

УДК 577.112.083 : 579.862 : 579.66 : 663.1

В.Н. НИКАНДРОВ, доктор биол. наук, профессор,
профессор кафедры биотехнологии
Полесский государственный университет,
г. Пинск, Республика Беларусь
E-mail: nikandrov.vitaly@gmail.com.

Статья поступила 13 октября 2023 г.

ПРОЕКТ «ЦЕЛИАЗА»: ИСТОРИЯ, КРАТКИЕ ИТОГИ, ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

*Незабвенному Вениамину Иосифовичу Вотякову –
инициатору и руководителю работ, безвременно ушедшим
и ныне живущим участникам этого проекта
посвящаяю*

В обзоре изложены история и результаты разработки технологии отечественного препарата стрептокиназы – белка β -гемолитических стрептококков, обладающего тромболитическим действием. Кратко описаны создание музея штаммов продуцента, подбор и оптимизация питательных сред и режимов его культивирования на всех этапах разработки технологии, методы выделения и очистки целевого продукта, биологические и клинические испытания препарата. Изложены материалы об исследованиях структурно-функциональной специфики стрептокиназы и плазминогена: их конформации, а также об образовании и трансформации плазминогеном, стрептокиназой, протеазами и зимогенами активных форм кислорода. Перечислены технические решения ряда конкретных задач, вылившиеся в создание изобретений. Представлены материалы исследований после завершения разработки технологии, сопровождавшиеся обнаружением и описанием ряда ранее неизвестных феноменов.

Ключевые слова: стрептокиназа, гемолитический стрептококк, биосинтез, выделение и очистка белка, микробиологическое производство.

NIKANDROV Vitaliy N., Doctor of Biol. Sc. Habil., Professor of Biochemistry,
Professor of the Department of Biotechnology,
Polessky State University, Pinsk, Republic of Belarus
E-mail: nikandrov.vitaly@gmail.com.

PROJECT «CELYASE»: HISTORY, BRIEF RESULTS, POSSIBLE PROSPECTS

The review outlines the history and results of the development of technology for the domestic drug streptokinase, a protein of β -hemolytic streptococci that has a thrombolytic effect. The creation of a museum of producer strains, the selection and optimization of nutrient media and cultivation regimes at all stages of technology development, methods for isolating and purifying the target product, biological and clinical trials of the drug are briefly described. Materials are presented on studies of the structural and functional specificity of streptokinase and plasminogen: their conformation, as well as the formation and transformation of reactive oxygen species by plasminogen, streptokinase, proteases and zymogens. Technical solutions to a number of specific problems that resulted in the creation of inventions are listed. Research materials are presented after the development of technology research was completed, accompanied by the discovery and description of a number of previously unknown phenomena.

Keywords: *streptokinase, hemolytic streptococcus, biosynthesis, protein isolation and purification, microbiological production.*

Тромбозы и тромбоэмболии являются достаточно частым осложнением ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, нередко обуславливая летальный исход заболевания и составляя непреходящую проблему медицины на протяжении многих десятилетий. Артериальные тромбозы и тромбоэмболии чреватые, прежде всего, острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения (ОИНМК) и инфарктами миокарда. По сводным данным частота ишемического инсульта у лиц 15–45 лет за последние три десятилетия в среднем составляла от 3,4 до 21,7 на 100 000 населения с тенденцией к росту [1]. Актуальность проблемы инфаркта миокарда (ИМ) бесспорна и определяется тенденцией к росту заболеваемости и смертности лиц с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в большинстве стран мира [цит. по 2]. Причем уровень больницы летальности от ИМ достигает 13–15%, а в первые сутки после поступления в стационар – до 40,4% [цит. по 3].

К венозным тромбоэмболическим осложнениям относятся тромбоз вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. На секции тромбоэмболию легочной артерии обнаруживают в 7,2–16% случаев, у 50–100 больных на 100000 населения в год, и именно она является причиной гибели. Судя по имеющимся данным, почти у 25% населения мира в различные периоды жизни возникают венозные тромботические осложнения. При абдоминальных операциях и операциях на грудной клетке тромбоз глубоких вен встречается у каждого третьего пациента, а тромбоэмболия легочной артерии является причиной смерти у 2–5 женщин на каждые 1000 родов [4]. Тромботические осложнения составляют по частоте вторую причину смерти у онкологических больных [5, 6].

Все это диктовало насущную проблему изыскания эффективных средств ликвидации тромбов.

В 1933 году W.S. Tillett и R.L. Garner обнаружили способность фильтратов бульонной культуры гемолитического стрептококка лизировать сгустки крови [7]. Это открытие в фундаментальном плане вызвало разработку

представлений о фибринолитической системе организма, а в прикладном – впервые позволило получить препараты тромболитического действия.

Позднее было установлено, что этот фактор гемолитического стрептококка не сам лизирует сгустки крови, а активизирует зимоген основной протеиназы плазмы крови – плазминоген. Стрептококковый фактор был назван стрептокиназой [8].

К началу 60-х годов были разработаны препараты стрептокиназы для лечебного применения [9]: “Streptase” – производитель Behringwerke AG (*Marburg, ФРГ*); “Kabikinase” (Kabi-Vitrum AB, *Швеция*). А в 70-х годах – и “Awelysin” (VEB Arzneimittelwerk, *Дрезден, ГДР*) [10].

В СССР производство подобных препаратов к началу 70-х годов отсутствовало, хотя отдельные исследования по стрептокиназе велись [например, 11–13], а в Ленинградском НИИ вакцин и сывороток даже разрабатывалась технология получения лекарственного препарата – стрептолизина для лечебного применения [14–16]. Однако вследствие отсутствия собственного производства препаратов стрептокиназы их закупали в ограниченном объеме за валюту за рубежом.

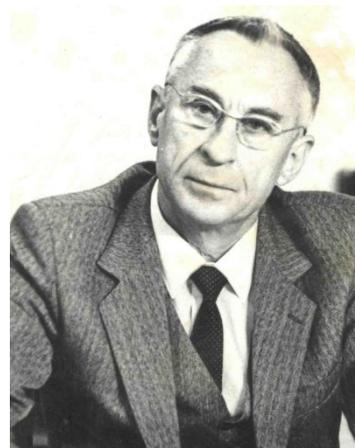
Прекрасно понимая эту ситуацию, Министр здравоохранения СССР Борис Васильевич Петровский выразил пожелание создания собственных препаратов тромболитического действия – препаратов стрептокиназы. Учитывая, что стрептокиназа – продукт жизнедеятельности условно-патогенного гемолитического стрептококка, Министр здравоохранения БССР Николай Евсеевич Савченко предложил директору Белорусского ордена Трудового Красного Знамени НИИ эпидемиологии и микробиологии Вениамину Иосифовичу Вотякову изучить вопрос о возможности создания отечественного препарата стрептокиназы и технологии его производства.



Б.В. Петровский,
(1908–2004)
академик АН СССР и АМН
СССР, в 1965–1980 г.
Министр здравоохранения
СССР



Н.Е. Савченко,
(1922–2001)
академик НАН Беларуси, в
1966–1986 г. Министр
здравоохранения БССР



В.И. Вотяков,
(1921–2014)
академик НАН Беларуси,
РАН, в 1950–1986 г.
директор Белорусского
НИИ эпидемиологии и
микробиологии

В значительной степени началу этой разработки способствовало и то обстоятельство, что Н.Е. Савченко развернул и продвигал работы по пересадке человеку почки, при которой для подавления реакций иммунного отторжения трансплантата необходимы иммуносупрессоры. Под руководством В.И. Вотякова в Белорусском НИИ эпидемиологии и микробиологии был разработан и уже производился препарат антилимфоцитарного иммуноглобулина, который и применяли при пересадках почки.

Цель настоящей статьи – осветить этапы создания отечественного препарата стрептокиназы разработки, основные результаты и перспективы исследований по стрептокиназе.

Автор заранее просит извинить его – начатые без малого полвека работы в данном направлении обусловили вследствие давности возможные неточности, упущенные фамилии и, может быть, некоторые другие моменты.

Первый этап работ по получению отечественного препарата стрептокиназы был начат в июле 1975 года в рамках задания ГКНТ СССР «Разработать технологию получения очищенного препарата фибринолитического действия – стрептокиназы для клинического применения» (постановление ГКНТ СССР № 294 от 18.06.1975; сроки ис-

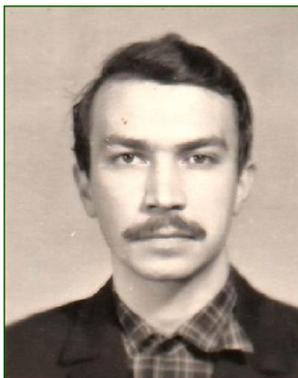
полнения 1975–1977 г.; научные руководители – член-корреспондент АМН СССР В.И. Вотяков, доктор медицинских наук П.Г. Рытик, ответственные исполнители – кандидат биологических наук Л.И. Лопатина, кандидат медицинских наук Ю.Т. Шарабчиев).

Еще до начала выполнения этого задания, в январе 1975 года, в лабораторию биохимии института принят после окончания аспирантуры на должность младшего научного сотрудника В.Н. Никандров. В том же году в лабораторию пришли канд. биол. наук В.М. Ткач и младший научный сотрудник Н.В. Карезо. В 1976 году в коллектив исполнителей влились младшие научные сотрудники Т.А. Дымонт и Н.С. Пыжова.

Лаборатория биохимии была преобразована в отдел биохимии (руководитель – канд. биол. наук Л.А. Лопатина) в составе двух лабораторий:

– лаборатория ферментных препаратов (руководитель – канд. мед. наук Ю.Т. Шарабчиев; Л.Б. Шкуматова, Е.А. Базыльчик, А.И. Погудо);

– лаборатория биохимии ферментов (руководитель – канд. биол. наук Л.А. Лопатина; канд. биол. наук В.М. Ткач, Л.В. Пленина, В.Н. Никандров, Н.В. Карезо, Н.С. Пыжова).



В.Н. Никандров, январь 1975 г.



Л.А. Лопатина, апрель 1977 года

Следует отметить, что с самого начала разработка велась научно-производственным коллективом – ряд должностных ставок финансировался Предприятием по производству бакрепаратов при БелНИИ эпидемиологии и микробиологии. Руководство этого предприятия: его директор канд. биол. наук Е.Н. Сельскова, зам. директора Б.Я. Понявин, гл. инженер В.А. Муравский, а также начальник лаборатории биологического контроля К.И. Васюренко, начальник отдела снабжения Р.В. Шароваров – оказывали большую помощь в реализации этого амбициозного проекта.

За 2,5 года интенсивной работы были собраны 423 штамма гемолитических стрептококков: 149 из коллекций культур различных организаций, 101 штамм выделен от носителей, 173 штамма – от больных. Для типирования штаммов, выделенных от больных и носителей, на кроликах получены группо-

специфические сыворотки к эталонным штаммам стрептококков групп А, С и G. Создан музей штаммов β -гемолитического стрептококка, включающий 85 штаммов, в том числе 38 – серологической группы С из них 22 стрептокиназоактивных [17]. После многократных пересевов отобраны для дальнейшей работы пять штаммов: 921, 4546, H46A, C_{19-1/61} и La1836, продуцирующие стрептокиназу в культуральную жидкость с более высокой активностью [18]. Начаты работы по селекции, позволившие повысить однородность целевого штамма-продуцента и увеличить уровень продукции стрептокиназы более чем вдвое [19].

На этом этапе опробовано более 200 вариантов питательных сред, включая бульоны Коникова (пептон Хоттингера, мясная вода, NaCl, Na₂HPO₄, глюкоза), Мартена, Хоттингера, среду казеиновую, кукурузную, на основе гидролизатов молока и крови [18, 20]. В

работах по питательным средам этого периода также приняли участие сотрудники предприятия – канд. мед. наук Л.И. Никонович и микробиолог Г.Н. Буденная.

Проведена апробация схемы ведения культуры продуцента (посевная доза, возраст маточной культуры, температура) при росте на жидкой среде и приемы отделения биомассы [18].

Инженерно-технической службой предприятия из молочной фляги был сконструирован ферментер емкостью 35 л с регулирующей рН и температуры.

Важным аспектом первого этапа работы явилось исследование динамики накопления в культуральной жидкости биомассы, стрептокиназы, стрептолизина S и O, протеиназы на средах с гидролизатом казеина, добавками мясного или кукурузного экстрактов, бульоне Коникова при росте нескольких вариантов гемолитического стрептококка и установление сроков достижения максимального уровня стрептокиназы в культуре [21, 22].

Пожалуй, наиболее сложной стороной разработки такого плана является выделение и очистка целевого белка, учитывая, что культуральная жидкость содержит компоненты питательной среды и ряд белковой природы продуктов метаболизма продуцента, а свойства целевого белка – стрептокиназы были изучены весьма недостаточно. Это требовало использования в схеме очистки многопланового подхода с сочетанием целого ряда методов [23].

