

УДК 546.79

БИОХИМИЯ

С. В. АНДРЕЕВ, Ю. Н. КАСАТКИН, А. А. КУБАТИЕВ,
В. А. ЮРКИВ, В. П. МАСЕНКО, Ф. Ф. КРОТКОВ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРРИЛИТИНА-¹²⁵J В ОРГАНИЗМЕ

(Представлено академиком А. А. Имшенецким 24 III 1975)

Поиски новых средств лечения тромбоэмболической болезни привели к созданию препаратов с фибринолитическими свойствами. Среди них перспективным является протеолитический фермент, выделенный под руководством А. А. Имшенецкого из культуральной жидкости гриба *Aspergillus terreicola* сотрудниками Института микробиологии Академии наук СССР. Этот препарат был назван террилитином (¹). Последние экспериментальные исследования характеризуют его как вещество с сильными литическими свойствами, хорошо растворяющими тромбы у животных в различных сосудистых областях (²⁻⁴).

Нами было проведено радиометрическое определение препарата в разных органах и тканях животных с целью изучения особенностей распределения, накопления, разрушения и выведения из организма меченого радиоактивным подом террилитина.

Иодирование террилитина проводилось изотопами ¹²⁵J и ¹³¹J с использованием в качестве окислителей хлорамина Т (⁵) и монохлорида иода (^{6, 7}). Очистку препаратов меченого террилитина от солей и продуктов его деградации проводили с помощью гель-фильтрации (сефадекс G-75). Гель-фильтрация применялась также для определения террилитина в жидких средах организма.

В опыт было взято 9 собак, из них у 5 создавался тромбоз яремных вен (⁸), 4 собаки были контрольными. Внутривенное введение опытным животным меченого террилитина (в смеси с носителем) делали через сутки после создания тромбоза из расчета 3 мкС террилитина-¹²⁵J на 1 кг веса тела и 20 мкС террилитина-¹³¹J на 1 кг. Доза носителя (немеченого террилитина) составляла 10 мг на 1 кг веса тела. О динамике меченого террилитина в крови судили по изменению ее радиоактивности через 3, 15, 45 мин. и через 1, 3, 6, 9, 24, 48, 72 часа после его введения в организм. Выведение террилитина-¹²⁵J и продуктов его деградации из организма контролировали измерением радиоактивности проб желчи, мочи и кала. Мочу получали через 3, 6, 9, 24, 48, 72 часа катетером, кал собирали по мере выделения и при забое, а желчь — при вскрытии животного. Собак заби-

Распределение террилитина-¹²⁵J

Сроки, час.	Головной мозг	Щитовидная железа	Сердце	Легкие	Печень	Селезенка	Желудок	Тонкий кишечник
6	80 ± 10	49800 ± 1500	2521 ± 250	1603 ± 200	4918 ± 520	1920 ± 25	1600 ± 180	1200 ± 140
	25 ± 10	67000 ± 200	3200 ± 350	2705 ± 300	3470 ± 400	2480 ± 300	2100 ± 250	1970 ± 220
12	0	103010 ± 2700	300 ± 25	250 ± 20	1900 ± 150	410 ± 50	300 ± 40	200 ± 15
	0	870010 ± 2300	200 ± 15	230 ± 20	2100 ± 210	340 ± 40	380 ± 45	290 ± 20

П р и м е ч а н и е. Над чертой — контроль, под чертой — опыт.

вали через 6 и 72 часа от начала опыта. Для изучения особенностей распределения террилита в организме при вскрытии собак иссекали кусочки органов и тканей, а также кусочки тромбированных и интактных сосудов. Радиоактивность проб крови, желчи, мочи, кала и тканей измеряли с помощью колодецевого сцинтилляционного детектора типа NZ-138 и пересчетной установки Р-104 «ГАММА» (ВНР) и выражали для жидких сред в имп/мин·мл, для твердых в имп/мин·г. Помимо радиометрии проб орга-

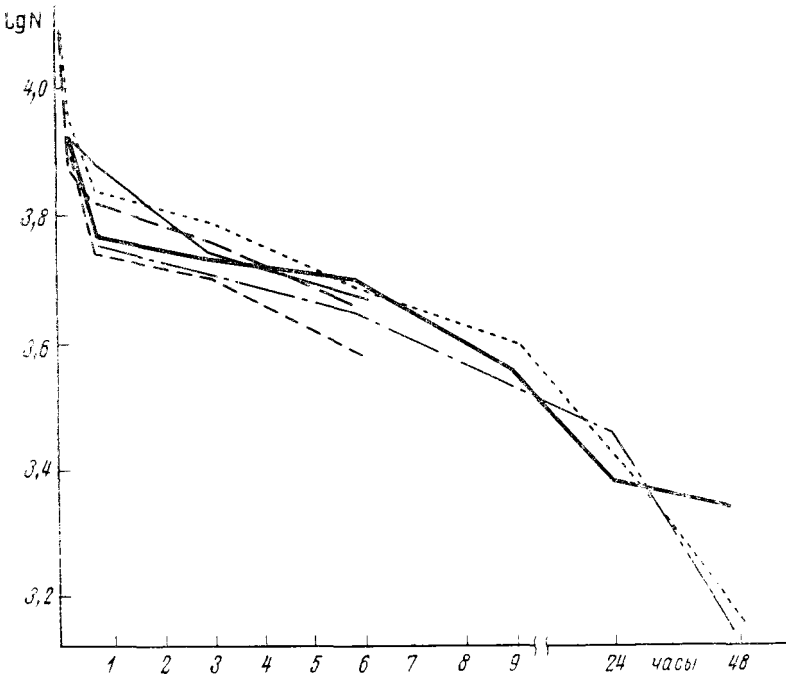


Рис. 1. Динамика радиоактивности террилита-¹²⁵J в крови собак. Каждая кривая соответствует одному подопытному животному. *N* — скорость счета импульсов в определенный период времени в зависимости от режима работы счетчика

нов и тканей, изучение распределения меченого препарата проводилось также методом динамической визуализации на гамма-камере типа РНО-ГАММА-III (США).

