

16+

ISSN 2078-1008 (print)
ISSN 2687-1483 (online)

ТРОМБОЗ ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

№ 2
2025



www.hemostas.ru



ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал • Основан в 2001 г.
ISSN 2078-1008 (print) • ISSN 2687-1483 (online)

№ 2

Июнь 2025 г.

Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Буланов Андрей Юльевич, д.м.н., в.н.с. отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ; профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; главный внештатный специалист-трансфузиолог ДЗМ; заслуженный врач РФ, Москва, Россия. E-mail: buldoc68@mail.ru.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Аксельрод Б.А., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиологии и реанимации) ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Россия.

Антонова Н.М., д.б.н., проф., руководитель направления «Биомеханика», Институт механики Болгарской Академии Наук, София, Болгария.

Вавилова Т.В., д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Верейна Н.К., д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУМУ Минздрава России, Челябинск, Россия.

Воробьева Н.А., д.м.н., проф., директор Северного филиала ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России; руководитель Регионального центра анти тромботической терапии ГБУЗ АО Первая ГКБ им. Е.Е. Воловского, Архангельск, Россия.

Давыдкин И.Л., д.м.н., проф., директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; эксперт РАН по профилю «Гематология», Самара, Россия.

Жибурт Е.Б., д.м.н., проф., зав. кафедрой трансфузиологии ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Зайнулина М.С., д.м.н., проф., главный врач СПбГБУЗ РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Кудлай Д.А., д.м.н., проф., член-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова; в.н.с. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ»; Москва, Россия.

Момот А.П., д.м.н., проф., профессор кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; директор ООО «Технология-Стандарт»; Барнаул, Россия.

Муравьев А.В., д.б.н., проф., профессор кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО ЯГПУ им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия.

Полушин Ю.С., д.м.н., проф., академик РАН, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; заслуженный врач РФ, Президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург, Россия.

Поспелова Т.И., д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки Новосибирской области, Новосибирск, Россия.

Румянцев С.А., д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины, Москва, Россия.

Сучков И.А., д.м.н., проф., профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Танащян М.М., д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора по научной работе ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Самсонова Н.Н., д.м.н., проф., Москва, Россия.

Васильев С.А., д.м.н., проф., Москва, Россия.

Папаян Л.П., д.м.н., проф., Санкт-Петербург, Россия.

Румянцев А.Г., д.м.н., проф., академик РАН, Москва, Россия.

Журнал включен в международную базу СКОПУС, в Белый список и в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал индексируется в РИНЦ.

Журнал «ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 24 августа 2001 года ПИ № 779636.

Учредитель: ООО «Гемостаз и Реология»

Издатель: ООО «Гемостаз и Реология»

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Авторы, присылающие материалы для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.thrj.ru

Плата за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

© ООО «Гемостаз и Реология»

Подписной индекс по каталогу «Пресса России»

83835 — для индивидуальных подписчиков

83837 — для предприятий и организаций

Подписной индекс по каталогу «Почта России»

ПП665 — для индивидуальных подписчиков

ПП673 — для предприятий и организаций

Подписной индекс по каталогу «Урал-Пресс»

18362 — для индивидуальных подписчиков

18363 — для предприятий и организаций

Тираж 1500 экз.

Цена свободная.

Адрес редакции:

Телефон:

Факс:

E-mail:

Web:

Заведующий редакцией

Редактор

Редактор английского языка

Дизайн и верстка

Москва 125009 а/я 146

+7 (903) 144-46-34

+7 (495) 699-33-73

hemostas@aha.ru, roitman@hemostas.ru

www.thrj.ru, www.hemostas.ru

М.Ю. Андрианова

А.Р. Камалова

А.В. Бартова

К.А. Свищёв

Отпечатано в ООО «Авансд солионз».

119071, г. Москва, Ленинский пр-т, д.19, стр.1.

www.aov.ru

СОДЕРЖАНИЕ

РАЗНОЕ

Воспоминания о профессоре Зиновии Соломоновиче Баркагане	5
---	---

ОБЗОР

Момот А.П., Неймарк М.И., Федоров Д.В., Строзенко Л.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности и ее возможная роль в реализации тромбообразования при тромбофилии и/или наличии факторов тромбогенного риска	11
--	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Строзенко Л.А., Момот А.П., Цывкина Л.П., Лобанов Ю.Ф., Момот Д.А., Пономарёв В.С. Предикторы тромботических осложнений у детей с проявлением кровоточивости	22
Вдовин В.М., Момот А.П., Шахматов И.И., Неймарк М.И., Лычёва Н.А., Момот Д.А., Бобров И.П. Значение внутривенного введения малой дозы экзогенного фибрин-мономера для минимизации посттравматической кровопотери в эксперименте	32

ОБЗОРЫ

Золотовская И.А., Рамодина М.Е. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хронической болезнью почек	44
Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Кихтенко Н.В., Ройтман Е.В. Тромболитические субтилизины	53
Шрайнер Е.В., Быстрова В.И., Покушалов Е.А., Кудлай Д.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	66

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измайлов Е.П., Ткебучава И.В., Катков С.С., Сайфуллин Р.Р. Опыт проведения продленной вентиляции легких через трахеостому у больных с абдоминальным сепсисом	75
Чан М.Д., Шурдумова М.Х., Петрова Е.А., Кольцова Е.А., Ясаманова А.Н., Авакян Г.Г., Кольцов И.А. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в острейшем и остром периоде кардиоэмболического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии	83
Тимохова С.Ю., Рагимов А.А., Синьков С.В., Григорьев С.В., Голубцов В.В., Ананич М.Ю. Рестриктивная тактика трансфузионной терапии в перипартовом периоде	95
Гуськова А.В., Шалёва А.А., Субботина Т.Н., Вережцагина С.В., Якименко О.Н., Чернова А.А., Суздалева И.А. Исследование генетических полиморфизмов тромбофилии и параметров гемостаза в группе молодых спортсменов	103
Кучма Г.Б., Якубова У.А., Козлова Л.К., Багирова Г.Г., Лебеденко С.А., Татарина В.В., Башкатова Т.А., Плотнокова П.А. Гемофилия в Оренбургской области: анализ причин смертности за 2008–2024 гг.	113

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Воронцова А.С., Быкова Н.В. Периоперационное ведение пациента с наследственной гипопроконвертинемией	122
Андреева Т.А., Залепухина О.Э., Крашенинникова О.А., Позднякова В.А., Петров В.Ю. Опыт применения препарата лоноктоког альфа для профилактической терапии пациента с гемофилией А	129

CONTENTS

MISCELLANEOUS

Memories of Professor Zinovy Solomonovich Barkagan	5
---	---

REVIEW

Momot A.P., Neymark M.I., Fedorov D.V., Strozenko L.A., Tsyvkina L.P. The state of thrombotic readiness and its possible role in thrombosis realization in thrombophilia and/or with thrombogenic risk factors	11
--	----

ORIGINAL PAPERS

Strozenko L.A., Momot A.P., Tsyvkina L.P., Lobanov Yu.F., Momot D.A., Ponomarev V.S. Predictors of thrombotic complications in children with bleeding manifestations	22
Vdovin V.M., Momot A.P., Shakhmatov I.I., Neymark M.I., Lycheva N.A., Momot D.A., Bobrov I.P. The intravenous administration importance of small doses of exogenous fibrin monomer to minimize post-traumatic blood loss in the experiment	32

REVIEWS

Zolotovskaya I.A., Ramodina M.E. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease	44
Madonov P.G., Mishenina S.V., Kikhtenko N.V., Roitman E.V. Thrombolytic subtilisins	53
Schreiner E.V., Bystrova V.I., Pokushalov E.A., Kudlay D.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treatment and prevention of cardiovascular diseases	66

ORIGINAL PAPERS

Izmailov E.P., Tkebuchava I.V., Katkov S.S., Saifullin R.R. Prolonged mechanical ventilation via tracheostomy in patients with abdominal sepsis	75
Tran M.D., Shurdumova M.Kh., Petrova E.A., Koltsova E.A., Yasamanova A.N., Avakyan G.G., Koltsov I.A. Vascular-platelet hemostasis in hyperacute and acute phases of cardioembolic stroke during anticoagulant therapy	83
Timokhova S.Yu., Ragimov A.A., Sinkov S.V., Grigoriev S.V., Golubtsov V.V., Ananich M. Yu. Restrictive strategy of transfusion therapy in the peripartum period	95
Guskova A.V., Shalyova A.A., Subbotina T.N., Vereshchagina S.V., Yakimenko O.N., Chernova A.A., Suzdaleva I.A. Study of thrombophilia genetic polymorphisms and hemostasis parameters in a group of young athletes	103
Kuchma G.B., Yakubova U.A., Kozlova L.K., Bagirova G.G., Lebedenko S.A., Tatarinova V.V., Bashkatova T.A., Plotnikova P.A. Hemophilia in the Orenburg region: analysis of mortality causes, 2008–2024	113

CLINICAL CASES

Vorobyeva N.A., Vorobyeva A.I., Vorontsova A.S., Bykova N.V. Perioperative management of a patient with hereditary hypoproconvertinemia	122
Andreeva T.A., Zalepukhinina O.E., Krashenninnikova O.A., Pozdnyakova V.A., Petrov V. Yu. Clinical experience with lonoctocog alfa for prophylaxis in a patient with hemophilia A	129

ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СУБТИЛИЗИНЫ

П.Г. Мадонов¹, С.В. Мишенина¹, Н.В. Кихтенко², Е.В. Ройтман^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52; ²ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент»; Россия, 630559 Новосибирская область, рабочий поселок Кольцово, ул. Технопарковая, 10;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Резюме. Тромболитические препараты на основе сериновых протеиназ — активаторов плазминогена эффективно устраняют критическую окклюзию при остром инфаркте миокарда и ишемическом инсульте. Однако их применение ограничено однократным внутривенным введением. Использование сериновых протеиназ-субтилизинов существенно расширяет горизонт тромболитической терапии. С момента открытия субтилизинов в 1947 г. прошло почти 80 лет, в течение которых интерес к субтилизинам проявился в публикации более 9000 научных статей и защите более 3000 изобретений, треть из которых относится к области медицины. Многолетние химические, биологические и медицинские исследования позволили не только сформулировать концепцию применения субтилизинов, но и разработать оригинальные технологические решения по производству лекарственных препаратов на их основе. В результате возникает новая группа лекарственных препаратов — пероральные тромболитики, составляющие основу принципиально новой фармакологической технологии, которая устраняет 2 существенные проблемы современного фармакологического тромболитического лечения — невозможность пролонгированного дозозависимого растворения тромба и невозможность перорального применения. В настоящее время разработка новых препаратов идет в 3 направлениях — на основе субтилизина типа Carlsberg, наттокиназы и люмброкиназы. На сегодняшний день зарегистрированы и внедрены в реальную клиническую практику 2 тромболитических лекарственных препарата на основе субтилизинов — Тромбовазим® и Disolf®, которые успешно применяются для лечения тромбозов. В Российской Федерации лекарственный препарат Тромбовазим® зарегистрирован в качестве инфузионного тромболитика для лечения острого инфаркта миокарда и как тромболитический агент в комплексном лечении заболеваний вен. Разработчики препарата Disolf® пока не приступили к регистрации в нашей стране. В данной статье представлен аналитический обзор научно-практических разработок в области применения субтилизинов.

Ключевые слова: субтилизины, наттокиназа, люмброкиназа, тромболитическая терапия, Тромбовазим®, Disolf®

Автор для корреспонденции: Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: pmadonov@yandex.ru

Статья поступила: 10.02.2025. В доработанном виде: 21.03.2025. Принята к печати: 30.05.2025.

Для цитирования: Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Кихтенко Н.В., Ройтман Е.В. Тромболитические субтилизины. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2025;(2):53–65.

THROMBOLYTIC SUBTILISINS

PAVEL G. MADONOV¹, SVETLANA V. MISHENINA¹, NATALIYA V. KIKHTENKO², EUGENE V. ROITMAN^{3,4}

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

²Scientific Future Management LLC; 10 Tekhnoparkovaya Str., Koltsovo Settlement, Novosibirsk Region 630559, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University,

Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁴Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Summary. Thrombolytic agents based on serine proteinase-plasminogen activators effectively eliminate critical occlusion in acute myocardial infarction and ischemic stroke. However, their use is limited to a single intravenous injection. The use of serine proteinases-subtilisins significantly expands the horizon of thrombolytic therapy. Almost 80 years have passed since the discovery of subtilisins in 1947, during which interest in subtilisins has manifested itself in the publication of more than 9,000 scientific articles and the protection of more than 3,000 inventions, one third of which are related to medicine. Long-term chemical, biological and medical research has allowed not only to formulate the concept of using subtilisins, but also to develop original technological solutions for the production of agents based on them. As a result, a new group of agents is emerging — oral thrombolytics, which form the basis of a fundamentally new pharmacological technology that addresses two significant issues of modern pharmacological thrombolysis — the impossibility of prolonged dose-dependent thrombus dissolution and oral administration. Currently, new agents are being developed in three directions — based on subtilisin Carlsberg, nattokinase and lumbrokinase. To date, two thrombolytic subtilisin-based agents have been authorized and introduced into real clinical practice — Trombovazim® and Disolf®, which are successfully used to treat thrombosis. In the Russian Federation, Trombovazim® is approved as an infusion thrombolytic agent for the treatment of acute myocardial infarction and as a thrombolytic agent in the complex treatment of venous diseases. The developers of Disolf® have not yet begun authorization process in Russia. This article presents an analytical review of scientific and practical developments in the field of subtilisin use.

Keywords: *subtilisins, nattokinase, lumbrokinase, thrombolytic therapy, Trombovazim®, Disolf®*

Correspondence: Pavel G. Madonov, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia. E-mail: pmadonov@yandex.ru

Received: 10.02.2025. **Revised:** 21.03.2025. **Accepted:** 30.05.2025.

For citation: Madonov P.G., Mishenina S.V., Kikhtenko N.V., Roitman E.V. Thrombolytic subtilisins. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2025;(2):53–65. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Медицинское применение ферментных препаратов имеет широкое распространение и давнюю историю. Внутри их классификации (АТХ — B01AD Ферментные препараты) есть группа фибринолитических препаратов. В Российской Федерации зарегистрировано 12 лекарственных препаратов этой группы. Все присутствующие на фармацевтическом рынке и в реальной клинической практике тромболитические препараты являются по своей химической сущности протеолитическими ферментами — сериновыми протеиназами. По своей фармакологической мишени они делятся всего на 2 группы:

- 1) сериновые протеиназы, конвертирующие плазминоген в плазмин (активаторы плазминогена);
- 2) сериновые протеиназы прямого фибринолитического/тромболитического действия (плазмин, субтилизин).

Будет уместно отметить то обстоятельство, что активаторы плазминогена (альтеплаза, тенектеплаза, стрептокиназа, стафилокиназа и др.) по своему фармакологическому воздействию тромболитиками не являются, поскольку самостоятельно гидролиз фибрина — лизис тромба не осуществляют. Тромболитическим действием обладает образованный ими из плазминогена плазмин.

Применение плазмина для лечения тромботических окклюзий в настоящее время имеет лишь исторический интерес. Нельзя не упомянуть при этом славное имя академика *Е.И. Чазова*, который внедрил в клиническую практику применение лекарственного препарата «фибринолизин» на основе донорского плазмина [1]. Весьма трогательно и драматично выглядит история «оф-лейбл» излечения маршала Победы *Г.К. Жукова* от ишемического инсульта посредством введения плазмина [2]. Главным препятствием для дальнейшего широкого применения тромболитиков на основе донорского и рекомбинантного плазмина оказалась его быстрая инактивация циркулирующим в кровотоке α_2 -антиплазмином, а наращивание его плазменной концентрации приводило к большому количеству геморрагических осложнений.

Практика фармакологического тромболизиса активаторами плазминогена весьма широко представлена, эти технологии глубоко изучены и принципиальных инноваций уже нет, за исключением вновь регистрируемых молекул по международному непатентованному

наименованию. Непреодолимыми недостатками их применения является возможность только однократного введения, поскольку для синтеза плазминогена *de novo* необходимо время, а также имеется риск геморрагических осложнений.

Сценарий идеального тромболизиса выглядит как дозозависимое растворение тромба в зависимости от его размеров и массы, без образования эмболов и геморрагических осложнений. Ни один из активаторов плазминогена и сам плазмин в этот сценарий не вписываются. Поэтому «идеальным тромболитиком» можно рассматривать некую экзогенную протеиназу с высокой гидролитической активностью в отношении фибрина и всего массива тромба, не обладающую при этом агрессивным действием на нативные белки свёртывающей системы крови и не вызывающую аллергических реакций. Принимая во внимание широкое внедрение в фармакологическую промышленность биотехнологических технологий и достижений молекулярной биологии, вполне ожидаемо выглядит появление такого препарата. На роль «идеального тромболитика» подходят хорошо изученные в последнее время фибринолитические ферменты — субтилизины.

СУБТИЛИЗИНЫ

Субтилизины или субтилизин-подобные протеазы представляют собой сериновые протеазы, вырабатываемые как внеклеточные ферменты с молекулярной массой от 18 до 90 кДа [3], и определяются как семейство S8, которое является третьим по величине семейством сериновых протеаз как по количеству последовательностей, так и по количеству охарактеризованных пептидаз [4].

История открытия и изучения субтилизинов началась в 1947 г., когда во время исследования превращения овальбумина в плакальбумин *K. Lindstrom-Lang* и *M.A. Ottesen* случайно открыли внеклеточную щелочную протеиназу [5]. Название «субтилизин» появилось позже, в 1952–1954 гг., когда этот фермент был выделен и кристаллизован в научно-исследовательском центре пивоваренной компании Carlsberg, благодаря чему первый описанный субтилизин носит название «субтилизин Карлсберг». Его полная аминокислотная последовательность была раскрыта только в 1966 г. [4, 6]. Название «наттокиназа» впервые было использовано *H. Sumi* с соавт. в 1987 г. [7] при извлечении и выделении фибринолитического белка из натто. Хотя первые

сообщения об активности протеазы из натто датируются 1906 г., ее фибринолитическая активность впервые была описана в 1925 г., а получить кристаллы белка и определить его аминокислотный состав удалось в 1953 г. [8]. В 1990 г. в Японии было проведено исследование, подтвердившее фибринолитическую активность наттокиназы при пероральном введении [9]. Помимо натто, в Китае, Японии, Корее и других азиатских странах для лечения тромбоза и сердечных заболеваний на протяжении столетий использовалось еще одно традиционное средство — так называемый «земляной дракон», представляющий собой высушенный порошок из дождевых червей, в пищевом тракте которых в изобилии секретируются разрушающие тромбы протеазы [10]. Первый фибринолитический фермент дождевого червя получил название люмброкиназа, поскольку был выделен из *Lumbricus rubellus* [9]. Дальнейшие исследования субтилизинов привели к тому, что в 2018 г. *Frances Arnold* получила Нобелевскую премию по химии (<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/arnold/facts/>) за направленную эволюцию субтилизинов [11].