Первые шаги в этом направлении были предприняты по использованию для выделения стрептокиназы осаждения сульфатом аммония, трихлоруксусной кислотой, этанолом, сорбции ее на геле фосфата кальция, активированном угле, ацетате цинка, гель-хроматографии на сефадексах и ионообменной хроматографии на ДЭАЭ-целлюлозе [24–26]. На данной стадии разработки была предложена схема очистки, включающая концентрирование белков культуральной жидкости осаждением трихлоруксусной кислотой, термоинактивацию, фракционирование этанолом, гель-хроматографию на сефадексе G-100, хроматографию на ДЭАЭ-целлюлозе. Это позволяло получить конечный продукт, свободный от пирогенов [24].

Для контроля чистоты целевого продукта по остаточной активности факторов патоген-

ности и экстрацеллюлярных энзимов: ДНК-аз, РНК-аз, протеиназ, стрептолизина S и O, а в последующем и НАД-гидролазы были освоены и отработаны соответствующие методы.

Введен и химический контроль питательных сред по остаточному белку, общему и аминному азоту, общему и неорганическому фосфору, альдогексозам, хлоридам.

Параллельно проводилось исследование изменений активности стрептокиназы при добавках в ее растворы ряда соединений [27], что привело к созданию стабилизирующих составов для конечного продукта – очищенной стрептокиназы [28, 29].

В соответствии с требованиями Фармакопеи СССР начат биологический контроль полученных серий на пирогенность, токсичность, безвредность и анафилактогенность.

Было также начато изучение динамики лизиса фибринового геля под действием стрептокиназы методом турбидиметрии [30], а в последующем продемонстрировано действие на этот процесс катионов Ca^{2+} , Mg^{2+} и других двухвалентных катионов [31] и предложен способ оценки действия стрептокиназы на фибринолитическую систему (по кинетике светорассеяния сгустка плазмы в присутствии Ca^{2+} [32]). Велась и подготовка к испытаниям биологической активности на кроликах и собаках. Первые эксперименты на кроликах показали, что, судя по сдвигам величины тромбинового времени и уровня спонтанного фибринолиза, полученные экспериментальные образцы стрептокиназы обладали сходным по направленности действием в сравнении со стрептазой [33].

Получены 9 экспериментальных серий активного препарата, который по предложению В.И. Вотякова был назван «целиазой», учитывая продукцию стрептокиназы гемолитическим стрептококком группы С. Была разработана и утверждена 09.12.1977 внутренняя «Инструкция по изготовлению и контролю целиазы – микробного фермента, обладающего фибринолитическим действием, сухой».

В июле 1978 года в связи с уходом Л.А. Лопатиной на пенсию отдел биохимии возглавил канд. биол. наук В.Н. Никандров, отдел был реорганизован в составе трех лабораторий:

– лаборатории биосинтеза ферментов (руководитель – канд. мед. наук А.И. Кузина, с 1980 года – канд. мед. наук Г.С. Давыдова);

– лаборатории технологии ферментных препаратов (руководитель – канд. биол. наук В.М. Ткач, с августа 1981 года – канд. биол. наук В.И. Бойко);

– лаборатории прикладной энзимологии (руководитель – канд. биол. наук В.Н. Никандров).

Была также образована инженерно-конструкторская группа в составе: В.И. Цвигун, А.Н. Алексейчик, Ю.П. Рахманов, Г.Ф. Брель.

Второй этап работ проводили также в рамках задания ГКНТ СССР «Усовершенствовать технологию получения в больших количествах ферментного препарата фибринолитического действия «целиазы» (стрептокиназы) и провести его клинические испытания» (постановление ГКНТ СССР № 241 от 01.06.1979; сроки исполнения 1979–1981 г.; научные руководители – академик АМН СССР В.И. Вотяков, доктор мед. наук П.Г. Рытик; ответственные исполнители – канд. биол. наук В.Н. Никандров, канд. биол. наук В.М. Ткач, канд. мед. наук А.И. Кузина, с 1980 года – канд. мед. наук Г.С. Давыдова).

К этому времени коллектив отдела биохимии включал около 50 сотрудников с учетом технического персонала среднего и младшего звеньев.

Руководство понимало, что разработка столь непростого препарата белковой природы, о структуре и свойствах которого было явно недостаточно сведений, требует форсирования работ и в этом направлении, тем более, что анализ научной литературы того времени свидетельствовал о крайне недостаточной информации о структурно-функциональной специфике стрептокиназы [34].

В этой связи лаборатории биосинтеза ферментов и лаборатории технологии ферментных препаратов было поручено масштабирование и совершенствование технологии получения целиазы, а лаборатория прикладной энзимологии – нацелена на поиск перспективных решений и изучение целевого объекта – стрептокиназы.

В 1980 году в состав лаборатории биосинтеза ферментов влились младшие научные сотрудники А.П. Бессчастнова и З.Н. Воро-

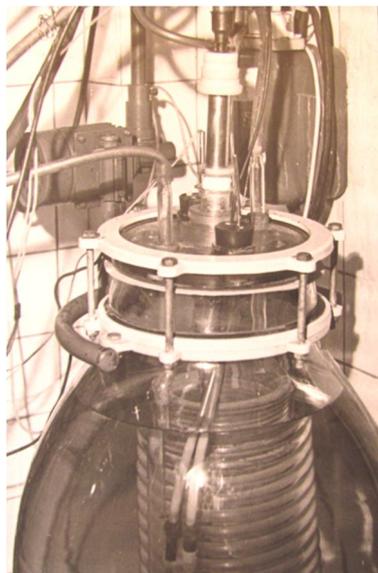
бьева, несколько позже – Л.В. Шикова (Вишневецкая), в лабораторию технологии ферментных препаратов – младшие научные сотрудники Е.Б. Ковалева, Е.Б. Назаренко, Н.И. Постоянова, Р.М. Сеницына, а в лабораторию прикладной энзимологии – младшие научные сотрудники В.А. Денисевич, Н.В. Демидчик, С.А. Наумович, С.Г. Цыманович, О.А. Сычева (Казючиц), несколько позже – Л.А. Скоростецкая, а также старший научный сотрудник канд. хим. наук Г.В. Воробьева.

Помощь в организации работ оказали и работники в то время Минского завода медицинских препаратов (в последующие годы – Минское производственное объединение «Минмедпрепараты») в лице главного инженера В.У. Заборонка и зам. директора В.М. Царенкова. Для разработки ими были предоставлены стеклянные реакторы 53-B-S чешского производства емк. 100 л, в которых вели культивирование стрептококка и сорбцию белков культуральной жидкости.

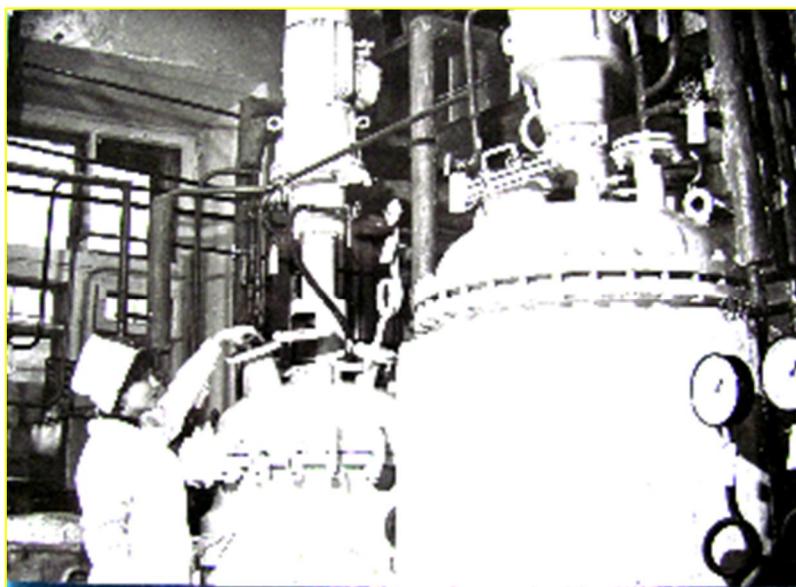
Еще в 1978 году была проведена отработка экспериментальной установки емк. 100 л и начаты строительные-монтажные работы по организации экспериментально-технологического участка производства целиазы, ввод в эксплуатацию которого позволит нарабатывать ежегодно 12000 доз по 250000 МЕ препарата, а в перспективе – до 50000 доз целиазы ежегодно.

В 1980 году было начато поэтапное освоение экспериментально-технологической линии и масштабирование наработки целиазы. Это требовало максимального напряжения работы коллектива всего отдела, но особенно лабораторий биосинтеза ферментов и технологии ферментных препаратов. Велись объемные работы по стандартизации режимов приготовления сырья, модификации схем химической очистки стрептокиназы.

Тогда же был окончательно избран штамм стрептококка Н46А – продуцент стрептокиназы и осуществлен переход на среды с гидролизатом казеина с добавлением витаминов и микроэлементов вместо мясных питательных сред, что уменьшило содержание в культуральной жидкости балластных белков [35]. В последующем уже производственным персоналом была использована питательная среда на основе продукта совместного панкреатического гидролизата казеина и дрожжей как источника витаминов [36].



Ферментацию проводили в реакторе емкостью 100 литров в автоматическом режиме



Подготовка основы питательной среды в реакторе емк. 250 л (слева), компоновка питательной среды в реакторе емк. 650 л (справа)

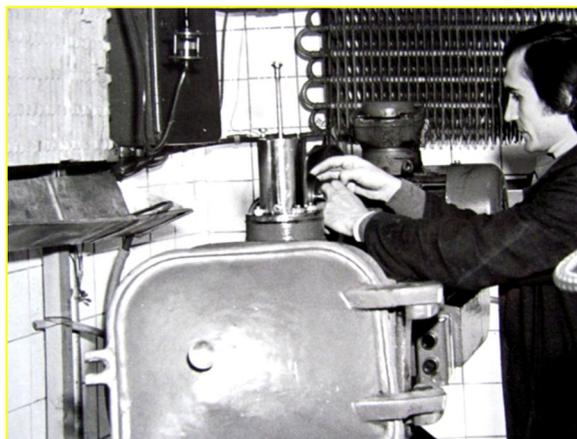
При этом было сокращено время ферментации, что позволило при сохранении достаточного уровня стрептокиназы заметно уменьшить активность энзимов патогенности [37].

Сотрудниками лаборатории биосинтеза ферментов введена многоступенчатая подготовка инокулята, способствующая поддержанию клеток продуцента в состоянии физиологической активности. Изучена динамика удельных скоростей роста (μ) и продукции стрептокиназы (r_p) в процессе культивирова-

ния продуцента. Все это позволило вдвое увеличить активность стрептокиназы в культуральной жидкости, сократить время ферментации при переходе к культивированию на экспериментально-технологической линии [38]. Было выявлено регулярное снижение в культуральной жидкости к концу логарифмической фазы роста перед накоплением стрептокиназы цистина, лизина, серина, глицина, тирозина, валина, фенилаланина и аспарагиновой кислоты [38].



Завершение монтажа основной ферментационной установки емкостью 650 литров



Отделение биомассы от культуральной жидкости на суперцентрифугах типа ОТР-150 в холодных камерах

Совместно с Институтом экспериментальной медицины АМН СССР велись работы по клонированию и субклонированию штамма H46A [39].

Сотрудниками инженерно-конструкторской группы сконструирован

лабораторный ферментационный стенд, включающий 4 ферментера емкостью 4 л с регулируемой температурой, величиной pH и скоростью перемешивания [40].



Оптимизацию состава питательных сред, изучение физиолого-биохимических особенностей стрептококка вели на сконструированной установке САУ-1 из 4-х ферментеров с регуляцией pH, температуры, скорости перемешивания

В целях концентрирования и предварительной очистки стрептокиназы изучены ее связывание и десорбция с двуокиси кремния стрептокиназы, стрептолизинов S и O, ДНК-аз и РНК-аз. Отработка условий обусловила сокращение длительности процесса без потерь активности целевого продукта [41]. Были апробирована адсорбционная хроматография на силикагеле в нейтральной, щелочной и кислой формах [42]. Оценено использование для выделения и очистки стрептокиназы бензилхитинового сорбента (образец предоставлен Всесоюзным НИИ прикладной энзимологии) и сульфокатионитов КРС-5П и КРС-5П10Т [43,44], показавшие возможность включения этих методов в схему очистки стрептокиназы. Позднее для очистки стрептокиназы изучена возможность использования анионитов АВ-17, АРА-5П и аффинной хроматографии на сорбенте с антителами к энзимам патогенности стрептококка [45]. Все это свидетельствует о том, что работы по оптимизации получения целиазы велись широким фронтом.

В ряде моментов поиски оптимальных решений велись методом проб и ошибок. Таким, в частности, был один из эпизодов освобождения продукта от пирогенных субстанций.

