

Д.С. АЛДАБЕРГЕНОВ, Г.Н. ИМИРОВА, Г.О. УСТЕНОВА  
Казахский Национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФИБРИНОГЕНА И КОЛЛАГЕНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 615.153.96.547.96.004.12

В данной статье рассмотрены перспективы применения биологических препаратов на основе коллагена и фибриногена, применяемые в медицине при обширных ожогах. Фибриноген и коллаген являются важными белками внеклеточного матрикса, они оказывают ранозаживляющее и регенерирующее действие. В предоставленной статье также дана информация о научно-производственном предприятии "Антиген", где получают фибриноген и коллаген.

**Ключевые слова:** белок, фибриноген, коллаген, коагуляция, кровь, плазма

### Фибриноген.

Фибриноген является специальным белком плазмы, который вырабатывается непосредственно печенью человека и играет важную роль в лечении ран и коагуляции крови [2]. К тому же, фибриноген весит 340 кДа и состоит из двух идентичных половинок молекул, в каждой из которых находится три разных полипептида, соединенных дисульфидными связями [3].

Свертывание крови - это важный процесс, который должен происходить правильно во время кровотечения. Соответственно, фибриноген крайне необходим в процессах внешнего и внутреннего кровотечениях. Подавление агрегации фибриногена может привести к эффектам антикоагуляции [4].

Основными функциями фибриногена является влияние на взаимодействие элементов крови, участие в агрегации тромбоцитов и системе свертывания крови, а также участие в формировании фибрина. Циркулируя в плазме крови человека, фибриноген напрямую принимает участие в системе свертывания крови путем формирования фибрина под действием тромбина. Фибрин, в свою очередь образует тромб, который сгущает кровь и завершает процесс свертывания крови [4]. Соответственно, чем выше уровень фибриногена в крови, тем более активно образуется тромб и быстрее происходит процесс свертывания крови.

Уровень фибриногена необходимо контролировать для того, чтобы вовремя выявить причину в изменениях свертываемости крови. К примеру, сниженный уровень фибриногена наблюдается при таких заболеваниях как циррозе печени, гипофибриногенемии, сердечной недостаточности, ДВС-синдроме, афибриногенемии и других заболеваниях. Однако, увеличенный уровень фибриногена отмечается при следующих случаях: беременности, травмах, ожогах, после хирургических вмешательств, рентгеновского облучения, применения пероральных контрацептивов, инфаркте миокарда, атеросклерозе сосудов, воспалительных заболеваниях, а также заболеваниях печени [5].

Доступность фибриногена контролируется с помощью синтеза и распада с целью обеспечения естественных функций коагуляции. Кроме того, доступность фибриногена может быть выражена математически:

$$\text{Доступность фибриногена} = (\text{концентрация фибриногена} * \text{общий объем плазмы}) + (\text{скорость синтеза} * \text{время}) - (\text{скорость распада} * \text{время}).$$

Ученые выявили, что потеря крови сильно зависит от начального уровня фибриногена, используя математический принцип вычисления гемостаза в период кровотечения. Таким образом, пациенты со сниженной концентрацией фибриногена в крови могут развить осложнения во время кровотечения после умеренной потери крови и даже способны развить коагулопатию [5].

Фибриноген также используют в клинических условиях в качестве хирургического герметика на протяжении многих лет. Однако применение фибриногена полученного из плазмы человека ограничено в связи с риском вирусных инфекций, а также высокой себестоимостью [6]. Совмещение тромбина и фибриногена привело к созданию фибринового клея в 1944 году. Коммерциализация фибриновых герметиков началась после 1970 года, когда их эффективность и применение в качестве местного гемостата в клинических условиях продемонстрировало хорошие результаты в таких процедурах, как лечение кровотечения язвы двенадцатиперстной кишки, повторные операции на сердце, полного эндопротезирования коленного сустава, и резекции легких [6]. Для уменьшения риска вирусных заражений, выделенный фибриноген подвергается термической инактивации что в последствии может снизить функцию восстановления фибриногена.

Благодаря тому, что фибриноген в крови является значимым фактором свертывания крови, ученые внимательно проводят фундаментальные и клинические исследования. Немало работ было опубликовано на тему изучения фибриногена и его роли в системе свертывания крови. Существует множество причин, из-за которых концентрация фибриногена в крови может изменяться. Например, наследственные факторы, возраст, стресс, курение, алкоголь, неблагоприятные психологические и социальные условия, условия жизни, диета, антиоксиданты, уровень холестерина и физическая нагрузка [7]. Помимо того, что эти факторы влияют на изменение уровня фибриногена в крови, существует необходимость в изучении дополнительных факторов риска.

