

ВК 013

РБ91

В. А. РОМАНЕНКО

ФИЗИОЛОГИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

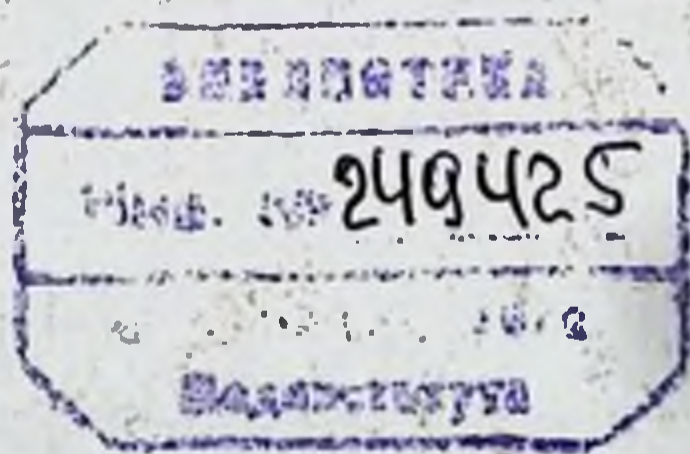


612.015
P 691

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. А. А. БОГОМОЛЬЦА
ИНСТИТУТ ГИДРОБИОЛОГИИ

В. Д. РОМАНЕНКО

ФИЗИОЛОГИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА



1983

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКОВА ДУМКА»
КИЕВ — 1975

5.4.1

УДК 612.015.3.41

Рассматриваются метаболические связи кальция с другими компонентами крови и тканей, его участие в процессах возбуждения и торможения нервной системы, синаптической передаче, молекулярном механизме мышечного сокращения, развитии секреторного и инкреторного процессов пищеварительных и эндокринных желез. На основе анализа данных литературы и результатов собственных исследований описаны механизмы регуляции кальциевого обмена на клеточном, тканевом и органном уровне.

Подробно освещается роль отдельных эндокринных желез, гипоталамо-гипофизарной системы, других центральных и периферических нервных образований в сложном, комплексном процессе регуляции кальциевого обмена.

Рассчитана на физиологов, биохимиков, биофизиков, врачей, преподавателей и студентов биологических и медицинских факультетов вузов.

Ответственный редактор чл.-кор. АН УССР
П. Г. Богач

Рецензенты

д-р мед. наук *М. Ф. Шуба*,
д-р биол. наук *М. Д. Курский*

Редакция физиологии, биохимии и медицины

ВВЕДЕНИЕ

По своим химическим свойствам кальций относится к элементам, образующим прочные соединения с белками, фосфолипидами, органическими кислотами и другими веществами. Благодаря этим свойствам он не только выполняет важную пластическую роль при формировании тканевых структур, связывании (адгезии) клеток, но и влияет на многие физиологические и биохимические процессы, постоянно протекающие в организме человека и животных. Ему принадлежит важная роль в регуляции проницаемости клеточных мембран, электрогенезе нервной, мышечной и железистой тканей, синаптических процессах, молекулярном механизме мышечного сокращения, развитии секреторного и инкреторного процессов пищеварительных и эндокринных желез. Ионы кальция играют существенную роль в активировании ферментных систем, обеспечивающих свертывание крови, и в других ферментативных процессах.

В связи с высокой биологической активностью ионов кальция у высших животных в процессе эволюции выработалась довольно эффективная регуляция кальциевого гомеостаза, отдельные звенья которой требуют тщательного анализа.

Отклонения содержания кальция в крови и тканях от нормы приводят к развитию не только функциональных, но и морфологических нарушений в деятельности многих органов и систем организма. Широко известны такие проявления патологии обмена веществ, как кальциноз сосудов, атеросклероз, остеопороз, желчнокаменная и мочекаменная болезни, кальцификация мягких тканей и отложение солей кальция в суставных поверхностях. В основе целого ряда заболеваний сельскохозяйственных животных (рахит, остеомалация, родильный парез) также лежит нарушение минерального, в особенности кальциевого, обмена.

Разработка эффективных профилактических и лечебных мер борьбы с указанными заболеваниями обмена веществ может строиться только на основе глубокого познания биохимических, физиологических и физико-химических закономерностей метаболизма кальция. Учитывая это, Всемирная Организация здравоохранения при Организации Объединенных Наций (1963)

обратила внимание на необходимость глубокого и всестороннего изучения кальциевого обмена.

В данной монографии автор попытался на основе анализа литературы и результатов собственных многолетних исследований, выполнявшихся в Институте физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, а затем продолженных на водных организмах в Институте гидробиологии АН УССР, обобщить сведения о биологической роли кальция, его участии в процессах возбуждения и торможения нервной деятельности, синаптической передаче, молекулярном механизме мышечного сокращения, развитии секреторного и инкреторного процессов пищеварительных и эндокринных желез; осветить основные вопросы клеточной, тканевой и органной регуляции кальциевого обмена, показать значение центральных и периферических механизмов в регуляции кальциевого гомеостаза.

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА

Все растворенные вещества животного организма разделяются на высокомолекулярные органические соединения, образующие растворы с коллоидальными свойствами, органические соединения с малым молекулярным весом и неорганические электролиты.

В тканях обнаруживаются практически все элементы, присутствующие в окружающей среде. Среди них есть и такие, без которых не может осуществляться нормальная жизнедеятельность организма. В зависимости от условий среды обитания (земноводные, пресноводные, морские животные) общий набор элементов и их соотношение в организме различных животных существенно различаются. Однако такие элементы, как водород, углерод, азот, кислород, натрий, кальций, магний, фосфор, сера, калий и хлор являются обязательными компонентами тканей и обнаруживаются в теле всех живых существ. Больше всего на построение органических структур затрачивается водорода, кислорода, углерода, азота, серы, фосфора. Кальций среди наиболее важных элементов животного организма занимает шестое место. Так, если содержание минеральных веществ составляет приблизительно 5% веса тела, то на долю кальция приходится почти треть их общего количества (Лондон, Ловцкий, 1938).

Концентрации неорганических электролитов в жидкостях и тканях организма существенно различаются. По своему ионному составу внеклеточная жидкость имеет сходство со средой океана, которую организм «замечательным образом сохранил со времен кембрия» (Gamble, 1947). По мнению Бунге (Bunge, 1898), Мак-Кэллума (Mc Callum, 1926), здесь отчетливо отразилось влияние той морской среды, в которой в процессе эволюции формировались первые живые существа. При сопоставлении концентрации неорганических ионов в крови позвоночных животных и в морской воде обнаруживается удивительное сходство в солевом составе этих сред, что подтверждает океаническое происхождение минерального состава внеклеточной жидкости, закрепившегося в процессе эволюции у современных животных и несколько изменившегося для двухвалентных ионов у позвоночных.

Если принять концентрацию натрия за 100%, то соотношение других ионов в крови различных позвоночных животных оказывается близким к таковому в морской воде (табл. 1). Исключение составляет магний, уровень которого в морской воде достигает 54 ммоль/л, а его концентрация в плазме крови наземных позвоночных колеблется от 1,2 до 2,5 ммоль/л.

Что же касается кальция, то его содержание в «усредненной» морской воде принято за 10,23 ммоль/л, а в крови его уровень достигает 2,5—3,0 ммоль/л.

По мнению А. П. Виноградова (1967), существует три стадии формирования солевого состава океана: ранняя стадия — с отсутствием биосферы, становление биосферы и современный

океан, берущий свое начало со времен палеозоя. На разных стадиях минеральный состав океанической воды претерпевал определенную эволюцию, отразившуюся и на эволюции животного мира.

Обладая наиболее высокой растворимостью, соли Na^+ поступали в океанический раствор непосредственно из вулканических пород, изливавшихся при извержении вулканов. Такие породы и определили наиболее высокую концентрацию натрия в морской воде.

Поступление калия в океанический раствор было значи-

тельно ниже, так как в первичных базальтах, составляющих в основном океаническую кору, содержание калия было недостаточно высоким (около 0,1% калия и почти 2% натрия), а его ресорбция была в два раза ниже, чем натрия. Увеличение поступления калия в океан отмечено значительно позднее и связано с образованием в земной коре богатых калием горных пород.

Магний в ряду других катионов морской воды занимает второе место. Обладая хорошей растворимостью и высоким содержанием в почвах, он поступал в большом количестве в реки и с водой сбрасывался в океан. Однако несмотря на огромные ресурсы магния, концентрация его в воде океанов значительно ниже по сравнению с концентрацией натрия. Это обусловлено рядом причин, среди которых следует выделить образование доломитов, особенно интенсивно формировавшихся в период докембрия и в раннем протерозое. Уменьшению содержания магния в воде также способствовал его захват молекулами кальция при образовании известковых скелетов гидробионтами.

Таблица 1

Соотношение концентрации основных ионов в плазме крови позвоночных и морской воде (по Гинецинскому, 1963)

Объект исследования	K^+	Ca^{++}	Mg^{++}
Млекопитающие	3,6	1,9	0,8
Птицы	3,2	—	—
Пресмыкающиеся	4,1	—	—
Амфибии	5,8	1,9	1,1
Рыбы	5,3	—	—
Морская вода	3,6	3,9	12,1

Основным источником поступления кальция в океаническую среду был сток пресноводных рек, вода которых содержала взвеси карбонатов, сульфатов и бикарбонатов кальция. Большое влияние на его концентрацию в реках и морях оказывало и продолжает оказывать карбонат-бикарбонатное равновесие, режим CO_2 и температура. Низким содержанием CaCO_3 обладают воды высоких широт, районы полюсов и глубокие холодные водоемы. Недостаточное содержание в таких водах карбоната кальция отрицательно сказывалось на жизнедеятельности организмов. Например, глубоководные (1000—4000 м) организмы, страдающие от недостатка кальция, резко отстают в росте, имеют недостаточно развитый известковый покров. На больших глубинах обнаруживаются «мягкие» ежи, голотурии и аглютинирующие фораминиферы.

И наоборот, в поверхностных слоях экваториальных вод, где вода перенасыщена (300%) солями $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$, беспозвоночные и позвоночные животные не проявляют признаков кальциевой недостаточности. Такие районы характеризуются огромными отложениями известковых рифов, а беспозвоночные животные, обитающие в этих водах, имеют особенно массивные карбонатные скелеты.

В пелагических донных отложениях теплых морей содержится около 50% CaCO_3 и они занимают до 48% площади мирового океана. Накопление огромного количества кальция за счет отмерших морских организмов свидетельствует о важной физиологической роли этого элемента.

Кальциевый состав океанической воды сыграл существенную роль в биологической эволюции животного мира. Первичные клеточные живые организмы накапливали одни элементы и выводили другие, в связи с чем неорганические ионы стали участвовать в осморегуляции, в специфических биохимических реакциях, в поддержании биоэлектрод потенциалов и возбудимости мембран (Prosser, Brown, 1962). В процессе эволюции некоторые неорганические ионы, в том числе и кальций, включались в органические молекулы, изменяя их специфические свойства, структуру и функцию. Особенно наглядно это можно видеть на примере изменения костного скелета у водных животных.

Еще с древних времен морские организмы специализировались на использовании в качестве опорных тканей различных труднорастворимых соединений, появляющихся в океанической воде. В качестве скелетов были использованы соединения карбоната кальция — аргонит, кальцит, фосфаты кальция и магния, апатиты — гидроксилapatит и фторапатит, фторид кальция и другие соединения. Химический состав опорного аппарата различных животных дает нам определенное представление об эволюции кальциевого обмена у животных в зависимости от их положения в экосистеме. У первых животных организмов скелет

состоял преимущественно из SiO_2 . Такая структура скелета сохранилась только до *Porifera*. У моллюсков на построение наружного скелета (раковины) используются в основном соединения карбоната кальция, а у *Lingula* — соединения кальция и магния с фосфатами.

Фосфатно-хитиновые опорные ткани эволюционно сохранились на стадии *Artropoda*, тогда как фосфатно-кальцевые скелеты, построенные на основе белкового матрикса, стали опорным аппаратом у рыб, высших позвоночных животных и человека.

Включение в тканевые структуры фосфатов послужило основой для построения и развития нервно-мышечной организации. Кальций, как и фосфор, стал наиболее важным пластическим компонентом не только костной, но и других тканевых структур. Он участвует в регуляции многих биохимических и физиологических процессов, а его недостаток приводит к гибели животных. И наоборот, достаточное количество в почве и воде солей кальция создает благоприятные условия для растительного и животного мира. Вот как описывает А. И. Перельман (1970) кальцевый ландшафт, где поверхностные и грунтовые воды содержат больше солей кальция, чем лесистые кислые почвы.

«Организмы здесь имеют признаки достаточного кальцевого питания — на пойменных лугах много ярких цветов, в частности требовательных к кальцию бобовых, и, наоборот, мало осок, так называемых кислых злаков, хвощей, растущих на кислых почвах. Домашние животные редко болеют рахитом, остеомаляцией; по сравнению с кислыми ландшафтами раковины у моллюсков крупные, молочность коров выше, скорлупа яиц толще и т. д.».

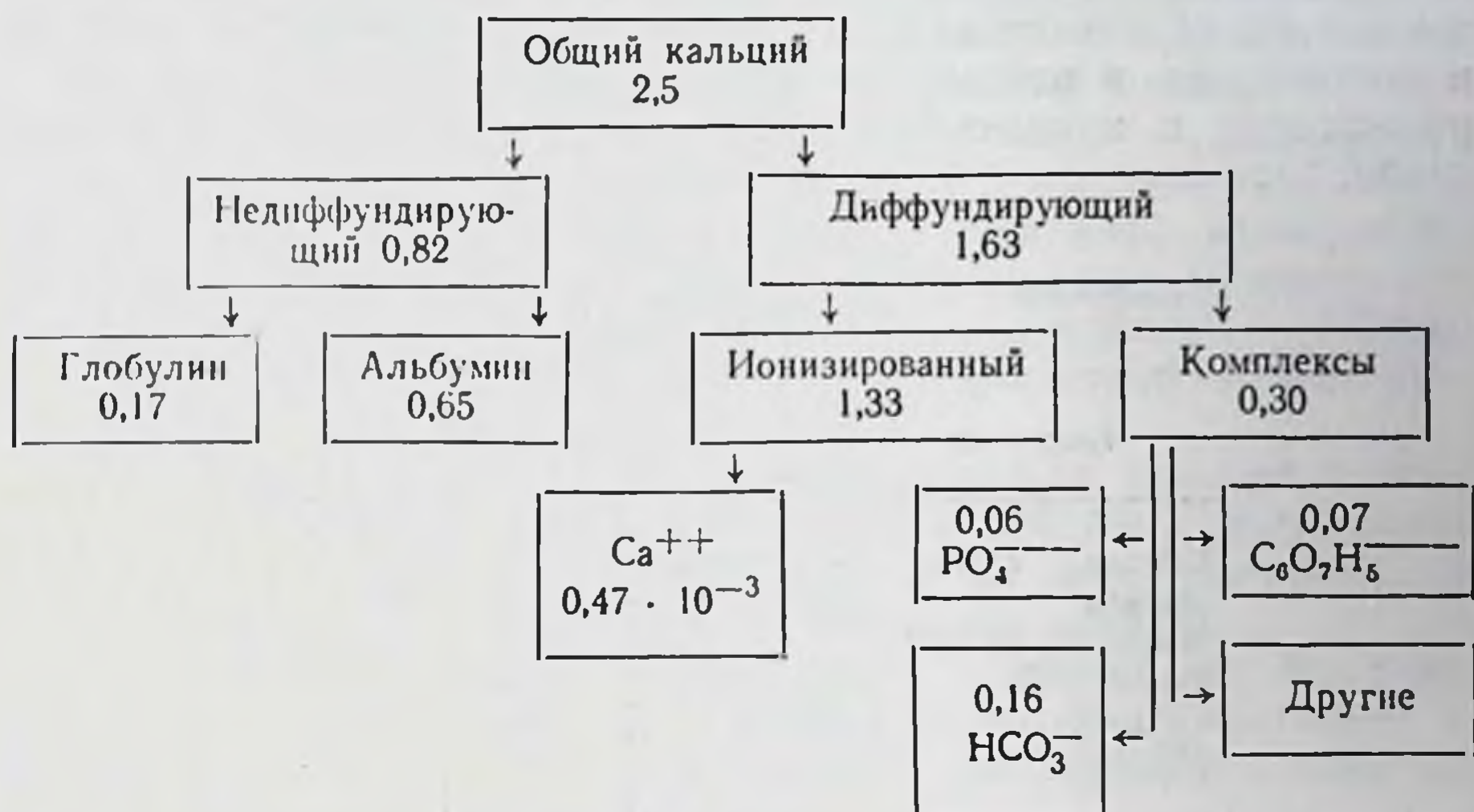
Действительно, интенсивная миграция и аккумуляция кальция из воды и почвы в организм животных обеспечивает ему необходимые условия для нормального роста и развития.

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В КРОВИ И МЕЖТКАНЕВОЙ ЖИДКОСТИ

В отличие от одновалентных ионов, которые в биологических жидкостях находятся преимущественно в ионизированном состоянии, циркулирующий в крови кальций в большом количестве образует комплексные соединения с белками и другими органическими компонентами. У человека из общей концентрации кальция плазмы крови, исчисляемой приблизительно 2,5 ммоль/л, на соединения с белками приходится 0,82 ммоль/л и 1,63 ммоль/л составляет концентрация диффундирующего кальция (см. схему).

В состав его диффундирующих соединений, по данным У. Ньюмана и М. Ньюмана (1961), входит 1,33 ммоль/л ионизированного кальция и 0,30 ммоль/л его соединений с бикарбонатом, фосфатом и цитратом. Наличие различных форм кальция в крови сказывается на его распределении в других жидкостях

организма. Благодаря связыванию значительной части ионов кальция белками его концентрация в крови выше, чем в межтканевой жидкости. Такое неравномерное распределение электролитов между внутрисосудистой и межтканевой жидкостями наблюдается и в отношении катионов натрия и калия. Однако если различия для натрия в этих средах определяются коэффи-



Содержание различных соединений кальция в плазме крови, ммоль/л
(по Ньюману, 1961).

циентом 0,95, для калия — 0,90 (фактор Доннана), то в межтканевой жидкости концентрация кальция составляет всего лишь 2,5 мэкв/л против 5 мэкв/л в плазме крови (коэффициент 0,50).

Отмеченные различия в ионном составе объясняются прежде всего разницей в содержании белковосвязанного кальция.

Между содержанием кальция и содержанием белка в крови существует определенное равновесие. Замечено, что на фоне уменьшения концентрации белков в плазме крови увеличивается содержание ионизированного кальция. Используя эту закономерность, Цейслер (Zeissler, 1954) предложил простую формулу для определения процентного содержания ионизированного кальция по его общей концентрации и содержанию белка в плазме крови:

$$Ca^{++} = \frac{6Ca - \frac{Бл}{3}}{Бл + 6},$$

где Ca^{++} — концентрация ионизированного кальция в плазме крови, мг%; Ca — содержание общего кальция в плазме, мг%; $Бл$ — концентрация белка в плазме крови, г%.

По этой формуле можно проводить расчеты в условиях, когда отсутствует специальная аппаратура для проведения диализа крови, или при взятии последней в малых количествах.

Наличие ультрафильтрующегося и связанного с белками кальция определяет и его более низкую концентрацию в лимфе по сравнению с плазмой крови. Как известно, в лимфе концентрация белка значительно выше, чем в межтканевой жидкости, и меньше, чем в плазме крови. Такая же закономерность обнаруживается и в содержании кальция в указанных жидкостях (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Содержание белков и кальция в сыворотке крови
и лимфе шейного ствола собаки

Химические показатели	Сыворотка	Лимфа
Общая сумма катионов, мэкв/л	175	166
Кальций, мэкв/л	6	4
Белок, г%	6,2	3,3
H ₂ O, г%	93,8	96,7
pH	7,34	7,41

П р и м е ч а н и е. Содержание кальция в интерстициальной жидкости составляет около 2,5 мэкв/л

Из трех форм кальция крови, а именно ионизированного, диализуемых комплексов с цитратом, фосфатом, карбонатом и неспособных к диализу соединений с белками, последние заслуживают более детального рассмотрения.

Предположение о возможном взаимодействии кальция с белками впервые высказал в 1871 г. Прибрам (Pribram). Однако только в 1911 г. Роуна и Такахаси (Rona, Takahashi) экспериментально подтвердили это предположение, а Мак-Лин, Бариз, Хастингс (Mc Lean, Barnes, Hastings, 1935) выдвинули количественную теорию взаимодействия кальция с белками и составили таблицы констант диссоциации этих соединений. Установлено, что в лошадиной сыворотке крови так же, как в белке куриного яйца, до 70% кальция связано с белками и только 30% находится в свободном состоянии (Брудницкая, 1956).

По другим данным, на долю белковосвязанного кальция приходится около 40%, а остальную часть составляет его ультрафильтрующаяся фракция. Соотношение ионизированного и связанного кальция может изменяться в зависимости от физиологического состояния пола и возраста животного. В этом отношении наиболее показательной является динамика кальция

крови у птиц. Так же, как и у млекопитающих, у птиц концентрация кальция в крови составляет 5—6 мэкв/л. Однако в период, предшествующий яйцекладке, уровень кальция у самок птиц резко возрастает. Например, у голубок он повышается до 12,5 мэкв/л (Riddle, Burns, 1927), индюшек — до 15,0 мэкв/л (Paulsen, Мохон, Willson, 1950), а у гусынь достигает 26 мэкв/л (Озол, 1964). У кур в этот период общее содержание кальция в крови увеличивается в 2,5—3 раза (Бауман, 1968). Несмотря на такое резкое повышение уровня кальция в крови, количество физиологически активного ионизированного и ультрафильтрующегося кальция не увеличивается (2,5—3 мэкв/л). Повышение концентрации кальция в крови самок птиц происходит вследствие его соединения с липопротеиновым комплексом. По данным Мак-Индоу (Mc Indoe, 1959), такие комплексы в крови кур состоят из фосфопротеина и фосфолипида — липоглопротеина.

Существуют и другие формы взаимодействия кальция с белками. Часть кальция может соединяться с белком ионогенно, другая часть — «рыхло» адсорбироваться на его молекулах, а третья — находиться между полипептидными цепями.

Исследованиями Клотца (Klotz, 1952) показано, что фосфорсодержащие белки обладают особенно большим сродством к кальцию, в то время как с азотистыми и аминосоединениями он взаимодействует в меньшей степени.

Согласно данным Прасада (Prasad, 1960), около 75% связанного с белком кальция млекопитающих приходится на долю сывороточного альбумина, 1 г которого присоединяет около 0,713 мг кальция. Для сравнения отметим, что 1 г такого фосфорсодержащего протеина, как вителин птиц, способен связывать около 50 мг кальция.

Согласно данным разных авторов, в молекуле альбумина имеется от 4—6 до 10—12 активных участков, способных к взаимодействию с ионами кальция. При этом на ионосвязывающие свойства альбумина существенное влияние оказывает рН, ионная сила, температура среды и ряд других факторов. Так, при изменении рН сыворотки крови от 6,8 до 8,0 содержание ультрафильтрующегося кальция в крови уменьшается почти на 20%. Такой эффект можно объяснить конкуренцией кальция с водородными ионами за отрицательно заряженные активные центры на белковой молекуле (Мур, 1972; Pedersen, 1972). Определенная зависимость существует также между ионной силой среды и способностью белков к связыванию кальция.

Установлено, что при ионной силе раствора 0,15—0,16 константа связывания кальция составляет 90—100 г/моль, а при ее уменьшении этот показатель возрастает.

Кальций может образовывать соединения не только с альбумином, но и с глобулином. При этом α - и γ -фракции глобулина обладают слабо выраженными ионосвязывающими свой-

ствами как у клинически здоровых, так и больных гиперглобулинемией людей и животных (Pfordte, Pousold, 1971). Наиболее же выраженными кальцийсвязывающими свойствами обладают фракции β -глобулина и цефалин (Prasad, 1960).

Наличие белково-кальциевых комплексов в крови служит своеобразным депо этих ионов в организме (Окунев, 1951). Это имеет особенно большое значение для птиц, которые депонируют таким образом значительную часть кальция в предшествующий яйцекладке период, создавая тем самым условия для последующего компенсирования его интенсивных потерь при формировании скорлупы яиц. Кроме того, накопление в организме большого количества кальция было бы невозможным без его комплексообразования с белками, так как ионизированный кальций резко изменяет функциональную активность возбудимых структур. В комплексе же с органическими макромолекулярными соединениями он теряет физиологическую активность.

Фракция не связанного с белками или ультрафильтрующегося кальция включает его соединения с фосфатами, сульфатами, бикарбонатами, цитратом и другими органическими кислотами.

По содержанию кальция и фосфата плазма крови является насыщенным раствором ($a\text{Ca}^{++} - a\text{HPO}_4^- - \text{равно } 0,9 \cdot 10^{-7} - 1,7 \cdot 10^{-7}$), из которого не выпадают в нормальных условиях солевые кристаллы кальцийфосфата только благодаря наличию белков и других органических соединений. В этом отношении примечательны наблюдения Кюно (Kuno, 1959), который показал, что после добавления к сыворотке крови эквивалентного количества хлористого кальция и динатрийфосфата его соли в осадок не выпадают, в то время как при проведении подобной реакции в воде образуются кристаллы фосфорнокислого кальция.

В сыворотке крови имеется четыре основные фракции фосфатов, с которыми может взаимодействовать кальций. Это белковая, липидная, кислоторастворимая фракции и фракция неорганического фосфата. Неорганический фосфор циркулирует в крови в основном в виде ортофосфорной кислоты, которая образует легко диффундирующие соединения со щелочными металлами.

Кальций может взаимодействовать с фосфатом на основе ионногенных связей. При этом под действием сил электростатического притяжения, возникающего вокруг ионов кальция, на молекуле фосфопротеина образуется положительно заряженный слой, а его компенсирующим противоионом становится анион фосфорной кислоты.

Концентрация сульфатных комплексов кальция составляет примерно $0,08 - 0,1$ ммоль/л; а концентрация SO_4^{--} в сыворотке крови — $0,5$ ммоль/л (Nakajima, Resnick, 1967).

Из других небелковых комплексов кальция в крови человека и животных больше всего содержится карбонатных и бикарбонатных соединений. По данным Педерсена (Pedersen, 1971), около 0,1 ммоль/л ионизированного кальция вступает в соединения с HCO_3 , а увеличение содержания бикарбонатов приводит к уменьшению количества ионизированного кальция, хотя количество его ультрафильтрующихся соединений остается повышенным.

Существенное влияние на концентрацию ионизированного кальция оказывает лимонная кислота. Обладая высокой кальцийсвязывающей способностью, лимонная кислота может захватывать из сыворотки крови большое количество кальция, утилизируя его в костях. Это же относится и к мягким тканям, в первую очередь таких органов, как печень, в которой интенсивно протекает образование лимонной кислоты.

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТАХ КРОВИ

Эритроциты и другие форменные элементы крови содержат относительно небольшое количество кальция, однако его значение в их жизнедеятельности чрезвычайно велико. Установлено, что в целых эритроцитах человека, кролика, свиньи, коровы и собаки содержится значительно больше магния, чем кальция. Что же касается мембранных структур, то в них обнаруживается не более 2—6% магния и 40—86% кальция. В расчете на один эритроцит количество мембраносвязанного кальция составляет $1,5—2,6 \cdot 10^{-18}$ моль, а магния — $1,6—1,2 \cdot 10^{-18}$ моль на клетку (Stolty et al., 1973).

Связывание кальция мембранными структурами эритроцитов составляет $2,5 \cdot 10^{-4}$ моль/г белка. Наиболее высокой кальцийсвязывающей способностью обладают «тени» эритроцитов. Их мембраны могут связывать до 1000 γ-атомов кальция на количество «теней», эквивалентное 1 л эритроцитарной массы. На основании этого сделан вывод о том, что высокой кальцийсвязывающей способностью обладают не только внешние, но и внутренние стороны мембран. При этом существует прямая коррелятивная связь между связыванием кальция и содержанием сialовых кислот в эритроцитах. Так, эритроциты, обработанные нейраминидазой — ферментом, снижающим уровень сialовых кислот, связывали не 400, а только 140 γ-атомов кальция.

На основании изучения электрофоретической подвижности эритроцитов пришли к заключению, что карбоксильные группы сialовых кислот играют важную роль в создании поверхностного заряда на мембранах эритроцитов и определяют их кальцийсвязывающие свойства.

Методом рентгеноструктурного анализа и абсорбционной спектрофотометрии установлено, что эритроциты человека, отмытые и суспендированные в изотоническом растворе сахарозы

с 2,5 мМ CaCl_2 , связывают в расчете на 1 л эритроцитарной массы 400 γ-атомов кальция (Long, Moant, 1971). Частичное замещение сахарозы изотоническим раствором KCl в концентрации 50 мМ приводит к угнетению связывания кальция эритроцитами почти в два раза.

Хранение эритроцитов в изотонических растворах сахарозы, D-арабинозы, D-сорбита или D-маннитола, содержащего CaCl_2 (2,5 мМ), при температуре 3° С сопровождается проникновением в клетки кальция и выходом из них в окружающую среду K , Na , Cl и H_2O . Изменение обмена указанных выше одновалентных ионов и воды сопровождается уменьшением объема эритроцитов при их хранении.

Проникновение кальция в эритроциты повышается при длительной инкубации их на холоду и с повышением его концентрации в среде. Выдерживание же предварительно нагруженных кальцием эритроцитов в инкубационной среде при температуре 37° С приводит к удалению из клетки кальция против концентрационного градиента. Замечено, что накопление кальция в эритроцитах возрастает при снижении внутриклеточного содержания АТФ до 20% первоначальной величины. Добавление в суспензию эритроцитов АТФ в концентрации 0,1 мМ вызывает изменение проницаемости мембран эритроцитов не только для кальция, но и для натрия и калия. Однако этот эффект полностью снимается при промывании суспензии эритроцитов раствором, содержащим кальций или магний (Parker, Snow, 1972).

Из других форменных элементов крови заслуживает внимания участие в обмене кальция тромбоцитов. При суспендировании отмытых тромбоцитов в среде, содержащей кальций и магний, их внутриклеточное содержание достигает соответственно 118 и 252 ммоль на 10^{12} клеток. При этом тромбин вызывает падение уровня магния и увеличивает содержание кальция в тромбоцитах. На основании кинетического анализа взаимодействия тромбоцитов, тромбина и кальция сделано предположение о влиянии тромбина на обмен кальция в тромбоцитах (Detwiler, Feinman, 1973).

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В ТКАНЯХ

Около 99% всего кальция в организме животных и человека содержится в костной ткани. На долю ионизированного кальция биологических жидкостей, а также его органических соединений в крови и тканях приходится несколько больше 1%. Наиболее богаты кальцием костная и хрящевая ткани. Так, зола костей содержит 35—53% кальция (Crawford, Crawford, 1969). В золе хрящевой ткани гортани уровень кальция достигает 7%, а трахей — 3,6% (Tipton, Cook, 1963).

В костной ткани обнаруживаются различные кристаллические соединения кальция: кальцийфосфат, карбонат кальция, соединения с хлором, органическими кислотами и др.

Неорганические кристаллы кальция в кости заключены в органическое вещество или матрикс. Большую часть матрикса

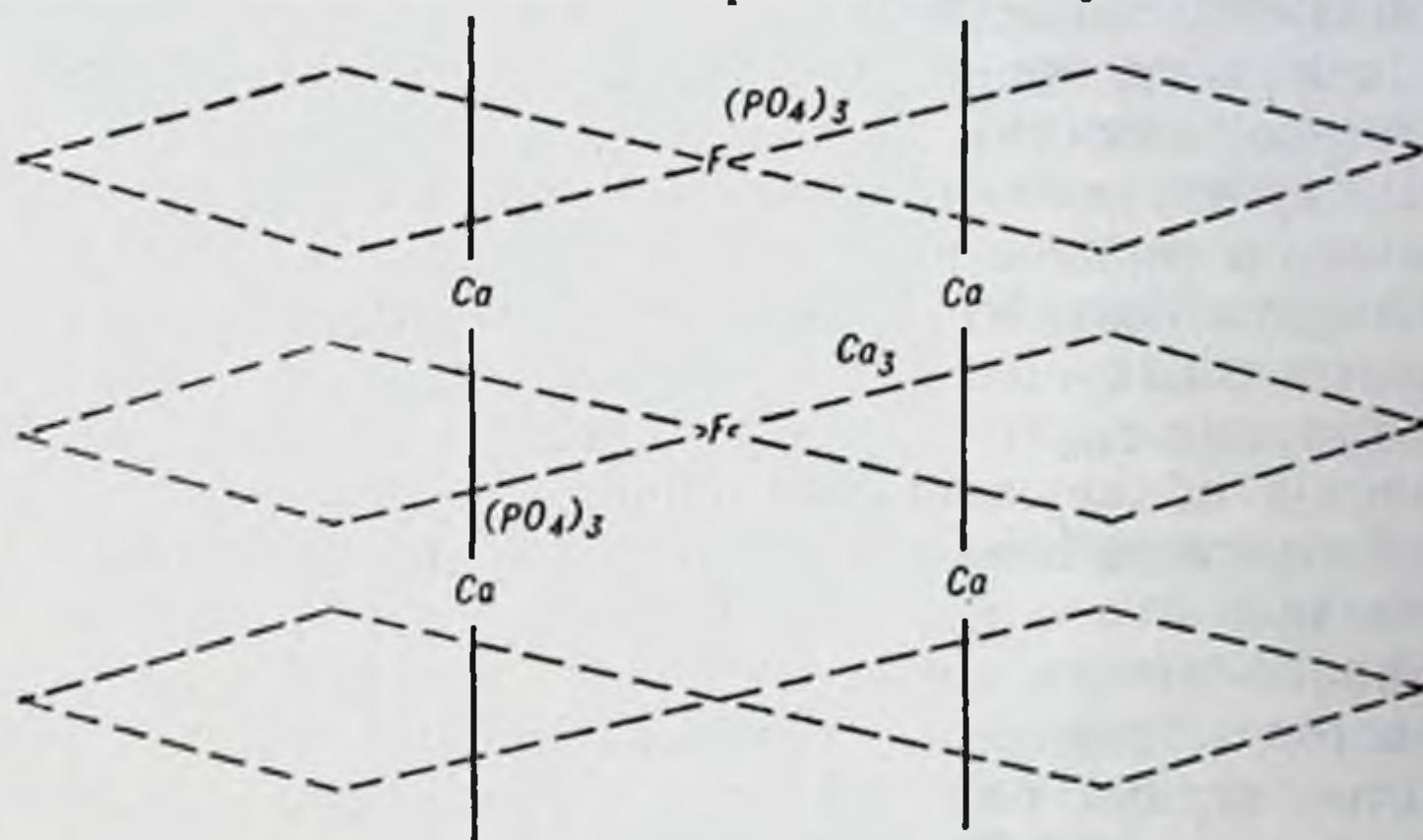


Рис. 1. Элементарная ячейка фторапатита.

образует коллаген — специфический белок, содержащий такие аминокислоты, как оксипролин и пролин.

В кости кристаллы солей и волокна коллагена расположены параллельно и находятся в тесном контакте друг с другом. По своей структуре такие кристаллы близки к оксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) и кроме кальция содержат около 6% карбоната, 1% цитрата, 0,7% натрия и 0,7% магния (Финеан, 1970).

Как показали исследования, проведенные с помощью рентгеноструктурного анализа, элементарная ячейка оксиапатита может быть схематически изображена в виде ячейки фторапатита (рис. 1).

Высказаны предположения и о других формах связи кальция в костной ткани. По данным Дельмань, Девите, Фабри (Dallemanne, Dewitte, Fabri, 1956), Пеллегрини, Бакстера, Бильтца (Pellegrino, Baxter, Biltz, 1963), минеральный компонент кости представляет собой комплекс трикальцийфосфата с карбонатом кальция. Вокруг кристаллов оксиапатита удерживается слой воды, что обеспечивает благоприятные условия для быстрого обмена неорганических ионов между поверхностным слоем кристалла, гидратной оболочкой и внеклеточной жидкостью. С возрастом количество воды вокруг кристаллов уменьшается, в результате чего замедляется обмен ионов кальция в кости. Скорость обмена между костью и средой определяется размером костных кристаллов. Чем меньше размер частиц, тем легче протекает ионный обмен. Подсчитано, что активная поверхность 1 г костной ткани составляет 130—260 м², а всего скелета — около 2 км².

Ткань зубов по своему составу и структуре кристаллов сходна с костным веществом. Различие состоит лишь в том, что в составе зубной эмали содержится не более 3—5% органического компонента, а в кости и дентине он составляет около 30%.

Обмен кальция между костной тканью и межтканевой жидкостью обусловлен концентрационными различиями в солевом составе кости, ионном составе плазмы крови, а также активными метаболическими процессами, протекающими в костных клетках. Характерной особенностью костных клеток (остеобластов) является сильное развитие эндоплазматического ретикулула и аппарата Гольджи. Участвуя в биосинтезе таких органических веществ, как коллаген и полисахариды, эти клетки определяют органическую структуру костной ткани. В цитоплазме остеобластов обнаруживаются кристаллы оксиапатита, что говорит об их способности к поглощению неорганических ионов, в том числе и ионов кальция. Особенно в большом количестве могут накапливаться ионы кальция и фосфата в митохондриях остеобластов (Ленинджер, 1966). Мембраны митохондрий костных клеток играют важную роль в специфической ориентации ионов кальция и фосфата в структуре кристалла. По мнению Уодкина (Wadkin, 1964), на мембранах митохондрий имеются определенные активные центры, вокруг которых происходит отложение фосфорно-кальциевых соединений.

По мере старения остеобласты обызвествляются, а их функциональная активность постепенно снижается. Будучи замурованными в минеральное вещество, такие клетки (остеоциты) все же поддерживают структуру костной ткани, сохраняя ее жизнедеятельность.

В костной ткани постоянно протекают два процесса — воспроизведение и растворение костного вещества. Рассасывание или резорбция кости осуществляется благодаря деятельности гигантских клеток — остеобластов.

В процессе жизнедеятельности костной ткани между ее минеральными компонентами и неорганическими электролитами плазмы крови осуществляется постоянный обмен. Так, в костной ткани обменивается до 27% кальция и 5—50% фосфора (Dawson, 1955; Cortier, 1955; Dallemange, Dewitte, Fabry, 1956). Благодаря такой интенсивности обмена кость быстро реагирует на изменения водно-электролитного состава крови и служит своеобразным буфером, стабилизирующим ионный состав внутренней среды организма.

Используя метод внутривенной солевой нагрузки, Чен и Ньюман (Chen, Neuman, 1955) обнаружили, что костная система поглощает из крови до 27 мг инъецированного кальция в течение 15 мин. Количество кальция, которое может мобилизоваться из костных депо, в три раза превышает его суммарное количество во внеклеточной жидкости (Hastings, Josian, 1951).

В костной ткани интенсивно протекает и обмен других электролитов. Так, общее количество обменивающегося натрия кости у собак составляет 44%, а у крыс — 51—55% (Бауер, 1954). У человека в зависимости от возраста эта величина колеблется в пределах 26—34% (Miller, Wilson, 1953). В условиях резкого уменьшения содержания кальция в крови он в больших количествах резорбируется из костей. После 4-часового внутрибрюшинного диализа против хлористого аммония содержание кальция в костях может уменьшаться на 20%, а карбоната — почти на 12%. Благодаря интенсивному обмену минеральных веществ костная ткань является не только депо минеральных веществ, но и своеобразной буферной системой, участвующей в солевом гомеостазе (Glaubitt, 1967).

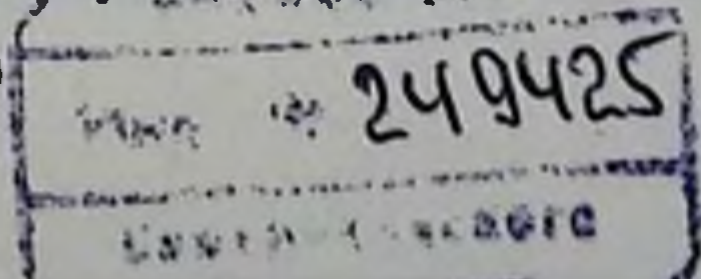
В мягких тканях концентрация кальция значительно ниже, чем в костной. Так, в золе, полученной при сжигании стенки аорты, обнаруживается до 5,5% кальция. При выраженных явлениях атеросклероза его содержание в стенке кровеносных сосудов значительно повышается. Возрастает накопление кальция в стенках сосудов и у людей пожилого и преклонного возраста. По данным Ито (Ito, 1969), в золе аорты годовалого ребенка содержание кальция не превышает 0,95%, а у стариков 70-летнего возраста оно достигает 12—26%.

Сравнительно высокое содержание кальция обнаруживается в железистой ткани паренхиматозных органов. Так, в золе щитовидной железы его содержание составляет около 3%, в золе надпочечников — 2%, поджелудочной железы — 0,78%, предстательной железы — 2,1%. Ткань печени относительно небогата кальцием. У человека и различных животных его содержание составляет 0,3—1% веса золы этого органа.

В различных отделах кишечника минеральный состав кишечной стенки имеет определенные отличия. При этом в верхних отделах (двенадцатиперстная, начальный отдел тощей кишки) содержание кальция в золе не превышает 0,82—0,85%, в то время как в прямой кишке оно достигает 1,7%, а в слепой — 2,4%; в золе стенки желудка уровень кальция не превышает 0,9%.

В почках тканевое содержание кальция равно 0,85%, в тканях мочевого пузыря — 1,3% и тканях мочеточников — 0,92%. Менее 0,5% веса золы приходится на долю кальция в мозговой ткани, миокарде, скелетной мышце и селезенке.

Следует подчеркнуть, что содержание кальция в тканях человека и животных подвергается существенным изменениям в течение жизни. Оно значительно выше в старом возрасте по сравнению с молодым, особенно — с первым годом жизни. Определенную роль в распределении кальция играет характер питания и содержание минеральных солей в воде и пище. Наблюдаются также определенные различия в тканевом содержании кальция у жителей разных стран и континентов.



Содержание кальция в золе аорты жителей США на 20% выше, чем в Финляндии, и почти в два раза превышает уровень кальция в тканях аорты обитателей Дальнего Востока (табл. 3). В то же время концентрация кальция в легких и почках жителей Дальнего Востока выше, чем в США, Африке и Ближнем

Т а б л и ц а 3

Содержание кальция в золе отдельных органов у жителей различных стран и континентов, % (Forssen, 1972)

Орган	Финляндия	США	Африка	Ближний Восток	Дальний Восток
Аорта	4,01	5,0	3,30	2,90	2,40
Мозг	0,30	0,52	0,64	0,48	0,49
Почки	0,83	0,82	0,78	0,60	1,20
Печень	0,20	0,39	0,37	0,32	0,51
Легкие					
верхняя доля	0,71	—	—	—	—
средняя доля	0,79	0,98	0,77	0,69	1,20
нижняя доля	0,80	—	—	—	—
Миокард	0,38	0,38	0,40	0,45	0,43
Поджелудочная железа	0,65	0,80	1,30	0,79	0,60
Селезенка	0,35	0,52	0,43	0,41	0,43
Яичники	0,54	0,84	0,74	0,72	0,78

Востоке. Ткань поджелудочной железы более богата кальцием у жителей Африканского континента (1,3%) по сравнению с жителями других географических зон (0,6—0,8%).

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКЕ

Значительным толчком в изучении минерального состава клетки явилось внедрение метода пламенной фотометрии, ультрацентрифугирования и микроозоления отдельных ее структур. Хотя последний метод и чреват определенными погрешностями, обусловленными возможным вымыванием части ионов из субклеточных структур в процессе их ультрацентрифугирования, тем не менее он позволил получить ценные данные, касающиеся внутриклеточного содержания кальция (Bianchi, 1968).

На основании данных дифференциального ультрацентрифугирования установлены значительные различия в клеточной локализации одновалентных и двухвалентных катионов. Так, в клетках печени около 50% натрия и калия обнаруживается в надосадочной жидкости, в то время, как основная часть кальция и магния содержится в осаждаемых фракциях.

По данным Крисуволда, Пейса (Criswold, Pace, 1956), кальций и магний образуют в клетках прочные соединения с бел-

ками, тогда как калий и натрий находятся в свободном состоянии или непрочно взаимодействуют с органическими веществами. На взаимодействие кальция с белками и фосфолипидами поверхностных мембран и других клеточных структур указывают многие исследователи (Kimizuka, Koketsu, 1962; Hickie, Kalant, 1966; Hasselbach, E Levin, 1967).

Проникая через клеточные мембраны, кальций может накапливаться в отдельных субклеточных структурах. Его перенос через поверхностную мембрану характеризуется более быстрым поглощением и значительно медленнее протекающим выходом из клетки. При этом быстрообмениваемая фракция кальция составляет лишь часть его общего количества в клетке (Wallach, Reisenstein, Bellavia, 1966).

Из других субклеточных структур достаточно хорошо изучен минеральный состав митохондрий. В них обнаружены калий, кальций, магний, марганец и другие металлы.

С помощью метода равновесного диализа и ультрафильтрации через мелкопористые фильтры установлено, что на плазматических мембранах клеток печени имеются участки, обладающие высокой ($4 \cdot 10^3 M^{-1}$) и низкой ($3,2 \cdot 10^2 M^{-1}$) константами связывания кальция (Shlatz, Marinetti, 1972). Обработка мембран фосфолипазой, нейраминидазой, протеазами и другими реагентами, действующими на соответствующие группы, показала, что наиболее активными участками связывания кальция являются полярные группы кислых фосфолипидов и остатки нейраминовой кислоты. При этом, если ионы натрия и калия в 150 мМ растворе не влияют на связывание кальция мембранными структурами, то магний вытесняет его из участков, характеризующихся низкой константой связывания кальция. И наоборот, под действием циклического аденозинмонофосфата ($10^{-3} M$) значительно возрастает связывание кальция мембранами.

Изолированные митохондрии, выделенные из печени и почек крыс и других животных, могут накапливать кальций в концентрациях, превышающих в 50 раз его содержание в интактной клетке. При этом, на 1 мг белка митохондрий приходится до 2,5 мкмоль кальция (Vasington, Murphy, 1962). Одновременно с поглощением кальция митохондрии активно накапливают из инкубационной среды и неорганический фосфор.

В митохондриях кальций может находиться в виде как комплексных соединений с белками и фосфолипидами, так и с фосфатами, образуя соединения типа $CaHPO_4$, $Ca(H_2PO_4)_2$ и гидроксилapatита.

В последние годы выделен из саркоплазматического ретикулума белок — кальсеквастрин, ответственный за связывание и транспорт кальция через мембраны клеток. По своим физико-химическим свойствам этот белок является мономером анионного типа с молекулярным весом 44 000. Он содержит 395 аминокислотных остатков, из которых на долю глутаминовой

и аспарагиновой кислот приходится соответственно 72 и 74, а на долю аргинина и лизина — лишь 33 остатка.

Кальсеквастрин потенциально может связывать 1270 ммоль кальция на 1 мг белка. Экспериментально же подтвержденной величиной связывания является 970 ммоль кальция на 1 мг белка при рН среды 7,5.

Связывание кальция кальсеквастрином сильно (62—87%) ингибируется протенинами, ионами Sr^{++} и Cd^{++} в эквимольных концентрациях. В меньшей степени проявляется ингибирующее действие магния и марганца. Добавление к суспензии митохондрий печени крыс рутениевого красного способствует быстрому освобождению накопленных ранее ионов кальция (Rossi et al., 1973). При освобождении митохондриями кальция поглощаются водородные ионы в количествах, эквивалентных стехиометрическим коэффициентам H/Ca^{++} для выбранных условий.

Высокое содержание минеральных компонентов в митохондриях дало основание называть их «внутриплазматическими островками», участвующими в гомеостатической регуляции ионного состава гиалоплазмы (Ленинджер, 1966).

Как известно, гиалоплазма клетки представляет собой субстанцию типа золя. Ее структура не постоянна, а подвержена определенным изменениям, связанным с функциональным состоянием клетки. Так, в период предшествующий клеточному митозу, наступает резкое повышение вязкости цитоплазмы. В этот же период изменяются свойства клеточных белков, в результате чего из кальцийпротеиновых комплексов освобождается ионизированный кальций, который и обуславливает повышение вязкости цитоплазмы (Heilbrunn, 1952; Gross, 1957).

Методом электронной микроскопии установлено, что в различных частях клетки содержится неодинаковое количество минеральных веществ. Например, в ядре обнаружено больше золи, чем в цитоплазме. Особенно высокое содержание кальция в клеточных ядрах печени, тимуса и поджелудочной железы (Naoga et al., 1961).

В процессе обработки ядер дезоксирибонуклеазой, которая вызывает деполимеризацию 80% ДНК, обнаружено одновременное высвобождение стехиометрического количества кальция. На основании этих данных Бартон (Barton, 1951) высказал предположение о том, что кальций в клеточных ядрах связан с ДНК и ему принадлежит важная структурная роль.

По данным Лансинга (Lansing, 1947), в клетках кальций образует комплексные соединения с рибонуклеопротеидами, а по мере старения клетки повышается содержание кальция в периферических зонах цитоплазмы. В РНК, выделенной из бычьей печени и других тканей, обнаружены кальций, магний, железо, цинк и другие металлы (Fuwa et al., 1960). Препараты РНК, экстрагированные фенолом из различных тканей животных, содержат от 91 до 980 мкг магния на 1 г РНК и в 2—6 раз больше

кальция (Wacker, Valle, 1959). Имеются данные о том, что клеточные мембраны печеночных клеток проницаемы для таких крупных молекул, как РНК, с уменьшением содержания которой в клетке коррелирует падение уровня ионов кальция (Li Chao T'e, 1954).

Ионы кальция и магния оказывают стабилизирующее действие на рибосомы. Добавление небольших количеств CaCl_2 или MgCl_2 в фосфатный буфер сильно снижает степень их разрушения, а при ультрацентрифугировании рибосомы значительно лучше осаждаются (Petermann, 1954; Chao, 1957).

Соли кальция, растворенные во внутриклеточной и межклеточной жидкостях, участвуют в самых разнообразных биологических процессах. В данном разделе представляется целесообразным рассмотреть только его участие во взаимодействии отдельных клеток. Проблема взаимодействия клеток затрагивает различные аспекты молекулярной комплементарности в живых структурах. При этом кальцию отводится важное место в процессах «связывания» мембранных поверхностей (адгезии) смежных клеток. В отношении адгезии клеток существуют различные точки зрения. Среди них особый интерес представляет гипотеза так называемых кальциевых мостиков. Ее автор Гебст (Hebst) еще в 1900 г. обратил внимание на то, что если поместить делющиеся яйца морского ежа в воду, лишенную кальция, то уже через несколько минут происходит разделение бластомеров. Аналогичные результаты получены и при добавлении в инкубационную среду, в которой находится культура тканей, такого кальцийсвязывающего агента, как ЭДТА. Способность его вызывать расщепление тканей на клетки подтверждает роль кальция в молекулярном механизме их связывания (Тринкаус, 1972).

Что же касается механизма взаимодействия клеток и роли кальция в этом процессе, то по этому вопросу имеются различные мнения. Полагают, что, являясь компонентом межклеточного цемента, кальций играет важную роль в обеспечении сцепления мембранных поверхностей. Так как высокоупорядоченные структуры клеточной поверхности ориентированы в тангенциальном направлении, создаются благоприятные условия для связывания кальция поверхностно расположенными ионизированными кислотными группами (карбоксильными, аминогруппами белков, фосфатными центрами).

По своей химической природе межклеточное органическое вещество представляет комплекс белка с кислыми мукополисахаридами. На основе этого мукополисахаридного комплекса хорошо удерживаются ионы кальция, что подтверждается результатами авторадиографических исследований (Steinberg, 1958). Благодаря таким кальциевым мостикам и происходит прочное сцепление мембранных поверхностей двух смежных клеток.

Имеются, однако, существенные возражения против такого механизма сцепления клеток. Одним из них является необхо-

димость очень близкого или даже «жесткого» сближения двух мембранных поверхностей. А как показывают данные электронной микроскопии, межклеточные щели большинства тканевых структур составляют 100—500 Å; поэтому соединение клеток с помощью кальциевых мостиков может происходить только при наличии бесщелевых контактов.

По мнению Вейса (Veiss, 1958), роль кальция в адгезии клеток состоит в стабилизации поверхностной мембраны за счет уплотнения ее внутренних структур. Удаление же кальция из межклеточной среды приводит к ослаблению прочности мембраны и нарушению структуры ткани.

Существуют и другие представления о возможной роли кальция в механизме взаимодействия клеток. Так, Куртис (Curtis, 1962) считает, что в молекулярном механизме адгезии или агрегации клеток решающую роль играют силы притяжения мембранных поверхностей. При нормальных физиологических условиях клеточная поверхность несет отрицательный заряд, определяя тем самым отталкивание клеток. Кальций же при взаимодействии с мембранными белками, фосфолипидами и другими ионосвязывающими компонентами клеточной мембраны снижает поверхностный заряд, уменьшая тем самым силы отталкивания клеток. Этим явлением и может ограничиваться участие кальция в механизме связывания клеток.

Современные представления о механизме связывания клеток содержат много спорных и гипотетических положений. Однако вне зависимости от возможной роли в этих процессах клеточного цемента или сил взаимодействия электрических полей, возникающих на мембране в ионной среде межклеточной жидкости, существенную роль в соединении клеток друг с другом играет кальций и его комплексные соединения с белками и другими органическими компонентами.

Дальнейшие исследования роли кальция в формировании ассоциации клеток тканевой структуры представляют не только теоретический, но и большой практический интерес, особенно при выяснении закономерностей нормального и патологического роста тканей.

Не исключено, что интенсивный рост злокачественных опухолей в какой-то степени обусловлен ослаблением мембранных связей между клетками и их дезагрегацией, приводящей к быстрому делению и распространению в организме. Такое представление согласуется с глубокими нарушениями тканевого обмена кальция у раковых больных.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАЛЬЦИЯ

Изложенные в предыдущей главе данные о содержании кальция в жидкостях и тканях организма свидетельствуют о многообразии форм его химического взаимодействия с другими веществами. Значительная часть кальция в биологических жидкостях содержится в форме комплексных соединений с белками. В тканях и клетках он также взаимодействует с липопротеиновыми соединениями и нуклеиновыми кислотами, а в костях его отложение происходит на основе белкового матрикса. Благодаря такому активному соединению с белковыми молекулами кальций выступает в качестве активатора многих ферментативных процессов, ему принадлежит важная роль в механизме регуляции клеточного обмена и других реакциях, связанных с изменением возбудимости живых структур. К нему в полной мере относятся слова Е. А. Браунштейна (1949) о том, что неорганические вещества, имеющиеся в организме, оказывают влияние на обмен веществ в той степени, в какой они взаимодействуют с белками. Сильно выраженная способность кальция взаимодействовать с органическими молекулами уже сама по себе предопределяет его чрезвычайно важную роль в механизме регуляции различных функций организма.

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Отмечая ведущую роль нервной системы в регуляции обмена веществ, секретообразовании, мышечной деятельности и других процессов, А. А. Богомолец еще в 1928 г. подчеркивал исключительную важность ионов кальция в регуляции тонуса симпатической и парасимпатической нервной системы. Дальнейшие экспериментальные исследования в этом направлении подтвердили важное значение кальция для осуществления различных функций организма, в том числе и для деятельности центральной нервной системы и ее высшего отдела — коры больших полушарий головного мозга. В настоящее время имеется довольно обширная литература, свидетельствующая о том, что кальций повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга и центра слюноотделения (Петров, 1934; Калинин, 1938).

При этом эффект на его введение зависит от функционального состояния нервной системы и дозы вводимого препарата. В малых дозах (10 мг) хлористый кальций увеличивает продолжительность тонических рефлекторных сокращений, а в больших (30—40 мг) — уменьшает или полностью их устраняет (Пышина, 1955). Угнетающее действие больших доз кальция на центральную нервную систему животных выражается в общей вялости, снижении мышечного тонуса, замедлении движений и в дремотном состоянии. По своему действию на вегетативную нервную систему ионы кальция являются антагонистами калия (Русецкий, 1958).

В отличие от калия, который повышает тонус парасимпатической нервной системы, кальций обладает выраженным симпатикотропным действием. Действие на ткани ионов кальция проявляется в изменении их трофики, интенсивности окислительно-восстановительных процессов и в других реакциях, связанных с энергообразованием, необходимым для обеспечения функциональной активности возбудимых структур (Belokorítov, 1966).

По данным И. И. Русецкого (1958), внутривенно введенный кальций оказывает двойной эффект. Вначале наблюдается короткое (5—10 мин) возбуждение парасимпатической нервной системы, а в дальнейшем — длительное, но менее интенсивное повышение тонуса симпатической нервной системы.

Существуют литературные данные, свидетельствующие о том, что действие кальция на нервную систему зависит от типа нервной деятельности и ее функционального состояния. Впервые на это было обращено внимание в лаборатории И. П. Павлова при выработке условных рефлексов у собак, страдающих экспериментальными невротами. Введение таким животным хлористого кальция способствовало усилению тормозного процесса. Однако положительный эффект кальция проявлялся только при индивидуальном подборе его дозировки с учетом типовых особенностей высшей нервной деятельности животных.

Кальций оказывает влияние на корковую деятельность и при его непосредственном введении в мозговые структуры. Так, при инъекции хлористого кальция в боковые желудочки (0,25 мэкв в 0,5 мл физиологического раствора) мозга кошки резко возрастает латентный период условных рефлексов и увеличивается количество ошибок. Угнетение условнорефлекторной деятельности зарегистрировано и у других животных после внутрижелудочкового введения хлористого кальция (Бухтияров, Русских, Щелкановцева, 1960). Кальциевые аппликации поверхности коры головного мозга также сопровождаются снижением двигательной условнорефлекторной реакции у крыс, мышей и других животных (Тарр, 1962).

