

Министерство здравоохранения БССР
Белорусский ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии
Белорусское научное медицинское общество
микробиологов, эпидемиологов и паразитологов

СТРЕПТОКИНАЗА
И ДРУГИЕ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ
ФЕРМЕНТЫ

(Биосинтез, очистка,
экспериментальные
и клинические испытания)

- / АВГ 2007

Минск 1979

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.Е.САВЧЕНКО, В.И.ВОТЯКОВ - главные редакторы,
П.Г.РЫТИК, В.Н.НИКАНДРОВ - зам.главных редакторов,
В.Н.КОВЧУР - ответственный секретарь,
Т.А.ЗАВАЛИШИНА, А.И.КУЗИНА, В.М.ТКАЧ, Ю.Т.ШАРАБЧИЕВ

В сборнике опубликованы материалы по вопросам биосинтеза, очистки стрептокиназы и других тромболитических ферментов микроорганизмов. Изложены сведения о некоторых свойствах тромболитических ферментов.

Сборник предназначен для микробиологов, биохимиков, фармакологов, а также специалистов, интересующихся вопросами тромболитизиса.

С $\frac{51000 - 004}{M338 - 79}$ 3 - 79 4107000000

УДК 577.15+576.8.083.1

Л.А. Лопатина, В.Н. Никандров, В.М. Ткач, Л.В. Пленина

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ
ОЧИЩЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦЕЛИАЗЫ

(Минск)

Создание стрептококкового фибринолитического препарата, пригодного для внутривенного введения, предусматривает достижение высокой чистоты, активности и достаточной стабильности выделенного белка. Решение этих вопросов зависит от правильности методических подходов, которые при получении чистых белков должны определяться физиологическими особенностями микроорганизма не в меньшей степени, чем при решении вопроса об интенсификации биосинтеза.

Гемолитические стрептококки выделяют при культивировании ряд экстрацеллюлярных белков: стрептолизины S и O, ДНКазы, РНКазы, гиалуронидазу, НАДазу, протеазы, стрептокиназу (СК). Многие из этих белков "патогенности" способны вызывать функциональные нарушения в организме человека. Обосновывая подходы к выделению СК из сложной смеси протеинов, следует учитывать их физико-химические свойства /I-II/. Вместе с тем нужно заметить, что наши сведения о деталях структуры и каталитических особенностях энзимов стрептококка в настоящее время далеко не полные. Данные таблицы показывают близость молекулярных масс ряда протеинов и в отдельных случаях - их изоэлектрических точек (pI).

Некоторые физико-химические характеристики
внеклеточных протеинов гемолитических стрептококков

Протеин	Молекул. ! масса !	pI	pH опт.	Источники ! литерат.
Стрептокиназа	47000- 50000	4,7-5,4	7,0-7,4	I-4
Протеаза	32000	8,42	7,0-8,0	2
Гиалуронидаза	I20000	4,3-4,8	7,0	4-7
ДНКазы		5,6-4,3 7,9-9,0	5,0-6,0 7,0-9,0	4,8
РНКаза	I4000	7,9-9,5	8,0	4,8
НАКаза	50000- 56000	8,6-9,3	7,3	4,9
Стрептолизин S	I2400- 20000			IO
Стрептолизин O	6I000- 80000	5,7-7,55	6,5	4, IO, II

Получение очищенного белка, пригодного для введения в сосудистое русло, требует создания эффективной и надежной системы контроля действенности тех или иных операций в разделении протеинов. В данном случае целесообразны энзиматический и электрофоретический контроли. Сочетание указанных приемов необходимо потому, что уменьшение числа электрофоретических фракций в ходе очистки не всегда свидетельствует об отделении того или иного протеина. В этой связи уместно напомнить об обнаруженной способности стрептококковой РНКаза к комплексообразованию со стрептолизинами /12/, в результате чего РНКазная фракция при электрофоретическом анализе может маскироваться. В то же время отсутствие активности того или иного энзима не означает освобождения от него — при отдельных операциях молекулы могут пребывать в неактивном состоянии, а затем наступает реактивирование. Опыт разработки технологии получения целиазы явился подтверждением правильности такого подхода.