### Коллаген.

Соединительная ткань служит защитой и опорой организма человека. Так как межклеточный матрикс относится к соединительной ткани, такие белки как коллаген и фибриноген играют важную роль в образовании форм и структур клеток и поддержанию связей между клетками [1].

Коллаген (от греческого "cola" - клей и "genno" - рождение) - один из главных элементов соединительной ткани, молекулы которого достигают 280 нм в длину и 1.5 нм в диаметре [8]. Несмотря на то, что коллаген содержит три полипептидные цепи, в которых содержатся более 1000 аминокислот, все типы коллагена различаются только последовательностью этих аминокислот. Так как коллаген является основным белком соединительной ткани животных, его процентное соотношение составляет примерно 30% от всех белков [9]. Коллаген состоит из трех протеиновых альфа цепей, которые объединяются в тройную спираль и содержат глицин, пролин и гидроксипролин [8]. Такая уникальная структура придает прочность протеину, которая в свою очередь поддерживает органы и ткани, соединяя их с костями, сохраняя форму клеток для обеспечения структурной поддержки [8].

Немало известных ученых изучали влияние на организм человека и свойства коллагена, который был открыт в начале XX века. В связи с тем, что коллаген играет немаловажную роль в работе сальных и потовых желез, снижение уровня коллагена в организме приводит к задержке вывода продуктов распада на поверхность кожи и ухудшает кровообращение этих областей тела. Благодаря содержанию определенного уровня коллагена в организме кожа выглядит молодой, гладкой и упругой. Кроме того, коллаген является самым распространенным простым белком в организме человека, который находится в каждом органе, таких как легких, сердце, печени, глазах, почках, костях и кровеносных сосудах [8].

Коллаген самостоятельно синтезируется в организме человека при нормальных условиях, однако существует множество факторов, при которых коллаген в организме образуется в недостаточном количестве. Например, врожденные заболевания, вредные привычки (курение и алкоголь), нехватка минералов и витаминов, злоупотребление солярием, недостаток сна, и старение. Помимо этих факторов, учащенное напряжение лицевых мышц во время мимики лица приводит к образованию морщин и повреждению волокон коллагена.

Существует как минимум 19 разновидностей коллагена, которые классифицированы по типам от 1 до 19. Соответственно, различные типы коллагена выполняют предназначенную функцию в определенных тканях или органе [8]. К примеру, тип коллагена в сухожилиях образует параллельные волокна для того, чтобы выдержать значительную механическую нагрузку. Помимо этого, другой тип коллагена создает гексагональные решетки десцеметовых мембран, тем самым, участвуя в преломлении световых лучей и обеспечивая прозрачность роговицы глаза. А также, определенный тип коллагена в хрящевом матриксе сформировывает фибриллярную сеть с целью обеспечить прочность хрящам [10].

Основными функциями коллагена является клеточная регенерация, замедление развитие опухолей (меланом), обеспечение эластичности и прочности тканям, формирование и укрепление форм органов, а также стимулирование к образованию клеточных оболочек. Благодаря превосходной биоразлагаемости, биосовместимости и слабой антигенности, пептиды коллагена и коллаген широко используются в качестве биомедицинских материалов, пищевых добавок, фармацевтических препаратов и косметических средств [9].

#### **НПП "Антиген".**

Научно-производственное предприятие "Антиген" было организовано в 1998 году доктором ветеринарных наук, профессором Ахметсадыковым Нурланом Нуролдиновичем. Предприятие оснащено высокотехнологичной производственной базой, включая современные технологии и оборудование для реализации и производства лекарственных и биологических препаратов. Также, предприятие имеет высококвалифицированный научный персонал, который осуществляет научно-исследовательскую деятельность в сфере внедрения, создания и производства ветеринарных и медицинских препаратов.

На территории научно-производственного предприятия имеются научно-исследовательские лаборатории клеточной биотехнологии, микробиологии, паразитологии, молекулярной биологии, вирусологии, питательных сред и вспомогательных растворов, пробиотиков, контроля качества, а также питомник для лабораторных животных. ТОО "Антиген" имеет собственный банк культуры клеток, а также музей микроорганизмов.

На предприятии "Антиген" производят следующие препараты: ветеринарные препараты и субстанции, жидкие неорганические и органические реактивы, ветеринарные вакцины и биопрепараты, диагностические и лечебно-профилактические препараты, а также ветеринарные противопаразитарные средства. Недавно в лаборатории клеточной биотехнологии было разработано изделие медицинского назначения для лечения и заживления хирургических ран и ожогов именуемое как биопокрытие на основе природных полимеров "Biotangish@FT".

Помимо производственных и научно-исследовательских работ ТОО "Антиген" проводит обучение и дает практические навыки в сфере производства лекарственных и биологических препаратов для сотрудников, магистрантов, докторантов и аспирантов. Высококвалифицированный штат предприятия включает в себя 6 докторов биологических, фармацевтических и ветеринарных наук и 10 кандидатов биологических, медицинских и ветеринарных наук.