С помощью метода отведения биоэлектрических потенциалов от различных участков коры головного мозга установлено, что кальций при его интракаротидных инъекциях или корковых

аппликациях предотвращает исчезновение электрической активности, вызванной хлористым калием (Dubner, Gerard, 1939). Так же, как хлористый магний, хлорид кальция вызывает снижение амплитуды медленных потенциалов мозга, а при высоких дозах — и их полное исчезновение. В этом отношении примечательны наблюдения М. В. Комендантовой (1955), показавшей на кошках, что соли кальция изменяют биоэлектрическую активность, снижая вольтаж медленных волн и α -волн. Такие изменения характерны для повышения тормозных процессов и снижения возбудимости коры головного мозга. С этими данными согласуются наблюдения Л. Ф. Рощина (1966) о том, что недостаток кальция в пище подопытных животных способствует появлению резких сдвигов в деятельности коры больших полушарий, характеризующихся вначале угнетением, а затем значительным повышением возбудимости корковых клеток. Сбалансированное диетическое поступление кальция нормализует, а его избыток тормозит условнорефлекторную деятельность.

Влияние кальция на центральную и периферическую нервную систему, возможно, обусловлено его непосредственным воздействием на процессы, лежащие в основе возбуждения и торможения нервных клеток, а также проведения нервных импульсов по волокну.

Электрофизиологическими исследованиями установлено, что гигантские нервные волокна кальмара становятся невозбудимыми в бескальциевой среде (Frankenhaeuser, Hodgkin, 1955), а для сохранения возбудимости седалищного нерва лягушки в наружном растворе должно содержаться не менее 0,01 ммоль кальция (Frankenhaeuser, 1957).

В бескальциевом растворе также снижается мембранный потенциал покоя нервных волокон лягушки (Stämpfli, Nishie, 1956) и гигантского нервного волокна речного рака (Dalton, 1959). Напротив, увеличение концентрации кальция повышает порог возбуждения, ускоряет процесс аккомодации нерва и увеличивает электрическое сопротивление клеточной мембраны (Cole, 1949; Brink, 1954).

Если рассматривать роль кальция в деятельности нервной системы на клеточном уровне, то здесь необходимо выделить два аспекта этой проблемы, а именно — участие кальция в регуляции ионной проницаемости мембраны нейрона в спокойном состоянии и его роль в генерации возбуждения.

Благодаря применению микроэлектродной техники в последние годы получены достаточно убедительные экспериментальные данные, свидетельствующие о важной роли кальция в мембранных процессах, определяющих функциональную активность нервной клетки.

Известно, что процесс возбуждения нервной клетки связан с повышением проницаемости ее мембраны для натрия, а процесс восстановления — с повышением проницаемости для калия.

Что же касается кальция, то есть основание считать, что ток этих ионов через мембрану важен при генерации потенциалов действия в нервных окончаниях (Katz, Miledi, 1969) и в теле нервной клетки (Koketsu, Nishi, 1969).

Клетка поддерживает относительно низкую концентрацию ионов натрия и высокую концентрацию внутриклеточного калия за счет работы калий-натриевого насоса (Dean, 1941; Hodgkin, Keynes, 1955).

Асимметричный характер распределения ионов, а также особенности ионной проницаемости мембраны являются основными факторами, обуславливающими создание мембранного потенциала в нервной клетке.

Схематически клеточная мембрана представляет собой трехслойное образование, состоящее из среднего бимолекулярного слоя липидов (из которых на долю фосфолипидов приходится 30—40%), покрывающего его с внутренней стороны клетки липопротеидного, а снаружи белково-мукополисахаридного слоев. Проникновение ионов через мембрану происходит по так называемым ионным «каналам», обладающим определенной селективностью.

Установлено, что изменение концентрации кальция в омывающей нервную клетку жидкости существенно изменяет ее мембранную проницаемость для калия и особенно для натрия. При этом удаление кальция или уменьшение его концентрации в окружающей жидкости вызывает деполяризацию мембраны и повышение ее натриевой проницаемости, а увеличение внеклеточной концентрации кальция сопровождается противоположным действием на мембрану. Такие изменения концентрации кальция оказывают существенное воздействие и на возбудимость мембраны нейрона, которая в первом случае повышается, а во втором снижается (Weidman, 1955; Frankenhaeuser, Hodgkin, 1957). Влияние кальция на мембранные процессы некоторые исследователи связывают с его взаимодействием с ионными каналами мембран.

Необходимо отметить, что механизм действия кальция на мембранные процессы, связанные с возбуждением, окончательно не выяснен. Высказывается, в частности, предположение о том, что повышение ионной проницаемости мембраны, лежащее в основе генерации потенциала действия, происходит в результате чисто физического влияния электрического поля на распределение кальция в мембране (Frankenhaeuser, Hodgkin, 1957).

По мнению Тасаки (Tasaki, 1968), возбудимая мембрана нервной клетки представляет собой катионный обменник, в котором при спокойном состоянии значительная часть отрицательно заряженных локусов ее наружного слоя занята ионами кальция. В том же случае, когда к мембране приложен выходящий ток и возникает возбуждение, часть кальция удаляется с мем-

браны вследствие выхода одновалентных катионов из внутриклеточных пространств. В результате этого в ее макромолекулярных структурах развиваются конформационные изменения, сопровождающиеся гидратированием мембраны, ослаблением межмолекулярных и внутримолекулярных связей, что, в свою очередь, приводит к снижению сопротивления мембраны и изменению ее потенциала.

Согласно гипотезе Хаксли (цит. по Frankenhaeuser, Hodgkin, 1957), влияние кальция на возбудимую мембрану связано с тем, что ионы кальция могут адсорбироваться на ее наружной поверхности и создавать дополнительное электрическое поле в мембране без изменения измеряемой трансмембранной разности потенциалов. Кальций может образовывать также комплексы с липопротеиновыми макромолекулами поверхностного слоя мембраны (Tasaki, Singer, 1965), карбоксильными группами липидов и белков (Tabias, 1964; Feinstein, 1964), отрицательно заряженными фосфатными группами белков и фосфолипидов (цит. по Ходорову, 1969).

Мембранный эффект кальция Хилле (Hille, 1968) связывает с тем, что потенциалзависимые структуры, управляющие изменениями ионной проводимости, поляризуются локальными градиентами потенциалов, которые могут создаваться фиксированными отрицательными зарядами. Степень нейтрализации этих зарядов варьирует в зависимости от наружной концентрации кальция.

Не анализируя правильность той или иной точки зрения о механизме действия кальция на мембранные структуры, отметим лишь то, что он является важнейшим компонентом в процессе возникновения возбуждения в нервной клетке.

В настоящее время можно считать экспериментально доказанным, что наряду с другими двухвалентными катионами (Mg^{++} , Ba^{++} , Ni^{++}) кальций оказывает стабилизирующее действие на мембрану нервной клетки. Его стабилизирующий эффект, как и других ионов, во многом определяется взаимодействием с определенными функциональными структурами мембраны и, в первую очередь, — с фосфолипидами. Это особенно видно при сопоставлении действия кальция и некоторых местных анестетиков, конкурирующих с ионами Ca^{++} за те же фосфолипидные группы, с которыми он связывается.

В частности, такие анестетики, как прокаин, дибукаин, пентобарбитал и тропинпаратолилацетат, могут обратимо подавлять натриевую и калиевую проводимость мембраны нервного волокна, что обусловлено их взаимодействием с фосфолипидами (Feinstein, 1964). Повышение же концентрации кальция в омывающем мембрану растворе значительно ослабляет действие указанных анестетиков, что подтверждает их конкурентные отношения с кальцием за связь с фосфолипидами, особенно с фосфатидилсеринном (Blaustein, 1967).

Кальцию принадлежит исключительно важная роль и в стабилизации структуры мембраны, повышении ее устойчивости к «пробою» при значительной гиперполяризации (Ходоров, 1969).

Принципиально новым в теории генерации нервного импульса является установление участия ионов кальция в переносе входящего тока при генерации потенциалов действия в соматических гигантских нейронах моллюсков (Kostyuk, 1964; Костюк, 1965). Эти нервные клетки в течение нескольких часов могут генерировать потенциалы действия в безнатриевой среде, содержащей ионы кальция. Отмечено, что при десятикратном повышении его наружной концентрации максимум потенциала действия смещается приблизительно на 29 мВ, что соответствует изменению потенциала кальциевого электрода (Герасимов, Костюк, Майский, 1965). На основании этих данных сделан вывод о том, что в возбудимой мембране гигантских нейронов моллюсков существуют как «натриевые», так и «кальциевые» механизмы генерации потенциалов действия (Костюк, 1966; Kostyuk, 1968, 1971).

Существует мнение, что роль ионов кальция как переносчиков входящего тока возрастает при увеличении их концентрации в наружном растворе, а также во время ритмического разряда по мере инактивации натрийпереносящей системы (Magura, Zemekhovsky, 1973).

Локализация тех локусов мембраны в различных нейронах моллюсков, с которыми взаимодействуют ионы кальция, может заметно отличаться. Такой вывод сделан на основании данных о том, что повышение наружной концентрации кальция оказывает неодинаковое действие на калиевые каналы различных нейронов (Magura, 1969; Krishtal, Magura, 1970; Магура, Кришталь, 1971).

Подтверждение возможности генерации как натриевых, так и кальциевых потенциалов действия в соме получено не только на гигантских нейронах моллюсков, но и на нейронах симпатических ганглиев амфибий (Koketsu, Nishi, 1969) и нейросекреторных клетках ракообразных (Iwasaki, Satow, 1971).

Для возникновения «кальциевого» потенциала действия необходимо, чтобы концентрация ионов кальция в наружном растворе была не ниже определенного уровня.

Между перемещением кальция и натрия через мембрану существует определенная взаимосвязь. На гигантских аксонах кальмара обнаружено, что часть натриевого оттока не зависит от работы натрий-калиевой помпы, а выход натрия из клетки значительно возрастает при увеличении внеклеточной концентрации кальция или уменьшении концентрации натрия во внеклеточных пространствах. При этом перемещение из клетки трех—пяти ионов натрия сопровождается входом одного иона кальция (Baker et al., 1969).

Обнаружена также связь между оттоком кальция из аксона кальмара и потоком натрия внутрь клетки. При этом происхо-

дит обмен внутриклеточного кальция на ионы натрия, поступающие из наружного раствора, а часть энергии, необходимой для выведения кальция, обеспечивается за счет движения натрия через мембрану по электрохимическому градиенту (Blaustein, Hodgkin, 1969). Этот механизм выведения Ca^{2+} из клетки отличается от описанного ранее Шатцманом (Schatzmann, 1966; Vincenzi, Schatzmann, 1967) механизма активного транспорта кальция, обеспечение которого энергией происходит за счет распада АТФ при участии Са-активируемой аденозинтрифосфатазы.

Следует подчеркнуть, что роль кальция в генерации потенциалов действия различных участков нейрона неодинакова. В аксоне они возникают благодаря повышению натриевой проводимости мембраны, тогда как в теле нервной клетки роль ионов кальция как переносчиков входящего тока, по-видимому, более значительна. В связи с этим удаление из окружающей среды натрия или действие на нервную клетку тетродоксина — специфического блокатора натриевой проводимости — сопровождается подавлением генерации потенциалов действия только в аксоне. В теле же нервной клетки в безнатриевой среде возбуждение блокируется только после удаления внеклеточного кальция или в результате действия специфических блокаторов кальциевого тока через мембрану.

Такое различие в ионной природе возбуждения аксона и нервной клетки имеет определенный функциональный смысл. При ортодромном возбуждении нейрона потенциал действия возникает вначале в аксонном холмике и лишь затем распространяется на тело нервной клетки. Казалось бы, что поскольку возбуждение по аксону уже пошло по своему назначению, то оно не должно возвращаться в тело нервной клетки. Это и наводит на мысль о том, что потенциал действия, возникающий в теле нервной клетки, имеет не только, а возможно, и не столько сигнальное, сколько метаболическое значение для тела нервной клетки, так как его возбуждение связано с входом в клетку определенного количества ионов кальция.

Кальцию принадлежит чрезвычайно важная роль в процессах синаптической передачи.

УЧАСТИЕ КАЛЬЦИЯ В МЕХАНИЗМЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ

Согласно современным представлениям существуют два механизма синаптической передачи: химический и электрический. Подробный анализ различных форм связи между нервными клетками, а также между нервными клетками и эффекторными органами сделан в монографии Экклса (1966). В последние годы появились и другие фундаментальные работы, в которых обобщены экспериментальные данные о механизмах синапти-

ческой передачи (Скок, 1970; Костюк, 1971). Поэтому мы остановимся только на общих процессах, которые касаются участия кальция в механизме синаптической передачи. Наиболее детально этот вопрос изучен на синапсах с химической передачей. В частности, установлена важная роль кальция в процессах, связанных с синтезом и выделением нервными окончаниями медиаторных веществ.

Согласно гипотезе Катца (Katz, 1968), высвобождение медиатора в нервно-мышечном соединении под влиянием нервного импульса обусловлено следующими явлениями: деполяризацией пресинаптического окончания, возрастанием на внутренней поверхности окончания количества участков, к которым присоединяются синаптические пузырьки, заполненные медиатором, и выделением самого медиатора в синаптическую щель.

Кальций играет исключительно важную роль, как «кофактор» двух последних процессов. В этой связи особого внимания заслуживает влияние кальция на обмен ацетилхолина. Экспериментально показано, что этот медиатор образуется из ацетата и холина только в присутствии АТФ и ионов кальция (Шевелева, 1961; Harvey, Mac Intosh, 1940). Его выделение из пресинаптических окончаний уменьшается, если в перфузирующей ганглии жидкости отсутствует кальций или имеется избыток магния. Увеличение же в перфузате концентрации кальция до 8—10 мМ резко повышает выделение ацетилхолина пресинаптическими окончаниями (Hutter, Kostial, 1954).

Обстоятельное изучение роли кальция в механизме выделения химического передатчика проведено Катцем и Миледи (Katz, Miledi, 1970). В опытах с внеклеточным отведением биоэлектрических потенциалов непосредственно от нервных терминалей ими показано, что ионофоретическое приложение кальция увеличивает выход ацетилхолина из пресинаптических нервных окончаний.

В основе механизма действия кальция лежит ряд последовательных процессов, первоначально связанных с вхождением ионов кальция или его комплексов внутрь пресинаптических терминалей.

Ионы кальция включаются в реакции, связанные с образованием ацетилхолина, где они выступают в качестве «кофактора», активирующего секрецию ацетилхолина нервными окончаниями при прохождении нервного импульса. Вход передатчика в синаптическую щель происходит при соприкосновении мембраны синаптических пузырьков с аксональной мембраной.

Присутствие ионов кальция необходимо также для осуществления реакции между ацетилхолином и рецептором. Исследованиями Т. М. Турпаева и Н. Д. Когана (1963) на сердечной мышце лягушки показано, что ацетилхолин вступает во взаимодействие с холинорецепторным белком только в присутствии кальция.

Наряду с участием в биохимических процессах, связанных с образованием и выделением ацетилхолина, кальций может оказывать непосредственное влияние на проницаемость постсинаптической мембраны для ионов натрия и калия. При этом увеличение или уменьшение концентрации кальция в омывающей нервные окончания жидкости вызывает соответствующие сдвиги потенциала равновесия, в первом случае к потенциалу покоя, а во втором — к нулю (Koketsu, 1969).

Значение кальция в механизме синаптической передачи определяется также его активирующим действием по отношению к холинэстеразе — ферменту, разрушающему ацетилхолин. Все дело в том, что для возбуждения постсинаптических структур нервными окончаниями выделяется значительно больше ацетилхолина, чем его требуется для ответной реакции со стороны эффекторных клеток.

Процесс образования ацетилхолина во многом зависит от пополнения запасов холина в нервных окончаниях, которые способны его «поглощать» из межклеточной жидкости (Birks, Macintosh, 1961). В этой связи предполагается, что на интенсивность абсорбции холина из окружающей жидкости существенно влияет постсинаптический распад ацетилхолина, осуществляемый кальцийактивируемой холинэстеразой. Холинэстераза же не только прекращает действие выделенного пресинаптическими пузырьками ацетилхолина, но и, что особенно важно, создает условия для появления свободного холина, необходимого для нового синтеза медиатора пресинаптическими окончаниями.

УЧАСТИЕ КАЛЬЦИЯ В МЕХАНИЗМЕ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ

В основе молекулярного механизма мышечного сокращения и расслабления лежат процессы, связанные со структурными изменениями системы сократительных белков, способных к развитию напряжения.

В сократительном акте участвуют такие белки актомиозиновой системы, как актин, миозин, тропомиозин, тропонин и парамиозин. У животных обнаруживаются видовые отличия в белках актомиозиновой системы. Так, парамиозин выявлен только в некоторых мышцах моллюсков и кольчатых червей.

Кроме отличий в содержании тех или иных белков, актомиозин различных мышечных групп (гладкие, поперечнополосатые) отличается также по активности кальцийактивируемой аденозинтрифосфатазы, инфракрасным спектрам, ультрафиолетовой люминесценции и другим свойствам (Богач и др., 1972; Needham, Shoenberg, 1968).

Как отмечает Д. Бендол (1970), система актин — миозин обладает почти уникальной для белков особенностью. Ей присущи не только структурные свойства (в том смысле, что белко-

вые нити тянутся от одного конца мышечного волокна к другому), но и ферментативные.

В развитии мышечного сокращения в числе других факторов особое значение принадлежит кальцию. В состоянии покоя в мышцах кальций связан элементами саркоплазматической сети и его концентрация не превышает $2 \cdot 10^{-7}$ М. Согласно гипотезе Сент-Дьердьи (Szent-Györgyi, 1947), возбуждение мышц в присутствии кальция приводит к соединению актина и миозина в молекулу актомиозина. Расслабление мышцы после прекращения ее раздражения является результатом быстрой реаккумуляции освободившегося кальция элементами саркоплазматической сети. При возбуждении же мышцы происходит освобождение кальция из саркоплазматической сети, в результате чего его концентрация вблизи миофиламентов возрастает в несколько раз.

В последние годы накоплены экспериментальные данные, свидетельствующие о возможном участии кальция в «пусковом» механизме мышечного сокращения. При этом допускается, что при возникновении на клеточной мембране потенциала действия и его прохождении по эндоплазматическому ретикулуму происходит выбрасывание ионов кальция в гялоплазму, в результате чего создаются необходимые условия для сокращения всей актомиозиновой системы.

Не рассматривая существующие гипотезы молекулярного механизма мышечных сокращений, отметим лишь, что ионам кальция отводится в нем исключительно важное место. По мнению Эбаси и др. (Ebashi et al., 1968), взаимодействие актина и миозина происходит при непосредственном участии Са-реактивного белка — тропонина, молекулы которого расположены в местах соединения миозина с актиновой нитью.

Имеются и прямые доказательства того, что ионы кальция играют важную роль в трансмембранных электрических процессах и регулировании проницаемости цитоплазматических мембран гладкомышечных клеток для натрия и калия (Богач, 1970; Богач, Рыбальченко, 1970; Рыбальченко, 1970; Богач и др., 1972). Используя современные электрофизиологические методы исследований, П. Г. Богач и др. (1973) показали, что генерируя потенциалы действия, ионы кальция входят в клетку, где замещают функционально связанный кальций или просто создают его более высокий градиент, необходимый для сократительного механизма и взаимодействия актина с миозином.

По данным П. Г. Богача и др. (1969), в отсутствие ионов кальция сокращения гладких мышц (*taenia coli*) под влиянием ацетилхолина не возникают. В тех же случаях, когда осуществляется стимулирование ацетилхолином сократительной деятельности гладких мышц, наблюдается повышенное поглощение ионов кальция из внешнего раствора. Замедление входа ионов кальция в клетку гладких мышц динитрофенолом приводит к прекращению мышечных сокращений. В противоположность

кальцию ионы магния препятствуют проявлению эффекта взаимодействия ацетилхолина с холинорецепторными белками.

Уменьшение концентрации или удаление кальция из окружающей среды всегда сопровождается деполяризацией мембраны, значительным уменьшением ее сопротивления, а также угнетением потенциалов действия и спонтанной активности гладкомышечных клеток (Шуба, 1965; 1966; Воронцов, Шуба, 1966; Богач и др., 1969; Богач, Рыбальченко, 1970; Рыбальченко, 1970; Kiyama, 1970; Тараненко, 1971).

Если же кальций удаляется из раствора Кребса, из которого предварительно удалены ионы натрия, то это не вызывает заметной деполяризации и уменьшения сопротивления мембраны. На основании приведенных данных сделан вывод о том, что в бескальциевой среде повышается преимущественно натриевая проницаемость цитоплазматических мембран (Клевец, Шуба, 1967). Увеличение же концентрации кальция в окружающей среде сопровождается гиперполяризацией и некоторым уменьшением или увеличением сопротивления мембраны гладкомышечных клеток.

Как отмечалось, ионы кальция не только регулируют ионную проницаемость мембраны гладкомышечных клеток, но и непосредственно участвуют в генерации возбуждения. При этом в безнатриевой среде гладкомышечные клетки длительное время сохраняют спонтанную активность и способность отвечать возбуждением на раздражение их электрическим током (Шуба, 1966; Holman, 1958). Применение же специфических блокаторов кальциевого тока полностью угнетает возбуждение в гладкомышечных клетках.

Обнаружено, наконец, что в мышечных клетках, генерирующих сложные потенциалы (в мочеточниках), возбуждение возникает вследствие поступления в клетки как ионов натрия, так и ионов кальция. При этом быстрая компонента потенциалов действия генерируется ионами кальция, медленная — преимущественно ионами натрия (Кочемасова, 1971; Shuba, Burg, 1971).

Участие кальция в генерации возбуждения в гладких мышцах имеет определенное функциональное значение. В отличие от скелетных мышц в гладкомышечных волокнах очень слабо выражена так называемая Т-система, в которой аккумулируется значительное количество кальция, выступающего в качестве связывающего звена между электрическими процессами на мембране и сократительным аппаратом мышечного волокна. В связи с этим есть основание предполагать, что кальций, проникающий в гладкомышечные клетки во время возбуждения, участвует в активации клеточных процессов, обуславливающих развитие сократительного акта. Существенным звеном в этом механизме является активация ионами кальция АТФазной активности актомиозина.

Известно, что основным источником энергии мышечных сокращений служит расщепление АТФ в активных центрах, расположенных в каждой молекуле миозина, который обладает способностью не только образовывать длинные нити путем агрегации неферментных концов своих молекул, но и выступать как фермент для расщепления АТФ.

Впервые аденозинтрифосфатазная активность миозина была открыта В. А. Энгельгардтом и М. Н. Любимовой в 1939 г. С тех пор появилось много работ, подтверждающих наличие кальцийактивируемой АТФазы у животных, стоящих на различных ступенях филогенетической лестницы. Особенно интересные данные получены в опытах на водных животных, обладающих различной подвижностью.

В мышцах речного рака и некоторых других представителей водной фауны содержится АТФаза, активируемая исключительно кальцием. При этом активность фермента в разных мышцах неодинаковая. Например, кальцийактивируемая АТФаза аддукторов, закрывающих раковины таких пресноводных моллюсков, как *Anadontae*, *Unia*, значительно активнее, чем в других мышечных образованиях.

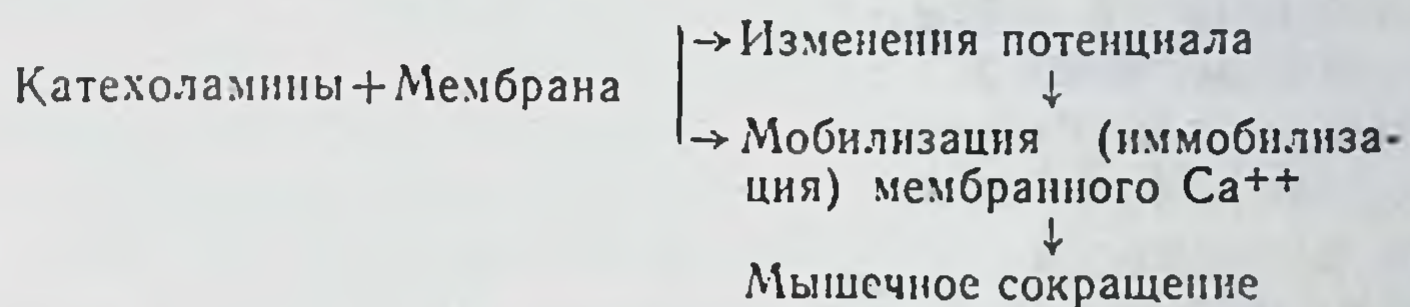
На теплокровных животных также показано, что поперечно-полосатые мышцы и мышцы, способные к быстрым сокращениям, обладают наиболее высокой кальцийактивируемой АТФазной активностью.

Значительным толчком в понимании механизма регуляции мышечной деятельности явилось установление Х. С. Коштоянцем и С. А. Бишинкевичем (1946) роли кальция как активатора ведущей в сократительном акте ферментативной реакции распада АТФ. Подтверждением этого положения явилось установление изменений концентрации ионизированного кальция при нейроэндокринных воздействиях на мышечную деятельность.

Так, при действии адреналина и других катехоламинов мышечные сокращения обусловлены освобождением ионизированного кальция, который в свою очередь активирует аденозинтрифосфатазную активность, что и обеспечивает биоэнергетику мышечного сокращения.

По мнению Тригла (Triggle, 1972), повышение концентрации кальция в клетке гладких мышц при взаимодействии катехоламинов с адренорецепторным белком может происходить за счет связанного внутриклеточного кальция, свободного внеклеточного кальция и мембраносвязанного кальция. Что же касается возможного механизма мобилизации (иммобилизации) кальция при образовании комплекса катехоламин—рецептор, то он остается неясным. Предполагается, что участки клетки, обладающие высокой кальцийсвязывающей способностью, специфически связаны с ее катехоламинами рецепторными зонами. При этом особое значение в механизме сократительного ответа гладких мышц на воздействие катехоламинов придается ионным из-

менениям в мембране, сопровождающимся изменением ее потенциала. В связи с этим характер взаимодействия катехоламинов с мембраной можно представить в следующем виде:



Увеличение или уменьшение количества связанного кальция в клеточных структурах и определяет соответственно тормозной или возбуждающий ответ со стороны гладких мышц.

Следовательно, кальций относится к важнейшим факторам молекулярного механизма мышечного сокращения.

РОЛЬ КАЛЬЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МИОКАРДА

Если поместить изолированное сердце лягушки или другого животного в изотонический раствор хлористого натрия, калия и кальция, то оно продолжает сокращаться в течение длительного времени.

При повышении концентрации кальция усиливаются сокращения изолированного сердца позвоночных, а при снижении сердечный тонус падает. Обращает на себя внимание то, что даже после прекращения сокращения миокарда сердце продолжает генерировать ритмичные потенциалы действия (Hoffman, Suckling, 1956).

При этом область значений мембранного потенциала, при которых происходит сокращение сердца, можно сдвинуть в ту или иную сторону, изменив наружную концентрацию ионов, особенно кальция и натрия (Lüttgan, Niedergeserke, 1958). Как отмечает Катц (Katz, 1968), кальций является необходимым «кофактором» в процессе инициации сердечного сокращения; натрий служит «конкурентным ингибитором» и противодействует эффекту кальция.

Понижение концентрации кальция в жидкости, которой перфузируют изолированное сердце лягушки, может привести к спонтанным сокращениям предсердий, а повышение — к увеличению потенциала спайкового разряда пейсмекера и замедлению ритма сокращений сердца.

По данным П. Д. Харченко (1947), увеличение концентрации кальция (от 0,008 М до 0,035 М) в бескальциевом рингеровском растворе сопровождается вначале повышением мышечного тонуса предсердий, удлинением систолы с одновременным укорочением кривой диастолического расслабления, появлением контрактур, которые, однако, не всегда приводили к остановке предсердий в систоле. В большинстве же случаев способность

к контрактурам постепенно уменьшалась, кривая диастолического расслабления удлинялась, замедлялся ритм, удлинялись диастолические паузы, контрактура полностью исчезала, а остановка сокращений предсердия наступала в период диастолы.

У беспозвоночных животных ионы кальция также оказывают существенное влияние на сердечную деятельность. У пресноводных моллюсков (*Anodonta cygnea*) наблюдается тормозное действие кальция на пейсмекер, а его избыток во внеклеточной среде приводит к остановке сердца в диастоле. Отмечено, что у таких моллюсков, как *Amonia*, *Pecten* и некоторых других, при низком содержании кальция в среде сердце останавливается в период диастолы, у других же видов беспозвоночных (*Helix*, *Octopus*), наоборот, возникает возбуждение пейсмекера с последующей остановкой сердца в систоле.

Кальций по своему влиянию на сердечную деятельность обладает выраженным антагонистическим действием в отношении Na^+ и K^+ . Он выступает в роли активатора ферментативных процессов, связанных с мышечным сокращением, играя роль связующего звена мышечных белков при образовании фермент-субстратных комплексов. Подробно это значение кальция рассмотрено при анализе молекулярного механизма сокращения мышечных волокон. Здесь необходимо только подчеркнуть, что при уменьшении концентрации внутриклеточного кальция ослабляется сила сердечных сокращений и резко снижается кардиотонический эффект сердечных глюкозидов, что необходимо учитывать в клинической практике (Райскина, 1964).

Влияние кальция на работу сердца можно установить по изменениям электрокардиограммы. При гиперкальциемии, вызванной болезнью Реклингаузена, отмечается укорочение интервала QT , а при гипокальциемии, обусловленной недостаточностью паращитовидных желез, он увеличивается. Это происходит за счет сегмента ST при сравнительно узком основании и заострении вершины зубца T (Попов, 1956; Lepeschkin, 1959).

Влияние кальция на работу сердца не связано с каким-либо одним процессом. Оно может проявляться на уровне молекулярной перестройки белковых молекул, обеспечивающих сокращение фибрилл, возникновения ритмических импульсов в проводящих путях, ответственных за автоматизм сердца, и наконец, в механизме синаптической передачи возбуждения, поступающего по симпатическим и парасимпатическим нервам.

Чтобы представить возможное участие кальция в указанных процессах, необходимо рассмотреть значение других ионов в возникновении возбуждения и сокращения миокарда.

Как известно, возбуждение сердечной мышцы сопровождается перестройкой обмена веществ ее клеточных структур, изменением соотношения вне- и внутриклеточных концентраций ионов Na , K , Ca и других. В период окончания возбуждения происходит потеря внутриклеточного калия, совпадающая с фазой

реполяризации мембраны. Интенсивность выхода калия из клеток сердечной мышцы в пять раз превышает его потерю в фазе покоя. Установлено, что при каждом сокращении миокарда выходит 1/400 часть содержащегося в нем калия (Брикер, 1965).

Повышение концентрации натрия во внеклеточной жидкости ускоряет процесс деполяризации мембраны и увеличивает амплитуду потенциала действия.

Что же касается кальция, то он принимает непосредственное участие в генерации трансмембранного потенциала покоя. Изменяя проницаемость клеточных мембран для натрия и калия, он может влиять на величину потенциалов покоя и потенциалов действия. При этом повышение его концентрации в миокарде приводит к укорочению реполяризации, а снижение — к удлинению фазы медленной реполяризации (Brady, Wodbury, 1957; Lepeschkin, 1959).

Детальное изучение влияния отдельных ионов на сокращение миокарда показало, что чем больше отношение Ca/Na , тем меньшая деполяризация необходима для возбуждения сократительной реакции. При этом, если отношение Ca/Na достаточно велико, то волокна сердечной мышцы сокращаются даже при нормальном уровне потенциала покоя (Катц, 1968).

Исследованиями последних лет показано, что ионы кальция участвуют непосредственно в генерации возбуждения мышечными клетками миокарда (Masher, Peper, 1969; Rougier et al., 1969).

Как известно, форма потенциалов действия этих мышечных клеток существенно отличается от формы потенциалов действия клеток других возбудимых образований. Потенциалы действия мышечных клеток миокарда состоят из начальной быстрой деполяризации и последующего плато деполяризации, длящегося несколько десятков миллисекунд (Гоффман, Крейнфилд, 1962).

В опытах с применением метода фиксации напряжения убедительно показано, что начальная фаза деполяризации потенциала действия создается входом в клетки ионов натрия и тормозится тетрадотоксином, тогда как плато потенциала действия обуславливается проникновением в клетки как натрия, так и кальция. Если принять во внимание, что амплитуда и продолжительность сокращения зависят от амплитуды и продолжительности плато потенциала действия, то станет понятной и роль кальция, входящего в это время в мышечные клетки, в определении их функциональной активности. Не исключено, что именно этот кальций наряду с кальцием саркоплазматического ретикулума и обеспечивает активацию сократительного процесса мышечных клеток.

Эти биофизические проявления ионных изменений в миокарде согласуются с функциональными особенностями деятельности сердца. При гипокальциемии возбудимость сердечной мышцы значительно возрастает и повышается тонус датчиков ритма

предсердий и желудочков. Появление множественных зон спонтанной активности на фоне усиления возбудимости миокарда может привести даже к дезорганизации сердечного ритма и возникновению желудочковой фибрилляции.

В условиях гиперкальциемии ритм сердца замедляется, что связано с его влиянием на экстракардиальную иннервацию. Рассматривая влияние повышенных концентраций кальция на сердечную деятельность, необходимо различать его прямое действие на интрамуральный аппарат миокарда и опосредованное, через изменение тонуса блуждающих и симпатических нервов.

В этой связи необходимо подчеркнуть, что при повышении уровня кальция в крови значительно угнетается атриовентрикулярная проводимость, что обусловлено повышением выхода ацетилхолина и нарушением возбудимости атриовентрикулярного узла.

Рассматривая влияние кальция на процессы, происходящие непосредственно в миокарде и его нервных образованиях, необходимо подчеркнуть, что с увеличением его тканевого содержания возбудимость сердечной мышцы падает. Одновременно с этим увеличивается пороговый потенциал, резко снижается, а в некоторых случаях даже развивается полная потеря возбудимости его отдельных участков. Это может привести к очаговой фибрилляции желудочков сердца. Развитие фибрилляции сердца в условиях гипо- и гиперкальциемии говорит о неодинаковой чувствительности его отдельных зон к ионам кальция.

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЯ НА ИНКРЕТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Экспериментальными и клиническими наблюдениями уже давно установлена связь между инкреторной деятельностью эндокринных желез и содержанием в крови и тканях неорганических электролитов. Однако наши представления о такой связи построены, как правило, на основе влияния гормональных факторов на минеральный обмен. Что же касается обратного воздействия, то эта проблема остается недостаточно разработанной. Между тем, имеются прямые и косвенные данные, подтверждающие участие минеральных веществ, в том числе кальция, в обеспечении инкреторного процесса. В данном случае речь идет не только о таких специфических регуляторах фосфорно-кальциевого обмена, как паращитовидные и парафолликулярные клетки щитовидных желез, которые реагируют на изменения кальция в крови выделением различного количества гормональных веществ. Более подробно эта зависимость будет рассмотрена при анализе эндокринной регуляции кальциевого обмена.

Здесь же представляется необходимым показать значение кальция в механизме образования инкрета как специфического процесса, свойственного всем эндокринным железам.

На значение кальция в биосинтезе гормонов указывают многие факты, полученные в опытах на различных эндокринных железах. Так, в опытах на тканевых срезах коркового и мозгового слоев надпочечников Дуглас и Рубин (Douglas, Rubin, 1969) показали, что при удалении кальция из инкубационной среды образование гормонов прекращается.

Удаление кальция из раствора, которым перфузируются денервированные надпочечники, приводит также к прекращению высвобождения катехоламинов. Напротив, добавление в перфузат солей кальция восстанавливает выделение гормонов в ответ на действие ацетилхолина.

Кальцию принадлежит важная роль в проявлении стимулирующего действия адренокортикотропного гормона на инкреторную деятельность надпочечников. Наличие кальция в протекающей через железу крови создает оптимальные условия для выделения катехоламинов при действии АКТГ. Этим, в частности, объясняется ослабление стероидогенного действия адренокортикотропного гормона у животных с выраженными явлениями гипокальциемии.

Замечено, что после удаления кальция из инкубационной среды, в которую помещены срезы коры надпочечников и добавлен АКТГ, резко уменьшается включение меченого лейцина в клеточные белки, на 40—50% снижается количество циклического аденозинмонофосфата и уменьшается интенсивность образования стероидных гормонов (Fargese, 1971).

В опытах с перфузией надпочечников кошек раствором Локка с добавлением Ca^{45} и АКТГ установлено, что адренокортикотропный гормон не увеличивает тканевое содержание кальция в корковом веществе за счет его поступления из внеклеточной жидкости, а лишь замедляет его вымывание (Carghman, Jaanus, Rubin, 1971). По данным Лишайко (Lishajko, 1970), добавление кальция к суспензии гранул клеток мозгового вещества надпочечников крупного рогатого скота в дозе, создающей концентрацию 3 мМ, сопровождается быстрым освобождением адреналина, норадреналина, АТФ и растворимых белков. При этом эффект действия кальция усиливается добавлением 1—6 мг РНК/мл до концентрации 1—6 мМ, а в растворе с концентрацией магния 1—6 мМ — тормозится.

Значение кальция в развитии инкреторного процесса в железистой ткани надпочечников может быть связано с его свойством выступать в качестве связывающих мостиков между гранулами инкрета и цитоплазматическими мембранами клетки, что и создает условия для выделения гормонов клетками эндокринных желез. Высказывается также предположение о том, что ионы кальция необходимы для связывания адренокортикотроп-

ного гормона мембранными структурами клеток надпочечников. Нарушение такого взаимодействия отрицательно сказывается на образовании кортикостероидных гормонов (Margoulies et al., 1970).

Аналогичная зависимость между содержанием кальция в омывающей железистые клетки жидкости и выделением гормонов установлена для инсулина, вазопрессина и других гормональных веществ. При быстром развитии гипокальциемии у высокопродуктивных коров, вызванной потерей кальция с молоком в первые дни отела (родильный парез), ослабляется функциональная активность инсулярного аппарата, в результате чего развивается острая гипергликемия на фоне низкого содержания инсулина в крови. У животных, создавая в экспериментальных условиях острую гипокальциемию, можно также вызвать торможение секреции инсулина. Внутривенное же введение таким животным хлористого кальция восстанавливает инкреторную деятельность инсулярного аппарата поджелудочной железы. Наличие связи между функциональной активностью островкового аппарата поджелудочной железы и содержанием кальция в крови может быть использовано при разработке методов профилактики и лечения сахарного диабета.

Установление влияния ионов кальция на выделение гормональных веществ гипоталамо-гипофизарной системой представляет в методическом отношении одну из наиболее сложных проблем. Это прежде всего определяется многообразием нервных и эндокринных взаимоотношений гипоталамических и гипофизарных ядерных образований с другими железами, оказывающими влияние как на обмен кальция в мозговой ткани, так и на их инкреторную деятельность. В связи с этим сведения, которыми располагают физиологи и эндокринологи по установлению влияния кальция на указанные процессы, получены в основном на тканевых срезах определенных подкорковых образований.

Используя такой методический подход, различные авторы (Thorn et al., 1965) пришли к одному и тому же выводу об участии кальция в образовании нейрогипофизарных гормонов. В этом случае при уменьшении концентрации кальция или его полном удалении из инкубационной среды нейтрализуется стимулирующее действие вазопрессина на секрецию АКТГ (Zimmerman, Fleischner, 1970). В бескальциевом растворе не проявляется стимулирующее действие гипоталамического экстракта в отношении высвобождения лютеинизирующего гормона (Samli, Geschwind, 1968). Уменьшение же концентрации кальция в растворе Кребса — Рингера резко ослабляет стимулирующий эффект гипоталамических релизинг-факторов на аденогипофиз (Wakabayashi, 1969) и приводит к угнетению секреции фолликулостимулирующего гормона (Jutisz et al., 1970).

Хотя роль кальция в механизме проявления стимулирующе-

го влияния гипоталамических релизинг-факторов на другие эндокринные образования окончательно и не выяснена, однако уже сейчас можно сделать некоторые обобщения по данному вопросу. В частности установлено, что действие медиаторов нервной системы и гормонов базируется на едином биохимическом механизме, основными звеньями которого является внутриклеточное изменение концентрации неорганических ионов, 3,5-циклической АМФ, ферментативной активности протеиназ, фосфорилирующих специфические белки за счет АТФ (Rasmussen, 1970). Что же касается места кальция в указанных реакциях, то оно может быть схематически определено в следующем виде. Взаимодействуя с гормональными веществами на уровне поверхностных мембран клеток-мишеней, кальций проникает из внеклеточной во внутриклеточную среду, чему в немалой степени способствует и изменение ее поляризации. Повышение же внутриклеточного содержания кальция активирует не только процесс фосфорилирования, но и другие реакции, связанные с формированием секрета в железистых клетках эндокринных органов и их выделением в кровь.

В описанную схему влияния кальция на выделение гормональных веществ, на первый взгляд, не вписывается зависимость между инкреторной деятельностью паращитовидных желез и его концентрацией в крови. Как известно, при повышении уровня кальция в плазме крови не увеличивается, а наоборот, уменьшается выделение паратгормона железой.

При понижении же концентрации кальция в окружающей среде клетки паратиреоидной ткани проявляют повышенную секреторную активность. Например, при уменьшении концентрации кальция в перфузируемой железу жидкости на 2 мг% высвобождение гормона повышается на 10—20 ед. в расчете на 1 кг железистой ткани за 1 ч, что составляет 0,1 мг чистого паратгормона (Cooper, 1969).

Однако, как показывают опыты, проведенные на изолированных железах, помещенных в инкубационный раствор, синтез паратгормона также прекращается при уменьшении концентрации кальция ниже определенного уровня. На основании этих данных можно говорить о двух уровнях кальция в крови, изменяющих функциональную активность паращитовидных желез: минимальном, т. е. таком содержании кальция в циркулирующей крови, которое необходимо для обеспечения молекулярного синтеза и выделения из железистых клеток гормона, и более высоком или регулируемом, в широком понимании этого слова, уровне кальция. Если минимальный уровень кальция необходим для обеспечения развития инкреторного процесса во всех эндокринных железистых образованиях, то на более широкие колебания кальция реагируют только специфические железистые образования паращитовидных, щитовидных и других эндокринных желез, о чем будет сказано ниже.

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЕЗИСТОГО АППАРАТА ПЕЧЕНИ

В связи с участием печени в инактивации гормонов, создании онкотического давления крови и, наконец, в выделении с желчью в полость желудочно-кишечного тракта различных солей, она может быть отнесена к одному из важнейших регуляторов обмена веществ. Только печеночной ткани свойственно отделение желчных кислот в составе желчи, липидных комплексных соединений и билирубина.

Участвуя в выделении с желчью токсических и биологически активных веществ и продуктов метаболизма, печень выполняет не только секреторную и синтетическую, но и важные экскреторные функции.

На основании этого нам представляется важным рассмотреть значение кальция в регуляции внешнесекреторной функции печени — процессах, связанных с экскрецией билирубина, и биосинтетических реакциях, обуславливающих секрецию желчных кислот и липидных соединений желчи. Излагаемые ниже данные основаны на собственных многолетних исследованиях, проведенных как в хронических, так и острых опытах на различных животных.

Как показали проведенные исследования, кальций играет исключительно важную роль в механизме образования желчи как многокомпонентного и сложного секрета. Особенно четко выявляется влияние кальция на желчеобразовательную функцию печени у собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами, длительно (10—12 месяцев) находившимися в эксперименте. Введение таким животным в двенадцатиперстную кишку вместе с желчью молочнокислого кальция в дозе 30 мг/кг вызывало значительное повышение уровня секреции и стимулировало выделение желчных кислот и других органических соединений. Аналогичный эффект наблюдался и после инфузии кальция (1%-ный раствор в дозе 10 мг/кг за 1 ч) непосредственно в воротный кровоток печени. При таком пути введения кальция интенсивность желчеотделения у собак, наркотизированных нембуталом (острые опыты), возрастала с $0,29 \pm 0,03$ до $0,36 \pm 0,05$ мл/кг за 1 ч.

По своему химическому составу отделяемая желчь обладала более высокой концентрацией желчных кислот и других органических и неорганических компонентов. Интенсивность выделения липидных комплексных соединений, желчных кислот и билирубина возрастала в расчете на 1 кг веса тела за 1 ч с 16,12 до 27,05 мг, что подтверждает влияние кальция на биосинтетические процессы в печени. Одновременно с этим усиливалось выведение с желчью натрия, калия и кальция (табл. 4).

При рассмотрении роли кальция в регуляции желчеобразования наибольший интерес представляет его влияние на выде-

Т а б л и ц а 4

Влияние кальция на выделение органических и неорганических соединений желчи у собак (острые опыты)

Компоненты желчи	Контроль	Через 2 ч после введения CaCl_2 в воротную вену	Процент к контролю
Органические соединения, мг/кг за 1 ч ($M \pm m$)	.		
Липидные комплексные соединения	$4,36 \pm 0,83$	$6,48 \pm 1,41$	148,6
Желчные кислоты	$11,4 \pm 1,7$	$19,0 \pm 3,6$	174,5
Билирубин	$0,36 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,12$	186,1
Суммарное выделение органических соедине- ний	16,2	27,05	—
Катионы, мэкв/кг за 1 ч ($M \pm m$)			
Na^+	$40,1 \pm 5,1$	$46,5 \pm 6,1$	115,9
K^+	$1,2 \pm 0,15$	$1,9 \pm 0,30$	158,3
Ca^{++}	$1,7 \pm 0,21$	$3,6 \pm 0,42$	211,7
Суммарное выделение катионов	43,0	52,0	—

ление липидных комплексных соединений. Это определяется тем, что такие компоненты желчи, как белок, желчные кислоты, холестерин, лецитин, билирубин и некоторые другие соединения, содержатся в желчи не в свободном состоянии, а в виде макромолекулярных комплексных соединений. Благодаря такому взаимодействию создаются благоприятные условия для удержания органических и неорганических веществ в солюбилизированном состоянии. По мнению М. Ф. Нестерина (1967), липидные или, как их иначе называют, липопротеидные комплексные соединения представляют собой транспортную форму для переноса входящих в их состав компонентов из печени в кишечник.

При введении кальция в двенадцатиперстную кишку или непосредственно в воротный кровоток печени (острые опыты) содержание липидных комплексных соединений возросло почти на 30%, а их концентрация достигала $2394,5 \pm 252,0$ мг%. Одновременно с этим изменялись некоторые физико-химические свойства липидной фракции. На электрофореграмме фракция липидного комплекса становилась интенсивно окрашенной, а ее рисунок был более четко очерченным (рис. 2).

На усиление биосинтеза липидов в печени под воздействием кальция указывают и другие авторы. Так, при добавлении в рацион крыс солей кальция отмечается повышение суммарного содержания липидов не только в ткани печени, но и, что особенно важно, в кишечном содержимом (Jacowitz et al., 1967). Описывая повышение синтеза фосфолипидов в печени под влиянием

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЯ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЕЗИСТОГО АППАРАТА ПЕЧЕНИ

В связи с участием печени в инактивации гормонов, создании онкотического давления крови и, наконец, в выделении с желчью в полость желудочно-кишечного тракта различных солей, она может быть отнесена к одному из важнейших регуляторов обмена веществ. Только печеночной ткани свойственно отделение желчных кислот в составе желчи, липидных комплексных соединений и билирубина.

Участвуя в выделении с желчью токсических и биологически активных веществ и продуктов метаболизма, печень выполняет не только секреторную и синтетическую, но и важные экскреторные функции.

На основании этого нам представляется важным рассмотреть значение кальция в регуляции внешнесекреторной функции печени — процессах, связанных с экскрецией билирубина, и биосинтетических реакциях, обуславливающих секрецию желчных кислот и липидных соединений желчи. Излагаемые ниже данные основаны на собственных многолетних исследованиях, проведенных как в хронических, так и острых опытах на различных животных.

Как показали проведенные исследования, кальций играет исключительно важную роль в механизме образования желчи как многокомпонентного и сложного секрета. Особенно четко выявляется влияние кальция на желчеобразовательную функцию печени у собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами, длительно (10—12 месяцев) находившимися в эксперименте. Введение таким животным в двенадцатиперстную кишку вместе с желчью молочнокислого кальция в дозе 30 мг/кг вызывало значительное повышение уровня секреции и стимулировало выделение желчных кислот и других органических соединений. Аналогичный эффект наблюдался и после инфузии кальция (1%-ный раствор в дозе 10 мг/кг за 1 ч) непосредственно в воротный кровоток печени. При таком пути введения кальция интенсивность желчеотделения у собак, наркотизированных нембуталом (острые опыты), возрастала с $0,29 \pm 0,03$ до $0,36 \pm 0,05$ мл/кг за 1 ч.

По своему химическому составу отделяемая желчь обладала более высокой концентрацией желчных кислот и других органических и неорганических компонентов. Интенсивность выделения липидных комплексных соединений, желчных кислот и билирубина возрастала в расчете на 1 кг веса тела за 1 ч с 16,12 до 27,05 мг, что подтверждает влияние кальция на биосинтетические процессы в печени. Одновременно с этим усиливалось выведение с желчью натрия, калия и кальция (табл. 4).

При рассмотрении роли кальция в регуляции желчеобразования наибольший интерес представляет его влияние на выде-

Таблица 4

Влияние кальция на выделение органических и неорганических соединений желчи у собак (острые опыты)

Компоненты желчи	Контроль	Через 2 ч после введения CaCl_2 в воротную вену	Процент к контролю
Органические соединения, мг/кг за 1 ч ($M \pm m$)	.		
Липидные комплексные соединения	$4,36 \pm 0,83$	$6,48 \pm 1,41$	148,6
Желчные кислоты	$11,4 \pm 1,7$	$19,0 \pm 3,6$	174,5
Билирубин	$0,36 \pm 0,05$	$0,67 \pm 0,12$	186,1
Суммарное выделение органических соединений	16,2	27,05	—
Катионы, мэкв/кг за 1 ч ($M \pm m$)			
Na^+	$40,1 \pm 5,1$	$46,5 \pm 6,1$	115,9
K^+	$1,2 \pm 0,15$	$1,9 \pm 0,30$	158,3
Ca^{++}	$1,7 \pm 0,21$	$3,6 \pm 0,42$	211,7
Суммарное выделение катионов	43,0	52,0	—

ление липидных комплексных соединений. Это определяется тем, что такие компоненты желчи, как белок, желчные кислоты, холестерин, лецитин, билирубин и некоторые другие соединения, содержатся в желчи не в свободном состоянии, а в виде макромолекулярных комплексных соединений. Благодаря такому взаимодействию создаются благоприятные условия для удержания органических и неорганических веществ в солюбилизированном состоянии. По мнению М. Ф. Нестерина (1967), липидные или, как их иначе называют, липопротеидные комплексные соединения представляют собой транспортную форму для переноса входящих в их состав компонентов из печени в кишечник.

При введении кальция в двенадцатиперстную кишку или непосредственно в воротный кровоток печени (острые опыты) содержание липидных комплексных соединений возросло почти на 30%, а их концентрация достигала $2394,5 \pm 252,0$ мг%. Одновременно с этим изменялись некоторые физико-химические свойства липидной фракции. На электрофореграмме фракция липидного комплекса становилась интенсивно окрашенной, а ее рисунок был более четко очерченным (рис. 2).

На усиление биосинтеза липидов в печени под воздействием кальция указывают и другие авторы. Так, при добавлении в рацион крыс солей кальция отмечается повышение суммарного содержания липидов не только в ткани печени, но и, что особенно важно, в кишечном содержимом (Jacowitz et al., 1967). Описывая повышение синтеза фосфолипидов в печени под влиянием

кальция, Дибс и Хубшер (Dibs, Hubscher, 1961) считают, что этот эффект обусловлен активирующим влиянием ионов Ca^{++} в отношении фосфолипазы С — фермента, имеющего прямое отношение к биосинтезу жиров.

Одной из наиболее важных пищеварительных функций печени является секреция желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются исключительно

в этом органе, а их непосредственным предшественником в обмене является холестерин. Будучи «структурным липидом», холестерин в процессе этерификации окисляется до желчных кислот и в таком виде преимущественно выделяется с желчью (Bersens, 1967; Haslewood, 1967).

В опытах с инфузией хлористого кальция в воротный кровоток печени выявлено активирующее влияние ионов кальция на синтез в печени и на выделение с желчью холатов. У собак после введения хлористого кальция концентрация желчных кислот возрастала с $4283,5 \pm 198,2 \text{ мг}\%$ до $5474,6 \pm 470,2 \text{ мг}\%$ (27,8%). Одновременно с этим повышалась и интенсивность их выделения печенью.

У кроликов, как и у собак, отмечено стимулирующее влияние кальция на выделение холатов. Если до

введения кальция их концентрация в желчи составляла $732,0 \pm 68,7 \text{ мг}\%$, то в течение часа после инфузии хлористого кальция она возрастала до $862,9 \pm 78,9 \text{ мг}\%$. Уровень секреции желчи при этом несколько снижался. Однако в связи со значительным повышением концентрации желчных кислот выделение их было более высоким, чем в контрольных опытах.

Кальций не только оказывает существенное влияние на секрецию желчных кислот и липидных комплексных соединений, как это видно из приведенных выше данных, но и резко изменяет экскреторные процессы в печени. Особенно наглядно это

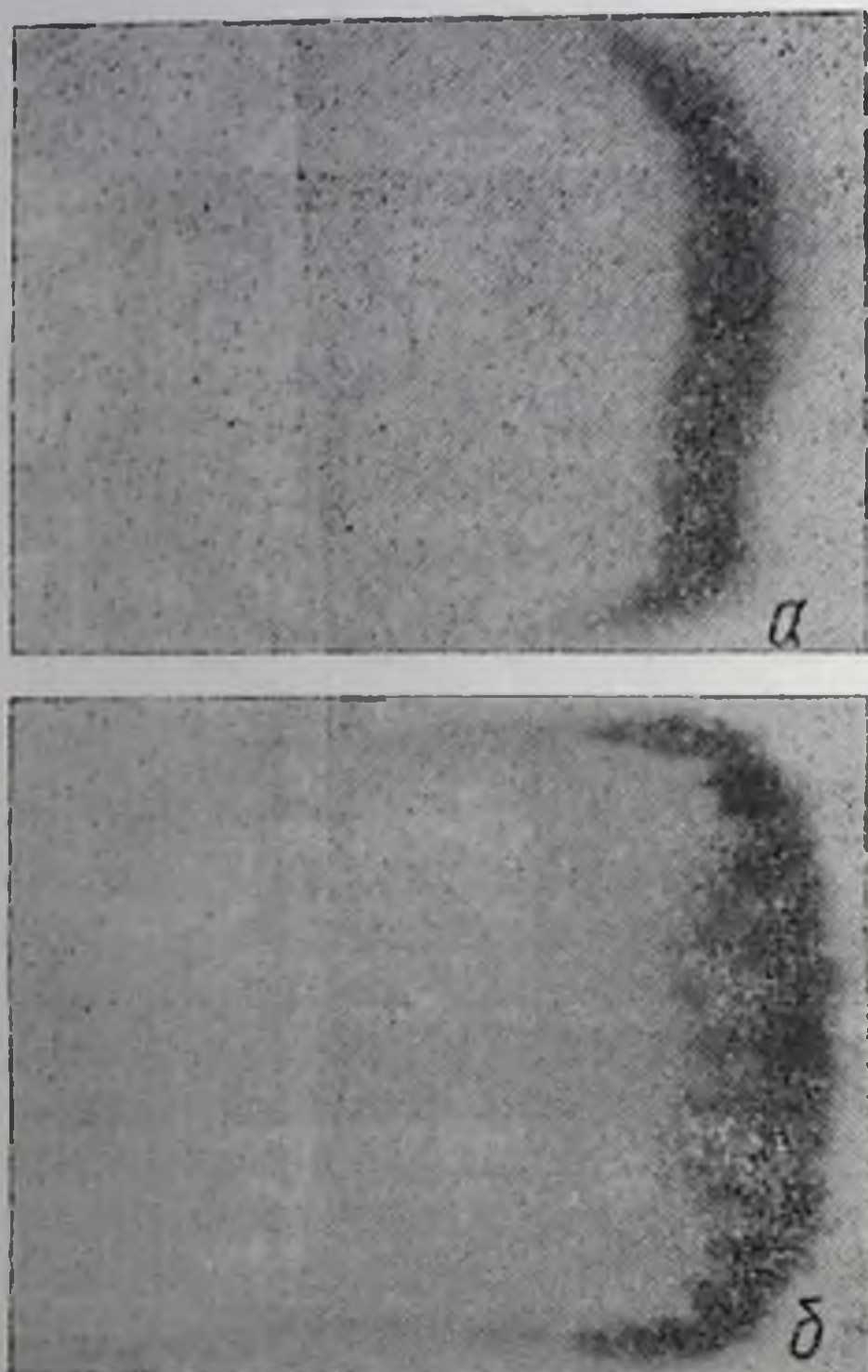


Рис. 2. Электрофореграммы фракции липидного комплексного соединения желчи до (а) и после (б) введения хлористого кальция (10 мг/кг за 1 ч) в воротный кровоток печени.

можно проследить на примере экскреции билирубина через 1—3 ч после введения хлористого кальция (10 мг/кг за 1 ч) в воротную вену (табл. 5).

Таблица 5

Выделение билирубина с желчью у собак после инфузии хлористого кальция в воротную вену

Показатель ($M \pm m$)	Контроль	1 ч	2 ч	3 ч
Выделение желчи, мл/кг за 1 ч	$0,24 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$ $p < 0,2$	$0,36 \pm 0,05$ $p < 0,1$	$0,31 \pm 0,04$ $p < 0,1$
Концентрация билирубина, мг%	$142,4 \pm 7,9$	$198,7 \pm 18,5$ $p < 0,02$	$202,9 \pm 26,1$ $p < 0,05$	$187,0 \pm 27,0$ $p < 0,05$
Выделение билирубина, мг/кг за 1 ч	$0,34 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,06$ $p < 0,05$	$0,73 \pm 0,12$ $p < 0,02$	$0,58 \pm 0,07$ $p < 0,02$

Примечание. В опыты брали по 11 животных.

Как следует из приведенных в табл. 5 данных, интенсивность выделения билирубина после инфузии кальция возрастала более чем в два раза. Повышение экскреции билирубина сопровождалось увеличением его концентрации в желчи.

Чтобы представить возможные пути влияния кальция на билирубин-выделительную функцию печени, необходимо рассмотреть некоторые этапы его обмена, связанные с выделением пигмента печенью. Как известно, 70% билирубина экскретируется печенью в форме диглюкуронида и около 30% — в виде моноглюкуронида (Лаптева, 1967). Синтез билирубинглюкуронидов происходит через уридиндифосфатглюкуроновую кислоту. При этом используется не свободная глюкуроновая кислота, а глюкоза и гликоген, которые путем превращения через глюкозо-1-фосфат образуют активную форму глюкозы — уридинфосфоглюкозу. В результате дегидрогеназной реакции это соединение окисляется в уридинфосфатглюкуроновую кислоту, с которой и взаимодействует билирубин.

