

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР

Белорусский ордена Трудового Красного Знамени  
научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии

Белорусское научное медицинское общество микробиологов,  
эпидемиологов и паразитологов

# ЭНЗИМОЛОГИЯ ТРОМБОЛИЗИСА И СТРЕПТОКИНАЗА

Минск 1982

Министерство здравоохранения БССР

Белорусский ордена Трудового Красного Знамени  
научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии

Белорусское научное медицинское общество  
микробиологов, эпидемиологов и паразитологов

ЭНЗИМОЛОГИЯ  
ТРОМБОЛИЗИСА  
И СТРЕПТОКИНАЗА

Материалы  
Республиканского  
симпозиума

Минск 1982

ЭНЗИМОЛОГИЯ ТРОМБОЛИЗИСА И СТРЕПТОКИНАЗА

Энзимология тромболизиса и стрептокиназа  
(Материалы Республиканского симпозиума). -  
Мн., 1982, с.156.

В сборнике опубликованы материалы, посвященные молекулярно-биологическим и физиологическим аспектам тромболизиса и его регуляции, свойствам стрептокиназы и других тромболитических ферментов. Освещены отдельные биохимические, микробиологические и технологические вопросы получения ферментов тромболитического действия и экспериментально-клинические аспекты их применения.

Сборник предназначен для биохимиков, физиологов, микробиологов, фармакологов, а также специалистов других профессий, интересующихся вопросами тромболизиса.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.Е.Савченко, В.И.Вотяков - главные редакторы,  
П.Г.Рытик, В.Н.Пикандров - заместители главных редакторов  
Е.Н.Ковчур - ответственный секретарь,  
Г.В.Воробьева, Г.С.Девыдова, Т.А.Завалищина,  
А.И.Кузина, В.М.Ткач

Раздел I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРОМБОЛИЗИСА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ.  
СВОЙСТВА ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

УДК 615.779.94+615.5:616-005.6

В.Н.Никандров, Н.Е.Савченко, В.И.Вотяков

СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ СОЗДАНИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ  
ФЕРМЕНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ПУТИ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ  
ТРОМБОЛИТИКОВ НА ОСНОВЕ СТРЕПТОКИНАЗЫ  
(Минск)

Несмотря на остроту проблемы тромболитической терапии и интенсивные работы в этой области, арсенал эффективных тромболитических препаратов энзиматической природы остается очень скромным и исчерпывается практически плазмином (П), стрептокиназой (СК) и урокиназой. Плазмин выделяют из дефицитного сырья, получение урокиназы сопряжено с технологическими трудностями. Предприняты попытки создания других энзиматических препаратов, но они пока не нашли столь же широкого применения в клинической медицине. В настоящее время описано несколько десятков протеаз, а возможности препаративной биохимии достаточны для получения их гомогенных форм. Такое несоответствие обусловлено особой сложностью создания тромболитических препаратов, требующей комплексного решения ряда задач /1/. Несмотря на высокую специфическую активность *in vitro*, вышеупомянутые препараты не всегда достаточно эффективны вследствие большого разнообразия тромболитических состояний, в результате чего еще невозможно предсказать неблагоприятное действие тромболитиков /2/. Это обуславливает необходимость проведения дальнейших работ по созданию новых тромболитических препаратов энзиматической природы. В решении этой сложной проблемы существуют два пути: изыскание новых субстанций и конструирование новых лекарственных форм.

Конструирование новых лекарственных форм на основе уже известных тромболитических энзимов, особенно СК, является, на наш взгляд, направлением, в меньшей степени чреватым неприятными неожиданностями. Несмотря на некоторые отрицательные стороны СК, накопленный экспериментальный и клинический материал свидетельствует о том, что было бы весьма неразумно отказываться от такого сильного средства. Отдельные присущие ее препаратам недостатки могут быть устранены при создании новых лекарствен-

ных форм. Актуальность этого вопроса особенно возросла в последние годы, вследствие проводимых исследований по разработке стечественного препарата СК, названного целпазой /3-5/.

