

Аккумуляция кальция в митохондриях сопровождается усилением дыхания и выходом ионов водорода в окружающую среду, что вызывает ее подкисление. Но относительно механизма этого процесса пока еще нет единого мнения. Согласно хемосмотической концепции Митчела, развиваемой Скулачевым [56], силой движущей катион внутрь митохондрий, служит электрический потенциал, создаваемый перемещением водорода в обратном направлении, т. е. в среду. При этом происходит преобразование электрического потенциала в трансмембранный. По другим, химическим гипотезам, транспорт кальция в митохондриях осуществляется за счет специфических переносчиков и гидролиза АТФ [56, 63].

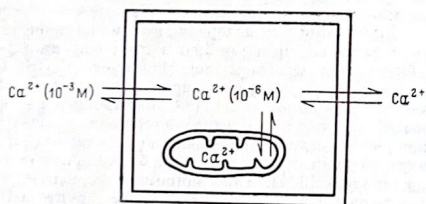


Рис. 4.5. Схема участия митохондрий во внутриклеточном гомеостазе кальция. (По [87]).

Буферная роль митохондрий в процессе транспорта кальция через клетки состоит в связывании избытка катиона при его попадании в клетку с последующим освобождением при понижении катиона в цитоплазме (рис. 4.5).

Убедительным доказательством участия митохондрий в процессе всасывания кальция служат данные, полученные методом микрорадиоавтографии [350, 356]. Под электронным микроскопом на радиоавтографах слизистой оболочки тонкой кишки, полученных вскоре после введения животным радиоактивного кальция, отчетливо видно, что гранулы, содержащие  $^{45}\text{Ca}$  в большем количестве, локализируются в митохондриях кишечных эпителиоцитов. Следует, однако, заметить, что у животных с дефицитом витамина D количество таких гранул в митохондриях было значительно меньше и их скопление наблюдалось на внутренней поверхности микроворсинок. Направивается вывод, что витамин D способствует аккумуляции кальция в митохондриях. Это же подтверждают исследования субклеточного распределения кальция в слизистой оболочке кишки в зависимости от обеспеченности витамином D с применением метода дифференциального центрифугирования [218]. В других экспериментах [145, 174], однако, получены доказатель-

ства, что витамин D стимулирует не аккумуляцию кальция в митохондриях, а его выход из органелл.

Очевидно, что для понимания механизма участия митохондрий во внутриклеточном транспорте кальция и роли витамина D в этом процессе необходимы дальнейшие исследования.

**Кальциевый насос.** Буферная роль митохондрий в процессе транспорта кальция, однако, ограничена, и избыток катиона должен постоянно удаляться из клетки. Подобно натриевому насосу, создающему в клетках низкую концентрацию ионов натрия, существует активный механизм для поддержания в цитоплазме низкой концентрации кальция. Таким механизмом, или кальциевым насосом в клетке, служит система переноса кальция против градиента концентрации с использованием энергии, образуемой за счет гидролиза АТФ под влиянием специфической Са-активируемой АТФазы. По-видимому, наряду с гидролитической активностью этот фермент участвует в переносе катиона через мембрану, т. е. выполняет энергетическую и механическую функции кальциевого насоса [136].

Са-активируемая АТФаза впервые была обнаружена в мембранах эритроцитов [358, 359], а затем выявлена в плазматических мембранах клеток многих других тканей [95, 372], в том числе и в клетках эпителия тонкой кишки [275, 325].

Однако понимание этапа удаления кальция из клеток кишечного эпителия первоначально значительно затруднялось тем, что Са-активируемая АТФаза найдена была лишь в исчерченной каемке эпителиоцита, и соответственно этой локализации предполагалось ее участие в этапе перехода кальция в клетку, а не из клетки [275]. Поэтому весьма важным является недавно установленный факт, что Са-активируемая АТФаза расположена не в исчерченной каемке кишечного эпителиоцита, а в базальной мембране клеток слизистой оболочки, обращенной в сторону серозной оболочки [325], и, следовательно, обеспечивает выкачивание кальция из клетки в кровь против электрохимического градиента.

Некоторые исследователи [67] полагают, что в удалении кальция из клетки принимает участие Na- и K-активируемая АТФаза, так как оубаин (ингибитор этого фермента) подавляет транспорт кальция лишь в том случае, если он действовал со стороны серозной оболочки вывернутого кишечного «мешочка». О связи транспорта кальция и натрия свидетельствуют и другие данные [178, 260, 457].

Гипотеза об участии натрия в процессе всасывания кальция представляется весьма заманчивой. Доказано, что этот катион необходим для переноса как сахаров, так и аминокислот [367]. Возможно, что в процессе транспорта различных веществ используется один универсальный механизм. Натриевый насос, выкачивая натрий из клетки, создает высокий концентрационный гра-

диент этих катионов, который затем может использоваться для транспорта некоторых веществ [56].

Однако в других исследованиях не была подтверждена связь между транспортом этих двух катионов, и предполагается, что Са-активируемая АТФаза действует независимо от натриевого насоса [275, 358].

