов регуляции и путей коррекции гемостаза при подобной патологии должно уделяться первостепенное значение. Начальные стадии тромбоза могут не вызывать никаких внешне заметных изменений. У практически здоровых людей скрыто развивается латентный тромбоз, представляющий реальную опасность возникновения послеоперационной тромбоземболии (А. П. Авцын, 1979).

Особенно уродливую форму нарушения гемостаза представляет собой так называемое

«диссеминированное внутрисосудистое свертывание», характеризующееся истощением свертывающих и противосвертывающих механизмов, в результате чего гиперкоагуляция сменяется безудержным кровотечением (З. С. Баркаган, 1980). Заметную роль в развитии этой патологии играют генерализованные инфекции, на долю которых приходится 25—30% всех случаев диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В возникновении тромбозов велика роль факторов риска. В свете данных о роли нейругморального звена в регуляции гемостаза становится понятным, почему чувства боли и страха предрасполагают к тромбозам: при этих эмоциональных состояниях возрастает свертываемость крови.

Интересные материалы получены о связи компонентов системы гемостаза с опухолевым ростом (В. А. Щац, 1967, Niemeyer et al., 1968).

Все изложенное свидетельствует о чрезвычайно сложных взаимоотношениях гемостаза и функции других систем, о его гомеостатическом значении.

Детальное изучение фармакологического и гемостатического аспектов позволит уточнить дозировки, тактику терапии, границы клинического применения тромболитических препаратов. От этого и зависит лечебный эффект. Например, описано несколько схем лечения стрептокиназой, дающих разные результаты (Johnson et al., 1960). Недооценка работ этого плана при создании тромболитических ферментных препаратов приводит к тому, что при неправильном использовании лекарственных препаратов возникают осложнения и мы не получаем желаемого эффекта.

При рассмотрении работ фармакологического и гемостатического направлений становится ясно, что решение многих вопросов без знания структуры и механизма каталитического действия тромболитических ферментов обречено на неудачу.

Структурно-функциональный аспект, включающий исследования структуры, каталитических свойств, путей модификации фермента, взаимодействия его с различными соединениями, следует считать ведущим в конструировании любого ферментного препарата. Эти данные определяют ход работ по очистке, стабилизации препарата, методам определения активности, направленной регуляции терапевтического действия тромболитического средства.

Изучение влияния физико-химических факторов на особенности структуры и каталитические свойства позволяют предусмотреть использование рациональных щадящих приемов выделения и избежать инактивации ферментов. Так, кратковременное действие высоких значений pH среды на стрептокиназу вызывает расщепление молекулы и полную потерю активности этого фермента (Einarsson et al., 1979). Поэтому при очистке стараются избегать высоких значений pH растворов.

Велика роль поиска специфических активаторов и ингибиторов тромболитических ферментов. Проведение подобных исследований позволяет решить ряд задач практического плана. Выполненные Geratz et al., (1975) исследования по влиянию димидинов на активность урокиназы позволили найти специфический ингибитор — бензамидин и создать на его основе эффективный способ аффинной (биоспецифической) хроматографии этого фермента (Astedt

et al., 1979). В отношении стрептокиназы работ подобного плана нет, что сдерживает разработку прогрессивных способов очистки, и аффинная хроматография стрептокиназы ведется пока с использованием антител или модифицированного плазмидогена (Jopescu-Stojan et al., 1973; Comp, 1979), что явно недостаточно. Другая сторона приложимости работ по поиску специфических активаторов и ингибиторов — создание возможности изменения силы терапевтического действия препаратов, конструирование нескольких лекарственных форм, обладающих различными свойствами. Такая возможность уже продемонстрирована на примере плазмина. Считается, что плазмин быстро инактивируется в русле крови плазменными ингибиторами (К. М. Лакин, 1971). Применявшиеся ранее в клинической практике дозы этого тромболитического препарата были низкими, вследствие чего, как указывают К. М. Лакин (1971) и Markwardt (1976), в начале 70-х годов наметилась тенденция к сокращению масштабов применения плазмина в клинической медицине. По-новому решенные вопросы пролонгации действия плазмина путем иммобилизации на биосовместимых матрицах (Е. И. Чазов с соавт., 1979), критический пересмотр дозировок практически возродили препараты плазмина для клиники.