При выделении очищенной стрептокиназы возможны частичная деградация ее молекулы протеиназами культуральной жидкости, не уничтожающая ее активаторную способность, другие модификации структуры, конформационные перестройки, существовании молекулы стрептокиназы в компактном стабильном состоянии и разрыхленном лабильном. Значимы молекулярная гетерогенность этого белка, связывание его с фрагментами разрушенных клеточных стенок стрептококка, наличие на поверхности молекулы 20 остатков тирозина, 4 в «карманах» поверхности остатков триптофана и структурная подвижность молекулы. Необходимо также принимать во внимание достаточную термостабильность молекулы стрептокиназы, возможность образования достаточно устойчивых агрегатов по типу ди-, три- и тетрамеров [46].

В получении очищенной стрептокиназы масштабированной технологии применены сорбция на неорганическом сорбенте, вари-

анты ионообменной хроматографии на нескольких сорбентах, термоинактивация, осаждение хлоридом натрия и фракционирование органическими растворителями [47].

Что касается лаборатории прикладной энзимологии, то в этот период была сформулирована некая «стратегия» создания подобных препаратов тромболитического действия, включающая: фармакологический, структурно-функциональный, метаболический и технологический аспекты [48].

В этой лаборатории с 1980 года были также начаты исследования специфической активности целиазы на состояние системы гемостаза (свертывающая и фибринолитическая составляющие) в эксперименте на кроликах. В крови определяли время свертывания крови, время рекальцификации плазмы, величину тромбинового времени, протромбиновый индекс, концентрацию фибриногена по Рутберг (и по Лазару). Учитывали уровень факторов свертывания V и XII, фибринолитическую активность по Фернли (и по Аструпу), время лизиса сгустка эуглобулинов по Коваржику (и по Аструпу), уровень антитромбина III, а впоследствии – аутоагглюляционный тест, проводили тромбоэластографию.

Кроме того, в лаборатории был запущен аминокислотный анализатор ААА-881 («Микротехна», ЧССР) и начаты исследования аминокислотного состава питательных сред, а также динамики его изменений в процессе роста культуры продуцента и накопления целевого продукта.

В этот же период изучены физико-химические свойства очищенных образцов стрептокиназы: молекулярная масса, оцененная методами гель-электрофореза в денатурирующих условиях и гель-хроматографии – 54 кДа, индекс вязкости ($[\eta]$) в бидистиллированной воде – 0,02 дл/г, парциальный удельный объем (\tilde{v}) – 0,672. Расчеты показали, что при допущении шарообразной формы молекулы стрептокиназы в бидистиллированной воде ее радиус составляет 25Å , а степень гидратации – 0,128 г растворителя на 1 г сухого вещества. В 1 М растворе хлорида натрия гидратация составила 1,1 г/г. Судя по УФ-спектроскопии, спектр стрептокиназы обусловлен остатками триптофана и тирозина, а судя по результатам ИК-спектроскопии

в ее молекуле присутствует заметная доля α -спиралей и неупорядоченного клубка. Результаты изоэлектрофокусирования свидетельствовали о гетерогенности стрептокиназы – наличии трех подфракций с pI 5,3–5,4, 5,05 и 4,85–4,90 [49]. С 1982 года изучена молекулярная гетерогенность стрептокиназы методом изоэлектрофокусирования в борат-полиольной системе и в амфолинах. Были освоены выделение очищенного плазминогена методом аффинной хроматографии, ультрафиолетовая и люминесцентная спектроскопия белков, спектроскопия кругового дихроизма. А с 1983 года начаты исследования функциональных групп молекулы стрептокиназы методами химической модификации.

Выполнение описанных работ позволило предложить собственные представления о гемостазе, тромбогенезе и тромбе. Предложена классификация пусковых событий для развития состояния тромбофилии [50]:

- недостаточность системы фибринолиза;
- недостаточность системы антикоагулянтов;
- аномалии тромбоцитарного плана;
- дефекты молекулы фибриногена. А также дана классификация препаратов, вызывающих повышение фибринолиза крови:

Препараты, усиливающие фибринолитическую активность крови [50]:

а) либераторы тканевых активаторов плазминогена (пирексаль, никотиновая кислота, визобрин, либераторы гистамина и т.д.; они не относятся к тромболитическим препаратам из-за неэффективности их применения для тромболитизиса;

б) фибринолитики (плазмин, трипсин, бриназа).

в) компоненты и активаторы плазминовой системы:

- плазминоген,
- активаторы плазминогена,
- потенциаторы активаторов плазминогена, активаторы плазмина, блокаторы антиплазминов (фенилбутазоны бенциклан, бензарон и т.д.).

Учитывая, что стрептокиназа – продукт условно-патогенного микроорганизма – гемолитического стрептококка, В.И. Вотяковым было принято решение о проведении начальных этапов испытания целиазы по линии Комитета вакцин и сывороток Минздра-

ва СССР в соответствии с приказом МЗ СССР № 616 от 27.08.1971. К этому времени были получены серии целиазы в количестве, достаточном для испытания на безвредность на 20 добровольцах. Эти испытания начались на базе НИИ кардиологии Минздрава БССР (4-ой городской клинической больницы гор. Минска) группой сосудистых хирургов: канд. мед. наук А.Н. Савченко, А.П. Шевчук, Н.С. Микуцкий, С.М. Ленсу. Уже в 1982 году были представлены результаты применения целиазы путем внутривенных инфузий при тромбозах и флеботромбозах различной локализации. Отмечена удовлетворительная переносимость препарата, характерные сдвиги показателей гемостаза и фибринолиза, динамика клинических проявлений [51].

В дальнейшем к данной работе присоединились сотрудники больницы скорой помощи гор. Таллина, НИИ общей и молекулярной патологии Тартуского университета (доктор мед. наук Т.-А.А. Суллинг и канд. мед. наук Я.Э. Эха).

Испытания были завершены в 1983 году, отчеты и технологическая документация представлены в Комитет вакцин и сывороток Минздрава СССР. А 20.10.1983 Комитет разрешил клинические испытания целиазы в ограниченном опыте на 50 больных.

В том же году приказом Минздрава БССР от 01.07.1983 технологическая документация по получению целиазы была полностью передана Предприятию по производству бактериальных препаратов.

Позднее в клинических испытаниях целиазы приняли участие базовые клиники Фармакологического комитета Минздрава СССР: Всесоюзный научный центр хирургии АМН СССР, кафедры хирургии и терапии I и II Московских мединститутсов, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Институт хирургии им. А.В. Вишневского АМН СССР.

При остром инфаркте миокарда исполнителями был применен метод локального чрезкатетерного (селективного) введения целиазы в коронарные сосуды. Результаты показали высокую тромболитическую эффективность, не уступающую авелизину [52,53]. В результате клинических испытаний выявлена высокая терапевтическая активность целиазы при лечении острого инфаркта миокарда [54–58], тромбоэмболии легочной ар-

тери, в том числе массивной, послеоперационного свернувшегося гемоторакса [59, 60], остром или хроническом ДВС крови [61], тромбозах магистральных сосудов нижних конечностей. По эффективности целиаза, в целом, не уступала зарубежным препаратам, а проявившиеся в отдельных случаях побочные эффекты были типичны для препаратов-аналогов.

А после получения отчета Минздравом СССР были утверждены временная фармакопейная статья ВФС 42-1-ВС-84, лабораторный регламент № 200 получения целиазы, лабораторный регламент питательной среды с гидролизатом казеина, инструкция по применению целиазы, выдано временное регистрационное удостоверение на препарат № 84/473/1 и препарат разрешен к медицинскому применению.

Сотрудники предприятия приступили к организации серийного выпуска целиазы, который начался во второй половине 1984 года и продолжался в течение ряда лет.

Следует отметить, что в связи с переводом в 1982 году института по оплате труда из 3-ей во 2-ую категорию отдел биохимии был реорганизован в лабораторию биохимии, а в связи с передачей технологии получения целиазы в 1983 году на производство, в составе лаборатории остался только персонал, финансируемый за счет средств научно-исследовательских работ.

В дальнейшем – в 1984–1990 г. работы лаборатории биохимии продолжались в рамках задания целевой научно-исследовательской программы 0.43.01 ГКНТ СССР, Госплана СССР и АН СССР по теме «Провести научно-исследовательскую работу по созданию лекарственных препаратов на основе целиазы и определить возможность применения их в клинической практике».

В этот период в лабораторию в качестве младших научных сотрудников были приняты Л.С. Кныш (Рудницкая) и Т.Н. Лапушкина.

Работы в лаборатории продолжались по ряду направлений.

Изучение продуцирования стрептокиназы на средах с гидролизатами казеина показало, что при использовании кислотного гидролизата казеина урожай биомассы стрептококка достоверно ниже в сравнении с ферментативным гидролизатом, тогда как различия в

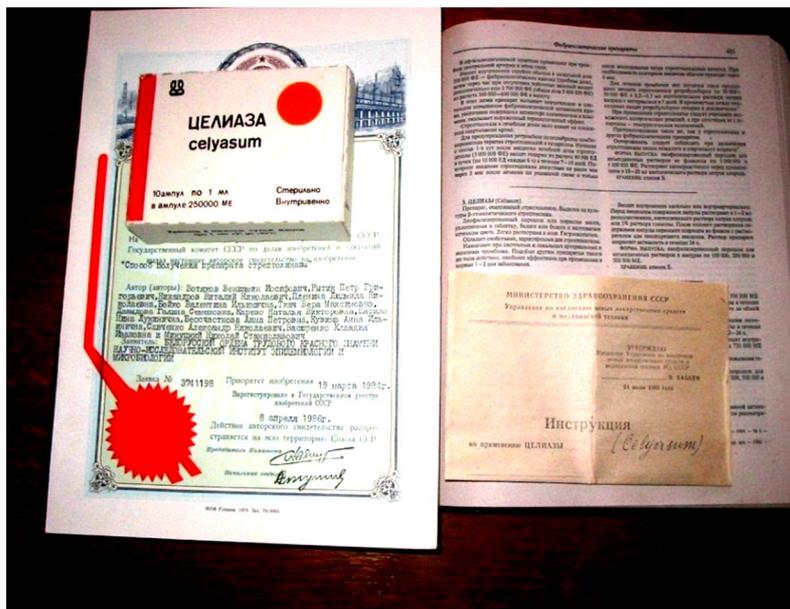
активности стрептокиназы незначительны [62]. Подтверждена целесообразность многоциклического культивирования продуцента в больших объемах [63].

Продолжены исследования кинетических параметров роста продуцента стрептокиназы и ее накопления на питательных средах с гидролизатами казеина высокой степени расщепления и дрожжевыми экстрактами, использование многоциклического культивирования для интенсификации продуцирования стрептокиназы и сокращения времени основной ферментации, оптимизации уровня глюкозы в питательной среде [64].

Сотрудниками лаборатории получены ковалентно иммобилизованные на альдегиддекстране (приготовлен из реополиглобулина методом перйодатного окисления) производные субстанции целиазы, продемонстрированы изменения хроматографической подвижности и увеличение терморезистентности. Сохранение специфической активности *in vitro* зависело от условий формирования конъюгата: при увеличении времени взаимодействия и доли диальдегиддекстрана такая заметно снижалась вплоть до полной потери. Это, по-видимому, обусловлено стерическими затруднениями при катализе, вызванными изменениями конформации стрептокиназы из-за роста количества ковалентных связей. Активные конъюгаты стрептокиназы с диальдегиддекстраном в сравнении с нативной стрептокиназой обладали пролонгированным действием на показатели свертывающей и фибринолитической систем крови у кроликов [65]. Были получены также нековалентные комплексы стрептокиназы с реополиглобулином, рондексом и реорондексом. Однако они не обладали пролонгированным действием.

Исследования конформации полученных конъюгатов и комплексов стрептокиназы с декстранами методами спектроскопии кругового дихроизма и триптофановой флуоресценции выявили изменения пространственной структуры молекулы стрептокиназы в составе этих ее производных.

При этом складывалось впечатление, что деспирализация молекулы белка сопровождается снижением активаторной функции [66].



Производственная серия целиазы, 1987 год



Лаборатория биохимии, декабрь 1984 года

Слева направо:

сидят – старший научный сотрудник канд. хим. наук Г.В. Воробьева, старший научный сотрудник канд. мед. наук Г.С. Давыдова, рук. лаборатории канд. биол. наук В.Н. Никандров, препаратор Н.И. Ильюкевич, младшие научные сотрудницы Т.Н. Лапушкина и Н.С. Пыжова;
 стоят – младший научный сотрудник Н.В. Демидчик, лаборант Н.В. Квятковская, младшие научные сотрудницы Н.Л. Шатило, Л.В. Вишневецкая, препаратор А.И. Добыш, младший научный сотрудник С.А. Наумович, лаборант З.Д. Клавсуть, младшие научные сотрудницы Л.С. Рудницкая и С.Г. Цыманович, лаборант Л.В. Бабук, лаборант В.И. Лещун, препаратор Н.К. Тарасик

В этот период осуществлено получение плазминогенов кролика и быка методом аффинной хроматографии на полимер-лизин-силохроме [67] и выявлены особенности

конформации плазминогенов человека, кролика, быка и комплексов стрептокиназы-плазминоген [68–71].