При конструировании новых лекарственных форм прежде всего заслуживают внимания ставшие уже традиционными для отдельных тромболитиков приемы приготовления смесей тромболитических энзимов с веществами неферментной природы и иммобилизации. Смесей нельзя считать как чисто механическое явление, поскольку соединение энзимов с компонентами антикоагулянтного и антитромбоцитарного действия приводит в ряде случаев к нековалентному комплексобразованию и дает по сути дела иммобилизованные энзимы. В этом плане предприняты небезуспешные попытки сочетания протеза с гепарином (тромболитин и др.), способствующим уменьшению скорости инактивации протеза /6,7/. Получены комплексы II и плазминогена (Пг) с гепарином /8/. По-видимому, возможности использования для этих целей гепарина пока еще полностью не исчерпаны. Компонентами подобных смесей явились антитромбин III /2/, декстрансульфаты, салицилаты, никотиновая кислота /9,10/. Сочетание их с тромболитическими энзимами позволяет получить производные разного действия /10/. Однако возможности этого приема по созданию препаратов на основе СК используются недостаточно. Можно думать, что весьма полезны в таких случаях будет применение других антикоагулянтов, препаратов сосудорасширяющего действия, а также синтетических тромболитиков. Особенно интересны обладающие четким антикоагулянтным и вазоактивным эффектом полипептиды - продукты гидролиза фибрина /11,12/, оказывающие сильное антитромбоцитарное и сосудорасширяющее действие простагландины /13,14/. Описано выраженное антитромботическое действие ряда гликозаминогликанов из животных тканей /15/.

Приемы создания эффективных лекарственных форм является иммобилизация, получившая развитие в последнее десятилетие. Основные пути иммобилизации энзимов следующие /16/:

I. Иммобилизация энзимов в целях создания депо. Ранее использовали нерастворимые носители - СК, иммобилизованная на нейлоне /17/. В последнее время предложено проводить связывание энзимов с биосовместимыми медленно рассасывающимися полимерами. По такому типу получены иммобилизованные II /18, 19/, СК /20/. В качестве депо энзимов могут служить также микрокап-

сулы, изменяя состав и размеры которых, можно варьировать скорость высвобождения действующего начала и длительность пребывания в организме /21,22/.

2. Имобилизация энзимов на растворимых полимерах, позволяющая получить препараты, длительно циркулирующие в кровотоке. По такому типу созданы препараты иммобилизованной на декстране "стрептазы" - стрептодеказа /3/, трипсина, террилитина /24/,  $\alpha$ -химотрипсина /25/. Варьируя электрохимические свойства матрицы при ковалентной модификации энзимов, получают разнообразные по свойствам производные /26/.

3. Включение в липосомы. В разработке тромболитических препаратов этот прием используется пока очень редко.

При рассмотрении вопросов иммобилизации большей интерес представляет направленный транспорт тромболитиков. Пока в этом плане успеха не достигнуто. Попытки использования ковалентного связывания тромболитических энзимов на антигенах к фибрину /27/ дали обнадеживающие результаты *in vitro*. Однако исследование антигенных детерминант продуктов распада фибриногена и фибрина /28/ дает основание полагать, что указанные белки имеют сходные антигенные детерминанты - момент, осложняющий использование подобных препаратов *in vivo*. В настоящее время ведутся интенсивные работы по иммобилизации энзимов на клетках крови - эритроцитах и тромбоцитах /29,30/. Описана иммобилизация урокиназы на эритроцитах с помощью 4,4'-дизотиоциано-2,2'-стильбендисульфата /31/. Это, очевидно, может увеличить стабильность тромболитических энзимов в кровотоке, но рассчитывать на реализацию направленного транспорта в этом случае, по-видимому, трудно. Во всяком случае это проблематичный вопрос. Описана также система направленного транспорта плазмина, включенного в железосодержащие микросферы из крахмала, перемещаемые затем в кровотоке действием магнитного поля /32/.