Тактика получения СК высокой степени чистоты должна вытекать из специфики исходного сырья и особенностей самого белка. Действительно, имеются сообщения /13,14/ о том, что различные штаммы стрептококков продуцируют стрептокиназы, отличающиеся по своим физико-химическим свойствам. Необходимость учета состава питательной среды и особенностей штамма-продуцен-

та при очистке была продемонстрирована нами ранее /15/: в зависимости от этих факторов один и тот же методический прием может давать разные результаты. Вот почему, хотя способ очистки СК описан в ряде литературных и патентных источников, при решении подобной задачи экспериментатору приходится сталкиваться со множеством трудностей.

Вторая сторона - особенности структуры СК. В дополнение к материалам таблицы можно указать, что при исследовании очищенного белка методом ИКС не обнаружено каких-либо характерных особенностей спектра по сравнению с другими белками /16/. Стрептокиназа, по-видимому, представляет собой простой белок из одной полипептидной цепи; в ее составе не имеется простетических групп. Обращает на себя внимание практически полное отсутствие SH-групп и S-S-связей, что для белков подобной молекулярной массы является необычным /17,18/. Впрочем, сообщается о низкомолекулярных щелочных бактериальных протеазах, в составе которых не найдено остатков цистина /19/.

Очистка СК из высокоактивного сырья должна ставить целью не только максимальное удаление всех примесей, но и по возможности сохранение интактности структуры белковой молекулы. Только в этом случае представляется вероятным получение высокоактивного очищенного препарата.

Обязательной стадией при работе с сильноразбавленными белковыми растворами (особенно с культуральной жидкостью) является концентрирование белков. Этот прием позволяет не только удалить жидкую фазу, но и увеличить вероятность взаимодействия белковых молекул с различными агентами при дальнейшей обработке. В целях концентрирования белковых растворов могут быть использованы ультрафильтрация, вымораживание, осаждение, лиофильная сушка, водоотнимающие средства. Наиболее распространены первые три способа, так как лиофильная сушка целесообразна на промежуточных этапах очистки: применение же последнего (с помощью, например, сефалексов G-25, G-75) при работе с большими объемами вообще проблематично. Использование упомянутых методов позволяет не только повысить концентрацию белков в растворе, но и одновременно удалить ряд примесей. Вместе с тем вымораживание может быть осложнено трудностями получения крупнокристаллической структуры льда. Очевидно, в силу этих соображений при очистке СК на первых стадиях нашла применение ультра-

фильтрация /20-22/ и осаждение. Последнее, как правило, осуществляется при участии сильных электролитов - сульфата аммония, ТХУ, HCl /17,23-27/. Не рассматривая механизм осаждения электролитами, поскольку этот вопрос освещен в ряде специальных изданий и статей, отметим, что применение сульфата аммония в разной степени насыщения полезно для грубого разделения белковых смесей и широко используется при очистке СК /16,17, 20,24/.

Весьма перспективно использование таких специфических приемов осаждения протеинов, как осаждение с помощью ионов тяжелых металлов (например Zn , Pb), а также полиэлектролитов /23,28/. Однако эти способы целесообразно использовать на поздних стадиях разделения белковых смесей. В литературе описаны эффективные способы очистки СК с помощью солей Zn /29/, протамин-сульфата /23,26/.

Следует обратить внимание на возможность извлечения белковых молекул непосредственно из культуральной жидкости при проведении статической сорбции на ионообменниках. Но несмотря на кажущуюся простоту и надежность этого приема, результаты не всегда могут быть хорошими из-за дополнительного влияния компонентов питательной среды и продуктов обмена микроорганизмов на процесс сорбции. При очистке СК даже многократная сорбция на ДЭАЭ-целлюлозе не дает возможности полностью освободиться от примесей /30/.

В настоящее время основным приемом выделения белков является многоактный динамический процесс - хроматография. Описаны способы очистки СК, не включающие хроматографическое разделение белков, но в этом случае обязательно вводится обработка органическими растворителями /16,21,23,26,29,31/. Иначе полученный препарат, как правило, не отличается чистотой высокой степени.

Использование для выделения высокоочищенных фракций из белковых смесей адсорбционной хроматографии вряд ли эффективно. Необходимо заметить, что молекулярные сорбенты силикагель, активированный уголь, окись алюминия не обладают избирательностью /32/. Кроме того, они являются полярными сорбентами, и не все компоненты элюотропных рядов могут быть индифферентными для конформации белков. Вместе с тем, например, окись алюминия и активированный уголь в водных растворах обладают ионообменными свойствами. Очевидно, последним фактором можно объяснить

разделение некоторых белков с помощью этих сорбентов.