Однако интерес исследователей к тому или иному объекту не может быть бесконечным, если объект исследования не находит практического применения, отражением которого является динамика публикационной активности по научным статьям и патентам. Патент на изобретение удостоверяет приоритет, авторство и исключительное право на изобретение, что дает возможность не только защищать свою разработку, но и получать коммерческую выгоду от ее использования. Это предъявляет повышенные требования к патентным базам данных (БД) — в них должны быть представлены патенты на всех языках, получаемые в национальных ведомствах всех стран. Одной из таких БД является Orbit Premium edition (далее — Orbit) — БД патентного поиска от компании Questel, объединяющая информацию о патентах из 120 международных патентных ведомств, включая РосПатент, Всемирную организацию интеллектуальной собственности, Европейскую патентную организацию и др. База включает как зарегистрированные патенты, так и заявки на изобретения, и позволяет объединять патенты, защищающие одно и то же изобретение в разных странах, в патентные семейства (далее — патенты).

В то же время динамика научных публикаций отражает преимущественно научный, исследовательский интерес и зачастую описывает исследования более детально. Одной из наиболее полных из доступных в России БД научных публикаций в настоящее время является PubMed®. Эта БД поддерживается Национальным институтом здоровья США, поэтому в ней наиболее полно представлены публикации на английском языке; что же касается публикаций на других языках, например, русском, китайском, японском, то эта БД не может претендовать на полный охват таких публикаций.

В данной работе представлен анализ публикационной активности по научным исследованиям

и патентам, посвященным субтилизинам, в БД Orbit и PubMed® на 24 декабря 2024 г. При этом публикационная активность по наттокиназе и люмброкиназе рассматривалась отдельно от остальных субтилизинов в силу своей значимости и специфичности.

ПУБЛИКАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ

Динамика научных публикаций и патентования изобретений по субтилизинам, наттокиназе и люмброкиназе за 40 лет представлена на **рисунке 1**.

Разное соотношение научных публикаций и патентов до 2015 г. в случае субтилизинов, наттокиназы и люмброкиназы можно объяснить тем, что после открытия субтилизинов понадобилось время, чтобы изучить их и определить возможные области практического применения, в то время как для наттокиназы и тем более для люмброкиназы исследования проводились более целенаправленно. В 2016–2019 гг. во всех случаях наблюдается всплеск публикационной активности как для статей, так и для патентов, и по времени это совпадает с вручением Нобелевской премии *Frances Arnold* [12]. Дальнейшее снижение публикационной активности по патентам и умеренный рост по научным публикациям, вероятно, говорит о том, что патентование происходило более активно на волне повышенного интереса к субтилизинам, чтобы зафиксировать свое исключительное право, а научные исследования были менее зависимы от этого.

В настоящее время продажи щелочных протеаз, таких как субтилизин, составляют около 25% мирового рынка ферментов, который в 2023 г. оценивался в 2847,3 млн долларов США, и по прогнозам среднегодовой темп роста составит 6,4% в период с 2024 по 2030 гг. (<https://www.precisionbusinessinsights.com/market-reports/global-alkaline-proteases-market>). При этом необходимо отметить, что более половины патентов прекращают свое действие досрочно, до истечения 20-летнего срока действия (**рис. 2**).

Области, в которых субтилизины находят практическое применение, отражаются в распределении патентов по подклассам Совместной патентной классификации (СПК, https://worldwide.espacenet.com/classification?locale=en_EP#!/CPC=C12Y), представленной на **рисунке 3**.

Дополнительно выделенная группа «живых» патентов, включающая действующие патенты и заявки на изобретения, позволяет понять, как изменяются области применения субтилизинов. Первое место среди патентов по субтилизинам занимает подкласс C12N (Микроорганизмы или ферменты; их композиции; размножение, сохранение или поддержание микроорганизмов; мутация или генная инженерия; культурные среды), отражающий важность разработки промышленно применимых методов получения субтилизинов. К поиску новых источников и оптимизации

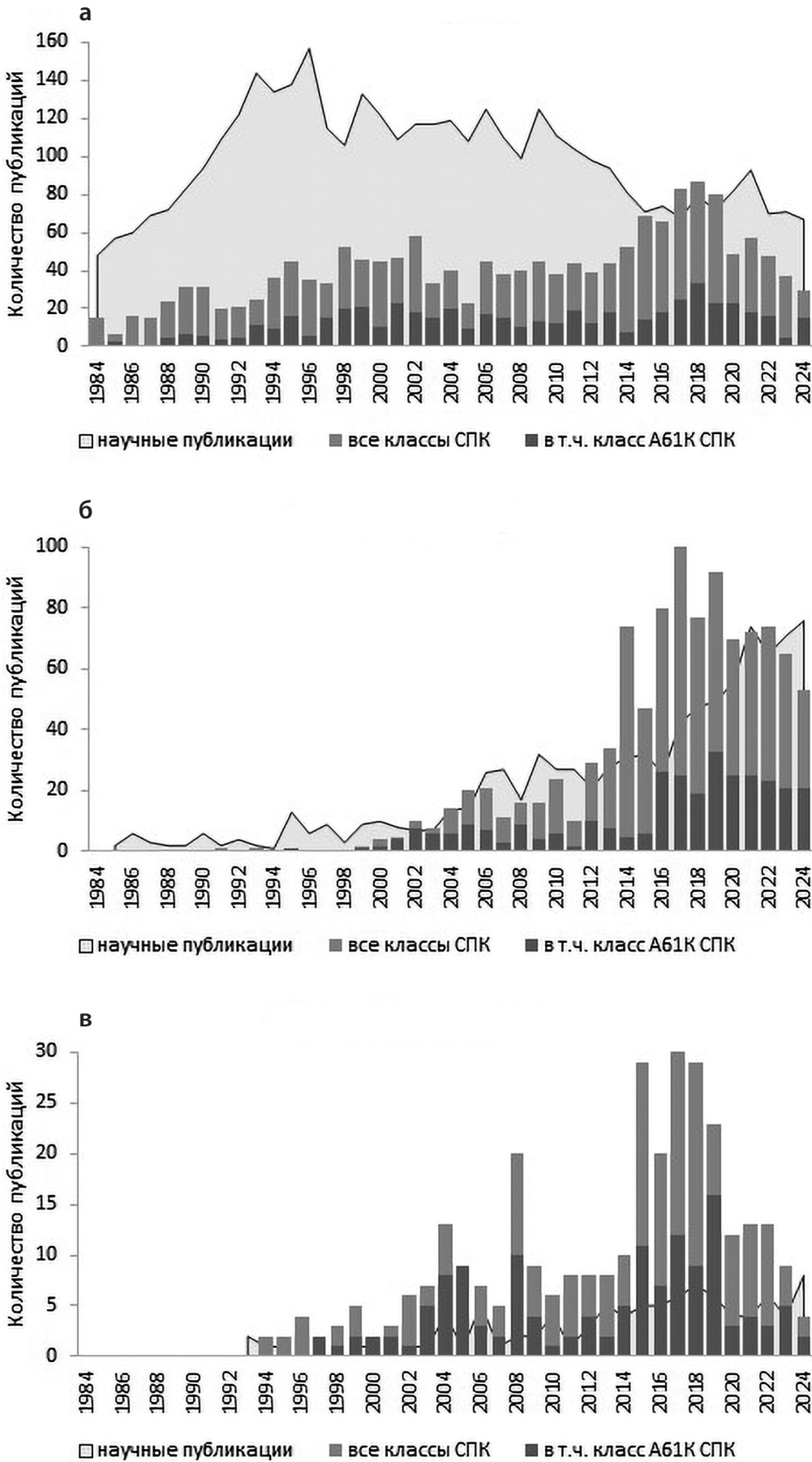


Рис. 1. Динамика публикационной активности по научным публикациям и патентам за последние 40 лет: а) субтилизины; б) наттокиназа; в) люмброкиназа.

Примечание: СПК — Совместная патентная классификация.

Fig. 1. Publication activity dynamics for scientific publications and patents over the past 40 years: а) subtilisins; б) nattokinase; в) lumbrokinase.

Note: СПК — Cooperative Patent Classification.