Раскрыты особенности вторичной структуры стрептокиназы, обнаружены функционально активные субформы молекулы, установлены количество и локализация остатков тирозина и триптофана (показана гетерогенность последних), причем два остатка триптофана важны для функции стрептокиназы. Продемонстрирована высокая лабильность вторичной и третичной структур молекулы белка, при этом стабилизация вторичной структуры обусловлена водородными связями, формируемыми остатками тирозина. Исследована кинетика термоинактивации стрептокиназы при pH 1,0, 4,0 и 11,0. Показано, что лишь в щелочной среде инактивация протекает по уравнению второго порядка. Сохранение функциональной активности стрептокиназы в широком диапазоне pH (2–12), в присутствии мочевины и органических растворителей протонного и апротонного характера, при низкой степени йодирования остатков тирозина молекулы позволило заключить о необязательности образования эквимольных комплексов стрептокиназа-плазминоген для реализации ее активаторной функции. Таковая функция реализуется и при сильных нарушениях вторичной и третичной структур стрептокиназы. Более того, установлено, что активация плазминогена стрептокиназой – супероксидзависимый процесс, определяющийся способностью плазминогена генерировать супероксидные радикалы, а стрептокиназы – осуществлять их конверсию (последняя определяется присутствием в ее структуре 1 атома железа). Продемонстрирована способность систем генерирования активных форм кислорода вызывать активацию плазминогена. Сформулирована гипотеза кислород-зависимого пути активации плазминогена. Показано, что плазминогены человека, кролика и быка, различающиеся по чувствительности к стрептокиназе, характеризуются и соответствующими отличиями способности генерировать активные формы кислорода. Выявлено, что активаторная функция стрептокиназы специфически подавляется АТР и 3',5'-АМР [72, 73].

Отражением значимости полученных результатов исследований, в какой-то мере, явилось приглашение В.Н. Никандрова в мае 1990 года для консультаций в Биологический институт предприятия VEB Arzneimittelwerk (Дрезден, ГДР).

Было также установлено, что обработка образцов плазминогена $Fe^{2+}(Fe^{3+})$ совместно с H_2O_2 или без перекиси ведет к частичной активации зимогена. При этом ионы железа не могут быть заменены $Cu^{2+}(Cu^+)$, Mn^{2+} или Co^{2+} . Активацию плазминогена стрептокиназой подавляют лишь перехватчики O_2^- , необратимо связывающие супероксид-анион. Специфическое ингибиторное действие на активаторную функцию стрептокиназы оказывают NAD и рибофлавин. Диазолигнинны и лигносульфонаты подавляют ее на 80–90% при концентрации 10^{-4} – 10^{-3} М. Активные формы кислорода участвуют в катализе пепсином и папаином, фибринолитической активности урокиназы: их активность сильно подавляется перехватчиками O_2^- , азидом натрия и возрастает при частичной замене воды алифатическими спиртами. Подавление активности этих протеиназ ферроцианидом калия, а папаина – и диэтилдитиокарбаматом и о-фенантролином свидетельствует о важности для их протеолитического действия ионов металлов. Впервые показано, что трипсиноген и химотрипсиноген А активируются в присутствии источников активных форм кислорода. Причем, трипсин, химотрипсиноген, папаин и пепсин в растворах способны генерировать активные формы кислорода при разрушении H_2O_2 или восстановлении O_2 [74].

Зависимость инициируемого стрептокиназой фибринолиза от концентрации O_2 в реакционной системе, активация плазминогена системами генерирования активных форм кислорода, подавление активаторной функции стрептокиназы перехватчиками супероксидного радикала, а также генерирование активных форм кислорода плазминогеном и реализация активности стрептокиназы в условиях, когда образование эквимольного комплекса ее с плазминогеном невозможно, привели к обоснованию принципиально нового механизма активаторной функции стрептокиназы [75]. Были также предложены способы получения плазмина [76], отбора стрептокиназных активаторов плазминогена [77], определения активаторов плазминогена [78].

В последующем на основе полученных результатов была изложена концепция кислород-зависимого протеолиза, реализующегося при участии собственных генерируемых

зимогенами или протеиназами активных форм кислорода – прежде всего – O_2^- [79,80].

На начальном этапе этих работ в исследованиях приняли участие сотрудника других лабораторий института – канд. биол. наук Ю.Е. Клиндер и канд. биол. наук Ю.М. Судник.

В описываемый период были завершены исследования по химической модификации функциональных групп стрептокиназы. Так, исчерпывающее тринитрофенилирование доступных аминогрупп не полностью уничтожило активаторную способность стрептокиназы, вело к увеличению доли α -спиралей и антипараллельных β -структур, а также изменению пространственной структуры глобулы, сопровождающемуся уменьшением кажущейся мол. массы до 30 кДа. При этом существенно не менялась термостабильность стрептокиназы, но утрачивалась способность образовывать устойчивый комплекс с плазминогеном. Модификация свободных СОО-групп в системе карбодиимид-этилендиамин не приводила к утрате стрептокиназой активаторной функции и существенному изменению термостабильности, хотя способность образовывать устойчивый комплекс с плазминогеном утрачивалась. Йодирование же остатков тирозина молекулы стрептокиназы не сопровождалось какими-либо заметными изменениям ее термостабильности. Воздействие диэтилпирикарбонатом сопровожда-

лось модификацией девяти остатков гистидина в молекуле (двух остатков – необратимо), частично снижало специфическую активность стрептокиназы. существенно не влияло на ее вторичную структуру, но изменяло третичную [81, 82].

Методом иммуногистохимии была установлена локализация стрептокиназы на клеточных мембранах стрептококка, тогда как в цитоплазме она не обнаруживалась [83,84]. Продемонстрированы также и особенности гемолитического действия стрептолизина О, опосредованного активными формами кислорода [85].

Впервые обнаружено образование устойчивых эквимольных комплексов стрептокиназы или плазминогена с ферментами углеводно-энергетического обмена: лактатдегидрогеназой, малатдегидрогеназой, каталазой и пируваткиназой. Комплексы не распадались при pH 3,0 и 11,0, в присутствии 0,5 М NaCl или 6 М мочевины. Добавление фосфоэнолпирувата к пируваткиназе, НАД⁺ к оксидоредуктазам, D-галактозамина (но не ϵ -аминокапроновой кислоты) к плазминогену блокировало образование данных комплексов. Это свидетельствует о связывании плазминогена с белками не только через лизинсвязывающие сайты, но и посредством межмолекулярных углевод-углеводных взаимодействий.



У истоков кислород-зависимого протеолиза. Слева направо: канд. биол. наук Ю.Е.Клиндер, канд. биол. наук В.Н. Никандров, канд. биол. наук Ю.М. Судник; 1984 год

В комплексах выявлены выраженные изменения вторичной и третичной структур, а также состояния триптофансодержащих участков в сравнении с исходными белками, однако образование комплексов существенно не отражалось на каталитических свойствах энзимов, функциональных свойствах стрептокиназы и плазминогена [86–88].

Значение этого феномена на клеточном и органном уровнях остается пока не исследованным.

В период 1984–1990 годов также предложены способы очистки стрептокиназы [90], получения конъюгатов белков-носителей с энзимами [89], лигнино-углеводной смеси (с антикоагулянтным действием) [91], ингибитора стрептокиназы – диазолигнина [92], растворимого нестабилизированного фибрина [93].

Разработана мазь для лечения длительно незаживающих ран (совместно с Белорусским НИИ травматологии и ортопедии) [94], обнаружен антикоагулянт из сфагновых мхов (проявляющий не прямое, но быстрое действие по типу гепарина, с длительностью эффекта до трех часов) [95], продемонстрированы противовирусное действие стрептокиназы при герпетическом кератоконъюнктивите [96], ингибиторное в отношении стрептокиназы действие лигносульфоната [97].

Итак, за девять лет была выполнена разработка – от, образно выражаясь, «голового стола» до экспериментального производства и серийного выпуска препарата стрептокиназы – целиазы для внутрисосудистого применения, а в последующие годы получен принципиально новый объемный материал, раскрывающий структурно-функциональную специфику стрептокиназы и плазминогена. По сложности, масштабности и при сжатом времени исполнения данная разработка не имела аналогов в СССР.

Разумеется, препарат следовало еще дорабатывать, а технологию – оптимизировать. Однако в центральных органах были другие мнения. В 1980 году Б.В.Петровский ушел в отставку с поста Министра здравоохранения СССР. У фирмы Behringwerke AG (ФРГ) была закуплена лицензия на производство стрептазы, которое разместили в Минске на, в то время, заводе эндокринных препаратов.

А по прошествии времени компания Heber Biotec (Куба) разработала рекомбинантную стрептокиназу с использованием в качестве продуцента *E. coli* – эберкиназу, которая и производится фирмой в настоящее время.

Дальнейшие исследования стрептокиназы и плазминогена были развернуты в уже Институте физиологии НАН Беларуси на клеточно-органном уровне. Результатом этого явились впервые описанные эффекты [98]:

- стимуляция этими белками регенеративной способности клеток нервной ткани, их пролиферации и дифференцировки,

- защитное действие плазминогена на ультраструктуру клеток нервной ткани в культуре при повреждающем действии H_2O_2 , глутамата, ионов аммония, охлаждения,

- способность стрептокиназы нивелировать повреждающее действие анионной формы внеклеточной АТФ на органотипическую культуру клеток коры головного мозга крыс,

- изменения активности дегидрогеназ и процессов протеолиза в клетках нервной ткани при воздействии плазминогена или стрептокиназы.

Оказалось, что интеграция плазминогена или стрептокиназы в эквимолярные комплексы с пируваткиназой снимала цитотоксический эффект пируваткиназы на клетки глиомы С6.

Продemonстрирована ранее неизвестная из литературы возможность регуляции стрептокиназой или плазминогеном водно-электролитного баланса в клетках нервной ткани [98].

В остром эксперименте на наркотизированных кроликах и на изолированных понтобульбоспинальных препаратах новорожденных крыс впервые описаны изменения под действием плазминогена и стрептокиназы электрической активности нейрона дорсального моторного ядра блуждающего нерва и дыхательного центра: например, при продолжительной перфузии раствором плазминогена наступала необратимая блокада респираторной активности [99, 100].

Механизм всех этих феноменов на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях нуждается в дальнейших объемных исследованиях.

Список литературы

1. Putaala, J. Ischemic stroke in the young: current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis / J. Putaala // *European Stroke Journal*. – 2016. – No 1(1). – P. 28-40. doi: 10.1177/2396987316629860.
2. Бегуанова, Л. В. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности / Л. В. Бегуанова [и др.] // *Кардиосоматика*. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 10-14.
3. Чичкова, М. А. Клинические предикторы развития острого ишемического инсульта у больных с острым инфарктом миокарда / М.А. Чичкова [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 5. – С. 123-129.
4. Бокарев, И. Н. Венозные тромбозы и тромбоземболия легочных артерий / И.Н. Бокарев [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 4 (90). – С. 5-12.
5. Тер-Ованесов, М. Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Маджуга // *Практическая онкология* – 2001. – №1(5). – С. 25-32.
6. Федоткина, Ю. А. Профилактика венозных тромбоземболических осложнений у онкологических больных / Ю. А. Федоткина // *Атеротромбоз*. – 2019. – № 1. – С. 8-24. doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-24
7. Tillett, W.S. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci / W.S. Tillett, R.L. Garner // *J. Exp Med*. – 1933 – Vol. 58, No 4. – P. 485-502.
8. Christensen, L. A proteolytic enzyme of serum: activation and reaction with inhibitors / L. Christensen, C.M. MacLeod // *J. Gen. Physiol*. – 1945 – Vol. 28. – P. 559-583.
9. Landmann, H. Biochemische Aspekte der Streptokinasewirkung / H. Landmann // *Folia Haematol*. – 1976. – Bd. 103, No 3. – S. 437-444.
10. Способ получения стрептокиназы: а.с. 623531 СССР МКИ С12D 13/10 / Г. Бэрвальд, Г. Майер, Р. Хайкель, К-П. Фальцке, Р. Религ Р., К-Л. Декер, В. Келер В., Д. Герлах Д., ФЕБ Арцнайmittelwerk, Дрезден. заявл. 26.11.73 опубл. 25.01.79.
11. Конигов, А. П. К вопросу о природе стрептококкового фибринолизина / А. П. Конигов // *Детские капельные инфекции: труды Института эпидемиологии, микробиологии и гигиены им. Л. Пастера / Медгиз*. – Л., 1953. – С. 34-46.
12. Липкович, Н. Н. Разработка рациональных методов получения плазмина и стрептокиназы и изучение некоторых физико-химических свойств в этих препаратах автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н. Н. Липкович. – М., 1967. – 17 с.
13. Тукачинский, С. Е. Физико-химические свойства стрептокиназы, продуцируемой стрептококком группы А / С. Е. Тукачинский [и др.] // *Прикл. биохим. микроб.* – 1969. – Т. 5, № 4. – С. 469-473.
14. Грачев, Б.Н. Получение и свойства фибринолитического препарата из стрептококковых культур группы С / Б.Н. Грачев, Т.Н. Давыдова и др. // *Вопросы прикладной иммунологии*, Т. VI. – Л., 1967. – С. 90-95.
15. Смирнова, Е. М. Использование методов гель-фильтрации и ионообменной хроматографии для очистки стрептокиназы / Е. М. Смирнова [и др.] // *Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания)*. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 89-94.
16. Способ получения стрептокиназы: а.с. 1147749 СССР МКИ С12N 9/70 / М.М. Немирович-Данченко, В.Н. Алексеева, В.В. Лебедева, Н.М. Шашкова, Е.И. Фейгельман, Ф.И. Буровая, Е.М. Смирнова, Ленинградский НИИ вакцин и сывороток. заявл. 11.07.83, опубл. 30.03.85
17. Шарабчиев, Ю. Т. Опыт создания музея стрептокиназоактивных культур и идентификации β-гемолитических стрептококков группы С / Ю.Т. Шарабчиев, Л. Б. Шкуматова // *Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания)*. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 43-48.
18. Рытик, П. Г. Микробиологические аспекты получения препарата стрептокиназы (целиаза) / П. Г. Рытик [и др.] // *Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания)*. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии;

- редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 38-43.
19. Шкуматова, Л. Б. Изучение естественной изменчивости β -гемолитического стрептококка, адаптированного к питательной среде / Л. Б. Шкуматова // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 48-51
20. Вотяков, В. И. Опыт разработки технологии получения микробного фибринолитического препарата целиазы / В.И. Вотяков [и др.] // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 33-37.
21. Шатило, Н. Л. Особенности биосинтеза экстрацеллюлярных энзимов β -гемолитического стрептококка штамма 921 / Н. Л. Шатило [и др.] // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С.58-63.
22. Никандров, В. Н. Образование некоторых экзотоксинов гемолитическими стрептококками группы С при росте на жидких питательных средах / В. Н. Никандров, Т. А. Дымонт, А. И. Кузина // Здоровоохранение Белоруссии. – 1982. – № 7. – С. 34-36.
23. Лопатина, Л. А. Актуальные аспекты получения очищенного препарата стрептокиназы / Л.А. Лопатина [и др.] // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 70-78.
24. Ткач, В. М. Разработка схемы очистки стрептокиназы С / В.М. Ткач [и др.] // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 79-85.
25. Пленина, Л. В. Использование некоторых сорбентов в схеме очистки стрептокиназы / Л. В. Пленина, Н. В. Карезо, Н. С. Пыжова // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 85-88.
26. Ткач, В. М. Использование ионообменников в очистке стрептокиназы / В. М. Ткач, Н. В. Карезо // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 108-112.
27. Никандров, В. Н. Активность стрептокиназы при инкубации в растворах различных соединений / В. Н. Никандров, Т. А. Дымонт, Н. С. Пыжова // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 101-107.
28. Состав для стабилизации стрептокиназы: а.с. 897247 СССР МПК А 61 К 37/48 / В.Н. Никандров, Т.А. Дымонт, Н.С. Пыжова, М.С. Рубинштейн; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 2849653; заявл. 04.12.1979, зарегистрир. 14.09.1981.
29. Состав для стабилизации стрептокиназы: а.с. 993095 СССР МПК А 61 К 31/195 / В.Н. Никандров, Т.А. Дымонт, Н.С. Пыжова; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – 2945633; заявл. 29.06.1980, зарегистрир. 09.02.1982.
30. Никандров, В. Н. Изучение лизиса фибринового сгустка под действием стрептокиназы с помощью турбидиметрии / В. Н. Никандров, В. А. Денисевич, А. В. Ефимов // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 95-101.
31. Никандров, В. Н. Действие двухвалентных катионов на инициированный стреп-

- токиназой лизис фибриновых гелей / В. Н. Никандров // Известия АН БССР. серия биол. наук. – 1985. – № 3. – С. 64-67.
32. Способ оценки активаторного действия стрептокиназы на фибринолитическую систему: а.с. 1257088 СССР МПК С 19 N 9/68, С 19 N 9/72 / В. Н. Никандров, С. Г. Цыманович; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 3750751; заявл. 06.06.1984, зарегистрир. 15.05.1986.
33. Савченко, А. Н. Влияние стрептокиназы на фибринолитическую активность крови в эксперименте / А. Н. Савченко [и др.] // Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты (биосинтез, очистка, экспериментальные и клинические испытания). БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1979. – С. 128-130.
34. Никандров, В. Н. Дискуссионные вопросы структурных и каталитических свойств стрептокиназы / В. Н. Никандров // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 23-34.
35. Давыдова, Г. С. Опыт разработки питательных сред для культивирования стрептококка – продуцента стрептокиназы / Г.С. Давыдова [и др.] // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 68-74.
36. Бойко, В. И. Использование ферментативного казеиново-дрожжевого гидролизата как основы питательной среды для культивирования продуцента стрептокиназы / В. И. Бойко [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 96-99.
37. Бойко, В. И. Влияние продолжительности культивирования гемолитического стрептококка на уровень энзимов в культуральной жидкости / В.И. Бойко [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 99-102.
38. Давыдова, Г. С. Изучение биосинтеза стрептокиназы при различных условиях культивирования штамма-продуцента / Г. С. Давыдова, Л. В. Шикова, Н. Л. Шатило // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 58-63.
39. Голубков, В. И. Клонирование штамма Н46А по продукции стрептокиназы / В.И. Голубков [и др.] // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 78-80.
40. Цвигун, В. И. Лабораторный ферментационный стенд / В. И. Цвигун, Ю. П. Рахманов, Г. Ф. Брель // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 82-85.
41. Ткач, В. М. Концентрирование и предварительные этапы очистки стрептокиназы / В.М. Ткач [и др.] // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 86-89.
42. Пленина, Л. В. Применение адсорбционной хроматографии на силикагеле для очистки стрептокиназы / Л.В. Пленина [и др.] // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В. И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 89-93.
43. Ковалева, Е. Б. Хроматографическая очистка стрептокиназы на бензилхитиновом сорбенте / Е. Б. Ковалева, В. М. Ткач, Н. С. Пыжова // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 94-97.
44. Пленина, Л. В. Использование сульфокатионитов при получении очищенных препаратов стрептокиназы / Л. В. Пленина, Н. В. Карезо // Энзимология тромболизиса и стрептокиназа: матер. республ. симпозиу-

- ма. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 98-101.
45. Пленина, Л. В. Применение ионообменной и аффинной хроматографии для очистки стрептокиназы / Л. В. Пленина, Н. В. Карезо // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 102-109.
46. Никандров, В. Н. Значение исследований структурно-каталитической специфики стрептокиназы для технологии получения ее препаратов / В. Н. Никандров // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 43-58.
47. Способ получения препарата стрептокиназы: а.с. 1249936 СССР МПК А61 К 37/48 / В. И. Вотяков [и др.]; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 3741198; заявл. 19.03.1984, зарегистрир. 08.04.1986.
48. Савченко, Н. Е. Современные проблемы создания тромболитических ферментных препаратов / Н. Е. Савченко, В. И. Вотяков, В. Н. Никандров // Здравоохранение Белоруссии. – 1981. – № 7. – С. 8-12.
49. Никандров, В. Н. Исследование некоторых физико-химических свойств стрептокиназы штамма Н46А / В. Н. Никандров [и др.] // Энзимология тромболиза и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 47-53.
50. Вотяков, В. И. Проблемы разработки тромболитических препаратов и тактика тромболитической терапии / В. И. Вотяков, В. Н. Никандров, А. Н. Савченко // Здравоохранение Белоруссии. – 1984. – № 8. – С. 14-18.
51. Микуцкий, Н. С. Предварительные результаты о клинической апробации стрептокиназы / Н.С. Микуцкий [и др.] // Энзимология тромболиза и стрептокиназа: матер. республ. симпозиума. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В. И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1982. – С. 134-139.
52. Микуцкий, Н. С. Сравнительная оценка эффективности тромболитической терапии острого инфаркта миокарда при селективном внутривенном введении отечественного тромболитического препарата целиазы и авелизина (ГДР) / Н. С. Микуцкий [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В. И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 10-12.
53. Микуцкий, Н. С. Селективное применение ферментативного тромболитического препарата целиазы (стрептокиназы) у больных инфарктом миокарда / Н. С. Микуцкий [и др.] // Здравоохранение Белоруссии. – 1984. – № 12. – С. 16-19.
54. Голиков, А. П. Применение целиазы для лечения больных инфарктом миокарда / А. П. Голиков, Т. В. Зверева, Т. К. Платонова // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 19-24.
55. Бокарев, И. Н. Опыт клинического применения целиазы и лабораторные методы контроля за терапией / И. Н. Бокарев, В. Н. Буторов // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 25-26.
56. Люсов, В. А. Системный тромболизис у больных острым инфарктом миокарда с помощью целиазы / В.А. Люсов [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 26-31.
57. Петров, Ю. П. Динамика реологических свойств крови у больных острым инфарктом миокарда при тромболитической терапии / Ю. П. Петров [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови : сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и мик-

- робиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 32-35.
58. Микуцкий, Н. С. Применение нового отечественного ферментного тромболитического препарата целиаза в клинике сердечно-сосудистой хирургии (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Н. С. Микуцкий; Бел. институт усовершенствования врачей. – Минск, 1986. – 20 с.
59. Натрадзе, Д. А. Первый опыт клинического применения целиазы / Д. А. Натрадзе // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 12-14.
60. Ильин, В. Н. Лечение массивной тромбоземболии легочной артерии регионарной инфузией малых доз целиазы с комплексом антитромботических средств / В.Н. Ильин [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В. И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 14-18.
61. Иванов, Е. П. Применение целиазы для коррекции гиперкоагуляционной и тромботической стадий острого и хронического ДВС / Е. П. Иванов [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 39-42.
62. Давыдова, Г. С. Вопросы конструирования и оценки казеиновых питательных сред для культивирования стрептококка – продуцента стрептокиназы / Г. С. Давыдова, П. Г. Рытик, Н. Л. Шатило // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В. И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 58-64.
63. Давыдова, Г. С. Закономерности синтеза стрептокиназы при многоциклическом культивировании продуцента / Г. С. Давыдова, Н. Л. Шатило // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 64-69.
64. Шатило, Н. Л. Закономерности накопления стрептокиназы при многостадийном глубинном культивировании стрептококка группы «С» на питательных средах с гидролизатом казеина: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07 / Н.Л. Шатило; Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского МЗ РСФСР. – Москва, 1989. – 22 с.
65. Вотяков, В. И. Изучение модификации стрептокиназы полисахаридами. I. Получение производных стрептокиназы / В.И. Вотяков [и др.] // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 74-83.
66. Никандров, В. Н. Изучение модификации стрептокиназы полисахаридами. II. Конформационные изменения стрептокиназы в составе комплексов / В. Н. Никандров, Г. В. Воробьева, Г. С. Янковская // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 83-87.
67. Демидчик, Н. В. Получение плазминогена кролика и крупного рогатого скота методом аффинной хроматографии на полимер-лизин-силохроме / Н. В. Демидчик // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови: сб. научных работ. БелНИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. В.И. Вотяков [и др.]. – Минск, 1985. – С. 109-113.
68. Никандров, В. Н. Конформационные особенности молекул плазминогена человека, быка и кролика в растворе / В. Н. Никандров [и др.] // Доклады АН БССР. – 1989. – Т. 33, № 7. – С. 664-667.
69. Nikandrov, V. N. Conformation ability test of human, rabbit and bovine plasminogens and their specific interaction with streptokinase / V. N. Nikandrov [и др.] // Intern. J. Biol. Macromolec. – 1992. – Т. 14. – № 4. – С. 229-234.
70. Nikandrov, V. N. The state of tryptophan-containing sites of human, bovine and rabbit plasminogens with changing solution pHs /