Применение метода фракционирования по молекулярной массе (гель-фильтрация) в нашем конкретном случае вряд ли даст блестящие результаты из-за близости молекулярных масс стрептококковых белков. Можно ожидать, что при гель-фильтрации произойдет отделение гиалуронидазы - белка, наиболее резко отличающегося по молекулярной массе от стрептокиназы. Однако эффективность разделения при гель-фильтрации может быть значительной лишь при увеличении отношения "высота - диаметр колонки" и низкой скорости элюции. В таких случаях /33/ удается получить СК высокой степени чистоты. Использование этого типа хроматографии, по-видимому, полезно при удалении пирогенов /16, 34/.

Очистка СК таким эффективным способом разделения, как аффинная хроматография, пока не нашла широкого распространения, поскольку в этом случае применяется взаимодействие по типу антиген-антитело /35/, что накладывает известные ограничения. В настоящее время в литературе отсутствуют сведения о наличии специфических ингибиторов СК, а это могло бы значительно интенсифицировать разработку способов аффинной хроматографии СК. Единственным веществом, к которому СК проявляет чрезвычайно большое сродство, является плазминоген.

Вполне естественно, что в сложившейся ситуации основная ставка должна быть сделана на ионообменную хроматографию, если принять во внимание различия в изоэлектрических точках стрептококковых энзимов. Весьма широко в биохимии используется хроматография на ионообменниках - производных целлюлозы. Присущая им жесткость структуры, возможность практически полной обратимости сорбции вследствие связывания субстрата лишь поверхностью сорбента обеспечивают высокую эффективность хроматографии высокомолекулярных белков на ионообменных целлюлозах /32, 36, 37/. Однако необходимо иметь в виду, что в зависимости от сорта древесной целлюлозы сорбционная способность этих ионообменников может быть различной /37/ вследствие разной доступности ионогенных групп для молекул белка. Использование ионообменников - производных целлюлозы широко распространено в очистке СК /3, 38-41/. Применение принудительного обострения зон элюции с помощью градиента элента обычно дает желаемые результаты. При десорбции необходимо учитывать не

только рН и молярность буфера, но и природу аниона. Чрезвычайно большие возможности, на наш взгляд, имеют синтетические смолы - ионообменники. Правда, пока еще они не нашли широкого применения в хроматографии белков (особенно анионообменники). Это обусловлено тем, что нередко оптимальные параметры буферных растворов для достижения условий электростатических взаимодействий белка и сорбента уменьшают стабильность белковой молекулы. Последующее взаимодействие с функциональными группами и матрицей таких ионообменников может ускорить денатурацию протеина и обусловить необратимое связывание /42/. Однако в последнее время наметились пути к преодолению таких препятствий. В этом плане особое значение приобретает возможность создания нерегулярно построенных смол, в частности замена дивинилбензола дивинилом и триазином, а также создание поликонденсационных и теллагенизированных смол-ионитов /23/. В зависимости от типа смол взаимодействие с белком-цвиттерионом происходит благодаря разным силам: в случае сульфокатионитов большое значение имеют кулоновские взаимодействия, а карбоксильные смолы вступают с белком также и в дополнительные, некулоновские. Сорбционная способность определяется расстоянием между функциональными группами цвиттериона. Уменьшение расстояния между NH_2 - и $-\text{COOH}$ группами приводит к усилению взаимодействия белка с сорбентом /32/. Если учесть, что последняя ситуация нередко наблюдается при нарушении вторичной и третичной структуры макромолекулы, становится очевидным, что процесс сорбции и десорбции может явиться в данном случае показателем интактности белковой молекулы.