Таким образом, необходим сложный цикл биохимических превращений билирубина в связи с переходом из крови в желчь. Высокая интенсивность выделения билирубина с желчью в условиях введения хлористого кальция в воротный кровоток позволяет предполагать участие ионов Ca^{++} в активировании ферментативных процессов, связанных с образованием билирубинглюкуронидов, и биоэнергетических реакций, участвующих в обеспечении его транспорта через клеточные мембраны в желчные капилляры.

Обобщая приведенные выше данные, можно сделать вывод о многостороннем действии кальция на метаболические процессы, обуславливающие усиление не только секреторной, но и экскреторной функции печени.

В связи с анализом механизма действия кальция на желчеобразовательную и выделительную функции существенное значение представляют данные о его влиянии на фосфатазную активность тканевых и клеточных структур печени. Известно, что прямым источником энергии желчеобразования является гидролиз аденозинтрифосфорной кислоты субстратспецифическим ферментом — аденозинтрифосфатазой (Саратиков, 1962). Конечным результатом подобной реакции является освобождение энергии химических связей и неорганического фосфата, которому принадлежит важная роль в транспорте ионов через клеточные мембраны. Исходя из этого, мы поставили задачу изучить ферментативные процессы в ткани печени при повышенном поступлении кальция с кровью воротной вены и более высоком уровне выделения органических компонентов с желчью.

Изучение фосфатазной активности ткани печени проводилось до и после введения кальция в воротный кровоток. У предварительно наркотизированных животных для биохимических и гистохимических исследований иссекали одинаковые по величине и расположению участки печени.

Как показали проведенные исследования, печень собак и кроликов обладает кальцийактивируемой аденозинтрифосфатазной активностью. В условиях инфузии 1%-ного раствора хлористого кальция в воротную вену (10 мг/кг за 1 ч) активность АТФазы у собак в течение 2 ч опыта возрастала от $7,23 \pm 0,30$ до $9,6 \pm 0,38$ мг Р_n на 1 г ткани, а у кроликов она статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась от $13,97 \pm 0,27$ до $14,84 \pm 0,29$ мг Р_n на 1 г ткани.

Сопоставление фосфатазной активности ткани печени с выделением желчных кислот и других органических соединений желчи обнаруживает прямую корреляцию между этими процессами. Если же аденозинтрифосфорная кислота является основным и конечным макроэргом, используемым для обеспечения функциональной активности органов и тканей, то АТФаза может быть тем ферментом, который, гидролизуя АТФ, обеспечивает переход энергии химических связей в энергию, необходимую для образования и выделения секрета. Наличие в печени кальцийактивируемой аденозинтрифосфатазы можно рассматривать как важное звено в ионном механизме регуляции синтетической и секреторной деятельности печени.

Анализ полученных экспериментальных результатов свидетельствует о преимущественном влиянии кальция на синтетические процессы в печени, связанные с образованием желчных кислот и липидных комплексных соединений. Подтверждением этого могут быть также данные о влиянии кальция на ферментативные процессы, регулирующие обмен фосфолипидных соединений. В данном отношении наибольший интерес представляют щелочные фосфатазы печени.

Щелочная фосфатаза — фермент, широко распространенный

как в растительном, так и в животном мире. С ее участием протекают процессы фосфорилирования фосфопротеинов, фосфолипидов, углеводов, перенос метаболитов через клеточные мембраны (Энгельгарт, 1941; Португалов, 1955; Пирс, 1962; Берстон, 1965).

Естественными субстратами щелочной фосфатазы являются фосфосерин, холинфосфат, этаноламинфосфат, продукты деполимеризации нуклеиновых кислот — нуклеотиды, глюкозо-6-фосфат и др. По мнению Г. К. Шлыгина (1967), в разных тканях щелочная фосфатаза либо играет роль агента, поставляющего неорганический фосфат из его запасов в виде органических фосфорных соединений, либо участвует в дефосфорилировании органических соединений, подготавливая их для дальнейших превращений. Имеются данные об участии щелочных фосфатаз в синтезе глицеринфосфорных соединений, которые в свою очередь, могут использоваться для образования широкого круга различных по характеру липидов (Гулый, 1960). В железистых клетках значительной фосфатазной активностью обладает комплекс Гольджи, что дало основание некоторым авторам говорить об участии щелочных фосфатаз в формировании секрета. Рассматривая аппарат Гольджи как совокупность мембран, содержащих щелочные и кислые фосфатазы, некоторые авторы (Gago, Palade, 1961; Робертис, Новинский, Саэс, 1967) считают, что основная его задача заключается в обезвоживании и уплотнении продуктов секреции, подлежащих выведению из клетки.

По данным Киркмана и Северингауза (Kirkman, Seeveringhaus, 1938), в этом комплексе происходит концентрирование липидов и других компонентов желчи.

В печени щелочная фосфатаза обнаруживается в стенках желчных капилляров, эндотелиальных клетках и мембранах синусоидов (рис. 3). Гистохимическое определение фермента выявило его локализацию в ядре и ядрышке печеночных и купферовских клеток. Особенно следует подчеркнуть впервые обнаруженную нами неодинаковую активность фермента в различных зонах печени. В отдельных участках реакция на глицерофосфатазу дает более интенсивное окрашивание, в других же местах она менее выражена (рис. 4). При этом отмечается почернение не только мембран синусоидных и желчных капилляров, ядра и ядрышка печеночных клеток, но и некоторое диффузное потемнение цитоплазмы печеночных клеток (рис. 5). Описывая локализацию фермента в структурах печени, никто из исследователей не обращал внимания на неравномерность его распределения в органе. Между тем, такая мозаичность в ферментативной активности может служить доказательством асинхронности в работе отдельных долек печени.

В результате гистохимического изучения щелочной фосфатазы, проведенного в условиях повышенного поступления кальция в печень, обнаружен ряд характерных изменений, свиде-



Рис. 3. Локализация щелочной фосфатазы в эпителии желчного протока (окраска по Гомори, ув. 20×10).
Темные участки отличаются высокой фосфатазной активностью.



Рис. 4. Неравномерное распределение щелочной фосфатазы в ткани печени (окраска по Гомори, ув. $6,3 \times 10$).
Более темные участки — зоны высокой фосфатазной активности.

тельствующих об усилении функциональной активности ее железистого аппарата. Уже в течение 2—4 ч после введения хлористого кальция значительно уменьшалось количество неактивных зон и вся ткань печени приобретала характерную для вы-

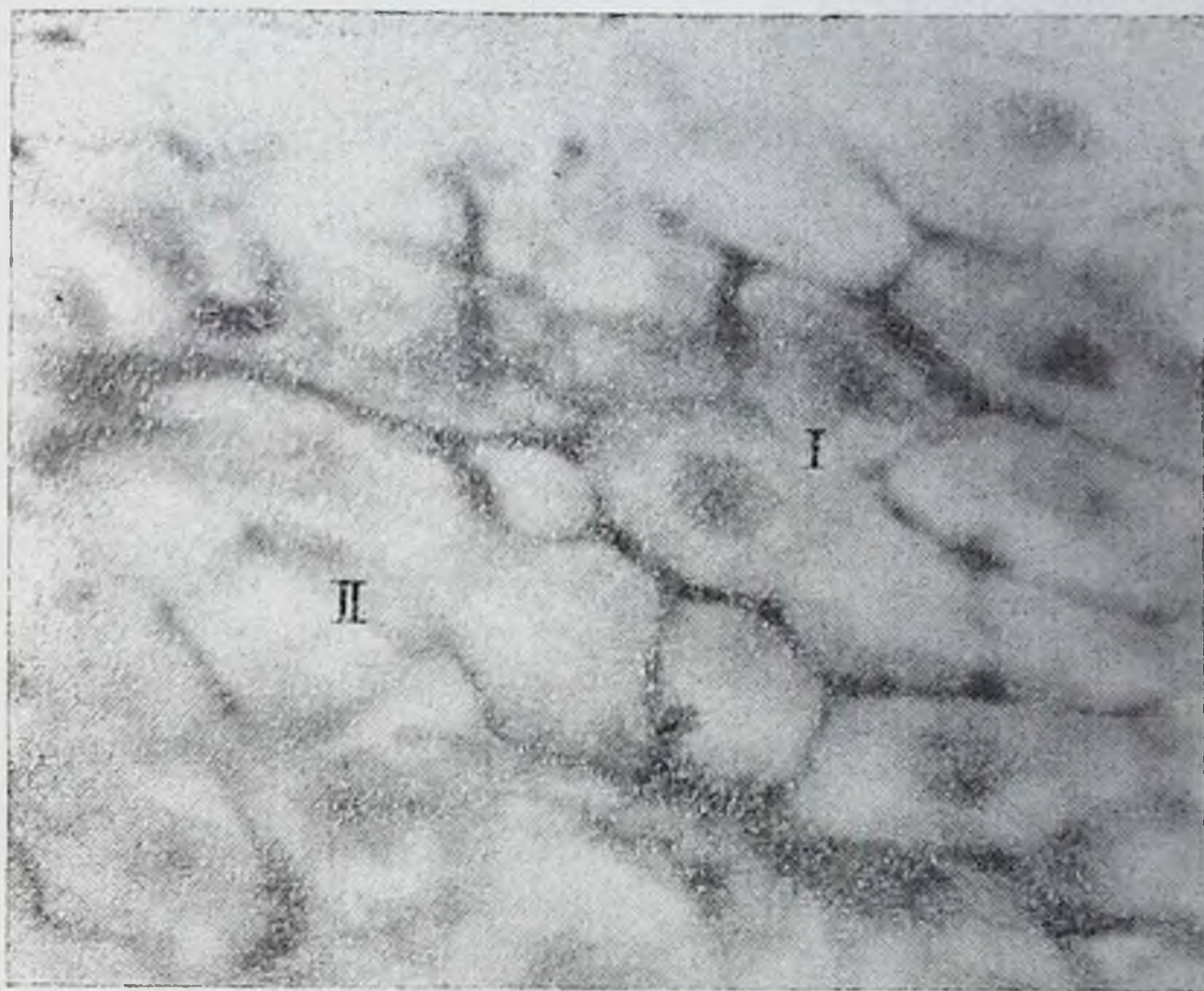


Рис. 5. Распределение щелочной фосфатазы в клеточных структурах (ув. 40×10):

I — интенсивное почернение ядра, ядрышка и желчных капилляров в участке повышенной ферментативной активности; II — участок ткани печени с пониженной активностью щелочной фосфатазы.

сокой фосфатазной активности микроструктуру (рис. 6). Мозаичность окрашивания исчезала или становилась мало заметной. В некоторых участках печеночные клетки округлялись, ядра более четко контурировались за счет смещения в сторону синусоидных капилляров (рис. 7). Просвет этих капилляров расширялся в связи с увеличением их кровенаполнения (Романенко, Ткаченко, 1970).

На основании описанной морфологической картины можно сделать вывод о появлении в клетках печени реактивных изменений, а также о включении недостаточно активных ее зон в интенсивные метаболические процессы. Подтверждением этого является повышение активности щелочной фосфатазы в ядре и ядрышке печеночных клеток, интенсивное прокрашивание цитоплазмы большей части гепатоцитов и выраженное почернение



Рис. 6. Усиление фосфатазной активности ткани печени через 2 ч после введения в воротный кровоток кальция (ув. 20×10).

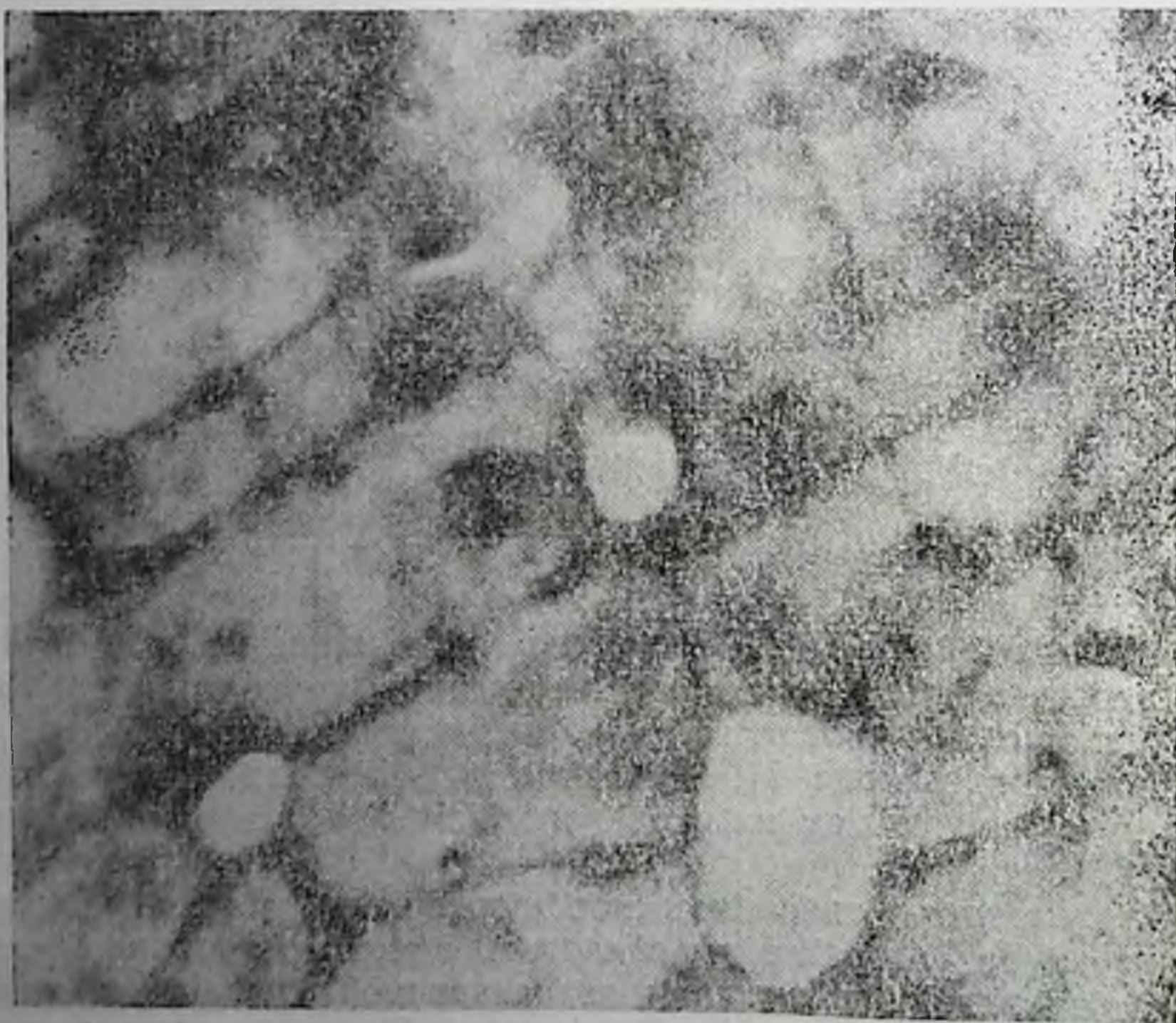


Рис. 7. Усиление фосфатазной активности в гепатоцитах и желчных капиллярах. Смещение ядра в сторону синусоидных капилляров (ув. 40×10).

мембран синусоидных капилляров. Ядра и отростки купферовских клеток становились четко очерченными в результате повышения фосфатазной активности. Реакция на щелочную фосфатазу обнаруживалась также в желчных капиллярах, особенно в их начальных отделах, которые без введения кальция на гистологических препаратах почти не выявлялись (рис. 8).

В эпителии междольковых желчных протоков обнаружена значительная активность фермента, повышение которой было



Рис. 8. Интенсивная реакция на щелочную фосфатазу в начальных отделах желчных капилляров через 2 ч после солевой нагрузки (ув. 10×10).

выражено в крупных желчных протоках. Отмечено четкое почернение не только ядра и границы клеток, но и апикальных участков цилиндрического эпителия. В результате этого наличие щелочной фосфатазы определялось в виде сплошной черной каймы, покрывающей поверхность эпителиальной выстилки (рис. 9).

Повышение активности щелочной фосфатазы в печени при введении кальция в воротный кровоток находится в полном соответствии с данными биохимических исследований, полученными на том же экспериментальном материале. В условиях инфузии раствора хлористого кальция активность глицерофосфатазы у собак возрастала от $3,1 \pm 0,39$ до $5,37 \pm 0,42$ мг P_n на 1 г ткани печени при 1-часовой инкубации ее с Na- β -глицерофосфатом ($37^\circ C$). У кроликов в аналогичных условиях опыта она повышалась от $2,17 \pm 0,21$ до $3,21 \pm 0,32$ мг P_n на 1 г ткани.

Одновременно с этим повышалось и выделение фермента с желчью.

Приведенные биохимические и гистохимические данные об активности щелочной фосфатазы свидетельствуют о повышении функциональной активности печеночной ткани. На усиление метаболических процессов в железистом аппарате печени ука-

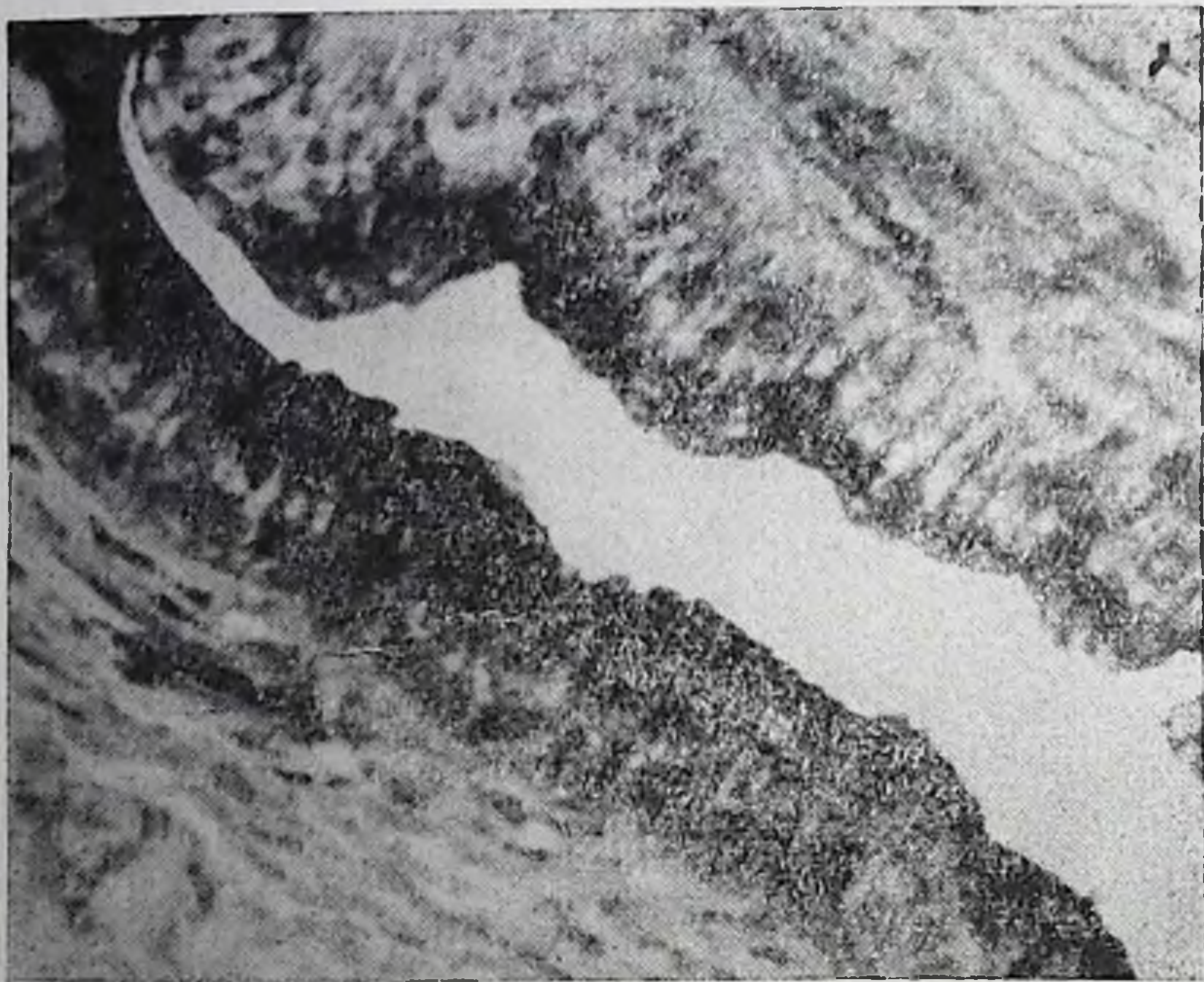


Рис. 9. Щелочная фосфатаза в эпителии желчного протока (ув. 10×10).

зывает также округление печеночных клеток, смещение ядра в сторону синусоидных капилляров, которые становились более наполненными кровью, повышение фосфатазной активности в ядре, ядрышках печеночных и купферовских клеток, в желчных капиллярах, особенно в их начальных отделах.

То, что ионы кальция вызывают резкое повышение тканевой активности АТФазы и щелочной фосфатазы у собак, а также значительное усиление на этом фоне синтетических и выделительных процессов в печени, дает основание предполагать участие этих ферментов в ионном механизме регуляции образования желчи. Прямым подтверждением этого могут служить опыты по изучению непосредственного влияния щелочной фосфатазы на желчеобразовательную функцию печени (Романенко, 1971).

После внутривенного введения высокоочищенного препарата щелочной фосфатазы (фирма «Reanal»), полученного из тонкой

кишки телят, в дозе 0,45 ед. на 1 кг веса тела за 1 ч секреция желчи у собак повышалась на 45,7%, удерживаясь на высоком уровне в течение нескольких часов. Одновременно с этим интенсивность выделения липидных комплексных соединений возрастала от $5,15 \pm 0,6$ до 7,91 мг/кг за 1 ч. При разделении такой желчи методом электрофореза на бумаге фракция липидных комплексных соединений после введения фермента становилась более подвижной, четко ограниченной и интенсивно окрашенной. Если в контроле удаление фракции от линии старта не превышало 3,0—3,2 см, то под влиянием фермента оно увеличивалось до 3,5—4,7 см (рис. 10). В этой связи необходимо осо-

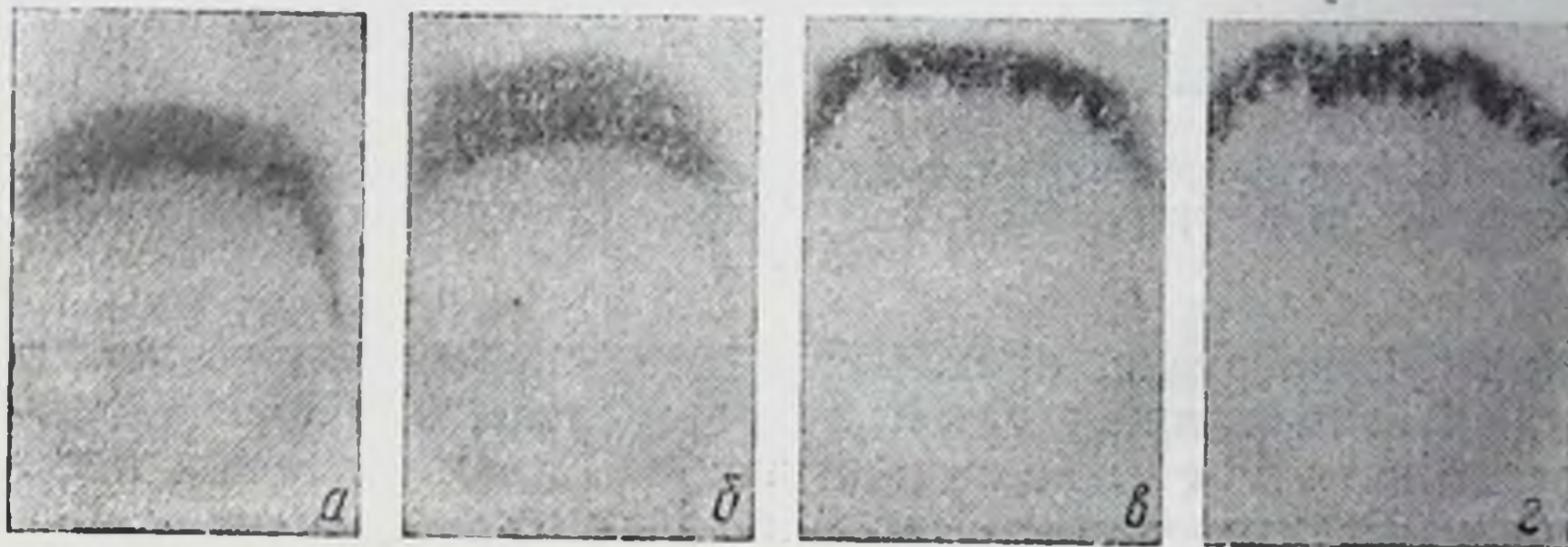


Рис. 10. Электрофореграммы фракции липидных комплексных соединений желчи у собак до (а) и через 1 (б), 2 (в) и 3 ч (г) после внутривенного введения щелочной фосфатазы.

бенно подчеркнуть, что рост концентрации липидных соединений происходил при заметном повышении секреции желчи, что свидетельствует об усилении их синтеза в печени. Подтверждение участия щелочной фосфатазы в синтезе липидных соединений получено в опытах с угнетением фосфатазной активности ткани печени флоридзином.

Его подкожное введение (100 мг/кг веса тела) сопровождается отчетливо выраженным гидрохолеретическим действием и полным исчезновением фракции липидных комплексов. При разделении такой желчи методом электрофореза в местах ее нанесения на бумагу сохраняются лишь отчетливо выраженные темные пятна, свидетельствующие об абсорбции красителя (черный судан) и отсутствии его движения к аноду вместе с липидными соединениями (рис. 11). Из этого следует, что блокирование щелочной фосфатазы в печени резко тормозит синтез липидных соединений желчи.

В процессе изучения ионного механизма регуляции желчеобразовательной функции печени особого внимания заслуживают результаты опытов с инфузией в воротный кровоток кальция после предварительного введения животным флоридзина. Установлено, что если флоридзин резко угнетал выделение липидных комплексных соединений, то уже в течение 1 ч после

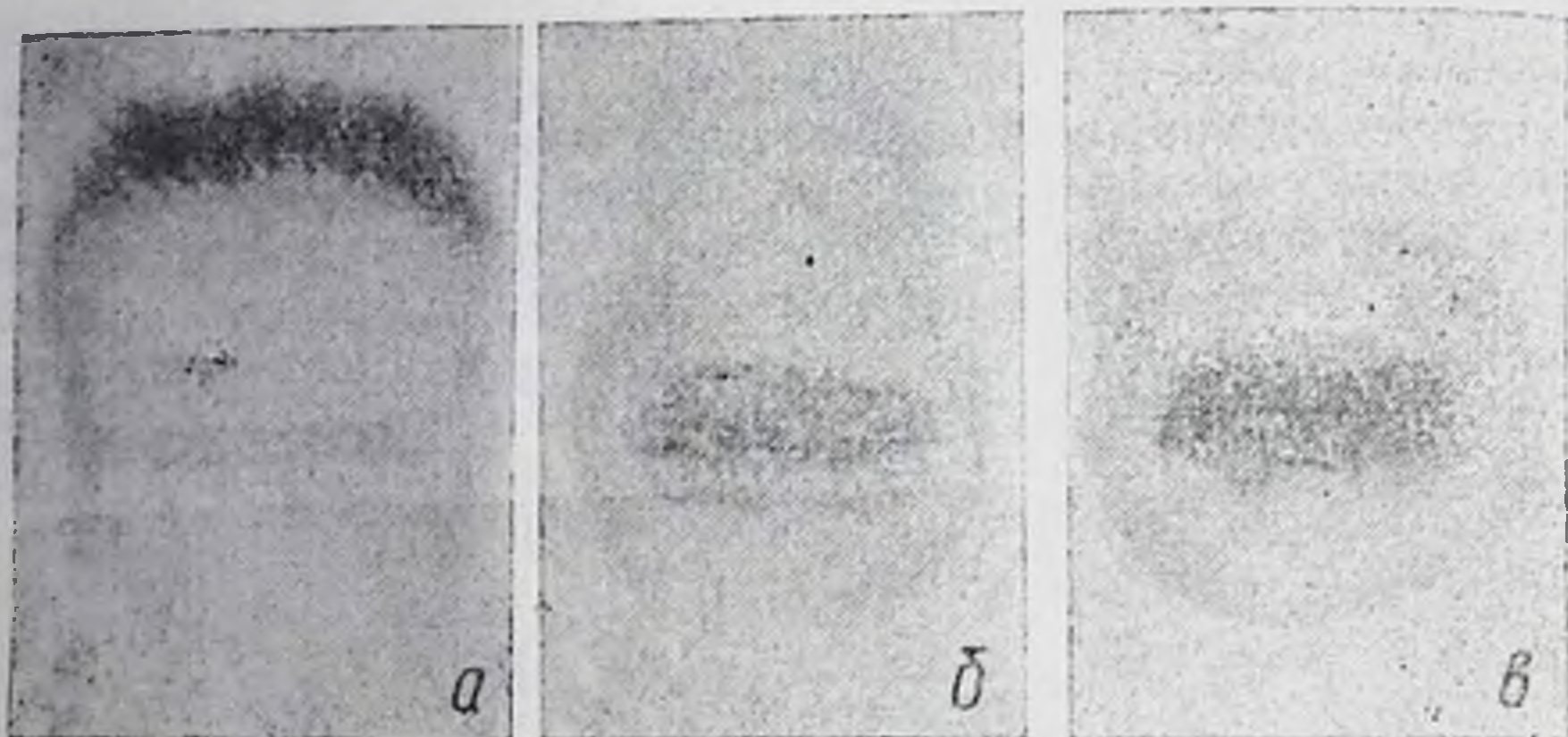


Рис. 11. Электрофореграммы фракции липидных комплексных соединений желчи до (а) и через 1 (б) и 2 ч (в) после подкожного введения флоридзина.

кальцевой нагрузки, проведенной на фоне введения флоридзина, их концентрация заметно повышалась, о чем свидетельствовало хотя и не четко выраженное, но характерное для липидов окрашивание участков фракции (рис. 12).

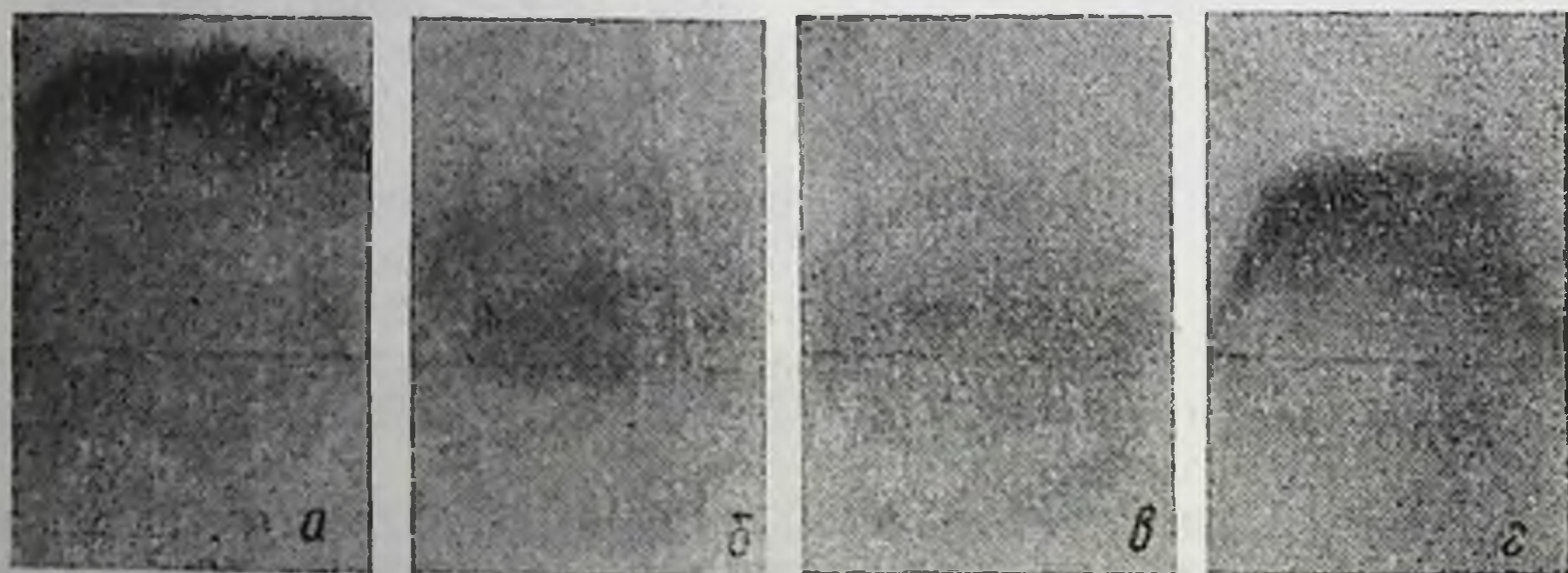


Рис. 12. Электрофореграммы липидных комплексных соединений желчи после введения флоридзина и последующей инфузии кальция в воротную вену:

а — контроль; б, в — соответственно через 1 и 2 ч после введения флоридзина, г — через 1 ч после последующего введения CaCl_2 (в дозе 10 мг/кг за 1 ч).

Приведенные данные указывают на то, что кальций снимает тормозящее действие флоридзина, в результате чего повышается выделение с желчью липидных комплексных соединений. На основании этих данных можно утверждать, что активирование ионами кальция щелочной фосфатазы или ее парентеральное введение вызывает повышение секреции липидных комплексных соединений с желчью. Наоборот, угнетение ее активности флоридзином резко тормозит этот процесс.

Под влиянием щелочной фосфатазы резко повышается как концентрация, так и интенсивность выделения с желчью желчных кислот и билирубина. Если в контроле уровень их выделения у собак составлял $11,6 \pm 2,3$ мг/кг за 1 ч, то уже в течение первого часа после инфузии фермента эта величина статистически достоверно ($p < 0,05$) повышалась до $23,6 \pm 4,3$ мг/кг за 1 ч, что более чем в два раза превышало исходный уровень (табл. 6).

Таблица 6

Выделение органических компонентов с желчью у собак после внутривенного введения щелочной фосфатазы (0,45 ед./кг за 1 ч)

Компоненты желчи, мг/кг за 1 ч	Контроль	1 ч		2 ч	
		$M \pm m$	% к исход- ному	$M \pm m$	% к исход- ному
Липидные комплексные соединения	$5,15 \pm 0,6$	$7,91 \pm 1,2$	153,6	$7,99 \pm 1,2$	155,1
Желчные кислоты	$11,6 \pm 2,3$	$23,6 \pm 4,3$	203,4	$23,8 \pm 4,6$	205,1
Билирубин	$0,55 \pm 0,08$	$0,67 \pm 0,07$	121,8	$0,73 \pm 0,10$	132,7
Суммарное выделение органических соеди- нений	17,3	32,18	—	32,52	—

У кроликов под влиянием щелочной фосфатазы в меньшей степени, чем у собак, усиливалась секреция желчных кислот. Если до введения фермента печенью выделялось желчных кислот $30,1 \pm 2,1$ мг/кг за 1 ч, то в течение 3 ч после его введения эта величина колебалась в пределах 34,5—37,8 мг/кг за 1 ч, что превышало исходный уровень на 14,6—25,5%. Приведенные данные совпадают с динамикой выделения желчных кислот у этих животных в опытах с введением кальция в воротный кровоток.

Что касается влияния щелочной фосфатазы на билирубин-выделительную функцию печени, то хотя и отмечается ее положительный эффект, однако он выражен в меньшей степени, чем повышение секреции желчных кислот.

Сопоставление влияния кальция и щелочной фосфатазы на желчеобразовательную функцию печени выявляет односторонний характер их действия. Это дает основание полагать, что влияние ионов кальция на синтез в печени и выделение с желчью желчных кислот, липидных комплексных соединений, а возможно, и других компонентов происходит за счет активирования тканевых фосфатаз.

ВЛИЯНИЕ КАЛЬЦИЯ НА СЕКРЕТОРНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ

Неорганические электролиты играют важную роль не только в регуляции желчеобразовательной функции печени, но и в секреторном процессе других пищеварительных желез. Об этом свидетельствует действие солевых растворов и минеральных вод на желудочную секрецию, желчеотделение, моторную и секреторную функцию кишечника.

Содержание одно- и двухвалентных катионов в воде и пище может усиливать или тормозить секреторную функцию желез, что определяется их влиянием на направленность метаболических процессов в железистых клетках. Как известно, основными структурными элементами секреторной клетки, участвующими в биоэнергетических и синтетических процессах, являются митохондрии, занимающие до 20% всей массы клетки. В этих структурах локализованы основные ферменты цикла трикарбоновых кислот и ферменты цитохромной системы. С ними связан весь клеточный запас сукцинатдегидрогеназы и цитохром-оксидазы (Lehninger, 1951; Green, 1958). Эти структурные элементы клетки обладают наибольшей способностью к накоплению кальция.

Изменение соотношения между вне- и внутриклеточным содержанием кальция — фактор, обуславливающий наряду с другими воздействиями направленность секреторного процесса.

Подтверждением этого могут служить результаты прямых наблюдений за динамикой секреторного процесса в условиях направленного изменения кальциевого обмена в организме человека и животных. После внутривенного введения хлористого кальция объем пиллокарпиновой секреции, полученной из смешанных слюнных желез собак, значительно увеличивается. Такая реакция не проявляется со стороны околоушных слюнных желез, что говорит о неодинаковой чувствительности железистого аппарата различных желез к ионам кальция (Емченко, 1949; Rothman, Brooks, 1963). Характерно, что соли кальция не оказывая заметного влияния на уровень секреции околоушных слюнных желез, способствуют в то же время отделению в составе слюны белка и других органических и неорганических компонентов (Douglas, Poisner, 1962). Из этого можно заключить, что действие кальция сказывается в основном на синтетических процессах, связанных с формированием плотной части секрета.

Неоднозначные сведения приводятся в литературе о влиянии кальция на желудочную секрецию. Так, наряду с описанием стимулирующего влияния кальция на отделение желудочного сока, приводятся многочисленные факты его тормозящего действия. Стимуляцию желудочной секреции и повышение концентрации соляной кислоты в желудочном соке после внутривенного введения 1%-ного раствора хлористого кальция в дозе 0,02 мл/кг

отмечал С. А. Щербаков (1924). Дальнейшее увеличение кальциевой нагрузки неизбежно сопровождалось у испытуемых лиц торможением образования соляной кислоты и снижением уровня секреции желудочного сока.

Повышение желудочной секреции с увеличением выделения соляной кислоты до 12 мэкв за 1 ч после внутривенного введения глюконата кальция отмечали и другие исследователи (Ottlenjann et al., 1963; Baggeras, Donaldson, 1967).

По данным М. Г. Соловей (1969), после внутривенного введения здоровым людям 15 мл 10%-ного раствора хлористого кальция количество свободной соляной кислоты увеличивается и повышается общая кислотность желудочного сока.

Изучая влияние глюконата кальция на желудочную секрецию у больных с хроническими гастритами, А. К. Зиневич (1968) пришел к выводу, что при нормальной и повышенной кислотообразующей функции желудка пероральное введение солей кальция не оказывает заметного влияния на кислотность желудочного содержимого и дебит свободной соляной кислоты.

В противоречии с данными о стимулирующем действии солей кальция на желудочную секрецию находятся результаты исследований Эссам и Дорри (Essam, Doggy, 1964), согласно которым после внутримышечного введения клинически здоровым людям 20 мл 20%-ного раствора глюконата кальция у 83% испытуемых снижалась секреция желудочного сока, а у 39% уменьшалась концентрация соляной кислоты. С увеличением дозы вводимого кальция отмеченная закономерность становилась более выраженной. Торможение желудочной и кишечной секреции после парентерального введения глюконата или лактата кальция отмечено также у собак и голубей (Mahfouz, Koskowski, 1959). При вызванной гиперкальциемии помимо нарушения секреторной деятельности могут появляться симптомы атонии желудка и кишечника (Brugsch, Gruner, 1958; Ottenjann, 1963).

Менее изучено влияние кальция на внешесекреторную деятельность поджелудочной железы. По этому вопросу имеются данные И. Ф. Олейника (1967), согласно которым внутривенное введение молочнокислого кальция в дозе 20 мг/кг веса вызывает у собак уменьшение секреции панкреатического сока.

ПОТРЕБНОСТЬ В КАЛЬЦИИ И ЕГО ПОСТУПЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМ

Проведенные группой экспертов Всемирной Организации здравоохранения ООН (Женева, 1963) исследования показали, что нормы потребления кальция взрослым населением различных стран мира существенно отличаются. Так, для большинства стран Европы, Северной Америки и Австралии суточная норма потребления кальция составляет 900 мг. Из них на долю молока и молочных продуктов приходится 70—90% его поступления.

В большинстве стран Латинской Америки и Южной Европы (Италия) в день потребляется 650—800 мг кальция, 50—70% которого приходится на молоко и молочные продукты. В таких странах, как Чили, Индия, Турция и Арабская Республика Египет суточное потребление кальция составляет около 350—500 мг на человека, а на долю молочных продуктов приходится от 30 до 65%.

Наименьшее количество кальция — 368 мг — потребляется населением Японии. При этом основным источником кальция являются злаки, бобовые, орехи и овощи. Удельный вес молока в питании населения Японских островов очень мал, что отражается и на поступлении кальция в организм (табл. 7).

Следует подчеркнуть, что из всех пищевых продуктов, используемых в питании человека, наиболее богато кальцием молоко и молочные продукты. Так, в 100 мл цельного коровьего молока содержится от 100 до 130 мг кальция.

Несмотря на существенные различия в суточном потреблении кальция населением разных стран, пока не зарегистрированы какие-либо нарушения в физиологических процессах, связанные с этим. Анализ многочисленных наблюдений показывает, что даже при очень низком потреблении кальция (ниже 300 мг в день) не обнаруживаются достоверные клинические и патологоанатомические нарушения в организме взрослых людей.

Развитие рахита и кариеса зубов многие исследователи также связывают не с недостаточным поступлением кальция с пищевыми продуктами и водой, а с нарушениями обмена веществ (Эйкرويد, 1972).

При определении потребности организма в солях кальция

Таблица 7

Поступление кальция с пищевыми продуктами, потребляемыми населением некоторых стран, по данным ВОЗ, мг Са⁺⁺ на 1 чел./день

Страна	Хлебные зла- ки	Крахмалистые корнеклубни	Бобовые и орехи	Овощи	Фрукты	Мясо и пти- ца	Яйца	Рыба	Молоко и мо- лочные про- дукты	Общее содер- жание Са, мг
Финляндия	70	19	3	30	11	7	9	10	1170	1329
Франция	46	19	13	178	18	17	13	8	618	930
Италия	59	9	24	190	26	6	10	5	381	710
Канада	34	13	12	64	24	17	21	6	856	1047
США	29	10	18	135	21	18	24	5	856	1116
Аргентина	45	28	5	44	27	29	11	2	460	651
Турция	125	8	35	108	30	4	2	1	234	547
Индия	98	6	67	23	5	—	—	1	147	347
Япония	66	22	91	101	5	1	5	19	58	368

Примечание. Данные приведены за 1958/1959 гг. из доклада группы экспертов ВОЗ «Потребность в кальции», Женева, 1963 г.

необходимо учитывать пол, возраст, интенсивность обмена веществ и другие физиологические показатели. Например, минимальная потребность в минеральных солях беременных и кормящих матерей значительно повышается, так как дополнительное количество кальция, отдаваемое плоду, составляет около 30 г, а за шестимесячный период лактации с молоком теряется более 50 г кальция (Leitch, Aitken, 1952). Выявляются значительные индивидуальные колебания в потребностях организма в кальции. Это особенно четко демонстрируют балансовые опыты Хегстеда и соавторов (Hegsted et al., 1952), согласно которым из десяти обследованных мужчин пятерым требовалось менее 200 мг, четверем 300—400 мг и одному 600 мг кальция в день. В другой серии опытов были получены следующие величины потребности в кальции: 337—398 мг у девяти человек, 410—492 мг у двенадцати, 544—617 мг у четырех и 890 мг у одного.

Отмеченные различия в потребностях организма в кальции могут быть связаны не только с особенностями обмена веществ, но и с эффективностью его резорбции в кишечнике. Организм животных и человека в процессе эволюции выработал адаптационные механизмы к различным уровням поступления кальция. В результате этого при снижении его поступления возрастает способность организма в большей степени усваивать и задерживать кальций, а при избыточном потреблении, наоборот, процент всасывания резко снижается.

Что же касается потребления больших количеств кальция (2—2,5 г), то убедительных данных об их отрицательном

действии не имеется. Однако у лиц с заболеваниями печени и почек повышенное потребление кальция может привести к образованию камней. Противопоказано высокое потребление кальция и больным с повышенной свертываемостью крови или перенесшим тромбоэмболические заболевания, поэтому в период обострения сосудистых заболеваний следует воздерживаться от потребления большого количества молока и других молочных продуктов, богатых кальцием.

Не рассматривая более подробно вопросы, связанные с определением потребности человека в солях кальция, отметим только, что согласно рекомендации Всемирной Организации здравоохранения, потребление 400—500 мг кальция в день можно считать физиологической нормой для взрослых людей. В период беременности и лактации суточная норма кальция составляет 1000—1200 мг в день.

Как известно у лиц преклонного возраста недостаток пищевого потребления кальция может явиться причиной развития сенильного остеопороза. Однако пока не выработаны научно обоснованные нормы потребления кальция для лиц, старше 60 лет, вряд ли целесообразно рекомендовать даже при развитии такого заболевания повышенное потребление его солей. Выравнивание кальциевого баланса у пожилых людей должно проводиться не за счет повышения потребления солей кальция, а за счет применения существующих витаминных препаратов, нормализующих резорбцию минеральных солей в кишечнике.

Расчеты потребности в кальции для детей младшего, школьного и подросткового возрастов должны проводиться с учетом его повышенных затрат, связанных с формированием костяка и других тканей, в этот наиболее интенсивный в жизни человека период роста.

На основании балансовых опытов установлено, что нормы потребления кальция при искусственном вскармливании детей до 12-месячного возраста должны составлять 500—600 мг в день, от 1 до 9 лет — 400—500 мг, от 10 до 15 лет — 600—700 мг и в 16—18 лет — не менее 500—600 мг в день.

Если в зрелом возрасте наблюдается минимальная потребность в кальции, то для растущего организма должны применяться только практические нормы, учитывающие возможность резкого повышения интенсивности роста ребенка.

Кальций относится к одним из наиболее важных химических элементов, необходимых для обеспечения основных жизненных процессов в животном организме и определяющих его продуктивность. Установлено, что у высокопродуктивных коров потери кальция могут в несколько раз превышать потребности организма в этом элементе, необходимые для поддержания жизнедеятельности организма. Например, у коров при годовом удое 3000 кг с молоком за весь лактационный период

выделяется около 22,5 кг кальция, а у коров-рекордисток в сутки теряется более 400 г.

Особенно большие потери кальция наблюдаются у птиц в репродуктивный период. В расчете на весь период яйценоскости (200 яиц в год) курица теряет более 400 г кальция, что в 13—15 раз превышает его содержание в теле.

В яйце весом 56 г (средний вес) содержится 1,98 г Са, 0,12 г Р, 0,03 г Mg, по 0,07 г К и Na, 0,09 г Cl и 0,11 г S. Как видно из приведенных цифр, в одном снесенном курицей яйце, содержится значительно больше кальция, чем во всей ее крови.

Большие количества кальция расходуются на формирование костяка в процессе роста молодняка сельскохозяйственных животных.

На основании контролируемых показателей физиологического состояния и продуктивности составлены нормы потребностей сельскохозяйственных животных в кальции (табл. 8).

Таблица 8

Нормы потребления кальция и фосфора сельскохозяйственными животными, на одну кормовую единицу (по Белехову, Чубинской, 1965)

Животные	Кальций, г	Фосфор, г	Витамин Д, н. е. на 100 кг живого веса
Коровы			
стельные сухостойные	10,5—11,0	6,0—6,5	1000
дойные	6,5—8,0	4,5—6,0	1000
петели	11,0	6,5	1000
Лошади			
рабочие	4,4—4,7	4,7	500
племенные жеребцы	6,0	5,0	500
жеребые кобылы	7,0	5,3	1000
Свины			
молодняк при беконном откорме	5,0	4,0	3000
при откорме до жирных кондиций	3,5	2,8	1000
племенные хряки	7,0	5,0	1000
свинноматки с 12 поросятами	6,4—7,0	4,3—4,6	1000

Необходимо подчеркнуть, что расчеты потребности сельскохозяйственных животных в кальции и фосфоре приводятся не на вес тела, а на одну затрачиваемую кормовую единицу. Такой подход определяется исключительной важностью сбалансированного кормления. Только в таком случае потребление нужного количества минеральных веществ оказывает свое действие на рост, развитие и продуктивность животных.

Анализ приведенных в табл. 8 данных показывает, что наибольшее количество кальция должно потребляться животными

в период формирования плода, а также в лактационный период. Высокую потребность в кальции испытывают и племенные животные, особенно в случный период.

Следует, однако, помнить, что избыточное поступление с рационом солей кальция часто является причиной снижения эффективности использования кормов и появления целого ряда нарушений в организме животных.

Отмечено, что кальций в больших дозах угнетает синтез С-4-дикарбоновых кислот в тканях, а его высокое содержание в кишечнике может привести в конечном итоге к угнетению функционирования трикарбонового цикла (Kimmich, Resmussen, 1969; Harris et al., 1970; Wimbhurst, Menchester, 1970). Исследованиями В. Н. Маренца и др. (1974) показано, что при повышении содержания кальция в рационе утят до 13—18 г/кг протекает менее интенсивно процесс карбоксилирования, замедляется их рост. При снижении содержания кальция в рационе до 6,4 г/кг эти процессы протекают на более высоком уровне. Поэтому если раньше рекомендовалось при откорме утят на мясо добавлять до 2% кальция в стандартные комбикорма (Маслиев, 1968; Сметнев, 1970), то теперь нормы снижены до 0,9—1,4% (Бабычева, 1972; Кравченко, Бабычева, Тарт, 1972).

В последние годы наметилась тенденция к пересмотру норм потребления кальция сельскохозяйственными животными в сторону их уменьшения. Уже сейчас нормы кальциевого питания сельскохозяйственных животных в ряде зарубежных стран ниже, чем в нашей стране (табл. 9).

Таблица 9

Потребность молодняка крупного рогатого скота в кальции и фосфоре по нормам разных стран (по Оллю, 1967), г

Страны	Живой вес, кг									
	50		100		200		300		400	
	Са	Р	Са	Р	Са	Р	Са	Р	Са	Р
СССР	13	8	22	14	34	22	45	30	51	33
Швеция	10	7	20	12	25	15	27,5	15	30	15
ГДР, ФРГ	10	7	20	12	25	15	27,5	15	30	15
США, Канада	8	7	13	10	13	12	13	12	12,5	12

Как следует из приведенных в табл. 9 данных, в США и Канаде рекомендуемые нормы кальциевого питания для молодняка крупного рогатого скота наиболее низкие. Для других видов животных эта разница менее выражена.

При пересмотре норм кальциевого питания необходимы тщательные балансовые опыты, которые могут определить нормальную физиологическую потребность в солях кальция у разных

видов животных. При этом необходимо помнить, что недостаточное содержание кальция в рационе может явиться причиной глубоких нарушений фосфорно-кальциевого обмена и снижения продуктивности сельскохозяйственных животных.

Например, у кур-несушек нарушение минерального питания сопровождается снижением яйценоскости, утоньшением скорлупы яиц, а в некоторых случаях — и полным ее исчезновением. В частности установлено, что если при сбалансированном по кальцию рационе средняя яйценоскость кур за 5 месяцев составляла 89 яиц, а на 100 г яичной массы затрачивалось 220 г питательных веществ, то при недостаточности кальция эти показатели были соответственно равны 76 яиц и 296 г. Недостаточность кальция приводила к значительному падению живого веса кур, а процент оплодотворенных яиц не превышал 88% против 98% у животных, содержавшихся на сбалансированных по кальцию рационах (Белехов, Чубинская, 1965).

При высокой продуктивности куры-несушки усваивают в сутки около 1,6 г кальция. С учетом коэффициента всасывания им необходимо потреблять с кормом не менее чем 3,0—3,2 г кальция ежедневно (Hugwitz, Griminger, 1962).

Для обеспечения потребности в кальции молодняку крупного рогатого скота весом до 300 кг при мясном откорме необходимо по существующим нормам давать до 15 г кальция на 100 кг веса и 6—8 г — взрослым животным.

Потребность в кальции у растущих телят значительно выше и составляет на 100 кг веса в первый месяц 32 г, во второй — 28, а далее до двухлетнего возраста — соответственно на 2 г меньше в каждый последующий месяц.

Большие потери кальция с молоком у коров и других животных в период лактации требуют дополнительного введения его солей в рацион. Недооценка потерь кальция у продуктивных животных и недостаточное поступление его с кормом может явиться причиной глубоких расстройств функций организма и привести к гибели животных.

Некоторые исследователи (Hibbs, Congrad, 1960) рекомендуют для профилактики родового пареза применять не менее 200 млн. и. е. витамина D в сутки в течение трех — семи дней до отела и в течение одного дня после отела (рис. 13). Более длительное (20—21 день) скармливание повышенных количеств витамина D может оказаться токсическим как для коровы, так и для телят, потребляющего такое молоко.

Хроническая гипокальциемия может явиться причиной развития у животных и человека рахита, остеомалации и остеопороза. Рахит описан за 950 лет до нашей эры Гомером в «Илиаде». Появление этого заболевания сейчас связывается не только с недостаточным поступлением в организм человека и животных солей кальция, но и с недостаточной обеспеченностью его витамином D.

Чаще это заболевание развивается вследствие нарушения всасывания кальция в кишечнике. Такое состояние может возникнуть при гиповитаминозе D, патологии печени, связанной с задержкой поступления желчи в кишечник, а также с рефрактерностью организма к обычным дозам витамина D.

Согласно последним данным, в развитии рахита у детей определенную роль может играть гиповитаминоз А, В и С.

Остеомалация, как одна из разновидностей костной патологии, встречается чаще у женщин в период первой беременности.

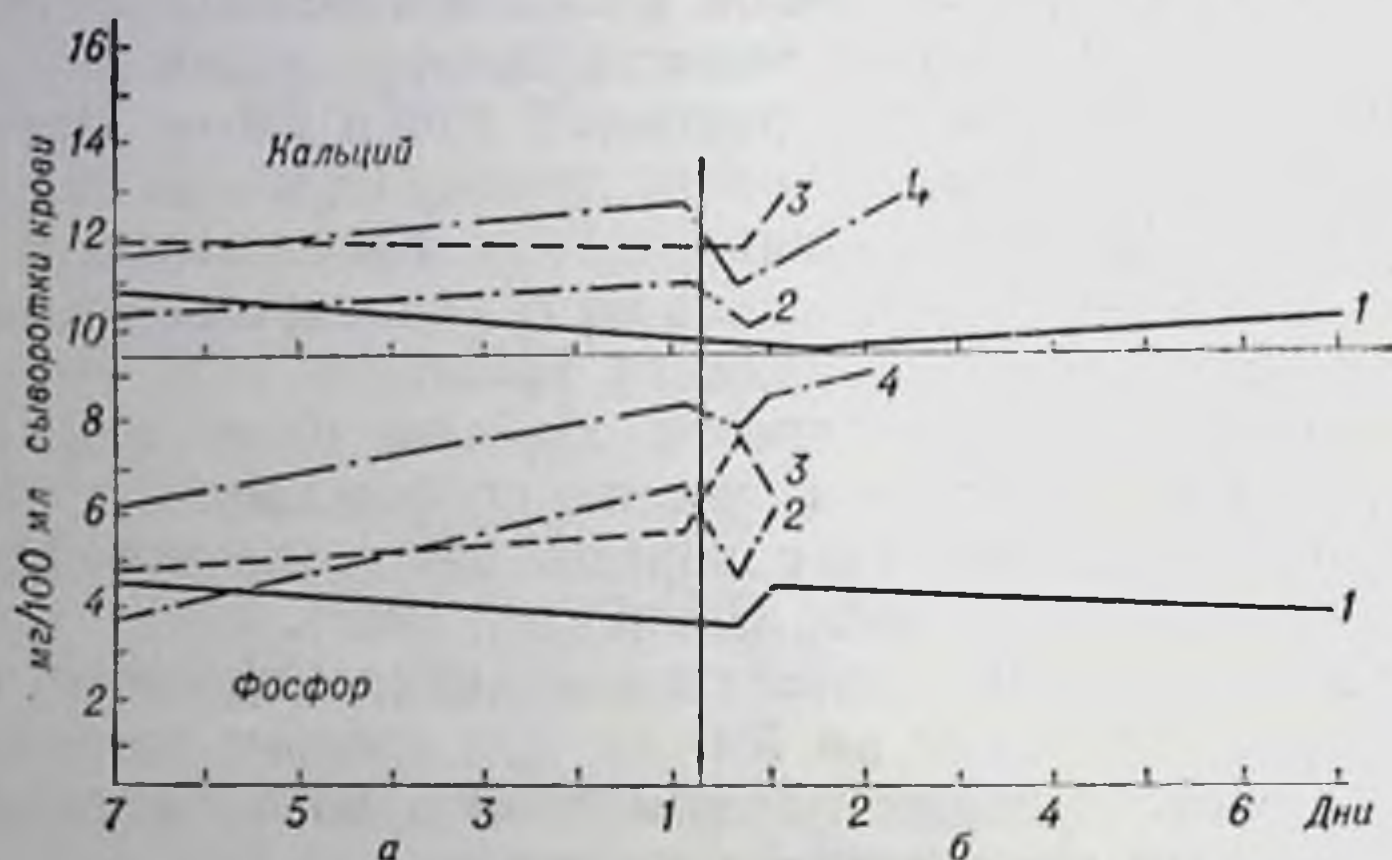


Рис. 13. Влияние различных количеств витамина D, скармливаемого в течение трех—пяти дней до родов, на уровень кальция и фосфора в сыворотке крови стельных коров (по Джонсу, 1972):

а — до родов, б — после родов; 1 — контроль, 2 — 10 млн. н. е., 3 — 20 млн. н. е., 4 — 30 млн. н. е.