Имеются сведения о том, что сочетание тромболитических белков с некоторыми соединениями может усиливать тромболитическое действие или делать препарат поливалентным. Это достаточно убедительно показано на сочетаниях протеолитического препарата террилитина с салицилатами, никотиновой кислотой (Я. Д. Мамедов с соавт., 1979). Использование плазмина совместно с гепарином имитирует защитную реакцию организма и дает лучшие результаты при лечении тромбозов, чем при использовании только плазмина (К. М. Лакин, 1971; Б. А. Кудряшов, 1975). Аденозиндифосфат, никотинамидадениндинуклеотид, 1-гуанидиноалкилсульфатные эфиры резко усиливают тромболитическое действие урокиназы, что позволяет уменьшить содержание фермента в составе такого комплексного препарата (Г. В. Андреев, 1979). Использование при лечении тромбозов стрептокиназы или урокиназы в виде индивидуальных белков дает результаты, отличающиеся от таковых при лечении этими же тромболитическими препаратами в сочетании с плазмином (Ambrus et al., 1960). В литературе имеются сведения о том, что добавление к стрептокиназе парахлормеркурибензоата или этилового эфира глицина способствует инактивации в крови фактора XIII, тем самым усиливается литическая активность тромболитического препарата (Г. В. Андреев, 1979). Усиление тромболитической активности препарата может достигаться и более простыми приемами. Известно, что салицилаты способны уменьшать титр антител к стрептокиназе (Bruhn, 1973). Это также должно приводить к увеличению тромболитического эффекта *in vivo*. Однако, несмотря на явную необходимость поиска специфических активаторов и ингибиторов тромболитических ферментов имеющиеся в литературе сведения по этому вопросу фрагментарны.

Одним из направлений работ структурно-функционального плана являются исследования по получению иммобилизованных ферментов на биосовместимых матрицах. Полученные иммобилизованные препараты обладаю-

продолжительным действием, менее антигенны, устойчивы к протеолитической деградации, к действию некоторых ингибиторов белковой природы (И. М. Терешин с соавт., 1979). Описаны попытки повышения специфической фибринолитической активности протеаз путем ковалентного связывания последних с антителами к фибрину (Т. И. Богачева с соавт., 1980), что повышает сродство препарата к тромбам. Изучение блокирования действия тромболитических препаратов в случае такой необходимости, на наш взгляд, должно быть не менее важным направлением. Здесь, опять-таки, требуется дальнейший поиск специфических ингибиторов тромболитических ферментов.

Немаловажное значение имеет исследование комплексообразования тромболитических ферментов с белками крови. Так, урокиназа может блокироваться α_1 —антитрипсином, связывающим до 2 молекул урокиназы на молекулу (Clemmensen et al., 1976). Добавление же стрептокиназы к плазмину, приводящее к формированию комплекса стрептокиназа—плазмин, способствует снижению чувствительности протеазы к ингибирующему действию α_2 —антиплазмина (Cederholm—Williams et al., 1979).

Исследованиями Л. К. Шатаевой с соавт. (1970) было показано, что террилин (протеолитический препарат из гриба *Aspergillus terribilis*) действует не только на фибрин, но и на некоторые факторы свертывающей системы. К такому же выводу можно прийти на основании материалов, полученных Я. Д. Мамедовым с соавт. (1979). Эти моменты следует учитывать в перспективе при разработке показаний лечебного применения препаратов.

Иногда исследования действия препаратов ведутся односторонне: в расчет принимается лишь основной эффект препарата. Между тем, тромболитические ферменты в отдельных случаях могут обладать дополнительным действием. В частности, стрептокиназа обладает выраженным антигистаминным действием (Fischer, 1969). В опытах на кроликах с экспериментальной «сывороточной болезнью» при введении препаратов стрептокиназы, в отличие от трипсина и плазмина, отмечено предотвращение развития миокардита, уменьшение числа случаев гломерулонефрита (Cohen et al., 1961). Кроме того, испытанные препараты стрептокиназы подавляли развитие периаартериитов и панартериитов.

Все это свидетельствует о том, что разработка структурно-функционального аспекта дает толчок работам технологического и фармакологического планов. Недооценка важности работ в этом направлении создает предпосылки для использования малоэффективных приемов выделения, больших потерь целевого продукта, а иногда невозможности использования тромболитического препарата вследствие наличия нежелательных и не всегда устраняемых специфических свойств.

Метаболический аспект предусматривает изучение биохимических основ функционирования и синтеза тромболитических ферментов клетками продуцентов. Важность работы по расшифровке механизмов регуляции тромболитических и сопутствующих им энзимов общепризнана. Необходимо также выяснить пути пластического и энергетического обеспечения биосинтеза этих белков, установить цитоплазматическую локализацию в клетке и метаболиче-

скую роль тромболитических ферментов у микроорганизмов.