- V. N. Nikandrov, G. V. Vorobyova, N. V. Demidchik // Intern. J. Biochem. – 1994. – Т. 26. – № 8. – С. 1043-1047.
71. Nikandrov, V. N. Effect of guanidine hydrochloride on the state of tryptophan-containing sites of human, bovine and rabbit plasminogens / V. N. Nikandrov, G. V. Vorobyova, N. V. Demidchik // Известия НАН Беларуси, сер. медико-биол. наук. – 2001. – № 2. – С. 48-52.
72. Никандров, В. Н. Стрептокиназа. Структурные и функциональные свойства: автореф. дис.... докт. биол. наук: 03.00.04 / В. Н. Никандров; Университет дружбы народов. – М., 1989. – 31 с.
73. Никандров, В. Н. Структурная организация молекулы стрептокиназы / В. Н. Никандров // Биоорганическая химия. – 1994. – Т. 20. – № 2. – С. 169-181.
74. Пыжова, Н. С. Участие активных форм кислорода в процессах протеолиза: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / Н. С. Пыжова; Институт эксп. ботаники им. В.Ф. Купревича АН Белоруссии. – Минск, 1991. – 20 с.
75. Nikandrov, V. N. On the plasminogen-activating function of streptokinase / V.N. Nikandrov // Intern. J. Biochem. – 1992. – Vol. 24ю – № 1. – С. 47-53.
76. Способ получения плазмينا: а.с. 1252338 СССР МПК С 19 N 9/68, С 19 N 9/72 / В.И. Вотяков, В.Н. Никандров, Ю.М. Судник; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 3751598; заявл. 01.06.1984, зарегистрир. 22.04.1986.
77. Способ отбора стрептокиназных активаторов плазминогена: а.с. 1363561 СССР, МПК А 61 К 37/47 / В.Н.Никандров, Н.С.Пыжова, Ю.Е.Клингер, В.И.Вотяков; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 4000165; заявл. 29.12.1985, зарегистрир. 01.09.1987.
78. Способ определения активаторов плазминогена: а.с. 1472508 СССР, МПК С 12 Q 1/56 / В.Н.Никандров, Н.С.Пыжова Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 4100633; заявл. 28.07.1986, зарегистрир. 15.12.1988.
79. Никандров, В. Н. Кислородзависимый путь активации плазминогена и новые физико-химические механизмы протеолиза / В. Н. Никандров, Н. С. Пыжова // Известия НАН Беларуси. Серия мед.-биол. наук. – 2001. – № 1. – С. 54-60.
80. Nikandrov, V. N. Some unusual manifestation of proteolysis / V. N. Nikandrov, N. S. Pyzhova // Cellular and Molecular Biology.– 2006. – Т. 52. – № 4. – С. 30-39.
81. Казючиц, О. А. Характеристика функциональных групп стрептокиназы: автореф. дис...канд. биол. наук: 03.00.04 / О. А. Казючиц; Институт радиобиологии АН Беларуси. – Минск, 1993. 15с.
82. Nikandrov, V. N. Chemical modification of streptokinase functional groups / V. N. Nikandrov // Chemical Modification of Enzymes / Nova Sci. Publ. Inc. Eds. V.I.Kurganov et al. – New York, 1996. – С. 567-614.
83. Никандров, В. Н. Стрептокиназная активность мембран клеток β-гемолитических стрептококков группы С / В. Н. Никандров [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1990. – № 1. – С. 98-100.
84. Никандров, В. Н. Стрептокиназная активность мембран клеток β-гемолитических стрептококков группы С / В. Н. Никандров, Л. С. Рудницкая, Н. Н. Полещук, Г. С. Давыдова // Известия АН БССР. Сер. биол. наук. – 1990. – № 1. – С. 49-53.
85. Никандров, В. Н. К механизму цитолитического действия стрептолизина О: влияние перехватчиков активных форм кислорода и комплексонов на гемолиз эритроцитов / В. Н. Никандров, Т. Н. Лапушкина // Бюлл. эксперимент. биол. мед. – 1993. – Т. 105, № 3. – С. 277-278.
86. Никандров, В. Н. Взаимодействие стрептокиназы и плазминогена человека с оксидоредуктазами и пируваткиназой: формирование устойчивых комплексов в водно-солевом растворе / В.Н. Никандров [и др.] // Доклады АН Беларуси. – 1997. – Т. 41. – № 3. – С. 69-75.
87. Nikandrov, V. N. Integration of human plasminogen or streptokinase into stable complexes with oxidoreductases and pyruvate kinase / V. N. Nikandrov [и др.] // Letters in Peptide Science. – 1997/ – Т. 4. – № 4-6. – С. 497-502.
88. Мурашко, О. Н. Особенности образования и свойства комплексов плазминогена, стрептокиназы с оксидоредуктазами и пи-

- руваткиназой: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04 / О. Н. Мурашко; Институт радиобиологии. – Гомель, 2004. –20 с.
89. Способ получения конъюгатов белков-носителей с ферментами: а.с. 1289066 СССР, МПК С 12 N 11/06 / В.И. Вотяков, Ю.Е. Клингер, Г.В. Воробьева, В.Н. Никандров; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 3747752; заявл. 06.06.1984, зарегистрир. 08.10.1986.
90. Способ очистки стрептокиназы: а.с. 1510358 СССР, МПК С 12 N 9/70 / В.Н.Никандров, Н.С.Пыжова, Ю.Е.Клингер; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 4358697; заявл. 05.01.1988, зарегистрир. 22.05.1989.
91. Способ получения лигнито-углеводной смеси: а.с. 1514749 СССР МПК С 08 В 37/00, С 08 L 5/00 / В.Н. Никандров, М.А. Зильберглейт, С.Г. Цыманович, В.М. Резников; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР; Белорусский технологический институт им. С.М. Кирова. – № 4214747; заявл. 23.03.1987, зарегистрир. 15.06.1989.
92. Способ получения ингибитора стрептокиназы: а. с. 1631982 СССР, МКИ5 С 07 G 1/00, А 61К 31/47 / В.Н. Никандров, М.А. Зильберглейт, Н.С. Пыжова, В.М. Резников, В.С. Лисова, Т.И. Корнейчик; Бел. НИИ эпидемиологии и микробиологии и Бел. технологич. ин-т им. С.М.Кирова – № 4645424; заявл. 02.02.89; опубл. 01.11.90 // Открытия. Изобрет. –1991.– № 45. – С. 28.
93. Способ получения растворимого нестабилизированного фибрина: а.с. 1361758 СССР, МПК А 61 К 35/16 / В.Н.Никандров, С.Г.Цыманович, Ю.Е. Клингер; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 3952116; заявл. 19.07.1985, зарегистрир. 22.08.1987.
94. Мазь для лечения длительно незаживающих ран: пат. 2027432 РФ, МПК А 61 К 9/06 / В.Н. Никандров, Е.Д. Белоенко, О.А. Казючиц, П.Г. Рытик, В.И. Старовойтов; Бел. НИИ эпидемиологии и микробиологии и Бел. НИИ травматологии и ортопедии – № 4232396/14; заявл. 20.04.87; опубл. 27.01.95.
95. Способ получения средства, обладающего антикоагуляционным действием: а.с. 1347222 СССР, МПК А 61 К 35/78 / (В.А.Тимощук, Л.В. Косоногова, В.Н.Никандров, С.Г.Цыманович; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР. – № 3943495; заявл. 12.08.1986, зарегистрир. 22.06.1987.
96. Противовирусное средство для лечения герпетического кератоконъюнктивита: а.с. 1822790 СССР, МПК А 61 К 31/48 / Ю.Е. Клингер, О.Т. Андреева, В.Н. Никандров, П.Г. Рытик, В.Ф. Даниличев; Белорусский НИИ эпидемиологии и микробиологии Минздрава БССР – № 4722757; заявл. 23.06.1989, зарегистрир. 12.10.1992.
97. Средство для ингибирования стрептокиназы: пат. 5821 Респ. Беларусь, МПК7 C12N 9/70, С 07G 1/00 / В.Н. Никандров, М.А. Зильберглейт, Н.С. Пыжова, В.С. Лисова; ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии» – № а 19981180; заявл. 28.12.1998; опубл. 30.12.2003 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр. інтэлектуал. уласнасці. – 2003. – № 3. – С. 174.
98. Никандров, В. Н. Стрептокиназа и плазминоген в биотехнологии клеток нервной ткани / В. Н. Никандров, О. Н. Жук // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 1. – С. 36-48.
99. Кульчицкий, В. А. Способность плазминогена и каталазы модулировать электрическую активность бульбарных нейронов / В. А. Кульчицкий, О. А. Азев, В. Н. Никандров// Доклады НАН Беларуси. – 2000. – Т. 44. – № 3. – С. 67-69.
100. Никандров, В. Н. Модуляция центральной респираторной активности с помощью плазминогена, стрептокиназы и их комплексов с пируваткиназой / В.Н. Никандров [и др.] // Известия НАН Беларуси. Серия мед.-биол наук. 2003. – № 2. – С. 40-43.

References

1. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *European Stroke Journal*. – 2016, no 1(1), pp. 28–40. doi: 10.1177/2396987316629860.
2. Betuganova L.V., Elgarov A.A., Baysultanova M.B., Elgarov M.A., Kalmykova M.A. *Infarkt miokarda: chastota, polovozrastnyye,*

- professional'nyye i klinicheskiye osobennosti [Myocardial infarction: frequency, professional, clinical and sex-related peculiarities, medical rehabilitation] *Kardiosomatika* [Cardiosomatics]. 2014. Vol. 5, no 2, pp.10–14. (In Russian)
3. Chichkova M.A., Kozlova O.S., Adzhigitov A.Y., Chichkov A.M. Klinicheskiye prediktory razvitiya ostrogo ishemicheskogo insulta u bol'nykh s ostrym infarktom miokarda [Clinical predictors of acute disorders of cerebral circulation in patients with acute myocardial infarction] *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2016, no 5, pp. 123–129. (In Russian)
 4. Bokarev I.N., Lyusov V.A., Kirienko A.I., Popova L.V., Yakovlev V.B., Taratukhin E.O. Venoznyye trombozy i tromboemboliya legochnykh arteriy [Venous thrombosis and pulmonary embolism] *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2011, no 4 (90), pp. 512. (In Russian)
 5. Ter-Ovanesov M.D., Majuga A.V. Tromboticheskiye oslozhneniya v onkologii: opyt, realizovanny na praktike [Thrombotic complications in oncology: experience put into practice] *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology]. 2001, no1(5), pp. 25–32. (In Russian)
 6. Fedotkina Ju.A. Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy u onkologicheskikh bol'nykh [Prevention of venous thromboembolic events in patients with cancer]. *Aterotromboz* [Atherothrombosis]. 2019, no 1, pp. 8-24. doi.org/10.21518/2307-1109-2019-1-8-2/ (In Russian)
 7. Tillett W.S., Garner R.L. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci // *J. Exp Med.* – 1933 – Vol. 58, no 4. – pp. 485-502.
 8. Christensen L., MacLeod C.M. A proteolytic enzyme of serum: activation and reaction with inhibitors. *J. Gen. Physiol.* 1945, vol. 28, pp. 559–583.
 9. Landmann H. Biochemische Aspekte der Streptokinasewirkung *Folia Haematol.* 1976. Bd. 103, no 3, pp. 437–444.
 10. Baerwald G., Mayer G., Haykel R., Falzke K-P., Religion R., Decker R-L., Koehler W., Gerlach D. *Sposob polucheniya streptokinazy* [Method for preparation of streptokinase] Author's license no. 623531 SSSR, MKI C12D 13/10 / VEB Arzneimittelwerk, Dresden. 1979. (In Russian)
 11. Konikov A.P. K voprosu o prirode streptokokkovogo fibrinolizina [On the question of the nature of streptococcal fibrinolysin] *Detskiye kapel'nyye infektsii: trudy Instituta epidemiologii, mikrobiologii i gigiyeny im. L.Pastera.* Medgiz. Leningrad., 1953, pp. 34–46. (In Russian)
 12. Lipkovich N.N. *Razrabotka ratsional'nykh metodov polucheniya plazmina i streptokinazy i izucheniye nekotorykh fiziko-khimicheskikh svoystv v etikh preparatakh* [Development of rational methods for obtaining plasmin and streptokinase and study of some physicochemical properties in these preparations]. Abstract of Ph. D. thesis. Moscow, 1967, 17 p. (In Russian)
 13. Tukachinsky S.E., Dembo M.A., Turchenko E.N., Davydova T.I. Fiziko-khimicheskiye svoystva streptokinazy, produktsiyemoy streptokokkom grupy [Physicochemical properties of streptokinase produced by group A streptococcus] *Prikladn. biokhim. mikrob.* [Applied biochem. Microb.] 1969. Vol. 5, no 4, pp. 469-473. (In Russian)
 14. Grachev B.N., Davydova T.N. Polucheniye i svoystva fibrinolicheskogo preparata iz streptokokkovykh kul'tur grupy C [Preparation and properties of fibrinolytic drug from group C streptococcal cultures] *Voprosy prikladnoy immunologii* [Issues of applied immunology] Vol. VI. Leningrad., 1967, pp. 90–95. (In Russian)
 15. Smirnova E.M., Alekseeva V.N., Nemirovich-Danchenko M.M., Shashkova N.M. Ispol'zovaniye metodov gel'-fil'tratsii i ionoobmennoy khromatografii dlya ochistki streptokinazy [Usage of gel-filtration and ion-exchange chromatography methods for the purification of streptokinase] *Streptokinaza i drugiye trombolicheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskiye ispytaniya).* BelNII epidemiologii i mikrobiologii. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 89-94. (In Russian)
 16. Nemirovich-Danchenko M.M., Alekseeva V.N., Lebedeva V.V., Shashkova N.M., Feigelman E.I., Burovaya F.I., Smirnova E.M. *Sposob polucheniya streptokinazy* [Method for preparation of streptokinase] Author's license no. 1147749 SSSR, MKI C12N 9/70;