Действие насоса, выкачивающего кальций из клетки, должно быть согласовано с функцией митохондрий, аккумулирующих катион. По-видимому, насос, расположенный в базальной мембране, создает в этом районе клетки более низкую концентрацию кальция, что обеспечивает выход катионов из митохондрий в цитоплазму по градиенту концентрации с последующим удалением из клетки.

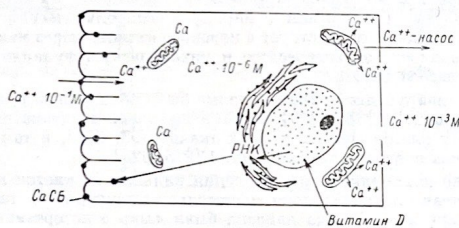


Рис. 4.6. Схема транспорта ионов кальция через эпителиальную клетку слизистой оболочки тонкой кишки.

В этом отношении интересны данные о своеобразной ориентации митохондрий в направлении активного транспорта в эпителиальных клетках почек млекопитающих и солевых желез морской чайки [106]. Подобную систему органелл, обеспечивающую перенос катиона от апикальной к базальной мембране, можно представить и для клеток слизистой оболочки кишечника.

**Общая схема транспорта.** В процессе транспорта катиона через слизистую оболочку кишки выделяются четыре основных этапа: 1) аккумуляция в исчерченной каемке кишечных эпителиоцитов, 2) переход через мембрану микроворсинок, 3) переход через цитоплазму клетки от апикальной к базальной мембране и 4) удаление из клетки. Обобщая приведенные выше экспериментальные данные, можно представить следующую ориентировочную схему последовательного транспорта кальция через эпителиальную клетку кишки (рис. 4.6).

Кальций, поступающий из полости кишечника, концентрируется в слое гликокаликса, покрывающего исчерченную каемку клетки. Мукопротеиновая природа этого слоя и его отрицательный заряд способствуют аккумуляции здесь положительно за-

ряженных ионов кальция. Липопротеидная мембрана микроворсинок относительно непроницаема для катиона, но значительное различие в концентрации кальция внутри клетки и на ее поверхности (более чем в 1000 раз) создает высокий градиент концентрации, направленный внутрь клетки. Транспорту кальция через мембрану микроворсинок способствует расположенный на их поверхности в слое гликокаликса СаСБ, биосинтез которого индуцируется в клетках под влиянием активного метаболита витамина D (1,25-дигидроксикальциферола), действующего на генетический аппарат клетки. По-видимому, перенос кальция через мембрану микроворсинок осуществляется с помощью этого белка за счет механизма облегченной диффузии по градиенту концентрации.

Поступающие в цитоплазму кишечного эпителиоцита ионы кальция связываются митохондриями, способными аккумулировать значительные количества катиона. Эти органеллы выполняют важную буферную роль, связывая избыток физиологически активных ионов кальция, и таким образом поддерживают внутриклеточный гомеостаз катиона в процессе его транспорта через клетку. В цитоплазме клеток, по-видимому, существует градиент концентрации кальция, создаваемый деятельностью насоса, благодаря которому нагруженные митохондрии освобождаются от катиона. Кальциевый насос расположен в базальной мембране и выкачивает катионы из клетки против градиента концентрации. Энергия для этого этапа транспорта доставляется за счет гидролиза АТФ, осуществляемого специфической Са-активируемой АТФазой.

#### 4.1.3. ВЛИЯНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

**Секреция желчи.** Желчи принадлежит важное значение в обмене кальция. Она участвует не только в секреции этого элемента в кишечник, но необходима и для его всасывания. Это наглядно доказано еще Павловым в опытах на собаках с fistулой желчного пузыря [46]. У подопытных животных неминуемо развивался остеопороз, но введение с молоком желчных кислот устраняло кальциевую недостаточность. Стимулирующее влияние желчи на всасывание кальция затем было подтверждено и другими исследователями [54, 115, 199, 246, 353, 442]. Исечение или пережатие желчного протока у крыс вызвало в костной ткани изменения, характерные для острой формы алиментарного рахита [291].

Благоприятное действие желчи на всасывание кальция обычно связывают со способностью желчных кислот образовывать с кальцием растворимые комплексы, легко транспортируемые через липидные мембраны. Однако для того чтобы весь кальций транспортировался через стенку кишечника в форме таких комплексов, необходимы огромные количества желчных кислот (1 моль таурохолевой кислоты связывает лишь 2 моля кальция — [246]).

Участие желчи в абсорбции кальция, вероятно, осуществляется за счет высокой поверхностной активности желчных кислот, что благоприятствует удержанию в жидкой фазе труднорастворимых в воде фосфорнокислых и углекислых солей кальция. Уменьшение содержания желчных кислот в пузырной желчи является одной из причин выпадения из раствора холестерина и солей кальция и образования желчных камней.

