

ISSN 2710-3056

Grail of Science

Periodical scientific journal

No 12-13 April
2022

The issue of journal contains

Proceedings of the III Correspondence
International Scientific and Practical Conference

AN INTEGRATED APPROACH TO SCIENCE MODERNIZATION: METHODS, MODELS AND MULTIDISCIPLINARITY

held on April 29th, 2022 by

NGO European Scientific Platform (Vinnytsia, Ukraine)
LLC International Centre Corporate Management (Vienna, Austria)



OUCI
Open Ukrainian Citation Index




Euro Science Certificate № 22365
dated 20.03.2022

INDEX  COPERNICUS
INTERNATIONAL

INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL

GRAIL OF SCIENCE

№ **12-13**  April, 2022
with the proceedings of the:

III Correspondence International Scientific and Practical Conference

AN INTEGRATED APPROACH TO SCIENCE MODERNIZATION: METHODS, MODELS AND MULTIDISCIPLINARITY

held on April 29th, 2022 by

NGO European Scientific Platform (Vinnytsia, Ukraine)

LLC International Centre Corporate Management (Vienna, Austria)



**EUROPEAN
SCIENTIFIC
PLATFORM**



ICCM
International Centre
Corporate Management

Міжнародний науковий журнал «Грааль науки»

№ 12-13 (Квітень, 2022) : за матеріалами III Міжнародної науково-практичної конференції «An integrated approach to science modernization: methods, models and multidisciplinary», що проводилася 29 квітня 2022 року ГО «Європейська наукова платформа» (Вінниця, Україна) та ТОВ «International Centre Corporate Management» (Відень, Австрія).



Editor in chief: Mariia Holdenblat

Deputy Chairman of the Organizing Committee: Rachael Aparo

Responsible for e-layout: Tatiana Bilous

Responsible designer: Nadiia Kazmina

Responsible proofreader: Hryhorii Dudnyk

International Editorial Board:

Alona Tanasiichuk - D.Sc. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Marko Timchev - D.Sc. (Economics), Associate professor (Republic of Bulgaria)
Nina Korbozerova - D.Sc. (Philology), Professor (Ukraine)
Yuliia Voskoboinikova - D.Sc. (Arts) (Ukraine)
Svitlana Boiko - Ph.D. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Volodymyr Zanora - Ph.D. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Iryna Markovych - Ph.D. (Economics), Associate professor (Ukraine)
Nataliia Mykhalitska - Ph.D. (Public Administration), Associate professor (Ukraine)
Anton Kozma - Ph.D. (Chemistry) (Ukraine)
Dmytro Lysenko - Ph.D. (Medicine), Associate professor (Ukraine)
Yuriy Polyezhyayev - Ph.D. (Social Communications), Associate professor (Ukraine)
Alla Kulichenko - D.Sc. (Pedagogy), Associate professor (Ukraine)
Taras Furman - Ph.D. (Pedagogy), Associate professor (Ukraine)
Mariana Vereskliia - Ph.D. (Pedagogy), Associate professor (Ukraine)
Siarhei Rybak - Ph.D. (Law), Associate professor (Republic of Belarus)
Anatolii Kornus - Ph.D. (Geography), Associate professor (Ukraine)
Tetiana Luhova - Ph.D. (Arts), Associate professor (Ukraine)



The conference is included in the catalog of International Scientific Conferences; approved by ResearchBib and certified by Euro Science Certification Group (Certificate № 22365 dated March 20th, 2022).

Conference proceedings are publicly available under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

The journal is included in the international catalogs of scientific publications and science-based databases: Index Copernicus, CrossRef, Google Scholar and OUCI.



Conference proceedings are indexed in ICI (World of Papers), CrossRef, OUCI, Google Scholar, ResearchGate, ORCID and OpenAIRE.

Свідоцтво про державну
реєстрацію друкованого ЗМІ:
КВ 24638-14578ПР, від 04.11.2020

Certificate of state
registration of mass media:
КВ 24638-14578ПР of 04.11.2020




DOI 10.36074/grail-of-science.29.04.2022.033

ФІБРИНОЛІТИЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ: ПРИЧИНИ, МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТА ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ

Левченко Ольга Едуардівна

студентка

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,
Україна

Макарова Наталія Миколаївна 

кандидат біологічних наук, доцент

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,
Україна

Ворошилова Наталія Михайлівна 

кандидат біологічних наук, старший викладач

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ,
Україна

Анотація. Розглянуто молекулярні механізми функціональних ускладнень, обумовлених недостатньою ефективністю гідролітичного розщеплення плазміном фібринового згустку. Показано, що порушення регулярності структури фібрину ускладнює або унеможливує міграцію плазміну по поверхні розщеплюваного фібрину. Обговорюються причини недостатньої ефективності поширених фібринолітиків та підходи до її подолання.