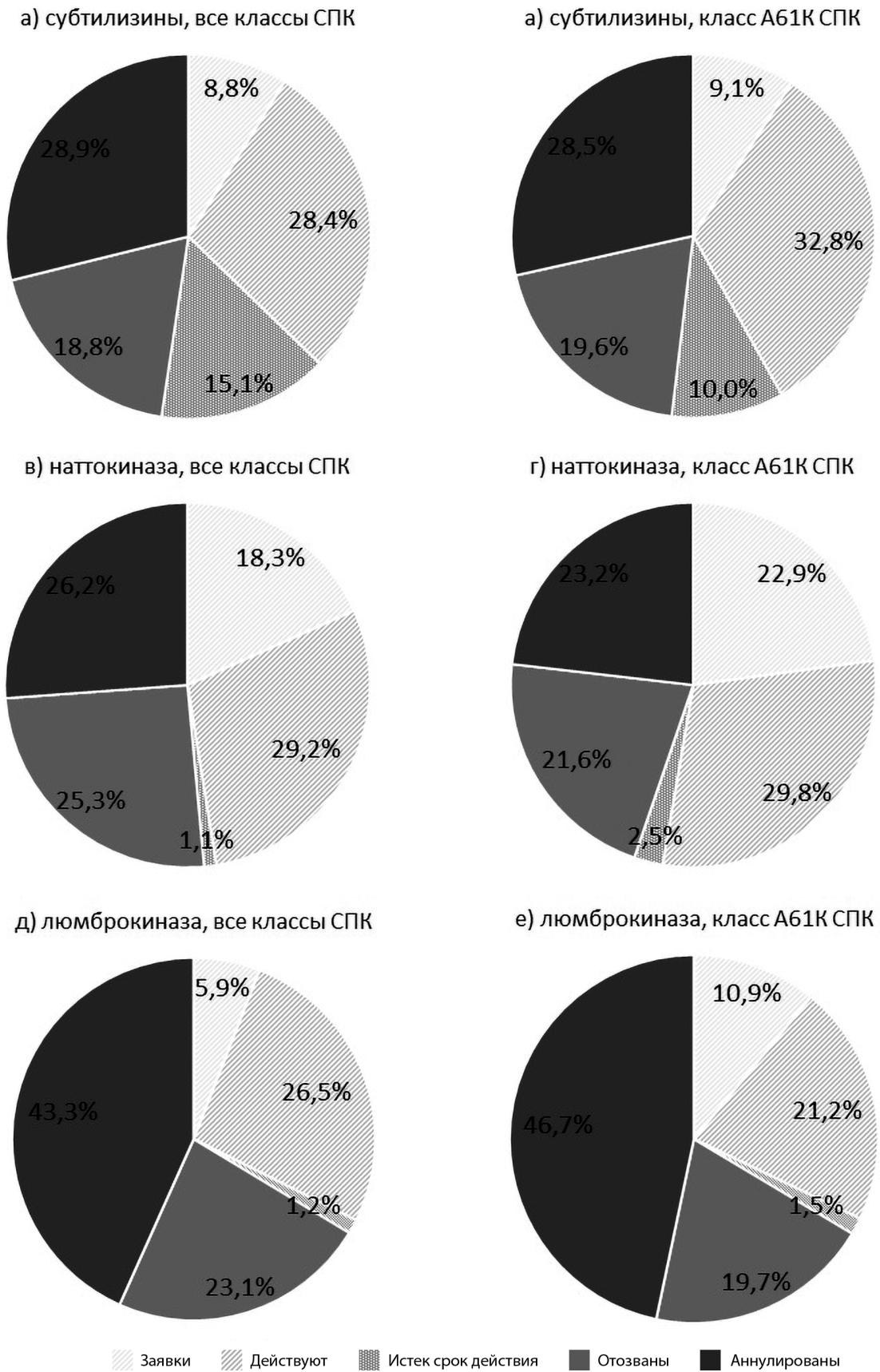


Рис. 2. Правовой статус патентов: а) субтилизины; б) наттокиназа; в) люмброкиназа.

Примечание: СПК — Совместная патентная классификация.

Fig. 2. Patent legal status: a) subtilisins; b) nattokinase; c) lumbrokinase.

Note: СПК — Cooperative Patent Classification.

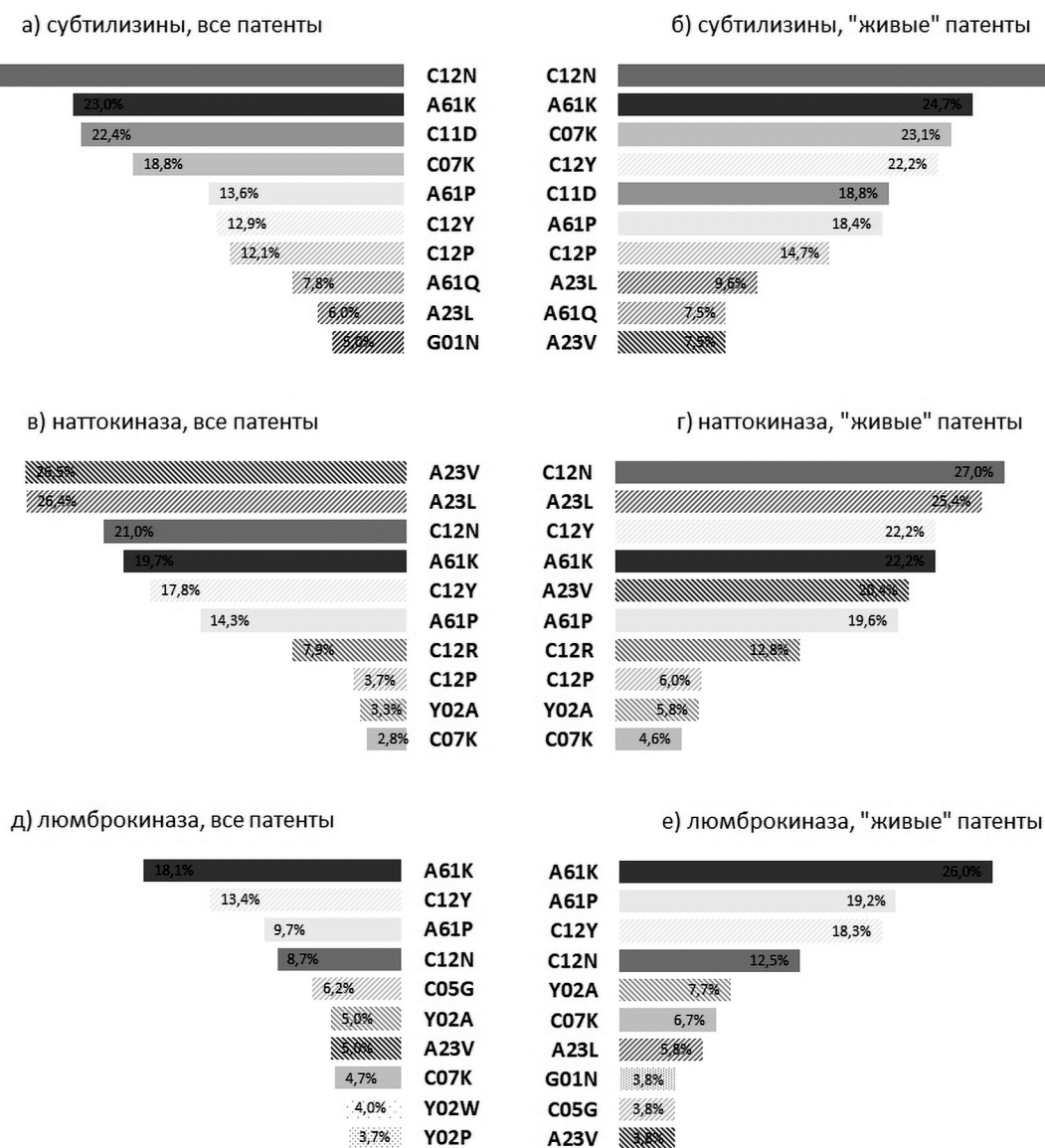


Рис. 3. Распределение патентов по разным подклассам Совместной патентной классификации.

Fig. 3. Distribution of patents among different subclasses of the Cooperative Patent Classification.

технологических процессов по получению, выделению и очистке субтилизинов в настоящее время даже подключают искусственный интеллект [9]. Второе место занимает подкласс A61K (Лекарства и медикаменты для терапевтических, стоматологических или гигиенических целей), который отражает интерес к субтилизинам как фибринолитическим ферментам прямого действия, наиболее подходящим для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку они растворяют непосредственно сгустки фибрина, не оказывая системного влияния на систему гемостаза, что уменьшает риск кровотечений, характерный для широко используемых активаторов плазминогена [13]. Третье место занимает подкласс C11D (Составы моющих средств; использование отдельных веществ в качестве моющих средств; мыло или мылоделие; смолистые мыла; восстановление глицерола): благодаря совместимости с высоким pH (высокощелочные протеазы обладают

оптимальным pH = 11–12) и устойчивости к высоким температурам (вплоть до 80 °C) и действию окислителей субтилизины нашли широкое практическое применение как добавки к моющим средствам [11]. Первое коммерческое моющее средство, содержащее бактериальные протеазы, было произведено в 1959 г., и к 1985 г. примерно 70% моющих средств для стирки в Европе содержали ферменты [3]. Однако среди «живых» патентов третье место занимает подкласс C07K (Пептиды и способы их получения), что подтверждает растущий интерес к новым источникам и способам получения субтилизинов, которые обнаружены как в микроорганизмах (бактериях, археях, грибах, дрожжах), так и в высших эукариотах — змеях, дождевых червях, летучих мышах, морских водорослях и растениях [4, 6].

Совершенно другое распределение патентов по наттокиназе: первое и второе место занимают подклассы A23V и A23L (изобретения, относящиеся к пище или

пищевым продуктам и их обработке), подкласс C12N занимает третье место, а подкласс A61K — только четвертое. Это отражает тот факт, что наттокиназа была выделена из традиционной азиатской пищи на основе ферментированных соевых бобов, которая содержит бактерии *B. Subtilis*, вырабатывающие субтилизины: натто — в Японии, темпе — в Индонезии, доучи — в Китае, хавайяр — в Индии, соус чунгкук-джан — в Корее [9].

Поскольку медицинское применение ферментов отражено именно в подклассе A61K СПК, этот подкласс выделен на **рисунках 1 и 2**. Притом, что общие тенденции для этого подкласса сохраняются, доля заявок в подклассе A61K больше, чем доля заявок среди всех патентов: 9,1% против 8,8 для субтилизинов, 22,9% против 18,3% для наттокиназы и 10,9% против 5,9% для люмброкиназы, что отражает растущий интерес к этим ферментам именно в области медицины.