Предполагается [316], что желчные кислоты и лецитин образуют мицеллы, содержащие кальций. Мицеллы доставляют катион к поверхности слизистой оболочки и этим способствуют его более полному усвоению, но в процессе его всасывания, по-видимому, не участвуют, так как интенсивное усвоение желчных кислот происходит в нижних отделах кишечника, где всасывание кальция менее эффективно.

Помимо прямого воздействия на всасывание кальция, желчь влияет на него и косвенным путем, благодаря участию в усвоении и экскреции витамина D [353, 402]. Найдено, что дезоксихолевая кислота обладает способностью связывать витамин и транспортировать его через стенку кишечника. С другой стороны, выделение желчи является основным путем экскреции витамина D из организма [75, 89, 223].

Наблюдалось [4], что у цыплят и кур, получавших рацион, дефицитный по кальцию или витамину D, желчный пузырь увеличен, а помет имеет интенсивный зеленый оттенок из-за избыточного количества желчного пигмента — биливердина. У несушек в период яйцекладки (в частности, во время образования скорлупы яиц, когда всасывание кальция происходит особенно интенсивно) желчный пузырь увеличивается и количество желчных кислот в содержимом кишечника возрастает. Увеличенное выделение желчи в условиях кальциевой недостаточности или при повышенной потребности в этом элементе можно расценивать как одно из звеньев сложного адаптационного механизма, направленного на более полное усвоение кальция.

Следует также отметить, что усиленная экскреция желчи, а вместе с ней и витамина D, происходящие при содержании животных на низкокальциевом рационе, является одной из причин повышенной потребности организма в витамине D в этих условиях.

**Секрция панкреатического сока.** При пониженной секрции панкреатического сока в организме животных и человека нередко наблюдаются различные нарушения обмена и всасывания кальция. Обобщение экспериментальных и клинических данных позволяет сделать вывод, что первичной причиной пониженного всасывания кальция при заболевании панкреатитом является нарушение всасывания жиров и витамина D. Избыток жирных кислот в полости кишки способствует образованию нерастворимых кальциевых мыл и повышенной экскреции катиона с калом. При остром панкреатите это приводит к гипокальцемии.

**Возраст.** Эффективность всасывания кальция резко меняется с возрастом. В первые дни после рождения животные способны усваивать почти весь получаемый с пищей кальций. Высокая усвояемость катиона, хотя и меньшая, чем у новорожденных, остается у молодых животных в период роста. По мере старения организма усвояемость постепенно уменьшается, и у старых животных нередко наблюдается отрицательный баланс кальция, при котором количество экскретируемого катиона превышает количество всосавшегося.

Установлено, что у людей заметное понижение эффективности всасывания кальция происходит после 60 лет, что выражается в частых переломах костей у стариков [100]. Детальные исследования, проведенные на крупном рогатом скоте разного возраста [176], показали, что всасывание кальция у телят в возрасте до 10 дней составляло 99% от введенной дозы и резко падало до 41% у телят в возрасте 6 месяцев, а у взрослых животных составляло всего 22%.

У цыплят в первые дни после вылупления усваивалось в два раза больше кальция, чем у 6-месячных: 90 и 45% от введенной дозы соответственно [29].

Значительное понижение усвояемости кальция с возрастом отмечается и в исследованиях на крысах и собаках [189, 242, 301, 423]. Показано, что у старых крыс всасывание кальция было на 33—44% ниже (независимо от концентрации кальция в полости кишки), чем у молодых [450]. Отчетливое уменьшение транспорта кальция через кишечную стенку у взрослых крыс по сравнению с молодыми наблюдается также в опытах *in vitro* [79].

Анализируя возрастные изменения усвоения кальция животными, можно сделать вывод, что они тесно связаны с уменьшением потребности организма в этом элементе. В период роста животные нуждаются в больших количествах кальция для построения костной ткани, по мере минерализации скелета потребность резко падает. Так, младенцу в 6—12 месяцев необходимо получать с пищей около 200 мг кальция (в пересчете на 1 кг веса), а взрослому человеку — только 10 мг.

Существенное значение в понижении эффективности всасывания с возрастом имеет параллельное увеличение экскреции кальция в пищеварительный тракт через стенку кишечника. Например, экскреция кальция увеличилась от 0.3% у 6-месячных телят до 9% у взрослых коров [176]. Молодые крысы экскретировали в кишечный тракт в течение двух недель 1.5% от общего количества усвоенного кальция, а старые 41.5% [423]. Предполагается, что увеличение экскреции эндогенного кальция через пищеварительный тракт является основной причиной ухудшения баланса этого элемента в организме с возрастом [242]. Увеличение экскреции кальция может быть также следствием нарушения активной системы всасывания катиона в слизистой оболочке тонкой кишки [351, 450].

Не совсем еще понятен механизм почти полного усвоения кальция у новорожденных. По-видимому, это объясняется особенностями структуры и функции кишечного эпителия. Длина микроворсинок и срок жизни кишечных эпителиоцитов у них оказались значительно больше, чем у животных более старших возрастов [288].