Ключові слова: фібриноліз, фібрин, плазмін, активатори плазміногену.

Підтримка крові в рідкому стані та забезпечення від крововиливу при пошкодженні судин забезпечується узгодженою дією зсідуючого та фібринолітичного каскадів системи гемостазу. Як нестача, так і надлишок їх функціональної активності порушує гемостатичний баланс та призводить до тяжких ускладнень. Так, надмірне згортання крові чи недостатній фібриноліз відіграють істотну роль в розвитку атеросклерозу та його ускладнень, інфаркті міокарду, порушенні мозкового кровообігу, цукровому діабеті, злоякісних новоутвореннях, ускладненнях вагітності, септицемії та септичному шоці, спадкових тромбофілічних порушеннях, післяопераційних ускладненнях та багатьох інших захворювань. Натомість, недостатнє зсідання крові чи надмірний фібриноліз обумовлюють різноманітні кровотечі, що становлять тяжке ускладнення при травмах та хірургічних втручаннях. Генетично обумовлена функціональна недостатність певних факторів зсідання крові

обумовлює гемофілії. Не менш суворими є вимоги до регулярності фібринолітичного процесу [1]. Його ефективність обумовлено здатністю плазміногену (ПГ) та тканинного активатора плазміногену (t-PA, Е.С.3.4.21.68) сорбуватись на фібриновій сітці, активуватись до плазміну (Е.С. 3.4.21.7) та розщеплювати фібриновий згусток. Сам по собі плазмін (ПМ) є досить слабкою трипсин-подібною сериною протеїназою. Він що значно поступається трипсину (Е.С. 3.4.21.4) за ефективністю гідолізу неспецифічних субстратів. Натомість, за ефективністю розщеплення фібринового згустку ПМ значно перевершує трипсин [2]. Це обумовлено присутністю в складі молекул ПГ та ПМ кринглових структур зі специфічними ділянками міжмолекулярної взаємодії (Рис.1).

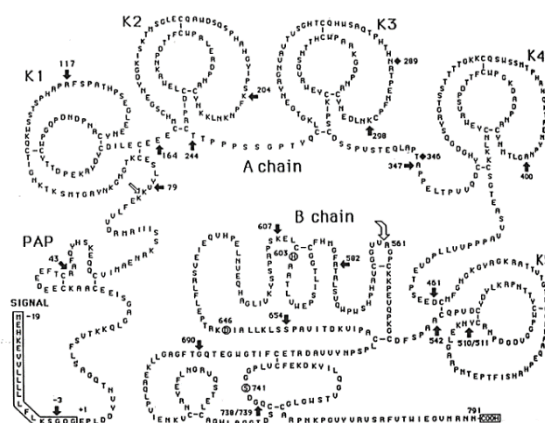


Рис. 1. Первинна послідовність препроформи плазміногену людини: А – важкий та В – легкий ланцюги плазміну; С – сигнальний пептид; PAP – преактиваційний пептид 1-77; K1, K2, K3, K4, K5 – перший, другий, третій, четвертий та п'ятий крингли, відповідно; ♦ - місця глікозилювання в Асн²⁸⁹ та Тир³⁴⁶; активаційний зв'язок Арг⁵⁶¹-Вал⁵⁶²; Гіс⁶⁰³, Асп⁶⁴⁶ и Сер⁷⁴¹ активного центра плазміну [3].

Ці ділянки забезпечують здатність ПГ сорбуватись на фібриновій сітці, міграцію проактивованого ПМ по ній по мірі розщеплення та блокуватись α_2 -антиплазміном після вивільнення в розчин [4]. Сорбований на фібрині ПМ є захищеним від інактивації α_2 -антиплазміном.