Динамика меченого террилита в крови в целом носит однотипный характер у контрольных и опытных собак (рис. 1). В течение 1-го часа от момента введения препарата в кровь его концентрация быстро падает и достигает 50% от исходного уровня удельной активности крови за первые 3 мин. опыта. Затем выведение его из крови несколько замедляется; лишь через 16–24 часа наблюдалось повторное падение концентрации в 2 раза.

Таблица 1

по органам и тканям (*M ± m*)

Толстый кишечник	Надпочечники	Почки	Мышца	Яички	Матка	Кожа	Яремная вена	Тромб
1350 ± 140	800 ± 80	3910 ± 420	912 ± 100	950 ± 100	900 ± 85	2071 ± 220	1350 ± 140	2800 ± 350 420 ± 40
1870 ± 200	1190 ± 125	4800 ± 500	1280 ± 120	800 ± 75	1100 ± 100	2400 ± 250	1830 ± 180	
300 ± 35	970 ± 30	2700 ± 300	180 ± 40	150 ± 20	175 ± 25	240 ± 30	160 ± 15	
330 ± 40	180 ± 20	3100 ± 350	160 ± 20	210 ± 15	310 ± 30	160 ± 20	210 ± 20	

Снижение общей радиоактивности крови происходило медленнее и через 24 часа было на уровне 45% от исходного. Вероятно, это обусловлено главным образом поступлением в кровоток отделившегося от препарата свободного ^{125}J .

Моча подопытных животных отличалась высоким уровнем радиоактивности. Уже через 3 часа после введения препарата удельная активность мочи определялась 23 000 имп/мин·мл, или 480%; через 6 час. 41 000, или 930%; через 24 час. 15 200 имп/мин·мл, или 540%; через 48 час. 5200 имп/мин·мл, или 400%; через 72 часа 2900 имп/мин·мл, или 360% по сравнению с концентрацией индикатора в крови в соответствующие интервалы времени. Для желчи показатели были соответственно через 6 час. 26 000 имп/мин·мл, или 580%, через 72 часа 8760 имп/мин·мл, или 1020%. Результаты гель-фильтрации желчи и мочи показывают, что вся их активность в указанные сроки исследования связана с продуктами распада террилитина.

Из полученных данных о распределении меченого террилитина по органам и тканям собак (табл. 1) следует, что через 6 час. от начала опыта радиоиндикатор обнаруживается практически во всех исследованных нами органах, за исключением головного мозга. Максимальное накопление (по удельной активности) наблюдалось в щитовидной железе; примерно одинаковым достаточно высоким уровнем удельной радиоактивности характеризовались сердце, легкие, печень и почки; в желудке, селезенке и коже показатели накопления были примерно в 1,5 раза меньше. Удельная радиоактивность тромба через 6 час. от момента введения препарата была достаточно высокой и приближалась по значению к показателям сердца и легких. Описанное явление, возможно, обусловлено сродством террилитина к фибриновой основе тромба и вероятной активацией ферментативных процессов при проникновении меченого террилитина в тромб.

Изучение радиоактивности тромба показало, что распределение радиоиндикатора в различных участках тромба практически было одинаковым. Это обстоятельство подтверждает высказанное нами ранее предположение ⁽³⁾ об активной диффузии террилитина в толщу тромба и равномерно распространенном его лизисе.

Данные, полученные с помощью радиометрии проб, подтверждаются динамическим исследованием, проведенным на гамма-камере. В течение 1-го часа радиоиндикатор активно накапливался в печени, значительное количество его обнаруживали через 2—3 часа в сердце, легких и почках, а через сутки — лишь в щитовидной железе (и в селезенке у 1-й из собак). Быстрое появление радиоиндикатора в печени и почках, а также преимущественное выведение продуктов распада террилитина с желчью и мочой позволяют сделать заключение о возможных местах катаболизма его в организме и путях выделения.

Вероятно, высокая концентрация террилитина в сердце и легких, наряду с активным включением его в тромб, в дальнейшем может служить одним из показателей для лечения тромбоза коронарных и легочных сосудов в клинике.

Научно-исследовательский институт
морфологии человека
Академии медицинских наук СССР
Москва

Поступило
24 III 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Имшенецкий, С. З. Броцкая и др., Журн. прикл. биохим. и микробиол., т. 3, 85, 601 (1965). ² Они же, ДАН, т. 163, № 3, 737 (1965). ³ А. А. Имшенецкий, С. В. Андреев и др., Тез. докл. IX Междунаро. конгр. микробиол., М., 1966. ⁴ С. С. Рябова, Биологич. активность нового тромболит. препарата террилитина из *Aspergillus terricola*, Канд. дис., М., 1972. ⁵ F. C. Greenwood, W. M. Hunter, I. S. Glover, Biochem. J., v. 89, 114 (1963). ⁶ A. S. McFarlane, Nature, v. 182, № 4627, 53 (1958). ⁷ R. W. Helwkamp, M. A. Contreras, W. E. Bale, Int. J. Appl. Radioth., v. 18, 737 (1967).