#### **Вывод.**

В заключении, вышеописанные свойства и функции фибриногена и коллагена непременно показывают важность в их исследованиях, а также применения в качестве продукции медицинского направления. Так как коллаген и фибриноген играют неотъемлемую роль в формировании структур и форм клеток, дальнейшее изучение этих белков с научной точки зрения и применением их в медицине послужит новым достижением к улучшению качества медицинской помощи.

Благодаря современным технологиям и оборудованию в исследовательских лабораториях научно-производственного предприятия "Антиген" изучение фибриногена и коллагена может привести к реализации производства отечественных препаратов медицинского назначения с использованием белков плазмы крови.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Фирсова, Л.В., Стуров, В.Г., & Ковынев, И.Б. Нарушение конечного этапа свертывания крови у детей с синдромом гематомезенхимальной дисплазии и патология гемостаза у хирургических пациентов. – 2014. – 233 с.
- 2 Shammaa, D.M., Sabbagh, A.S., Taher, A.T., Zaatari, G.S., & Mahfouz, R.A. Frequency distribution of the G/A alleles of the  $\beta$ -fibrinogen gene in the Lebanese population // Mol Biol Rep. – 2008. - №35. – P. 307-311.
- 3 Matsuda, M., & Sugo, T. Structure and Function of Human Fibrinogen Inferred from Dysfibrinogens // International Journal of Hematology. – 2002. – 76. – P. 352-360.
- 4 Chen, W., Wang, D., Ni, N., Li, M., Liu, Y., & Wang, B. A fast and simple approach to the quantitative evaluation of fibrinogen coagulation // Biotechnol Lett. – 2014. – 36. – P. 337-340.
- 5 Martini, W.Z. 2009. Fibrinogen metabolic responses to trauma // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2009. - 17(2). – P. 88-98.
- 6 Liu, Z., Guan, L., Sun, K., Wu, X., Su, L., Hou, J., Ye, M., Huang, W., & He, H. In vivo study of novel formulated porcine-derived fibrinogen as an efficient sealant // J Mater Sci: Mater Med. – 2015. - 26(146). – P. 1-7.
- 7 Thurner, E.M., Krenn-Pilko, S., Langsenlehner, U., Stojakovic, T., Pichler, M., Gerger, A., Kapp, K.S., & Langsenlehner, T. 2015. The association of an elevated plasma fibrinogen level with cancer-specific and overall survival in prostate cancer patients // World J Urol. – 33. – P. 1467-1473.
- 8 Jabar, N.A. 2011. Extraction of collagen from fish waste and determination of its physico-chemical characteristics.
- 9 Wang, B., Wang, Y.M., Chi, C.F., Luo, H.Y., Deng, S.G., & Ma, J.Y. Isolation and Characterization of Collagen and Antioxidant Collagen Peptides from Scales of Croceine Croaker (*Pseudosciaena crocea*) // Marine Drugs. – 2013. – 11. – P. 4641-4661.
- 10 Андрианова, Л.Е. & Силуянова, С.Н. Раздел 15. Биохимия межклеточного матрикса // Биохимия: Учебник для вузов. – 2003. - С. 687-699.

**Д.С. АЛДАБЕРГЕНОВ, Г.Н. ИМИРОВА, Г.О. УСТЕНОВА**

*С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті*

### **ФИБРИНОГЕН МЕН КОЛЛАГЕНДІ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯДА ҚОЛДАНУ ПЕРСПЕКТИВЛАРЫ**

**Түйін:** Мақалада медицинада күйік кезінде қолданылатын коллаген мен фибриноген негізіндегі биологиялық препараттарды қолдану перспективалары қарастырылған. Фибриноген және коллаген жараларды жазу және қалпына келтіруші қасиеттерге ие. Берілген мақалда фибриноген мен коллаген алынатын "Антиген" ғылыми-өндірістік кәсіпорны туралы ақпарат берілген.

**Түйінді сөздер:** ақуыз, фибриноген, коллаген, коагуляция, қан, плазма

**D.S. ALDABERGENOV, G.N. IMIROVA**

*Asfendiyarov Kazakh National medical university*

### **PROSPECTS FOR AN APPLICATION OF FIBRINOGEN AND COLLAGEN IN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY**

**Resume:** This article discusses the prospects for the use of biological products on the basis of collagen and fibrinogen, which will be used in medicine with extensive burns. The fibrinogen and collagen are important extracellular matrix proteins, which provide healing and regenerating effects. In addition, this article provides information about scientific and production enterprise "Antigen", where fibrinogen and collagen can be obtained.

**Keywords:** protein, fibrinogen, collagen, coagulation, blood, plasma