Употребление сульфокатионитных смол позволяет проводить разделение белковых смесей, используя не только различия в изоэлектрических точках, но и в локальной дипольности цвиттерионов /43/. Это явление было применено для разработки методов разделения энзимов путем сорбции на солевых формах катионитов, использовано при очистке террилитина /44/. При получении высокоактивных и очищенных белков чрезвычайно остро стоит вопрос о сохранении активности, т.е. стабилизации, так как с увеличением степени чистоты энзимов, как правило, снижается их устойчивость. Хотя в литературе имеются указания на значительную стабильность СК, мы не раз являлись свидетелями чрезвычайно быстрого падения активности высокоочищенных препаратов. Не

излагая подробно проблему стабилизации энзимов, заметим, что стабильность может быть достигнута формированием соответствующего микроокружения, в том числе иммобилизацией. В последнее время этому подходу уделяется чрезвычайно большое внимание. Основные принципы, способы иммобилизации белков и их каталитическая характеристика даны в соответствующей литературе.

В плане стабилизации препарата для внутривенного введения интересен один аспект — присоединение белка к водорастворимой матрице. В последнее время имеются сообщения об использовании производных декстрана, поливинилпирролидона, полиглицина в качестве пролонгаторов действия лекарственных препаратов, а также для получения полимерных лекарственных соединений /45-47/. Осуществлена иммобилизация некоторых энзимов протеолитического действия — α -химотрипсина, трипсина, террилитина — на производных декстрана, поливинилпирролидона, гепарине /48-52/. Сообщалось об опытах по иммобилизации СК на декстране /53/. Можно надеяться, что этот подход окажется радикальным при решении вопроса о создании стабильных белковых препаратов, предназначенных для внутривенных инъекций.

Имеется сообщения, что препараты СК обладают значительной антигенностью. В целях снижения последней целесообразно отщепление небольших пептидных участков от СК и, возможно, разрушение молекул. Во всяком случае, был предложен способ снижения антигенности препаратов СК путем обработки протеолитическими энзимами /54/.

В заключение нужно отметить, что создание препарата целиазы сопряжено со значительными трудностями, которые обусловлены недостаточной ясностью структурно-функциональных особенностей СК. Критический анализ данных литературы позволяет *a priori* выделить несколько посылок, характеризующих резерв методических подходов как в усовершенствовании и повышении качества целиазы, так и в дальнейшей разработке стрептокиназных препаратов вообще. К подобным подходам следует отнести использование синтетических ионообменников, разработку биоспецифической хроматографии, селективное осаждение.

Л и т е р а т у р а

1. Тукачинский С.Е., Дембо М.А., Турченко Е.И., Давыдова Т.И. - Прикл. биохим. и микробиол., 1969, 5, 4, 469-474. - 2. Мосолов В.В. Протеолитические ферменты. М., 1971. - 3. Патент США № 3226301, 1965. - 4. Smyth C.G., Fehrenbach F.J. - Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B, 1974, 82, 860-870. - 5. Мельников Н.И., Мельников В.Н., Гимранов М.Г. Ферменты патогенности и токсины бактерий. М., 1969. - 6. Езепчук Ю.В. Биомолекулярные основы патогенности бактерий. М., 1977. - 7. Смирнова Е.М. К вопросу о получении препарата высокоочищенной стрептококковой гиалуронидазы. Автореф. дис. канд. Л., 1969. - 8. Беляева М.И., Лешинская И.Б., Юсупова Д.В. - В кн.: Нуклеазы микроорганизмов. М., 1974, 7-II6. - 9. Grushoff Ph.S., Shany S., Bernheimer A.W. - J. Bact., 1975, 122, 2, 599-605. - 10. Далин М.В., Фиш Н.Г. Токсины микроорганизмов. Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. Сер. Микробиология, 1977, 6. - 11. Herbert D., Todd E.W. - Biochem. J., 1941, 35, 10-II, 1124-1139. - 12. Van Epps D.E., Anderson B.R. - J. Bact., 1969, 100, 1, 526-527. - 13. Dillon H.S., Wannamaker J.W. - J. exp. Med., 1965, 121, 351-371. - 14. Houba V., Nana J. - Immunology, 1966, 11, 387-397. - 15. Карезо Н.В., Никандров В.Н., Ткач В.М., Шатило Н.Л. - В кн.: Проблемы микробиологии и вирусологии. Рига, 1977, 128-129. - 16. Патент США № 3855065, 1974. - 17. Конигов А.П. - В кн.: Детские капельные инфекции. Л., 1953, 35-46. - 18. Landmann H. - Folia Haemat., 1976, 103, 3, 437-444. - 19. Емцева Т.В., Коновалов С.А. - Прикл. биохим. и микробиол., 1978, 14, 5, 661-676. - 20. Патент США № 3138542, 1964. - 21. Патент ФРГ № 1133505, 1963. - 22. Патент ФРГ № 1115888, 1960. - 23. Патент США № 3210258, 1965. - 24. Прищеп М.К., Галачьянц О.П., Гнездицкая Э.В. - В кн.: Ферменты микроорганизмов. М., 1973, 280-283. - 25. Патент США № 2691620, 1954. - 26. Christensen L.R., - J. clin. Invest., 1949, 28, 163. - 27. Патент ГДР № 174180, 1976. - 28. Hönig W., Kula M.K. - Analyt. Biochem., 1976, 72, 1-2, 502-512. - 29. Розенберг Г.Я., Липкович Н.Н. - В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. М., 1968, вып. 40, 371-376. - 30. Патент США № 3444045, 1969. - 31. Патент США № 3145153, 1964. - 32. Самсонов Г.В. - В кн.: Физико-химические методы изучения, анализа и фракционирования биополимеров. М.-Л., 1966, 109-123, 187-205. - 33. Bilinski T., Loch T., Zakrzewski

