

А. И. БРИСКИН, Л. И. СТЕКОЛЬНИКОВ, Д. Д. СУМАРОКОВ,
С. Б. КАТКОВСКИЙ

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫСОКООЧИЩЕННОГО
БЫЧЬЕГО ТИРОКАЛЬЦИТОНИНА**

(Представлено академиком В. В. Париным 2 II 1970)

Специально проведенные исследования на крысах-самцах весом 60—70 г линии Wistar показали, что при подкожном введении бычьего тирокальцитонина (ТКТ) (1) в дозе 100 мкг на 50 г веса уровень кальция в крови животных снижался на 0,6—0,9 мг%. Наряду с этим в ряде опытов на кроликах установлено, что при введении под кожу аналогичное снижение содержания кальция в крови наступает от значительно меньшей дозы ТКТ (около 10—20 мкг на 1 кг веса). Так как кролики отличаются значительно более высокой чувствительностью к ТКТ по сравнению с крысами, мы решили провести более широкое экспериментальное исследование влияния ТКТ на уровень кальция в крови кроликов при различных способах парентерального введения.

Из данных табл. 1 видно, что при внутривенном способе введения максимальная глубина гипокальцемической реакции достигается от меньших доз препарата. При этом выявляется четкая линейная зависимость между дозой ТКТ и степенью снижения уровня кальция в крови.

Таблица 1

Гипокальцемическая активность бычьего ТКТ при различных способах парентерального введения кроликам

| Величина снижения уровня кальция в крови (мг %) | Доза ТКТ (мг/кг) при разных способах введения | | | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|-------------|----------------|
| | под кожу | внутримышечно | внутривенно | внутрибрюшинно |
| 0,8—1,0 | 1—3 | 1,0 | 0,01 | — |
| 1,4—1,6 | — | 2,5 | 0,10 | 0,9—1,0 |
| 2,0—2,3 | 10—20 | — | 1,0 | 1,5 |

Примечание. Таблица составлена на основании 16 опытов с использованием около 80 кроликов. Активность препарата в каждой дозе испытывалась в группах из 8—10 животных.

В дальнейшем представляло интерес провести сравнительное исследование гипокальцемической активности бычьего ТКТ и имеющегося в нашем распоряжении исследовательского стандарта Лондонского национального института медицинских исследований для установления специфической удельной активности препарата в единицах действия. Статистическая обработка результатов опыта показала, что удельная активность отечественного препарата ТКТ составляет не менее 300 Е МРС в 1 мг порошка. Это свидетельствует о высокой чистоте отечественного препарата ТКТ, который по своей биологической активности не уступает лучшим зарубежным образцам свиного и синтетического ТКТ (2, 3).

Исследование чистоты бычьего ТКТ с помощью у.ф.-спектрофотометрии, гельфильтрации, хроматографии на бумаге и ионообменных

смолах и других методов указывают на относительную гомогенность ТКТ и подтверждают сделанный нами вывод (4).

Учитывая то обстоятельство, что в настоящее время в Англии разработан новый исследовательский стандарт, полученный из порошка ТКТ с более высокой удельной активностью, необходимо в дальнейшем провести тестирование отечественного препарата ТКТ в сравнении с этим стандартом.

Многочисленные литературные и наши собственные экспериментальные данные (5-9) свидетельствуют о том, что гипокальцемическое действие ТКТ носит ско-

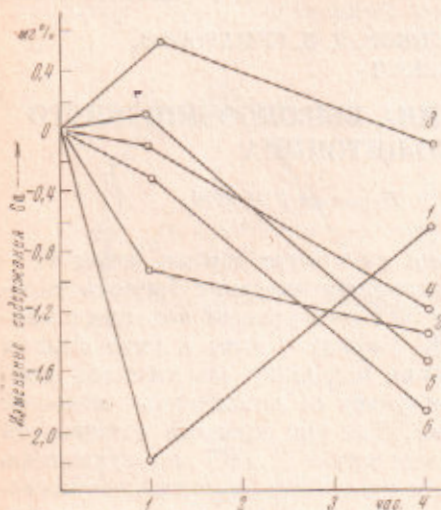


Рис. 1. Изменение содержания кальция в крови кроликов после введения тирокальцитонина (1) и его смесей с гомогенатами тканей селезенки (2), сердца (3), почек (4), мозга (5) и печени (6), инкубированных при 0°