Основные правообладатели патентов по субтилизинам, наттокиназе и люмброкиназе во всех подклассах СПК, а также в подклассе A61K СПК представлены на **рисунках 4–6**. Любопытно, что у лидеров по количеству зарегистрированных патентов во всех классах СПК большинство патентов, а в некоторых случаях и все патенты, уже прекратили свое действие; единственный правообладатель, сохраняющий свои лидирующие позиции — это Danisco (Франция), т. е.

происходит не только смещение области интересов, но и смена лидеров. Лидеры по количеству всех зарегистрированных и «живых» патентов по субтилизинам во всех подклассах СПК — это Danisco (Франция), Novozymes (Дания), Procter&Gamble (США), BASF (Германия), Genenkor (США) и Henkel (Германия), что отражает интерес к субтилизинам преимущественно как добавкам к моющим средствам, а в подклассе A61K среди «живых» патентов наряду с Danisco (Франция) появляются Apexigen (США), DSM IP Assets (Нидерланды), Dong a University Industry Academy Cooperation Foundation (Южная Корея) и Indian Institute of Science Education & Research (Индия). Таким образом, меняются не только лидеры, но и география патентования.

В то же время смена лидеров среди правообладателей патентов по наттокиназе и люмброкиназе выражена не так ярко, и все правообладатели сосредоточены в Юго-Восточной Азии (**рис. 5, 6**).

Обращает на себя внимание и тот факт, что ТОП-5 правообладателей патентов по субтилизинам, наттокиназе и люмброкиназе не пересекаются.

Что касается стран, на территории которых действуют «живые» патенты, то в этой области безусловным лидером является Китай, за которым в ТОП-5 следуют Евросоюз, США, Япония, Индия и Корея, причем это сочетание остается практически неизменным для субтилизинов, наттокиназы и люмброкиназы (**рис. 7**).

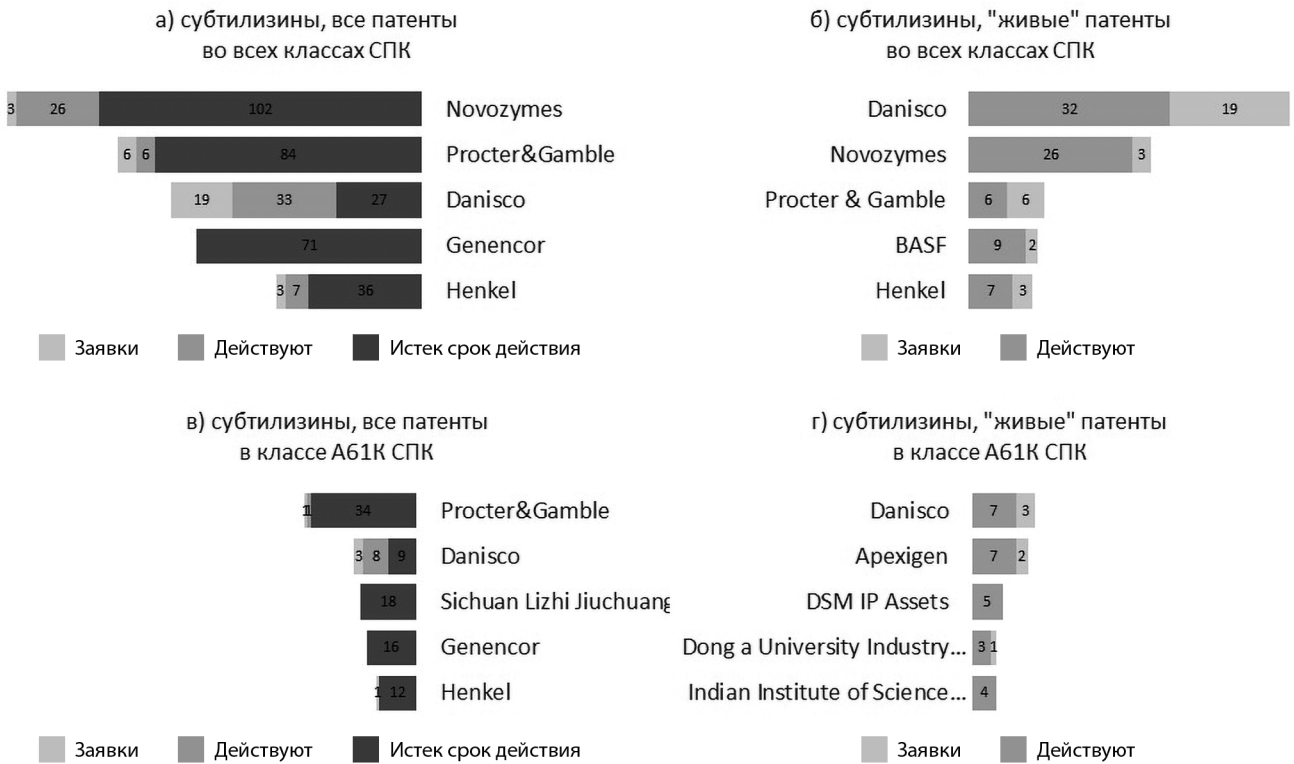


Рис. 4. ТОП-5 правообладателей патентов по субтилизинам.
Примечание: СПК — Совместная патентная классификация.

Fig. 4. Five leading patent holders for subtilisins.
Note: СПК — Cooperative Patent Classification.



Рис. 5. ТОП-5 правообладателей патентов по наттокиназе.

Примечание: СПК — Совместная патентная классификация.

Fig. 5. Five leading patent holders for nattokinase.

Note: СПК — Cooperative Patent Classification.

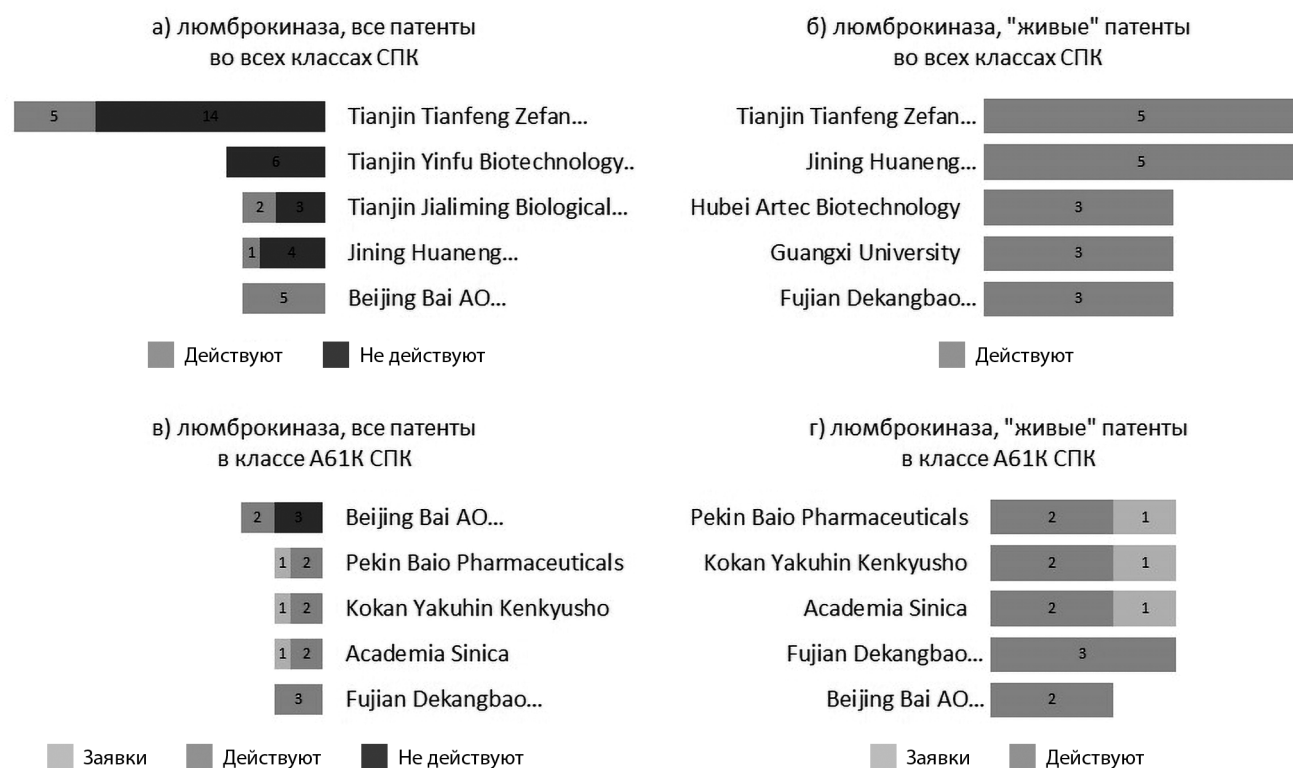


Рис. 6. ТОП-5 правообладателей патентов по люмброкиназе.

Примечание: СПК — Совместная патентная классификация.

Fig. 6. Five leading patent holders for lumbrokinase.

Note: СПК — Cooperative Patent Classification.