К. - Acta biochim.pol., 1969,15,1,123-128. - 34. Патент США № 3255094,1966, - 35. Jonescu-Stoian F.,Schell H.D. - Rev. roum.Biochim,1973,10,2,113-117. - 36. Римап В.,Уолтон Г. Ионно-обменная хроматография в аналитической химии. М.,1973. - 37. Маркович А.В., Петрова Л.Я. - В кн.: Физико-химические методы изучения, анализа и фракционирования биополимеров. М.-Л.,1966, 206-232. - 38. Патент США № 3042586,1962. - 39. Патент ФРГ №1235842,1967. - 40. Патент ФРГ № 1244093,1969. - 41. Патент США № 2997425,1961. - 42. Гинодман Л.М. - В кн.: Современные методы в биохимии. М.,1964,т.1,37-73. - 43. Самсонов Г.В. - В кн.: Ферменты микроорганизмов. М.,1973,39-55. - 44. Самсонов Г.В.,Селезнева А.А.,Пономарева Р.Б.,Шатаева Л.К.,Орлиевская О.В.,Козлова Т.А. - В кн.: Ферменты микроорганизмов. М.,1973, 205-210. - 45. Хомяков К.П.,Вирник А.Д.,Ушаков С.Н.,Роговин З.А. - Высокомолекулярные соединения, 1965,7,6,1035-1040. - 46. Рабинович И.М. Применение полимеров в медицине. Л.,1972. - 47. Dentl E. - Biomaterials, 1974,2,3,293-294. - 48. Линденбаум Г.М.,Миргородская О.Л. - Прикл.биохим. и микробиол. 1978, 14,5,719-723. - 49. Торчилин В.П.,Тищенко Е.Г.,Смирнов В.Н., Чазов Е.И. - Биоорганическая химия, 1976,2,3,399-405. - 50. Торчилин В.П.-Там же, 1978,4,4,566-568. - 51. Torchilin V.P., Ilina E.V.,Streltsova Z.A. et al. - J.Biomed.Mat.Res.,1978,12, 5,585-590. - 52. Линденбаум Г.М.,Миргородская О.А.,Москвичев Б.В.,Терешин И.М. - В кн.: Тез.докл.Всесоюз.конф. "Состояние работ по созданию технологии получения ферментов медицинского назначения и перспективы организации их промышленного производства". М.,1978,68-69. - 53. Торчилин В.П.,Бобкова А.С.,Лебедева Б.С. и др. - Хим.-фарм.ж.,1976,3,10-13. - 54. Патент ФРГ № 1249797,1969.

ACTUAL ASPECTS OF OBTAINING
 THE PURIFIED PREPARATION CELYASE

L.A.Lopatina,V.N.Nikandrov,V.M.Tkach,L.V.Plenina

Attempts have been made to substantiate a choice of methodical approaches when purifying streptokinase, and to raise stability of its preparations. Taking into consideration the object peculiarities the efficacy of various ways of protein purification was analysed. Literature data on obtaining streptokinase preparations are summarized.