Дальнейшие работы в области иммобилизации тромболитических энзимов должны предусматривать изыскание наиболее удобных носителей. Пока для этих целей используются декстраны, гепарин, полимеры на основе винилпирролидона. Возможно, целесообразно создание синтетических полимеров, обладающих определенной пространственной структурой, имеющих функциональные группы или радикалы, способствующие усилению действия энзима. Здесь

интересным, на наш взгляд, является пример иммобилизации липазы на глобулине /33/, позволяющей переводить препарат из нерастворимого и неактивного состояния в растворимое и наоборот при изменении ионной силы раствора. Кроме указанных перспективными подходами к созданию новых лекарственных форм тромболитиков следует считать модификацию функциональных групп энзимов и конструирование комплексных препаратов по типу энзим+субстрат зимоген или сочетания тромболитических энзимов. Так, в последнее время описаны /34/ свойства ацил-плазминов, характеризующихся сохранением родства к фибрину, устойчивостью к  $\alpha_2$ -антиплазмину.

Созданы реальные возможности получения комплексов "СК-П", "СК-урокиназа", "урокиназа-Лиз-плазмин", "СК - легкая цепь плазмينا" /2,35-37/. Последний, в частности, отличается 6-кратной в сравнении с урокиназой и 3-кратной - с СК или комплексом "СК-Пг" активностью в отношении активации Пг /36/. Такие же комплексы могут быть получены и с другими активаторами Пг. Совместное введение урокиназы с Лиз-плазминогеном давало эффект при эмболах 8-дневной давности /38/. Принципиально возможны, видимо, препараты, сочетающие активатор, зимоген и синтетический тромболитик, тромболитики, подвергнутые действию ингибиторов, изменяющему их субстратную специфичность, а также тройные комплексы по типу активатор+зимоген+антикоагулянт (или антитромбоцитарный препарат).

Изложенные моменты очень четко подчеркивают значение одного из генеральных аспектов работ по созданию тромболитических ферментных препаратов - фармакологического /1/. Изучение фармакодинамики и фармакокинетики приобретает особую роль при выборе рациональных лекарственных форм. В литературе имеются сведения о возможности перорального и ректального применения СК /39-41/, однако можно встретить и противоположное мнение /42/.

Анализ показывает, что резервы подходов к получению на основе СК тромболитических препаратов путем конструирования новых лекарственных форм использованы не полностью. В создании тромболитических препаратов большое значение имеет и изыскание новых субстанций, прежде всего эффективных протеаз прямого действия. Важность указанной задачи обусловлена тем, что наиболее широко применяемая для тромболитической терапии протеаза плаз

мин вырабатывается из дефицитного сырья. Кроме того, тромбы спустя определенное время приобретают устойчивость к действию известных тромболитиков. Между тем попытки использования ряда протеаз для тромболитического *in vivo* заканчиваются неудачно вследствие высокой токсичности препаратов. Поэтому узловым является вопрос, протеазы какого типа следует подбирать для конструирования тромболитических препаратов. Нередко предпочтение отдает тем энзимам, которые резистентны к ингибиторам плазмы человеческой крови /43/, исходя из представлений об обусловленности токсичности протеаз снижением ингибиторной емкости крови и повышением ее коагулирующей способности /44,45/. Возможно, следовало бы обратить внимание также и на характер образующихся под действием различных протеаз продуктов гидролиза фибрина. Как известно, распад фибрина даже под действием П (наиболее "физиологичный" путь превращения) приводит к формированию продуктов, оказывающих сложное влияние на организм /II,46/. Можно ожидать, что действие иных протеаз обусловит образование более реактогенных и токсичных продуктов. Однако данных по этому вопросу очень мало. В этом плане, видимо, следует считать перспективным поиск протеаз микробного происхождения, могущих заменить П. В связи с этим стоит упомянуть обнаруженные недавно протеазы *Pseudomonas aeruginosa*, имеющие плазминовый тип расщепления фибрина /47/. С другой стороны, было бы желательно создание протеолитических препаратов, воздействующих на относительно старые тромбы, хотя такое вмешательство результативно - в смысле восстановления функции органов - не всегда. Возможно, в этом отношении целесообразно углубленное изучение действия коллагеназ, источниками которых являются микроорганизмы /48/, лейкоциты /49-52/, опухолевые клетки /53/ и т.д.