- Leningradskiy NII vaktsin i syvorotok, 1985. (In Russian)
17. Sharabchiev Yu.T., Shkumatova L.B. Opyt sozdaniya muzeya strptokinazoaktivnykh kul'tur i identifikatsii β -gemoliticheskikh streptokokkov gruppy C [Experience in creating a museum of streptokinase-active cultures and identification of β -hemolytic streptococci of group C]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 43-48. (In Russian)
 18. Rytik P.G., Kuzina A.I., Sharabchiev Yu.T., Shatilo N.L., Pogudo A.I. Mikrobiologicheskiye aspekty polucheniya preparata streptokinazy (tseliazy) [Microbiological aspects of streptokinase (celyase) preparation production]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 38-43. (In Russian)
 19. Shkumatova L.B. Izucheniye yestestvennoy izmenchivosti β -gemoliticheskogo streptokokka, adaptirovannogo k pitatel'noy srede [Study of natural variability of β -hemolytic streptococcus adapted to a nutrient medium]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 48-51. (In Russian)
 20. Votyakov V.I., Rytik P.G., Lopatina L.A., Tkach V.M. Opyt razrabotki tekhnologii polucheniya mikrobnogo fibrinoliticheskogo preparata tseliazy [Experience in developing technology for producing the microbial fibrinolytic drug celiaze]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 33-37. (In Russian)
 21. Shatilo N.L., Nikandrov V.N., Kuzina A.I., Dymont T.A., Pogudo A.I. Osobennosti biosinteza ekstratsellyulyarnykh enzymov β -gemoliticheskogo streptokokka shtamma 921 [Features of the biosynthesis of extracellular enzymes of β -hemolytic streptococcus strain 921]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 58-63. (In Russian)
 22. Nikandrov V.N., Dymont T.A., Kuzina A.I. Obrazovaniye nekotorykh ekzotoksinov gemoliticheskimi streptokokkami gruppy S pri roste na zhidkikh pitatel'nykh sredakh [Level of some exotoxins by group C hemolytic streptococci during growth on liquid nutrient media]. *Zdravookhraneniye Belorussii [Healthcare of Belarus]*. 1982, no 7, pp. 34-36. (In Russian)
 23. Lopatina L.A., Nikandrov V.N., Tkach V.M., Plenina L.V. Aktual'nyye aspekty polucheniya ochishchennogo preparata tseliazy [Current aspects of obtaining purified celyase preparation]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 70-78. (In Russian)
 24. Tkach V.M., Plenina L.V., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Razrabotka skhemy ochistki streptokinazy C [Development of a purification scheme for streptokinase C]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 79-85. (In Russian)
 25. Plenina L.V., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Ispol'zovaniye nekotorykh sorbentov v skheme ochistki streptokinazy [Usage of some sorbents in the streptokinase purification scheme]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 85-88. (In Russian)
 26. Tkach V.M., Karezo N.V. Ispol'zovaniye ionoobmennikov v ochistke streptokinazy [Usage of ion exchangers in the purification of streptokinase]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochistka, eksperimental'nyye i klinicheskkiye ispytaniya)*. *BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 108-112. (In Russian)

27. Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pyzhova N.S. Aktivnost' streptokinazy pri inkubatsii v rastvorakh razlichnykh soyedineniy [Streptokinase activity during incubation in solutions of various compounds]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochildka, eksperimental'nyye i klinicheskiye ispytaniya)*. BelNII epidemologii i mikrobiologii. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 101-107. (In Russian)
28. Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pyzhova N.S., Rubinstein M.S. *Sostav dlya stabilizatsii streptokinazy* [Composition for stabilizing streptokinase]. Author's license no. 897247 SSSR, MKI A 61 K 37/48; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1981. (In Russian)
29. Nikandrov V.N., Dymont T.A., Pyzhova N.S. *Sostav dlya stabilizatsii streptokinazy* [Composition for stabilizing streptokinase]. Author's license no. 993095 SSSR, MKI A 61 K 31/195; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1982. (In Russian)
30. Nikandrov V.N., Denisevich V.A., Efimov A.V. Izucheniye lizisa fibrinovogo sgustka pod deystviyem streptokinazy s pomoshch'yu turbidimetrii [Study of fibrin clot lysis under the action of streptokinase using turbidimetry]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochildka, eksperimental'nyye i klinicheskiye ispytaniya)*. BelNII epidemologii i mikrobiologii. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 95-101. (In Russian)
31. Nikandrov V.N. Deystviye dvukhvalentnykh kationov na initsirovanny streptokinazoy lizis fibrinovykh geley [Effect of divalent cations on streptokinase-initiated lysis of fibrin gels]. *Izvestiya AN BSSR. seriya biol. nauk*. [News of the Academy of Sciences of the BSSR. series biol. Sci.]. 1985, no. 3, pp. 64-67. (In Russian)
32. Nikandrov V.N., Tsymanovich S.G. Sposob otsenki aktivatornogo deystviya streptokinazy na fibrinoliticheskuyu sistemu [Method for assessing the activator effect of streptokinase on the fibrinolytic system]. Author's license no. 1257088 SSSR, MKI C 19 N 9/68, C 19 N 9/72; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1986. (In Russian)
33. Savchenko A.N., Shevchuk A.P., Lensu S.M., Krasovskaya T.P. Vliyaniye streptokinazy na fibrinoliticheskuyu aktivnost' krovi v eksperimente [The influence of streptokinase on the fibrinolytic activity of blood in the experiment]. *Streptokinaza i drugiye tromboliticheskiye fermenty (biosintez, ochildka, eksperimental'nyye i klinicheskiye ispytaniya)*. BelNII epidemologii i mikrobiologii. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1979, pp. 128-130. (In Russian)
34. Nikandrov V.N. Diskussionnyye voprosy strukturnykh i kataliticheskikh svoystv streptokinazy [Debatable problems of the structural and catalytic properties of streptokinase]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma*. BelNII epidemologii i mikrobiologii. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 23-34. (In Russian)
35. Davydova G.S., Rytik P.G., Beschastnova A.P., Shatilo N.L., Shikova L.V., Pogudo A.I. Opyt razrabotki pitatel'nykh sred dlya kul'tivirovaniya streptokokka – produktsenta streptokinazy [Experience in the development of nutrient media for the cultivation of streptococcus – streptokinase producer]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma*. BelNII epidemologii i mikrobiologii. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 68-74. (In Russian)
36. Boyko V.I., Tkach V.M., Beschastnova A.P., Plenina L.V., Shkumatova L.B., Karezo N.V., Nazarenko E.B., Solomennik I.Yu. Ispol'zovaniye fermentativnogo kazeinovo-drozhzhevogo gidrolizata kak osnovy pitatel'noy sredy dlya kul'tivirovaniya produktsenta streptokinazy [Use of enzymatic casein-yeast hydrolyzate as the basis of a nutrient medium for cultivating a streptokinase producer]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 96-99. (In Russian)
37. Boyko V.I., Plenina L.V., Tkach V.M., Karezo N.V., Solomennik I.Yu., Nazarenko E.B., Beschastnova A.P., Shkumatova L.B. Vliyaniye prodolzhitel'nosti kul'tivirovaniya gemoliticheskogo streptokokka na uroven' enzimov v kul'tural'noy zhidkosti [The influence of the duration of hemolytic streptococ-

- cus cultivation on the level of enzymes in the culture fluid]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 99-102. (In Russian)
38. Davydova G.S., Shikova L.V., Pogudo A.I., Shatilo N.L. Izucheniye biosinteza streptokinazy pri razlichnykh usloviyakh kul'tivirovaniya shtamma-produtsenta [Study of streptokinase biosynthesis under various cultivation conditions of the producer strain] Изучение биосинтеза стрептокиназы при различных условиях культивирования штамма-продуцента / *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 58-63. (In Russian)
39. Golubkov V.I., Votyakov V.I., Shkumatova L.B., Knysh L.S., Totolyan A.A. Klonirovaniye shtamma N46A po produktsii streptokinazy [Cloning of strain H46A for streptokinase production]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 78-80. (In Russian)
40. Tsvigun V.I., Rakhmanov Yu.P., Brel G.F. Laboratornyy fermentatsionnyy stand [Laboratory fermentation stand]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 82-85. (In Russian)
41. Tkach V.M., Plenina L.V., Karezo N.V., Postoyanova N.I., Sinitsyna R.M., Pyzhova N.S., Kovaleva E.B., Yastrebova T.I. Kontsentrirvaniye i predvaritel'nyye etapy ochistki streptokinazy [Concentration and preliminary steps for purification of streptokinase]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 86-89. (In Russian)
42. Plenina L.V., Tkach V.M., Karezo N.V., Pyzhova N.S. Primeneniye adsorbtsionnoy khromatografii na silikagele dlya ochistki streptokinazy [Application of adsorption chromatography on silica gel for the purification of streptokinase]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 89-93. (In Russian)
43. Kovaleva E.B., Tkach V.M., Pyzhova N.S. Khromatograficheskaya ochistka streptokinazy na benzykhitinovom sorbente [Chromatographic purification of streptokinase on benzylchitin sorbent]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 94-97. (In Russian)
44. Plenina L.V., Karezo N.V. Ispol'zovaniye sulfokationitov pri poluchenii ochishchennykh preparatov streptokinazy [The use of sulfonic cation exchangers in the preparation of purified streptokinase preparations]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 98-101. (In Russian)
45. Plenina L.V., Karezo N.V. Primeneniye ionoobmennoy i affinnoy khromatografii dlya ochistki streptokinazy [Application of ion exchange and affinity chromatography for the purification of streptokinase]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 102-109. (In Russian)
46. Nikandrov V.N. Znachenie issledovaniy strukturno-kataliticheskoy spetsifiki streptokinazy dlya tekhnologii polucheniya yeye preparatov [The significance of studies of the structural and catalytic specificity of streptokinase for the technology of obtaining its streptokinase preparations]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 43-58. (In Russian)
47. Votyakov V.I., Rytik P.G., Nikandrov V.N., Plenina L.V., Boyko V.I., Tkach V.M., Shatilo N.L., Davydova G.S., Karezo N.V., Beschastnova A.P., Vasyurenko K.I., Kuzina A.I., Savchenko A.N., Mikutsky N.S. *Sposob polucheniya preparata streptokinazy* [Method for obtaining streptokinase preparation]: Author's license no. 1249936 SSSR, MKI K A61 K 37/48; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR, 1986. (In Russian)