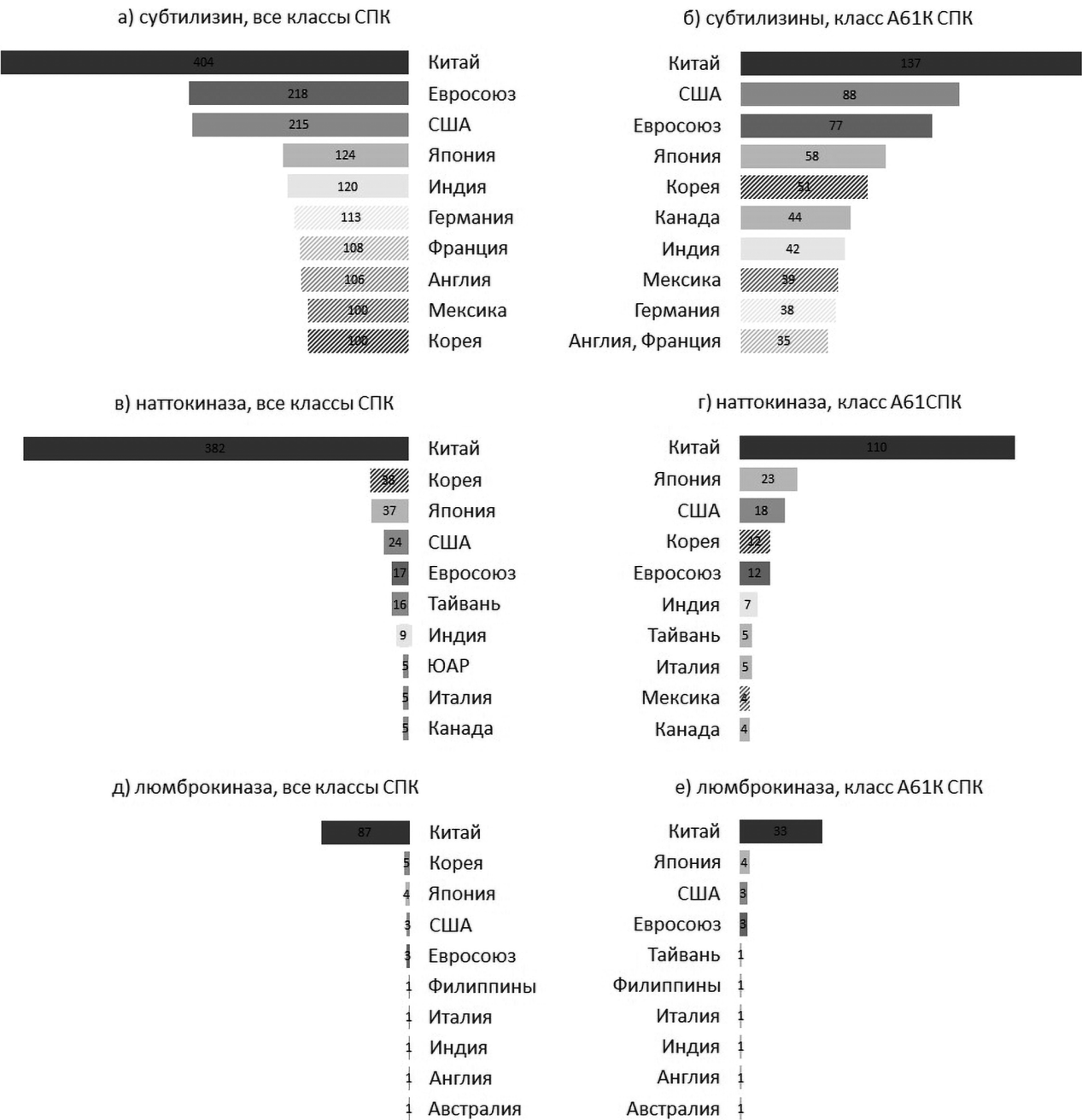


Рис. 7. Страны, на территории которых действуют «живые» патенты.
Примечание: СПК — Совместная патентная классификация.
Fig. 7. Countries in which “living” patents are valid.
Note: СПК — Cooperative Patent Classification.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика публикаций научных статей и патентов отражает стабильный интерес к субтилизинам и растущий интерес к наттокиназе и люмброкиназе как перспективным терапевтическим средствам. Однако проведение всесторонних научных исследований и получение патента — лишь первый шаг на пути создания лекарственного препарата. В случае с субтилизинами чрезвычайно привлекательным представлялось создание перорального препарата, обладающего в том числе

тромболитическими свойствами, поскольку и наттокиназа и люмброкиназа на протяжении долгого времени использовались в традиционной медицине и, казалось, проявляли необходимую активность. Поэтому следующий шаг — это проведение доклинических и клинических исследований (КИ). К сожалению, сегодня в мире нет единой базы всех КИ, аналогичной патентной БД Orbit. Наиболее полная БД — ClinicalTrials.gov, однако она не охватывает национальные БД и зачастую не содержит результаты проведенных КИ, которые приходится искать в научных статьях.

ИССЛЕДОВАНИЯ НАТТОКИНАЗЫ

Так, в отношении наттокиназы был проведен целый ряд КИ, в том числе направленных на изучение эффективности и безопасности перорального приема наттокиназы (NCT00447434, NCT00749801) и его влияния на гемостатические факторы у недиабетических и гиперхолестеринемических субъектов (NCT02913170), на артериальное давление у лиц с гипертензией I стадии (NCT02886507), результаты которых отражены в научных публикациях [14–17], а также клинические исследования, направленные на изучение постпрандиального уровня глюкозы у лиц с предиабетом (NCT02300181) и на потерю костной массы у женщин сразу после менопаузы (NCT00290212), результаты которых пока не опубликованы. В то же время проводятся новые исследования, например, изучение влияния наттокиназы на состояние церебрального кровотока и когнитивных функций у пациентов с бессимптомным внутричерепным/каротидным стенозом (NCT05200234, начато в 2022 г.) и на воспаление и маркеры сердечно-сосудистого риска у лиц с дислипидемией (NCT06183307, начато в 2024 г.). Особого внимания заслуживает исследование NCT02080520, направленное на изучение влияния наттокиназы при профилактике атеротромботических заболеваний [18]. Это единственное долгосрочное исследование, в ходе которого прием наттокиназы продолжался в среднем 3 года, и которое показало, что добавки с наттокиназой не влияют на прогрессирование субклинического атеросклероза у здоровых людей с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований наттокиназы 2024 г. (регистрационный номер CRD42022315020, PROSPERO), в который были включены 6 исследований, показал, что относительно низкая общая дозировка наттокиназы оказала отрицательное влияние на общий холестерин крови (разница средних [mean difference, MD] = 5,27; 95% доверительный интервал [ДИ] = 3,74–6,81; $p < 0,00001$), холестерин-липопротеинов высокой плотности (MD = –2,76; 95% ДИ от –3,88 до –1,64; $p < 0,00001$) и холестерин-липопротеинов низкой плотности (MD = 6,49; 95% ДИ = 0,83–12,15; $p = 0,02$). Добавки наттокиназы значительно снизили систолическое артериальное давление (MD = –3,45; 95% ДИ от –4,37 до –2,18; $p < 0,00001$) и диастолическое артериальное давление (MD = –2,32; 95% ДИ от –2,72 до –1,92; $p < 0,00001$) и вызвали небольшое повышение уровня глюкозы в крови (MD = 0,40; 95% ДИ = 0,20–0,60; $p < 0,0001$) по сравнению с плацебо. В группах, получавших наттокиназу в относительно высокой общей дозировке, также наблюдался более высокий уровень общего холестерина (MD = 3,18; 95% ДИ = 2,29–4,06; $p < 0,00001$) по сравнению с контролем, но существенных различий в уровнях холестерина-липопротеинов высокой плотности и холестерина-липопротеинов низкой плотности обнаружено не было. Не было обнаружено и существенной корреляции между приемом наттокиназы и содержанием триглицеридов ($p = 0,71$). Во всех исследованиях не было зарегистриро-

вано никаких существенных побочных эффектов, связанных с приемом наттокиназы. Общее методологическое качество включенных исследований было высоким [19].

И все-таки, несмотря на все приложенные усилия, ни один препарат наттокиназы на сегодня не зарегистрирован в качестве лекарственного средства, хотя наттокиназа по-прежнему остается одним из наиболее привлекательных кандидатов на роль идеального средства для лечения и профилактики тромбозов благодаря своим фибринолитическим, антитромботическим, противовоспалительным и антиоксидантным свойствам [8, 20, 21].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЮМБРОКИНАЗЫ

Что касается люмброкиназы, то первоначально она была исследована на животных при пероральном введении лиофилизированного порошка дождевого червя *Lumbricus rubellus* крысам [22]. При сравнении анти-тромботической и фибринолитической активности люмброкиназы при пероральном приеме с урокиназой и тканевым активатором плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA) при внутривенном введении в течение 14 дней на крысиной модели венозного тромбоза было показано, что эффективность люмброкиназы не уступает эффективности урокиназы и t-PA [23]. При этом эффекты люмброкиназы при пероральном введении проявляются через несколько дней. Это отличается от внутривенного фибринолизиса, действие которого наблюдается практически сразу после его использования, поэтому пероральная люмброкиназа не может заменить внутривенный фибринолизис, но может использоваться в качестве вторичной профилактики после острого тромбоза, такого как инфаркт миокарда и инсульт. В ряде пилотных клинических исследований была показана эффективность люмброкиназы при лечении инфаркта мозга [24] и хронической ишемической болезни сердца [25]. Для решения вопросов, связанных с кишечной абсорбцией люмброкиназы, в Университете Индонезии было разработано специальное «энтеросолюбильное покрытие» с использованием сополимера метакриловой кислоты, которое защищало люмброкиназу от кислой среды желудка и одновременно способствовало ее высвобождению в кишечнике [26]. Полученный препарат представлен в научных публикациях как DLBS1033, подтверждена его безопасность для животных [27] и человека [28], установлено, что период полураспада препарата составляет 8,6 ч [29], а также показана эффективность препарата при дополнении к стандартному лечению при остром ишемическом инсульте при аналогичном профиле безопасности [30] и при гиперкоагулопатии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [31]. Всего на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрировано 11 клинических исследований люмброкиназы. В 2019 г. препарат впервые зарегистрирован в качестве лекарственного средства (FF212500801) для улучшения кровообращения в Камбодже, Индонезии,

Филиппинах и Сингапуре под коммерческим названием Disolf®, производитель DEXA MEDICA (<https://cekbpom.pom.go.id/all-produk?query=disolf>).