Известно, что в первый период жизни через кишечную стенку могут проникать с помощью пиноцитоза большие нерасщепленные молекулы некоторых белков (например,  $\gamma$ -глобулина), но возможность переноса кальция с помощью этого механизма не подтвердилась. Предполагается, что у новорожденных повышена пассивная проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки [79].

Значительный интерес представляет недавно установленный факт [339], что у безмикробных животных не происходит понижения эффективности всасывания кальция с возрастом, закономерного для обычных животных. В связи с этим можно полагать, что одной из важных причин возрастных изменений эффективности всасывания кальция является постепенное утолщение слизистой оболочки кишечника и увеличение в ней соединительнотканых волокон под влиянием микрофлоры, что понижает ее способность к всасыванию.

**Беременность и лактация.** В период беременности у млекопитающих животных потребность в кальции резко возрастает. Добавочный кальций необходим для образования скелета у плода и секретируется в молоко матери. В этот период у животных отмечается заметное повышение усвояемости кальция из пищи. Так, у лактирующих крыс всасывание кальция увеличивается более чем в 3 раза по сравнению с нелактирующими. При этом усиление процесса активного транспорта катиона отмечалось как в опытах *in vitro*, так и *in vivo* [225]. Немаловажную роль в механизме увеличения всасывания кальция у лактирующих животных играет, по-видимому, увеличение слоя слизистой оболочки в тонкой кишке, которое наблюдается у них в этот период [92, 225].

Установлено, что всасывание кальция в кишечном тракте необходимо для поддержания уровня катиона в крови беременных коров и их плодов. В последний период беременности и начале лактации отмечается повышенное усвоение кальция из корма и уменьшение эндогенных потерь с калом, хотя через несколько недель после отела увеличивается мобилизация кальция из скелета и баланс становится отрицательным [332]. У коров с более высоким удоем соответственно больше кальция всасывается из корма [419].

**Яйцекладка.** Для образования скорлупы одного яйца курица выделяет 2 г кальция, что составляет около 10% от всего содержащегося в ее организме кальция. Такой интенсивный расход катиона, естественно, должен компенсироваться усиленным усвоением его из корма. Исследования подтвердили, что процесс образования скорлупы яиц сопровождается повышенным всасыванием кальция [4, 205]. На рис. 4.7 видно, что увеличение всасывания катиона

у кур происходит уже в период подготовки к яйцекладке и значительно усиливается в момент кальцификации скорлупы яиц, но при дефиците витамина D подобное повышение абсорбции не наблюдается.

Найдено также увеличение концентрации СаСБ, индуцируемого под влиянием витамина D, в слизистой оболочке кишечника кур в продуктивный период. Кроме того, этот белок образуется у кур-несушек в яйцеводе, где он участвует в переносе ионов кальция из крови в полость яйцевода. У кур с дефицитом витамина D биосинтез СаСБ подавлен, вследствие чего всасывание кальция в кишечнике и образование скорлупы яиц нарушается. Вскоре после введения курам витамина D эти процессы восстанавливаются [11].

**Гормоны.** Данные о тесной корреляции между потребностью животных в кальции и уровнем его всасывания в кишечнике дают

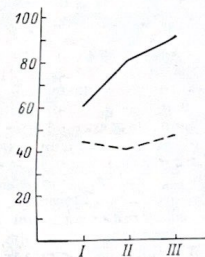


Рис. 4.7. Всасывание кальция у кур в зависимости от репродуктивного цикла и обеспечения витамином D. (По [4]).

По оси абсцисс — периоды репродуктивного цикла: I — покой, II — подготовка к яйцекладке, III — образование скорлупы; по оси ординат — всасывание  $^{45}\text{Ca}$ , % от дозы. Сплошная линия — куры получали витамин D, прерывистая — не получали.

основание полагать, что этот процесс регулируется в зависимости от обеспеченности организма элементом и находится под контролем нейрогормональной системы. Влияние различных гормонов на всасывание кальция широко исследовалось как в опытах *in vivo*, так и *in vitro*. Исследователи прежде всего обратились к гормонам, непосредственно участвующим в регуляции обмена этого элемента в организме — паратиреоидину и кальцитонину.

**Паратиреоидин.** Это гормон паращитовидных желез, контролирующий уровень кальция в крови и способствующий его повышению при гипокальцемии. О его влиянии на всасывание кальция данные противоречивы. В большинстве экспериментов в условиях *in vivo* и *in vitro* [140, 251, 333, 398] не выявлено действие гормона на всасывание кальция у животных с интактными железами. Только после удаления паращитовидных желез отмечалось стимулирующее влияние гормона, введенного животным. В других же опытах [113, 114, 168, 432] такого эффекта не наблюдалось. У овец паратиреоидин угнетал усвоение кальция в кишечнике и повышал его экскрецию с калом [51].