Поиск эффективных субстанций в настоящее время ведется и по линии активаторов Пг. Наряду с СК в урокахвазой большое внимание уделяется эндогенным активаторам (сосудистый, тканевые и т.д.). Однако все они могут быть получены лишь из достаточно дефицитного сырья: трупной крови /54/, яичников, матки, сердца /55-57/. В связи с этим предприняты попытки использования для получения активаторов культур тканей и клеток человека и животных: ткани вены на гусиной желатине /58/, фибробластов /59/, клеток свиной почки /60/, лейкоцитов /61/, опу-

ходевых клеток /62,63/. Сообщено о получении тромболитического препарата из культуры клеток почки - аббокиназы /38/. Мы полагаем, что в плане интенсификации процессов получения тканевых активаторов Пг могли бы оказаться плодотворными приемы геной инженерии. Получение некоторых животных белков при микробном биосинтезе путем переноса соответствующей генетической информации из животной в микробную клетку уже реализовано /64/. Возможно, стоит использовать подобные приемы и при получении тканевых активаторов Пг, урокиназы, а также самого Пг. Последний тоже получают из дефицитного сырья, а местом его биосинтеза является печень /85/. Разумеется, это потребует выявления генов, детерминирующих синтез этих белков, разработки путей и форм переноса генетической информации в клетку-акцептор.

Очень важен вопрос о так называемых комплексных (многокомпонентных) препаратах, обладающих прямым тромболитическим и активаторным действием. Так, террилитин включает три компонента /65/, трихолизин - пять /66/, эспергиллин "О" - три /43/. Такие препараты требуют самого углубленного изучения, поскольку поливалентный эффект в организме сложнее контролировать и управлять им.

Перечисленные нами направления по созданию эффективных тромболитиков энзиматической природы являются наиболее реальными. В настоящее время имеется определенный резерв путей разработки тромболитических средств на основе отечественной СК. Дальнейшие исследования могут привести к возникновению и других подходов. Существование таких возможностей находит отражение в материалах ряда изложенных в настоящем сборнике статей

**Л и т е р а т у р а:** 1. Савченко Н.Е., Вотяков В.И., Никандров В.Н. - Здравоохр. Белоруссии, 1981, 7, 8-12. - 2. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б. - Кардиология, 1981, 8, 5-17. - 3. Савченко Н.Е., Вотяков В.И., Никандров В.Н. - В кн.: Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты. Мн., 1979, 8-9. - 4. Вотяков В.И., Рытик П.Г., Лопатина Л.А., Ткач В.М. - Там же, 33-37. - 5. Лопатина Л.А., Никандров В.Н., Ткач В.М., Пленкина Л.В. - Там же, 70-78. - 6. Миргородская О.А., Иванов Г.И., Зайцева Л.А., Исквичев Е.В. - В кн.: Состояние работ по созданию технологии получения ферментов медицинского назначения и перспективы организации их промышленного производства: Тез. докл. Всесоюз. конф. Л., 1978, 70. - 7. Терешин И.М., Михайлец Г.А. - В кн.:

Технологии получения микробных ферментных препаратов и их применение: Матер. II Всесоюз. совещ. по ферментам микроорганизмов. М., 1979, ч.2, 299-317. - 8. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. - *Вопр. мед.химии*, 1973, 19, 2, 136-140. - 9. Takada Y., Takale A. - *Thromb. Res.*, 1979, 16, 865-869. - 10. Мамедов Я.Д., Рейн А.В. - В кн.: *Актуальные проблемы гемостазиологии*. М., 1981, 392-400. - 11. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А., Ульянов А.М. - *Биохимия*, 1977, 42, 8, 451-459. - 12. Takagi K. et al. - *Thromb. Res.*, 1979, 16, 737-746. - 13. Юдаев Н.А., Гончарова В.Н. - В кн.: *Биохимия гормонов и гормональной регуляции*. М., 1976, 800-825. - 14. Schölkens V.A. et al. - *Prostaglandins and Med.*, 1979, 3, 7-22. - 15. Niede G. et al. - *Pharm. Res. Commun.*, 1979, 11, 4, 349-356. - 16. Торчилин В.П. Новые физиологико-химические подходы к получению стабилизированных физиологически активных соединений: Автореф. дис. докт. - М., 1980. - 17. Mercer L.C. et al. - *Thromb. Res.*, 1978, 13, 6, 931-940. - 18. Чвазов В.И., Маззаев А.В., Торчилин В.П. и др. - *Кардиология*, 1977, 11, 139-142. - 19. Босоолицына Л.А., Мазлов А.В., Маркосян Р.А. и др. - *Бюл. эксп. биол.мед.*, 1980, 89, 1, 16-18. - 20. Торчилин В.П., Бобков А.С., Лебедев Б.С. и др. - *Хим.-фарм. журн.*, 1976, 8, 10-13. - 21. Соколовникова В.Д. Микрокапсулирование. М., 1980. - 22. Варемеенко К.Н., Карленко Г.Ф. - *Укр. биохим. журн.*, 1979, 51, 4, 409-419. - 23. Чвазов В.И., Смирнов В.Н., Суворова Л.А. и др. - *Кардиология*, 1981, 8, 18-21. - 24. Тенникова Т.Б., Панарин Е.Ф., Миргородская О.А. и др. - *Хим.-фарм. журн.*, 1977, 7, 86-90. - 25. Торчилин В.П. - *Биоорг. химия*, 1978, 4, 4, 566-568. - 26. Тенникова Т.Б., Соколовничев Б.В., Самсонов Г.В. - *Биохимия*, 1980, 45, 8, 438-448. - 27. Богачева Т.И., Москвичева И.В., Рутковская В.Н. и др. - *Биоорг. химия*, 1980, 6, 4, 623-625. - 28. Astedt B. - *Acta obstet. et gynec. scand.*, 1972, suppl., 5-12. - 29. Давиденкова Е.Ф., Шварц Е.И., Розенберг О.А. - *Вестн. АМН СССР*, 1978, 8, 77-83. - 30. Левин Ф.Б., Сорокина Л.В., Березов Т.Т. - *Докл. АН СССР*, 1979, 249, 1, 235-237. - 31. Kitao T., Hattori K. - *Thrombos. u. Haemostas.*, 1980, 43, 1, 70. - 32. Mosbach K., Schröder U. - *FEBS Lett.*, 1979, 102, 1, 112-116. - 33. Рахимов М.М., Землянская Н.Р., Авлянова Р.Р., Тиллябаева И.С. - *Биохимия*, 1979, 44, 8, 1347-1352. - 34. Smith H.A. U. et al. - *Nature*, 1981, 290, 5806, 505-508. - 35. Rasm D. et al. - *Science*, 1980, 208, 4477, 1036-1037. - 26. Robbins