Именно в этом направлении пока ощущается явная нехватка материалов. Правда, Н. С. Егоровым с соавт. (1979) выполнены работы по выяснению регуляции биосинтеза тромболитических ферментов у отдельных групп микроорганизмов, главным образом, актиномицетов, плесневых грибов. Отдельные материалы получены Н. Л. Шатило с соавт. (1979), В. Н. Никандровым с соавт. (1979) по биосинтезу стрептокиназы и сопутствующих ферментов. Однако эти публикации еще не образуют целостной картины, требуются дальнейшие исследования.

Ряд моментов создает перспективы для конструирования высокопродуктивных штаммов методами генной инженерии. Несвоевременное решение вопросов метаболического плана приводит к плохой технологичности сырья, неоправданно высоким затратам на получение ферментных препаратов.

Технологический аспект предусматривает разработку наиболее эффективных, рентабельных и воспроизводимых приемов получения требуемого компонента нужной степени чистоты, перевод его в соответствующую лекарственную форму, сохранение активности препарата. Кроме того, должны быть предусмотрены разработка аппаратного оформления процесса, мероприятий безопасности производства, обезвреживания отходов. Обобщенный опыт разработки отечественного препарата стрептокиназы—целиазы (В. И. Вотяков с соавт., 1979) свидетельствует о том, что подходы к созданию технологии тромболитических ферментных препаратов будут аналогичны такому при получении любых ферментных препаратов. Эти основные положения изложены в ряде монографий и обзоров (М. С. Шульман, 1967; И. М. Грачева, 1975; Ш. Аба с соавт., 1975; К. А. Калунянц с соавт., 1979), а также широко освещены в материалах II Всесоюзного совещания по ферментам микроорганизмов (Минск, 1978).

Немаловажное значение в выборе получаемого компонента имеет его технологичность. Сейчас в клинической практике широко применяются два активатора плазминогена: стрептокиназа и урокиназа. В последнее время для выделения урокиназы предложены простые и эффективные приемы, разработанные на основе сорбции или хроматографии с использованием ряда специфических носителей—производных полисахаридов. Однако для получения урокиназы требуется перерабатывать огромное количество мочи. Правда, намечалась перспектива получения этого фермента с использованием в качестве продуцента культур клеток почки человека (Lewis, 1979). В этом плане имеются также работы по получению и изучению регуляции биосинтеза активаторов плазминогена в культурах клеток (Mochan, 1979). В отношении стрептокиназы уже сейчас существует реальная возможность направленного изменения биосинтетической активности продуцента и, таким образом, получения сырья желаемого качества (П. Г. Рытик с соавт., 1979; Köhler et al., 1976).

Весь комплекс указанных вопросов составляет многогранность задачи конструирования тромболитических ферментных препаратов. Технологический аспект является венцом разработки. Но успешное решение технологических задач зависит от имеющихся сведений по ос-

тальным группам вопросов, решение которых должно в известной мере опережать разработку технологии. Чрезмерное увлечение лишь технологической стороной отрицательно сказывается на решении вопроса в целом и может привести к созданию препаратов, использование которых в лечебных целях становится весьма проблематичным.

ЛИТЕРАТУРА

Авцын А. П.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 26.÷ Аиба Ш., Хемфри А., Миллис Н. Биохимическая технология и аппаратура.— М., 1975.÷ Андреев Г. В. Фибринолиз (биохимия, физиология, патология).— М., 1979.÷ Андреев Г. В.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 90.÷ Балуда В. П.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 14.÷ Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М., 1980.÷ Богачева Т. И., Москвичева И. В., Рутковская В. Н. и др.—Биоорганическая химия, 1980, т. 6, № 4, с. 623.÷ Вольф М., Рансбергер-К. Лечение ферментами.— М., 1976.÷ Вотяков В. И., Рытик П. Г., Лопатина Л. А. и др.—В кн.: Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты. Минск, 1979, с. 33.÷ Грачева И. М. Технология ферментных препаратов.— М., 1975.÷ Егоров Н. С., Лория Ж. К., Ландау Н. С.—В кн.: Биосинтез микроорганизмами нуклеаз и протеаз. М., 1979, с. 146.÷ Ивлева А. Я., Золотухин С. И.—Фармакол. и токсикол., 1971, т. 34, № 6, с. 749.÷ Калунянц К. А., Голгер Л. И. Микробные ферментные препараты. Технология и оборудование.— М., 1979.÷ Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.— М., 1975.÷ Кудряшов Б. А., Шапиро Ф. Б., Ломовская Э. Г. и др.—Физиол. журн. СССР, 1977, т. 63, № 5, с. 735.÷ Лакин К. М. Лекарственная регуляция свертывания крови.— М., 1971.÷ Льюсов В. А., Белоусов Ю. Б., Бокарев И. Н. Лечение тромбозов и геморагий в клинике внутренних болезней.— М., 1976.÷ Мамедов Я. Д., Гусейнов Г. А., Рейш А. В.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 255.÷ Мамедов Я. Д., Гусейнов Г. А., Рейш А. В.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 292.÷ Маркосян А. А.—В кн.: Онтогенез системы свертывания крови. Л., 1968, с. 5.÷ Никандров В. Н., Шатило Н. Л., Пыжова Н. С.—В кн.: Энергетика и углеводный обмен у микроорганизмов: Тез. докл. симпозиума, Рига, 1979, с. 56.÷ Петровский Б. В., Малиновский Н. Н., Козлов В. А.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 10.÷ Рытик П. Г., Кузина А. И., Шарабчиев Ю. Т. и др.—В кн.: Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты. Минск, 1979, с. 38.÷ Терешин И. М., Москвичев Б. В.—В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1979, с. 200.÷ Чазов Е. И. Тромбозы и тромбоемболии в кли-