48. Savchenko N.E., Votyakov V.I., Nikandrov V.N. Sovremennyye problemy sozdaniya tromboliticheskikh fermentnykh preparatov [Modern problems of creating thrombolytic enzyme preparations. *Zdravookhraneniye Belorussii* [Healthcare of Belarus]. 1981, no 7, pp. 8-12. (In Russian)
49. Nikandrov V.N., Vorobyova G.V., Demidchik N.V., Kazuychits O.A. Issledovaniye nekotorykh fiziko-khimicheskikh svoystv streptokinazy shtamma H46A [Study of some physicochemical properties of streptokinase strain H46A]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 47-53. (In Russian)
50. Votyakov V.I., Nikandrov V.N., Savchenko A.H. Problemy razrabotki tromboliticheskikh preparatov i taktika tromboliticheskoy terapii [Problems in the development of thrombolytic drugs and tactics of thrombolytic therapy]. *Zdravookhraneniye Belorussii* [Healthcare of Belarus]. 1981, no 8, pp. 14-18. (In Russian)
51. Mikutsky N.S., Shevchuk A.P., Savchenko A.N., Votyakov V.I., Nikandrov V.N., Rytik P.G. Predvaritel'nyye rezul'taty o klinicheskoy aprobatsii streptokinazy [Preliminary results of clinical testing of streptokinase]. *Enzimologiya trombolizisa i streptokinaza: mater. respubl. simpoziuma. BelNII epidemiologii i mikrobiologii*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1982, pp. 134-139. (In Russian)
52. Mikutsky N.S., Savchenko A.N., Petrov Yu.P., Lensu S.M. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti tromboliticheskoy terapii ostrogo infarkta miokarda pri selektivnom vnutrikoronarnom vvedenii otechestvennogo tromboliticheskogo preparata tseliazy i avelizina (GDR) [Comparative assessment of the effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction with selective intracoronary administration of the domestic thrombolytic drug celyase and awelysine (GDR)]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 10-12. (In Russian)
53. Mikutsky N.S., Savchenko A.N., Votyakov V.I., Lensu S.M., Tarakanov Yu.P., Nikandrov V.N., Ekha Ya.E., Boyko V.I. Selektivnoye primeneniye fermentativnogo tromboliticheskogo preparata tseliazy (streptokinazy) u bol'nykh infarktom miokarda [Selective use of the enzymatic thrombolytic drug celyase (streptokinase) in patients with myocardial infarction]. *Zdravookhraneniye Belorussii* [Healthcare of Belarus]. 1984, no 12, pp. 16-19. (In Russian)
54. Golikov A.P., Zvereva T.V., Platonova T.K. Primeneniye tseliazy dlya lecheniya bol'nykh infarktom miokarda [Use of celyase for the treatment of patients with myocardial infarction]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 19-24. (In Russian)
55. Bokarev I.N., Butorov V.N. Opyt klinicheskogo primeneniya tseliazy i laboratornyye metody kontrolya za terapiyey [Experience in the clinical use of celyase and laboratory methods for monitoring therapy]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 25-26. (In Russian)
56. Lyusov V.A., Savenkov M.P., Skvortsova V.M., Buvaltsev V.I. Sistemnyy trombolizis u bol'nykh ostrym infarktom miokarda s pomoshch'yu tseliazy [Systemic thrombolysis in patients with acute myocardial infarction using celyase]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 26-31. (In Russian)
57. Petrov Yu.P., Kostin G.I., Bekreneva S.A., Lensu S.M., Mikutsky N.S., Savchenko A.N. Dinamika reologicheskikh svoystv krovi u bol'nykh ostrym infarktom miokarda pri tromboliticheskoy terapii [Dynamics of rheological properties of blood in patients with acute myocardial infarction during thrombolytic therapy]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot*. Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 32-35. (In Russian)
58. Mikutsky N.S. *Primeneniye novogo otechestvennogo fermentnogo tromboliticheskogo preparata tseliaza v klinike serdechnososudistoy khirurgii (eksperimental'no-klinicheskoye issledovaniye)* [The use of a new domestic enzyme thrombolytic drug

- celise in the clinic of cardiovascular surgery (experimental clinical study)]. Abstract of Ph. D. thesis. Minsk, 1986, 20 p. (In Russian)
59. Natradze D.A. Pervyy opyt klinicheskogo primeneniya tseliazy [First experience of clinical use of celyase]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 12-14. (In Russian)
60. Ilyin V.N., Leontyev G.S., Chirkova L.D., Danilova L.M., Savelyeva S.I. Lecheniye massivnoy tromboembolii legochnoy arterii regionarnoy infuziyey malykh doz tseliazy s kompleksom antitromboticheskikh sredstv [Treatment of massive pulmonary embolism with regional infusion of small doses of celiac with a complex of antithrombotic agents]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 14-18. (In Russian)
61. E.P. Ivanov E.P., G.B. Smolova G.B., V.E. Ivanov V.E., Bolshev V.V. Primeneniye tseliazy dlya korrektsii giperkoagulyatsionnoy i tromboticheskoy stadiy ostrogo i khronicheskogo DVS [Use of celyase for correction of hypercoagulable and thrombotic stages of acute and chronic disseminated intravascular coagulation]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 39-42. (In Russian)
62. Davydova G.S., Rytik P.G., Shatilo N.L. Voprosy konstruirovaniya i otsenki kazeinovykh pitatel'nykh sred dlya kul'tivirovaniya streptokokka – produksenta streptokinazy [Issues of design and evaluation of casein nutrient media for the cultivation of streptococcus – streptokinase producer]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 58-64. (In Russian)
63. Davydova G.S., Shatilo N.L. Zakonomernosti sinteza streptokinazy pri mnogotsiklicheskoy kul'tivirovaniy produktov [Patterns of streptokinase synthesis during multicyclic cultivation of the producer]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 64-69. (In Russian)
64. Shatilo N.L. *Zakonomernosti nakopleniya streptokinazy pri mnogostadiynom glubinnom kul'tivirovaniy streptokokka gruppy «C» na pitatel'nykh sredakh s gidrolizatom kazeina* [Patterns of streptokinase accumulation during multi-stage deep cultivation of group “C” streptococcus on nutrient media with casein hydrolyzate]. Abstract of Ph. D. thesis. Moscow, 1989, 22 p. (In Russian)
65. Votyakov V.I., Vorobyova G.V., Nikandrov V.N., Torchillin V.P., Skorostetskaya L.A., Dymont T.A., Tsymanovich S.G., Naumovich S.A., Lapkovsky M.A. Izucheniye modifikatsii streptokinazy polisakharidami. I. Polucheniye proizvodnykh streptokinazy [Study of modification of streptokinase by polysaccharides. I. Preparation of streptokinase derivatives]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 74-83. (In Russian)
66. Nikandrov V.N., Vorobyova G.V., Yankovskaya G.S. Izucheniye modifikatsii streptokinazy polisakharidami. II. Konformatsionnyye izmeneniya streptokinazy v sostave kompleksov [Study of modification of streptokinase by polysaccharides. II. Conformational changes of streptokinase within complexes]. / *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 83-87. (In Russian)
67. Demidchik N.V. Polucheniye plazminogena krolika i krupnogo rogatogo skota metodom affinnoy khromatografii na polimer-lizinsilokhrome [Preparation of rabbit and cattle plasminogen by affinity chromatography on polymer-lysine-silochrome]. *Streptokinaza v regulyatsii svertyvayushchey i protivosvertyvayushchey sistem krovi: sb. nauchnykh rabot.* Ed. Votyakov V.I. et al. Minsk, 1985, pp. 109-113. (In Russian)
68. Nikandrov V.N., Vorobyova G.V., Demidchik N.V., Yankovskaya G.S. Konformatsionnyye osobennosti molekul plazminogena cheloveka, byka i krolika v rastvore [Conformational features of human, bovine and rabbit plasminogen molecules in solution]. *Doklady AN BSSR* [Reports of the

- Academy of Sciences of the BSSR]. 1989. Vol. 33, no 7, pp. 664-667. (In Russian)
69. Nikandrov V.N., Vorobyova G.V., Demidchik N.V., Yankovskaya G.S. Conformation ability test of human, rabbit and bovine plasminogens and their specific interaction with streptokinase // Intern. J. Biol. Macromolec. 1992, vol. 14, no 4, pp. 229-234
70. Nikandrov V.N., Vorobyova G.V., Demidchik N.V. The state of tryptophan-containing sites of human, bovine and rabbit plasminogens with changing solution pHs. Intern. J. Biochem. 1994, vol. 26, no 8, pp. 1043-1047.
71. Nikandrov V.N. Vorobyova G.V., Demidchik N.V. Effect of guanidine hydrochloride on the state of tryptophan-containing sites of human, bovine and rabbit plasminogens. *Izvestiya NAN Belarusi, ser. mediko-biol. n.* [News of the National Academy of Sciences of Belarus, ser. medico-biol. sci.]. 2001, no 2, pp. 48-52. (In Russian)
72. Nikandrov V.N. *Streptokinaza. Strukturnyye i funktsional'nyye svoystva* [Streptokinase. Structural and functional properties]. Abstract of D. Sci. Habil. thesis. Moscow, 1989, 31 p. (In Russian)
73. Nikandrov V.N. Strukturnaya organizatsiya molekuly streptokinazy [Structural organization of the streptokinase molecule]. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic chemistry]. 1994. Vol. 20, no 2, pp. 169-181. (In Russian)
74. Pyzhova N.S. *Uchastie aktivnykh form kisloroda v protsessah proteoliza* [Participation of reactive oxygen species in the process of proteolysis]. Abstract of Ph. D. thesis. Minsk, 1991, 20 p. (In Russian)
75. Nikandrov, V.N. On the plasminogen-activating function of streptokinase // Intern. J. Biochem. 1992. Vol. 24, no 1, pp. 47-53.
76. Votyakov V.I., Nikandrov V.N., Sudnik Yu.M. *Sposob polucheniya plazmina* [Method for obtaining plasmin] Author's license no. 1252338 SSSR, MKI C 19 N 9/68, C 19 N 9/72; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1986. (In Russian)
77. Nikandrov V.N., Pyzhova N.S., Klinger Yu.E., Votyakov V.I. *Sposob otbora streptokinaznykh aktivatorov plazminogena* [Method for selecting streptokinase plasminogen activators] Author's license no. 1363561 SSSR, MKI A 61 K 37/47; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1982. (In Russian)
78. Nikandrov V.N., Pyzhova N.S. *Sposob opredeleniya aktivatorov plazminogena* [Method for finding of plasminogen activators] Author's license no. 1472508 SSSR, MKI C 12 Q 1; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1988. (In Russian)
79. Nikandrov V.N., Pyzhova N.S. Kislorodzavisimyiy put aktivatsii plazminogena i novyye fiziko-himicheskie mekhanizmyi proteoliza [Oxygen-dependent plasminogen activation pathway and new physicochemical mechanisms of proteolysis]. *Izvestiya natsionalnoy akademii nauk Belarusi. Seriya mediko-biologicheskikh nauk.* [News of the National Academy of Sciences of Belarus. Series: Biomedical Sciences]. 2001, no. 1, pp. 54-60. (In Russian)
80. Nikandrov V.N., Pyzhova N.S. Some unusual manifestation of proteolysis. *Cellular and Molecular Biology.* 2006, Vol. 52, no 4. pp. 30-39.
81. Kazyuchits O.A. *Kharakteristika funktsional'nykh grupp streptokinazy* [Characteristics of functional groups of streptokinase]. Abstract of Ph. D. thesis. Minsk, 1993. 15 p. (In Russian)
82. Nikandrov, V.N. Chemical modification of streptokinase functional groups. *Chemical Modification of Enzymes.* Nova Sci. Publ. Inc. Eds. B.I.Kurganov et al. New York, 1996, pp. 567-614.
83. Nikandrov V.N., Rudnitskaya L.S., Poleschuk N.N., Davyidova G.S. Streptokinaznaya aktivnost membran kletok β -gemoliticheskikh streptokkov gruppyi S [Streptokinase activity of cell membranes of β -hemolytic streptococcus group C]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii,* 1990, no. 1, pp. 98-100. (In Russian)
84. Nikandrov V.N., Rudnitskaya L.S., Poleschuk N.N., Davyidova G.S. Streptokinaznaya aktivnost membran kletok β -gemoliticheskikh streptokkov gruppyi S [Streptokinase activity of cell membranes of β -hemolytic streptococcus group C]. *Izvesti-*

- the Ministry of Health of the BSSR. 1987. (In Russian)
96. Klinger Yu.E., Andreeva O.T., Nikandrov V.N., Rytik P.G., Danilichev V.F. *Protivovirusnoye sredstvo dlya lecheniya gerpeticheskogo keratokon'yunktivita* [Antiviral agent for the treatment of herpetic keratoconjunctivitis]. Author's license no. 1822790 SSSR, MKI A 61 K 31/48; Belarusian Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the BSSR. 1992. (In Russian)
97. Nikandrov V.N., Zilbergleyt M.A., Pyzhova N.S., Lisova V.S. *Sredstvo dlya ingibirovaniya streptokinazy* [Agent for inhibiting streptokinase]. Patent RB no. 5821, MPK7 S12N 9/70, C 07G 1/00, 2003. (In Russian)
98. V.N. Nikandrov V.N., Zhuk O.N. Streptokinaza i plazminogen v biotekhnologii kletok nervnoy tkani [Streptokinase and plasminogen in the biotechnology of nervous tissue cells]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* [Cell transplantation and tissue engineering]. 2011, vol. 6, no 1, pp. 36–48.
99. Kulchitsky V.A., Azev O.A., Nikandrov V.N. Кульчицкий В.А. Способность плазминогена и каталазы модулировать электрическую активность бульбарных нейронов [The ability of plasminogen and catalase to modulate the electrical activity of bulbar neurons]. *Doklady Natsional'noy akademii nauk Belarusi* [Reports of the NAS of Belarus]. 2000. Vol. 44, no 3, pp. 67-69.
100. Nikandrov V.N., Pyatin V.F., Alekseeva A.S., Miroshnichenko I.V., Yakunina O.V., Novoselova A.M., Garkun Yu.S., Murashko O.N., V.A. Kulchitsky V.A. Modulyatsiya tsentral'noy respiratornoy aktivnosti s pomoshch'yu plazminogena, streptokinazy i ikh kompleksov s piruvatkinazoy [Modulation of central respiratory activity by plasminogen, streptokinase and their complexes with pyruvate kinase]. *Izvestiya natsionalnoy akademii nauk Belarusi. Seriya mediko-biologicheskikh nauk*. [News of the National Academy of Sciences of Belarus. Series: Biomedical Sciences]. 2003, no 2. pp. 40-43.

Received 13 October 2023