Одно из вероятных объяснений противоречивости экспериментальных данных о действии гормона на всасывание кальция

состоит в том, что роль гормона может меняться в зависимости от особенностей минерального обмена в организме. Так, паратиреоидэктомия у крыс, обеспеченных кальцием (1.2% в рационе), не влияла на всасывание, в то время как у крыс с дефицитом кальция (0.6—0.3% в рационе) отмечались выраженный депрессивный эффект и стимуляция всасывания под влиянием инъекции гормона [113, 371]. Это согласуется с важным физиологическим значением паратиреоидного гормона именно в условиях дефицита кальция в организме. Значительный интерес вызывают данные о стимулирующем действии гормона на ферментативное превращение в почках 25-оксихолекальциферола в другой активный метаболит витамина — 1,25-дихолекальциферол [159, 162]. Возможно, что таким путем, через обмен витамина D, реализуется эффект паратиреоидного гормона на всасывание кальция в кишечнике.

Кальцитонин (тирокальцитонин). Этот гормон, открытый сравнительно недавно [196], синтезируется у млекопитающих в щитовидной железе, а у более низших классов (рыб, рептилий и птиц) — в ультибронхиальных железах, расположенных вблизи паратиреоидных. Физиологическая роль кальцитонина в организме связана с регуляцией уровня кальция в крови. Но в противоположность паратиреоидину он вызывает понижение уровня кальция и имеет важное значение при гиперкальцемии [197]. Имеются лишь немногие противоречивые сообщения о его влиянии на всасывание кальция в кишечнике. По одним данным [257], кальцитонин стимулирует перенос кальция в двенадцатиперстной кишке, согласно другим [128, 229, 254] — не влияет на всасывание катиона в кишечнике.

Определенный интерес вызывают данные о взаимодействии кальцитонина и витамина D в обмене кальция. Кальцитонин, введенный рахитичным цыплятам до витамина D, подавлял стимулирующий эффект витамина на всасывание кальция и синтез СаСВ в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [15]. При длительном применении гормон смягчал токсикоз, развивающийся у цыплят под влиянием повышенных доз витамина D [14]. Инфузия раствора, содержащего кальцитонин, вызвала понижение всасывания кальция в кишечнике крыс, получавших витамин, но у рахитичных крыс эффект не проявлялся [317]. По-видимому, действие кальцитонина на всасывание кальция в кишечнике, так же как и паратиреоидина, не прямое, а опосредовано через метаболизм витамина D.

Глюкокортикоиды. Стероидные гормоны (кортизон, кортикостерон, а также их синтетические аналоги — преднизон, преднизолон и др.), синтезированные в коре надпочечников, регулируют преимущественно углеводный обмен. Существует гипотеза [74], что всасывание кальция контролируется двумя основными факторами: витамином D, стимулирующим этот процесс, и глюкокортикоидами, подавляющими его. В ряде исследований на живот-

ных [50, 112, 150, 177, 230, 352] действительно было подтверждено угнетающее действие глюкокортикоидов и АКТГ на всасывание кальция. У крыс, получавших низкокальциевый рацион, кортизон препятствовал повышенному усвоению кальция, которое обычно происходит в этих условиях [451]. У людей кортикостерон вызывает значительное увеличение экскреции кальция с калом [383] и понижение его уровня в крови [298].

Хотя клинические и экспериментальные данные свидетельствуют об антагонизме между витамином D и глюкокортикоидами, механизм их взаимодействия пока еще не определен.

В порядке гипотезы рассматривается несколько возможных путей [218]: 1) вследствие структурного сходства между витамином D и гормоном кортизон может действовать как конкурентный ингибитор витамина D в тканях; 2) кортизон подавляет превращение витамина D в активную форму; 3) действие глюкокортикоидов на обмен веществ в тканях делает их менее чувствительными к витамину D. Вторая гипотеза представляется наиболее обоснованной. Исследования [76, 103] подтверждают, что под влиянием преднизолона у человека и животных нарушается обмен витамина D. Опыты [6] также показали, что преднизолон, введенный рахитичным цыплятам до витамина D, препятствует проявлению его стимулирующего эффекта на всасывание кальция и биосинтез СаСВ в слизистой оболочке кишечника. По-видимому, это связано с нарушением превращения витамина D в метаболически активную форму.

Учитывая, что инъекции гидрокортизона вызывают значительное нарушение ультраструктуры митохондрий печени [26], можно предполагать, что под влиянием этого гормона угнетается процесс первого гидроксирования молекулы кальциферола с образованием 25-оксихолекальциферола, которое осуществляется митохондриями печени.

Однако, по другим данным [230], основной причиной понижения всасывания кальция под влиянием глюкокортикоидов служит их угнетающее действие на активность щелочной фосфатазы в слизистой оболочке тонкой кишки.

Кроме того, действие глюкокортикоидов на всасывание кальция и других веществ может быть связано с их влиянием на проницаемость клеточных мембран, в том числе и мембран микроворсинок кишечных эпителиоцитов. Установлено, что эти стероидные вещества включаются в липидный слой мембран, изменяя их структуру и проницаемость [263]. У крыс наблюдалось значительное понижение проницаемости гистогематических барьеров для кальция под влиянием глюкокортикоидов [50].