нике внутренних болезней.— М., 1966.÷ Чазов Е. И., Мазаев А. В., Торчилин В. П. и др.—Кардиология, 1977 № 11, с. 139.÷ Чазов Е. И., Лакин К. М. Антикоагулянты и фибринолитические средства.— М., 1979.÷ Шатаева Л. К., Орлиевская О. В., Самсонов Г. В.—В кн.: Проблемы медицинской энзимологии. М., 1970, с. 278.÷ Шатило Н. Л., Никандров В. Н., Кузина А. И. и др.—В кн.: Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты. Минск, 1979, с. 58.÷ Шульман М. С. Физико-химические основы производства ферментных препаратов.— М., 1967.÷ Шац В. А.—Вопр. онкол., 1967, т. 13, № 2, с. 106.÷ Яровая Г. А.—В кн.: Химические факторы регуляции активности и биосинтеза ферментов. М., 1969, с. 275.÷ Alkjersig N., Fletcher A.—In: Thrombosis and Urokinase. New York—London, 1977, p. 129.÷ Ambrus J. L., Ambrus C. M., Sokal J. E. et al.—Am. J. Cardiol., 1960, 6, 2, 462—475.÷ Astedt B., Holmberg L., Wagner G. et al.—Thromb. a Haemost., 1979, 42, 3, 924—928.÷ Bruhn H. D.—Thromb. a Haemost., 1973, 30, 1, 221—222.÷ Cederholm-Williams S. A., De Cock F., Lijnen H. R. et al.—Europ. J. Biochem., 1979, 100, 1, 125—132.÷ Clemmensen I., Christensen F.—Biochim. biophys. acta, 1976, 429, 591—599.÷ Cohen Sh., Sapp Th. M.—Circulat. Res., 1961, 9, 4, 851—855.÷ Comp Ph. C.—Thromb. Res., 1979, 14, 405—411.÷ Einarsson M., Skoog B., Forsberg B. et al.—Biochim. biophys. acta, 1979, 568, 1, 19—29.÷ Fisher G.—Arzneim. Forschung, 1969, 16, 12, 2017—2020.÷ Geratz J. D., Cheng M. C.—Thromb. a Haemost., 1975, 33, 2, 230—243.÷ Hiemeyer V., Merkle P.—Z. Krebsforsch., 1968, 70, 4, 325—330.÷ Johnson A. J., McCarty W. R.—Am. J. Cardiol., 1960, 6, 2, 487—495.÷ Jonescu-Stojan F., Schell H. D.—Rev. roum. biochim., 1973, 10, 2, 113—117.÷ Klöcking H. P.—Folia Haematol. (DDR), 1976, 103, 3, 445—455.÷ Köhler W., Gerlach D.—Folia Haematol. (DDR), 1976, 103, 3, 431—436.÷ Lewis L. J.—Thromb. Haemost., 1979, 42, 3, 895—900.÷ Markwardt F.—Folia Haematol. (DDR), 1976, 103, 3, 293—312.÷ Mochan E.—Biochim. biophys. acta, 1979, 588, 2, 273—278.÷ Pfeifer C. W.—Aust. Ann. Med., 1970, suppl., 17—18.÷ Ueno T., Kobayashi N., Maekawa T.—Thromb. a Haemost., 1979, 42, 3, 885—894.÷ Vogel G., Huyke K.—Folia Haematol. (DDR), 1976, 103, 3, 456—467.

Поступила 07.05.81.

MODERN PROBLEMS IN CREATION OF THROMBOLYTIC FERMENTAL PREPARATIONS

*N. E. Savchenko, V. I. Votyakov,
V. N. Nikandrov*

Review of literature on modern problems in creation of thrombolytic fermental preparations is adduced in the article.