Это заболевание также связано с потреблением недостаточного количества кальция и витамина D и может рецидивировать в более тяжелых формах при последующих беременностях, переходя в хроническое заболевание.

В наши дни остеомалацией наиболее часто страдают мусульманские женщины, питающиеся в основном бедным солями кальция мучным рационом и пользующиеся одеждой, полностью защищающей их кожу от солнечных лучей.

Среди сельскохозяйственных животных чаще всего рахитом болевают ягнята, поросята и молодняк других животных. Симптомами заболевания является утолщение суставов и припухание пястных и плюсневых костей, особенно в эндохондриальных соединениях. Хотя хрящевые концы костей и продолжают расти, однако в них не откладывается кальций и они не превращаются в нормальную костную ткань.

Под давлением тела кости раздаются в стороны, а затем выгибаются. Животные теряют аппетит, становятся раздражительными, при ходьбе волочат задние ноги. В тяжелых случаях

могут появляться судороги, что иногда заканчивается смертью животных.

Причиной развития рахита у телят редко бывает только недостаточное поступление кальция с кормом. Такие симптомы можно наблюдать при очень раннем прекращении выпаивания их молоком. Чаше же рахит обуславливается содержанием телят в темных помещениях и недостаточным поступлением в организм экзогенного витамина D.

У ягнят и овец признаки рахита сходны с описанной выше клинической картиной для крупного рогатого скота. Это заболевание у них может развиваться при перегонах на длинные расстояния из одного пастбища на другое по выгоревшей местности.

При появлении признаков недостаточности кальция и фосфора следует определить баланс этих веществ в кормах для животных. Необходимо помнить, что содержание минеральных веществ в кормовых продуктах значительно колеблется в зависимости от почвы, вида удобрений и химического состава воды.

Из применяемых в животноводстве кормов семена злаков и продукты их переработки относительно бедны кальцием. Немного богаче кальцием семена бобовых. Бобовое сено и снятое молоко превосходят все другие корма по содержанию минеральных веществ. Особенно богаты кальцием мясокостная мука и другие продукты животного происхождения. Например, мясная мука с 60% протеина содержит в 4,5 раза больше кальция, чем бобовое сено или снятое молоко.

Для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма необходимо, чтобы с кормом поступало достаточное количество не только кальция, но и фосфора. При этом отношение содержания кальция к содержанию фосфора в рационах животных должно приближаться к 1,5 : 1.

РОЛЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

В связи с участием кальция в метаболических процессах, обуславливающих многогранную деятельность организма, он должен постоянно потребляться для восполнения физиологических потребностей. При этом естественным путем поступления кальция является его всасывание в желудочно-кишечном тракте из пищевых продуктов и воды. В связи с этим полость кишечника можно рассматривать как своего рода депо минеральных солей, пополнение которого происходит за счет экзогенного и эндогенного кальция, выделяемого с секретами пищеварительных желез.

Если учесть, что у человека в течение суток с секретами всех пищеварительных желез выделяется более 8 л солевого раствора, то станет очевидной исключительная важность этого пути выделения кальция в механизме его регуляции. Значение различных пищеварительных желез в этом процессе неодинаковое, как неодинаков химический состав выделяемых ими секретов и их количество. Более подробно значение отдельных пищеварительных желез в регуляции кальциевого обмена будет рассмотрено ниже. Здесь же необходимо подчеркнуть, что большая часть из выводимого в составе пищеварительных секретов кальция снова резорбируется в кишках и только часть его экскретируется из организма.

При этом в отличие от одновалентных ионов натрия и калия, экскреция которых осуществляется преимущественно с мочой, кальций выводится в большем количестве с калом. По данным Е. С. Лондона и Я. Л. Ловцкого (1938), у человека и животных этим путем выделяется 56—97% кальция. У травоядных животных через желудочно-кишечный тракт экскретируется более 90%, а у плотоядных — 70% всего выводимого из организма кальция. На почечную экскрецию солей кальция приходится всего 10—30%.

Неодинаковое соотношение выделения солей с мочой и калом у различных по характеру питания животных зависит от интенсивности всасывания кальция в кишечнике и его выделения с пищеварительными секретами. При этом превалирование в пищевом рационе щелочных элементов тормозит, а более

кислая пища усиливает резорбцию кальция. В связи с этим у растительноядных животных, потребляющих с растительной пищей больше щелочных элементов, ниже коэффициент всасывания кальция в кишках, а следовательно, ниже его почечная экскреция. Наоборот, у плотоядных и всеядных животных выше всасывание кальция в кишках и его почечное выделение.

Наличие связи между всасыванием кальция в кишках и его почечной экскрецией свидетельствует о существовании функциональной зависимости между пищеварительной и выделительной системами, участвующими в обеспечении кальциевого гомеостаза. В связи с этим следует более подробно остановиться на значении отдельных органов пищеварительной системы в регуляции кальциевого обмена.

ВСАСЫВАНИЕ КАЛЬЦИЯ В КИШЕЧНИКЕ

Обеспечение животного организма кальцием происходит за счет его непрерывного поступления с водой и пищей. При этом резорбция из полости желудочно-кишечного тракта играет не менее важную роль в кальциевом балансе, чем даже диетическое поступление его солей. В кишечнике происходят сложные физиологические процессы, регулирующие обмен неорганических электролитов между кишечным содержимым и кровью. В связи с этим процесс всасывания кальция в кишках можно рассматривать как одну из важнейших функций пищеварительной системы, определяющую ее участие в регуляции минерального обмена.

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что всасывание кальция наиболее интенсивно протекает в двенадцатиперстной и тощей кишках (Verzar, 1937; Thomas, Litowitz, Geschickter, 1954 и др.).

Имеются также указания о всасывании солей кальция в других участках желудочно-кишечного тракта, в частности в тонких и толстых кишках (Aristawski, 1925; Bergeim, 1926; Chandler, Cragle, 1962 и др.). По данным Крамера (Cramer, 1965), скорость всасывания кальция у собак в изолированных по Тири — Велла петлях двенадцатиперстной кишки вдвое больше, чем в тощей и подвздошной кишках. Однако суммарное количество всосавшегося кальция в расчете на длину кишечника оказывается наиболее высоким в подвздошной кишке (777 мг/6 ч), меньше — в тощей (144 мг) и наиболее низким — в двенадцатиперстной (36 мг). Данные об относительно небольшом объеме кальция, резорбирующегося в двенадцатиперстной кишке, не соответствуют физиологическому значению этого органа в минеральном обмене. Особенно это видно по глубоким нарушениям кальциевого обмена у лиц, перенесших резекцию двенадцатиперстной кишки по поводу язвенной болезни. Клиници-

стами давно замечено, что сопутствующее подобной хирургической операции нарушение кальциевого баланса связано с тем, что у таких больных всасывание кальция происходит только в тощей и подвздошной кишках, возможности которых в этом отношении ограничены (Lichtwitz, Guillaumot, 1962).

Многие хирургические вмешательства на органах пищеварительной системы, сопровождающиеся нарушением кальциевого обмена, обусловлены не недостаточным содержанием минеральных веществ в воде и продуктах питания, а его ослабленной резорбцией в желудочно-кишечном тракте.

Интенсивность всасывания кальция зависит от многих факторов. К их числу относится функциональное состояние органов пищеварительной системы, характер соединений кальция в пищевых продуктах и их потребляемое количество, обеспеченность организма витамином D, а также поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. При потреблении труднорастворимых соединений кальция, особенно содержащих фитиновую кислоту, значительно возрастает экскреция экзогенного кальция с калом, что свидетельствует о снижении его всасывания. И наоборот, резорбция кальция в кишках значительно возрастает после приема хорошо растворимых его солей.

Быстрее всего всасывается кальций из водных растворов и медленнее — при поступлении в желудочно-кишечный тракт в составе пищевых продуктов (Causeget, 1953). Согласно данным Шлоссмана (Schlossmann, 1925), после перорального приема человеком 20 г хлористого кальция в виде водного раствора его содержание в крови уже через 2 ч повышалось на 20—21%, а в условиях введения глюконата кальция кроликам оно возрастало на 42%.

Введение в желудочно-кишечный тракт собакам глюконата кальция из расчета 193 мг/кг веса тела приводило к увеличению его содержания в крови более чем на 40% (Hiort, 1925). Среди различных соединений кальция, применяемых в медицине и ветеринарии с профилактической и лечебной целью, наиболее легко всасываемым является молочнокислый кальций (Spencer et al., 1966).

На интенсивность всасывания оказывает влияние как концентрация, так и доза введенного в желудочно-кишечный тракт кальция. Например, при пероральном потреблении 200 мг CaCl_2 всасывается в среднем $40 \pm 5\%$, а при увеличении дозы до 500 мг резорбируется $25 \pm 14,5\%$. Невсосавшийся кальций составляет часть его каловой экскреции (Sack, Lehmann, 1967).

На резорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте сильное действие оказывают другие соединения, в частности оксалаты, насыщенные жирные кислоты; избыточное потребление натрия, калия, магния и других щелочноземельных металлов снижает интенсивность всасывания кальция в кишках (Beznak, 1931; Boyd et al., 1932; Cramer, Dueck, 1962).

Наоборот, высокое содержание в пище белков, некоторых аминокислот (*L*-лизина, *L*-аргинина, лактозы, лимонной и других кислот) повышает его усвояемость (Mc Chance, Widdowson, Lechmann, 1942; Mc Chance, Widdowson, 1944; Hallt, Lechmann, 1944).

Уровень всасывания кальция во многом зависит от присутствия в диете фосфатов. При недостаточном их поступлении в организм резко падает резорбция пищевого кальция и возрастает его выведение с калом (Nicolaysen, 1934; Malm 1953; Helbock, Forte, Saltman, 1966). В продуктах питания человека и кормовом рационе сельскохозяйственных животных, состоящих преимущественно из овощей и других растительных продуктов, всегда содержится больше фосфора, чем кальция. Поэтому внесение дополнительных фосфатов для сбалансирования соотношения кальция и фосфора не имеет практического значения.

Кроме указанных пищевых веществ, влияющих на резорбцию кальция в кишках, имеется целый ряд специфических гуморальных факторов, определяющих интенсивность его транспорта из полости желудочно-кишечного тракта в кровь. Среди них особое место занимают витамины группы D. Более детально их значение в регуляции фосфорно-кальциевого обмена будет рассмотрено ниже, а здесь необходимо только подчеркнуть, что добавление кальциферола в рацион животного резко усиливает всасывание кальция. Например, у крыс, содержащихся на рационе с низким содержанием кальция, добавление витамина D повышало всасывание кальция из двенадцатиперстной кишки на 93%, а из подвздошной на 225% (Kimberg et al., 1961). Витамин D не только улучшает всасывание кальция, но и повышает в 2,7 раза у цыплят и в 1,9 раза у крыс его выделение из крови в полость желудочно-кишечного тракта (Wasserman et al., 1966).

Повышает всасывание кальция также соматотропный гормон и гормон паращитовидных желез. Основываясь на стимулирующем резорбцию кальция влиянии витамина D, гормональных препаратов и других веществ, У. Ньюман и М. Ньюман (1961) высказались за существование в кишечной стенке кальциевого «насоса», благодаря которому обеспечивается его транспорт из полости желудочно-кишечного тракта в кровь. Согласно этой гипотезе, всасыванию кальция должен способствовать градиент цитрата, обуславливающий в кишках три процесса: растворение кальциевых солей, образование легко проницаемых через мембраны кальциевых комплексов и, наконец, снижение активной реакции (рН) кишечного содержимого. Кислая среда кишечного содержимого благоприятно сказывается на растворимости фосфата кальция и других его соединений, что является необходимым условием для его переноса через кишечную стенку. Способствует всасыванию также добавление к пищевому рациону глюкозы, галактозы, фруктозы и сахарозы (Wasserman, Comar, 1959).

Заслуживают внимания результаты, полученные при изучении влияния ингибиторов окислительного фосфорилирования на интенсивность всасывания кальция. По данным Д. М. Тейлора (1971), такие ингибиторы окислительного фосфорилирования, как 2,4-динитрофенол, лактоза, флоридзин и барбитад, вызывают повышение всасывания кальция в кишках примерно в 1,4 раза (табл. 10).

Таблица 10

Влияние ингибиторов окислительного фосфорилирования на всасывание кальция (%) в кишках (по Тейлору, 1971)

Ингибитор	Количество крыс	Полное всасывание Ca^{45} в кишках ($M \pm m$)	Накопление Ca^{45} в бедренной кости ($M \pm m$)
Без ингибитора	9	$53,9 \pm 1,8$	$1,92 \pm 0,11$
Лактоза — 0,84 ммоль, перорально	6	$73,8 \pm 1,61$	$2,85 \pm 0,06$
Флоридзин			
0,1 ммоль, внутривенно	7	$76,7 \pm 2,0$	$2,74 \pm 0,11$
0,1 ммоль, перорально	10	$73,7 \pm 1,2$	$2,81 \pm 0,08$
2,4-динитрофенол —			
0,01 ммоль, перорально	10	$75,5 \pm 0,7$	$2,81 \pm 0,10$
Арсенат — 0,01 ммоль, перорально	4	$42,7 \pm 5,0$	$1,47 \pm 0,23$
Барбитал — 0,05 ммоль, внутрибрюшинно	9	$73,0 \pm 1,8$	$2,72 \pm 0,07$
Олигомицин — 25 мкг, внутрибрюшинно	9	$60,5 \pm 2,0$	$2,06 \pm 0,08$

Если до применения ингибиторов всасывание кальция в кишках составляло $53,3 \pm 1,8\%$ от введенной дозы, то после применения указанных веществ эта величина возросла до 73—76%. Исключение составляет только арсенат, тормозящий всасывание кальция в кишках, и олигомицин, повышающий его резорбцию статистически недостоверно.

Усилению всасывания кальция в кишках соответствует и его накопление в костях. Приведенные данные согласуются с гипотезой Вассермана (Wasserman, 1964) о существовании в кишечной стенке метаболически обусловленного блока, препятствующего свободному всасыванию кальция. Ингибирование же определенных звеньев обмена веществ в этом «блоке» устраняет его ограничивающее влияние на переход кальция из полости желудочно-кишечного тракта в кровь, в результате чего и повышается интенсивность его всасывания. В свете приведенной гипотезы заслуживает внимания значительное повышение всасывания кальция в кишках после перорального введения лактозы. Как отмечалось, добавление в пищевой рацион животных лактозы или лизина резко усиливает резорбцию минеральных солей. Таким же действием обладает молоко и некоторые молочные

продукты, что связано с наличием в их составе указанных веществ. По этой же причине особенно сильное стимулирующее действие на всасывание кальция оказывает молозиво, в котором содержится в несколько раз больше лактозы, чем в молоке. Высокая резорбционная способность желудочно-кишечного тракта к солям кальция у новорожденных животных и объясняется потреблением большого количества молозива.

На всасывание кальция существенно влияет наличие желчи в кишках. Более подробно данный вопрос будет рассматриваться отдельно. Здесь же необходимо подчеркнуть, что этот эффект связан с влиянием желчных кислот на растворимость кальциевых солей и с их участием в механизме транспорта кальция через кишечную стенку.

Как следует из приведенных данных, всасывание кальция из полости желудочно-кишечного тракта — процесс, в котором принимают участие те же гуморальные факторы (паратгормон, витамин D), которые регулируют обмен кальция в органах и системах организма. В связи с этим кишечник нельзя рассматривать только как полость, из которой организм может постоянно пополнять свои потребности в кальции и обеспечивать выведение с калом невсосавшихся солей. Железистый аппарат кишечника является важным звеном в сложном механизме регуляции кальциевого обмена.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В КАЛЬЦИЕВОМ ОБМЕНЕ

В механизме регуляции кальциевого обмена важное место принадлежит пищеварительным железам. Впервые на эту их функцию было обращено внимание еще в 1859 г. Либигом (Liebig), отмечавшим, что каловая экскреция кальция всегда превышает его выделение с мочой. Позднее было установлено, что в отличие от других катионов выделение эндогенного кальция из организма удерживается на довольно высоком уровне даже в условиях его отрицательного пищевого баланса. Так, у человека, потребляющего ежедневно только 100 мг кальция, среднесуточная его потеря с калом может в течение нескольких дней оставаться равной 300 мг (Baur, Albright, Aub, 1929). При этом превышение его экскреции над диетическим поступлением в организм достигает 280—320 мг (Steggerda, Mitchell, 1949).

Согласно данным Николайсена (Nicolaysen, 1934), у собак весом 10 кг, содержащихся на бескальциевом рационе калорийностью 1000 кал в день, ежедневная потеря солей кальция с калом составляла 80 мг. Высокий уровень выделения эндогенного кальция с пищеварительными соками в условиях его отрицательного пищевого баланса дал основание некоторым авторам

говорить об отсутствии регулируемых изменений экскреции кальция пищеварительными железами (Christiansen, 1936; Mc Cance, Widdowson, 1944).

Ежедневные потери эндогенного кальция у человека колеблются от 0,5 до 1,0 г (Bartter et al., 1950). При этом соотношение выделения кальция пищеварительными железами и почками свидетельствует в пользу решающей роли пищеварительных желез в его выведении из организма. По данным З. В. Дубровиной, И. А. Саракульцева, А. П. Фадеева (1967), при потреблении 600—700 мг кальция в сутки выводится с мочой и калом соответственно $26 \pm 9\%$ и $70 \pm 10\%$ его количества, поступившего в организм человека. На значительно большую интенсивность выделения радиоактивного кальция (Ca^{45}) пищеварительными железами по сравнению с интенсивностью выделения почками указывают и другие исследователи (Хомутовский, 1958; Genpari, Bianchi, 1964).

Суточное выделение кальция с калом у сельскохозяйственных и лабораторных животных также выше, чем с мочой. Сторри (Storru, 1961) установил, что в составе слюны, желудочного сока, желчи, сока поджелудочной железы выделялось в пищеварительный тракт овцы в течение 24 ч 27,18 мэкв кальция и 16,12 мэкв магния, что равнялось содержанию указанных ионов во всей внеклеточной жидкости. По другим данным (Comar et al., 1953), суточная потеря кальция с калом у крупного рогатого скота меньше его диетического поступления, что обусловлено некоторыми потерями кальция с молоком и мочой. При этом отмечено, что эндогенная экскреция кальция с калом также не зависит от его диетического поступления и составляет в сутки в среднем $5,7 \pm 0,51$ г. Суточное выделение кальция в составе пищеварительных соков у взрослых крыс колеблется от 6,4 до 27,6 мг, что значительно превышает потерю солей кальция с мочой (Gran, 1960).

Основными органами, экскретирующими эндогенный кальций у всеядных (свиньи), так же, как и у других животных, являются пищеварительные железы (Hansard, Lyke, Crowder, 1961; Saunderson, 1962).

В связи с тем, что в полость желудочно-кишечного тракта выделяются секреты различных пищеварительных желез, необходимо отдельно остановиться на их значении в кальциевом обмене.

Участие слюнных желез в регуляции кальциевого обмена давно привлекает внимание физиологов и клиницистов. Интерес к данному вопросу нельзя связывать только с доступностью этого органа для исследования. Во многом он определяется высоким содержанием кальция в секрете некоторых слюнных желез (околоушных) и частым образованием в них камней, в состав которых входит большое количество кальция (Михайлов, 1957).

По своему электролитному составу секрет околоушных и смешанных желез резко отличается, что говорит о неодинаковой их роли в минеральном обмене. Установлено, что при кормлении собак мясосухарным порошком концентрация кальция в слюне смешанных желез составляет в среднем 9,8 мг%, в то время как его содержание в секрете околоушных желез достигает 22,8 мг% (Baxter, 1933). Высокую концентрацию кальция в слюне околоушных слюнных желез многие авторы связывают с наличием в этом секрете большого количества органических (белковых) компонентов, обладающих способностью к связыванию кальция (Dreisbach, 1960). Согласно данным А. И. Емченко (1949), В. Д. Сокура (1955), М. Б. Мартыненко (1965), на различные раздражители выделяется слюна с разной концентрацией кальция. Так, если пилокарпиновая секреция характеризуется уменьшением его концентрации, то при применении такого стимулятора слюноотделения, как сахароза, повышается только уровень секреции при неизменной концентрации в составе слюны ионов кальция (Luoma, 1963).

Имеющиеся в литературе данные о значении слюнных желез в регуляции обмена кальция не однозначны, что во многом обусловлено различной постановкой опытов по изучению его выделения различными слюнными железами. В пользу участия околоушных желез в этом процессе свидетельствует значительное повышение выделения кальция со слюной в условиях его внутривенной инфузии (De Beer, Wilson, 1932; Langley, Grimel, 1961; Bilby et al., 1966).

В опытах с внутривенным введением собакам индикаторных доз Ca^{45} (5 мккюри/кг) установлено, что околоушные слюнные железы обладают значительной концентрационной способностью по отношению к кальцию, тогда как подчелюстным железам эта функция не свойственна. После введения кальция удельная радиоактивность слюны из околоушной железы была значительно выше, чем в крови, и в несколько раз (2—10) выше, чем в секрете подчелюстной слюнной железы. Отмечено, что максимум выделения Ca^{45} околоушными железами развивается уже в первые 5—15 мин после внутривенного введения кальция и удерживается на высоком уровне в течение 4—5 ч (Гаврилов, Шастин, 1957; Гаврилов, Шастин, Крантикова, 1960).

Обладая высокой концентрационной способностью в отношении солей кальция, околоушные слюнные железы наряду с другими органами выполняют важную роль в регуляции кальциевого обмена.

Менее существенна роль подчелюстных слюнных желез в обмене кальция. Об этом говорит как низкая интенсивность его обмена в паренхиме железы, так и невысокий уровень его концентрации в выделяемом секрете. Например, у крыс после внутривенного введения 10 мккюри Ca^{45} удельная радиоактивность изотопа в железе уравнивалась с таковой крови только

через 4 ч, в то время как в почках это равновесие наступало через 1 мин. Отмечено также, что содержание кальция в слюне составляет только 30% ультрафильтрующегося кальция сыворотки крови. По данным Драйбаха (Dreisbach, 1957, 1959, 1961), даже в условиях внутривенного введения хлористого кальция концентрация ионов в секрете подчелюстной слюнной железы никогда не уравнивалась с таковой крови.

Заслуживает внимания и тот факт, что в условиях пилокарпиновой секреции выделение кальция со слюной всегда соответствовало потере тканями железы эквивалентного количества ионов (Bazergue et al., 1967). Эти данные свидетельствуют об отсутствии специфической гомеостатической функции подчелюстных слюнных желез в отношении кальция.

На участие желудка в регуляции кальциевого обмена указывают как клинические, так и экспериментальные данные. Работами Альбрехта и Риффенштейна (Albright, Riessenstein, 1948), Кларка и других (Clark et al., 1964) показано, что после резекции желудка у людей часто развиваются глубокие нарушения кальциевого обмена, выражающиеся в уменьшении концентрации кальция в крови и падении его содержания в кости.

Аналогичные изменения минерального обмена отмечены и у щенков после резекции желудка. Причиной отмеченных нарушений у гастроэктомированных людей и животных является несоответствие между интенсивностью всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и его выделением с мочой и калом (Bussabarger et al., 1937).

По сравнению с другими пищеварительными секретами желудочный сок содержит меньше кальция, а его концентрация при действии на желудок различных раздражителей существенно изменяется. По данным одних авторов (Rudd, 1934), у человека концентрация кальция в желудочном соке составляет 4,1—8,6 мг%, а другие (Kirsner, Briant, 1939) находили более низкие величины (0,85—7,0 мг%).

По данным А. К. Зиневича (1965), в желудочном соке концентрация кальция более низкая ($2,80 \pm 0,29$ мэкв/л) при повышенной кислотообразующей функции желудка и несколько выше ($2,91 \pm 0,24$ мэкв/л) — при пониженной. В профильтрованном, лишенном слизи соке, содержится меньше кальция, а пределы его колебаний с учетом кислотности составляют соответственно $2,43 \pm 0,29$ и $2,14 \pm 0,15$ мэкв/л. Отмеченные различия указывают на связь кальция с мукоидными веществами желудочного сока, что также отмечали другие исследователи (Grant, 1942; Бабкин, 1960). У собак концентрация кальция в желудочном соке не превышает 6—6,5 мг% (Austin, Matthews, 1927; Hollander, 1963). Многие экспериментаторы описывают даже более низкие величины его концентрации, не больше 0,8—3,3 мг% (Gray, Bucher, 1941). Секреторные клетки различных участков желудка выделяют неодинаковое количество кальция.

Преимущественным же местом выделения кальция железами желудка является пилорический отдел, в соке которого его концентрация составляет в среднем 9,8 мг%, в то время как в остальной части она не больше 1,7 мг% (Grant, 1941). Имеются данные, что в условиях повышения концентрации кальция в крови незначительно возрастает и его выделение с желудочным соком. Об этом свидетельствуют и клинические наблюдения, показывающие, что в условиях повышенного поступления кальция в организм может происходить даже его отложение в межжелезистой ткани слизистой оболочки (Mahfouz, Koskowski, 1959). На участие желудочных желез в его выделении указывают и опыты с парентеральным введением радиоактивного кальция.

В опытах на собаках с внутривенным введением изотопа кальция (Ca^{45}) Д. И. Бельченко (1962, 1963) уже через 3 мин обнаруживал повышение радиоактивности желудочного сока. Сопоставление удельной радиоактивности пищеварительных секретов и удельной радиоактивности сыворотки крови подопытных собак показало, что железы желудка, тонкого кишечника, а также поджелудочной железы не обладают концентрационной способностью по отношению к кальцию.

При этом между уровнем желудочной секреции и концентрацией кальция существует обратная зависимость. Высокой концентрацией кальция обладает сок, содержащий много слизи (Schiffrip, 1942; Зиневич, 1967). При стимулировании секреции гистамином или при мнимом кормлении собак выделяется «бескальцевый» желудочный сок (Grant, 1941). На основании этих данных нельзя признать за желудочными железами специфической роли в регуляции кальциевого гомеостаза. Значение желудка в кальциевом обмене может определяться его участием в резорбции и выделении с секретом только эндогенного кальция. Что касается экскреции введенных перорально солей кальция, то ее роль в регуляции кальциевого обмена не имеет существенного значения.

Изучением роли поджелудочной железы в регуляции кальциевого обмена занимались многие исследователи. В результате было установлено, что соотношение содержания кальция в поджелудочном соке к его содержанию в плазме крови меньше, чем 1 : 1. Следовательно, панкреатический сок в равном объеме содержит меньше кальция, чем плазма крови. У собак средняя его концентрация в поджелудочном соке составляет 2—2,5 мэкв/л. При этом на различные пищевые раздражители выделяется сок с разной концентрацией кальция (Олейник, 1957; Олейник, Исаенко, 1965). У всеядных животных (поросята) концентрация кальция в поджелудочном соке также меньше, чем в крови, и колеблется от 2 до 8,5 мг% (Святовец, 1961). Относительно невысокое содержание кальция в панкреатическом секрете многие исследователи связывают с низкой проницаемостью

клеточных мембран этой железы для кальция, содержащегося в большом количестве в крови в виде комплексов с белками.

Установлено, что добавление к пищевому рациону животных солей кальция или его парентеральное введение сопровождается повышением концентрации ионов кальция в поджелудочном соке. В хронических опытах на поросятах Г. Д. Святовец (1960) после внутримышечного введения молочнокислого кальция наблюдал повышение его концентрации в панкреатическом соке с 2—8,5 мг% (контроль) до 10—12,5 мг% (после солевой нагрузки). При этом концентрация кальция в крови удерживалась в течение всего опыта на более высоком уровне (13,5—15 мг%). Аналогичные изменения в выделении солей наблюдал в остром опыте на собаках Болл (Ball, 1930). В этой связи заслуживают внимания отмеченные в опытах И. Ф. Олейника (1967) различия в выделении кальция с поджелудочным соком после его введения в желудочно-кишечный тракт и внутривенно. Если в первом случае выделение кальция поджелудочной железой было незначительным, то после внутривенного введения его концентрация возрастала с 2,0 до 2,9 мэкв/л. На основании этих данных автором сделан вывод об участии поджелудочной железы в обмене кальция и поддержании ионного равновесия в крови.

Имеющиеся в литературе сведения об участии желез тонкого и толстого кишечника в выделении эндогенного кальция разноречивы. Наряду с данными о более выраженном участии в этом процессе тонких кишок имеются сведения и о высокой экскреторной способности толстых кишок. В кишечнике эндогенный кальций может не только выделяться с секретами кишечных желез, но и освобождаться при деструкции эпителиальных клеток. При этом интенсивность его выделения, по мнению некоторых исследователей, не зависит от количества поступивших в организм солей и составляет в среднем у людей $194 \pm \pm 73$ — 287 ± 95 мг за 24 ч. С мочой в течение этого времени соответственно экскретируется 125—200 мг (Vescin, Milhand, 1966). Следует отметить, что мнение об отсутствии связи между поступлением кальция и его выведением кишечными железами находится в противоречии со многими данными. Особенно наглядно это проявляется в опытах с солевыми нагрузками.

После приема $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ повышается его удельная активность в тонких кишках (Wallace et al., 1951; Thomas et al., 1954). Согласно данным Г. Д. Святовца (1961), у поросят парентерально введенный кальций в большом количестве экскретируется железами двенадцатиперстной кишки. У грызунов (мыши), как и у всеядных, высокой экскреторной способностью в отношении Ca^{45} обладают эти железы (Тасапо, 1958).

У травоядных животных, по данным Н. В. Фоминой (1956), в экскреции кальция участвуют железы толстого отдела кишечника. Исследуя химус различных отделов желудочно-кишечного тракта у овец и верблюдов, она установила высокую концентра-

цию кальция в дистальных отделах тонкого кишечника и в толстых кишках. На участие толстого отдела кишечника в экскреции кальция у кроликов и козлят указывает Н. П. Стрельченко (1957). На основании имеющихся в литературе данных можно полагать, что у плотоядных и всеядных животных в большей степени кальций экскретируется железами двенадцатиперстной кишки и других участков тонкого отдела кишечника, в то время как у травоядных в этом процессе участвуют железы толстого кишечника.

Анализ приведенных данных показывает, что эндогенный кальций выводится в полость желудочно-кишечного тракта с секретами всех пищеварительных желез, участвующих в его межклеточном обмене. Однако активное участие в гомеостатической регуляции кальция принимают только железы, способные концентрировать его в секрете или обладающие спонтанной секрецией. К числу желез, выделяющих секреты с высоким содержанием кальция, можно отнести околоушные слюнные и в меньшей степени поджелудочные железы. Что же касается подчелюстных и желудочных желез, то выделение кальция не является их специфической гомеостатической функцией. Единственным органом с высокой спонтанной секрецией является печень.

ЗНАЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ В МЕЖУТОЧНОМ ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ

В связи с участием в инактивации гормонов, образовании белков плазмы, обуславливающих онкотическое давление крови, выделении с желчью в полость желудочно-кишечного тракта таких кальций-регулирующих гуморальных факторов, как витамин D и желчные кислоты, печень можно отнести к одному из важнейших регуляторов водно-солевого, и в частности кальциевого, обмена.

Структура печени и хорошо развитая сеть кровообращения позволяют ей выполнять не только секреторную, но и выделительную функции.

Особенно выявляется участие печени в минеральном обмене при ее патологии. Нарушение функционального состояния печени при циррозах, токсических поражениях, потерях желчи через наружный желчный свищ приводит к существенным изменениям фосфорно-кальциевого обмена, в тяжелых случаях сопровождающихся размягчением костей и другими явлениями остеомалиции. Заболевания печени могут явиться причиной и так называемого кальциевого диабета, характеризующегося интенсивной потерей солей кальция с мочой.

Все это вызывает повышенный интерес к деятельности печени, связанной с регуляцией минерального обмена. Если прежде внимание исследователей было обращено главным образом на желчеобразование, то, как справедливо подчеркивает А. Фишер (1961), в последние десятилетия в центре внимания находится функция печени в межуточном обмене и сохранении гомеостаза организма.

ВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В КАЛЬЦИЕВОМ ОБМЕНЕ

Выделение органических и неорганических соединений с желчью в полость желудочно-кишечного тракта является существенным фактором в регуляции обмена веществ. Значение этого процесса особенно важно потому, что желчь в отличие от других пищеварительных секретов образуется непрерывно.

Долгое время эта сторона деятельности печени связывалась

только с экскрецией билирубина (Тарханов, 1875; Minkowski, Naunyn, 1886). В последующие годы представления о функциях печени значительно расширились и, в частности, показано ее участие в межуточном обмене желчных кислот, холестерина, липидных соединений и ряда электролитов.

Уже первые наблюдения на экспериментальных животных и в клинике на больных с хроническими желчными свищами дали ценные данные об общей картине нарушений, возникающих в связи с потерей желчи, и позволили сделать вывод о ее важном биологическом значении (Шванн, 1844; Павлов, 1905; Seidel, 1910; Bidder, Schmidt, 1952; и др.). Более детальное исследование влияния потерь желчи на биохимические и физиологические процессы выявило изменения в деятельности многих систем организма.

При потерях желчи зарегистрированы случаи гиповитаминоза А, D, E, K, явления двигательной недостаточности желудочно-кишечного тракта, нарушения желудочной секреции, изменения в кроветворных органах с явлениями анемии, развитие дегенеративных изменений в слизистой оболочке желудка и кишечника, а также в эндокринных железах.

Нарушение кругооборота желчи в организме приводит к изменению состояния коры больших полушарий головного мозга, вегетативной нервной системы, нервно-мышечного аппарата (Ганиткевич, 1966, 1967).

Развитие глубоких нарушений основных реакций организма при потерях желчи подтверждает ее значение не только как пищеварительного агента, но и как важного фактора регуляции обмена веществ.

Еще в 1905 г. И. П. Павлов наблюдал у подопытных собак, которые длительное время теряли желчь, размягчение костей и другие признаки кальциевой недостаточности. Развитие нарушений в минеральном обмене отмечалось также в клинике у людей при потерях желчи через послеоперационные желчные свищи (Рейнберг, 1954; Cass et al., 1955; Dietrich, 1957).

Участие желчевыделительной функции печени в метаболических реакциях особенно важно потому, что в непрерывно выделяющейся желчи содержатся компоненты, выполняющие важные пищеварительные функции, вещества, участвующие в обмене веществ, и экскретируемые продукты. С желчью постоянно выделяется в полость желудочно-кишечного тракта большое количество натрия, калия, кальция, анионов хлора, а также бром, кобальт, цезий, ртутные, фосфорные, сульфаниламидные и другие соединения (Гродзенский, Замычкина, Королева, 1953; Cass et al., 1955; Wheeler, Ramos, 1960).

Имеющиеся в литературе сведения об электролитном составе желчи у человека свидетельствуют о больших индивидуальных колебаниях концентрации кальция. По данным Л. С. Лифшица и А. З. Померанца (1936), его концентрация в пузырной желчи

составляет в среднем $14,1 \text{ мг\%}$ ($5,6—22,0 \text{ мг\%}$), а в печеночной — $9,6 \text{ мг\%}$ ($3,8—14 \text{ мг\%}$). Другие авторы считают среднефизиологическими величинами концентрацию кальция в печеночной желчи 11 мг\% , калия — $12,9 \text{ мг\%}$ и натрия — 376 мг\% (Nonnenbruch, 1961).

Нашими исследованиями установлено, что у животных электролитный состав желчи при различном характере питания существенно отличается. Из основных неорганических электролитов в желчи собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами содержится больше всего натрия. Его концентрация составляет $177,2 \pm 2,9 \text{ мэкв/л}$, а интенсивность выделения в расчете на 1 кг веса тела за 1 ч достигает $136,2 \pm 6,7 \text{ мкэкв}$. Содержание калия у отдельных животных колеблется от $6,2 \pm 0,1$ до $8,6 \pm 0,3 \text{ мэкв/л}$, а интенсивность его выделения — $5,6 \pm 0,26 \text{ мкэкв/кг} \cdot \text{ч}$. Печенью выделяется до $6,2 \pm 0,29 \text{ мкэкв/кг} \cdot \text{ч}$ кальция, концентрация которого в желчи достигает $8,1 \pm 0,27 \text{ мэкв/л}$ (Романенко, 1963, 1965).

В условиях острого эксперимента у наркотизированных собак интенсивность выделения электролитов печенью и их концентрация в желчи находятся на более низком уровне. Так, интенсивность выделения натрия с желчью в таких опытах составляла $44,6 \pm 4,3$, калия — $1,41 \pm 0,13$ и кальция $2,11 \pm 0,12 \text{ мкэкв/кг} \cdot \text{ч}$. Концентрация катионов была соответственно равна $163,8 \pm 3,4$; $5,6 \pm 0,28$ и $7,8 \pm 0,38 \text{ мэкв/л}$.

У кроликов интенсивность выделения натрия с желчью в расчете на 1 кг веса тела за 1 ч достигает $693,7 \pm 45,0 \text{ мкэкв}$, калия — $17,3 \pm 1,5 \text{ мкэкв}$ и кальция — $12,1 \pm 0,77 \text{ мкэкв}$. Несмотря на высокую интенсивность выведения неорганических электролитов печенью, желчь кроликов менее концентрирована, чем у собак, по натрию ($149,9 \pm 3,8 \text{ мэкв/л}$), калию ($4,05 \pm 0,21 \text{ мэкв/л}$) и особенно кальцию ($2,6 \pm 0,14 \text{ мэкв/л}$).

Обмен кальция в желчевыделительной системе имеет ряд характерных особенностей. Прежде всего это связано с его значительным концентрированием в желчном пузыре. Сравнивая концентрации отдельных компонентов в пузырной и печеночной желчи, Арианов (Ariapoff, 1967) показал, что пузырная желчь содержит по сравнению с печеночной в $1,5$ раза больше кальция, калия и билирубина и в $3,0—3,5$ раза больше желчных кислот и холестерина.

Выделяемые с желчью неорганические электролиты частично удаляются из организма с калом, а часть их снова всасывается в кишках и по системе воротной вены попадает в печень. Обратному всасыванию в желудочно-кишечном тракте подвергается до $85—90\%$ солей, выделяемых в составе желчи (Schmidt et al., 1938; Josephson, 1941; Bergstrom, 1961). Об интенсивности выделения электролитов с желчью свидетельствуют наблюдения на больных, имевших в послеоперационный период фистулу желчного пузыря или дренажную трубку общего желчного про-

тока. По данным Касса и др. (Cass et al., 1955), потери воды и электролитов с желчью примерно такие же, как и при постоянном отсасывании желудочного содержимого. При этом выделение кальция с желчью значительно превышает выделение его с желудочным соком.

У собак потеря кальция, выделяющегося в составе желчи, составляет около 9% общего количества, экскретируемого с калом (Singer et al., 1957). Если принять во внимание, что почечная экскреция кальция составляет у растительоядных животных около 10%, а у плотоядных — до 30% всего экскретируемого из организма его количества, то участие печени в этом процессе окажется весьма существенным. К этому следует добавить, что не весь выделенный в составе желчи кальций выводится из организма. Большая его часть подвергается резорбции в кишках, совершая энтерогепатический кругооборот (Briscoe, Ragan, 1965).

Анализ интенсивности выделения электролитов, проведенный на собаках с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами и выведенными по И. П. Павлову мочеточниками, показал, что с желчью у собак выводится почти в 2,3 раза больше натрия ($136,2 \pm 6,7$ мкэкв/кг·ч), чем с мочой ($58,3 \pm \pm 0,37$ мкэкв/кг·ч), и в 3,8 раза больше кальция ($6,5 \pm \pm 0,37$ мкэкв/кг·ч с желчью и $1,7 \pm 0,2$ мкэкв/кг·ч с мочой). Что же касается почечной экскреции калия ($4,8 \pm 0,31$ с желчью и $35,3 \pm 3,4$ мкэкв/кг·ч с мочой), то она в 7,3 раза превышает интенсивность выделения его печенью (Романенко, 1965).

Высокая интенсивность выделения кальция с желчью, по-видимому, и обуславливает те глубокие нарушения фосфорно-кальциевого обмена в организме, которые наблюдаются при хронических потерях желчи через наружный желчный свищ или при других поражениях желчевыделительной системы, сопровождающихся нарушениями кишечно-печеночной циркуляции желчи.

Печень принимает участие в выведении солей кальция, которые поступают во внутреннюю среду организма в избыточных количествах. Изучая распределение радиоактивного кальция после внутривенного введения собакам раствора $\text{Ca}^{45}\text{Cl}_2$ в дозе 10 мккюри/кг, Д. И. Бельченко (1963) установил, что радиоактивность желудочного, кишечного и панкреатического секретов всегда ниже, чем в сыворотке крови; и только в желчи она значительно выше, чем радиоактивность плазмы крови. На основании этих данных он предположил, что печень обладает концентрационной способностью по отношению к ионам кальция. На участие печени всеядных (поросята) в выделении кальция с желчью указывает В. С. Козачок (1963, 1964). Им отмечено, что после внутримышечного введения раствора молочнокислого кальция его концентрация как в крови, так и в желчи повышалась на 1—4 мг% (в норме — $9,6 \pm 0,24$ мг%).

Особенно выявляется участие печени в регуляции кальциевого обмена при сравнительном изучении выделения различных электролитов с мочой и желчью после их энтерального и перорального введения (Романенко, 1967). В ответ на введение в полость желудочно-кишечного тракта полифистульных собак повышенных количеств молочнокислого или хлористого натрия резко возрастает его почечная экскреция ($58,3—89,0$ мкэкв/кг·ч) на фоне отчетливо выраженного уменьшения выделения солей натрия с желчью (с $136,2$ до $116,3$ мкэкв/кг·ч).

Сопоставление интенсивности выделения калия с желчью и мочой после перорального введения хлористого калия также подтвердило преимущественное участие почек в его экскреции. Если при обычном кормлении (контрольные опыты) соотношение его выделения печенью и почками было равно $1 : 7,3$, то после солевой нагрузки оно становилось равным $1 : 8,2$ ($6,8 : 56,1$ мкэкв/кг·ч) в течение первого и $1 : 14,6$ ($4,7 : 68,7$ мкэкв/кг·ч) в течение второго часа.

В отличие от натрия и калия при введении в желудочно-кишечный тракт или систему воротной вены солей кальция его выделение с желчью резко возрастает при отсутствии усиления почечной экскреции. Уже в течение первого часа после кальциевой нагрузки интенсивность выделения кальция с желчью у собак с хроническими дуоденально-желчепузырными фистулами увеличивалась до $8,6 \pm 0,44$ мкэкв/кг·ч, в то время как при обычном кормлении она составляла $6,5 \pm 0,21$ мкэкв/кг·ч. Соотношение выведения кальция печенью и почками при кальциевой нагрузке было равным $6 : 1$. У кроликов, как и у собак, печень также отвечает повышением выведения кальция с желчью на поступление его из полости желудочно-кишечного тракта. Уже в течение первого часа после введения молочнокислого кальция в двенадцатиперстную кишку интенсивность выделения кальциевых солей с желчью возросла почти на 14%.

При капельном введении хлористого кальция (10 мг/кг·ч) непосредственно в воротную вену, как и в опытах с введением солей кальция в двенадцатиперстную кишку, наблюдается значительное повышение их выделения с желчью. Уже в течение первого часа после указанной инфузии хлористого кальция интенсивность выделения кальция печенью в острых опытах увеличивалась до $2,5 \pm 0,29$ мкэкв/кг·ч, а через 2 ч после начала инфузии она достигала $3,6 \pm 0,42$ мкэкв/кг·ч, т. е. повышалась на 42% по сравнению с исходным уровнем ($1,7 \pm 0,21$ мкэкв/кг·ч).

Повышение выделения кальция происходило за счет значительного концентрирования его в желчи и некоторого повышения уровня желчеотделения. Так, концентрация кальция в желчи увеличивалась до $8,9 \pm 0,9$ мэкв/л в течение первого часа и до $10,9 \pm 1,0$ мэкв/л — в течение второго, в то время как исходный уровень кальция в желчи составлял $6,9 \pm 0,5$ мэкв/л.

За это время концентрация кальция в плазме крови возросла до $5,9 \pm 0,26$ мэкв/л, или на 20,4% по сравнению с контролем ($4,9 \pm 0,18$ мэкв/л).

Из этих данных следует, что при введении кальция в систему воротного кровотока печени происходит не простая его фильтрация из крови, а выделение в результате активной деятельности печеночных клеток, образующих секрет с большим содержанием кальция, чем в плазме крови. Вместе с тем нельзя отрицать того, что в норме, при повышении концентрации кальция в крови, определенная его часть переходит в желчь в результате процессов диффузии (Романенко, 1969).

Таким образом, при введении кальция в воротную вену, как и после его резорбции из полости желудочно-кишечного тракта, выделение кальция с желчью значительно увеличивается. Отсутствие при этом заметного повышения его экскреции с мочой свидетельствует о более выраженном участии печени в регуляции кальциевого гомеостаза при таком пути поступления солей в организм.

Выделение кальция с желчью существенно изменяется при нарушении функционального состояния печени, что особенно проявляется у собак, длительно находившихся в эксперименте или перенесших заболевание печени. После наложения дуоденально-желчнопузырной фистулы интенсивность выделения кальция с желчью со временем снижалась и в меньшей степени повышалась в ответ на солевую нагрузку. У животных, перенесших обтурационную желтуху, а также при других поражениях, сопровождающихся явлениями асцита, солевая нагрузка не приводила к повышению выделения кальция с желчью даже после введения в желудочно-кишечный тракт или в кровь значительных доз (до 1 г) молочнокислого кальция. Это указывает на то, что выделение кальция с желчью зависит от функционального состояния печени (Романенко, 1967).

Нарушение функционального состояния печени, вызванное закупоркой общего желчного протока или его перевязкой в эксперименте, приводит к глубоким расстройствам выделения солей кальция с желчью, следствием чего может явиться отложение их в ткани печени и почках. При задержке оттока желчи в желчных протоках и желчном пузыре могут образоваться известковые камни. По данным Охта (Ohta, 1957), в таких камнях соотношение $\text{Ca} : \text{Mg} : \text{P}$ чаще равно 5,6 : 1 : 1,1. Высокое содержание кальция в желчных камнях, извлеченных из желчного пузыря и желчных протоков, отмечается довольно часто. Химический анализ желчных камней, извлеченных у 60 лиц, страдавших желчнокаменной болезнью, проведенный Лагергри (Lagergren, 1962), показал, что эти камни состояли главным образом из углекислого кальция, апатита и кальцита. Обнаруживаются камни и другого состава, однако во всех случаях они содержат высокий процент кальция.

Выделение кальция с желчью — процесс, подверженный влиянию тех же нервных и гуморальных факторов, которые участвуют в регуляции его обмена в других органах и системах организма. Так, в опытах на собаках Б. Кютукчиев (1959) показал, что в условиях экспериментального невроза или срыва высшей нервной деятельности значительно повышается концентрация кальция в крови и желчи. После блокирования передачи нервного возбуждения в вегетативных ганглиях экскреция радиоактивного кальция (Ca^{45}) с желчью резко уменьшается или даже прекращается полностью (Бельченко, 1962).

Изучение распределения кальция в различных тканях при воздействии на эндокринную систему показало, что накопление кальция в печени и его выделение с желчью зависит от функциональной активности паращитовидных желез. Их удаление приводило к резкому уменьшению содержания кальция в желчи (Кахана, 1952; Joschida, 1964).

Имеются и другие данные, свидетельствующие о том, что выделение кальция с желчью имеет важное гомеостатическое значение. Это подтверждается, прежде всего, наличием коррелятивной связи между выделением солей печенью и почками. Установлено, что при потере электролитов с желчью через фистульную трубку резко снижается выделение воды и солей с мочой, а в условиях ослабления экскреторной деятельности почек выделение кальция с желчью возрастает (Sereet, 1963).

Не менее важное значение печени в регуляции кальциевого обмена связано с выделением в полость двенадцатиперстной кишки желчных кислот и других соединений, повышающих растворимость солей кальция. Так, при нарушении поступления желчи в кишечник всасывание кальция настолько снижается, что у молодых животных наступает гипокальциемия, а у взрослых даже развивается остеопороз (Wisner, Whipple, 1922; Lichtwitz et al., 1961). Оральное введение желчи в кишечник собак с фистулами желчного пузыря приводит к быстрому повышению концентрации кальция в крови и исчезновению признаков гипокальциемии (Beznak, 1931).

Желчи принадлежит исключительно важная роль в регуляции кальциевого обмена в связи с выделением в ее составе витаминов группы D в двенадцатиперстную кишку. Как известно, печень является основным резервным депо эндогенного витамина D, а желчь — единственным источником его поступления в полость желудочно-кишечного тракта. Будучи жирорастворимым витамином, кальциферол взаимодействует с дезоксихолевой кислотой и в виде такого комплекса выделяется с желчью в кишечник. Этим, в частности, объясняется то, что интенсивность всасывания кальция в кишках значительно возрастает при одновременном поступлении желчи и витамина D. Данный эффект дал основание некоторым исследователям утверждать, что для абсорбции кальция совместное участие желчи и витамина D

также необходимо, как одновременное действие желчи и липазы для усвоения жира (Бауман, 1968).

Такая связь подтверждается изменением желчеотделительной функции печени у животных, потребность которых в кальции в процессе их роста и развития изменяется. У суточных цыплят, у которых из кишечника может абсорбироваться до 90% поступившего с пищей кальция, относительный вес желчного пузыря в два раза, а концентрация желчных кислот в 3—3,5 раза больше, чем у цыплят месячного возраста, у которых интенсивность всасывания кальция значительно ниже. Резко возрастает выделение желчи в желудочно-кишечный тракт у кур-несушек в период яйцекладки, когда на формирование скорлупы яиц расходуется огромное количество кальция.

Благодаря возможности регулировать интенсивность всасывания кальция в кишечнике в результате выделения с желчью витамина D и холатов, в процессе эволюции у животных выработались соответствующие механизмы адаптации к различному содержанию кальция в пищевых продуктах. При этом с уменьшением его поступления в кишечник усиливается секреция желчи, а параллельно с этим — выделение желчных кислот и витамина D, что повышает коэффициент всасывания кальция в кишечнике. В результате повышения резорбции кальция потребности организма в его солях могут удовлетворяться даже при относительно низком содержании кальция в воде и пищевых продуктах. Возможно, что отсутствие видимых нарушений в минеральном обмене у людей, потребляющих с пищей малое количество солей кальция, и связано с закреплением в процессе эволюции такого механизма ионной адаптации.

Таким образом, выделение в составе желчи солей кальция и таких стимуляторов его всасывания в кишках, как желчные кислоты и витамин D, делает желчеотделительную функцию печени важным звеном в механизме регуляции кальциевого обмена.

МЕХАНИЗМ ВЫДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ С ЖЕЛЧЬЮ

Успехи в изучении механизма выделения органических и неорганических компонентов с желчью тесно связаны с достижениями в изучении микроструктуры секреторного аппарата печени. Благодаря применению электронной и флюоресцентной микроскопии в последнее десятилетие получены новые данные о строении секреторно-сосудистого аппарата, клеточном и капиллярном строении долек печени. Опровергнуто прежнее представление об отсутствии соприкосновения желчных капилляров с кровеносными синусоидами. Сейчас четко установлено, что начальный отдел желчевыделительной системы, представленный желчными канальцами, контактирует как с печеночными клетками, так и со стенками сосудистых пространств Диссе

и синусоидами (Edlund, Hanzon, 1953; Ellias, Cohen, 1955; Rouiller, 1956).

Такая структура секреторного аппарата создает условия для перехода многих веществ из крови в желчь не только через клетки печени, но и через места соприкосновения сосудистых образований с желчными капиллярами. Благодаря наличию в эндотелиальном слое пор величиной до 2 мк жидкая часть плазмы крови может легко проникать из синусоидов в пространство Диссе. Это пространство с желчными капиллярами также может соединяться через щели между печеночными клетками (Rouiller, 1956).

Внесены также некоторые уточнения относительно характера воротного и артериального кровоснабжения. Работами М. С. Арбузовой (1964) показано, что печеночные клетки в центре дольки контактируют только с артериальной кровью, в то время как в периферических ее частях они омываются смешанной артериально-венозной кровью. Обнаружена и асинхронность в работе отдельных долек, выражающаяся в неравномерном заполнении их преимущественно артериальной или портальной кровью. В неактивном состоянии около 75% сосудов печени не функционируют (Wakim, Mann, 1953). При стимулировании внешнесекреторной и выделительной функции более интенсивной становится циркуляция крови в большем числе сосудов, что обеспечивает лучшее кровоснабжение и поступление питательных веществ в печеночные клетки. Интенсивному обмену веществ между кровью и желчью способствует также то, что движение крови по синусоидам направлено от периферии к центральной вене, а ток желчи осуществляется в обратном направлении. Такое движение крови и желчи создает благоприятные условия для формирования желчи как многокомпонентного и сложного секрета. При этом одни авторы считают, что желчь образуется купферовскими клетками, а затем через пространство Диссе поступает в желчные каналы (Pavel, 1949), другие придают решающее значение эпителиальным клеткам желчных капилляров (Andrews, 1955; Andrews et al., 1956). Что касается выделения неорганических электролитов из крови в желчь, то прямые наблюдения за переходом флюоресцентного натрия показали, что он появляется в желчных капиллярах только после прохождения через печеночные клетки (Hanzon, 1952; Crafflin, Bagley, 1952). На возможное участие паренхиматозных клеток печени в формировании водно-натриевой фракции желчи указывает Б. Е. Есипенко (1969). Аналогичным образом выделяются из крови в желчь и различные красители (Armstrong, 1947; Mendeloff, 1949; Mendeloff et al., 1949).

Наряду с такими представлениями существуют и другие гипотезы, обосновывающие появление различных компонентов в составе желчи в связи с функцией не одной какой-либо клеточной структуры, а с учетом деятельности сложного секреторного

аппарата печени. При этом в основу подобных гипотетических представлений о механизме желчеобразования взято соотношение отдельных компонентов в желчи и плазме крови.

Все соединения, проникающие через печеночный барьер, разделяются на вещества, не поддающиеся концентрированию в желчи, и компоненты, по отношению к которым печень обладает концентрирующей способностью. Согласно классификации Левиса (Lewis, 1948), в первую группу включены холестерин, инулин, глюкоза, креатинин, ионы натрия, калия и хлора. Во вторую — кислые красители, билирубин, соли желчных кислот и другие соединения. Для веществ с большей концентрацией в желчи, чем в крови, свойственна их активная секреция печеночными клетками. Необходимо подчеркнуть, что если о выделении желчных кислот, липидных комплексных соединений и других органических компонентов утвердилось представление как о секреторном процессе, то представление о механизме перехода неорганических ионов из крови в желчь содержит много спорных и противоречивых положений.

Во многие руководства по физиологии печени вошло представление о том, что концентрация электролитов в желчи соответствует их уровню в крови. На основании этого были выдвинуты гипотезы, объясняющие переход из крови в желчь натрия, калия и других одновалентных ионов путем трансцеллюлярной и интерцеллюлярной фильтрации (Cook et al., 1952), осмотической фильтрации (Sperber, 1959) и диффузии (Brauer, 1952).

Не рассматривая более подробно существующие гипотезы перехода электролитов из крови в желчь, отметим лишь, что они основаны на желчно-плазменном соотношении одновалентных ионов и не учитывают возможности переноса кальция вместе с органическими соединениями через мембранный барьер секреторно-сосудистого аппарата печени.

Уточнение неорганического состава печеночной желчи различных животных показало, что по содержанию натрия, калия и особенно кальция она существенно отличается от плазмы крови. При этом, если желчно-плазменное соотношение кальция у плотоядных колеблется в пределах 1,5 : 1, то у растительноядных животных оно не превышает 1 : 1. Высокой концентрации кальция в желчи плотоядных соответствует и большая концентрация органических компонентов. Существование корреляции между выделением указанных соединений свидетельствует о связи выделения кальция с синтетическими процессами в печени, обуславливающими образование различного по своему электролитному составу секрета у животных, отличающихся по характеру питания.

Изучение физико-химического состояния кальция в желчи, в том числе и при часто встречающихся заболеваниях печени, связанных с образованием желчных камней, и тех биохимических механизмов, которые определяют удержание кальция в ра-

створе, имеет исключительное значение для понимания не только механизма его выделения печенью, но и патогенеза желчно-каменной болезни.

Между тем, встречающиеся в литературе сведения по этому вопросу немногочисленны, посвящены в основном секреции одновалентных ионов и не учитывают многих вопросов, касающихся выделения кальция. Рассматриваемые в данном разделе положения о выделении неорганических компонентов желчи большей частью основаны на экспериментальных исследованиях автора, полученных в опытах на разных животных (Романенко, 1969, 1971, 1972, 1973).

Анализ механизма выделения кальция с желчью требует рассмотрения отношения этого процесса к секреторной и экскреторной деятельности печени. В этом аспекте особый интерес представляет взаимоотношение кальция с другими соединениями, секретируемыми тканью печени.

Принимая во внимание тесную связь между фосфорным и кальциевым обменом, необходимо прежде всего рассмотреть взаимоотношения между этими компонентами в желчи. Опыты с солевыми нагрузками показали, что наряду с увеличением выделения кальция печенью возрастает и содержание в желчи неорганического фосфора. Уже в течение 30 мин после введения в двенадцатиперстную кишку молочнокислого кальция интенсивность выделения неорганического фосфора с желчью у собак повышалась с 3,7 до 4,7 мкэкв/кг за 1 ч, т. е. на 27%, а через 60 мин она превышала исходный уровень на 17,0—20,3%.

На основании этих данных можно было предполагать возможность образования фосфорнокальциевых соединений, в виде которых и осуществлялось выделение кальция печенью. Такое предположение казалось логичным также и потому, что основная часть экскретируемого кальция удаляется из организма через желудочно-кишечный тракт в виде фосфорнокальциевых солей. Однако отсутствие в желчи нерастворимых фосфорнокальциевых осадков свидетельствовало о его связи не с фосфатами, а с органическими соединениями, удерживающими кальций в солюбилизированном состоянии. В этом отношении наибольший интерес представляют липидные комплексные соединения, в состав которых входят фосфолипиды, белки, билирубин, холестерин, желчные кислоты. Как показали электрофоретические исследования, во фракции липидного комплекса содержится значительное количество фосфатов (Нестерин, 1967) и кальция (Романенко, 1972).