Гормон роста. Естественно, что в период роста, когда формируется костная ткань, потребность в кальции усиливается. Гормон роста стимулирует образование и минерализацию костной ткани, а также усвоение минеральных веществ [188]. У людей под влиянием этого гормона отмечается значительное увеличение

всасывания кальция через стенку кишечника и уменьшение экскреции эндогенного кальция [183].

**Тироксин.** Большинство исследователей [228, 452] не выявили существенного влияния тироксина на всасывание кальция, хотя в некоторых опытах [401] наблюдалось увеличение этого процесса у крыс после включения гормона в рацион. По другим данным [73, 153], скормливание тироксина животным вызвало гипокальцемию, которая объясняется угнетением всасывания кальция в кишечнике. Наблюдалось также [356], что у пациентов с гиперфункцией щитовидной железы всасывание кальция было понижено и после терапии восстанавливалось. По-видимому, отрицательный баланс кальция, который отмечается при развитии тиреотоксикоза, вызывается нарушением всасывания катиона в кишечнике. Механизм действия гормона на этот процесс неясен, но, возможно, оно опосредовано через обмен витамина D.

**Инсулин.** У крыс с аллоксановым диабетом наблюдалось пониженное всасывание кальция в кишечнике и отрицательный баланс этого элемента [284, 363].

Приведенный обзор по действию различных гормонов на всасывание кальция не позволяет выделить гормон со специфическим воздействием на этот процесс, оказывающий такое же значительное влияние, как витамин D. Гормоны синтезируются в эндокринных органах и затем проявляют свое действие в других тканях. Многие гормоны влияют на обмен веществ в ничтожных количествах, действуя в качестве индукторов биосинтеза определенных белков — ферментов. Витамину D также присущи эти свойства, и его можно отнести к гормонам [137], стимулирующим транспорт кальция в эпителиальных клетках кишечника и других органов, связанных с интенсивным внутриклеточным транспортом этого катиона.

Кроме того, следует отметить, что регулирующее влияние на обмен кальция в организме таких гормонов, как паратиреоидин и кальцитонин, в значительной мере связано с их воздействием на обмен витамина D. Очевидно, основным звеном в регуляции всасывания кальция служит контроль за процессом превращения витамина D в активную форму — 1,25-дигидроксиолекальциферол, который осуществляется в почках. На этот процесс паратиреоидин оказывает стимулирующее, а кальцитонин угнетающее действие.

**Адаптация к уровню кальция в рационе.** Организм человека и животных обладает способностью регулировать обмен кальция в зависимости от его содержания в рационе. В процессе такой адаптации организма важнейшее значение имеет адаптация процесса всасывания к количеству поступающего с пищей кальция. При низком содержании этого элемента усвоение наиболее полное, оно падает при включении в рацион добавочных количеств. Так, например, у человека всасывалось за сутки 43% из 400—

600 мг, 35% из 600—1000 и 28% из 1200 мг полученного с пищей кальция [94].

Рост и формирование скелета, беременность, лактация и другие факторы, повышающие потребность организма в кальции, одновременно стимулируют и всасывание элемента в кишечнике. После замены низкокальциевого рациона на полноценный животные продолжают некоторое время усваивать большие количества элемента, чем животные, полностью обеспеченные им ранее. Эти факты позволяют заключить, что величина всасывания кальция является функцией насыщения организма этим элементом [81, 294, 301].

Однако механизм адаптации процесса всасывания к потребности организма пока неясен. Еще не установлено, какой гормон или фактор осуществляет столь точный контроль процесса всасывания.

Одной из ранних и наиболее распространенных является гипотеза о том, что эндогенный фактор, регулирующий всасывание кальция, секретируется в костной ткани [301]. Такое заключение представляется логичным, так как именно костная ткань является главным депо кальция и степень ее минерализации определяет насыщенность организма элементом. Хотя поиски такого эндогенного фактора неизвестной природы пока еще не увенчались успехом, получены новые доказательства гипотезы о том, что степень минерализации скелета контролирует интенсивность всасывания кальция [214, 294]. Между этими величинами установлен высокий коэффициент корреляции (0.94). Регуляция процесса всасывания осуществляется через биосинтез СаСВ в слизистой оболочке кишечника. У цыплят, потребность которых в кальции была выше, синтезировалось соответственно больше этого белка, активность других компонентов предполагаемой транспортной системы для кальция, как Са-активируемой АТФазы и щелочной фосфатазы, при этом не менялась. Естественно, что в отсутствие витамина, когда СаСВ не образуется, увеличения всасывания кальция произойти не может (рис. 4.7).

Необходимость витамина D для обеспечения организма кальцием при увеличении потребности в этом элементе и в адаптации животных к низкому уровню кальция в рационе доказана во многих исследованиях [4, 91, 318, 351, 352, 425].