Россия, Тромбовазим®

В Российской Федерации было зарегистрировано 52 патента по субтилизидам, включая наттокиназу и люмброкиназу, сегодня действуют 23 из них и 1 заявка проходит экспертизу; 12 патентов защищают российские разработки, лидерами являются ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» и ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент» — у них по 2 зарегистрированных патента. При этом именно ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент» удалось успешно пройти весь путь от научных исследований до разработки и внедрения в клиническую практику эффективного препарата на основе субтилизина, направленного на растворение тромбов, известного под названием Тромбовазим®.

В качестве фибринолитического фермента был использован субтилизин, вырабатываемый штаммом В-2805 *Bucillus subtilis*, иммобилизованный на полиэтиленгликоле [32], что повысило его пероральную биодоступность и позволило использовать Тромбовазим® в виде перорального лекарственного средства. Полученный препарат подвергся всестороннему изучению [33]. Было показано, что фибринолиз под действием Тромбовазима® происходит без сайт-специфичности в молекуле фибрина, что обеспечивает отсутствие фрагментации тромба, поскольку дозозависимый гидролиз тромба происходит по типу «тающего мороженого» без фрагментации [34]. Проблема аллергогенности крупной белковой молекулы была решена посредством её электронно-лучевого пегилирования, в результате которого экзогенный фермент экранируется от клеток иммунной системы при сохранении активности его гидролитического центра [32]. После прохождения полного цикла клинических исследований [35–37] были получены регистрационные

удостоверения, и препарат стал доступен в клинической практике в виде таблеток и капсул для лечения тромбоза глубоких вен (рег. № : ЛСР-002244/07 от 17.08.07 и рег. № : ЛСР-007166/09 от 10.09.09) и в качестве инфузионного тромболитика для лечения острого инфаркта миокарда (рег. № : ЛСР-008792/10 от 26.08.10). В дальнейшем изучение препарата продолжилось [38], и была показана возможность его применения для устранения тромбозов при COVID-19 [39], применении оральных контрацептивов [40], тромбозов уха предсердия [41, 42]. Несмотря на расширяющееся применение препарата, информация об этой группе лекарственных средств пока не нашла отражения в рекомендациях по периферическому ведению пациентов с нарушениями системы гемостаза [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ научно-технической информации по тромболитическим субтилизидам показывает, что эволюция знаний о практическом применении и создании лекарственных препаратов на их основе выглядит впечатляюще. С момента открытия субтилизинов в 1947 г. прошло почти 80 лет, в течение которых интерес к субтилизидам проявился в публикации более 9000 научных статей и защите более 3000 изобретений, треть из которых относится к области медицины. На сегодняшний день разработано и внедрено в клиническую практику 2 лекарственных препарата — Тромбовазим® и Disolf®, которые успешно применяются для лечения тромбозов. В сущности, появился новый класс лекарственных препаратов — пероральные тромболитики. Будучи ферментными препаратами, тромболитические субтилизины не вступают в фармацевтический и фармакологический антагонизм с антикоагулянтами и антиагрегантами. Клиническое внедрение пероральных тромболитиков позволяет существенно улучшить результаты лечения тромботических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTERESTS

Кихтенко Н.В. является сотрудником ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент», упоминаемого в статье.

Kikhthenko N.V. is an employee of Scientific Future Management LLC, mentioned in the article.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Исследование не имело спонсорской поддержки.

The study was not sponsored.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHOR'S CONTRIBUTION

Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Терапевтический архив*. 1976;48(4):8–19.

- Chazov E.I., Matveeva L.S., Mazaev A.V. et al. Intracoronary administration of fibrinolysin in acute myocardial infarct. *Terapevticheskij arhiv*. 1976;48(4):8–19. (In Russ.).

2. Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I., Shirokov E.A. et al. Evgeny Chazov: First thrombolysis for ischaemic stroke. *Eur Heart J*. 2019;40(28):2281–83. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz470.
3. Vojcic L., Pitzler C., Körfer G. et al. Advances in protease engineering for laundry detergents. *N Biotechnol*. 2015;32(6):629–34. DOI: 10.1016/j.nbt.2014.12.010.
4. Falkenberg F., Bott M., Bongaerts J., Siegert P. Phylogenetic survey of the subtilase family and a data-mining-based search for new subtilisins from *Bacillaceae*. *Front Microbiol*. 2022;13:1017978. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1017978.
5. Linderstrøm-Lang K., Ottesen M. A new protein from ovalbumin. *Nature*. 1947;159(4050):807–8. DOI: 10.1038/159807a0.
6. Figueiredo J., Sousa Silva M., Figueiredo A. Subtilisin-like proteases in plant defence: the past, the present and beyond. *Mol Plant Pathol*. 2018;19(4):1017–28. DOI: 10.1111/mpp.12567.
7. Sumi H., Hamada H., Tsushima H. et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese natto; a typical and popular soybean food in the Japanese diet. *Experientia*. 1987;43(10):1110–1. DOI: 10.1007/BF01956052.
8. Li D., Hou L., Hu M. et al. Recent advances in nattokinase-enriched fermented soybean foods: a review. *Foods*. 2022;11(13):1867. DOI: 10.3390/foods11131867.
9. Hazare C., Bhagwat P., Singh S., Pillai S. Diverse origins of fibrinolytic enzymes: a comprehensive review. *Heliyon*. 2024;10(5):e26668. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e26668.
10. Zhao J., Qi S.P., Wu J. et al. Earthworm fibrinolytic enzyme. *Studies in Natural Products Chemistry*. 2005;30:825–47. DOI: 10.1016/S1572-5995(05)80048-1.
11. Azrin N.A.M., Ali M.S.M., Rahman R.N.Z.R.A. et al. Versatility of subtilisin: a review on structure, characteristics, and applications. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022;69(6):2599–616. DOI: 10.1002/bab.2309.
12. Ройтман Е.В., Мишенина С.В., Мадонов П.Г. Другой путь фибринолиза, нобелевская премия и возможности тромболитической терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3 S1):15b–16a. Roitman E.V., Mishenina S.V., Madonov P.G. Another pathway of fibrinolysis, the Nobel Prize and the possibilities of thrombolytic therapy. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2019;24(3 S1):15b–16a. (In Russ.).
13. Tang M., Hu C., Lin H., Yan H. Fibrinolytic drugs induced hemorrhage: mechanisms and solutions. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023;34(5):263–71. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001231.
14. Hsia C.-H., Shen M.-C., Lin J.-S. et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects. *Nutr Res*. 2009;29(3):190–6. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.01.009.
15. Yang N.-C., Chou C.-W., Chen C.-Y. et al. Combined nattokinase with red yeast rice but not nattokinase alone has potent effects on blood lipids in human subjects with hyperlipidemia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(3):310–7.
16. Yoo H.J., Kim M., Kim M. et al. The effects of nattokinase supplementation on collagen-epinephrine closure time, prothrombin time and activated partial thromboplastin time in nondiabetic and hypercholesterolemic subjects. *Food Funct*. 2019;10(5):2888–93. DOI: 10.1039/c8fo02324g.
17. Jensen G.S., Lenninger M., Ero M.P., Benson K.F. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:95–104. DOI: 10.2147/IBPC.S99553.
18. Hodis H.N., Mack W.J., Meiselman H.J. et al. Nattokinase atherothrombotic prevention study: a randomized controlled trial. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;78(4):339–53. DOI: 10.3233/CH-211147.
19. Li X., Long J., Gao Q. et al. Nattokinase supplementation and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(8):234. DOI: 10.31083/j.rcm2408234.
20. Granito M., Alvarenga L., Ribeiro M. et al. Nattokinase as an adjuvant therapeutic strategy for non-communicable diseases: a review of fibrinolytic, antithrombotic, anti-inflammatory, and antioxidant effects. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2024;22(10):565–74. DOI: 10.1080/14779072.2024.2416663.
21. Muric M., Nikolic M., Todorovic A. et al. Comparative cardioprotective effectiveness: NOACs vs. nattokinase-bridging basic research to clinical findings. *Biomolecules*. 2024;14(8):956. DOI: 10.3390/biom14080956.
22. Kim Y.S., Pyo M.K., Park K.M. et al. Dose dependency of earthworm powder on antithrombotic and fibrinolytic effects. *Arch Pharm Res*. 1998;21(4):374–7. DOI: 10.1007/BF02974629.
23. Lee C.K., Shin J.S., Kim B.S. et al. Antithrombotic effects by oral administration of novel proteinase fraction from earthworm *Eisenia andrei* on venous thrombosis model in rats. *Arch Pharm Res*. 2007;30(4):475–80. DOI: 10.1007/BF02980222.
24. Jin L., Jin H., Zhang G., Xu G. Changes in coagulation and tissue plasminogen activator after the treatment of cerebral infarction with lumbrokinase. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000;23(2–4):213–8.
25. Kasim M., Kiat A.A., Rohman M.S. et al. Improved myocardial perfusion in stable angina pectoris by oral lumbrokinase: a pilot study. *J Altern Complement Med*. 2009;15(5):539–44. DOI: 10.1089/acm.2008.0506.
26. Tjandrawinata R.R., Trisina J., Rahayu P. et al. Bioactive protein fraction DLBS1033 containing lumbrokinase isolated from *Lumbricus rubellus*: ex vivo, in vivo, and pharmacologic studies. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1585–93. DOI: 10.2147/DDDT.S66007.
27. Sukandar E.Y., Anggadireja K., Sigit J.I. et al. Toxicity studies of a bioactive protein with antithrombotic-thrombolytic activity, DLBS1033. *Drug Chem Toxicol*. 2014;37(1):8–16. DOI: 10.3109/01480545.2013.806526.
28. Tjandrawinata R.R., Yunaidi D.A., Susanto L.W. The safety and tolerability of Lumbrokinase DLBS1033 in healthy adult subjects. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(6):293–9. DOI: 10.1055/s-0035-1569406.
29. Gayatri A., Nafrialdi N., Setiabudy R.D. et al. A clinical trial on biological half life of bioactive protein from *Lumbricus rubellus*, DLBS1033 in healthy volunteers. *Acta Med Indones*. 2018;50(3):208–14.
30. Pinzon R.T., Tjandrawinata R.R., Wijaya V.O., Veronica V. Effect of DLBS1033 on functional outcomes for patients with acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *Stroke Res Treat*. 2021;2021:5541616. DOI: 10.1155/2021/5541616.
31. Balti D.R., Natalino L.A., Galuh A., Intan R.E. Oral fibrinolytic agent in hyper-coagulopathy in severe COVID-19 ARDS Patients: two case reports. *J Pak Med Assoc*. 2024;74(6 (Supple-6)):S96–S100. DOI:10.47391/JPMA.S6-ACSA-20.
32. Артамонов А.В., Гришин О.В., Троицкий А.В. и др. Способ получения водорастворимого иммобилизованного ферментного препарата протеаз. Патент РФ № 2270861С1. 27.02.2006. Бюл. № 6. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2270861C1_20060227.pdf. [Дата обращения: 15.10.2024]. Artamonov A.V., Grishin O.V., Troitskiy A.V. et al. Method for preparing water-soluble immobilized enzyme protease preparation. Patent RF No. 2270861C1. 27.02.2006. Bull. No. 6. 7 pp. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2270861C1_20060227.pdf. [Accessed: 15.10.2024].
33. Мадонов П.Г., Момот А.П., Мамаев А.Н. и др. Неплазминовый фибринолиз субтилизинами. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;(3):24–31. DOI: 10.25555/THR.2019.3.0886. Madonov P.G., Momot A.P., Mamaev A.N. et al. Non-plasmin fibrinolysis with immobilized subtilisins. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2019;(3):24–31. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2019.3.0886.
34. Мишенина С.В., Ершов К.И., Мадонов П.Г., Байкалов Г.И. Тромболитическое действие субтилизинового лекарственного препарата на экспериментальных моделях. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017;37(3):27–31. Mishenina S.V., Ershov K.I., Madonov P.G., Baykalov G.I. Thrombotic effects of subtilyzine drug on experimental models. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2017;37(3):27–31. (In Russ.).
35. Мишенина С.В., Байкалов Г.И., Байкалова Н.Е. и др. Обоснование применения иммобилизованных субтилизинов для таргетной терапии венозных тромбозов. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;(1):76–88. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-76-88. Mishenina S.V., Baykalov G.I., Baikalo N.E. et al. A rationale for application of immobilized subtilisines for target therapy of venous thrombosis. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;(1):76–88. (In Russ.). DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-76-88.
36. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Киншт Д.Н. и др. Способ лечения больных с острыми тромбозами венозного русла нижних конечностей. Патент РФ № 2613155С1. 15.03.2017. Бюл. № 8. 9 с. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2613155C1_20170315.pdf. [Дата обращения: 15.10.2024]. Artamonov A.V., Bekarev A.A., Kinsht D.N. et al. Method for treating