В связи с тем, что в состав липидных комплексных соединений входят различные органические компоненты, необходимо рассмотреть их отношение к процессу выделения кальция печенью. Наибольший интерес в этом аспекте представляют желчные кислоты, под влиянием которых значительно повышается

растворимость фосфата, карбоната и олеината кальция, а также других его соединений.

В условиях повышенного выделения желчных кислот с желчью в ней возрастает содержание электролитов, а при торможении синтеза холатов уменьшается концентрация натрия и хлора (Rydygiei, 1946, 1948).

Особого внимания заслуживает свойство желчных кислот повышать растворимость кальциевых солей в липидах, что способствует его переносу через клеточную и митохондриальную мембраны (Webling, Holdsworth, 1966).

На связь кальция с желчными кислотами указывает обнаруженное нами стимулирующее действие Na-таурохолата на его выделение с желчью при одновременном введении солей кальция и Na-таурохолата в воротный кровоток печени. При этом, если инфузия 1%-ного раствора хлористого кальция в дозе 10 мг/кг·ч сопровождалась повышением его выделения у собак с $1,84 \pm 0,20$ до $2,69 \pm 0,24$ мкэкв/кг·ч (146,2%), то после добавления к вводимому раствору Na-таурохолата (2,5 мг/кг) выделялось $3,63 \pm 0,41$ мкэкв/кг·ч кальция. Увеличение выделения кальция обусловлено также значительным концентрированием его в желчи (табл. 11).

Таблица 11

Влияние Na-таурохолата на выделение кальция с желчью

Показатель ($M \pm m$)	Контроль	После инфу- зии CaCl_2	После добавления к солевому раствору Na -таурохолата (2,5 мг/кг)	
		1 ч	1 ч	2 ч
Собаки				
Желчь, мл/кг · ч	$0,26 \pm 0,03$	$0,31 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,03$
Кальций				
мэкв/л	$7,1 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,79$	$12,1 \pm 1,17$	$12,9 \pm 1,31$
мкэкв/кг · ч	$1,84 \pm 0,20$	$2,69 \pm 0,24$ $p < 0,01$	$3,36 \pm 0,41$ $p < 0,01$	$3,61 \pm 0,40$ $p < 0,01$
Кролики				
Желчь, мл/кг · ч	$5,0 \pm 0,32$	$4,2 \pm 0,32$	$3,5 \pm 0,28$	$3,0 \pm 0,20$
Кальций				
мэкв/л	$2,12 \pm 0,08$	$2,70 \pm 0,08$	$3,55 \pm 0,11$	$3,91 \pm 0,13$
мкэкв/кг · ч	$10,6 \pm 0,84$	$11,3 \pm 0,96$ $p < 0,5$	$12,4 \pm 1,04$ $p < 0,5$	$11,7 \pm 1,08$ $p < 0,5$

В опытах на крысах также отмечено, что после внутривенного введения холевой кислоты в дозе 0,002 мл 14,5 мМ раствора на 1 г веса уже через 30 мин секреция желчи повышалась почти на 30% (Романенко, 1972). Одновременно с этим увеличивалась секреция желчных кислот (на 35,5%), а из неорганических электролитов наиболее резко (на 51,2%) возрастало выведение кальция.

Эти результаты согласуются с представлением о возможности образования комплексных соединений кальция с парными

желчными кислотами за счет его присоединения к таурину и гликоколю (Минами, 1955).

Подтверждение связи между выделением кальция печенью и синтезом желчных кислот получено нами в результате исследований этого вопроса на собаках и кроликах, т. е. животных, резко отличающихся по характеру желчеобразовательной функции печени. Если для печени собак характерно отделение относительно небольшого количества высококонцентрированной по содержанию органических и неорганических компонентов желчи, то печени кроликов свойственна высокая интенсивность образования желчи с низким содержанием желчных кислот, липидных комплексных соединений и неорганических электролитов.

Так, в 1 мл желчи собак содержится почти в 5,8 раза больше желчных кислот и в 3,7 раза больше кальция, чем у кроликов. Разница в содержании натрия составляет лишь 12%, а в содержании калия — 40%. Следовательно, высокое содержание желчных кислот и других органических компонентов в желчи плотоядных наиболее достоверно коррелирует с высоким уровнем кальция.

Особенно четко это проявляется при сопоставлении выделения кальция с желчью в условиях ее нормальной кишечно-печеночной циркуляции и при нарушении энтеро-гепатического кругооборота. Как известно, такой кругооборот желчи — необходимое условие для нормальной секреторной деятельности печени. В отличие от других компонентов желчи циркуляция желчных кислот носит относительно регионарный характер. Реабсорбируясь в кишках, они не поступают в общий кровоток, а задерживаясь печенью, переходят во вновь секретируемую желчь (Шлыгин, 1965).

Благодаря такой циркуляции у животных 85—90% выделяемых печенью желчных кислот секретируется за счет обратного их всасывания в кишечнике и только 10—15% экскретируется. Эти потери восполняются за счет эндогенного синтеза (Schmidt et al., 1938).

Наличие кругооборота желчных кислот является особенно важным в связи с тем, что, образуя комплексные соединения с кальцием, они могут выполнять роль переносчика кальция не только из кишечника в кровь, но и из крови в желчь. Этим можно объяснить то, что даже кратковременная потеря желчи через открытое фистульное отверстие у подопытных животных сопровождается снижением концентрации желчных кислот и резким падением уровня кальция (Романенко, 1967).

В наших опытах с введением солей кальция в *v. portae* наряду с усилением выделения желчных кислот и электролитов наблюдалось также повышение экскреции билирубина. В связи с этим возникла необходимость уточнения возможной связи меж-

ду выделением кальция и билирубина, несмотря на то, что прямая реакция между ними неосуществима.

Не подтвердилось непосредственное взаимодействие билирубина с кальцием в процессе его выделения с желчью и в опытах на крысах с парентеральным введением билирубина.

Согласно полученным данным (Романенко, 1972), интенсивность выделения билирубина у крыс в расчете на 100 г веса тела за 1 ч составляет $0,074 \pm 0,009$ мг. После внутривенной инъекции свободного билирубина (0,2 мг на 100 г веса тела) его экскреция с желчью возрастала уже в течение первого часа до $0,558 \pm 0,101$ мг/100 г или на 686% по сравнению с исходным уровнем. На относительно высоком уровне удерживалось выделение пигмента и в последующие 2 ч опыта (соответственно 247,7% и 158,1% по сравнению с контролем). Одновременно несколько повышалась секреция желчных кислот и выделение неорганических электролитов. Как следует из приведенных в табл. 12 данных, динамика выделения кальция характеризуется его повышением в течение первых двух часов соответственно на 18% и 11% по сравнению с исходным уровнем. Однако несмотря на резкое (почти в семь раз) увеличение содержания билирубина в желчи, концентрация кальция повышалась только на протяжении первого часа (9,5%). В течение второго и третьего часов опыта концентрация кальция в желчи была ниже контрольной на 3,9% и 20,4% соответственно.

Таблица 12

Динамика выделения билирубина и кальция с желчью у крыс после внутривенного введения билирубина

Показатель ($M \pm m$)	Контроль (1 ч)	После введения билирубина		
		1 ч	2 ч	3 ч
Желчь, мл/ч на 100 г веса	$0,179 \pm 0,015$	$0,193 \pm 0,018$	$0,207 \pm 0,016$	$0,214 \pm 0,020$
Билирубин мг%	$41,5 \pm 4,1$	$289,4 \pm 35,8$	$124,6 \pm 13,1$	$89,3 \pm 10,1$
мг/ч на 100 г веса	$0,074 \pm 0,009$	$0,558 \pm 0,101$	$0,257 \pm 0,030$	$0,191 \pm 0,021$
Кальций мэкв/л	$3,34 \pm 0,17$	$3,66 \pm 0,266$	$3,21 \pm 0,20$	$2,66 \pm 0,17$
мкэкв/ч на 100 г веса	$0,598 \pm 0,049$	$0,706 \pm 0,100$	$0,664 \pm 0,066$	$0,569 \pm 0,062$

Отсутствие положительной корреляции между степенью нарастания экскреции билирубина и интенсивностью выведения кальция противоречит возможности прямого химического взаимодействия между этими компонентами желчи у клинически здоровых животных. Однако эти данные не исключают возможности образования билирубината кальция при заболеваниях печени, что довольно часто встречается в клинической практике

(Абрикосов, 1957; Давыдовский, 1961; Генес, 1966). При патологии печени, в результате повышения проницаемости мембранного барьера между кровью и желчью, происходит выделение не свободного билирубина, а белково-пигментных комплексов, с которыми и может взаимодействовать кальций, образуя трудно-растворимые соединения (Keclik, Buges, 1958; Napkiewicz, 1962).

Высокая интенсивность выделения билирубина с желчью в условиях введения хлористого кальция в воротный кровоток позволяет предполагать не химическое взаимодействие билирубина с кальцием, а участие последнего в активировании ферментативных процессов, связанных с образованием билирубинглюкуронидов и с биоэнергетическими реакциями, участвующими в обеспечении его транспорта в желчные капилляры.

Ввиду того, что выделение кальция тесно связано с секрецией органических соединений желчи и обменом фосфатов в печени, необходимо кратко остановиться на тканевых процессах, обеспечивающих высокую интенсивность выделения кальция с желчью. Уже простое сопоставление интенсивности выделения электролитов с желчью и фосфатазной активности ткани печени выявляет четкую связь между этими процессами. Особенно это проявляется при введении в воротный кровоток печени хлористого кальция (табл. 13).

Таблица 13

Интенсивность выделения кальция печенью и АТФазная активность ее ткани

Показатель ($M \pm m$)	Собаки		Кролики	
	Контроль	Через 2 ч после инфузии CaCl_2	Контроль	Через 2 ч после инфузии CaCl_2
Активность АТФазы ткани печени, мг Р_u на 1 г ткани	$7,23 \pm 0,30$	$9,63 \pm 0,38$	$13,97 \pm 0,27$	$14,84 \pm 0,29$
Интенсивность выделения Ca с желчью, $\text{мкэкв/кг} \cdot \text{ч}$	$1,7 \pm 0,21$	$3,6 \pm 0,42$	$10,8 \pm 0,88$	$14,4 \pm 1,48$

Если более высокой фосфатазной активности ткани печени животных, в частности кроликов, соответствует большая интенсивность выделения печенью кальция, то после введения хлористого кальция интенсивность нарастания выделения его солей была больше у собак, у которых АТФазная активность после солевой нагрузки возрастала в большей мере. Из приведенных в табл. 14 данных следует, что если интенсивность выделения кальция у собак через 2 ч после инфузии его раствора в воротную вену увеличивалась с 1,7 (исходный уровень) до 3,6 $\text{мкэкв/кг} \cdot \text{ч}$, что составляет почти 212% по сравнению с исходным уровнем, то у кроликов его выделение повысилось лишь на 33,3% (с 10,8 до 14,4 $\text{мкэкв/кг} \cdot \text{ч}$ после его введения).

В это же время после введения раствора CaCl_2 аденозинтрифосфатазная активность ткани печени у собак увеличилась на 33,2%, а у кроликов только на 6,2% (Романенко, 1973).

Более интенсивному выведению кальция с желчью и связанному с этим повышению синтеза органических соединений в печени соответствует и повышение активности глицерофосфатазы. Из приведенных выше данных вытекает вывод, что в основе выделения кальция с желчью лежит не фильтрация или простая диффузия ионов из крови, а переход, тесно связанный с биоэнергетической и секреторной деятельностью железистого аппарата печени.

Между выделением кальция и секрецией таких органических соединений, как желчные кислоты и липидные комплексные соединения, существует четко выраженная положительная корреляция, подтверждающая его участие в образовании желчи как многокомпонентного и сложного секрета.

Взаимодействие кальция с желчными кислотами и другими органическими соединениями является важным фактором, обеспечивающим связывание свободных ионов кальция в желчи, что препятствует образованию труднорастворимых кальциевых осадков. Этим, в частности, можно объяснить то, что несмотря на высокое содержание неорганических фосфатов в желчи свободные фосфорнокальциевые соли в количествах, достаточных для выпадения осадка, не образуются. Нарушение же биосинтеза желчных кислот и других органических соединений, выделяющихся в составе желчи, приводит к резким нарушениям ее физико-химического состояния, в результате чего может произойти образование труднорастворимых солей кальция, что является предрасполагающим фактором для развития желчнокаменной болезни.

ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ

Участие печени в регуляции кальциевого обмена не только проявляется в выделении неорганических соединений с желчью, но и, что особенно важно, она может играть роль «внутреннего фильтра организма, выполняющего наряду с почками важные гомеостатические функции» (Тареев, 1933).

Нарушение функции одного из этих органов неизбежно отражается на деятельности другого. Особенно четко это обнаруживается при патологии печени, связанной с атрофическими процессами в ее паренхиме. Например, при цирротических поражениях печеночной паренхимы усиливается почечное выделение эндогенного и экзогенного кальция (Luccheilli et al., 1960; Bour et al., 1963). Ослабление барьерной функции печени может привести к резкому нарушению кальциевого обмена в почках, развитию кальциноза отдельных структур нефрона и даже к появлению мочекаменной болезни.

Гомеостатическая функция печени проявляется также в ее участии в биосинтезе белков и других макромолекулярных соединений, с которыми взаимодействует кальций. Благодаря такой ее деятельности в крови поддерживается определенное соотношение ультрафильтрующегося и белковосвязанного кальция. При атрофических процессах паренхимы печени происходит снижение концентрации белков крови, а следовательно, и уменьшение содержания белковосвязанного кальция при одновременном увеличении его ультрафильтрующейся части. В свою очередь это приводит к повышению фильтрации кальция через клубочковую мембрану нефрона и к большим его потерям с мочой.

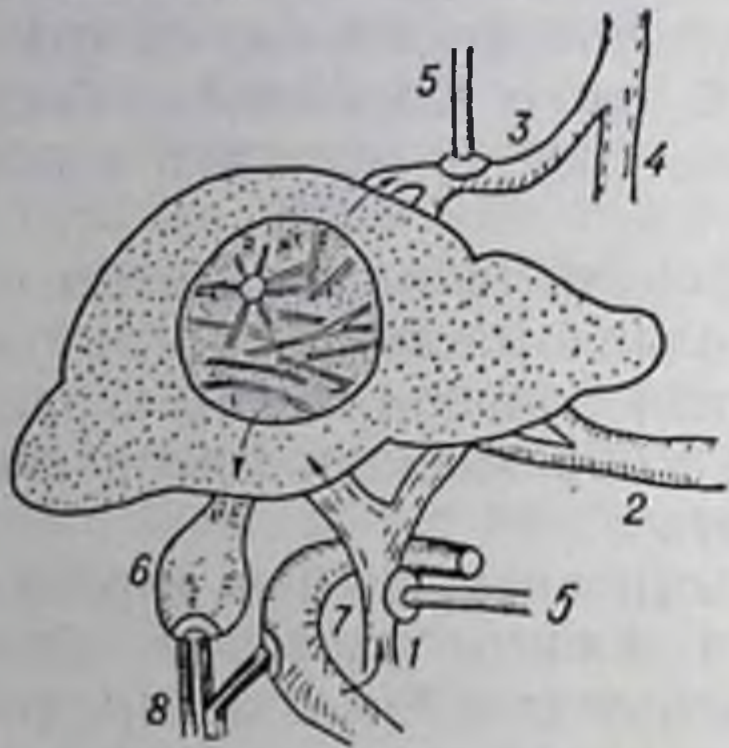


Рис. 14. Схема исследования гомеостатической функции печени:

1 — воротная вена, 2 — печеночная артерия, 3 — печеночная вена, 4 — нижняя полая вена, 5 — ангиостомические канюли, 6 — желчный пузырь, 7 — двенадцатиперстная кишка, 8 — дуоденально-желчнопузырная фистула.

Печень играет исключительно важную роль в механизме гормональной регуляции фосфорно-кальциевого обмена. Существует даже тесная функциональная связь между парашитовидными железами и печенью. Так, паратиреоидный гормон влияет на уровень кальция в крови только при нормальном кровоснабжении печени. Введение же гормона на фоне ее выключения по методу Ростовцева не вызывает

изменений содержания кальция в крови (Айвазян, 1955). В свою очередь, введение паратиреоидэктомированным животным печеночного экстракта продлевает их жизнь (Горбунова, 1928).

Имеются и прямые экспериментальные доказательства того, что между процессами межуточного и конечного обмена кальция с участием печени и почек существует определенная связь, направленная на регуляцию выделения эндогенного и экзогенного кальция. При поступлении кальция из желудочно-кишечного тракта или его введении непосредственно в воротную вену выделение кальция с желчью значительно увеличивается при отсутствии заметного нарастания экскреции с мочой. В случае инфузии солевого раствора в поверхностную вену предплечья или непосредственно в заднюю полую вену он экскретируется преимущественно не с желчью, а с мочой. На основании сопоставления указанных экскреторных реакций можно предполагать, что печень участвует в регуляции поступления солей кальция из крови воротной вены в общий кровоток. Доказательства значения печени в регуляции кальциевого гомеостаза при естественных путях его поступления в организм получены в опытах на ангиостомированных животных (Романенко, 1965).

Это стало возможным только в результате разработки мето-

дических подходов, позволяющих отбирать пробы крови из притекающих и оттекающих от печени сосудов и получать желчь через хроническую дуоденально-желчнопузырную фистулу (рис. 14).

Результаты многократных исследований на таких животных выявили после введения солей молочнокислого кальция в двенадцатиперстную кишку более высокое содержание кальция в притекающей к печени крови воротной вены, чем в крови, оттекающей из печеночного синуса. При этом увеличение содер-

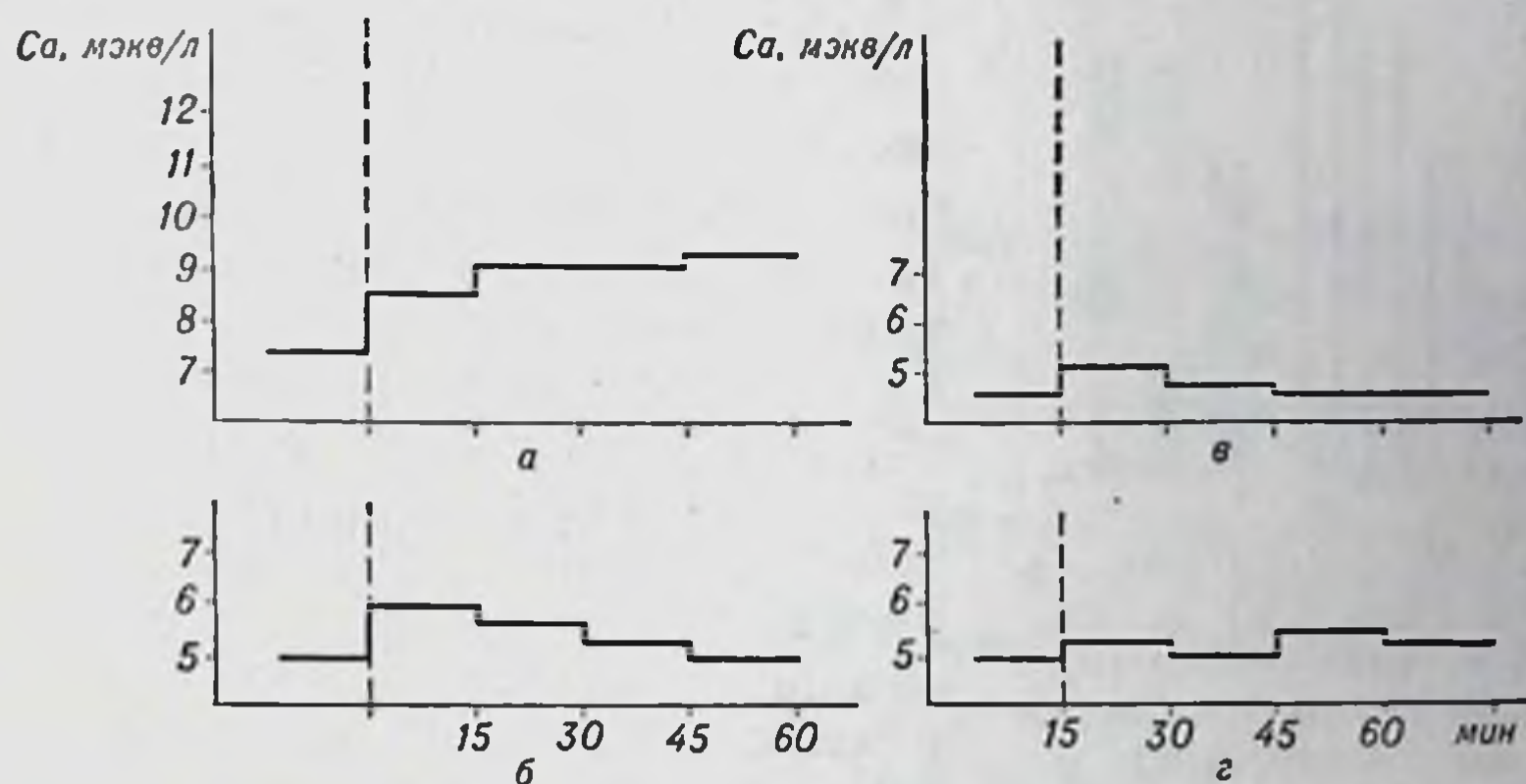


Рис. 15. Изменение концентрации кальция в желчи (а), сыворотке крови воротной вены (б), печеночного синуса (в) и поверхностной вены предплечья (г) до и после солевой нагрузки. Пунктирная линия показывает момент введения кальция в кишку.

жания кальция в желчи наступало несколько позднее и удерживалось на высоком уровне дольше, чем отмечалась его высокая концентрация в притекающей к печени крови воротной вены (рис. 15).

Указанные изменения подтверждают возможность «утилизации» кальция из поступающих по воротной вене к печени солей, в результате чего и создаются условия для его длительного выведения с желчью.

Имеются и другие данные, указывающие на возможность поглощения и аккумуляцию кальция печеночными и купферовскими клетками (Li Chao T'e, 1954; Hasselbach, Elfvin, 1967). При этом его накопление внутриклеточными структурами происходит быстрее, чем переход кальция из клеток во внеклеточную среду (Wallach et al., 1966). Проверка этого положения, проведенная нами на кроликах, подтвердила участие печени в депонировании кальция. Если в контроле содержание кальция составляло $2,07 \pm 0,08$ мэкв/кг ткани печени, то уже через 2 ч после капельного введения хлористого кальция в воротную вену (10 мг/кг·ч) эта величина увеличивалась на 15%, достигая $2,38 \pm 0,08$ мэкв/кг.

Одновременно с накоплением кальция в ткани печени отмечалось и повышение его содержания в желчи (рис. 16). На основании этих данных можно говорить о депонировании кальция в ткани печени как о звене его межуточного обмена, имеющего важное значение для поддержания солевого гомеостаза.

Убедительные доказательства значения печени в регуляции обмена кальция при естественных путях его поступления в ор-

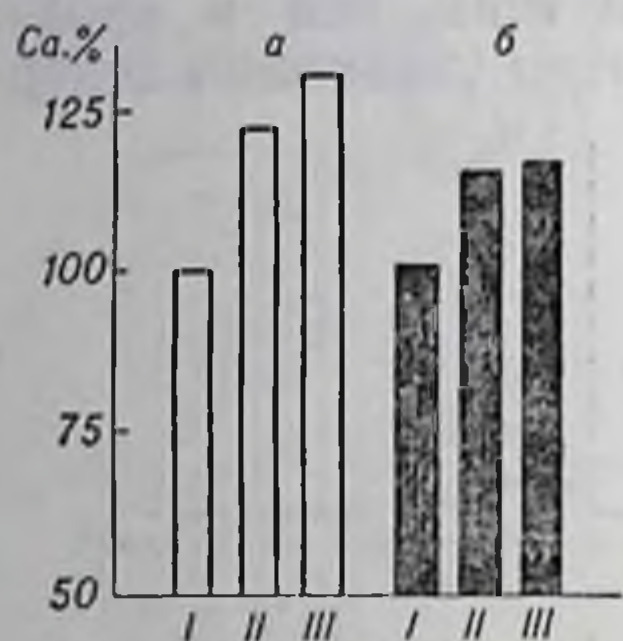


Рис. 16. Изменение содержания кальция (%) в желчи (а) и ткани печени (б) в условиях его инфузии в воротный кровоток:

I — контроль; II, III — соответственно через 1 и 2 ч после введения солевого раствора.

ганизм получены нами в опытах с выключением печени из системы воротного кровоснабжения (прямая фистула Экка — Павлова). Установлено, в частности, что у животных с портокавальным анастомозом после введения солей кальция в полость двенадцатиперстной кишки, как и в условиях его инфузии в общий кровоток, в большей степени увеличивается его концентрация в крови и повышается экскреция с мочой, чем у интактных животных. При нарушении воротного кровоснабжения печени увеличения выделения солей с желчью в ответ на повышенное введение кальция в кишечник не наблюдается. Тот факт, что усиление выделения кальция печенью после солевой

нагрузки происходит только при нормальном воротном кровотоке, свидетельствует о преимущественном участии печени в обеспечении кальциевого гомеостаза при поступлении его солей из полости желудочно-кишечного тракта с кровью воротной вены (Романенко, 1967).

Это особенно наглядно проявляется в патогенезе так называемого кальциевого диабета, характеризующегося высоким уровнем поступления кальция из желудочно-кишечного тракта в кровь и интенсивной его потерей с мочой. Такие сдвиги клиницисты объясняют нарушением барьерной функции печени, в результате чего соли кальция из кишечника сразу переходят в общий круг кровообращения и в больших количествах экскретируются с мочой (Lichtwitz et al., 1961).

Изложенные в данном разделе результаты экспериментальных и клинических наблюдений показывают, что в сложном комплексном процессе регуляции кальциевого обмена важная роль принадлежит печени. Этот орган имеет весьма существенное значение для поддержания постоянства внутренней среды организма, участвуя в регуляции перехода солей из крови воротной вены в общий кровоток и выделения различных неорганических веществ с желчью.

РЕНАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Почки являются одним из важнейших регуляторов водно-солевого обмена. Они участвуют в поддержании определенного уровня соотношения вне- и внутриклеточных водных пространств, регулировании электролитного состава крови, выделении конечных продуктов белкового, жирового и углеводного обмена, экскреции лекарственных и других чужеродных веществ.

Им принадлежит исключительная роль в поддержании кислотно-щелочного равновесия крови, стимулировании эритропоэза костного мозга, регулировании артериального давления крови. Однако, на этих процессах мы не будем останавливаться, хотя они в той или иной степени связаны с электролитным, в частности с кальциевым, обменом. В данной главе рассмотрим лишь те аспекты деятельности почек, которые имеют прямое отношение к регуляции кальциевого обмена.

МЕХАНИЗМ ВЫДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ ИЗ КРОВИ В МОЧУ

Образование мочи у высших животных является сложным процессом, включающим клубочковую фильтрацию большинства компонентов плазмы крови, секрецию некоторых веществ в первичную мочу и их реабсорбцию в почечных канальцах.

Начальным этапом этого процесса является ультрафильтрация воды, органических и неорганических веществ плазмы крови через клубочковую мембрану. Их переход из крови в ультрафильтрат определяется размерами пор в мембране и разностью гидростатического давления в притекающей и оттекающей от почечных клубочков крови. Эффективной ультрафильтрации способствует также интенсивный кровоток в почках. Например, у человека в расчете на 100 г веса почечной ткани скорость кровотока равна 430 мл/мин, а в сердце она не превышает 66, в печени — 57 и в головном мозге — 53 мл/мин (Cazal, 1955). В различных зонах почки скорость кровотока неодинакова. Наиболее высокая она в корковом веществе, где сосредоточены основные структурные элементы фильтрационно-реабсорбционного аппарата, и почти в 20—30 раз ниже в мозговом веществе.

Следует подчеркнуть, что скорость плазмотока, а следовательно и клубочковой фильтрации, существенно отличается у животных, стоящих на разных уровнях эволюционного развития. Наиболее низкий уровень клубочковой фильтрации у холоднокровных (круглоротые, рыбы), несколько выше у амфибий и рептилий, а наиболее высокий у птиц и млекопитающих.

С повышением уровня фильтрации у более высокоорганизованных живых существ эквивалентно возрастает и канальцевая реабсорбция фильтрующейся жидкости. По мнению Ю. В. Наточина (1972), функциональное значение возрастания фильтрации и проксимальной реабсорбции состоит в повышении эффективности работы почек.

Ультрафильтрация компонентов плазмы протекает по принципу «просеивания» и диффузии молекул определенных размеров через клубочковую мембрану, поэтому в первичной моче кроме воды обнаруживаются также низкомолекулярные органические соединения и ионы.

Что касается кальция, то большая его часть в крови образует комплексные соединения с белками, не проникающими через поры в мембране клубочкового аппарата почки. Важное значение для ультрафильтрации имеют размеры молекул этих соединений.

С увеличением молекулярного веса белков их клубочковая фильтрация резко уменьшается (табл. 14). Для сывороточного

Таблица 14

Зависимость клубочковой фильтрации белков от размера их молекул (Porrenheimer, 1955)

Белки	Молекулярный вес	Радиус молекулы, вычисленный по коэффициенту диффузии в растворе, Å	Коэффициент скорости клубочковой фильтрации
Миоглобин	17 000	19,5	0,75
Яичный альбумин	43 500	28,5	0,25
Гемоглобин	68 000	32,5	0,03
Сывороточный альбумин	69 000	35,5	0,01

альбумина, обладающего наиболее выраженной способностью к связыванию кальция крови, отношение скорости его перехода из плазмы крови в ультрафильтрат наиболее низкое (0,01).

Вследствие этого интенсивность перехода белковосвязанного кальция через мембранный барьер почечных клубочков во много раз ниже, чем интенсивность выделения ионизированного кальция.

Как отмечалось, кальций сыворотки крови включает белковосвязанный кальций (Са-Бл), диффундирующие комплексы с ор-

ганическими и неорганическими кислотами (CaR) и ионизированный кальций (Ca^{++}). На долю ультрафильтрующегося кальция сыворотки крови человека, по данным Э. Мура (1972), приходится 59,6% (рис. 17).

Количество кальция, фильтруемого здоровой почкой, может быть найдено умножением объема фильтрата на его процентное содержание в первичной моче.

По данным разных авторов, ультрафильтрующийся кальций в крови человека и высших животных составляет 40—70% его общего процентного содержания, а интенсивность клубочковой фильтрации достигает у человека 6—7 мг кальция за 1 мин, а у собаки 2,0—2,5 мг/мин.

При точном определении суточной фильтрации кальция клубочками почек следует учитывать и его переход из крови вместе с органическими веществами. Хотя коэффициент диффузии белков через клубочковую мембрану и невысокий, однако при том большом объеме ультрафильтрата (120—130 мл/мин у человека и 40 мл/мин у собаки), который образуется в течение суток, выделение белков в первичную мочу составляет, например у собак, около 15 г (Мерзон, 1972). Если принять во внимание, что 1 г белка (альбумина) связывает около 0,713 мг кальция, то суточная фильтрация белковосвязанного кальция достигает у собаки почти 11,0 мг.

Большая часть выделившегося в первичную мочу кальция подвергается обратному всасыванию в почечных канальцах. По данным Г. С. Арнила (1971), у детей в возрасте от пяти до шести лет суточная фильтрация кальция составляет 5—10 г, из которых 99% реабсорбируется в почечных канальцах.

В опытах на кроликах установлено, что через клубочковую мембрану из крови переходит в течение суток около 1220 мг кальция, а его потери с мочой составляют только 140 мг (Ллойд, 1971). В результате реабсорбции воды и неорганических электролитов в канальцах окончательно выводится из организма значительно меньше солей, чем фильтруется через клубочковую мембрану. В опытах с микропункцией отдельных структур нефрона установлено, что между интенсивностью фильтрации и интенсивностью реабсорбции кальция в почечных канальцах существует определенная связь. Подтверждением этого может

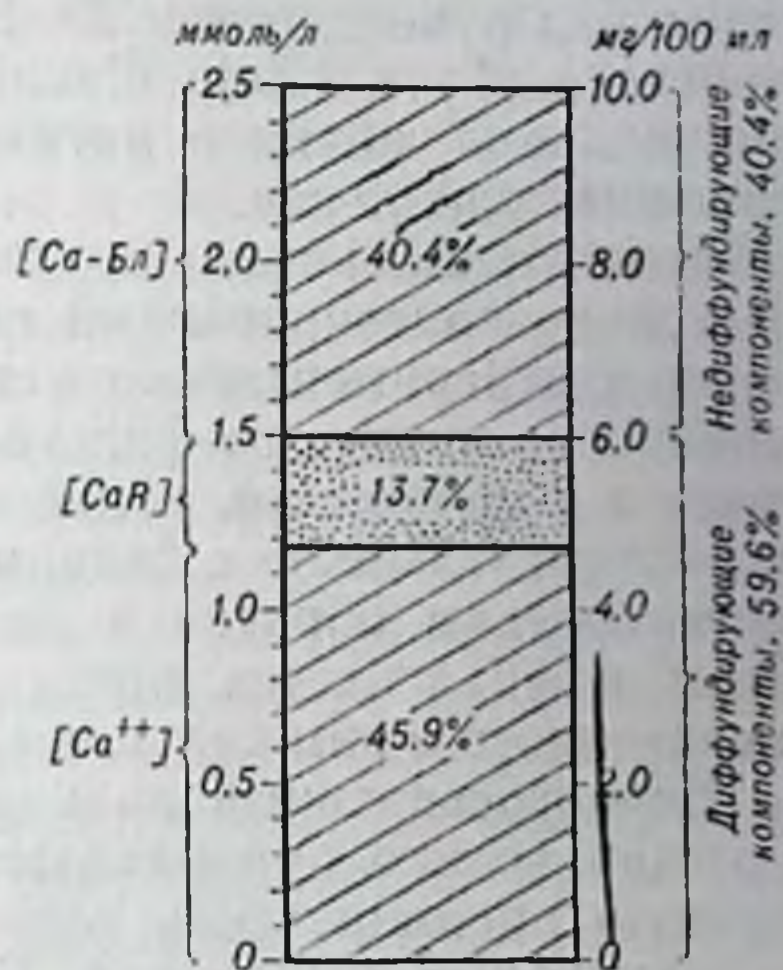


Рис. 17. Содержание ионизированного, диффузионного и белковосвязанного кальция в крови человека (по данным Мура).

служить также зависимость между скоростью выделения кальция с мочой и его процентным содержанием в крови.

Кальций может выделяться в мочу также за счет его секреции эпителиальными клетками почечных канальцев. Особенно выражен секреторный механизм экскреции кальция у водных животных. Исследованиями Г. П. Гусева и др. (1969), проведенными под руководством Ю. В. Наточина, показано, что у черноморского ската (*Raja clavata*) основным механизмом выделения кальция, калия и магния является их секреция эпителием почечных канальцев.

В почечных канальцах подвергается обратному всасыванию не только ионизированный кальций, но и его соединения с белками. Экспериментально установлено, что у собаки за сутки может переходить из фильтрата в кровь около 15,8 г белка или такое же количество, какое переходит из плазмы крови в ультрафильтрат. Вместе с белками транспортируется по лимфатическим сосудам обратно в кровь и связанный с ними кальций. Этим и объясняется почти полное отсутствие в моче белка и связанного с ним кальция.

Белковосвязанный кальций теряется в большом количестве с мочой только при патологии почек, обуславливающей повышенную проницаемость гломерулярной мембраны для высокомолекулярных соединений. Если допустить, что с мочой может выделяться от 20 до 75 мг белка, то при нефрите его почечная экскреция может достигать 50 г. С таким количеством белка ежедневно теряется около 40—50 мг кальция.

Благодаря наличию в крови ультрафильтрующегося и непроницающего через мембранный барьер почечных клубочков белковосвязанного кальция поддержание его уровня в крови осуществляется в основном за счет регулируемого выделения ионизированного и легкофильтрующегося кальция.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЫДЕЛЕНИЕ УЛЬТРАФИЛЬТРУЮЩЕГОСЯ КАЛЬЦИЯ

Кроме белков плазмы крови на скорость фильтрации кальция существенно влияют и другие вещества. Уже давно замечено, что выделение кальция с мочой находится в определенной зависимости от уровня диуреза и содержания натрия в моче. В условиях маннитолового диуреза, сопровождавшегося повышением выделения воды на 40%, экскреция кальция повышалась на 20% от его фильтрующегося количества (Чен, Нейман, 1955). При пероральном введении трем группам белых крыс 500, 1300 и 2000 г воды на 1 кг сухой пищи выделение кальция с мочой во второй группе животных почти в два раза, а в третьей — в три раза превышало его выделение у крыс первой группы. В условиях гипергидратации отмечено также снижение коэффициента удержания кальция в организме.

При увеличении объема внеклеточной жидкости не только происходит увеличение экскреции с мочой натрия, но и увеличивается выделение кальция. Высказывается даже предположение, что в клетках почечных канальцев имеется общая система транспорта Са и Mg, которая частично связана с транспортной системой натрия (Giordano et al., 1968). Интенсивность выделения кальция можно уменьшить путем направленного воздействия на процессы реабсорбции натрия в почечных канальцах. Угнетая, например, его реабсорбцию глюкозидами или этакриловой кислотой, можно получить резкое повышение выделения в составе мочи не только натрия, но и кальция. На основании этих данных предполагается, что ионы натрия являются одним из факторов, участвующих в механизме регуляции почечной экскреции кальция. В связи с этим необходимо обратить внимание на то, что связь между выделением кальция и натрия проявляется только в том случае, когда направленно изменяется реабсорбция натрия в проксимальных канальцах.

Определение интенсивности клубочковой фильтрации кальция или его реабсорбции в почечных канальцах показало, что после внутривенного введения солей кальция или паратгормона выведение с мочой натрия не повышается. Следовательно, можно говорить о зависимости выделения кальция от процессов, связанных с транспортом натрия, а не о зависимости выделения натрия от интенсивности выделения кальция.

На выделение кальция с мочой существенно влияет изменение кислотно-щелочного равновесия крови. В условиях метаболического ацидоза отмечается снижение реабсорбции кальция в почечных канальцах и повышение его почечной экскреции. Одной из причин повышенных потерь кальция с мочой при ацидозе кроме угнетения его реабсорбции является также усиленный выход неорганических электролитов из костной ткани.

Как известно, костная ткань не только является пассивным депо минеральных компонентов, но она выполняет важную буферную роль. При уменьшении рН среды усиливается выход из костной ткани кальция и других неорганических электролитов в кровь, в связи с чем происходит гомеостатирование ее рН. С увеличением концентрации ультрафильтрующегося кальция в крови значительно возрастает и его выделение с мочой.

Отклонение активной реакции крови в щелочную сторону (алкалоз), наоборот, сопровождается снижением его почечной экскреции. Этим, в частности, и объясняется более высокая экскреция кальция с мочой, чем с калом, при диетическом потреблении большого количества щелочных элементов.

В плазме крови значительная часть ультрафильтрующегося кальция образует слабодиссоциированные соединения с лимонной, фосфорной и угольной кислотами, в результате чего не только изменяется активность его ионов, но и понижается

диффузия таких соединений через гломерулярную мембрану почечных клубочков.

Среди различных соединений кальция крови привлекает внимание его взаимодействие с фосфатами. В крови обнаруживаются четыре основные фракции фосфорных соединений: белковая, липидная, кислоторастворимая и неорганическая. Основное количество неорганического фосфора в крови составляют соединения ортофосфорной кислоты с кальцием и другими щелочно-земельными металлами. Существует, однако, мнение, что только половина неорганического фосфора взаимодействует с металлами, а другая часть связана с белками в виде особого комплекса (Greenberg et al., 1936).

Соединения кальция с неорганическими фосфатами существенно изменяют его способность к ультрафильтрации. При введении собакам в левую почечную артерию одно- и двухосновных фосфатов в соотношении 1 : 4 со скоростью 0,2 моль/мин увеличивалось очищение от ультрафильтрующегося кальция на 68% в левой и на 5% — в правой почке. Одновременно с этим, но в меньшей степени, повышалась и реабсорбция кальция в почечных канальцах (Hulley et al., 1969). Под влиянием повышенного поступления фосфатов в кровь экскреция кальция может повышаться до 15% от его фильтрующегося количества, в то время как в норме эта величина составляет только 1%. Связь между выделением кальция и поступлением фосфатов в кровь — важный регулирующий фактор высоких потерь кальция из организма даже при недостаточном поступлении его с пищей, в составе которой всегда содержится достаточное количество фосфатов.

В отличие от кальция, всасывание которого в кишечнике зависит от секреции желчи, наличия витаминов группы D и других факторов, резорбция фосфора протекает более интенсивно и составляет почти 90% его поступления с водой и пищей. Высокое содержание фосфатов в пищевых продуктах растительного и животного происхождения создает условия для стабильного поддержания положительного баланса фосфора, в то время как поступление кальция не всегда обеспечивает потребности организма в его солях. В связи с этим чрезмерное поступление фосфатов может привести к несбалансированной экскреции кальция с мочой и калом.

Что же касается поступления большого количества фосфатов с водой и пищей, то это не представляет угрозы для гомеостаза, так как порог их почечной экскреции значительно превышает возможные колебания диетического поступления фосфора. В свою очередь и кальций влияет на диффузию неорганических фосфатов через клубочковую мембрану. При концентрации кальция в крови 9,4 мг% в ультрафильтрат переходит 100% неорганического фосфора, а уже при 13,8 мг% — 80% и при 32 мг% — только 5% (Grollman, 1927).

Интенсивность выделения кальция с мочой зависит от содержания в крови лимонной кислоты. Связывая ионизированный кальций в физиологически неактивный комплекс, цитрат резко повышает его почечную экскрецию. Способствуют потерям кальция и анионы сульфата, также образующие соединения с кальцием (CaSO_4), в результате чего затрудняется его реабсорбция в почечных канальцах.

Заслуживает внимания влияние молочной кислоты на почечную экскрецию кальция. Замечено, что при физической нагрузке с увеличением содержания молочной кислоты в крови и моче выделение кальция из организма снижается. Парентеральное введение молочной кислоты или ее накопление в тканях в результате интенсивной мышечной нагрузки также вызывает резкое снижение диуреза и на этом фоне — торможение экскреции кальция с мочой. По мнению Р. И. Файтельберга (1941), этот эффект обусловлен нарушением клубочкового кровообращения и угнетением фильтрации неорганических электролитов из крови в гломерулярную жидкость.

Приведенный краткий обзор данных о выделении кальция с мочой показывает, что его взаимодействие не только с белками, но и с другими органическими веществами, а также с неорганическими ионами может существенно изменять его почечную экскрецию.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЧЕК В МЕХАНИЗМЕ РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА

Регуляция кальциевого гомеостаза — сложный комплексный процесс, в котором наряду с почками участвуют органы пищеварительной системы, а также костная ткань, которая может не только выделять кальций в кровь, но и депонировать его большие количества.

Значение почек в этих процессах определяется прежде всего их участием в выделении с мочой ионизированного кальция и диффундирующих его соединений. Однако вследствие того, что циркулирующий в крови кальций находится в динамическом равновесии с протеинами плазмы и различными сывороточными лигандами анионного типа, выделение его ультрафильтрующихся форм изменяет концентрацию белковосвязанного кальция.

Обладая фильтрационной способностью по отношению к большей части кальция сыворотки крови, почки выполняют важную гомеостатическую функцию, даже не оказывая прямого действия на выделение его белковых комплексов.

В то же время свойство кальция образовывать соединения с белками и другими высокомолекулярными органическими соединениями, препятствующими его свободной диффузии через мембранный барьер почечных клубочков, сказывается на особенностях его выделения из организма. В отличие от одноа-

лентных ионов большая часть кальция выводится из организма не с мочой, а с секретами пищеварительных желез.

Взаимодействуя с желчными кислотами и белками уже на этапе кишечного всасывания, кальций поступает в большом количестве в кровь в виде соединений с органическими компонентами, препятствующими его диффузии вместе с другими низкомолекулярными соединениями плазмы крови в первичную мочу. Этим можно объяснить более выраженную экскреторную реакцию со стороны пищеварительных желез на пероральное введение кальция, в то время как его экскреция с мочой в большей степени проявляется при внутривенном введении солей. Характерно, что при пероральном введении натрия и калия их экскреция с мочой возрастает почти в такой же степени, как и после инфузии в общий кровоток (Романенко, 1967).

В соответствии с приведенными экспериментальными данными находятся и клинические наблюдения ряда авторов над уровнем кальция в моче, который определяется в большей степени эндогенными факторами, чем его поступлением в желудочно-кишечный тракт (Lichtwitz et al., 1961). Так, при переломах костей и заболеваниях костной системы резко увеличивается экскреция кальция почками, в то время как уровень диетического поступления отражается преимущественно на его выведении с калом.

Из этого можно заключить, что большие потери кальция с калом происходят в основном за счет его невсосавшихся солей и метаболического кальция, выделяемого с секретами пищеварительных желез и с желчью, в то время как выделение кальция почками является специфической экскреторной реакцией, направленной на поддержание ионного равновесия крови.

Хотя почечная экскреция кальция и составляет всего лишь 10—30% его общих потерь из организма, значение ренальной системы в регуляции кальциевого гомеостаза чрезвычайно большое. Прежде всего, почки являются основным эффекторным органом, быстро реагирующим на малейшие отклонения концентрации кальция в крови. Порог его почечного выделения находится в пределах 6,5—8 мг на 100 мл сыворотки крови. Обладая способностью резко усиливать диурез и концентрировать соли в моче, почки обеспечивают в течение короткого промежутка времени «выравнивание» ионного состава крови. Кроме того, фильтрации в почечных клубочках подвергается наиболее активный в физиологическом отношении ионизированный кальций, незначительные изменения концентрации которого даже в небольших пределах могут вызвать существенные отклонения во многих функциях организма.

При оценке роли почек в регуляции кальциевого обмена нельзя не учитывать их связи с костной системой, выполняющей важную гомеостатическую функцию в теле человека и животных. Так, в течение 15 мин костная ткань человека может по-

глощать до 27 мг внутривенно введенного кальция, депонируя его в форме фосфата кальция и других неорганических солей (Chen, Neuman, 1955). Такие соединения кальция в процессе их обмена с кровью выделяются преимущественно в форме ультрафильтрующихся соединений, которые постепенно экскретируются с мочой.

Высокая лабильность и чувствительность ренальной системы к изменениям концентрации кальция в крови во многом определяется тем, что почки являются важным звеном в проявлении кальцийрегулирующего действия таких гуморальных факторов, как витамин D, паратгормон и тирокальцитонин. Более подробно эти вопросы будут рассмотрены при анализе нейрогуморальной регуляции кальциевого обмена. Здесь же следует подчеркнуть, что под влиянием указанных факторов может резко изменяться фильтрационно-реабсорбционный процесс формирования кальциевого состава мочи, определяющего почечную экскрецию.

УЧАСТИЕ МОЛОЧНЫХ И ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ В ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ

На определенных этапах развития животного организма молочная железа становится органом, в котором наиболее интенсивно протекает обмен кальция. Это наступает сразу после начала лактации и выделения в составе молока матери всех необходимых компонентов для развития новорожденного. Ни с одним из секретов не выделяется такого большого количества кальция, как с молоком. Это и понятно, так как, будучи одним из основных пластических элементов, кальций должен поступать в больших количествах в растущий организм.

Как отмечалось, за шестимесячный период с молоком матери ребенок получает до 50 г кальция. В еще больших количествах выделяется кальций у сельскохозяйственных животных. У коров при годовом удое 3000 л с молоком выделяется 22,5 кг кальция, а у кобылиц его выделение составляет 10—12 кг.

Не останавливаясь больше на видовых особенностях выделения кальция с молоком, постараемся показать значение молочных желез в физиологии кальциевого обмена на примере молочной железы коров.

Общее содержание кальция в молоке коров за период лактации составляет в среднем 142 мг%. Уровень органических соединений кальция в различные периоды лактации подвержен значительным колебаниям и составляет в среднем 92 мг%, а уровень неорганических — 50 мг%.

Содержание кальция в виде органических соединений в молоке весной на 18% ниже, чем в период осенней лактации (табл. 15). Что же касается растворимых неорганических солей кальция, то наиболее высокая их концентрация наблюдается зимой и значительно ниже — осенью.

Сопоставление химического состава плазмы крови и молока показывает, что процентное содержание кальция в молоке в 13 раз, фосфора в 10 раз, а калия в 5 раз выше, чем в плазме крови. Содержание натрия и хлора в плазме крови соответственно в 7 и 3 раза выше, чем в молоке. Указанные различия свидетельствуют о том, что выведение неорганических электролитов с молоком осуществляется в результате активных

Т а б л и ц а 15

Содержание различных форм кальция в молоке в разные периоды года
(по Давыдову, 1969)

Сезон	Органический		Растворимый		Общий	
	мг%	% к сред- нему за год	мг%	% к сред- нему за год	мг%	% к сред- нему за год
Зима	93	101	56	112	149	104
Весна	84	91	53	106	137	96
Лето	93	101	47	94	140	98
Осень	102	110	44	87	146	103

физиолого-биохимических процессов, протекающих в железистом аппарате молочной железы.

По данным М. Г. Закса (1964), формирование электролитного состава молока включает три процесса: фильтрацию ионов из крови, их реабсорбцию и секрецию. На этапе фильтрации концентрация одновалентных ионов в секрете молочных желез соответствует их плазменному содержанию, а затем благодаря реабсорбции воды, натрия и хлора происходит концентрирование кальция, калия и фосфатов. Такое толкование механизма формирования ионного состава молока подтверждается данными о зависимости выделения неорганических ионов молочной железой от их концентрации в крови. Так, при недостаточном поступлении солей кальция в организм лактирующих животных его концентрация в молоке в весенний период может снижаться до 80—85 мг%. Этим и объясняется то, что в период максимальной продуктивности коров, когда запасы минеральных солей исчерпываются, в молоке снижается и содержание кальция.

На интенсивность выделения кальция молочной железой влияет поступление с водой и кормом не только кальция, но и других компонентов рациона. Особенно изменяется минеральный состав молока при гипопроteinемии. Недостаточное поступление с кормом растительных белков приводит к уменьшению содержания кальция в молоке коров до 109 мг% (Швабе, 1949). Зависимость выделения кальция от белкового питания определяется взаимодействием этих компонентов в процессе их транспорта железистыми клетками молочной железы. В молоке около 75% кальция содержится в виде соединений с казеином и только 25% — в ионизированном состоянии и в форме растворимых солей. Это соотношение непостоянно и может значительно изменяться в зависимости от потребляемых кормов. Особенно сказывается на соотношении различных форм кальция в молоке поступление с рационом большого количества кислых продуктов. Например, при силосном кормлении животных в течение длительного времени снижается концентрация наиболее ценного

белковосвязанного кальция и повышается концентрация его неорганических соединений (Давыдов, 1969). Такой тип кормления приводит к изменениям структуры белковокальциевых комплексов, что связано с нарушением биосинтетических процессов в молочной железе.

В состав молока входят различные белки: казеин, альбумин, глобулин и оболочечный белок. Их суммарное содержание в коровьем молоке достигает 3—4% (табл. 16).

Т а б л и ц а 16
Соотношение различных белков
в коровьем молоке, %

Белок	По Инхо- ву	По Зап- ковскому	По Роу- ланду	По Паль- меру и Ви- зе
Казеин	2,7	2,5	2,61	—
Альбумин	0,4	0,75	0,31	—
Глобулин	0,2	0,1	0,11	—
Оболочеч- ный белок	—	—	—	0,003

Наибольшее количество кальция в молоке содержится в форме соединений с белковыми коллоидальными частицами размером 10—20 мкм, а также в виде ионно-молекулярно-дисперсного раствора с диаметром частиц 0,5 мкм и меньше. Такие размеры частиц обеспечивают удержание кальция в солюбилизированном со-

стоянии и предотвращают образование его труднорастворимых фосфатных осадков.

Взаимодействуя с неорганическим фосфатом и кальцием, казеин образует в молоке казеинат-кальцийфосфатный комплекс, который в виде отдельных частичек равномерно распределен в липидной фазе молока. Отдельные молекулы казеина могут объединяться в виде длинных мицеллярных соединений, образующих частицы с молекулярным весом 266—780 млн. (молекулярный вес казеина равен 30 000).

Такая мицеллярная форма казеина состоит не менее, чем из одиннадцати фракций; четыре основные: α , β , γ , κ -фракции определяют его физико-химические свойства.

К воздействиям ионов кальция наиболее устойчива κ -фракция, в то время как остальные фракции подвергаются коагуляции при соприкосновении с ионизированным кальцием.

Согласно гипотезе Пайенса, мицелла казеина имеет специфическую форму, на поверхности которой располагаются κ -фракции, защищающие другие фракции от коагулирующего действия ионов кальция (рис. 18). Поэтому несмотря на связывание казеином большого количества кальция его коллоидальные свойства при этом не изменяются.

Существует точка зрения, согласно которой κ -фракция локализована не на поверхности мицеллы, а в центре ее. При этом ионы кальция выполняют функцию своеобразных кальциевых мостиков, связывающих между собой все фракции в частице казеина (рис. 19). Существуют и другие гипотезы взаимодействия кальция с казеином в мицеллярной его частице, однако принци-

пиально они не отличаются от приведенных выше. В результате тепловых воздействий или повышения кислотности молока нарушается его мицеллярная структура, при которой освобождающийся ионизированный кальций вызывает коагуляцию α , β , γ -фракций. Это свойство кальция лежит в основе створаживания молока, а также используется в пищевой промышленности для получения сыров.

Кальций может взаимодействовать также с другими белками молока. В этом отношении наибольший интерес представляют альбумины, содержание которых в течение лактационного периода подвержено резким колебаниям. Так, в первый день после отела в молозиве коров содержится до 20% альбумина, а в последующие дни его содержание составляет 0,5—0,8% при среднегодовой величине 0,43%.

Как отмечалось, альбумин обладает высокой кальцийсвязывающей способностью, в связи с чем при повышении его выделения с молоком резко возрастают и потери минеральных ве-

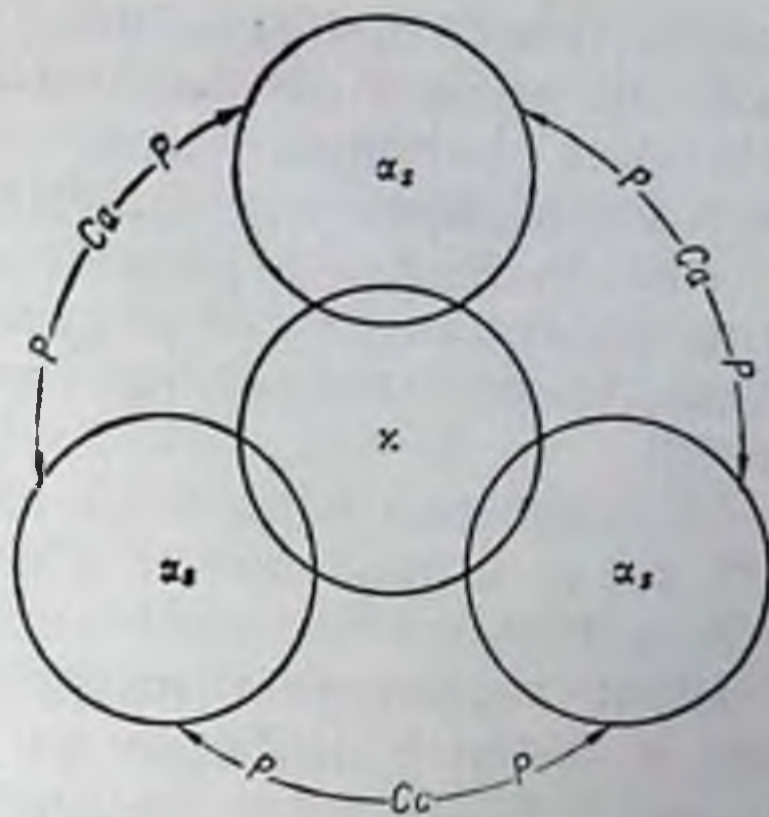


Рис. 18. Расположение кальция в мицеллярной структуре казеина (по Пайенсу).

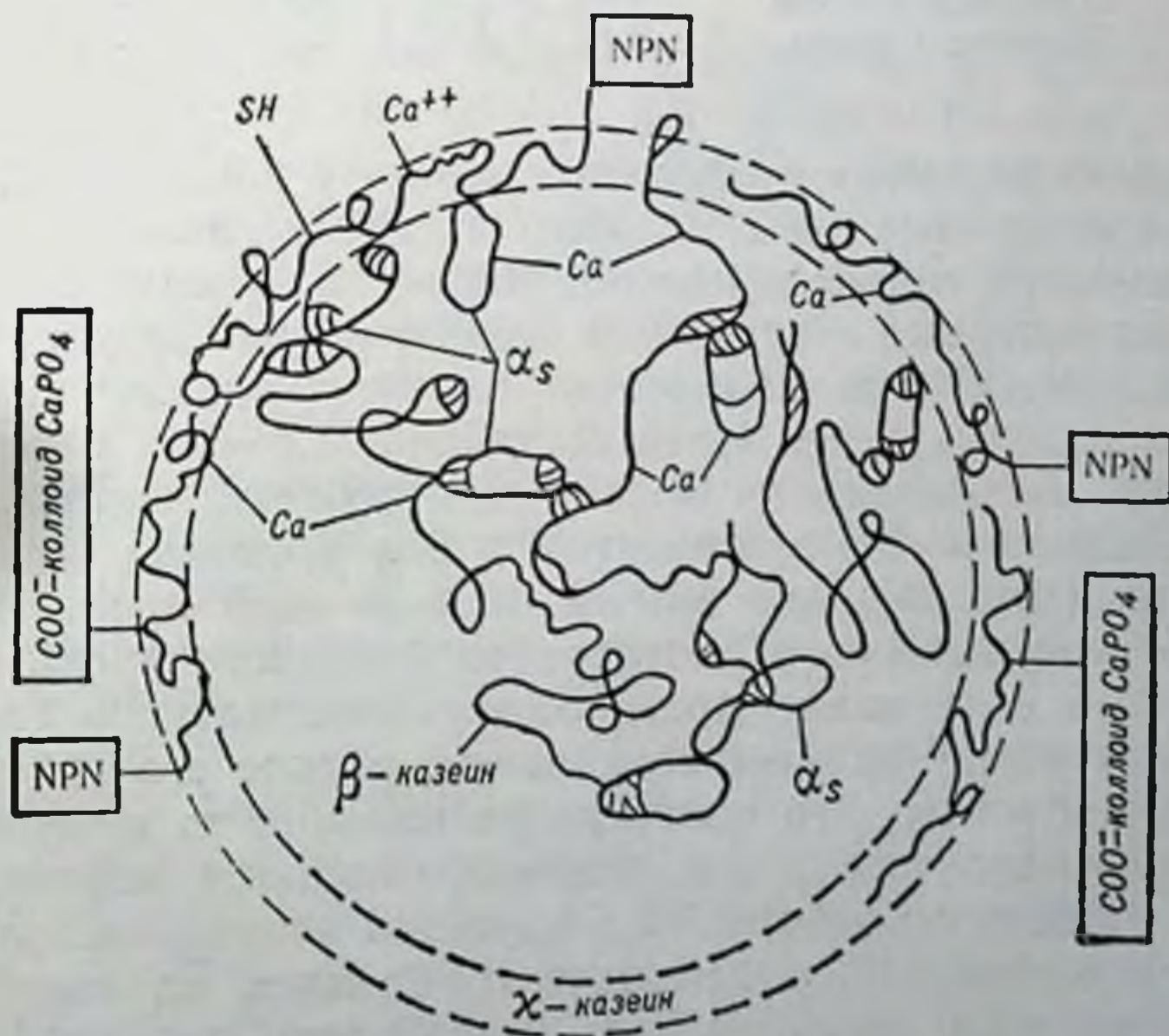


Рис. 19. Взаимодействие кальция, фосфора и белковых фракций в мицелле казеина (по Бори).