Как уже отмечалось, регуляция всасывания кальция в зависимости от потребности организма может осуществляться на этапе превращения витамина D в активную форму через гормональный контроль. Первичным стимулом для эндокринных желез служит концентрация ионов кальция в крови. При ее понижении активируется секреция паратиреоидного гормона, стимулирующего образование 1,25-дигидроксиолекальциферола в почках, а при повышении — кальцитонина, угнетающего этот процесс. Количество 1,25-дигидроксиолекальциферола в свою очередь определяет биосинтез СаСВ в слизистой оболочке тонкой кишки и величину всасы-

вания кальция. Таким образом, этот активный метаболит витамина D выступает в роли эндогенного фактора, контролирующего всасывание кальция.

Согласно другому объяснению механизма феномена адаптации всасывания кальция, нет необходимости привлекать особый эндогенный фактор: концентрация этого катиона в клетках может играть регулируемую роль. Так, уровень кальция в клетках почек определяет образование активного метаболита витамина D — 1,25-дигидроксиэлекальциферола [237, 392], а концентрация кальция в слизистой оболочке кишки регулирует интенсивность биосинтеза СаСВ, а следовательно, и транспорт катиона [318]. Пониженное усвоение кальция при гиперкальцемии отчасти можно объяснить угнетением секреции соляной кислоты в желудке, что препятствует растворению углекислых и фосфорнокислых солей кальция и уменьшает их доступность для всасывания [226].

#### 4.1.4. ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВЫХ ФАКТОРОВ (КОМПОНЕНТОВ ПИЩИ)

**Белок и аминокислоты.** Еще издавна большое количество мяса в рационе расценивалось как антирахитический фактор. Это одна из причин, почему эскимосы, питающиеся почти исключительно мясом, отличаются крепким костным скелетом и зубами. В отсутствие белка в диете человека усвояемость кальция составляла 36 мг, добавка белка увеличила ее до 94 мг [271]. Низкое содержание белка в рационе крыс также значительно понизило усвоение кальция и увеличило его экскрецию с мочой и калом. Положительный баланс кальция у людей отмечался лишь при определенном уровне белка [166]. Избыток его, как и недостаток, увеличивал экскрецию катиона [110, 422]. Важную роль играет и вид белка. Включение в рацион птицы белка, выделенного из сои, заметно подавляет всасывание минеральных веществ и вызывает рахит даже при наличии витамина D в рационе. Белки же молока, наоборот, благоприятствуют усвоению катионов [276, 328].

Различное влияние отдельных белков на всасывание кальция в значительной степени определяется особенностями их аминокислотного состава. Если лейцин и глицин не оказывали влияния, то лизин и аргинин почти удваивали всасывание кальция в кишечнике крыс и цыплят [335, 433] и у человека [384]. Валин стимулировал транспорт кальция у крыс [319], а включение больших количеств триптофана в диету человека повышало усвоение кальция и вызывало гиперкальцемию [281].

Добавка к рациону свиней синтетических аминокислот (лизина и метионина) значительно увеличила задержку кальция в организме [23]. Характерно, что положительное действие отдельных аминокислот на усвоение кальция отмечается только при одновременном введении этих веществ в кишечный тракт

и связано с образованием легко транспортируемых комплексов. Парентеральные инъекции аминокислот не оказывают такого влияния.

**Жир.** Установлено, что для оптимального всасывания кальция необходимо определенное количество жира в диете. Как избыток, так и недостаток его угнетают усвоение кальция. Так, диета с 5% жира предохраняла детей от рахита лучше, чем обезжиренная или же с избытком жира [222]. Усвоение кальция у цыплят резко понижалось при увеличении содержания жира в рационе до 10% [455]. Наиболее оптимальное количественное соотношение жира и кальция — около 17 [160]. Определенное значение имеет также вид жира и входящие в него жирные кислоты. Крысы усваивали различное количество кальция из его соединений с жирными кислотами: 90% олеата, 38% пальмитата и только 25% стеарата кальция. Некоторые жирные кислоты формируют с кальцием и фосфором нерастворимые комплексы, которые не всасываясь переходят в кал [397].

Минеральные масла действуют более угнетающе на всасывание кальция, чем натуральные, причем резко понижается усвояемость и антирахитический эффект витамина D [376].

**Сахара.** Действие сахаров на всасывание кальция в кишечнике различно в зависимости от их природы. Некоторые из них (глюкоза, галактоза, сахароза) не влияют, другие же стимулируют этот процесс. Добавки NaCl (0.125 M) и различных сахаров (0.25 M) изменяют всасывание кальция в тонком кишечнике крыс следующим образом [428] (в % от контроля):

NaCl . . . . .	+ 5	Фруктоза . . . . .	+ 83
Пропилен гликоль . . . . .	- 9	Лактоза . . . . .	+108
Ксилоза . . . . .	+67	Рафиноза . . . . .	+ 67

Как следует из приведенных данных, наиболее сильное увеличение всасывания кальция происходит под влиянием лактозы. Уже давно было известно о том, что молоко способствует всасыванию кальция, но лишь недавно выяснилось, что основной причиной этого является присутствие в нем лактозы. Экспериментально показано, что добавка к рациону лактозы повышала усвоение кальция и оказывала антирахитическое действие как на млекопитающих животных [108, 158, 247], так и на птиц [4, 52]. Благоприятный эффект лактозы наблюдается лишь при ее оральном введении; таким образом, он связан с процессом всасывания. Отмечается, что ее действие более выражено в подвздошной кишке, чем в двенадцатиперстной.