- К.С. et al. - Haemostasis, 1978, 7, 2-3, 137. - 37. Ambrose J. et al. - Amer. J. Cardiol. 1960, 6, 2, 462-475. - 38. Андреев-ко Г.В. - В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии. М., 1981, 109-116. - 39. Isidori A. et al. - Clin. ter., 1980, 92, 3, 231-240. - 40. Bachman F. - J. Lab. Clin. Med., 1968, 2, 8, 228-238. - 41. Hettich R., Schunack G. - Arzneim. - Forsch., 1981, 31, 2, 306-308. - 42. Oliven A., Gidron E. - Pharmacology, 1981, 22, 2, 135-138. - 43. Егоров Н.С. - В кн.: Биосинтез ферментов микроорганизмами. Итоги науки и техники. Микробиология, вып. 9. ВИНТИ. М., 1978, 5-40. - 44. Freedman H.J., Roussseau W.H.E. - Canad. J. Physiol. Pharm., 1970, 48, 1, 69-76. - 45. Богачева Т.И., Миргородская О.А., Гринберг Г.Е. и др. - Биохимия, 1981, 46, 5, 863-871. - 46. Larrien M.J. et al. - Thrombosis, 1975, 34, 3, 682-692. - 47. Pulverer G. et al. - Zbl. Bakt. Abt. I, 1980, 248, 1, 99-109. - 48. Петрова И.С. Протеолитические ферменты актиномицетов. М., 1976. - 49. Mainardi C.L. et al. - Biochem. Biophys. Res. Commun., 1980, 97, 3, 1108-1115. - 50. Sopata J., Wojtecka-Lukasik E. - Reumatologia, 1980, 18, 2, 143-149. - 51. Gordon S. et al. - Agents and Actions, 1978, 8, 1-2, 19-26. - 52. Werb Z., Gordon S. - J. exp. Med., 1975, 142, 2, 361-377. - 53. Liotta L.A. et al. - Biochemistry, 1981, 20, 1, 100. - 54. Платонова Т.К., Петренко О.А. - Вспр. мед. химии, 1979, 25, 3, 302-307. - 55. Андреевко Г.В., Шимоняева Е.Е., Лютова Л.В., Серебрякова Т.Н. - Там же, 1981, 27, 1, 77-80. - 56. Albrechtsen O.K. - Acta Physiol. Scand., 1959, 47, suppl., 165, 13-111. - 57. Андреевко Г.В. Фибринолиз. М., 1979. - 58. Astedt B. - Folia haemat. 1976, 103, 3, 399-403. - 59. Miskin R., Reich E. - Cell, 1980, 19, 1, 217-224. - 60. Hull R.N. et al. - Thromb. Res., 1977, 10, 669-677. - 61. Vassalli J.-D. et al. - In: Protein Degradation. Health and Disease, Amsterdam, 1980, 381-395. - 62. Hamilton J.A., Moore M.A.S. - Int. J. Immunopharm., 1980, 2, 4, 353-362. - 63. Butler W. et al. - Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, 90, 4, 1328-1334. - 64. Дебабов В.Г. - В кн.: VI съезд Всесоюз. микробиол. о-ва: Тез. докл., т. 2. Генетика микроорганизмов. Рига, 1980, 5. - 65. Селезнева А.А., Бабенко Г.А., Больмакова М.Д. и др. - Прикл. биох. микробиол., 1976, 12, 3, 416-420. - 66. Степанова Ц.Н., Юликова Б.И., Максимова Р.А. и др. - Биохимия, 1977, 42, 1, 167-170.

THE PRESENT STATE OF RESEARCH ON DESIGNING THROMBOLYTIC  
FERMENTAL PREPARATIONS AND WAYS OF THEIR FURTHER  
DEVELOPMENT ON THE BASIS OF STREPTOKINASE

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

The main directions of the research on designing effective thrombolytic preparations of fermental nature have been analysed. Approaches to their designing are considered.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