СО Д Е Р Ж А Н И Е

Раздел I. Стрептокиназа и проблемы создания тромболитических препаратов

Савченко Н.Е., Вотяков В.И., Никандров В.Н. Проблема тромболитической терапии и конструирование отечественного стрептококкового фибринолитического препарата 3

Андреевко Г.В. Регуляция фибринолиза в экспериментальных условиях 10

Ландау Н.С., Егоров Н.С. Фибринолитические ферменты непатогенных микроорганизмов 26

Вотяков В.И., Рытик П.Г., Лопатина Л.А., Ткач В.М. Опыт разработки технологии получения микробного фибринолитического препарата целиазы 33

Раздел II. Вопросы биосинтеза фибринолитических ферментов микроорганизмами

Рытик П.Г., Кузина А.И., Шарабчиев Ю.Т., Шатило Н.Л., Погудо А.И. Микробиологические аспекты получения препарата стрептокиназы (целиазы) 38

Шарабчиев Ю.Т., Шкуматова Л.Б. Опыт создания музея стрептокиназоактивных культур и идентификация β -гемолитических стрептококков группы С 43

Шкуматова Л.Б. Изучение естественной изменчивости β -гемолитического стрептококка, адаптированного к питательной среде 48

Егоров Н.С., Ландау Н.С. Биосинтез протеаз фибринолитического действия некоторыми микроорганизмами 52

Шатило Н.Л., Никандров В.Н., Кузина А.И., Дымонт Т.А., Погудо А.И. Особенности биосинтеза экстрацеллюлярных энзимов клонами β -гемолитического стрептококка штамма 921 58

C O N T E N T S

Section I. Streptokinase and problems of creating thrombolytic preparations

Savchenko N.E., Votyakov V.I., Nikandrov V.N. The problem of thrombolytic therapy and designing streptococcal fibrinolytic preparation in the USSR 3

Andreevko G.V. Regulation of experimental fibrinolysis 10

Landau N.S., Egorov N.S. Fibrinolytic enzymes of non-pathogenic microorganisms 26

Votyakov V.I., Rytik P.G., Lopatina L.A., Tkach V.M. Experience in working out the technology of microbial fibrinolytic preparation produc. 33

Section II. Questions of fibrinolytic enzyme biosynthesis by microorganisms

Rytik P.G., Kuzina A.I., Sharabchiev Yu.T., Shatilo N.L., Pogudo A.I. Microbiological aspects of streptokinase preparation production 38

Sharabchiev Yu.T., Shkumatova L.B. Experience of making streptokinase active culture stock identification of streptococcus β -hemolyticus group C 43

Shkumatova L.B. Study of natural variability of Streptococcus hemolyticus adapted to the cultural medium 48

Egorov N.S., Landau N.S. Biosynthesis of fibrinolytic proteases by some microorganisms 52

Shatilo N.L., Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pogudo A.I. Peculiarities of extracellular enzyme biosynthesis by streptococcus β -hemolyticus strain in 921 clons 58