ществ. Несбалансированный по кальцию рацион животных может привести в лактационный период к развитию глубоких нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Особенно это опасно для высокопродуктивных животных, которые в первые дни после отела теряют огромные количества кальция. В этом отношении заслуживает более детального рассмотрения такое послеродовое заболевание крупного рогатого скота, как родильный парез.

Клинически родильный парез развивается через 12—72 ч после отела и проявляется в виде двигательного паралича с явлениями коматозного состояния. В биохимическом отношении эта болезнь характеризуется резким падением уровня общего кальция в крови и особенно его ионизированных форм. Снижается также концентрация неорганического фосфора в плазме крови и повышается концентрация магния (табл. 17).

Т а б л и ц а 17

Содержание кальция, магния и неорганического фосфора в крови клинически здоровых и больных послеродовым родильным парезом коров, мг на 100 мл сыворотки (по Джонсу, 1972)

Объект исследования	Ионизированный кальций	Общий кальций	Неорганический фосфор	Магний
Здоровые коровы	1,65	9,35	4,57	1,66
Больные коровы	0,44	4,35	2,16	2,19

Причиной развития родильного пареза у животных является быстрая потеря кальция с молоком в начале лактации на фоне уже имеющейся гипокальциемии. Насколько значительны потери кальция в первые сутки после отела у коров свидетельствуют такие данные. Общее количество циркулирующего кальция в крови у нелактирующих коров составляет 1,5—2 г, а его суточный оборот не превышает 10 г; у лактирующих коров этот показатель достигает 35 г; при этом в 2 л молозива содержится столько кальция, сколько его имеется во всей крови. Подсчитано, что в первые сутки лактации из кровяного русла выделяется за 1—5 ч (в зависимости от функционального состояния молочной железы) количество кальция, равное его содержанию в крови. Ввиду того, что поступление кальция из кишечника не компенсирует его потерь с молозивом, создается дефицит минеральных солей в организме. Что касается возможностей выравнивания отрицательного кальциевого баланса за счет выхода ионов из костных депо, то они ограничены, так как в период беременности животного значительные количества кальция затрачиваются на формирование плода. Предпосылкой

развития послеродового родильного пареза и является отрицательный кальциевый баланс, возникающий в предродовой период.

Приведенные данные свидетельствуют о том, насколько выделение солей кальция с молоком может влиять на его баланс в организме. Молочная железа сама по себе не является регуляторным органом кальциевого обмена, но в лактационный период она может оказывать настолько сильное воздействие на кальциевый метаболизм, что его выделение с мочой и секретами пищеварительных желез значительно снижается.

В выделении кальция из внутренней среды организма определенную роль играют потовые железы. Общая секреторная площадь всех потовых желез у взрослого человека составляет около 5 м², а на ней насчитывается до 2,5 млн. железистых образований.

Интенсивность выделения воды и неорганических электролитов с потом зависит от функционального состояния организма, температурных условий окружающей среды, физической нагрузки и нервного напряжения. В условиях покоя и умеренного климата потоотделение у человека составляет около 300 мл/сутки. При

пребывании на солнце оно может возрасть до 2,3 л/сутки, а в условиях пустыни до 1,3—1,7 л/ч (Шмидт-Нельсен, 1972). Значительно повышается выделение воды и солей через кожные покровы у рабочих горячих цехов. При этом максимально допустимое потоотделение не должно превышать 1 кг/ч при 8-часовой температурной экспозиции в день или 1,3 кг/ч в течение 6 ч работы (Шеррер, 1973). В течение этого времени выделяется до 5 г/л хлористого натрия.

Что же касается потерь кальция с потом, то они во много раз меньше выделения одновалентных ионов. На основании многочисленных исследований установлено, что концентрация кальция в поте почти в 100 раз ниже концентрации натрия и в 10 раз ниже концентрации калия (табл. 18).

Из этого следует, что при умеренном потоотделении через кожные покровы выделяется не более 6 мг кальция в сутки. Для сравнения отметим, что суточные потери кальция с мочой и калом у людей с полноценным пищевым рационом составляют 300—700 мг. В общем кальциевом балансе организма его выделение с потом представляет ничтожно малую величину. Однако при работе в условиях горячих цехов, где резко возрастает потоотделение, или во время пребывания человека в пустынной

Т а б л и ц а 18
Содержание неорганических электролитов в поте и плазме крови человека (по Кипо, 1959)

Элемент	Содержание, мг%	
	В поте	В плазме крови
Хлор	320	360
Натрий	200	340
Калий	20	18
Кальций	2	10
Магний	1	2,5

местности суточное выделение кальция потовыми железами превышает до 100—160 мг. Описаны случаи, когда потери кальция через кожные покровы превышали его почечную экскрецию (Калантаевская, 1972). Между тем сведения, касающиеся роли кожи в обмене кальция, крайне ограничены и не позволяют получить более полного представления о ее физиологическом значении в регуляции минерального обмена. Необходимо более точно определить пределы колебаний выделения кальция при определенных физиологических состояниях организма, установить факторы и механизмы, регулирующие его потери через кожные покровы.

НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

У большинства животных концентрация кальция в крови колеблется в пределах 5—5,5 мэкв/л; при этом 50—60% приходится на долю ультрафильтрующегося кальция. Соотношение содержания равновесного и связанного с белками и другими органическими соединениями кальция зависит от вида, пола и возраста животных. Особенно наглядно это можно проследить на примере птиц. Так, в период, предшествующий яйцекладке, концентрация кальция в плазме крови у кур, голубок, индюшек и других представителей пернатых возрастает в 2,5—3 раза. Однако содержание физиологически активного ионизированного кальция почти не изменяется. Оно повышается в основном за счет его белковых соединений, которые служат депо минеральных веществ в животном организме. Как отмечалось, изменение концентрации ионизированного кальция в крови может привести к существенным нарушениям процессов сворачиваемости крови, деятельности сердечной мышцы, клеточной проницаемости и др. Поэтому регуляция кальциевого обмена является одной из важнейших сторон деятельности организма животных, находящихся на разных ступенях эволюционного развития.

Еще несколько лет назад считалось, что имеется два основных фактора регуляции фосфорно-кальциевого обмена — гормон паращитовидных желез и витамин D — и три основные области их действия. Это — всасывание кальция и фосфора в кишках, их депонирование в костях, а также выведение из организма указанных элементов почками и пищеварительными железами. Однако такой упрощенный взгляд на регуляцию обмена кальция в организме противоречил многим фактам. По характеру действия паратиреоидный гормон и витамин D являются синергистами и не могут обеспечить поддержание его гомеостаза при разнонаправленных воздействиях на минеральный обмен. Под влиянием этих гуморальных факторов обеспечивается только повышение его уровня в крови в результате усиления всасывания кальция в кишках и резорбции минеральных солей из костной ткани. Что касается гипокальциемической регуляции, то она может осуществляться другими системами.

В последние годы накоплен достаточный экспериментальный и клинический материал, подтверждающий существование гормональной регуляции снижения концентрации кальция в крови. Гормон гипокальциемического действия (тирокальцитонин) выделен из парафолликулярных клеток щитовидной железы не только млекопитающих, но и некоторых видов рыб и амфибий. В отношении роли других эндокринных органов и их связей с центральными и периферическими нервными образованиями данные литературы не обобщены и не дают целостного представления о всех регуляторных системах кальциевого обмена. Поэтому мы считаем необходимым рассмотреть в данной главе наиболее широкий круг вопросов нервной и эндокринной регуляции кальциевого обмена.

Давно замечено, что у животных с удаленными паращитовидными железами концентрация кальция в крови не превышает 3—3,5 мэкв/л. После введения паратгормона она возрастает до 5—5,5 мэкв/л. Эти наблюдения дали основание предполагать существование двух механизмов поддержания определенного уровня кальция в крови — пассивного и активного.

Пассивный механизм включает диффузию неорганических ионов из костных депо в кровь, в результате чего в плазме всегда поддерживается определенная концентрация солей. В скелете взрослого человека сосредоточено около 1200 г кальция, 530 г фосфора, 11 г магния. Это составляет соответственно 99, 87 и 58% всего содержания указанных элементов в животном организме. Между неорганическими компонентами крови и костной ткани осуществляется постоянный обмен. Особенно высокая обмениваемость кальция между костными кристаллами, обладающими лабильной структурой, и плазмой крови. К числу таких неполностью минерализованных структур относятся остеоны, в которых содержится много гидратированных кристаллов. Вследствие соприкосновения их поверхности с межклеточной жидкостью происходит постоянная диффузия ионов в окружающую среду. Скорость обмена кальция между костной тканью и средой во многом определяется размерами кристаллов.

Благодаря малым размерам элементарной ячейки кристалла активная поверхность 1 г кости достигает 130—260 м², а в расчете на всю костную ткань — почти 2 км². Постоянный обмен кальция между костными кристаллами и плазмой крови создает определенный уровень его в крови (около 3,5 мэкв/л). Повышение содержания кальция до 5—5,5 мэкв/л следует рассматривать как перенасыщение жидкостей крови минеральными компонентами в результате включения в эти процессы активных биохимических механизмов, регулируемых гормональными и нейротропными веществами. Из гуморальных факторов, обеспечивающих поддержание кальциевого гомеостаза, наибольшее

значение имеет паратгормон, тирокальцитонин и витамин D. Влияют на обмен кальция и гормоны других эндокринных желез, функциональная активность которых находится под контролем нервной системы.

УЧАСТИЕ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Впервые влияние паращитовидных желез на обмен кальция после удаления их при тиреоидэктомии отмечено в 1834—1835 гг. Рейнардом. Однако только в 1880 г. Сандерстрем (Sanderstrom) описал паращитовидную железу как самостоятельный орган, а Мак-Кэллем и Вегтлин (Mac Callum, Voegtlin) в 1909 г. установили связь между паратиреоидэктомией и изменением уровня кальция в плазме крови.

Паращитовидные железы образуются из третьего и четвертого глоточных карманов и имеют парное строение. Кроме млекопитающих они обнаруживаются у птиц, рептилий и многих видов рыб. У селяхий железы выявляются в виде скопления эпителиальных клеток, расположенных непосредственно в паренхиме щитовидной железы. У карпа, леща и других костистых рыб железы вплотную прилегают к тиреоидной ткани, а у лягушек и тритона они имеют вид небольших (от 0,5 до 1 мм в диаметре) округлых телец, сливающихся с тканью щитовидной железы.

У лабораторных животных (морских свинок, крыс) железы хорошо сформированы и легко обнаруживаются на верхнем и нижнем полюсах щитовидной железы. У травоядных животных и грызунов часто имеется добавочная паратиреоидная ткань непосредственно в толще щитовидной железы. Этим и объясняется относительно редкое проявление острой кальциевой недостаточности у таких животных после удаления паращитовидных желез.

Клетки паращитовидных желез обладают высокой чувствительностью к изменениям концентрации кальция в крови. При этом реакцией желез на его повышенное содержание является снижение секреции гормона, а при падении уровня кальция, наоборот, усиление выделения паратгормона в кровь. В опытах на крысах обнаружено, что при перфузии 15 мг%-ным раствором глюконата кальция передней камеры глаза, в которую предварительно трансплантировали паращитовидные железы, происходило быстрое снижение концентрации кальция в крови, а при замене перфузата низкокальциевым раствором повышалась его концентрация в общем кровотоке (Dale et al., 1965). Существование подобной зависимости дало основание говорить о взаимодействии паращитовидных желез и кальция крови, как о саморегулирующейся системе, действующей по принципу обратной связи.

Влияние кальция крови на паращитовидные железы проявляется не только в изменении их функциональной активности, но и в морфологических изменениях. Например, при уменьшении кальциевой добавки в корм высокопродуктивных коров наряду с усилением секреции паратгормона развивается гипертрофия железы. У таких животных усиливается выделение оксипролина с мочой, что свидетельствует об активации процессов деминерализации кости.

На образование паратгормона влияет также содержание фосфатов, нормальный уровень которых в крови у большинства животных составляет около 4 мг на 100 мл сыворотки крови. Между содержанием кальция и фосфора в жидкостях организма существует обратно пропорциональная зависимость. Так, с увеличением концентрации кальция в крови снижается уровень фосфатов, и, наоборот, с повышением концентрации фосфатов уменьшается содержание кальция.

Удаление паращитовидных желез приводит к резкому падению концентрации кальция во всех жидкостях тела животных, к появлению тетанических судорог и их гибели. Симптомы заболевания с явлениями судорог развиваются при снижении концентрации кальция в крови ниже 7 мг на 100 мл плазмы. Введение в таких случаях солей кальция может предотвратить появление тетанических судорог и продолжить жизнь паратиреоидэктомированных животных. По данным Кеннея (Kenney, 1962), из 172 паратиреоидэктомированных крыс, получавших обычный рацион, в течение первых суток погибло 3%, а в последующие 12 дней — 26%. При содержании животных на низкокальциевом рационе уже в течение первой недели погибало до 31% крыс. Особенно низкая выживаемость наблюдалась у крыс, содержащихся перед операцией на бескальциевой диете.

Характерный признак гипопаратиреоза — снижение содержания кальция не только в крови, но и в других биологических жидкостях, в том числе и в секретах пищеварительных желез. При этом наряду с уменьшением концентрации ионизированного кальция снижается и содержание его белковосвязанных форм, а также соединений кальция с фосфатами и карбонатами. Одновременно с этим уменьшается концентрация кальция в других тканях. По данным М. С. Кахана (1968), ионные изменения развиваются даже в мозговой ткани. Если в сером веществе головного мозга собак содержалось 18,5 мг кальция на 100 г ткани, а в белом 20,4 мг, то после удаления паращитовидных желез и появления симптомов тетании концентрация кальция в сером веществе уменьшалась до 11,2 мг% (на 40%), а в белом — до 18 мг% (на 10%).

Наиболее существенные изменения происходят в кальциевом составе спинномозговой жидкости. При уровне кальция 5—6 мг% его концентрация у паратиреоидэктомированных живот-

ных уменьшается почти на 50%. В период развития тетанических судорог уровень кальция снижается до 2,6—3,0 мг%.

Введение животным паратгормона нормализует его концентрацию в крови и спинномозговой жидкости.

Изучение механизма действия гормона паращитовидных желез на обмен кальция начали проводить после того, как Хансон и Коллип (Hanson, 1925; Collip, 1925) испытали приготовленный ими экстракт паращитовидных желез крупного рогатого скота и доказали, что он способен восстанавливать нормальный уровень кальция у собак с удаленными паращитовидными железами.

Из сырых препаратов паратгормона выделены продукты окисления 7-дегидрохолестерина. Исследованиями В. П. Вендта и сотр. (1972) показано, что неомыляемая фракция паратгормона в зависимости от дозы влияет на накопление кальция в костной ткани. При дозе 0,5 мкг неомыляемого остатка паратгормона наблюдается вымывание кальция из кости крыс, а увеличение дозы до 2 мкг приводит к накоплению кальция костной тканью. В результате анализа механизма действия паратгормона высказано предположение о том, что неомыляемые вещества стеариновой природы, полученные из гормонального препарата паращитовидных желез, обладают такими же свойствами, как и паратгормон, выделенный из паращитовидных желез.

Паратгормон не обладает высокой биологической устойчивостью. Период его распада составляет около 22,3 мин, а концентрация в крови колеблется в пределах 0,1—0,5 мг/мл (Melick et al., 1965). При отклонении концентрации кальция в крови от средненормальных величин изменяется и содержание гормона.

Каков же механизм действия гормона паращитовидных желез на обмен кальция? Рассмотрим две основные гипотезы — почечную и костную.

Согласно костной гипотезе, поддержание концентрации кальция на определенном уровне осуществляется благодаря динамическому равновесию между кальцием костей и плазмой крови. Гомеостатическое регулирование этого равновесия обеспечивается влиянием паратгормона на резорбтивные процессы в кости, в результате чего из костных кристаллов и освобождается кальций. Чем выше концентрация паратгормона, тем интенсивнее протекает деминерализация кости и больше переходит в кровь неорганических ее компонентов.

По своему действию паратгормон относится к гиперкальциемическим факторам, регулирующим уровень кальция в крови за счет повышения его всасывания в кишках и выхода ионов из костных депо. Растворимость минерального компонента кости под влиянием паратгормона осуществляется благодаря его действию на окислительные процессы в клетках органического матрикса кости. Согласно данным У. Ньюмана и М. Ньюмана

белков плазмы крови к взаимодействию с кальцием. Работами Л. Р. Перельмана (1924) впервые показано, что в условиях недостаточности паращитовидной железы резко снижается способность белков к связыванию кальция, в результате чего увеличивается количество его ультрафильтрующихся соединений. Этому способствует и уменьшение общего количества белков крови в условиях паратиреоидэктомии или гипофункции железы (Павлов, 1917). Увеличение содержания ультрафильтрующегося кальция во внеклеточной жидкости сопровождается его повышенными потерями с мочой.

В основу почечного механизма действия паратгормона положено его влияние на процессы фильтрации и реабсорбции кальция и фосфора в почечных канальцах.

Согласно почечной гипотезе Олбрайта (Albright, Reifenshtein, 1948), первичным в действии паратгормона является влияние на метаболизм фосфора в почках, а изменения содержания кальция в крови и костях развиваются как вторичная реакция на изменение соотношения в содержании этих элементов в организме животных. При этом в основе механизма действия гормона паращитовидных желез лежат четыре последовательных процесса: усиление выделения фосфатов с мочой, снижение их уровня в крови, увеличение концентрации кальция в плазме, вызванное его повышенным выходом из кости вместе с фосфатами, и усиление их почечной экскреции из организма. Следует отметить, что появляется все больше данных, подтверждающих прямое влияние гормона паращитовидных желез на почечную экскрецию кальция.

Непосредственное действие паратгормона на почки можно проследить при его введении в одну из почечных артерий собаки, у которой отдельно выведены мочеточники. При этом в моче, собранной из почки, в артерию которой вводили паратгормон, количество фосфатов резко возрастает, тогда как в моче, собранной из второй почки, этого эффекта не наблюдали.

Выделение кальция с мочой усиливается не только в результате введения паратгормона, но и после экстирпации желез. Анализ этого явления выявил более сложный характер взаимоотношений паращитовидных желез и почек в процессах выделения кальция, чем это вытекает из гипотезы Олбрайта. Действительно, под влиянием паратгормона повышается почечное выделение фосфатов, связанное с торможением их реабсорбции в дистальных частях проксимальных отделов почечных канальцев. Подобный эффект наблюдается уже в первые 10—15 мин после внутривенного введения паратгормона (Stanbury, 1963). Однако, как показывают исследования, основанные на микропункции отдельных участков нефрона, гормон паращитовидных желез оказывает сильное влияние непосредственно на реабсорбцию кальция в почечных канальцах, в результате чего значи-

тельно возрастает его обратное всасывание из ультрафильтрата (Kleeman et al., 1961; Clark, Rivera-Cordero, 1973). Благодаря этому значительно уменьшается потеря кальция с мочой у животных с гиперфункцией паращитовидных желез.

Таким образом, под влиянием паратгормона, с одной стороны, возрастает всасывание кальция в кишках и его выход из кости, что вызывает увеличение внеклеточного содержания Са, обуславливающего усиление почечной экскреции, а с другой — повышается реабсорбция ионов в почечных канальцах, препятствующая увеличению его выхода из организма. Разнонаправленным характером действия паратгормона на реабсорбцию кальция и фосфора в почках объясняется отсутствие параллелизма в экскреции этих элементов с мочой у животных с гипо- или гиперфункцией паращитовидных желез.

На основании приведенных выше данных нельзя отдать предпочтение какой-либо одной из рассмотренных гипотез. Более правильным представляется существование различных точек приложения паратгормона и его широкое действие на различные кальцийрегулирующие системы (рис. 20). Такое предположение логически вытекает из участия в регуляции кальциевого обмена костной, пищеварительной и выделительной систем организма.



Рис. 20. Основные пути влияния паратгормона на обмен кальция.

УЧАСТИЕ ПАРАФОЛЛИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Исследованиями последних лет установлено, что парафолликулярные клетки щитовидной железы высших позвоночных животных выделяют в кровь гормональное вещество, обладающее выраженным гипокальциемическим действием. Эмбрионально такие клеточные структуры образуются из пятого-шестого жаберных карманов и у млекопитающих сливаются с тканью щитовидной железы. У птиц и низших позвоночных животных они анатомически разделены, а скопления парафолликулярных клеток образуют так называемые ультимобранхиальные железы. Функция ультимобранхиальных желез у птиц и рыб определяется гипокальциемическим действием вырабатываемого ими гормона — тирокальцитонина. Удаление у этих животных

ультимобранхальных желез приводит к быстрому повышению концентрации кальция в крови, а введение на этом фоне рыбам (угорь, сом) тирокальцитонина, полученного из щитовидных желез свиней, нормализует его плазменное содержание.

Имеются, однако, данные, свидетельствующие о том, что у таких костистых рыб, как *Fundulus heteroclitus*, ультимобранхальные железы почти не влияют на обмен кальция. Решающее значение в поддержании кальциевого гомеостаза у них принадлежит тельцам Станиуса и гипофизу (Pang, 1973).

У головастиков удаление желез сопровождается отставанием роста и резким нарушением минерализации кости. У взрослых лягушек в известковых мешках слухового аппарата и других костных структурах появляется пористость, характерная для остеопороза (Лейбсон, Плесецкая, 1974).

У высших позвоночных животных впервые действие тирокальцитонина обнаружено во время перфузии тирео-паратиреоидного аппарата собаки кровью с повышенной концентрацией кальция (14 мг%). Было замечено, что сразу после введения перфузируемого раствора быстро снижается, а затем медленно повышается концентрация кальция в плазме крови. Такой двухфазный характер изменения концентрации кальция навел на предположение об образовании паращитовидными железами кроме паратгормона и другого гормонального вещества, обладающего гипокальциемическим действием (Cooper, 1963, 1969). Такое предположение согласовалось с гипокальциемическим действием одной из фракций, выделенной методом тонкослойной хроматографии из экстракта щитовидной железы (Marney, Reglot, 1957).

На этом основании было высказано предположение о том, что секретируемый паращитовидными железами гормон по своей структуре неоднороден, а содержит гипо- и гиперкальциемические факторы. При повышении же концентрации кальция гипокальциемическое вещество вызывает снижение его уровня в крови. Однако одно обстоятельство противоречило такому объяснению и заставило задуматься о возможной роли в регуляции кальциевого обмена не только паращитовидных, но и щитовидных желез. Это — появление гипокальциемического эффекта при удалении паращитовидных желез выжиганием.

При таком вмешательстве не только разрушаются паращитовидные железы, но также подвергается тепловому раздражению и окружающая тиреоидная ткань. Следовательно, реакция со стороны кальция крови может быть связана только с деятельностью щитовидной железы. Данное предположение вполне логично, поскольку между функциональной активностью щитовидной железы и уровнем поступления кальция в организм существует определенная связь. Так, при высоком содержании кальция в продуктах питания значительно возрастает выработка тиреоидных гормонов. Этим, в частности, объясняется то, что

зобная эпидемия особенно тяжело протекает в районах, где преобладают известковые горные породы, а вода и почва содержат много кальция.

Прямое подтверждение образования гипокальциемических гормональных веществ в тиреоидной ткани получено при испытании отдельных высокоочищенных фракций, выделенных с помощью ультрацентрифугирования и фракционирования методом гель-фильтрации экстрактов щитовидной железы (Hirsch

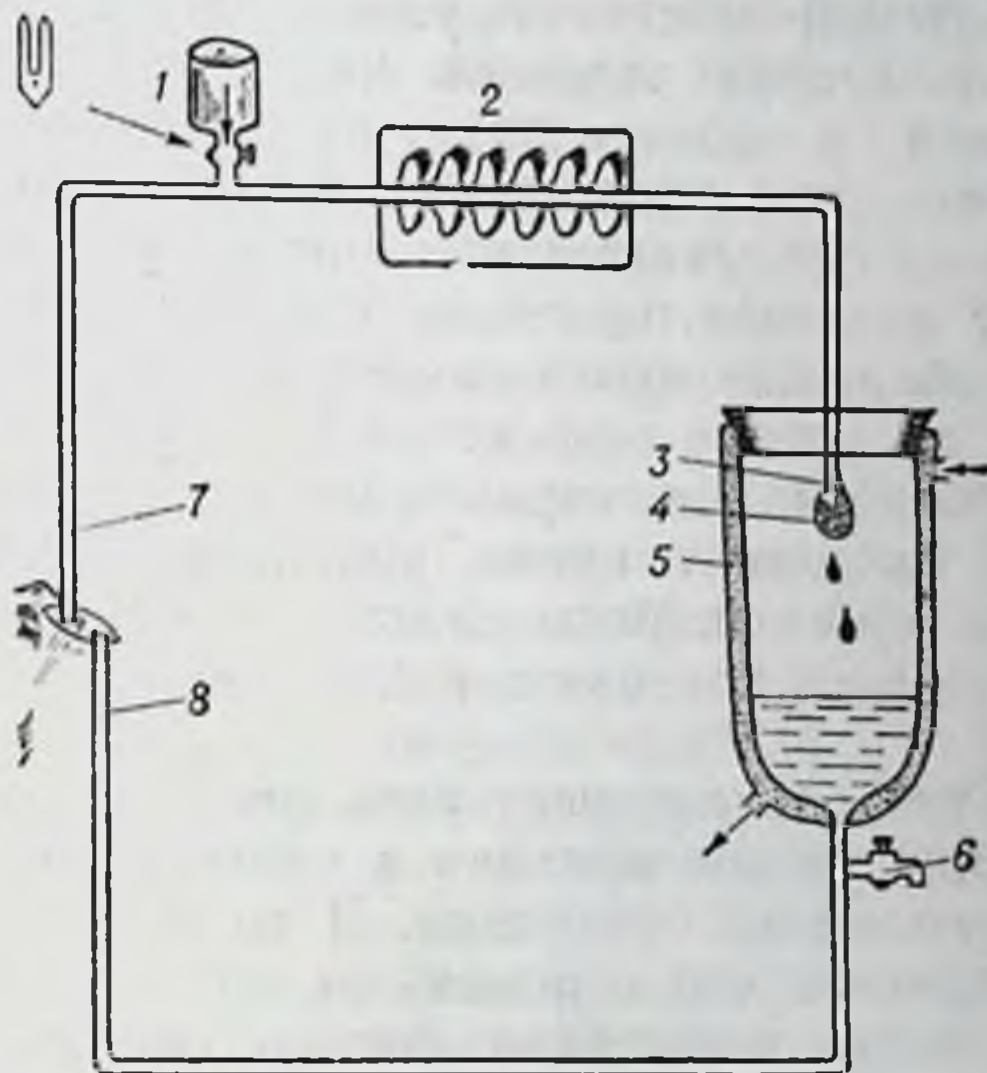


Рис. 21. Перфузия тиро-паратиреоидного аппарата свиньи для изучения роли щитовидных и паращитовидных желез в регуляции кальциевого обмена:

1 — система для капельного введения в перфузируемую жидкость кальция или хелагообразующего агента, 2 — насос, 3 — сонная артерия, 4 — ткань щитовидной и паращитовидной желез, 5 — водяной чехол для подогрева воды, 6 — отвод для взятия крови, 7 — канюля в сонной артерии, 8 — канюля в яремной вене.

et al., 1964). Позже доказательства образования тирокальцитонина парафолликулярными клетками щитовидных, а не паращитовидных желез были получены в опытах с их отдельной перфузией на животных (свиньях и овцах), у которых железы расположены на значительном расстоянии друг от друга (рис. 21). Если в оттекающем от железы перфузате содержались вещества, снижающие концентрацию кальция в крови, то после его прохождения через паращитовидные железы они не обладали гипокальциемическими свойствами.

На основании этих данных сделан вывод о том, что участвуют в образовании гипокальциемического гормона — тирокальцитонина — щитовидные, а не паращитовидные железы (Carr et al., 1968). Что касается способности тиреоидной ткани к

образованию указанного гормона, то, как показывают гистофизиологические исследования, этим свойством обладают только парафолликулярные клетки, имеющиеся у высших животных и человека, а у рыб и птиц — ультимобранхиальные железы.

Из этих клеточных образований удалось выделить и специфически действующее на обмен кальция вещество, которое по своей природе относится к пептидным гормонам с молекулярным весом около 35 000.

Тирокальцитонин обладает определенной видоспецифичностью. Тирокальцитонин человека не вызывает гипокальциемического эффекта у собак и крыс, а тирокальцитонин свиней существенно изменяет уровень кальция у крыс и рыб; менее эффективным он оказывается при введении собакам.

По своему влиянию на обмен кальция тирокальцитонин и паратгормон обладают противоположным действием. Это проявляется как на уровне эффекторной клетки, так и в связи с изменением образования паратгормона. Вызывая снижение концентрации кальция в крови, тирокальцитонин стимулирует поступление в кровь паратгормона, который в свою очередь ускоряет всасывание кальция в кишках и его выход из костных депо.

Отмечено, что после парентерального введения тирокальцитонина снижение уровня кальция в крови не связано с его повышенным выходом из организма. В то же время быстрота, с которой проявляется его гипокальциемическое действие и возрастает накопление кальция в костях, свидетельствует о его специфическом действии на систему костных клеточных структур. При этом, если паратгормон стимулирует пролиферацию фибробластов и остеокластов, в результате чего усиливаются резорбтивные процессы в кости, то тирокальцитонин тормозит эти процессы.

В отличие от паратгормона, который усиливает остеоцитарную и остеокластическую резорбцию кости, сопровождающуюся разрушением органического матрикса и деминерализацией костной ткани, тирокальцитонин снижает остеокластическую резорбцию.

Согласно гипотезе Велза и Ллойда (Wells, Lloyd, 1968), это действие тирокальцитонина связано с его стимулирующим влиянием в отношении фосфодиэстеразы, которая разрушает циклический 3',5'-аденозинмонофосфат, обладающий медиаторным действием на активность многих ферментов, в том числе и паратгормона. Следовательно, «антагонизм» в действии паратгормона и тирокальцитонина проявляется на клеточном и молекулярном уровнях.

В последние годы антирезорбтивное действие тирокальцитонина все больше привлекает внимание эндокринологов и клиницистов (Алешин, 1969; Комиссаренко и др., 1969; Орлов, 1969). Применение отечественного тирокальцитонина, впервые полу-

ченного в 1968 г. из щитовидных желез крупного рогатого скота (Стекольников, 1972), дало обнадеживающие результаты при лечении больных с нарушениями метаболизма костной ткани и связанными с ними структурно-функциональными заболеваниями скелета (Брискин, 1973). В экспериментальных исследованиях на крысах показано, что тирокальцитонин оказывает стимулирующее влияние на остеогенез при экспериментально вызванных деструктивных изменениях костной ткани, заметно ускоряет костеобразование у животных при переломах трубчатых костей (Брискин, 1971, 1972).

Для установления физиологического действия тирокальцитонина применяется довольно простой и легко осуществимый способ перфузии изолированной кости животных (рис. 22). При этом большеберцовая кость после предварительной очистки от мышц помещается в теплую парафиновую баню. Затем через один из наиболее крупных сосудов кости пропускается артериальная кровь. Такой костный препарат фиксируется резиновым чехлом с тем, чтобы перфузируемая кровь, пройдя через толщу кости, могла стекать с ее нижнего конца. Химический состав оттекающего перфузата после предварительного добавления к крови тирокальцитонина позволяет сделать вывод о его влиянии на обмен кальция в кости.

После подкожного введения крысам тирокальцитонина, выделенного из желез свиней, уровень кальция в крови значительно снижается уже в первые 5—8 мин. Одновременно с этим возрастает его накопление в трубчатых и плоских костях скелета. Например, после однократного введения в общий кровоток радиоактивного кальция (Ca^{45}) и гормона уже в течение 30 мин радиоактивность в теменной кости повышалась на 10%, в метафизарной — на 34% и в дистальной части бедра — почти на 30% (Aliaroulis et al., 1965). У нефректомированных животных поглощение кальция при введении Ca^{45} с гормоном возрастало на 18,5% по сравнению с 9,5% у интактных крыс (Wase et al., 1966). Под влиянием гормона значи-

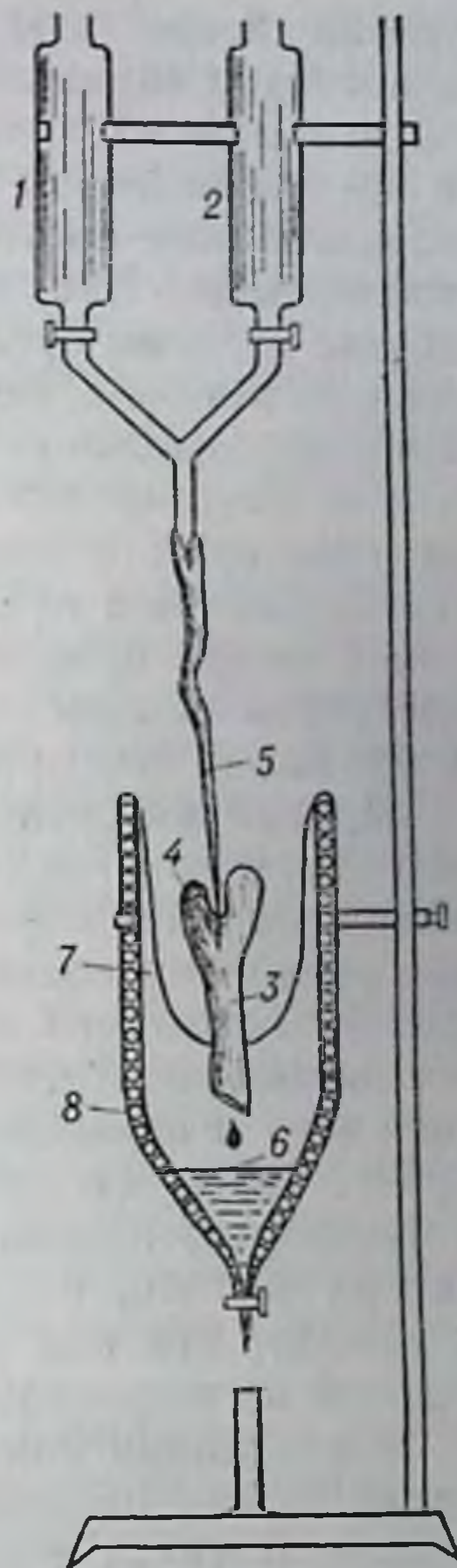


Рис. 22. Схема перфузии костного аппарата для изучения действия кальцитонина на обмен кальция в кости:

- 1 — перфузируемая кровь.
- 2 — кровь с добавлением кальцитонина.
- 3 — кость.
- 4 — костное сосудистое отверстие.
- 5 — кровеносный сосуд кости.
- 6 — прошедшая через кость кровь.
- 7 — резиновый чехол для фиксации кости.
- 8 — обогревательное устройство.

тельно возрастают сроки задержки радиоактивного кальция в костях и замедляется его выведение из организма. В данном случае речь идет не о перераспределении кальция между вне- и внутриклеточной средой, а о специфическом его действии на определенные клеточные структуры кости, ответственные за его утилизацию. Что же касается влияния тирокальцитонина на другие системы организма, поддерживающие кальцевый гомеостаз, то в этом аспекте наибольший интерес представляют почки и пищеварительные железы.

По мнению одних авторов (Kenny, Heiskell, 1965), почки не участвуют в гипокальциемическом действии кальцитонина. Наблюдаемое в некоторых случаях уменьшение экскреции кальция с мочой объясняется снижением его концентрации во внеклеточной жидкости, что отражается на процессах клубочковой фильтрации ионизированного кальция.

Другие же исследователи считают, что тирокальцитонин может оказывать непосредственное действие на внутрипочечный обмен кальция и фосфора, вызывая у здоровых людей повышение экскреции солей. В основе подобного действия тирокальцитонина лежит его влияние на клетки почечных канальцев, обуславливающее угнетение реабсорбции фосфатов и кальция, за счет чего и повышается их выделение с мочой (Argdaillon et al., 1967). Такое же действие гормон оказывает на обмен кальция и фосфора в почках у больных гипо- и гиперпаратиреозом. Несмотря на это, большинство исследователей все же приходит к выводу, что под влиянием кальцитонина выделение кальция с мочой не возрастает, а уменьшается.

В регуляции фосфорнокальциевого обмена важное значение принадлежит органам пищеварительной системы, и в частности печени. В связи с этим мы провели изучение влияния кальцитонина свиней на внешнесекреторную деятельность печени и выделение неорганических электролитов с желчью.

В острых опытах на белых крысах-самцах установлено, что внутривенно введенный (10—20 и. е. на 100 г веса) тирокальцитонин вызывает существенные изменения в электролитном обмене. При этом наряду с гипокальциемическим действием наблюдается существенное уменьшение концентрации неорганических фосфатов и увеличение концентрации калия в плазме крови. Аналогичные изменения отмечены и для концентрационных показателей этих электролитов в желчи. Интенсивность выделения кальция и неорганического фосфора с желчью снижалась в сопоставлении с контролем, а интенсивность выделения калия, наоборот, повышалась. Одновременно с этим возрастал уровень желчеотделения и снижалось тканевое содержание кальция. Приведенные данные совпадают с наблюдениями других авторов, также отмечавших статистически недостоверное уменьшение содержания кальция в печени крыс от $1,06 \pm 0,12$ до $0,86 \pm 0,04$, в поджелудочной железе от $2,57 \pm 0,24$ до

$2,25 \pm 0,27$, в почках от $2,08 \pm 0,13$ до $1,68 \pm 0,18$, в скелетной мышце от $1,63 \pm 0,15$ до $1,32 \pm 0,15$ и в миокарде от $1,72 \pm 0,06$ до $1,21 \pm 0,11$ мэкв/кг (Chausmer et al., 1965).

Действие тирокальцитонина на обмен кальция в других органах пищеварительной системы менее изучено. Между тем установление его влияния на процессы всасывания и выделения кальция с секретами пищеварительных желез имеет важное значение для понимания механизма действия тирокальцитонина. Немногочисленные опубликованные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что под влиянием тирокальцитонина снижается интенсивность всасывания кальция в кишках.

Тормозное действие гормона на резорбцию кальция связывается с блокированием синтеза специфического кальцийсвязывающего белка. По мнению В. К. Бауман, М. Ю. Валиниче, Л. И. Стекольников (1971), тирокальцитонин так же, как активин D, ингибирует первую стадию биосинтеза белка — образование информационной РНК в ядре клеток кишечного эпителия, в результате чего и тормозится перенос кальция через кишечную стенку.

В связи с разнонаправленным действием на обмен кальция паратгормона и тирокальцитонина представляет значительный интерес взаимоотношение между паращитовидными и щитовидными железами в гомеостатических реакциях организма. Проведенные в этом аспекте исследования показали, что длительное введение подопытным животным паратгормона неизбежно сопровождается усилением секреции не только тирокальцитонина, но и других тиреоидных гормонов.

В отличие от паратгормона, эффективность которого зависит от содержания в организме витамина D, гипокальциемический эффект тирокальцитонина не связан с обеспеченностью организма витаминами. Однако такой эффект во многом зависит от наличия паратгормона. Наиболее продолжительное гипокальциемическое действие наблюдается у животных с удаленными паращитовидными железами.

Экстирпация паращитовидных желез не угнетает защитного действия щитовидных желез против гиперкальциемии, вызываемой повышенным введением солей в организм. Если у тиропаратиреоидэктомированных крыс введение кальция (1 мг на 100 г веса) приводит к длительному повышению уровня его в крови, то у животных с интактной щитовидной железой нормальный уровень кальция восстанавливался значительно быстрее даже после введения кальциевых солей в дозах, превышающих первоначальную в восемь раз.

Наиболее выраженный гипокальциемический эффект наблюдается после введения гормона животным, содержащимся на высококальциевой диете. В связи с этим высказывается предположение о защитном действии парафолликулярных клеток щитовидной железы высших позвоночных животных и ульtimo-

бранхиальных у водных позвоночных и птиц против пищевой и эндогенной гиперкальциемии (Ledeger et al., 1969; Grey et al., 1969).

Гипокальциемическое действие тирокальцитонина зависит не только от функционального состояния паращитовидных желез, но и от других гормональных факторов. После экстирпации гипофиза влияние щитовидной железы на обмен кальция выражено в меньшей степени, чем у интактных животных.

ЗНАЧЕНИЕ КОРКОВОГО И МОЗГОВОГО СЛОЕВ НАДПОЧЕЧНИКОВ В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

По своей структуре надпочечники являются комплексом двух желез, существенно отличающихся генетически, гистологически и функционально. Филогенетически можно проследить постепенное слияние этих двух желез в единую анатомическую структуру при сохранении функциональной специфичности. Если у низших позвоночных, в частности у рыб, эти два слоя представлены интерреналовыми и хроматинными тяжами, расположенными на значительном расстоянии друг от друга, то у высших позвоночных мозговой слой полностью охватывает корковый, образуя единую железу. Морфологическое объединение не нарушило специфичности в действии вырабатываемых каждым слоем гормонов и в то же время определило функциональную взаимосвязь их в регуляции физиологических процессов.

В клетках коркового вещества надпочечников образуются гормональные вещества стероидной природы, которые разделяются по физиологическому действию на три группы: минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон), регулирующие электролитный обмен; глюкокортикоиды (гидрокортизон, кортикостерон), участвующие в регуляции белкового и углеводного обменов, и гормональные вещества с андрогенной и эстрогенной активностью.

В мозговом слое надпочечников осуществляется синтез таких гормонов, как адреналин и норадреналин.

Специфическим регулятором обмена воды, натрия и калия в животном организме являются минералокортикоидные гормоны — альдостерон и дезоксикортикостерон. Что же касается кальция, то на его обмен существенное влияние оказывают глюкокортикоидные гормоны, проявляющие свое действие в основном в метаболизме белков и углеводов, и такие минералокортикоидные гормоны, как дезоксикортикостеронацетат, под влиянием которого снижается включение радиоактивного кальция в кости скелета.

Благодаря взаимодействию с другими органическими и неорганическими соединениями обмен кальция может изменяться в зависимости от гормональных воздействий на те вещества, с которыми он тесно связан. Этим, в частности, можно объяснить

развитие глубоких нарушений фосфорно-кальциевого обмена у адреналэктомированных животных, несмотря на то, что ни один из вырабатываемых этими железами гормонов не является специфическим кальцийрегулирующим фактором.

Клиницистами давно замечено, что длительное применение в лечебных целях адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) или кортикостероидов сопровождается нарушением процессов оссификации, возникновением остеопороза и уменьшением прочности плоских и трубчатых костей. Существенные изменения в обмене кальция развиваются в челюстных альвеолярных отростках и зубах (Рейнберг, 1954; Miggau, 1960). В опытах на крысах и других животных установлено, что кортизон и АКТГ в больших дозах задерживают рост трубчатых костей, а адреналэктомия или тотальная гипофизэктомия сопровождаются изменением скорости роста костей, снижением остеобластической активности и нарушением процессов кальцификации эндохондриальных хрящей.

Введение же адреналэктомированным животным кортизона приводит к нормализации обмена кальция в костной системе. Адренокортикотропный гормон гипофиза и кортикостероиды могут влиять на обмен кальция в кости через изменение биосинтеза белков, участвующих в построении органического матрикса. В больших дозах они угнетают синтез коллагена и образование мукополисахаридных комплексов, вследствие чего органические структуры кости теряют способность удерживать минеральные соли (Urist, 1964; Hurley et al., 1958).

Исследованиями З. В. Захаровой (1971) на крысах показано, что введение гидрокортизона в течение 48 дней вызывает резкое отставание животных в росте, появление хрупкости и ломкости костей и зубов. Одновременно с этим снижается включение Ca^{45} в бедренную (на 52—56%) и нижнечелюстные кости (42—47%). В то же время после парентерального введения гидрокортизона обмен кальция в резцах не угнетается, а возрастает, что свидетельствует о неодинаковой реакции различных обызвествленных тканей на введение кортикостероидов.

Наряду с глубокими нарушениями обмена кальция в костях у адреналэктомированных животных происходят существенные изменения общей концентрации кальция в крови и содержания его отдельных фракций. Концентрация белковосвязанного кальция уменьшается, в результате чего процентное содержание ультрафильтрующихся его форм несколько возрастает.

Трансплантация надпочечников или применение гормональной заместительной терапии может на некоторое время нормализовать кальциевый состав крови у адреналэктомированных животных. Аналогичным действием обладает и адренокортикотропный гормон гипофиза.

При анализе возможного механизма действия глюкокортикоидных гормонов на содержание кальция в крови и других

биологических жидкостях значительный интерес представляет их влияние на выделительную функцию почек. Замечено, что при гиперфункции надпочечников усиливается выделение кальция с мочой и калом. При этом после введения больших доз кортизона или дополнительной трансплантации ткани надпочечников значительно снижается реабсорбция кальция и фосфора в почечных канальцах, что и приводит к их повышенному выведению из организма.

Надпочечники играют важную роль в обмене витамина D, что также имеет существенное значение в определении их роли в сложном механизме поддержания кальциевого гомеостаза. После введения витамин D₃ уже через 30 мин почти полностью (из 40 γ в надпочечниках обнаруживается 35 γ) концентрируется в этих железах, а затем переходит в другие органы и ткани (Raoul, Goupelle, 1958). При этом глюкокортикоидные гормоны ослабляют влияние витамина D на обмен кальция. Даже под влиянием небольших доз кортизона всасывание кальция в кишках, стимулируемое витамином, замедляется, а длительное применение гормональных препаратов в лечебных целях настолько снижает интенсивность всасывания солей, что могут развиваться явления гипокальциемии.

Имеются, однако, указания, отрицающие ингибирующее действие глюкокортикоидов в отношении стимулируемого витамином D всасывания кальция в кишках. Отмеченные противоречия, по мнению В. К. Бауман, по-видимому, связаны с различной обеспеченностью организма животных витамином D, что сказывается на функциональном состоянии надпочечников и их влиянии на обмен кальция. Известно, что при дефиците витамина D функциональная активность желез возрастает, в то время как при его избытке развиваются гипертрофические изменения в железистой ткани коркового и мозгового слоев надпочечников.

Мозговое вещество надпочечников состоит из хромаффинных клеток, которые кроме адреналина вырабатывают и другие катехоламины, в том числе норадреналин. Кроме мозгового слоя надпочечников, хромаффинная ткань сосредоточена в виде нескольких скоплений возле симпатических нервных узлов, брюшной аорты и других органов. Сходство симпатического отдела нервной системы с хромаффинной тканью служит основой для их объединения в единую симпатико-адреналовую систему. Эта система оказывает влияние на многие стороны жизнедеятельности организма. Согласно адаптационно-трофической теории Л. А. Орбели и А. Г. Гинецинского, физиологическая роль симпатико-адреналовых влияний заключается в приспособлении интенсивности обмена веществ к функциональным потребностям организма. Симпатико-адреналовая система существенно влияет и на обмен кальция. Так, при стрессовых состоя-

ниях уровень кальция в крови повышается в основном за счет его пониженой форм.

В условиях парентерального введения адреналина и норадреналина зарегистрированы сдвиги в кальциевом обмене железистых органов. После капельного введения в воротный кровоток печени норадреналина (0,15 мг/кг) концентрация кальция в желчи возрастала на 0,5—0,75 мэкв/л (Романенко, 1967).

Реакция организма на введение гормонов коркового и мозгового слоев надпочечников протекает на фоне специфической регуляции обмена кальция паращитовидными, щитовидными и другими железами внутренней секреции.

В то же время те немногочисленные данные, которыми мы располагаем, не дают четкого представления о их взаимоотношении в процессах регуляции кальциевого обмена. Известно, что удаление паращитовидных желез уже само по себе вызывает резкое снижение концентрации кальция в крови; повышают выведение кальция и фосфора с мочой и калом глюкокортикоидные гормоны. Казалось бы, что при их совместном введении в организм должен усиливаться гипокальциемический эффект. Однако снижение уровня кальция в крови у паратиреоидэктомизированных животных может быть задержано экстирпацией надпочечников (Carnas et al., 1967). Возможно, что указанный эффект обусловлен не прямым влиянием адреналэктомии на обмен кальция, а вызван изменениями в соотношении одновалентных и двухвалентных катионов. Обращает внимание то, что при одновременном удалении у крыс паращитовидных, щитовидных и надпочечных желез содержание кальция и фосфора в сыворотке крови не изменяется в течение 24 ч, в то время как экстирпация двух первых желез приводит к быстрому уменьшению концентрации кальция в крови. Введение крысам с удаленными указанными железами 2,5 мг кортизона тоже вызывает резкое снижение концентрации кальция в крови.

Глюкокортикоидные гормоны ослабляют гипокальциемическое влияние тирокальцитонина (Stoerk et al., 1963). Если после внутривенного введения кальцитонина у животных быстро снижается его уровень в крови и возрастает накопление кальция в костях, то введение на этом фоне кортикостероидных гормонов препятствует развитию отмеченного эффекта.

ВЛИЯНИЕ СОМАТОТРОПНОГО ГОРМОНА НА ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

Под влиянием секретируемого передней долей гипофиза соматотропного гормона, или гормона роста, усиливается синтез белков, снижается выделение из организма азота, фосфора, натрия и других одновалентных ионов. Его избыточное образование может явиться причиной резкой активации роста. У молодых животных это проявляется в развитии гигантизма и макросомии. Если же продукция гормона увеличивается после завершения

роста, происходит непропорциональное увеличение и утолщение конечностей и костей черепа.

В основе гигантского роста ведущая роль принадлежит главным образом синтетическим процессам, связанным с активацией белкового обмена. После введения соматотропного гормона гипофизэктомированным собакам повышается содержание белков в печени, мышцах и почках. Возрастает интенсивность включения в белок метионина, в то время как отношение остаточного азота к белковому понижается.

Под влиянием соматотропного гормона резко возрастает и синтез белков, входящих в состав органического матрикса кости. В результате этого ускоряется рост трубчатых и плоских костей, активируется синтез хондронинсульфата (Collins, Baker, 1961). Если у гипофизэктомированных животных интенсивность прироста проксимальной ростовой пластинки *tibia* не превышала 200 мк за 20 дней, то после введения крысам бычьего гормона в дозе 25 γ в день уже через 10, 20 и 30 дней прирост кости составлял 250, 750 и 1500 мк. При увеличении дозы до 100 и 400 γ в день интенсивность роста за 20 дней составляла соответственно 1370 и 1670 мк.

Действие гормона роста на кальцевый обмен во многом сходно с действием витамина D. Как и витамин D, гормон способствует всасыванию кальция в кишках, что обусловлено его стимулирующим влиянием на образование цитрата — одного из важнейших компонентов транспортной системы кальция.

Повышение интенсивности всасывания кальция в кишках под влиянием соматотропного гормона можно рассматривать как реакцию организма на его усиленное поглощение костной тканью. В этом можно видеть взаимосвязанную реакцию различных систем организма, обеспечивающих кальцевый гомеостаз.

Действительно, если бы при такой высокой интенсивности роста костей, которая наблюдается при акромегалии, не повышалось всасывание кальция в кишках, неизбежно нарушалась бы оссификация скелета, снижалась бы его прочность, а это неизбежно приводило бы к его деформации и переломам.

При гиперсомии гипофизарного происхождения наряду с усилением обмена кальция в костях и повышением его всасывания отмечается некоторое возрастание концентрации кальция и магния в плазме крови. Устранение причин повышенного образования соматотропного гормона нормализует кальцевый обмен. В литературе описан случай лечения акромегалии, вызванной аденомой передней доли гипофиза, введением непосредственно в опухоль иттрия-198. При этом, если до лечения у больных отмечалось значительное повышение содержания кальция в крови на фоне интенсивного всасывания в кишках и повышенной экскреции с мочой, то после разрушения аденомы выведение кальция снижалось до нормального уровня. На осно-

вании анализа имеющихся данных литературы можно говорить о влиянии гормона роста на обмен кальция не только в костной, но и в других тканях. На клеточном уровне гормон стимулирует синтез РНК всех видов: транспортной, информационной и рибосомальной. Изменяя биосинтез белка на уровне генетического аппарата клетки, соматотропный гормон косвенно влияет и на внутриклеточный обмен кальция, который обладает сильно выраженной способностью к образованию комплексов с этими макромолекулярными соединениями.

ВЛИЯНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОБМЕН КАЛЬЦИЯ В ОБЫЗВЕЩВЛЕННЫХ ТКАНЯХ

Последнее десятилетие ознаменовалось большими успехами в изучении функции вилочковой железы. Установлена ведущая роль тимуса в становлении иммунологической реактивности у животных и человека (Миллер, Дуккор, 1967; Бернет, 1971). Из тимуса выделен ряд биологически активных соединений, отнесенных к гормонам (тимозин и др.), что дает основание предполагать значительную инкреторную функцию этого органа в раннем постнатальном периоде, а также во взрослом организме (Бернет, 1971; Груntenко, 1972).

Гормональные вещества тимуса влияют на связанную с образованием Т-лимфоцитов функцию лимфоидных органов, регулирующих многие иммунологические реакции (Чертков, Воробьев, 1973). Одновременно было обнаружено, что при вастинг-синдроме, развивающемся после тимэктомии, происходит нарушение не только клеточного и гуморального иммунитета, но и роста тела, формирования скелета и кальциевого обмена (Piegrolì, Sorkin, 1972).

Если тимэктомии подвергают молодых растущих животных, то уже в течение трех-четырех недель у них обнаруживаются морфологические изменения в костной ткани, напоминающие гистологическую картину гиповитаминоза D или начальные стадии проявления рахита. Кости подопытных животных становятся мягкими, хрупкими; при небольшом давлении искривляются и могут легко ломаться.

В опытах на крысах В. И. Аверченко (1972) показал, что в результате удаления вилочковой железы включения Ca^{45} в обызвествленные ткани в первые пять — десять дней повышается, а затем резко падает. Одновременно с этим снижается интенсивность включения в кости глицина, меченого радиоактивным углеродом. Уменьшение включения остеотропных радиоактивных изотопов свидетельствует об угнетении обменных процессов в костях у животных, лишенных тимуса. Подавление функциональной активности тимуса специфической антитимусной цитотоксической сывороткой сопровождается аналогичными изменениями обмена кальция в костной ткани.

Имеются данные, непосредственно указывающие на выход кальция из кости после удаления вилочковой железы. Если у животных средняя концентрация кальция в кости составляет 65 г%, то после тимэктомии она снижается до 30—32 г%. Особенно глубокие изменения обмена кальция развиваются у птиц при гипофункции вилочковой железы. Известно, что накопление кальция в костной ткани птиц — важный фактор в подготовке их организма к яйцекладке. В репродуктивный период в полостях трубчатых костей откладывается большое количество кальция, образующего так называемую медулярную кость. У других видов животных, как и у самцов птиц, такое костное вещество не образуется. Дополнительное резервирование кальция в полостях трубчатых костей кур, уток, гусей и других представителей пернатых создает возможности для больших затрат эндогенного кальция при образовании скорлупы яиц.

Экстирпация вилочковой железы или ее гипофункция резко нарушают обмен кальция в костях скелета птиц, в результате чего в репродуктивный период медулярная кость не образуется. Это может явиться причиной резкого истончения, а в некоторых случаях и полного исчезновения скорлупы яиц, снесенных такими животными.

Изменения ионного состава крови у тимэктомированных птиц, как и других животных, характеризуются развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии. Накопление фосфатов в плазме крови происходит вследствие нарушения образования нуклеиновых кислот и связанного с этим процесса утилизации фосфатов (Кахана, 1968). Повышению их концентрации также способствует разрушение костной ткани, в результате чего происходит выход минеральных компонентов в кровь и интерстициальную жидкость.

Менее изучено влияние гиперфункции вилочковой железы на минеральный обмен. По этому вопросу имеются единичные наблюдения, свидетельствующие об увеличении концентрации кальция в крови и других жидкостях организма. Что же касается костных изменений, то они сходны с действием паратормона на обмен кальция и фосфора в кости.

Изменения фосфорно-кальциевого обмена у животных с удаленными паращитовидными железами и тимусом обнаруживают некоторое сходство. В связи с этим высказано предположение о том, что влияние вилочковой железы на обмен кальция обусловлено наличием в ее паренхиме дополнительной паратиреоидной ткани. Действительно, у многих животных паратиреоидная ткань обнаруживается в вилочковой железе, однако она существенно не влияет на уровень кальция в крови паратиреоидэктомированных животных. На основании этого сделан вывод, что хотя эктоническая паратиреоидная ткань вилочковой железы и гипертрофируется при экстирпации паращитовидных желез, но

образования паратгормона в ней не происходит (Casewell, Fennell, 1970).