- Никандров В.Н., Савченко Н.Е.,  
Вотьяков В.И. Состояние иссле-  
дований в области создания  
тромболитических ферментных пре-  
паратов и пути дальнейшей раз-  
работки тромболитиков на осно-  
ве стрептокиназы . . . . . 3
- Розенфельд М.А. Термодинами-  
ка образования и лизиса фиб-  
рина . . . . . II
- Кудряшов Б.А. Естественный не-  
ферментативный фибринолиз,  
его молекулярная природа, фи-  
зиологическое и патофизиоло-  
гическое значение . . . . . 17
- Никандров В.Н. Дискуссионные  
вопросы структурных и катали-  
тических свойств стрептокина-  
зы . . . . . 23
- Кудинов С.А., Гриненко Т.В.  
Активация плазминогена стреп-  
токиназой . . . . . 34
- Кудинов С.А., Пилявская А.С.  
 $\alpha_2$ -антиплазмин в регуляции  
фибринолиза . . . . . 41
- Никандров В.Н., Воробыева Г.В.,  
Демидчик Н.В., Казючиц О.А.  
Исследование некоторых физико-  
химических свойств стреп-  
токиназы стрептококка штамм  
H46A . . . . . 47
- Веремеенко К.Н., Кизим А.И.  
Субстратная специфичность  
плазмина, связанного с  
 $\alpha_2$ -макроглобулином . . . . . 53
- Давыдова Г.С., Шикова Л.В.,  
Погудо А.И., Шатило Н.Л. Изу-  
чение биосинтеза стрептоки-  
назы при различных условиях  
культивирования штамма-про-  
дукента . . . . . 58
- Егоров Н.С., Ландау Н.С. Неко-  
торые особенности и перспекти-  
вы биосинтеза тромболитиче-  
ских ферментов ассоциативны-  
ми культурами микроorganiz-  
мов . . . . . 63
- Nikandrov V.N., Savchenko N.E.,  
Votyakov V.I. The present  
state of research on desig-  
ning thrombolytic fermental  
preparations and ways of  
their further development  
on the basis of streptokinase
- Rosenfeld M.A. Thermodynamics  
of fibrin formation and ly-  
sis
- Kudryashov B.A. Natural non-  
enzymatic fibrinolysis, its  
molecular properties, phy-  
siological and pathophysio-  
logical significance
- Nikandrov V.N. Debatable  
problems of structural and  
catalytic properties of  
streptokinase
- Kudinov S.A., Grinenko T.V.  
Activation of plasminogen  
by streptokinase
- Kudinov S.A., Pilyavskaya A.S.  
 $\alpha_2$ -antiplasmin in the re-  
gulation of fibrinolysis
- Nikandrov V.N., Vorobyova G.,  
Demidchik N.V., Kazyuchits O.  
A study of some physico-chem-  
ical properties of strep-  
tokinase of H46A strain  
streptococcus
- Veremeenko K.N., Kizim A.I.  
Substrate specificity of  
macroglubulin-bound plas-  
min
- Davydova G.S., Shikova L.V.,  
Pogudo A.I., Shatilo N.L.  
The study of streptokinase  
biosynthesis under diffe-  
rent cultivation conditions  
of strain-producer
- Egorov N.S., Landau N.S. So-  
me peculiarities and pers-  
pectives of thrombolytic  
enzyme biosynthesis by mi-  
xed cultures of microorga-  
nisms

- Давыдова Г.С., Рытик П.Г.,  
Бесчастнова А.П., Шатило Н.Л.,  
Шикова Л.В., Погуло А.И. Опыт  
разработки питательных сред  
для культивирования стрепто-  
кокка - продуцента стрептоки-  
назы . . . . . 68
- Шкуматова Л.Б., Вотяков В.И.,  
Колесниченко Т.Г., Голубков  
В.И., Тотолян А.А. Перекрест-  
ный фаголизис между штамма-  
ми стрептококков групп А и С 74
- Голубков В.И., Вотяков В.И.,  
Шкуматова Л.Б., Кныш Л.С.,  
Тотолян А.А. Клонирование  
штамма H46A по продукции  
стрептокиназы . . . . . 78
- Голубков В.И., Колесниченко  
Т.Г., Ионтова И.М., Шкумато-  
ва Л.Б., Кныш Л.С. Генетиче-  
ское маркирование штаммов -  
продуцентов стрептокиназы в  
экспериментах межгрупповой  
трансдукции . . . . . 80
- Цвигун В.И., Рухманов Ю.П.,  
Брель Г.Ф. Лабораторный фер-  
ментационный стенд . . . . . 82
- Ткач В.М., Пленина Л.В., Каре-  
зо Н.В., Постоянова Н.И., Сии-  
цына Р.М., Пыжова Н.С., Ковале-  
ва Е.Б., Ястребова Т.И. Кон-  
центрирование и предваритель-  
ные этапы очистки стрептоки-  
назы . . . . . 86
- Пленина Л.В., Ткач В.М., Каре-  
зо Н.В., Пыжова Н.С. Примене-  
ние адсорбционной хроматогра-  
фии на силикагеле для очист-  
ки стрептокиназы . . . . . 89
- Ковалева Е.Б., Ткач В.М., Пыж-  
ова Н.С. Хроматографическая  
очистка стрептокиназы на бен-  
зилхитиновом сорбенте . . . . . 94
- Пленина Л.В., Карезо Н.В. Ис-  
пользование сульфокатионитов  
при получении очищенных пре-  
паратов стрептокиназы . . . . . 98
- Шашкова Н.А., Лебедева В.В.,  
Самойлова Л.И., Кузнецов В.И.,  
Немирович-Данченко М.М. Опыт
- Davydova G.S., Rytic P.G.,  
Beschastnova A.P., Shatilo N.,  
Shikova L.V., Pogudo A.P. The  
experience of developing  
culture media for cultivati-  
on of streptococcus, a strep-  
tokinase producer
- Shkumatova L.B., Votyakov V.I.,  
Kolesnichenko T.G., Golubkov  
V.I., Totolyan A.A. Group A  
and C streptococcus strain  
cross phagolysin
- Golubkov V.I., Votyakov V.I.,  
Shkumatova L.B., Knysh L.S.,  
Totolyan A.A. The cloning  
of H46A strain according  
to streptokinase production
- Golubkov V.I., Kolesnichenko T.,  
Iontova I.M., Shkumatova L.B.,  
Knysh L.S. Genetic marking  
of streptokinase strain-pro-  
ducers in the experiments of  
interspecific transduction
- Tavigun V.I., Rukhmanov Yu.P.,  
Brel G.F. Laboratory ferment-  
ter stand
- Tkach V.M., Plenina L.V., Ka-  
reso N.V., Possoyanova N.I.,  
Sinitcina R.M., Pyzhova N.S.,  
Kovaleva E.B., Yastrebova T.I.  
Concentration and initial  
stages of streptokinase pu-  
rification
- Plenina L.V., Tkach V.M., Ka-  
reso N.V., Pyzhova N.S. The  
use of adsorbtion chromatog-  
raphy on silicagele for  
streptokinase purification
- Kovaleva E.B., Tkach V.M., Pyzh-  
ova N.S. Chromatography  
purification of streptoki-  
nase on benzylchitin sorbent
- Plenina L.V., Karazo N.V. The  
use of sulfocationite in  
obtaining purified strepto-  
kinase preparations
- Shashkova N.M., Lebedeva V.V.,  
Samoilova L.I., Kuznetsov V.,  
Nemirovich-Danchenko M.M.