Кузина А.И., Шатило Н.Л., Погудо А.И., Буденная Г.Н. Усовершенствование питательной среды для культивирования β -гемолитического стрептококка группы С	64	Kuzina A.I., Shatilo N.L., Pogudo A.I., Budenaya G.N. Improvement of culture medium for cultivation of streptococcus β -hemolyticus group C	
Шарабчиев Ю.Т., Базыльчик Е.А. Применение метода диализа питательных сред для культивирования стрептококка и получения стрептокиназы	65	Sharabchiev Yu.T., Bazylchik E.A. Application of the method of culture medium dialysis for streptococcus cultivation and streptokinase production	
Раздел III. Очистка и свойства препаратов стрептокиназы		Section III. Purification and properties of the streptokinase preparations	
Лопатина Л.А., Никандров В.Н., Ткач В.М., Пленина Л.В. Актуальные аспекты получения очищенного препарата целлиазы	70	Lopatina L.A., Nikandrov V.N., Tkach V.M., Plenina L.V. Actual aspects of obtaining the purified preparation cellulase	
Ткач В.М., Пленина Л.В., Карезо Н.В., Пыжова Н.С. Разработка схемы очистки стрептокиназы С	79	Tkach V.M., Plenina L.V., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Working out a scheme of streptokinase purification	
Пленина Л.В., Карезо Н.В., Пыжова Н.С. Использование некоторых сорбентов в схеме очистки стрептокиназы	85	Plenina L.V., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Usage of some sorbents in the scheme of streptokinase purification	
Смирнова Е.М., Алексеева В.Н., Немирович-Данченко М.М., Шапкова Н.М. Использование методов гель-фильтрации и ионообменной хроматографии для очистки стрептокиназы	89	Smirnova E.M., Alexeeva V.N., Nemirovich-Danchenko M.M., Shashkova N.M. Usage of gel-filtration and ion exchange chromatography methods for streptokinase purification	
Никандров В.Н., Денисевич В.А., Ефимов А.В. Изучение лизиса фибринового сгустка под действием стрептокиназы с помощью турбидиметрии	95	Nikandrov V.N., Denisevich V.A., Efimov A.V. A study of lysis of a fibrinous clot under the action of streptokinase by turbidimetry	
Никандров В.Н., Дымонт Т.А., Пыжова Н.С. Активность стрептокиназы при инкубации в растворах различных соединений	101	Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pyzhova N.S. Activity of streptokinase incubated in solutions of different compounds	
Ткач В.М., Карезо Н.В. Использование ионообменников в очистке стрептокиназы	108	Tkach V.M., Karezo N.V. Use of ion exchangers for streptokinase purification	
Шкуматова Л.Б., Шимкевич Р.Л., Бируля И.П., Кузина А.И. Применение гамма-лучей для стерилизации стрептокиназы	112	Shkumatova L.B., Shimkevich R.L., Birulya I.P., Kuzina A.I. Use of gamma-rays for sterilization of streptokinase	

Клейнер Г.И., Дендзе Б.Б.
Освобождение ферментных пре-
паратов от пирогенного липо-
полисахарида на примере L-
аспарагиназы E.coli . . .

116

Kleiner G.I., Dendze B.B. Pro-
duction of lipopolysaccharide
(LPS) pyrogen-free L-aspara-
ginase (L-asp) preparation

Раздел IV. Экспериментальные
и клинические испытания
тромболитических ферментов

Section IV. Experimental and
clinical trials of the
thrombolytic enzymes

Натрадзе Д.А., Николаевич
И.А., Масленников С.Г. Фибри-
нолитическая терапия тром-
боэмболии легочной артерии

124

Natradze D.A., Nikolaevich
I.A., Maslenikov S.G. Fibri-
nolytic therapy of pulmonary
artery thromboembolism

Савченко А.Н., Шевчук А.П.,
Ленсу С.М., Красовская Т.П.
Влияние стрептокиназы на
фибринолитическую активность
крови в эксперименте

128

Savchenko A.N., Shevchuk A.P.,
Lensu S.M., Krasovskaya T.P.
The influence of streptokina-
se on blood fibrinolytic ac-
tivity in the experiment

Терешин И.М., Вавилин Г.И.
О фибринолитической активнос-
ти некоторых ферментов мик-
робного происхождения . . .

130

Tereshin I.M., Vavilin G.I.
On fibrinolytic activity of
some microbial enzymes

УДК 577.15:616.151.5+576.8.06

О фибринолитической активности некоторых ферментов микробного происхождения, Терешин И.М., Вавилин Г.И. Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты. Мн., 1979, с.130-133.

Изучена фибринолитическая активность ферментов микробного происхождения в зависимости от механизма их действия, способа иммобилизации, доз препарата и метода введения. Иммобилизация приводила к пролонгации специфического действия препарата в два-три раза.

Библиография: 19 названий.

Перевод рефератов на английский язык подготовлен сотрудниками Белорусского НИИ эпидемиологии и микробиологии Е.Г.Басалаевой, Л.Н.Вариводской, М.Е.Сергиевской. Рисунки И.Скалабова.

Стрептокиназа и другие
тромболитические ферменты
(Биосинтез, очистка, экспериментальные
и клинические испытания)

Подписано к печати 28.12.79. АТ 07009. Формат 60 x 84 1/16.

Бумага типографская № 1. Усл.печ.л. 8,37, уч.-изд.л. 8,0.

Тираж 500 экз. Заказ 50. Цена 1 р. 20 к.

Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии. Минск, Ногина, 3.

Отпечатано на ротапринте типографии Белвоинтрома.

Минск, пл.Свободы, 23.