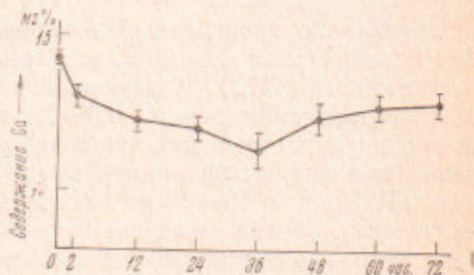


Рис. 2. Изменение содержания кальция в крови кроликов под влиянием тирокальцитонина после перорального введения таблеток. По оси абсцисс — время, в часах; по оси ординат — содержание кальция, в мг%

проходящий характер. Это дало основание ряду авторов предположить наличие в организме особого фермента — тирокальцитонины, разрушающего гормон (10). Однако полученные нами данные не подтверждают этого предположения.

В опытах *in vivo* и *in vitro* установлено, что при взаимодействии с белками сыворотки крови и некоторых тканей (печень, почки, селезенка, мозг) происходит не разрушение, а пексия или связывание ТКТ. Образующиеся при этом комплексы являются непрочными и расщепляются под действием температуры тела, ферментов и ряда других факторов с освобождением ТКТ, который начинает оказывать свое действие.

На рис. 1 представлены результаты исследования гипокальцемической активности ТКТ и его смесей с тканевыми гомогенатами, инкубированных *in vitro* при 0° в течение 10—15 мин. Через 1 час после внутривентрального введения кроликам испытуемых смесей наблюдается лишь незначительное снижение уровня кальция в крови животных. Однако через 4 часа после начала опыта развивается отчетливая гипокальцемическая реакция. Исключение составляет лишь ткань сердца, в которой отмечалось практически полное связывание гормона, что, возможно, объясняется своеобразием химического состава сердечной мышцы (11).

В связи с установлением феномена тирокальцитонинопексической способности крови и тканей, свидетельствующего о сохранении активности гипокальцемического фактора при связывании с белками, а, возможно, и веществами иной химической природы, представляло интерес изучить возможности непарентерального применения ТКТ. С этой целью нами были приготовлены таблетки, содержащие 5 мг ТКТ. В качестве наполнителя использовали хлористый натрий, обычно применяемый в фармацевтической практике для получения таблеток методом прямого

прессования. Как видно из рис. 2, при пероральном введении кроликам таблеток отчетливый гипокальцемический эффект наблюдался уже через 2 часа после начала опыта, достигал максимальной величины к 36 часу и в дальнейшем уровень кальция в крови плавно повышался, но реакции не заканчивалась даже через 3 суток после введения препарата.

Дальнейшее развитие исследований в этом направлении представляется важным, так как они открывают новые возможности при изучении гормона в эксперименте и клинике.

Всесоюзный научно-исследовательский
институт антибиотиков
Москва

Поступило
28 I 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. И. Брискин, Л. И. Стекольников и др., ДАН, 185, № 2, 485 (1969).
² R. Neher, B. Riniker et al., *Helv. chim. acta*, 51, 4, 917 (1968). ³ W. Rittel, M. Brugger et al., *Helv. chim. acta*, 51, 924 (1968). ⁴ Л. И. Стекольников, О. М. Тепелина и др., ДАН, 191, № 2 (1970). ⁵ A. Kumar, G. Foster, J. MacIntyre, *Lancet*, 2, 480 (1963). ⁶ G. Foster, *Nature*, 202, 1303 (1964). ⁷ P. Hirsch et al., *Science*, 146, № 3640, 412 (1964). ⁸ Л. И. Стекольников, А. Абдукаримов, ДАН, 185, № 723 (1969). ⁹ Л. И. Стекольников, С. Б. Катковский и др., *Вопр. мед. хим.*, 15, в. 3, 276 (1969). ¹⁰ M. Milhaud, J. Hankiss, *C. R.*, D268, № 4, 124 (1969). ¹¹ И. И. Иванов, З. Н. Жахова и др., *Биохимия*, в. 3, 451 (1959).