

Взаимный катализ в наработке плазмينا и урокиназы в плазме крови человека**Ф.В. Кузнецов^{1,2}, К.Г. Гурия¹**¹Московский физико-технический институт (государственный университет)²ФГБУ Гематологический научный центр

Понимание фундаментальных механизмов, обеспечивающих образование и последующее растворение тромбов в организме человека, чрезвычайно важно для разработки эффективных и безопасных методик борьбы с тромботическими осложнениями. Пороговый ответ на стимуляцию и самоускоренная наработка тромбина являются ключевыми особенностями системы свертывания крови, определяющими возможность ее экстренного срабатывания [1,2]. Фибринолитическая система по своему устройству во многом схожа с системой свертывания крови: обе системы основаны на сложных сетях реакций, содержащих петли положительных обратных связей. В недавней работе [3] была теоретически проанализирована возможность пороговой активации фибринолитической системы в результате взаимного катализа процессов наработки плазмينا и урокиназы. Целью настоящей работы было экспериментальное исследование роли процессов взаимного катализа в пороговой активации фибринолитической системы *in vitro*.

В рамках настоящей работы были проведены серии экспериментов *in vitro* с различными уровнями стимуляции фибринолитической системы урокиназой и проурокиназой. Концентрации проурокиназы и урокиназы варьировались по средствам добавления к образцам плазмы крови фибринолитических препаратов (урокиназа (Medac GmbH, Hamburg, Germany) и рекомбинантная проурокиназа (Гемаза, РКНПК МЗ РФ, Москва, Россия)). Кинетика наработки плазмينا и урокиназы в плазме крови измерялась при помощи флуорогенного субстрата Boc-Glu-Lys-Lys-MCA [t-Butyloxycarbonyl-L-Glutamyl-L-Lysyl-L-Lysine-4-Methyl-Coumaryl-7-Amide]. Измерения проводились в 96-луночных планшетах при помощи флуоресцентного ридера Biotek Synergy H4.

Были получены и проанализированы кинетические кривые наработки плазмينا и урокиназы для различных концентраций добавляемых фибринолитических агентов. Было обнаружено, что после некоторого промежутка времени, скорость наработки плазмينا в системе выходит на стационар. Это соответствует равновесию между активацией и ингибированием плазмينا. Была проанализирована зависимость стационарной скорости от исходных концентраций фибринолитиков. Установлено, что данная зависимость содержит излом в области 2.1 ± 0.2 нМ для проурокиназы (и 0.4 ± 0.3 нМ для урокиназы). Полученные пороговые значения позволяют утверждать, что в "закрытой" системе *in vitro* пороговая активация самоускоренной наработки плазмينا не способна вызвать фибринолитический эффект, достаточно выраженный для быстрого растворения кровяного сгустка. Роль пороговой активации наработки плазмينا *in vivo* является предметом дальнейшего изучения.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований, грант № 16-34-01180.

Литература

1. Hemker H.C. & Zwaal R.F.A. eds., Blood coagulation. // Elsevier. 1986; 320.
2. Jesty J. & Beltrami E. Positive feedbacks of coagulation: their role in threshold regulation. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005; 25(12), 2463–9
3. Guria K.G., Gagarina A.R. & Guria G.Th. Instabilities in fibrinolytic regulatory system. Theoretical analysis of blow-up phenomena. // J.Theor.Biol. 2012; 304, 27-38.