На функциональную активность вилочковой железы существенное влияние оказывают гормоны других эндокринных органов. АКТГ и глюкокортикоидные гормоны надпочечников угнетают рост лимфоидной ткани вилочковой железы, в связи с чем их влияние на обмен кальция может быть связано в какой-то степени с инволюцией тимуса.

Есть основание полагать, что изменения в костной системе и обмене кальция также обусловлены нарушением взаимодействия между зубной железой и другими эндокринными железами, и прежде всего — щитовидной железой. Как известно, тимэктомия сопровождается выраженной атрофией щитовидной железы (Pisgraoli, Sorkin, 1972). Вместе с тем в ткани тимуса человека обнаружен кальцитонин, что объясняют наличием в тимусе собственных щитовидной и паращитовидным железам С-клеток. Очевидно, вследствие этого тиреоидэктомия никогда не вызывает полной недостаточности кальцитонина (Galante et al., 1968). В последние годы из тимуса телят выделен также фактор, вызывающий резкую гипокальциемию у кроликов (Mitsutani et al., 1971).

Взаимосвязь между указанными эндокринными железами затрудняет установление специфичности их гормональных воздействий на обмен кальция в организме животных и человека.

ЗНАЧЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ

Как отмечалось, с секретом поджелудочной железы в полость желудочно-кишечного тракта выделяется значительное количество кальция, что делает этот орган важным звеном в межклеточном обмене солей. Имеются, однако, данные, свидетельствующие о влиянии секретируемых железой гормонов на тканевый и клеточный обмен кальция. Особенно это относится к действию глюкагона, образуемого α -клетками островков Лангерганса.

По своей структуре этот гормон является полипептидом с молекулярным весом 3485. В его состав входит 29 аминокислот. Из-за малого молекулярного веса он легко проникает через клеточные мембраны, оказывая прямое действие на метаболические процессы в клетке. Под влиянием глюкагона активируется фосфоорилазная система, возрастает накопление циклической 3,5-АМФ в клетках. Специфическим в его действии является регуляция углеводного обмена, в частности — увеличение содержания глюкозо-1-фосфата и глюкозо-6-фосфата. В фармакологических дозах глюкагон снижает содержание кальция и фосфора в крови крыс, кроликов, собак и человека.

В опытах на обезьянах установлено, что уровень общего и ионизированного кальция в плазме крови значительно падает

уже через 15 мин после внутривенного введения гормона в дозе 0,1 мг/кг, а возвращение к исходному уровню наступает не раньше, чем через 90 мин (Raman, 1970).

Влияние глюкагона на обмен кальция в кости сходно с действием кальцитонина. При его парентеральном введении поглощение кальция костной тканью увеличивается, в то время как обратный выход значительно уменьшается. Это особенно заметно при введении животным Ca^{45} вместе с глюкагоном. Сходство действия кальцитонина и глюкагона на обмен кальция в кости дало основание предполагать влияние гормона поджелудочной железы на его метаболизм посредством усиления секреции гипокальциемического фактора парафолликулярными клетками щитовидной железы. Однако такое предположение не подтвердилось в опытах с экстирпацией щитовидных желез. Если бы это было так, то после тиреоидэктомии эффект от введения глюкагона должен был бы исчезнуть. В действительности же гипокальциемическое действие глюкагона у животных с удаленными щитовидными железами полностью сохраняется, в то время как при тотальной паратиреоидэктомии оно исчезает. Следовательно, эндогенный кальцитонин не является необходимым звеном в проявлении гипокальциемического действия глюкагона (Hattner et al., 1970).

В настоящее время не представляется возможным выяснить точный механизм действия глюкагона на обмен кальция и его взаимосвязь с другими кальцийрегулирующими железами.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ В КАЛЬЦИЕВОМ ОБМЕНЕ

Хотя половые железы не образуют гормонов, специфически действующих на обмен кальция, тем не менее они играют важную роль в этом обмене.

В репродуктивный период у птиц в результате стимуляции гонадотропной функции гипофиза повышается образование эстрогенов, которые вызывают в организме кур-несушек существенные изменения обмена веществ, в том числе и кальциевого обмена. В результате такой перестройки усиливается абсорбция кальция и фосфора в кишечнике, повышается синтез липофосфо-протеинового комплекса в печени, удерживающего большое количество кальция в физиологически неактивной форме.

Яичники животных и человека постоянно синтезируют определенное количество эстрогена и эстрадиола. В плазме крови от половины до $\frac{2}{3}$ всех циркулирующих эстрогенов связано с белками (главным образом с альбумином), а их общая концентрация составляет менее 1 мг на 100 мл крови. Кроме специфического действия на функцию полового аппарата эстрогены в повышенных дозах могут угнетать синтез гормона роста, приводить к преждевременному окостенению эпифизарных хрящей и развитию карликовости. После парентерального введения

эстрогенов выделение кальция с мочой и фекалиями уменьшается, что свидетельствует о его задержке в организме животных.

На тканевый обмен кальция определенное воздействие оказывают андрогены, способствующие росту костей и окостенению эпифизарных хрящей.

Функциональная активность половых желез может существенно изменять реакцию организма на воздействие других кальцийрегулирующих факторов. В этом аспекте заслуживают внимания опыты Л. Р. Перельмана, который еще в 1924 г. показал, что экстирпация мужских половых желез предохраняет тиреопаратиреоидэктомированных котов и самцов-собак от развития тетании. Введение же таким животным тестикулярной ткани уже через несколько часов сопровождается судорожными приступами. Аналогичные результаты, но с удалением надпочечников, описаны другими авторами (Canas et al., 1967).

В опытах с подкожным введением свиного кальцитонина обнаружено его более выраженное гипокальциемическое действие у интактных животных по сравнению с кастрированными. Введение же последним тестостерона заметно усиливало гипокальциемическую реакцию кальцитонина (Ogata et al., 1970).

Таким образом, в общей реакции организма, направленной на поддержание кальциевого гомеостаза, участвуют многие эндокринные органы. При этом если деятельность одних (паращитовидных желез, парафолликулярных клеток) непосредственно связана с регуляцией обмена кальция и фосфора в организме человека и животных, то другие железы влияют на этот обмен через воздействие на другие метаболические процессы.

ВИТАМИН D И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Наряду с эндокринными железами в регуляции кальциевого обмена важное место занимают витамины и особенно витамин D. У человека и животных он регулирует всасывание минеральных веществ из кишечника и участвует в утилизации кальция костной тканью. Добавление витамина D крысам, получавшим рацион с низким содержанием кальция, повышало всасывание кальция из двенадцатиперстной кишки на 93%, а из подвздошной — на 225% (Kimberg et al., 1961). Имеются также данные, свидетельствующие о том, что под влиянием витамина D не только усиливается всасывание кальция, но и значительно повышается его выделение с секретами пищеварительных желез в полость желудочно-кишечного тракта (Wasserman et al., 1966).

Играя важную роль в ключевых процессах кальциевого метаболизма, витамин D может существенно изменять его обмен во многих системах организма. Этим, в частности, объясняется

то, что при гиповитаминозе D резко снижается эффективность усвоения минеральных веществ из пищи, нарушается минерализация костей и отложение в них фосфата кальция. У молодых животных может развиваться гипокальциемия и даже рахит.

При рахите нарушается процесс минерализации скелета, понижается уровень неорганического фосфора в крови, а в тяжелых случаях — и уровень кальция. Как правило, рахит развивается у молодых растущих животных. Его первым клиническим признаком является утолщение и припухание пястных и плюсневых костей, особенно в эндохондриальных соединениях. Поскольку хрящевые концы костей продолжают расти, но не превращаются в нормальную окостеневшую ткань, то под тяжестью тела они сдавливаются и раздаются в стороны. При хроническом течении болезни конечности животных выгибаются, а суставы становятся тугоподвижными и опухшими.

У взрослых животных недостаточность витамина D приводит к развитию остеомалации. При этом заболевании кости сохраняют свою структуру, но становятся мягкими и деформируются из-за недостаточного отложения минеральных веществ. Введение витамина D при неосложненной форме рахита или остеомалации нормализует фосфорно-кальциевый обмен.

Физиологические потребности организма в витамине D покрываются за счет как эндогенного образования его в коже и других тканях, так и поступления с пищей. В растениях он образуется из эргостерина, а в тканях животных предшественником витамина D является гидрохолестерин.

Особенно богата витамином D печень некоторых видов рыб. В качестве эффективного антирахитического средства уже более 150 лет используется жир печени трески. Однако исследованиями последних лет установлено, что в печени других рыб (палтус, тунец) содержится в десятки и сотни раз больше антирахитических веществ D-витаминной природы, чем у трески (Эйкرويد, 1972).

Всасывание, этерификация и выделение витамина D протекают довольно быстро. Уже через 24 ч после перорального введения витамина D₃ рахитичным крысам в печени обнаруживается 5—11%, а в почках 4,5—20% введенной дозы витамина в виде межуточных продуктов его обмена.

В крови витамин D связан с Q₁- и Q₂-глобулинами. При этом около 31—39% эфиров витамина приходится на пальмитиновую кислоту, 24% — на стеариновую и соответственно по 16% — на олеиновую и линолевую кислоты. Отношение содержания эфира витамина D к общему содержанию витамина через 5 ч после его введения возрастает на 11%, а через 48 ч — на 43%.

Сопоставление тканевого и клеточного распределения витамина D и кальция показывает, что он локализуется в основном

в тех структурах, для которых характерна наиболее высокая интенсивность кальциевого обмена.

Наиболее важным в механизме действия витамина D является его регулирующее влияние на кишечный транспорт кальция, определяющий интенсивность поступления солей из полости желудочно-кишечного тракта в кровь, повышение содержания лимонной кислоты в сыворотке и костях, а также включение фосфора в фосфолипиды слизистой кишечника.

О механизме действия витамина D на абсорбцию кальция высказано несколько гипотез. Согласно некоторым из них, молекула витамина D или его энольная форма, обладающая антирахитическими свойствами, рассматривались как непосредственный переносчик ионов кальция через кишечную стенку. Высказывались предположения, в соответствии с которыми переход кальция через кишечную стенку является диффузионным процессом, в котором витамин D повышает двустороннюю проницаемость стенки кишки для ионов.

Однако ни одна из приведенных гипотез не получила достаточного экспериментального подтверждения. В последние годы широко обсуждается вопрос о возможном влиянии витамина D на биосинтез специального кальцийсвязывающего белка, участвующего в переносе ионов кальция через кишечную стенку. Такой белок обнаружен в слизистой оболочке кишечника собак, крыс и других животных после введения витамина D₃. Индуцированный витамином D₃ кальцийсвязывающий белок, полученный из слизистой кишечника различных теплокровных и холоднокровных животных, обладает неодинаковой ионосвязывающей способностью. Такой белок у свиньи и карпа обладает более выраженными кальцийсвязывающими свойствами по сравнению с белками, выделенными из кишечника крысы, лягушки и цыпленка (Оидзуми и др., 1970).

Белок с высокой кальцийсвязывающей способностью выделен также из стенки кишечника и железистого аппарата жабер морских и пресноводных костистых рыб (Chartier et al., 1973).

В кишечнике теплокровных животных уже в первые сутки после рождения обнаруживается белок с сильно выраженными кальцийсвязывающими свойствами. У рахитичных животных, не получающих с кормом витамина D, он практически не обнаруживается. Действие витамина D на транспорт кальция проявляется через 24—28 ч после его введения в организм. Такой длительный латентный период в действии витамина связан с образованием на уровне генетического аппарата клетки переносчиков кальция белковой природы. Подтверждением этого может служить устранение влияния витамина D на процесс всасывания кальция при даче животным антибиотика актиномицина или других веществ, блокирующих синтез информационной РНК в клетке. В связи с этим высказывается предположение о том,

что информационная РНК может определять синтез специальных веществ белковой природы, участвующих в транспорте кальция (Hellman et al., 1970; Бауман, Валинивец, Стекольников, 1971). Такая точка зрения согласуется с относительно небольшой потребностью организма животных в витамине D, с его влиянием на синтез РНК, с наличием латентного периода в проявлении кальцийрегулирующего действия, совпадающего по времени с периодом, необходимым для биосинтеза белковой молекулы, и, наконец, с результатами клинических наблюдений над больными с генетически обусловленным рахитом, не поддающимся лечению витаминными препаратами.

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о влиянии на транспорт кальция через кишечную стенку не только витаминов группы D, но и других антирахитических веществ, выделенных из облученной ультрафиолетовым светом кожи животных.

По данным З. М. Даценко и В. П. Вендта (1972), при скормливании антирахитических веществ, выделенных из облученной кожи, в кишечнике крыс появляется кальцийсвязывающий белок раньше, чем он обнаруживается после дачи витамина D₃. На основании этих данных высказано предположение, что в процессе облучения кожи животных образуются антирахитические вещества, обладающие более коротким периодом превращения в обменноактивную форму, чем витамин D₃. Что касается механизма их действия, то, по мнению авторов, процесс всасывания кальция в тонком кишечнике происходит по одному и тому же механизму с участием белка, связывающего кальций, независимо от того, чем стимулируется его синтез — ультрафиолетовыми лучами, антирахитическими веществами, выделенными из облученной кожи, или синтетическим холекальциферолом.

Интенсивность всасывания кальция в кишках значительно повышается при поступлении витамина D вместе с желчью. По данным В. К. Бауман (1968), при нормальном поступлении желчи в двенадцатиперстную кишку всасывание Ca⁴⁵ составляло $59,3 \pm 3,2\%$ введенной дозы, а при внутримышечном введении витамина D₃ на этом фоне оно повышалось до $90,6 \pm 3,1\%$. После предварительной перевязки желчного протока и введения витамина D всасывание кальция не превышало $69,8 \pm 5,6\%$.

Желчные кислоты играют важную роль в метаболизме самого витамина D. Так, дезоксихолиевые кислоты обладают способностью связывать витамин D и транспортировать его через кишечную стенку. Проведенные нами исследования на крысах (Романенко, 1973) показали, что витамин D существенно изменяет электролитный обмен в самой печени. После его перорального введения (40 и. е. на 100 г веса) усиливается выведение в составе желчи воды и неорганических электролитов.

В то же время секреция кальция понижается почти на 26%. Уменьшению выделения кальция соответствует и понижение уровня холатов в желчи. Однонаправленный характер изменения выделения кальция и желчных кислот подтверждает существование связи между этими компонентами, что логически объяснимо с позиций функционального взаимодействия между обменом кальция в кишечнике и поступлением в него желчных кислот и витаминов группы D.

Наличие витамина D в кишечнике усиливает абсорбцию кальция, а в сочетании с другими стимуляторами его всасывания (желчными кислотами) оно обеспечивает наиболее высокую эффективность его транспорта через кишечную стенку. Это подтверждается данными исследований В. К. Бауман о том, что при низком уровне кальция в рационе кур происходит усиленное выделение желчи, а вместе с ней — и витамина D. Особенно четко проявляется связь между желчеобразовательной функцией печени, выделением витамина D и всасыванием кальция у животных в первые дни их жизни.

У суточных цыплят, которые способны абсорбировать около 90% поступающего в кишечник кальция, относительный вес желчного пузыря в два раза, а концентрация желчных кислот в кишечнике в 3—3,5 раза выше, чем у одномесячных животных, способность к всасыванию кальция у которых значительно ниже. В этот период в кишечник цыплят поступают с желчью и повышенные количества витамина D₃ (Жеребцов, Филатов, 1959). В связи с этим есть все основания полагать, что, обеспечивая поступление желчи, а вместе с ней и поступление витаминов группы D, печень выполняет важную регулирующую роль в процессах всасывания кальция в кишках.

Образование костной ткани с биохимической точки зрения можно разделить на два процесса: формирование белкового матрикса кости и ее минерализацию. Значение витамина D в этих процессах опосредуется через сложные метаболические превращения, протекающие в ядре и цитоплазме остеобластов и одонтобластов. Проникая в клетку, витамин D повышает активность цистронов ДНК и тем самым стимулирует синтез белков, образующих органический остов кости.

Согласно современным представлениям, образование белка в остеогенных клетках осуществляется на полисомах при участии различных м-РНК. Предварительное воздействие на костные клетки актиномицином или хлорамфениколом (ингибитор синтеза белка на уровне передачи генетической информации) блокирует образование коллагена в остеогенных клетках.

Процесс минерализации коллагеновых волокон протекает с участием многих ферментативных систем, на которые витамин D оказывает непосредственное действие. При его недостаточном содержании в организме снижается гидроксилирование пролина и его включение в коллаген.

Особое значение имеет влияние витамина D на активность щелочной фосфатазы, которая также играет значительную роль в процессах оссификации кости. Хотя прежние представления об участии этого фермента в распаде фосфорорганических соединений, в результате чего освобождаемый неорганический фосфор взаимодействует с кальцием на поверхности кости, и интерпретируется сейчас с иных позиций, тем не менее это звено в механизме действия витамина D на тканевый обмен кальция не потеряло своего значения. Экспериментально доказано, что под влиянием кальциферола усиливается фосфорилирование тиамина, который является кофактором в реакциях превращения лактата и пирувата в цитрат. В отличие от паратгормона, который тормозит окисление лимонной кислоты, витамин D способствует его образованию из указанных выше кислот.

Лимонная кислота обнаруживается во всех тканях, в которых содержится коллаген, но наибольшее ее количество (около 80%) содержится в костной ткани. Высокая комплексообразующая способность лимонной кислоты имеет важное значение в транспорте кальция не только через кишечную стенку, но и через мембраны других клеток. Согласно гипотезе У. Ньюмана и М. Ньюмана (1961), синтез лимонной кислоты в цикле Кребса является основным звеном в механизме действия витамина D на внутриклеточный обмен кальция в костной и других тканях.

Накапливаясь в костной ткани, лимонная кислота способствует растворению ее минерального компонента и переходу кальция в кровь. В этом отношении витамин D и паратгормон сходным образом влияют на обмен кальция в кости. При гиповитаминозе D мобилизация минеральных веществ из скелета резко угнетается, что приводит к понижению концентрации кальция и фосфора в крови.

Имеются и другие данные, подтверждающие синергизм в действии витамина D и гормона паращитовидных желез. Как витамин D, так и паратгормон повышают проницаемость митохондриальных мембран для кальция, в результате чего резко возрастает его накопление в этих структурах.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ НЕРВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Анализ гуморальной регуляции кальциевого обмена свидетельствует о большой сложности и многообразии связей между эндокринными железами и эффекторными органами, обеспечивающими поступление, утилизацию и выведение кальция из организма. В условиях, когда поддержание кальциевого гомеостаза является функцией многих органов и систем организма, быстрая и эффективная реакция на эндо- и экзогенные изменения в содержании кальция может протекать только при на-

личии их скоординированной деятельности, обеспечивающейся центральной и вегетативной нервной системой. Это особенно важно для обеспечения той высокой эффективности регуляции кальциевого обмена, которая свойственна высшим животным. В то же время, придавая большое значение в регуляции обмена кальция таким гуморальным факторам, как паратгормон, тирокальцитонин и витамин D, исследователи не уделяли достаточного внимания нервной регуляции кальциевого обмена. Ни в одном из руководств по минеральному обмену и периодических обзорах, касающихся фосфорно-кальциевого метаболизма, не обобщен даже тот небольшой материал, который накоплен по этому вопросу в отечественной и зарубежной литературе. Между тем экспериментальные и клинические данные убедительно демонстрируют наличие такой регуляции и ее высокую эффективность.

Особенно наглядно проявляется центральная регуляция обмена кальция в опытах с перекрестным кровообращением головы собаки, отделенной от туловища, при сохранении ее связи только через спинной мозг, симпатические и парасимпатические нервные волокна. В таких экспериментах в качестве донора берется другая собака, у которой искусственно изменяется концентрация кальция в крови. Проведенные на таком животном опыты показали, что во время перфузии головы гипокальциемической кровью повышается концентрация кальция в крови сосудов туловища другой собаки. Из этого сделан вывод о существовании в головном мозге осмо- и хеморецепторов, чувствительных к кальцию, которые в ответ на их раздражение передают информацию по нервным путям к паращитовидным и другим железам (Benedato, 1954).

Существование связи между кальцийрегулирующей функцией паращитовидных желез и корой головного мозга показано в хронических опытах на собаках и кроликах П. М. Капланом (1961). Раздражая двигательную зону коры одного из полушарий головного мозга и определяя концентрацию кальция в ушных сосудах, автор получил заслуживающие внимания результаты. В его опытах после нанесения длительного одностороннего коркового раздражения концентрация кальция в крови симметричных ушных сосудов уменьшалась на 0,8—2,0 мг% по сравнению с концентрацией кальция в противоположной стороне головы. Если у животного удаляли паращитовидные железы со стороны нанесения коркового раздражения, его концентрация в крови увеличивалась на 0,2—0,8 мг%.

Изменения концентрации кальция при раздражении двигательных зон коры одного из полушарий головного мозга на фоне предварительно вызванной гиперкальциемии были более значительными.

По данным Г. К. Дейнеки (1955), повышение концентрации кальция после длительного введения кроликам 30—40 тыс. н. е.

витамина D на 1 кг веса тела и последующего разрушения коры обуславливало концентрационную асимметрию, достигающую 3 мг% и больше.

В экспериментах на собаках Б. Кютукчиев (1959) показал, что при экспериментальном неврозе или срыве высшей нервной деятельности происходит значительное повышение концентрации кальция как в крови, так и в желчи. Этим, в частности, обусловлено сгущение крови и повышение ее сворачиваемости у людей, длительно подвергавшихся нервному перенапряжению или перенесших стрессовые ситуации. В крови таких больных концентрация кальция повышается в основном за счет физиологически активной ультрафильтрующейся фракции.

В связи с анализом центральной регуляции кальциевого обмена особый интерес представляет гипоталамо-гипофизарная система. Гипоталамус относится к структурам мозга, в которых сконцентрированы важнейшие центры регуляции и интеграции вегетативных функций и соматических реакций организма. Гипоталамическая область включает ядерные образования, осуществляющие центральную регуляцию обмена веществ. Наибольшую роль в водно-солевом обмене играют передние ядра, а точнее, входящие в их группу супраоптическое и паравентрикулярное ядро. Эти образования непосредственно связаны с задней долей гипофиза через пучки Пинеса. Некоторые ядра гипоталамуса обладают нейросекреторной функцией.

У млекопитающих различают три наиболее развитых нейросекреторных образования: паравентрикулярные, супраоптические и постоптические ядра. В связи с анатомической и функциональной связью указанных ядер с задней долей гипофиза эта область мозга объединяется под одним названием — гипоталамо-заднегипофизарная часть гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы (ГГНС).

Приобретая в процессе эволюции нейронные свойства, нейросекреторные клетки гипоталамуса все больше приближаются к нейронам. Как отмечает А. Л. Поленов (1971), нейросекреторные клетки служат для трансформации быстрых и кратковременных сигналов, поступающих к ним по нервным путям, в длительные, дистантные и генерализованные нейрогормональные влияния на тканевые и внутриклеточные процессы.

Значение гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в регуляции обмена воды и солей детально изучено на разных видах животных. Начиная от рыб и кончая человеком, реакцией ГГНС на изменения в организме содержания воды и неорганических ионов является усиление выведения нейросекрета в общую циркуляцию крови. При этом наиболее выраженные морфологические изменения происходят в супраоптических ядрах, которые играют наиболее важную роль в образовании вазопрессина или АДГ — основного регулятора водного обмена в животном организме.

Исследования П. Г. Богача (1968) внесли большой вклад в выяснение роли гипоталамуса в регуляции приема воды, локализации наиболее чувствительных зон центра приема воды.

Наличием чувствительных осморецепторов в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса можно объяснить быструю реакцию центральных регуляторных механизмов на изменения содержания воды и солей во внеклеточных пространствах тела. Это в полной мере относится и к адапционным реакциям водных животных на изменения концентрации солей в среде обитания (миграция проходных рыб). Однако, если центральные механизмы водного обмена у различных видов животных довольно хорошо изучены, то этого нельзя сказать об обмене кальция. В настоящее время мы не располагаем данными, подтверждающими существование центров или хотя бы отдельных, строго локализованных участков мозга, ответственных за поддержание кальциевого гомеостаза.

Сложность изучения центральной регуляции кальциевого обмена вытекает прежде всего из многообразия функциональных связей отдельных мозговых структур.

Если принять во внимание, что нейрогипофизарные гормоны оказывают влияние практически на все эндокринные железы, то уже исходя из этого факта можно предположить участие гипоталамо-гипофизарной системы в кальциевом обмене. Возможны различные пути воздействия на метаболизм кальция: это — прямое влияние нейросекреторных гормонов на тканевые и клеточные структуры, способные к накоплению и отдаче кальция; опосредствованное воздействие через другие эндокринные железы, и в первую очередь — через паращитовидные и щитовидные железы.

На разных видах животных выявлена определенная зависимость между функциональным состоянием нейросекреторной системы и инкреторной деятельностью щитовидной железы. Например, после введения тироксина крысам и морским свинкам наступает активация функции нейросекреторных ядер гипоталамуса и уменьшается количество нейросекрета в сосудистых образованиях задней доли нейрогипофиза. Тотальная тиреоидэктомия вызывает значительное понижение активности наружной зоны срединного возвышения и накопление в клетках гомориположительного нейросекрета (Rinne, Sonninen, 1964).

Усиление инкреторной деятельности щитовидной железы можно вызвать также раздражением гипоталамуса через вживленные электроды. При этом эффект более выражен при нанесении раздражения в области паравентрикулярных ядер, что дало основание некоторым исследователям считать паравентрикулярные ядра центрами регуляции тиреотропной функции гипофиза (Shiozaki, 1956; Shimizu, 1959). Такие результаты получены на птицах, рыбах, пресмыкающихся и амфибиях. В част-

ности, установлено, что в процессе миграции лососей из соленой воды в пресную резко возрастает функциональная активность щитовидной железы и уменьшается количество нейросекреторного вещества в клетках преоптических ядер (Баранникова, 1961; Arvy et al., 1959).

Хотя в литературе отсутствуют прямые указания о наличии функциональной связи между парафолликулярными клетками щитовидной железы, вырабатывающими кальцитонин, и состоянием ГГНС, отдельные данные все же подтверждают существование взаимосвязи в деятельности указанных железистых образований. У гипофизэктомированных животных содержание кальцитонина в парафолликулярных клетках резко падает, а введение в общий кровоток кальция не стимулирует инкреторной деятельности этих клеток (Caze et al., 1968). Введение крысам или другим животным неочищенного гипофизарного экстракта вызывает быстрое понижение концентрации кальция в крови, что дает основание предполагать образование тканью гипофиза вещества, стимулирующего выделение парафолликулярными клетками гипокальциемического гормона (Zileli et al., 1968). Аналогичным действием обладают и неочищенные препараты АКТГ (Natelson et al., 1965).

Функциональная связь парашитовидных желез с гипоталамической областью выявляется в опытах при экспериментальном ее разрушении, в результате чего в железистом аппарате паратиреоидной железы обнаруживаются повышенная вакуолизация, внутриклеточные липоидные включения и другие деструктивные изменения. Одновременно с этим в костях скелета развиваются изменения, характерные для остеопороза или начальных этапов рахита (Кахана, 1961). Имеются и другие данные, свидетельствующие о влиянии гипоталамуса на обмен кальция в организме животных и человека.

Ю. Н. Бордюшкова и др. (1962) установили, что электрическое раздражение гипоталамической области у крыс с помощью вживленных электродов повышает концентрацию кальция в крови. Если до нанесения раздражения содержание кальция в плазме крови колебалось в пределах 7,4—12,4 мг%, то после нанесения раздражения оно повышалось до 10,0—15,2 мг%. Смещение электродов в область ядер таламуса или ствола мозга вызывало такой же эффект, как и гипоталамические раздражения. На основании этих наблюдений высказано предположение об участии указанных зон мозга в механизме центральной регуляции кальциевого обмена.

В механизмах данной регуляции определенную роль играют гормоноподобные вещества, вырабатываемые эпифизарными клетками (шишковидная железа). Из трех физиологически активных веществ, выделенных из эпифиза (серотонин, мелатонин, адреногломерулотропин), в обмене кальция наиболее существенную роль играет серотонин.

Содержание серотонина в эпифизе макак составляет 1,20—10,0 мкг/г, крупного рогатого скота — 0,20—0,60 и кроликов — 0,064—0,20 мкг/г (Giagman, Freedman, 1960). В других мозговых структурах уровень этого амина значительно ниже. Основными продуцентами серотонина кроме эпифиза и других структур мозга являются также энтерохромаффинные клетки Кульчицкого, локализованные в желудочно-кишечном тракте.

Энтерохромаффинные клетки пищеварительной системы, вырабатывающие до 80% общего количества серотонина, по своей природе близки клеткам нервных сплетений, из которых они переместились в кишечный эпителий в процессе онтогенетического развития. В этих клетках концентрация серотонина достигает 0,3—0,9 мкг/г. Высокое содержание его обнаруживается также в тромбоцитах и селезенке.

По своим физиологическим свойствам серотонин относится к веществам, участвующим в передаче импульсов через межнейрональные связи в центрах регуляции гомеостатических функций организма. Будучи введенным в мозговые желудочки или непосредственно в гипоталамус, срединный мозг или лимбическую область, он повышает содержание кортикостерондных гормонов в крови. Имеются и другие данные об участии серотониновых рецепторов мозга в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (Науменко и др., 1972).

Не рассматривая аспекты влияния серотонина на многогранную деятельность организма, отметим лишь его стимулирующее влияние на гладкую мускулатуру и специфическое действие на функции центральной и периферической нервной системы.

Участвуя в генерации потенциалов действия гладкомышечных волокон, в передаче нервных импульсов в нейро-нейрональных и нервно-мышечных синапсах, серотонин резко повышает тонус матки и усиливает перистальтические сокращения кишечника (Курский, Бакшеев, 1974). По данным М. Д. Курского и др. (1974), этот эффект обусловлен глубокими биохимическими преобразованиями, протекающими на уровне плазматической мембраны и связанными с внутриклеточным обменом кальция. В физиологических дозах серотонин реактивирует положительно заряженные группы белков плазматических мембран, в результате чего изменяются их конформация и, как результат этого, происходит дополнительное поступление кальция в клетки и высвобождение его из субклеточных структур. Повышение концентрации ионизированного кальция в цитоплазме и лежит, по мнению М. Д. Курского, в основе медиаторного действия серотонина на гладкую мускулатуру.

На основании приведенных выше данных можно заключить, что серотонин и серотонинообразующие клетки относятся к регуляторным элементам внутриклеточного метаболизма кальция.

На связь между функциональной активностью периферической нервной системы и уровнем кальция в крови указывают

результаты опытов с раздражением симпатических и парасимпатических ее отделов. Так, при раздражении центрального конца седалищного нерва И. В. Бахрамеева и Л. Н. Павлова (1934) регистрировали увеличение общего содержания кальция и концентрации ионизированного кальция в крови. Повышение уровня Са в сыворотке крови при раздражении симпатических отделов нервной системы и снижение при стимуляции парасимпатических отделов отмечали В. М. Верзилов (1923), Е. Н. Сперанская-Степанова (1930), А. И. Караев (1957) и др.

В опытах на крысах (Романенко, 1967) установлено, что под влиянием симпатикотропных веществ (адреналин, норадреналин) увеличивается содержание кальция в крови, ткани печени и желчи. Аналогичный эффект на других пищеварительных железах получен при раздражении симпатических волокон электрическим током. Особенно четко проявляется влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на регуляцию кальциевого обмена при блокаде передачи возбуждения в вегетативных ганглиях, через которые проходят пути центральной регуляции вегетативных функций. Если время нормализации уровня кальция в крови собак после внутривенного введения 10 мл/кг 0,4%-ного раствора оксалата натрия, вызывавшего гипокальцемию, составляет $5,8 \pm 0,3$ ч, то после раздражения электрическим током верхнего шейного симпатического ганглия оно сокращается до $2,6 \pm 0,2$ ч. Быстрее ($4,2 \pm 0,4$ ч) восстанавливается уровень кальция в крови и после подкожного введения адреналина. Пентоламин в дозе 2,5—5 мг (в конце вливания оксалата натрия) увеличивал время исчезновения гипокальцемии до 5,4—12 ч (Hirotohy et al., 1965).

Блокада передачи нервных импульсов через нервные ганглии приводит к существенным изменениям обмена кальция в печени. При этом его выделение с желчью резко уменьшается или полностью прекращается (Бельченко, 1962).

На основании изложенного выше можно заключить, что регуляция кальциевого гомеостаза — одна из наиболее сложных интегративных реакций организма человека и высших животных, в осуществлении которой ведущая роль принадлежит нервной системе и железам внутренней секреции.

В регуляции кальциевого обмена участвуют многие органы и системы организма. Среди них первостепенное значение принадлежит костной системе с ее огромными возможностями не только депонировать кальций, но и выполнять буферную роль в отношении кислотно-щелочного равновесия крови, пищеварительной системе, участвующей в обмене эндогенного и экзогенного кальция, печени и почкам, обеспечивающим межуточные и конечные звенья регуляции кальциевого гомеостаза. При определенных условиях обмен кальция зависит от функциональной активности молочных и потовых желез.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А. И. Многотомное руководство по патологической анатомии, т. 4. М., 1957, стр. 294, 404, 429.
- Аверченко В. И. Влияние вилочковой железы на минеральный обмен в обызвествленных тканях. Автореф. канд. дис., М., 1972.
- Айвазян А. А. О значении белковой недостаточности организма в поражениях печени при некоторых внутренних заболеваниях. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1955.
- Алешин Б. В. Тиреокальцитонин — гормон щитовидной железы. — Успехи современной биологии, 1969, 67, 1, 79—97.
- Арбузова М. С. Некоторые новые данные о механизме продвижения крови через печень. — Материалы Юбилейн. науч. конф. Казанского мед. ин-та, 1964, 14, 79—80.
- Арнил Г. С. Преимущественное поглощение кальция в почечных канальцах по сравнению со стронцием, измеренное активационным анализом. — В кн.: Метаболизм стронция. Атомиздат, М., 1971, 55.
- Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез. Медгиз, Л., 1960.
- Бабычева Л. С. Динамика использования кальция и фосфора рационов интенсивно растущими утятами. — Труды Харьковского с.-х. ин-та, 1972, 167, 244.
- Баранникова И. А. Функциональная морфология гипоталамо-гипофизарной системы у лососевых на разных этапах жизненного цикла. — ДАН СССР, 1961, 136, 3, 730—733.
- Бауман В. К. Кальций и фосфор. Обмен и регуляция у птиц. «Зинатне», Рига, 1968.
- Бауман В. К., Валинище М. Ю., Стекольников Л. И. Тиреокальцитонин — ингибитор абсорбции кальция в тонком кишечнике цыплят. — В кн.: Гормональные и органотерапевтические препараты в медицине. М., 1971, 136—142.
- Бахрамеева И. Р., Павлова Л. Н. О перераспределении Са и К в крови и мышцах. — Материалы VI Кавказ. съезда физиологов, биохимиков и фармакологов, Ереван, 1934.
- Белехов Г. П., Чубинская А. А. Минеральное и витаминное питание сельскохозяйственных животных. «Колос», Л., 1965, 231.
- Бельченко Д. И. Влияние блокады передачи нервного возбуждения в вегетативных ганглиях на секреторную и экскреторную функцию пищеварительного тракта. — Труды Калининского мед. ин-та, 1962, 8, 132—140.
- Бельченко Д. И. Концентрационная способность пищеварительных желез по отношению к радиоактивному кальцию. — Труды Калининского мед. ин-та, 1963, 10, 154—156.
- Бендолл Д. Мышцы, молекула и движение. «Мир», М., 1970.
- Берстон М. Гистохимия ферментов. «Мир», М., 1965.
- Бернет Ф. Клеточная иммунология. «Мир», М., 1971.
- Богащ П. Г. Роль гипоталамуса в регуляции потребления пищи и функция пищеварительного аппарата. — В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса, 2. Изд-во Киевского ун-та, 1968, 38.

- Богач П. Г. Сократительные белки гладких мышц и связь электрической активности с сократительным механизмом.— В кн.: Электрическая активность гладких мышц и моторная функция пищеварительного тракта. К., 1970, 76—86.
- Богач П. Г., Рыбальченко В. К., Волков Ю. Н. Об участии ионов кальция в мембранном механизме генерации потенциалов действия клеток гладких мышц.— В кн.: Биофизика мембран. (Материалы симпозиума.) Москва — Каунас, 1969, 47—50.
- Богач П. Г., Рыбальченко В. К. Роль ионов кальция в механизмах генерации мембранного потенциала, потенциалов действия и регулирования ионной проводимости мембраны клеток гладких мышц.— В кн.: Электрическая активность гладких мышц и функция пищеварительного тракта. К., 1970, 86—94.
- Богач П. Г., Каплуненко Н. А., Шевчук П. Н. Участие ионов натрия, калия, кальция в генерации электрического комплекса гладкомышечных клеток желудка.— Материалы XI Науч. конф. физиол. педаг. ин-тов Закавказья, посвящ. 50-летию образования СССР. Баку, 1972, 104—106.
- Богач П. Г., Соколова В. Ю., Зима В. Л., Данилова В. М., Янковский Д. С. Свойства и структурные особенности актомиозинового комплекса гладких мышц.— Материалы симп. «Биофизические основы и регуляция процесса мышечного сокращения». Пушкино-на-Оке, 1972, 132—141.
- Богач П. Г., Соколова В. Ю., Каплуненко Н. А., Шевчук П. И., Рыбальченко В. К., Подгорная Л. А. Роль ионов магния и кальция в генерации электрической активности и деятельности сократительного механизма гладких мышц.— В кн.: Биофизические основы патологического состояния мышц и энергетическое обеспечение сократительного аппарата. Тбилиси, 1973, 26—29.
- Богомолец А. А. О вегетативных центрах обмена. М., 1928.
- Бордюшков Ю. Н., Гаркави Л. Х., Квакуина Е. Б., Куликов Л. А. Влияние электрического раздражения гипоталамуса на содержание в крови калия и кальция.— Материалы XIV Конф. физиологов Юга РСФСР. Краснодар, 1962, 38—39.
- Браунштейн А. Е. Биохимия аминокислотного обмена. Изд-во АМН СССР, М., 1949.
- Брикер В. Н. Нарушение электролитного обмена при сердечно-сосудистых заболеваниях. «Медицина», Л., 1965, 29.
- Брискин А. И. Эндокринная регуляция обмена кальция в организме.— В кн.: Итоги науки (серия «Биология»). Изд-во ВНИИТИ, М., 1971.
- Брискин А. И. Биологическое значение тирокальцитонина.— В кн.: Биохимические исследования в травматологии и ортопедии. «Медицина», М., 1972, 150.
- Брискин А. И. Роль тирокальцитонина в костеобразовании.— В кн.: Ортопедия, травматология и протезирование, 12. «Медицина», М., 1973, 69—71.
- Брудницкая М. А. Кальциево-белковые комплексы.— Сб. науч. работ теоретической и клин. кафедр. Сталингр. гос. мед. ин-та, 1956, 368—379.
- Бухтияров А. Г., Русских В. В., Щелкановцева Н. И. Об изменениях высшей нервной деятельности, некоторых других функций и структуры мозга у животных под влиянием солей калия и кальция.— Уч. зап. Моск. н.-и. ин-та санитарии и гигиены, 1960, 3, 53—59.
- Вендт В. П. Химические и биологические свойства некоторых производных 7-дегидрохолестерина.— В кн.: Химия, биохимия и технология производства витаминов D, их применение в медицине и животноводстве. «Наукова думка», К., 1972, 4—7.
- Верилов В. М. Система околотитовидных желез и ее отношение к центральной нервной системе — Психология, 1923, 2.
- Воронцов Д. С. Общая электрофизиология. М., 1961.
- Воронцов Д. С., Шуба М. Ф. Физический электротон нервов и мышц. «Наукова думка», К., 1966.
- Виноградов А. В. Введение в геохимию океана. «Наука», М., 1967.

- Гаврилов Р. И., Шастин Р. Н. Динамика выделения Ca^{45} околоушной и подчелюстной слюнными железами при применении пищевых и отвергаемых раздражителей.— Труды Калининского Гос. мед. ин-та, 1957, 1, 122.
- Гаврилов Р. И., Шастин Р. Н., Крангикова Т. В. Влияние изменения функционального состояния нервной системы на экскреторную деятельность слюнных желез.— Труды Калининского Гос. мед. ин-та, 1960, 2, 37.
- Ганиткевич Я. В. Изменения высшей нервной деятельности под влиянием препаратов желчных кислот.— XXI Совещ. по пробл. высшей нервной деятельности (тезисы и рефераты докладов). М.— Л., 1966, 86.
- Ганиткевич Я. В. Значение желчи для деятельности нервной системы. Физиология пищеварения.— Тезисы докл. IX Конф., ч. 1. Одесса, 1967, 58—59.
- Генес С. Г. Патологическая физиология печени. Многотомное руководство по патологической физиологии, т. IV. М., 1966, 84—143.
- Георгиевский В. И. Об обмене кальция и фосфора у кур в онтогенезе. Автореф. докт. дис., М., 1966.
- Герасимов В. Д., Костюк П. Г., Майский В. А. Влияние двухвалентных катионов на электрические характеристики мембраны гигантских нейронов.— Биофизика, 1965, 10, 3, 447—453.
- Гинецинский А. Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. Изд-во АН СССР, Л., 1963.
- Горбунова М. М. Влияние введения некоторых экстрактов на выживание кошек после удаления околощитовидных желез.— Архив биол. наук, 1928, 28, 37—39.
- Гоффман Б., Крейффилд П. Электрофизиология сердца. «Мир», М., 1962.
- Гродзенский Д. Э., Замычкина К. С., Королева Е. И. Исследование выделительной функции пищеварительных желез методом меченых атомов. Сообщ. 1.— Труды по применению радиоактивных изотопов в медицине. М., 1953, 225—229.
- Груntenко Е. В. Эндокринная функция тимуса.— Проблемы эндокринологии, 1972, 6, 110.
- Гулый М. Ф. О ферментах и путях образования α -глицеринфосфорной кислоты в тканях животных (обзор).— Укр. біохім. журн., 1960, 32, 2, 291.
- Гусев Г. П., Васильева В. Ф., Наточин Ю. В., Шахматова Е. И. Ионорегулирующая функция почки ската *Raja Clavata*.— Журн. эволюц. биох. и физиол., 1969, 5, 1, 30—37.
- Давыдов Р. Б. Молоко. «Колос», М., 1969.
- Давыдовский И. В. Общая патология человека. Медгиз, М., 1961.
- Даценко З. М., Вендт В. П. Влияние ультрафиолетового облучения на абсорбцию кальция в животном организме.— В кн.: Материалы II Симп. «Химия, биохимия и технология производства витаминов D, их применение в медицине и животноводстве. «Наукова думка», К., 1972, 10.
- Дейнека Г. К. Влияние некоторых участков коры головного мозга на содержание Са в крови и роль интерорецепторов околощитовидных желез. Автореф. канд. дис., Харьков, 1955.
- Джонс Л. М. Ветеринарная фармакология и терапия, 2 (перев. с англ.). «Колос», М., 1972.
- Дубровина З. В., Саракульцев И. А., Фадеев А. П. К вопросу об обмене стронция и кальция у человека.— Гигиена и санитария, 1967, 4, 43—46.
- Жеребцов П. И., Филатов Г. В. Обмен кальция у птиц в онтогенезе.— Изв. Тимирязевской с.-х. акад., 1959, 4, 143—154.
- Закс М. Г. Молочная железа, нервная и гормональная регуляция ее развития и функции. «Наука», Л., 1964.
- Захарова З. В. Влияние кортикостероидов на белковый и минеральный обмен в обызвествленных тканях. Автореф. канд. дис., М., 1971.

- Зіневич О. К. Електроліти шлункового соку, сироватки крові і сечі при різних станах секреторної функції шлунку.— Фізіол. журн., 1965, 11, 5, 644—648.
- Зіневич А. К. Минеральный обмен при секреторной недостаточности желудка.— В кн.: Современные проблемы гастроэнтерологии. Материалы итоговой Респ. науч. конф. по проблеме «Физиология и патология органов пищеварения». Днепропетровск, 1967, 169—171.
- Зіневич А. К. Электролиты желудочного сока, крови и мочи при различных состояниях секреторной функции желудка. Автореф. канд. дис., К., 1968.
- Емченко А. И. Закономерности в секреции неорганических соединений слюны собаки.— Труды Н.-и. ин-та физиол. животных КГУ, 1949, 5, 171.
- Єсипенко Б. Є. До фізіології обміну води та солей.— Фізіол. журн., 1969, 1.
- Калантаевская К. А. Морфология и физиология кожи человека. «Здоров'я», К., 1972.
- Калинин И. И. Влияние солей калия и кальция на рефлекторную деятельность спинного мозга.— Физиол. журн. СССР, 1938, 24, 4, 727.
- Каплан П. М. Рецепция эндокринных желез. Изд-во Харьк. гос. ун-та, 1961, 131—133.
- Караев А. И. Интерорецепторы и обмен веществ. Баку, 1957.
- Кахана М. С. Диагностическое значение нагрузки кальцием при расстройствах функции околощитовидных желез.— Клиническая медицина, 1952, 30, 3, 80—81.
- Кахана М. С. Патофизиология гипоталамуса. «Картя молдовеняскэ», Кишинев, 1961.
- Кахана М. С. Патофизиология эндокринной системы. «Медицина», М., 1968.
- Каштоянц Х. С., Бишенкевич С. К вопросу о механизме действия калия на сократительный акт.— Бюл. exper. биол. и мед., 1946, 3, 6.
- Козачок В. С. Содержание кальция и фосфора в желчи здоровых и больных катаральным гастроэнтеритом поросят.— Труды молодых ученых Укр. с.-х. акад., 1963, 9, 45—49.
- Козачок В. С. Секреторная и экскреторная функция печени у клинически здоровых и больных катаральным гастроэнтеритом поросят. Автореф. канд. дис., К., 1964.
- Комендантова М. В. Фармакодинамика солей кальция и некоторые ее особенности при наркозе и возбуждении. Автореф. канд. дис., М., 1955.
- Комиссаренко В. П., Поволоцкая Г. М., Чебан А. К. Новый гормон щитовидной железы — тирокальцитонин.— Врачебное дело, 1969, 5, 25—30.
- Костюк П. Г. Ионные механизмы деятельности нервной системы.— В кн.: Физиология нейрона и синаптической передачи, 4. «Наукова думка», К., 1966.
- Костюк П. Г. Современные электрофизиологические исследования нервной клетки.— В кн.: Проблемы современной нейрофизиологии. «Наука», М., 1965, 5.
- Костюк П. Г. Физиология центральной нервной системы. «Вища школа», К., 1971.
- Костюк П. Г. Активный транспорт ионов в нервной клетке и его связь с электрическими процессами на поверхностной мембране.— Укр. біохім. журн., 1971, 43, 1, 9—16.
- Кочемасова Н. Г. Роль ионов натрия и кальция в генерации потенциалов действия в гладких мышечных клетках мочеточника.— Бюл. exper. биол. и мед., 1971, 9, 9—12.
- Клевещ М. Ю., Шуба М. Ф. Іонний механізм гальмівного впливу адреналіну та норадреналіну на гладком'язеві клітини.— Фізіол. журн., 1967, 13, 3—1.

- Кравченко С. И., Бабычева Л. С., Тарт Ф. Н. Возрастные особенности использования кальция рациона интенсивно растущими утятами.— Труды Харьк. с.-х. ин-та, 1972, 165, 52.
- Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. «Наукова думка», К., 1974.
- Курський М. Д., Федоров О. М., Чуб В. В., Терещенко О. Ф., Тугай В. А. Молекулярна основа медіаторної дії серотоніну.— Вісник АН УРСР, 1974, 4, 31—37.
- Лаптева Н. Н. Патологическая физиология пигментного обмена.— В кн.: Очерки по патологической физиологии обмена веществ и эндокринной системы. «Медицина», М., 1967.
- Лейбсон Л. Г., Плесецкая Э. М. Гормоны и их роль в регуляции метаболизма у холонокровных позвоночных.— Усп. физиол. наук, 1974, 3, 4, 26—45.
- Ленинджер А. Митохондрия. «Мир», М., 1966.
- Лифшиц Л. С., Померанц А. З. Кальций и калий в желчи при заболеваниях печени и желчных путей.— Клини. мед., 1936, 14, 9, 1331—1333.
- Ллойд Э. Сравнение метаболизма кальция и стронция у человека и кролика.— В кн.: Метаболизм стронция. Атомиздат, М., 1971.
- Лондон Е. С., Ловцкий Я. Д. Обмен веществ в организме животных и человека. Гос. изд-во биол. и мед. лит., Л., 1938, 672.
- Магура И. С. Потенциалы действия сомы гигантских нейронов моллюсков при изменении наружной концентрации ионов натрия и кальция.— Нейрофизиология, 1969, 109, 1.
- Магура И. С. Роль ионов кальция в генерации потенциалов действия гигантских нейронов моллюсков.— В кн.: Биофизика мембран. Москва—Каунас, 1969, 170.
- Магура И. С., Крышталь О. А. Кальций как переносчик тока через мембрану нервной клетки.— Укр. біохім. журн., 1971, 43, 2, 139.
- Мартыненко М. Б. Секреторная деятельность, свойства и неорганический состав слюны подъязычных желез на пищевые и отвергаемые вещества. Автореф. канд. дис., К., 1965.
- Маренець В. М., Мельничук Д. О., Гулий М. Ф., Малько В. А., Кебко В. Г., Михайловський В. О., Кирдова В. Н., Бурцев В. Я. Вплив карбоксиліну на обмін речовин і продуктивність качат, залежно від рівня кальцію в раціоні.— Вісник с.-г. науки, 1974, 9.
- Маслиев И. Т. Корма и кормление сельскохозяйственной птицы. «Колос», М., 1968.
- Мерзон А. К. Почечное кровообращение.— В кн.: Руководство по физиологии почек. «Наука», Л., 1972, 41.
- Миллер Дж., Дуккор П. Биология тимуса. М., 1967.
- Михайлов М. Н. К вопросу о химическом составе слюнных камней.— Стоматология, 1957, 3, 43—46.
- Мур Э. Ионоселективные электроды. «Мир», М., 1972.
- Наточин Ю. В. Клубочковая фильтрация и проксимальная реабсорбция в эволюции почки позвоночных.— Журн. эвол. биохим. и физиол., 1972, 8, 3, 289—296.
- Науменко Е. В., Маслова Л. Н., Корякина Л. А., Старыгин А. Г., Попова Н. К. О путях активирующего действия серотонина на гипоталамико-надпочечниковую систему.— Пробл. эндокринологии, 1972, 18, 5, 72—75.
- Нестерин М. Ф. Внешняя секреция печени и ее сдвиги в условиях качественно различного питания. Автореф. докт. дис., М., 1967.
- Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости. ИЛ, М., 1961.
- Озол Э. Э. Влияние скрещивания гусей на их биологические особенности. Автореф. канд. дис., Рига, 1964.
- Окунев Н. В. О биохимических белковых комплексах.— Труды Сталингр. мед. ин-та, 1951, 8, 47.

- Олейник И. Ф. Неорганические составные части и ферментативная активность сока поджелудочной железы при нервном и гуморальном ее раздражении. Автореф. канд. дис., К., 1957.
- Олейник И. Ф. Химический состав поджелудочного сока, полученного при нервном и гуморальном воздействии на железу в хронических опытах.—Сб. науч. работ Винниц. гос. мед. ин-та, 1957, 8, 124—130.
- Олійник І. Ф., Ісаєнко В. І. Секреція підшлункової залози при тривалому годуванні тварин якісно однорідною їжею.—Фізіол. журн., 1965, 11, 5, 611.
- Олійник І. Ф. Про виділення кальцію підшлунковою залозою.—Фізіол. журн., 1967, 13, 4, 477—482.
- Оль О. К. Минеральное питание животных в различных природнохозяйственных зонах. «Колос», Л., 1967.
- Орлов А. Ф. Тиреокальцитонин-гипокальциемический гормон щитовидной железы.—Пробл. эндокринологии, 1969, 15, 109—117.
- Павлов И. П. Лабораторные наблюдения над размягчением костей у собак (7 апреля 1905).—Полное собр. соч. (изд. II), т. 6. Изд-во АН СССР, М.—Л., 1952.
- Павлов М. М. Значение околощитовидных желез для организма. Харьков, 1917.
- Перельман Л. Р. К вопросу о функциональной связи паращитовидных и мужских половых желез.—Уч. зап. Гос. Саратовск. ун-та, 1924, 2, 1, 146.
- Перельман А. И. Геохимия биосферы. «Наука», М., 1970.
- Петров Ф. Н. Действие ионов калия и кальция на функции спинного мозга.—Физиол. журн. СССР, 1934, 4, 17, 729.
- Пирс Э. Гистохимия. ИЛ, М., 1962.
- Поленов А. Л. Гипоталамическая нейросекреция. «Наука», Л., 1971.
- Попов В. Г. Влияние кислых и щелочных растворов Рингера — Локка на форму зубца Т электрокардиограммы изолированного сердца теплокровных.—Тр. I Моск. мед. ин-та, 1956, 1, 186—196.
- Португалов В. В. Очерки гистофизиологии нервных окончаний. Медгиз, М., 1955.
- Пышина С. П. Влияние хлористого кальция и хлористого калия на тонические спинномозговые рефлексы лягушек.—Физиол. журн. СССР, 1955, 1, 64.
- Райскина М. Е. О действии катехоламинов на обмен веществ миокарда.—В кн.: Адреналин и норадреналин. «Наука», М., 1964, 192—196.
- Рейнберг С. А. Остеопороз у больных с наружными желчными свищами.—Клин. мед., 1954, 9, 45—49.
- Романенко В. Д. Вміст деяких електролітів в жовчі (Na, K, Ca) та їх визначення методом полум'яної фотометрії.—Фізіол. журн., 1963, 9, 3, 391—392.
- Романенко В. Д. Значение enteroгепатического кругооборота желчи в изменении ее электролитного состава.—В кн.: Регуляция вегетативных функций. «Наукова думка», К., 1965, 141—144.
- Романенко В. Д. Роль печінки у виділенні кальцію із організму. Фізіол. журн., 1965, 11, 1, 88—94.
- Романенко В. Д. Роль печінки в обміні кальцію.—Доп. АН УРСР, 1965, 9, 1965—1967.
- Романенко В. Д. Желчеобразовательная функция печени и ее значение в межклеточном обмене кальция у собак с портокавальными анастомозами.—Патол. физиол. и exper. терапия, 1967, 4, 69—71.
- Романенко В. Д. Влияние норадреналина на желчеобразовательную функцию печени и выделение электролитов с желчью.—Тезисы докл. IX Конф. по физиол. пищеварения, посвящ. 50-летию Великой Октябрьской социалистической революции. Одесса, 1967.
- Романенко В. Д. Вплив солей кальцію на виділення фосфорних сполук та лужної фосфатази з жовчю.—Фізіол. журн., 1967, 13, 6, 794—798.
- Романенко В. Д. Об участии печени в электролитном обмене.—Физиол. журн. СССР, 1967, 3, 3, 337—343.

- Романенко В. Д. Роль жовчних кислот у формуванні електролітного складу жовчі.— Фізіол. журн., 1969, 4, 525—531.
- Романенко В. Д. Роль печени в обміні кальція і його значення в процесах желчеобразования. Автореф. докт. дис., К., 1969.
- Романенко В. Д. О механизме выделения Са с желчью.— Материалы Первого конгр. физиол. наук. София, 1970, 230.
- Романенко В. Д., Ткаченко З. Я. Вплив кальцію на утворення лужної фосфатази в печінці.— Фізіол. журн., 1970, 16, 5, 634—639.
- Романенко В. Д. Вплив лужної фосфатази на жовчоутворювальну функцію печінки і виділення електролітів з жовчю.— Фізіол. журн., 1971, 17, 6, 790—793.
- Романенко В. Д. Роль тканевых фосфатаз печени в обмене кальция.— Материалы Третьей всесоюзной конф. по водно-солевому обмену и функции почек. Орджоникидзе, 1971, 175.
- Романенко В. Д. Кальций желчи и его связь с выделением других компонентов.— Физиол. журн. СССР, 1972, 8, 9, 1448—1452.
- Романенко В. Д. Роль тканевых фосфатаз печени в механизме желчеобразования.— Физиол. журн. СССР, 1973, 9, 3, 475—479.
- Романенко В. Д. Вплив вітаміну D₃ на електролітний обмін і жовчоутворювальну функцію печінки.— Фізіол. журн., 1973, 19, 3, 369—372.
- Рощина Л. Ф. Минеральные вещества и центральная нервная система.— В кн.: Питание и высшая нервная деятельность. «Медицина», Л., 1966, 118—144.
- Русецкий И. И. Вегетативные нервные нарушения. Медгиз, М., 1958.
- Рыбальченко В. К. Участие ионов кальция в трансмембранных электрических процессах клеток гладких мышц. Автореф. канд. дис., К., 1970.
- Саратиков А. С. Желчеобразование и желчегонные средства. Томск, 1962.
- Святовец Г. Д. Екскреторна функція підшлункової залози у здорових поросят та хворих на гастроентерит.— В кн.: Удосконалення методів діагностики, терапії та профілактики незаразних хвороб сільськогосподарських тварин. К., 22, 5, 1960.
- Святовец Г. Д. Экскреторная функция поджелудочной железы у здоровых и больных катаральным гастроэнтеритом поросят. Автореф. канд. дис., Харьков, 1961.
- Скок В. И. Физиология вегетативных ганглиев. «Наука», Л., 1970.
- Сметнев С. И. Птицеводство. «Колос», М., 1970.
- Сокур В. Д. Властивості секрету орбітальної слинної залози собаки.— Тези доп. XII Наук. сесії КДУ, 1955, 143.
- Соловей М. Г. Желудок и нарушение обмена. «Медицина», М., 1969.
- Сперанская-Степанова Е. Н. К вопросу о влиянии щитовидного аппарата и симпатической нервной системы на содержание Са в сыворотке крови.— Архив биол. наук, 1930, в. 5—6.
- Стекольников Л. И. Современное представление о химическом строении и механизме действия тирокальцитонина.— В кн.: Биохимические исследования в травматологии и ортопедии. «Медицина», М., 1972, 153.
- Стрельченко Н. П. Экскреторные процессы в пищеварительном канале животных.— Изв. Тимирязевской с.-х. акад., 1957, 3, 235—246.
- Тараненко В. М. Влияние ионов кальция на электрофизиологические свойства мышечных клеток портальной вены.— Физиол. журн. СССР, 1971, 5, 704—711.
- Тареев Е. М. Почки и организм. Медгиз, М., 1933.
- Тарханов И. Р. Об образовании желчных пигментов в животном организме и роли печени в этом процессе.— Восн. мед. журн., 1875, 124, 2, 38—56.
- Тейлор Д. М. Роль окислительного фосфорилирования при всасывании кальция и стронция в желудочно-кишечном тракте.— В кн.: Метаболизм стронция. Атомиздат, М., 1971, 170.
- Тринкаус Дж. От клеток к органам. «Мир», М., 1972, 108—137.