применения полиядерных пленок для стерилизующей фильтрации раствора стрептокиназы . . .	101	The use of polynuclear films for sterilizing filtration of streptokinase solution
Березов Т.Т., Левин Ф.Б., Сорокина Л.В. Иммуобилизация некоторых протеолитических ферментов на тромбоцитах. .	104	Beresov T.T., Levin F.B., Sorokina L.V. Immobilization of some proteolytic enzymes on thrombocytes
Самсонов Г.В., Кольцова С.В., Шельх Г.И., Даниличев В.Ф. Получение и биологическое исследование урокиназы и ее иммобилизованных форм . . .	107	Samsonov G.V., Koltsova S.V., Shelykh G.I., Danilichev V.F. Isolation and biological investigation of urokinase and its immobilized forms
Кастрикина Т.Ф., Таран Л.Д., Кудинов С.А. Определение активности плазмина по нарастанию свободных аминогрупп	113	Kastrikina T.F., Taran L.D., Kudinov S.A. The determination of plasmin activity based on the rise of free amino groups
Чазов Е.И., Мазаяв А.В., Торчилин В.П., Смирнов В.Н., Суворова Л.А., Воронков Ю.И. Клиническая эффективность иммобилизованной стрептокиназы (стрептодеказы) . . . .	118	Chazov E.I., Mazayav A.V., Torchilin V.P., Smirnov V.N., Suvorova L.A., Voronkov Yu.I. Clinical efficacy of the immobilized streptokinase (streptodekase)
Андреевко Г.В. О тромболитических свойствах стрептокиназы . . . . .	127	Andreenko G.V. Concerning thrombolytic properties of streptokinase
Микуцкий Н.С., Шевчук А.П., Савченко А.Н., Вотяков В.И., Никандров В.Н., Рытик П.Г. Предварительные результаты о клинической апробации целиазы . . . . .	134	Mikutsky N.S., Shevchuk A.P., Savchenko A.N., Votyakov V.I., Nikandrov V.N. Preliminary data on the clinical trial of "celyase"
Терешин И.М. Создание иммобилизованной стрептокиназы и ее тромболитические свойства. .	139	Tereshin I.M. Immobilized streptokinase and its thrombolytic properties