Як вже відмічено, недостатній фібриноліз обумовлює цілу низку ускладнень. Для компенсації цієї недостатності застосовуються медикаментозні препарати – фібринолітики [5]. Так, широкого вжитку зазнали препарати на основі стрептокінази (СК) та її похідних. Цей бактеріальний білок не має власного гідролітичного центра, однак утворює активний комплекс з ПГ. Комплекс ПГ-СК специфічно розщеплює в молекулах розчинного ПГ активаційний зв'язок Арг⁵⁶¹-Вал⁵⁶², що й забезпечує лізис фібринового згустку. Фібринолітики на основі СК та її похідних активують ПГ в розчині, що істотно зменшує його дію на фібриновий згусток через швидку інактивацію вільного плазміну α_2 -антиплазміном. Те ж саме стосується й активатора плазміногену урокіназного типу (Е.С. 3.4.21.31). Натомість фібринолітики на основі тканинного активатора плазміногену активують ПГ лише в сорбованому на фібрині стані. Однак питання про ефективність застосування фібринолітиків

лишається далеким від остаточного вирішення. Причина такого стану речей може бути обумовлена самим механізмом плазмінового лізису фібрину. Ефективне розщеплення ПМ фібринового згустку можливе лише за регулярної структури останнього, що необхідно для міграція ПМ від однієї ділянки розщеплення до іншої. Порушення ж цієї регулярності веде до зниження ефективності фібринолітичного процесу. Для такого припущення існує низка даних що свідчать про підвищену резистентність структурно ушкодженого фібрину до гідролізу ПМ як *in vivo*, так і *in vitro* [6,7]. Закономірно повстає питання, чи можливе подолання ускладнення, що безпосередньо обумовлене характером взаємодії ПМ з фібрином. З очевидних причин отримання відповіді на це питання має важливе практичне значення. На початку 70-х років минулого сторіччя були спроби застосування трипсину в якості фібринолітика. Це призвело до низки непередбачуваних ускладнень і, як наслідок, до заборони на застосування трипсину внутрішньосудинного. З точки зору сучасних уявлень про механізми протеолітичної активації трипсином проформ різноманітних білків крові це навряд чи викличе подив, оскільки неконтрольована та функціонально необгрунтована активація гарантує тяжкі ускладнення. Не менш сумнівною видається й доцільність застосування препарату, що згідно фармакопеї містить проактивованій трипсином до ПМ ПГ, однак за даними гель-електрофорезу містить лише білки з молекулярною масою біля 20 кДа проти 86 кДа плазміну [8].

Значно більшої уваги заслуговують препарати малоімуногенних протеїназ бактеріального походження, що почали впроваджуватись в практику протягом останнього десятиріччя.. Ці ферменти позбавлені без вираженої субстратної специфічності. Вони не виявляють трипсин-подібної, а отже й активаторної, дії, однак ефективно гідролізують білки, що втратили свою нативну глобулярну структуру. Показано фібринолітичну дію ферментів цієї групи. Зрозуміло, що подібні протеїнази поступатимуться ПМ за ефективністю розщеплення регулярного фібрину, однак саме через відсутність в їх складі кринглових зв'язуючих ділянок деформованість структури фібрину для них значення не матиме. Це створює передумови для подолання фібринолітичної недостатності, обумовленої особливостями взаємодії плазміну з фібрином.

Список використаних джерел:

- [1] Волков, Г.Л., Платонова, Т.Н., Савчук, А.Н., Горницкая О.В., Чернышенко, Т.М., Краснорыжая, Е.Н. (2005). Современные представления о системе гемостаза. Київ: Наукова Думка, 296 с.
- [2] Weinstein, M., Doolittle, R. (1972). Differential specificities of thrombin, plasmin and trypsin with regard to synthetic and natural substrates and inhibitors. *Biochem. Biophys. Acta.* 258 (2), 577-590.
- [3] Petersen, T., Martzen M., Ichinose A. & Dave, E. (1990). Characteruzation of the gene for human plasminogen, a key proenzyme in fibrinolytic system. *J. Biol. Chem.*, 265(11), 6104-6111.
- [4] Заболотный, Д.И. (2008). *Молекулярная патология белка*. Київ: Логос, , 236 с.
- [5] Kulman, S.S., Sabu, A. (2019). Fibrinolytic enzymes for thrombotic therapy/in: Therapeutic Enzymes: function and clinical implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1148, 345-382.

- [6] Savchuk, A.N., Zinchenko, D.A., Zabolotnyi, D.I. (2009). The contact denaturation of proteins and the problem of biocompatibility of implants/in: *Molecular Pathology of Proteins* (Zabolotnyi D.I., Ed) New York: Nova Science Publishers, 159-168.
- [7] Grobbelaar, J.M., Venter, C., Vlok, M. (2021). SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrinogen resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci. Rep.*, 41(8): BSR20210611. doi: 10.1042/BSR20210611.
- [8] Klys', Yu.G. et al. (2009). Proteolytically degraded enzymes derivatives: Their diagnostic and therapeutic value / In: *Molecular Pathology of Proteins* (Zabolotny D.I., Ed.), New York: Nova Science Publishers, NY, 139-151