- Турпаев Т. М., Коган Н. Д. Роль ионов кальция во взаимодействии ацетилхолина с холинорецептором.— Биохимия, 1963, 5, 769—773.
- Файтельберг Р. О. О влиянии мышечной деятельности на всасывание в пищеварительном аппарате.— Физиол. журн. СССР, 1941, 30, 711.
- Финнеан Дж. Биологические ультраструктуры. «Мир», М., 1970, 307—315.
- Фишер А. Физиология и экспериментальная патология печени. Будапешт, 1961.
- Фомина Н. В. Некоторые данные о выделении кальция и фосфора пищеварительным трактом овец и верблюда.— Труды Ин-та экспер. биол. АН КазССР, 1956, 3, 90—94.
- Харченко П. Д. Вплив електролітів на серце. Вид-во КДУ, 1947.
- Ходжкин А. Нервный импульс. «Мир», М., 1965.
- Ходоров Б. И. Проблема возбудимости. «Медицина», Л., 1969.
- Хомутовский О. А. Действие фармакологических веществ на выведение радиоактивных стронция 89 и кальция 45 из организма. Автореф. канд. дис., К., 1958.
- Чертков И. Л., Воробьев А. И. Современная схема кроветворения.— Пробл. гематол. и перелив. крови, 1973, 18, 10, 3.
- Швабе А. К. Доклады I Всесоюз. конф. по молочному делу, ТСХА, 1949.
- Шванн.—Цит. по Ю. А. Петровскому. Внешняя секреция печени (физиология, патология и фармакология желчеотделения). «Вільпа Україна», Львов, 1947.
- Шевелева В. С. Межнейронная передача возбуждения в симпатических ганглиях. Медгиз, Л., 1961.
- Шеррер Ж. Физиология труда (перев. с англ.). «Медицина», М., 1973.
- Шлыгин Г. К. Участие желудочно-кишечного тракта в общем обмене веществ.— В кн.: Периодическая деятельность пищеварительного аппарата. К., 1965.
- Шлыгин Г. К. Ферменты кишечника в норме и патологии. «Медицина», Л., 1967.
- Шмидт-Нильсен К. Животные пустыни. Физиологические проблемы тепла и воды (перев. с англ.). «Наука», Л., 1972.
- Шуба М. Ф. До питання про спонтанну активність в гладкому м'язі.— Фізіол. журн., 1965, 9, 48—55.
- Шуба М. Ф. Электрофизиологические свойства мембраны гладких мышечных клеток.— В кн.: Протоплазматические мембраны и их функциональная роль. «Наукова думка», К., 1966, 90—107.
- Щербаков С. А. К вопросу о действии хлористых солей натрия, кальция и калия на работу желудочных желез.— Казанский мед. журн., 1924, 1, 3—6.
- Эйкرويد У. Р. Наступление на болезни голода. Изд. Всемирной Организации здравоохранения. Женева, 1972.
- Экклс Дж. Физиология синапсов. «Мир», М., 1966.
- Энгельгардт В. А. Ферментативные и механические свойства белков мышцы.— Усп. совр. биол., 1941, 2, 177—190.
- Э. де Робертис, Новинский В., Саэс Ф. Биология клетки. «Мир», М., 1967.
- Albright F. G., Reifenshtein E. G. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams, Wilkins. Baltimore — Mariland, 1948.
- Aliapoulos M. A., Munson P. L. Thyrocalcitonin.— Surg. Forum, 1965, 16, 55—57.
- Andrews W. Excretory function of the liver: a re-assessment.— Lancet, 1955, 2, 166—169.
- Andrews W. H. H., Maegraith B. C., Richards T. S. The effect upon bromsulphalein extraction of the rate and distribution of blood flow in the perfused canine liver.— J. Physiol., 1956, 131, 669—677.
- Ardallion R., Vuagvat P., Milhiau G., Richet G. Effects de la thyrocalcitonine sur l'excrétion renale des phosphates, du calcium et des ions H^+ chez l'homme.— Nephron, 1967, 4, 5, 298—314.

- Arianoff A. A. Etude de la composition de la bile humaine normale et pathologique.—Acta gastro-enterol. belg., 1967, 30, 7, 351—504.
- Aristawski W. M. Übergang der Phosphor und Calcium enthaltenden unlöslichen Verbindungen in lösliche und Absorption derselben im Magen-darm-Apparat.—Biochem. Ztschr., 1925, 166, 55.
- Armstrong P. B. Function in the developing liver.—Feder. Proc., 1947, 6, 70.
- Arvy L., Fontaine M., Gabe M. Le voie neurosécrétoire hypothalamo-hypophysaire des téléostéens.—J. Physiol., 1959, 51, 6, 1031—1085.
- Austin W. C., Matthews S. A. E. The effect of the parathyroid hormone on gastric secretion. The calcium content of gastric juice.—Amer. J. Physiol., 1927, 81, 552.
- Ball E. G. The composition of pancreatic juice and blood serum as influenced by injection of inorganic salts.—J. Biol. Chem., 1930, 86, 449.
- Barreras R. F., Donaldson R. M. J. Effects of induced hypercalcemia on human gastric secretion.—Gastroenterology, 1967, 52, 4, 670—675.
- Barton J. Quantitative analysis of the results of the enzymatic digestion of nuclei.—Tesis Univ. of Missouri. Columbia, 1951.
- Bartter F. C., Frouman P., Albright F. et al. Effect of adrenocorticotrophic hormone in panhypopituitarism.—J. Clin. Investig., 1950, 29, 950.
- Bauer G. Metabolism of bone sodium in rats investigated with Na^{22} .—Acta physiol. Scand., 1954, 31, 334.
- Bauer W., Albright F., Aub G. C. The calcium excretion of normal individuals on a low calcium diet, also data on a case of pregnancy.—J. Clin. Investig., 1929, 7, 75—96.
- Baxter H. Variations in the inorganic constituents of mixed and parotid gland saliva activated by reflex stimulation in the dog.—J. Biol. Chem., 1933, 102, 203.
- Bazergue P. M., Neuman W. F., Miller E. J. Secretion of calcium by the salivary glands in the dog.—J. Dental Res., 1967, 46, 2, 446—451.
- Belocopitow E. Regulacion del metabolismo del glucogeno por la adrenalina y el ion calcio.—Acta physiol. latinoamer., 1966, 16, suppl. 1, 2, 42—48.
- Beker P. F., Blaustein M., Hodgkin A. L., Steinhardt R. A. The influence of calcium and sodium efflux in squid axons.—J. Physiol., 1969, 200, 431.
- Benedato G. Arbeitstagung über Korticoviszeralen Regulationen.—Leipz. Verlag, Berlin, 1954, 15—17, 64.
- Bergeim O. Intestinal absorption of calcium and phosphorus.—J. Biol. Chem., 1926, 67.
- Bergstrom S. Metabolism of bile acids.—Feder. Proc., 1961, 20, 121—126.
- Bersens O. Studies on the conversion of cholesterol into bile acids.—Opuscula med., 1967, 12, suppl. 6, 23.
- Beznak A. Der Einfluss der Galle auf die Resorption des Calciums.—Pflügers Arch. Ges. Physiol., 1931, 228, 604.
- Bianchi P. Cell Calcium. London.—Butterworths, 1968.
- Bidder P., Schmidt G. Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel.—Physiol. chem. Untersuchung., 1952, 114—175.
- Bilby B. G., Averill H. M., Freire P. S., Shannon J., Guzman C. A. The effect of dicalcium phosphate supplementation of a low calcium diet on calcium and phosphorus content of children's saliva.—J. Oral Med., 1966, 21, 4, 168.
- Birks R. I., Macintosh F. C. Acetylcholine metabolism of a sympathetic ganglion.—Can. J. Biochem., 1961, 39, 787—827.
- Blaustein M. P. Phospholipids as ion exchangers: implications for a possible role in biological membrane excitability and anesthesia.—Biochim. Biophys. Acta, 1967, 135, 653.

- Blaustein M. P., Hodgkin A. L. The effect of cyanide on the efflux of calcium from squid axons.—*J. Physiol.*, 1969, 200, 497—527.
- Bour H., Battesti J. P., Schaison G. Reflexions sur les troubles du métabolisme phospho-calcique dominante et de l'exploration de huit autres cirrhotiques.—*Presse méd.*, 1963, 71, 56, 2772—2775.
- Boyd O. F., Gram C. L., Lyman J. F. Absorption of calcium soaps and relation of dietary to calcium utilization in white rat.—*J. Biol. Chem.*, 1932, 95, 29.
- Brady A., Wodbury K. Effect of sodium and potassium on repolarization in frog ventricular fibers.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 65, 6, 687—692.
- Brauer R. W. Mechanism of bile secretion.—*Gastroenterology*, 1958, 34, 1021.
- Brink F. The role of calcium ions in neural processes.—*Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 243.
- Briscoe A. M., Ragan C. Bile and endogenous fecal calcium in man.—*Amer. J. Clin. Nutr.*, 1965, 16, 3, 281—286.
- Brugsch H. G., Gruner H. D. Alimentär und therapeutisch bedingte Hyperkalzämie beim Erwachsenen.—*Z. ges. inn. Med.*, 1958, 13, 19, 732—738.
- Bunge G. *Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie*. Leipzig, 1898.
- Bussabarger R. A., Freeman S., Ivy A. C. Experimental production of severe homogenous osteoporosis by gastrectomy in puppies.—*Am. J. Physiol.*, 1937, 121, 137—148.
- Canas F. M., Bergstrom W. H., Churgin S. J. Effects of the adrenals on calcium homeostasis in the rat.—*Metabolism*, 1967, 16, 7, 670—675.
- Carchman R. A., Siret D., Rubin R. P. The role of adrenocorticotropin and calcium in adenosine cyclic 3,5-phosphate production and steroid release from the isolated perfused cat adrenal gland.—*Mol. Pharmacol.*, 1971, 7, 5, 491—499.
- Care A. D., Cooper C. W., Duncan T., Orimo H. Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin (Calcitonin).—*Excerpta Med. Found.*, Amsterdam, 1968, 417—427.
- Casewell M. W., Fennell R. H. Supernumerary parathyroid structures in the neck and thymus of parathyroidectomized rats and their relationship to recovery from hypocalcemia.—*Brit. J. Exp. Pathol.*, 1970, 51, 2, 197—202.
- Cass M. H., Robson B., Rundls R. R. Electrolyte losses with biliary fistulas in the postcholedochostomy acidotic syndrome.—*Med. J. Australia*, 1955, 1, 6, 165.
- Causeret J. Influence de la consommation d'eau sur l'élimination intestinale et rénale du calcium.—*Compt. rend. Acad. sci.*, 1953, 237, 13, 664—665.
- Cazal P. *La masse sanguine et sa pathologie*. Paris, 1955.
- Chandler P. T., Cragle R. G. Gastrointestinal sites of absorption and endogenous secretion of calcium and phosphorus in dairy calves.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1962, 3, 2, 431—434.
- Chao F. C. Dissociation of macromolecular ribonucleoprotein of yeast.—*Arch. Biochem. Biophys.*, 1957, 70, 426.
- Chausmer A., Weiss P., Wallach S. Effect of thyrocalcitonin on calcium exchange in rat tissues.—*Endocrinology*, 1965, 77, 6, 1151.
- Chen P. C., Neuman W. F. Renal excretion of calcium by dog.—*Am. J. Physiol.*, 1955, 180, 623.
- Christiansen H. *Undersökelse over calciummitskillelse*. Nytt Nordisk Forlag, Copenhagen, 1936.
- Clark C. G., Crooks J., Davson A. A., Mitchelle P. E. Disordered calcium metabolism after Polya partial gastrectomy.—*Lancet*, 1964, i, 7336, 734.

- Clark J., Rivera-Cordero F. Effects of endogenous parathyroid hormone on calcium, magnesium and phosphate metabolism in rats.—*Endocrinology*, 1973, 92, 1, 62—71.
- Cole K. S. Dynamic electrical characteristics of the squid axon membrane.—*Arch. Sci. Physiol.*, 1949, 3, 253.
- Collins E. J., Baker V. F. Growth hormone and radio-sulfate incorporation in costal cartilage. III. Characteristics of the growth hormone response.—*Acta endocrinol.*, 1961, 37, 176—182.
- Collip J. B. The extraction of a parathyroid hormone.—*J. Biol. Chem.*, 1925, 63, 395.
- Comar C. L., Monroe R. A., Hansard S. L. Comparison of two isotope methods for determination of endogenous fecal calcium.—*J. Nature*, 1953, 50, 4, 459.
- Cook D. L., Lawler C. A. et al. Mechanism of bile formation.—*Am. J. Physiol.*, 1952, 171, 62—74.
- Copp D. Calcitonin a new hormone from the parathyroid which lowers blood calcium.—*Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, 1963, 16, 7, 872—877.
- Copp D. Endocrine control of calcium homeostasis.—*J. Endocrinol.*, 1969, 43, 1, 137—161.
- Copp D. The parathyroid glands and regulation of blood calcium.—*Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, 1963, 16, 10, 1249—1254.
- Care A. D. Secretion of thyrocalcitonin.—*Nature*, 1965, 205, 4978, 1289—1291.
- Crafflin A. L., Bagley E. H. Studies of hepatic structure and function by fluorescence microscopy.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1952, 90, 395—438.
- Cramer C. F. Sites of calcium concentration of gut contents in the dog.—*Canad. J. Physiol. a. Pharmacol.*, 1965, 43, 1, 75—78.
- Cramer C. F., Dueck J. In vivo transport of calcium from healed Thiry Vella fistulas in dogs.—*Am. J. Physiol.*, 1962, 202, 1, 161—164.
- Crawford M. D., Crawford T. Lead content of bones in a soft and a hard water area.—*Lancet*, 1969, 1, 699.
- Curtis A. C. G. Cell content and adhesion.—*Biol. Rev. Cambridge. Phil. Soc.*, 1962, 37, 82—129.
- Dale D. C. et al. Effect of calcium on parathyroid secretion.—*Endocrinology*, 1965, 77, 4, 725—730.
- Dallemagne M. Y., Dewitte H., Fabry C. La calcium échangeable de la substance minérale de l'os étudiée à l'aide du Ca^{45} .—*Bull. Soc. Clin. Biol.*, 1956, 38, 685.
- Dalton J. C. Effects of external ions on membrane potentials of a crayfish giant axon.—*J. Gen. Physiol.*, 1959, 42, 971.
- Dawson K. B. Calcium exchange in bone.—*Biochem. J.*, 1955, 60, 389.
- De Beer E. J., Wilson D. W. The inorganic composition of the parotid saliva of the dog and its relation to the composition of the serum.—*J. Biol. Chem.*, 1932, 95, 671.
- Dean R. B. Theories of electrolyte equilibrium in muscle.—*Biol. Symp.*, 1941, 3, 331.
- Detwiler T. C., Feinman R. D. Kinetics of the thrombin-induced release of calcium by platelets.—*Biochemistry*, 1973, 12, 2, 282.
- Dietrich K. F. Der Kalium und Calciumverlust im postoperativen Stadium und bei äusseren Gallenfistel.—*Klin. Wochenschr.*, 1957, 35, 2, 96—100.
- Dibs R. R., Hubscher G. Metabolism of phospholipids. III. The effect of calcium ions on the incorporation of labelled choline into rat liver microsomes.—*Biochim. Biophys. Acta*, 1961, 46, 3, 505—513.
- Douglas W. W., Poisner A. M. Importance of calcium for acetylcholine evoked salivary secretion.—*Nature*, 1962, 196, 4852, 379—380.
- Douglas W. W., Rubin R. P. The mechanism of catecholamine release from the adrenal medulla and the role of calcium in stimulussecretion coupling.—*J. Physiol.*, 1969, 167, 2, 288—310.

- Dreisbach R. H. Accumulation of calcium⁴⁵ by salivary glands.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1957, 96, 2, 555—558.
- Dreisbach R. H. Effect of pilocarpine on intracellular distribution of calcium in rat submandibular gland.—*J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1959, 126, 2, 176—178.
- Dreisbach R. H. Secretion of calcium by rat submandibular gland.—*Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 3, 645—648.
- Dreisbach R. H. Calcium binding by normal human saliva.—*J. Dental Res.*, 1960, 39, 6, 1133—1140.
- Dreisbach R. H. Effect of pilocarpine on transfer of Ca⁴⁵ and K⁴² to rat submaxillary gland and kidney.—*J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1961, 131, 2, 257—260.
- Dubner H. H., Gerard R. W. Factors controlling brain potentials in cat.—*J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 142—152.
- Ebashi S., Kodama A., Ebashi F. Troponin. I. Preparation and Physiological Function.—*J. Biochem.*, 1968, 64, 4, 465—477.
- Edlund V., Hanzon V. Demonstration of the close relationship between bile capillaries and sinusoid walls.—*Acta anat.*, 1953, 17, 105.
- Ellias H., Cohen T. Geometrical analysis of inclusion in rat liver cells as seen in electromicrograms.—*Zellforsch.*, 1955, 44, 407.
- Elliott J. R., Freeman S. Parathyroid function and the plasma citric acid and calcium response to nephrectomy.—*Endocrinology*, 1956, 59, 181.
- Engelgardt V. A., Lubimova M. N. Myosin and adenosine triphosphatase.—*Nature*, 1939, 144, 669.
- Essam F. M., Dorry K. The inhibiting action of parenteral calcium on gastric acid secretion in man.—*Acta gastro-enterol. belg.* 1964, 27, 3, 172—178.
- Farese R. V. On the requirement for calcium during the steroidogenic effect of ACTH.—*Endocrinology*, 1971, 89, 4, 1057—1063.
- Feinstein M. B. Reaction of local anesthetics with phospholipids. A possible chemical basis for anesthesia.—*Gen. Physiol.*, 1964, 48, 357.
- Fernandez G. F., Mar M. I. La regulación de la calcemia.—*Ciencia (Mexico)*, 1957, 25, 4, 113—120.
- Forssen A. 13 elements in the human body.—*Annales Medicinæ experimentalis et biologiae. Fenniae, Helsinki*, 1972, 50, 3.
- Frankenhaeuser B. The effect of calcium on the myelinated nerve fibre.—*J. Physiol.*, 1957, 137, 245.
- Frankenhaeuser B., Hodgkin A. L. The effect of calcium on the sodium permeability of giant nerve fibre.—*J. Physiol.*, 1955, 128, 40.
- Frankenhaeuser B., Hodgkin A. L. The action of calcium on the electrical properties of squid axons.—*J. Physiol.*, 1957, 137, 218.
- Fuwa K., Wasker W. E. C., Druyan R., Bartholomay A. F., Vallee B. L. Nucleic acids and metals. 2. Transition metals as determinants of the conformation of ribonucleic acids.—*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1960, 46, 1298.
- Galante R., Gudmundsson T. K., Matthews E. W., Tse A., Williams E. D., Woodhouse N., Mocintyre J. Thymic and parathyroid origin of calcitonin in man.—*Lancet*, 1968, 2, 7567, 537—538.
- Gamble J. L. Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluids. Boston, 1947.
- Garro L. G., Palade G. E. Le rôle de l'appareil de Golgi dans le processus sécrétoire. Etude autoradiographique.—*Compt. rend. Soc. Biol.*, 1961, 155, 1750.
- Gennari C., Bianchi V. Valutazione dell'assorbimento intestinale del calcio nell'uomo mediante la somministrazione orale di ⁴⁵Ca.—*Boll. Soc. ital. biol. Sperim.*, 1964, 40, 6, 248—251.
- Giarman N. J., Freedman D. X. Serotonin content of the pineal glands of man and monkey.—*Nature*, 1960, 186, 480—487.
- Giordano G., Caraceni C. E., Marugo M., Scopinaro N. Comportamento dell'escrezione urinaria di cationi mono-e bivalenti dopo

- carico endovenoso di calci.—Arch. E. Maragliano patol. clin., 1968, 24, 6, 625—641.
- Glaubitt D. Untersuchungen mit Ca^{47} and Ca^{45} . Zur Frage der altersabhängigkeit des calciumstoffwechsels bei Ratten.—Biophysik, 1967, 4, 2, 168.
- Gran F. C. Studies on calcium and strontium — 90 metabolism in rats.—Acta physiol. scand., 1960, 48, suppl. 104.
- Grant R. The relation of calcium content to acidity and buffer value of gastric secretions.—Am. J. Physiol., 1941, 132, 467.
- Grant R. Calcium in gastric mucus and regulation of gastric acidity.—Am. J. Physiol., 1942, 135, 496.
- Gray J. S., Bucher G. R. The composition of gastric juice as a function of the rate of secretion.—Am. J. Physiol., 1941, 133, 542.
- Gray T., Kenney, Munson P. L. Thyrocalcitonin: evidence for physiological function.—Science, 1969, 166, 3904, 512—513.
- Green D. E. Studies in organized enzyme systems. Harvey Lectures, 1958, 177.
- Greenberg D. M. Influence of certain like poisons of parathyroid extract.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1936, 34, 5, 622—626.
- Griswold R. L., Pace N. The intracellular distribution of metal ions in rat liver.—Exptl. Cell Research, 1956, 11, 2, 632.
- Grollman A. Condition of inorganic phosphorus of blood with special reference to calcium concentration.—J. Biol. Chem., 1927, 72, 565—572.
- Gross P. R. Labile colloidal complexes of the cell a discussion.—J. Cell Physiol., 1957, 49, 243.
- Hallt C., Lechmann H. Experiments on the practicability of increasing calcium absorption with protein derivatives.—Biochem. J., 1944, 38, 117.
- Hankiewicz J. Diagnostic value of determination of electrolytes, cholesterol and urobilinogen in the bile.—Pol. Arch. Med. Wewn., 1962, 32, 1067—1075.
- Hansard S. L., Lyke W. A., Crowder L. Absorption, excretion and utilisation of calcium by swine.—Journ. Animal Science, 1961, 20, 2, 292.
- Hanson V. Liver cell secretion under normal and pathologic conditions studied by fluorescence microscopy on living rats.—Acta Physiol. Scand., Suppl., 1925, 101, 28, 1.
- Hartles R. L., Leaver A. G., Triffitt J. T. Citrate in mineralized tissues.—Arch. Oral Biol., 1963, 8, 5, 657—671.
- Hattner R., Bernstein D. S., Aliapoulos M. A. et al. The hypocalcaemic activity of glucagon: demonstration of independence from endogenous calcitonin secretion in the rat.—Acta endocrinol., 1970, 64, 4, 726—736.
- Harris J., Berent C., Wimbhurst I. Stimulation of mitochondrial pyruvate carboxylation by Mn^{2+} and distribution of the products between mitochondria and medium.—FEBS Letters, 1970, 6, 93.
- Harvey A. M., MacIntosh A. C. Calcium and synaptic transmission in a sympathetic ganglion.—J. Physiol., 1940, 97, 408—416.
- Harwitz S., Harrison H. C., Harrison H. E. Effect of vitamin D_3 on the in vitro transport of calcium by the chick intestine.—J. Nutr., 1967, 91, 3, p. 1, 319—323.
- Haslewood G. A. Bile salt evolution.—J. Lipid Res., 1967, 8, 6, 535—550.
- Hasselbach W., Ellvin L. G. Structural and chemical asymmetry of the calcium transporting membranes of the sarcotubular system as recorded by electron microscopy.—J. Ultrastruc. Res., 1967, 17, 5/6, 598—622.
- Hastings A. B., Josiah M. Tr. Third Conf. on Metab. Interrelations.—J. Foundation, 1951, p. 38.
- Hegsted D. M., Moscoso I., Collazos C. Study of minimum calcium requirements of adult men.—J. Nutrition, 1952, 46, 181.
- Heilbrunn L. V. An outline of general physiology. Philadelphia, 1952.

- Helbock H. J., Forte J. G., Saltman P. The mechanism of calcium transport by rat intestine.—*Biochim. Biophys. Acta*, 1966, 126, 1, 81—93.
- Hellman L., Rosenfeld R. S., Hellner K., Neumann, Hellriegel K. P., Gross R., Hellthaler G., Köhler H., Rotzsch W. DNS—RNS-und Proteingehalt des Dünndarms der Ratte in Abhängigkeit vom Lebensalter.—*Z. Alternforsch.*, 1970, 23, 139—144.
- Herbst C. Ueber das Auseinandergehen von Furchungs-und Gewebezellen in Kolfreiem Medium.—*Arch. Entwicklungsmech. Organ*, 1900, 9, 424—463.
- Hibbs J. W., Conrad H. R.—Цит. по Л. М. Джонсу. Ветеринарная фармакология и терапия, т. 2. М., «Колос», 1972.
- Hille B. Charges and potentials and the nerve surface divalent ions and pH.—*J. Gen. Physiol.*, 1968, 51, 221.
- Hiort.—Цит. по Р. И. Файтельбергу. Всасывание в пищеварительном аппарате. Медгиз. М., 1960.
- Hirotoishi M., Takuo F., Hajime O., Shigeo O., Kiku N. Effect of sympathetic stimulation, epinephrine and phentolamine on recovery from induced hypocalcemia.—*Endocrinology*, 1965, 76, 1, 58—62.
- Hirsch P., Voelkel E. F., Munson P. L. Thyrocalcitonin: hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland.—*Science*, 1964, 146, 3642, 412—413.
- Hiskie R. A., Kalant H. Effects of perfusion media on the Ca^{++} and Mg^{++} content of rat liver.—*Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1966, 44, 6, 893—900.
- Hodgkin A. L., Keynes R. D. Movements of labelled calcium in giant axons.—*J. Physiol.*, 1957, 138, 253.
- Hoffman B. F., Suckling E. B. Effect of several cations on transmembrane potentials of cardiac muscle.—*Am. J. Physiol.*, 1956, 186, 317—324.
- Hollander F. The electrolyte pattern of gastric mucinous secretion: its implication for cystic fibrosis.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 106, 2, 757—766.
- Holman M. E. Membrane potentials recorded with high resistance microelectrodes and the effects of changes in ionic environment on the electrical and mechanical activity of the smooth muscle of the taenia coli of the guinea pig.—*J. Physiol.*, 1958, 141, 464—488.
- Hulley B., Goldsmith R., Ingbar S. H. Effect of renal arterial and systemic infusion of phosphate on urinary Ca excretion.—*Am. J. Physiol.*, 1969, 217, 6, 1570—1575.
- Hurley J. V., Storey E., Hamk N. The effects of aminoacetonitrile and cortisone on the healing of turpentine induced abscesses in the rat.—*Brit. J. Exptl. Path.*, 1958, 39 (2), p. 119—127.
- Hurwitz S., Griminger P.—Цит. по Л. М. Джонсу. Ветеринарная фармакология и терапия, т. 2. «Колос», М., 1972.
- Hutter O. F., Kostial K. Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine.—*J. Physiol.*, 1954, 124, 234—241.
- Huxley A. F. Ion movements during nerve activity.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 81, 221.
- Ito T. Tocopherol, non-protein SH and metals in the human aorta.—*Jap. Circ. J.*, 1969, 33, 25.
- Iwasaki S., Satow V. Sodium and calcium dependent spike potentials in the secretory neuron some of the X-organ of the crayfish.—*J. Gen. Physiol.*, 1971, 57, 216.
- Jacowitz H., Fleischman A. J., Amsden R. T., Bieranbaum M. L. Effects of dietary calcium upon lipid metabolism in rats fed saturated or unsaturated fat.—*J. Nature*, 1967, 92, 3, 389—392.
- Johnston C. C., Deiss W. P. Parathyroid hormone and urinary hydroxyproline.—*Metabolism*, 1965, 14, 523—527.
- Johnston C. C., Deiss W. P. Some effects of hypophysectomy and parathyroid extract on bone matrix biosynthesis.—*Endocrinology*, 1965, 76, 198—202.

- Johnston C. C., Deiss W. P., et al. Effects of changes in parathyroid status and calcium equilibrium on bone matrix metabolism.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1965, 118, 2, 551.
- Josephson B. The circulation of the bile acids in connection with their production, conjugation and excretion.—*Physiol. Rev.*, 1941, 21, 463.
- Joshinara J. Studies on the function of the parathyroid gland with special reference to changes in Ca, P and citric acid in bile and nucleic acid in liver in experimental abnormal parathyroid.—*Folia endocrinol. Jap.*, 1964, 40, 318.
- Jutisz M., Llosa M., Paloma V de la. Requirement of Ca and Mg ions for the in vitro release of follicles stimulating hormone from rat pituitary glands and its subsequent biosynthesis.—*Endocrinology*, 1970, 86, 4, 761—768.
- Katz B. Nerve muscle and synapse. Toronto — London — Sydney, 1968, 144.
- Katz B., Miledi R. Tetrodotoxin: resistant electric activity in presynaptic terminals.—*J. Physiol.*, 1969, 203, 459.
- Katz B., Miledi R. Further study of the role of calcium in synaptic transmission.—*J. Physiol.*, 1970, 207, 789.
- Keclik M. Hodnoceni nalezu v sedimentu žluci, získané časovanou duodenální sondou u nemocných cholelitiásou.—*Ceskosl. gastroenterol. a. vyziva*, 1958, 12, 5, 386—394.
- Kenney A. D. Survival and serum calcium levels of rats after parathyroidectomy.—*Endocrinology*, 1962, 70, 5, 715—722.
- Kenney A. D., Heiskell C. A. Effect of crude thyrocalcitonin on calcium and phosphorus metabolism in rats.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1965, 120, 1, 269—271.
- Kimberg D. V., Schachter D., Schenker H. Active transport of calcium by intestine: effect of dietary calcium.—*Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 6, 1256—1262.
- Kimizuka, Koketsu. Binding of calcium ion to lecithin film.—*Nature*, 1962, 169, 4858, 995.
- Kimmich G. A., Resmussen H. Regulation of pyruvate carboxylase activity by calcium in intact rat liver mitochondria.—*J. Biol. Chem.*, 1969, 244, 190.
- Kirkman H., Severinghaus A. E.—Цит. по Э. де Робертис, В. Новинский, Ф. Саэс. Биология клетки. «Мир», М., 1967.
- Kirsner J. B., Bryant J. E. The calcium content of gastric juice.—*Amer. J. Digest. Dis.*, 1939, 6, 704.
- Kleeman C. R., Bernstein D., Rockney R., Dowling J. T., Maxwell M. H. Studies on the renal clearance of diffusible calcium and the role of parathyroid glands in its regulation.—*J. Biol. Chem.*, 1961, 236, 1, 1—30.
- Klotz I. M. In: Trends in Physiology and Biochemistry. Academic Press, N. Y., 1952, 427.
- Koketsu K. Cholinergic synaptic potentials and the underlying ionic mechanisms.—*Feder. Proc.*, 1969, 28, 101—131.
- Koketsu K., Nishi S. Calcium and action potentials of bullfrog sympathetic ganglion cells.—*J. Gen. Physiol.*, 1969, 53, 608.
- Kostyuk P. G. Grundvorgänge in Riesen Nervenzellen.—*Nova Acta Leopoldina*, 1964, 28, 65.
- Kostyuk P. G. Ionic background of activity in giant neurons of mollusca.— In: Neurobiology of Invertebrates. Academic Press, Budapest, 1968, 145—167.
- Kristhal O. A., Magura I. S. Calcium ions as inward current carriers in mollusc neurones.—*Comp. Biochem. Physiol.*, 1970, 35, p. 857—866.
- Kuno J. Human perspiration. Springfield, 1959.
- Kuriyama H. Effects of ions and drugs on the electrical activity of smooth muscle.— In: Smooth Muscle. 1970, 366—395.

- Кютукчиев Б. Влиянието на променената висша нервна дейност върху калциевото ниво на млячката.—Сборник трудове на висше медицински институт, 12. Пловдив, 1958—1959, 149—154.
- Lagergren C. Calcium carbonate precipitation in the pancreas, gallstones and urinary calculi.—*Acta Chirug. Scand.*, 1962, 124, 4, 320.
- Langley L. L., Grimel O. R. Secretion of calcium and phosphate by the dog parotid gland.—*Am. J. Physiol.*, 1961, 201, 4, 599—602.
- Lansing A. L. Transmissible, cumulative and reversible factor in aging.—*J. Gerontol.*, 1947, 2, 228.
- Lederer J., Stein F., Arnould A. M. Intervention de la thyrocalcitonine dans la régulation de la calcémie lors d'une alimentation riche en calcium chez le rat.—*Ann. endocrinol.*, 1969, 30, 1, 132—134.
- Lehninger A. L. The organized respiratory activity of isolated rat liver mitochondria.—*Enzymes and Enzyme Systems*. Harvard—Cambridge, 1951, 1.
- Leitch J., Aitken F. C. The estimation of calcium requirement: a re-examination.—*Nutr. Abstr. Rev.*, 1952, 29, 393—411.
- Lengemann F. W., Dobbins J. W. The role of bile in calcium absorption.—*J. Nutr.*, 1958, 66, 1.
- Lepeschkin E. The role of electrolytes in metabolic influences on the electrocardiogram.—In: *Fortschr. Kuvelid*. Basel, 1959, 189—212.
- LeVeen H. H., Talbot L. G., Restuccio M., Barberio J. R. Metabolism and excretion of alkaline phosphatase; relation to liver function and determination of maximal secretory rates of liver.—*J. Lab. Clin. Med.*, 1950, 36, 2, 192.
- Lewis A. E. The concept of hepatic clearance.—*Am. J. clin. Pathol.*, 1948, 18, 789—795.
- Li Chao-Te. In vivo action of ribonuclease on the mouse liver cells.—*Acta Scinica*, 1954, 3, 1, 89.
- Lichtwitz A., De Sase S., Hioco D., Misavet L. Diabète calcique. I. Double syndrome d'hyperabsorption intestinale du Ca et d'insuffisance de sa reabsorption tubulaire.—*Presse méd.*, 1963, 71, 3, 107—110.
- Lichtwitz A., De Sase S., Parleir R., et al. L'absorption intestinale du calcium dans les nephrites avec insuffisance rénale.—*Presse méd.*, 1961, 69, 47, 2054.
- Lichtwitz A., Guillaumot M. La métabolisme du calcium chez les gastrectomisés avec exclusion du duodénum.—*Semaine hopitaux pathol. et biol.*, 1962, 10, 11/12, 1027—1034.
- Liebig J.—Цит. по Э. Карпель-Фронусу. Патология и клиника водно-солевого обмена. Будапешт, 1964.
- Lishajko F. Releasing effect of calcium and phosphate on catecholamine, ATP, and protein from chromaffin cell granules.—*Acta physiol. Scand.*, 1970, 79, 4, 575—584.
- Locke F. S. Notiz über den Einfluss physiologischer Kochsalz Lösung of die Erregbarkeit von Muscle und Nerve — *Zentrbl. Physiol.*, 1894, 8, 166.
- Long C., Moant Barbara. The binding of calcium ions by erythrocytes and «ghost» — cell membranes.—*Biochem. J.*, 1971, 123, 5, 829—836.
- Luccheilli G. P., Cagianelli M. A., Grossi B. Su alcuni aspetti del metabolismo calciofosforico nella cirrosi epatica. Effetti della terapia steroidea.—*Folia endocr.*, 1960, 13, 6, suppl. 57—64.
- Luoma H. Changes in the salivary calcium and phosphorus in connection with sucrose administration.—*Arch. Oral Biol.*, 1963, suppl. 313—318.
- Lüttgan H. C., Niedergeserke R. The antagonism between Ca and Na ions on the frog's heart.—*J. Physiol.*, 1958, 143, 486—505.
- Mac Callum W. G., Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism.—*J. Exptl. Med.*, 1909, 11, 118.
- Mc Callum A. Paleochemistry of body fluids.—*Physiol. Rev.*, 1926, 6, 316.
- Mc Chance R. A., Widdowson E. M. Mineral metabolism.—*Ann Rev. Biochem.*, 1944, 13, 315.

- Mc Chance R. A., Widdowson E. M., Lehmann H. The effect of protein intake on the absorption of Ca and Mg.—*Biochem. J.*, 1942, 36, 686.
- Mc Indoe W. M. A lipophosphoprotein complex in hen plasma associated with yolk production.—*Biochem. J.*, 1959, 72, 153.
- Mc Lean F. C., Barnes B. O., Hastings A. B. Relation of parathyroid hormone to state of calcium in blood.—*Am. J. Physiol.*, 1935, 113, 141.
- Mc Lean F. C., Urist M. R. *Bone*. Univ. Chicago Press, 1955.
- Magura I. S., Zamekhovsky I. Z. Repetitive firing in molluscan giant neurones.—*J. Expl. Biol.*, 1973, 59, 767—780.
- Mahfouz M., Koskowski W. The effects of parenteral administration of calcium on gastro-intestinal secretions and hydrochloric acid formation.—*Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 118, 1/2, 1—11.
- Malm O. J.—Из доклада группы экспертов ФАО/ВОЗ «Потребность в кальции», Женева, 1963.
- Margoulies M., Coninx P., Palem-Vliers M., Genard P. Etude cinétique de la production de corticosterone par des surrenales de rats in vivo. Influence des ions Ca et de certains inhibiteurs de la synthèse protéique sur l'action de l'ACTH.—*Ann. Endocrinol.*, 1970, 31, 6, 1215—1229.
- Marney C., Prelot M. Recherches sur la nature des extraits parathyroïdiens actifs sur la calcémie du chien et du lapin.—*Arch. sci. physiol.*, 1957, 11, 2, 77—86.
- Mascher D., Peper K. Two components of inward current in myocardial muscle fibers.—*Pflüg. Arch.*, 1969, 307, 190—203.
- Melick R. A., Aurbach G. D., Potts J. T. Distribution and half-life of J^{131} labelled parathyroid hormone in the rat.—*Endocrinology*, 1965, 77, 198.
- Mendeloff A. J. Fluorescence of intravenously administered rose bengal appears only in hepatic polygonal cells.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1949, 70, 556—558.
- Mendeloff A. J., Kramer P., Ingelfinger F. J., Bradley S. E. Studies with bromsulfalein: factors altering its disappearance from blood after single intravenous injection.—*Gastroenterology*, 1949, 13, 222—234.
- Miller H., Wilson G. M. The measurement of exchangeable sodium in man using the isotope ^{24}Na .—*Clin. Sci.*, 1953, 12, 97.
- Минами. О влиянии глицина и таурина на обмен кальция.—*J. Jap. Biochem. Soc.*, 1955, 27, 5, 269—273.
- Minkowski O., Naunyn B. Beiträge zur Pathologie der Leber und des Uterus. Über den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge in der Leber bei demselben.—*Arch. exp. Pathol. u. Pharmac.*, 1886, 21, 1—33.
- Misutani A., Jamamoto L., Sato H., Saito L., Kitsugana H., Jamamoto H. A research for a hypocalcemic factor in the thymus gland.—*J. Pharm. Soc. Jap.*, 1971, 91, 297—302.
- Murray R. O. Radiological bone changes in Cushing's syndrome and steroid therapy.—*Brit. J. Radiol.*, 1960, 33, 1—19.
- Nakajama F. S., Resnick B. A. Calcium electrode method for measuring dissociation and solubility of calcium sulfate dihydrate.—*Anal. Chem.*, 1967, 39, 1022.
- Nakajima M. Содержание электролитов в желчи при заболеваниях верхней области живота.—*Tohoku igaku jassi*, 1958, 58, 5, 650—669.
- Naora H., Naora H., Mirsky A. E., Allfrey V. G. Magnesium and calcium in isolated cell nuclei.—*J. Gen. Physiol.*, 1961, 44, 713.
- Needham D. M., Shoenberg C. F. In: *Handbook of Physiology. Alimentary Canal*. 1968, 4, 1793—1810.
- Netelson S., Rannazzisi G., Pincus J. B. Effect of ACTH and vasopressin on serum calcium and citrate levels in the rabbit.—*Endocrinology*, 1965, 77, 108—113.
- Nicolaysen R. Untersuchungen über die Kalkausscheidung bei Hunden. Ein Beitrag zur physiologie Kolons.—*Scandinav. Arch. Physiol.*, 1934, 69, 1—66.

- Nonnenbruch.—Цит. по А. Фишеру. Физиология и экспериментальная патология печени. Будапешт, 1961.
- Ogata E., Asano H., Shimazawa E., et al. Androgens and enhancement of hypocalcemic response to thyrocalcitonin in rats.—*Endocrinology*, 1970, 87, 2, 421—426.
- Ohta N. Studies on inorganic constituents in biological materials. On the inorganic constituents in human stones.—*Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1957, 30, 8, 833—841.
- Ондзуми Кумико, Моруги Сатико, Хосая Норимаса.—*Vitamins*, 1970, 42, 3, 171—175.
- Ottenjann R. Hyperkul-zānia und verdauungsorgane.—*Gastroenterologia*, 1963, 99, 3, 195.
- Ottenjann R., Widmaier F., Demling L. Hypercalcämie und Magensekretion.—*Klin. Wochenschr.*, 1963, 41, 14, 717—719.
- Overton E. Studien über die Wirkung der Alkali und Ecdalkalisalze auf Skelettmuskeln und Nerven.—*Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1904, 105, 179.
- Pang Peter K. T. Endocrine control of calcium metabolism in teleosts.—*Amer. Zool.*, 1973, 13, 3, 775—792.
- Pappenheimer J. R. Über die Permeabilität der glomerulum-membranen in der Niere.—*Klin. Wochenschr.*, 1955, 33, 15—16, 362.
- Parker John C., Show Roger L. Influence of external ATP on permeability and metabolism of dog red blood cells.—*Amer. J. Physiol.*, 1972, 223, 4, 888—893.
- Paulsen T., Мохон А., Willson A.—Цит. по В. К. Бауман. Кальций и фосфор. Обмен и регуляция у птиц. «Зинатне», Рига, 1968.
- Pavel J. Les icteres, 3 ed. Paris, 1949.
- Pellegrino E. D., Baxter J. D., Biltz R. M. Clinical and physiologic state of carbonate in bone and other mineralized tissues.—*J. Lab. Clin. Med.*, 1963, 62, 999.
- Pedersen K. O. On the presence of calcium complexes in aqueous bicarbonate solutions.—*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1971, 27, 9—13.
- Pedersen K. O. Binding of calcium to serum albumin. 2. Effect of pH via competitive hydrogen and calcium ion binding to the imidazole groups of albumin.—*Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1972, 29, 75.
- Petermann M. L. The macromolecular nucleoprotein particles of normal rat liver and azo-dye induced liver tumors.—*Texas Reports Biol. Med.*, 1954, 12, 921.
- Pfördte K., Förster W. Über die Bindungsfähigkeit der Serumproteine für Kardenolide und ihre Beeinflussung durch Kalzium.—*Acta Biol. Med. Ger.*, 1970, 25, 19.
- Pfördte K., Ponsold W. Über die Hormonale Beeinflussbarkeit des Serumproperdinsystems.—*Endocrinologie*, 1971, 6, 365—369.
- Pierpaoli W., Sorkin E. Hormones, Thymus a Lymphocyte Functions.—*Experientia*, 1972, 28, 11, 1385—1389.
- Prasad A. S. Studies on ultrafiltrable calcium.—*Arch. intern. Med.*, 1960, 105, 4—5.
- Prosser C. L., Brown F. A. Comparative animal physiology. Philadelphia—London, 1962.
- Приграм Р.—Цит. по У. Ньюману, М. Ньюману. Минеральный обмен кости. ИЛ, М., 1961.
- Raman A. The effect of glucagon on plasma calcium ion activity in the monkey.—*Quart. J. exptl. Physiol.*, 1970, 55, 4, 271—274.
- Raoul V., Gounelle J. C. Localisation surrenalienne initiale de la vitamine D₃ après injection intraveineuse chez le rat.—*Compt. rend. Acad. sci.*, 1958, 247, 161.
- Rasmussen M. Cell communication, calcium ion and cyclic adenosine monophosphate.—*Science*, 1970, 170, 3956, 404—412.
- Riddle O., Burns F. H. Studies on physiology of reproduction in birds; blood fat and phosphorus in sexes and their variations in reproductive cycle.—*Am. J. Physiol.*, 1927, 181, 711—724.

- Rinne U., Sonninen V. Diurnal changes in the hypothalamo-neurohypophyseal neurosecretion of the rat and its relation to the release of corticotrophin.—*Acta Anat.*, 1964, 56, 1/2, 131—145.
- Rona P., Takahashi D.—Цит. по У. Ньюману, М. Ньюману. Минеральный обмен кости. ИЛ, М., 1961.
- Rossi C. S., Vasington F. D., Carafoli E. The effect of ruthenium red on the uptake and release of Ca^{2+} by mitochondria.—*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1973, 50, 3, 848—852.
- Rothman S. S., Brooks F. P. Effect of hypercalcemia on salivary secretion in the dog.—*Amer. J. Physiol.*, 1963, 205, 1, 79—84.
- Rougier O., Vassort G., Garnier D., Gargonil G., Coraboeus E. Existence and role of a slow inward current during the frog atrial action potential.—*Pflüger Arch.*, 1969, 308, 91—110.
- Rouiller Ch. Les canalicules biliaires. Etude au microscope électronique.—*Acta anat.*, 1956, 26, 2, 94.
- Rudd G. V. Studies on the composition of the gastric juice. I, II.—*Med. J. Austr.*, 1934, 21, 431—455.
- Rydygier Y. Skład chemiczny i cechy fizykochemiczne zolci u osob ze zdrowym natzadem trawienia oraz w przewleklym zapalenem niezytowym ukkladu zolciowego.—*Rozpr. wydawn. lekarskiego Pol. Akad. umijetr. Krakow*, 1946.
- Rydygier Y. Wplyw wody krynickiej ze zdroju «Zuber» na sklad chemiczny i cechy fizykochemiczne zolci. Warszawa, 1948.
- Sach H., Lehmann G. Originalarbeiten. Die Untersuchung des Kalziumstoffwechsels mit radioaktiven isotopen. II. Kalziumresorption.—*Nucl. Med.*, 1967, 6, 3, 251—264.
- Samli M. H., Geschwind I. I. Some effects of energy-transfer inhibitors and of Ca^{++} free or K^{+} —enhanced media on the release of luteinizing hormone (LH) from the rat pituitary gland in vitro.—*Endocrinology*, 1968, 82, 225—231.
- Saunderson P. H. General considerations on phosphate and calcium metabolism.—*Rein et foie malad. nutr.*, 4. Paris, 1962, 1/1—1/9.
- Schatzmann H. J. ATP—dependent Ca^{2+} extrusion from human red cells.—*Experimentia*, 1966, 22, 364—365.
- Schiff M. Gallenbildung, abhängig von der Aufsaugung der Gellenstoffe.—*Arch. ges. Physiol. Pflüger's*, 1870, 3, 598.
- Schiffrin M. J. Relationship between the parathyroid and the gastric gland in the dog.—*Am. J. Physiol.*, 1942, 135, 660.
- Schlossmann A. Ueber die beste Anwendung des Calciums in der Therapie.—*Klin. Wochenschr.*, 1925, 26, 1262.
- Schmidt C., Bessell Y. J., Atkinson A., Ivy A. The effect of therapeutic agents on the volume and constituents of bile.—*Am. J. Dig. Dis.*, 1938, 5, 613.
- Seidel H. Permanente Gallenistel und Osteoporose beim Menschen.—*Münch. med. Wochenschr.*, 1910, 57, 2034—2036.
- Serret P. Sur un cas bile calcique avec lithiase vesiculaire.—*J. Radiol. Electr.*, 1963, 44, 870—871.
- Shimizu T. The hypothalamic neurosecretory phenomena and the activity of thyroid gland in partially thyroidectomized rats.—*Endocrinol. Jap.*, 1959, 6, 2, 75—85.
- Shiozaki N. Changes in rat's hypothalamic neurosecretion following thyroidectomy.—*Endocrinol. Jap.*, 1956, 3, 4, 242—249.
- Shlatz L., Marinetti G. V. Calcium binding to the rat liver plasma membrane.—*Biochim. Biophys. Acta*, 1972, 290, 70—83.
- Shuba M. F., Bury V. A. Voltage clamp investigation of transmembrane ionic currents in smooth muscle cells.—In: *First European Biophysics Congress. Baden*, 1971, 3, 265—268.
- Singer T. P., Kearney E. B., Massey V. Newer knowledge of succinic dehydrogenase.—*Advances in Enzymology*, 1957, 18, 65.

- Spencer H., Scheck J., Lewin I., Samachson J. Comparative absorption of calcium from calcium gluconate and calcium lactate in man.—*J. Nutr.*, 1966, 89, 3, 283—292.
- Sperber I. Secretion of organic anions in the formation of urine and bile.—*Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 109.
- Stämpfli R., Nishie K. Effects of calcium-free solutions on membrane potential of myelinated nerve fibers of the Brazilian frog *Leptodactylus ocellatus*.—*Helv. Physiol. Acta*, 1956, 14, 93.
- Stanbury S. W. In: *Hormones and Kidney*. London, 1963, 165.
- Steggerda F. R., Mitchell H. H. Effect of citrate ion on calcium metabolism of adult human subject.—*J. Nutr.*, 1949, 31, 423—438.
- Steinberg M. S. On the chemical bonds between animal cells; a mechanism for type-specific association.—*Am. Naturalist*, 1958, 92, 65—82.
- Stoerk H. C., Peterson A. C., Jelinek V. C. The blood calcium lowering effect of hydrocortisone in parathyroidectomized rats.—*Proc. Soc. exptl. Biol. Med.*, 1963, 114, 690—695.
- Stolty J. F., Larcen A., Vignoron C., Streiff F., Niclausse M. Application de l'électrophorese en phase liquide à l'étude des groupements ionisés de la membrane erythrocytaire.—*Chim. phys. et phys. chim. biol.*, 1973, 70, 3, 529—533.
- Storry J. E. Calcium and magnesium contents of various secretions entering the digestive tract of sheep.—*Nature*, 1961, 190, 4782, 1197—1198.
- Suigenoby K., Sperelakis N. Calcium current channels induced by catecholamines in chick embryonic hearts whose sodium channels are blocked by tetrodotoxin of elevated potassium.—*Circulat. Research*, 1972, 31, 932—952.
- Szent-Györgyi A. *Chemistry of muscular contraction*. Academic Press, N. Y., 1947.
- Tabias J. M. A chemically specified molecular mechanism underlying excitation in nerve: a hypothesis.—*Nature*, 1964, 203, 4940.
- Tacano. He to cēcypē.—*J. Jap. Soc. Nutr.*, 1958, 8, 6.
- Tapp J. T. Reversible cortical depression and avoidance behavior in the rat.—*J. Comp. Physiol.*, 1962, 55, 3, 306.
- Tasaki I. *Nerve excitation: a macromolecular approach*. Springfield, Thomas, 1968.
- Tasaki I., Singer I. A molecular approach to the excitable membrane.—*J. Cell Comp. Physiol.*, 1965, suppl. 2, 66.
- Thomas R. O., Litowitz T. A., Geschichter C. F. Alterations in dynamics of calcium metabolism by intraintestinal calcium reservoirs.—*Am. J. Physiol.*, 1954, 176, 381.
- Thorn N. A., Smiths M. W., Skadhange E. The antidiuretic effect of intravenous and intracarotid infusion of calcium chloride in hydrated rats.—*J. Endocr.*, 1965, 32, 161—165.
- Tipton I. H., Cooc M. J. Trace elements in human tissue. II. Adult subjects from United States.—*Health Phys.*, 1963, 9, 103.
- Triggle D. J. Adrenergic receptors.—*Annual Rev. Pharmacol.*, 1972, 12, 185—197.
- Urist M. R.—In: *Bone Biodynamics*. Boston, 1964, 151.
- Urist M. R., Deutsch N. M., Pomerantz G., McLean F. C. Interrelations between actions of parathyroid hormone and estrogens on bone and blood in avian species.—*Am. J. Physiol.*, 1960, 199, 851—855.
- Vasington F. D., Murphy J. V. Ca^{++} uptake by rat kidney mitochondria and its dependence on respiration and phosphorylation.—*J. Biol. Chem.*, 1962, 237, 2670.
- Velss P. Cell contact.—*Intern. Rev. Cytol.*, 1958, 7, 391—423.
- Verzar F. Adrenal cortex and intestinal absorption.—*Am. J. Digest. Dis.*, 1937, 4, 544.
- Vescin P., Milhand G. Etude de certaines aspects actuels du calcium.—*Presse méd.*, 1966, 74, 37, 1893.

- Vincenzi F. J., Schatzman H. J. Some properties of Ca-activated ATP-ase in human red cell membranes.—*Helv. physiol. pharmac. Acta*, 1967, 25, 233—234.
- Wacker W. E. C., Vallee B. L. Nucleic acids and metals. I. Chromium, manganese, nickel, iron, and other metals in ribonucleic acid from diverse biological sources.—*J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 3257—3262.
- Wadkin C. L.—In: *Bone Biodynamics*. Boston, 1964, 21.
- Wakabayashi K. In vitro response of the rat pituitary of gonadotrophin-releasing factors and to ions.—*Endocrinology*, 1969, 85, 6, 1046—1056.
- Wakim K. G., Mann F. C. The blood supply of the normal liver.—*Proc. Mayo Clin.*, 1953, 28, 227—232.
- Wallage H. D., Ray L., Schirley J. Excretion of Ca^{45} into gastrointestinal tract in young and mature rats.—*J. Nutr.*, 1951, 43, 469.
- Wallach S., Reisenstein D. L., Bellavia G. V. The cellular transport of calcium in rat liver.—*J. Gen. Physiol.*, 1966, 49, 4, 743—762.
- Wase A. W., Peterson A., Rickes E., Solowski J. Some effects of thyrocalcitonin on the calcium metabolism of the rat.—*Endocrinology*, 1966, 79, 4, 687—691.
- Wasserman R. H. Lactose-stimulated intestinal absorption of calcium a theory.—*Nature*, 1964, 201, 997—999.
- Wasserman R. H., Comar C. L. Carbohydrates and gastrointestinal absorption of radio-strontium and radio-calcium in the rat.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 1959, 101, 2, 314—317.
- Wasserman R. H., Taylor A. N., Kallefelz F. A. Vitamin D and transfer of plasma calcium to intestinal lumen in chicks and rats.—*Am. J. Physiol.*, 1966, 211, 2, 418—423.
- Webling D., Holdsworth E. S. Bile salts and calcium absorption.—*Biochem. Journ.*, 1966, 100, 3, 952—600.
- Weidmann S. Effects of calcium ions and local anesthetics on electrical properties of Purkinje fibres.—*J. Physiol.*, 1955, 129, 568.
- Wells H., Lloyd W.—In: *Parathyroid Hormone and Thyrocalcitonin (Calcitonin)*. Excerpta Med. Found., Amsterdam, 1968, 332.
- Wheeler H. O., Ramos O. L. Determinants of the flow and composition of bile in the unanesthetized dog during constant infusions of sodium taurocholate.—*J. clin. Invest.*, 1960, 39, 161.
- Wimhurst I. M., Menchester K. L. Some aspects of the kinetics of rat liver pyruvate carboxylase.—*Biochem. J.*, 1970, 120, 79.
- Wisner F. P., Whipple G. H. Variations in output of bile salts and pigments during 24-hour periods. Observations on standard bile fistula in dogs.—*Am. J. Physiol.*, 1922, 60, 119.
- Zeissler E. B. Determination of diffusible serum calcium.—*Am. J. clin. Pathol.*, 1954, 24, 588—593.
- Zileli M. S., Kanra C., Urunay G., et al. Evidence for a hypocalcemic factor from pituitary gland.—*Experientia*, 1968, 24, 9, 960—961.
- Zimmerman G., Fleischner N. Role of calcium ions in the release of ACTH from rat pituitary tissue in vitro.—*Endocrinology*, 1970, 87, 2, 426—429.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Глава I. СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ В ЖИДКОСТЯХ И ТКАНЯХ ОРГАНИЗМА	5
Содержание кальция в крови и межтканевой жидкости	8
Содержание кальция в форменных элементах крови	13
Содержание кальция в тканях	14
Содержание кальция в клетке	18
Глава II. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАЛЬЦИЯ	23
Роль кальция в регуляции нервной деятельности	23
Участие кальция в механизме синаптической передачи	29
Участие кальция в механизме мышечного сокращения	31
Роль кальция в регуляции сократительной деятельности миокарда	35
Влияние кальция на инкреторную деятельность эндокринных желез	38
Влияние кальция на функциональную активность железистого аппарата печени	42
Влияние кальция на секреторную деятельность пищеварительных желез	56
Глава III. ПОТРЕБНОСТЬ В КАЛЬЦИИ И ЕГО ПОСТУПЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМ	58
Глава IV. РОЛЬ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА	66
Всасывание кальция в кишечнике	67
Выделительная функция пищеварительных желез и ее значение в кальциевом обмене	71
Глава V. ЗНАЧЕНИЕ ПЕЧЕНИ В МЕЖУТОЧНОМ ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ	78
Выделительная функция печени и ее значение в кальциевом обмене	78
Механизм выделения кальция с желчью	85
Гомеостатическая функция печени и ее значение в обмене кальция	93
Глава VI. РЕНАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА	97
Механизм выделения кальция из крови в мочу	97
Факторы, влияющие на выделение ультрафильтрующегося кальция	100
Значение почек в механизме регуляции кальциевого гомеостаза	103

Глава VII. участие молочных и потовых желез в обмене кальция	106
Глава VIII. НЕЙРО-ГУМОРАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ Кальцие- вого обмена	113
Участие паращитовидных желез в регуляции кальциевого обмена	115
Участие парафолликулярных клеток щитовидной железы в регуля- ции кальциевого обмена	121
Значение коркового и мозгового слоев надпочечников в регуляции кальциевого обмена	128
Влияние соматотропного гормона на обмен кальция	131
Влияние вилочковой железы на обмен кальция в обызвествленных тканях	133
Значение поджелудочной железы в обмене кальция	135
Значение половых желез в кальциевом обмене	136
Витамин D и обмен кальция в организме	137
Центральный и периферический механизм нервной регуляции каль- циевого обмена	142
Литература	149

Трчв.35коп.

НАУКО ВЛАДУМКА