- patients with acute thrombosis of venous bed of lower extremities. *Patent RF* No. 2613155C1. 15.03.2017. Bull. No. 8. 9 pp. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2613155C1_20170315.pdf. [Accessed: 15.10.2024].
37. Мадонов П.Г., Киншт Д.Н., Ершов К.И. и др. Опыт клинического применения нового лекарственного препарата Тромбовазим® в сосудистой хирургии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(1):99–104.
Madonov P.G., Kinsht D.N., Ershov K.I. et al. Experience with clinical administration of new drug Thrombovasim® in vascular surgery. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2015;21(1):99–104. (In Russ.).
 38. Мишенина С.В., Дыгай А.М., Мадонов П.Г. и др. К вопросу о пероральном применении тромболитика на основе иммобилизованных субтилизинов для лечения тромбозов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;(1):28–36. DOI: 10.25555/THR.2022.1.1006.
Mishenina S.V., Dygai A.M., Madonov P.G. et al. About oral application of a thrombolytic based on immobilized subtilisins for thrombosis treatment. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2022;(1):28–36. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2022.1.1006.
 39. Мадонов П.Г., Момот А.П., Ройтман Е.В., Удут В.В. COVID-19-ассоциированный тромбоз: какие новые знания и проблемы тромботических осложнений обозначила пандемия? *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2023;(2):59–66. DOI: 10.25555/THR.2023.2.1061.
Madonov P.G., Momot A.P., Roitman E.V., Uduv V.V. COVID-19-related thrombosis: new experiences and challenges of thrombotic complications arising from the pandemic. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2023;(2):59–66. (In Russ.). DOI: 10.25555/THR.2023.2.1061.
 40. Пекарев О.Г., Мадонов П.Г. Варианты профилактики и коррекции риска тромботических осложнений гормональной контрацепции. *Акушерство и гинекология*. 2021;(1):44–50. DOI: 10.18565/aig.2021.1.44–50.
Pekarev O.G., Madonov P.G. Options for prevention and correction of a risk for thrombotic events related to hormonal contraception. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2021;(1):44–50. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.1.44–50.
 41. Байкалов Г.И., Мадонов П.Г., Ершов К.И. и др. Экспериментальное изучение фармакологических механизмов кардиотропного влияния иммобилизованных субтилизинов. *Бюллетень медицинской науки*. 2024;(4):37–46. DOI: 10.31684/25418475–2024–4–37.
Baikalov G.I., Madonov P.G., Ershov K.I. et al. Experimental study of the pharmacological mechanisms of the cardiotropic effect of immobilized subtilisins. *Byulleten' medicinskoj nauki*. 2024;(4):37–46. (In Russ.). DOI: 10.31684/25418475–2024–4–37.
 42. Вышлов Е.В., Марков В.А., Попов С.В., Верещагин Е.И. Способ лечения больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий и наличием тромбов в полости предсердий перед восстановлением синусового ритма. *Патент РФ* № 2402327C1. 27.10.2010. Бюл. № 30. 5 с. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2402327C1_20101027.pdf.
Vyshlov E.V., Markov V.A., Popov S.V., Vereshchagin E.I. Method of treating patients with atrial fibrillation or flutter and observed thrombi in atrial cavity before sinus rhythm restoration. *Patent RF* No. 2402327C1. 27.10.2010. Bull. No. 30. 5 pp. (In Russ.). Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2402327C1_20101027.pdf. [Accessed: 15.10.2024].
 43. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Буланов А.Ю. и др. Peri-операционное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» и Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2024;(1):7–46. DOI: 10.21320/1818–474X–2024–1–7–46.
Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Bulanov A.Yu. et al. Perioperative management of patients with hemostatic system disorders. Methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists" and the National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology. *Vestnik intensivnoy terapii imeni A.I. Saltanova*. 2024;(1):7–46. (In Russ.). DOI: 10.21320/1818–474X–2024–1–7–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Мадонов Павел Геннадьевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
E-mail: pmadonov@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>.
Scopus Author ID: 35170422800.
eLibrary SPIN-код: 9457–4580.

Мишенина Светлана Владимировна — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
E-mail: svmishenina@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-7648>.
eLibrary SPIN-код: 7130–7116.

Кихтенко Наталия Владимировна — ведущий инженер по патентной и изобретательской работе ООО «Саентифик Фьючер Менеджмент».
E-mail: kihtenko@scpb.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-9003>.
eLibrary SPIN-код: 9841–3520.

Ройтман Евгений Витальевич — д. б. н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБНУ НЦН; Президент национальной Ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии.
E-mail: roitman@hemostas.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>.
Scopus Author ID: 7004167632.
WoS ResearcherID: M-6541–2017.
eLibrary SPIN-код: 2050–6727.

Pavel G. Madonov — Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.
E-mail: pmadonov@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>.
Scopus Author ID: 35170422800.
eLibrary SPIN-code: 9457–4580.

Svetlana V. Mishenina — Dr Sci Med, Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University.
E-mail: svmishenina@yandex.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8377-7648>.
eLibrary SPIN-code: 7130–7116.

Nataliya V. Kikhtenko — Leading Patent Engineer, Scientific Future Management LLC.
E-mail: kihtenko@scpb.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-9003>.
eLibrary SPIN-code: 9841–3520.

Eugene V. Roitman — Dr Sci Biol, Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher, Research Center of Neurology; President of the National Association of Experts on Thromboses, Clinical Hemostasiology and Hemorheology.
E-mail: roitman@hemostas.ru.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>.
Scopus Author ID: 7004167632.
WoS ResearcherID: M-6541–2017.
eLibrary SPIN-code: 2050–6727.