Относительно механизма, стимулирующего действие лактозы на абсорбцию кальция, высказано множество гипотез. Одной из первых является ферментационная гипотеза, согласно которой лактоза усиливает процессы брожения в кишечнике, что способствует растворимости солей кальция. Действительно, после приема лактозы pH в кишечнике, и особенно в полости подвздошной

кишки, понижается [72]. Однако ее действие проявляется слишком быстро (спустя 30 мин. после введения), для того чтобы связать его с брожением [247]. Согласно другой гипотезе, лактоза подавляет особый ингибитор абсорбции кальция, который находится в слизистой оболочке, вследствие чего проницаемость ее возрастает [428]. Эффект лактозы связывают со способностью этого вещества образовывать растворимые и легко транспортируемые комплексы с кальцием. Показано, что лактоза, так же как и некоторые другие пентозы (арабиноза, ксилроза), образует с катионами стойкий комплекс благодаря особой пространственной конфигурации в расположении двух гидроксильных групп при втором атоме углерода [158]. Однако увеличение всасывания кальция в присутствии лактозы наблюдалось и в том случае, если сама лактоза не всасывалась. Для объяснения этого факта высказывается еще одна гипотеза [322]. Лактоза и ксилроза оказывают гиперосмотический эффект на слизистую оболочку кишки, что влечет за собой повышенную секрецию воды в полость кишки с одновременным усилением транспорта катиона в обратном направлении, т. е. в кровь.

Действие лактозы, по-видимому, не связано с белковым обменом и с СаСВ, так как ее способность стимулировать всасывание кальция не изменялась под влиянием актиномицина D [235].

**Лимонная кислота.** С давних пор известно, что соли некоторых плодов, особенно апельсинов и лимонов, содержащих много лимонной кислоты, оказывают положительное действие при лечении рахита у детей. Антирахитическое действие лимонной кислоты подтверждено в экспериментах на крысах [173, 330], и цыплятах [4]. Многие педиатры [25, 55] придают большое значение лимонной кислоте в лечении рахита у детей.

Известно, что лимонная кислота образует с кальцием прочный, хорошо растворимый комплекс и обмен этих веществ в организме животных тесно связан [138]. Антирахитическое действие лимонной кислоты основано на ее способности в комплексе с кальцием легко всасываться в кишечнике. Это подтверждается тем, что повышенное включение кальция в костную ткань цыплят происходило только в том случае, если лимонная кислота и кальций вводились орально в одно и то же время. Если же кальций вводился внутримышечно, эффект отсутствовал [4].

**Щавелевая кислота.** В организме животных щавелевая кислота является естественным метаболитом и экскретируется с мочой. Она содержится в различных растениях, а в некоторых (шпинат) ее количество достигает 1%. Хотя щавелевая кислота хорошо всасывается, ее кальциевая соль нерастворима и проходит через пищеварительный тракт в неизменном виде [171].

Усвоение кальция из различных растений варьирует в зависимости от содержания в них щавелевой кислоты. Так, крысы из шпината усваивают только 14% кальция, а из капусты — 76%. Добавка оксалата натрия к рациону с низким уровнем

кальция значительно увеличивает экскрецию эндогенного кальция с калом [418]. Включение в рацион цыплят 1.5% щавелевой кислоты подавляет рост и приводит к развитию рахита [2]. Свины используют щавелевокислый кальций лучше, чем крысы, очевидно благодаря бактериальному расщеплению кислоты. Еще лучше используют его жвачные [99].

Описаны случаи [248] остро смертельного отравления людей щавелевой кислотой или ее солями вследствие резкого снижения уровня кальция в крови и миокарде и накопления щавелевокислых солей кальция в почках.

**Фитиновая кислота.** Рахитогенное действие зерновых кормов объясняется присутствием в них больших количеств фитиновой кислоты или ее растворимых солей, которые, взаимодействуя в кишечном тракте с кальцием, образуют нерастворимое соединение, экскретируемое с калом. У людей, рацион которых наполовину состоял из пшеничной муки, всасывание кальция было очень низким [270]. Предварительный гидролиз фитата способствовал всасыванию, а добавка фитиновой кислоты к рациону резко подавляла усвоение кальция у млекопитающих животных [269, 302, 447], а также у цыплят [229].

Способность пищеварительного тракта к гидролизу фитата варьирует в зависимости от вида животного. У человека, морских свинок и кролика гидролиз фитата в кишечнике почти не происходит, но у крыс он наблюдается [269, 302, 329]. Поэтому крысы способны утилизировать значительное количество кальция из пищевого рациона зернового типа [329].

**Стронций.** Известно, что повышенное содержание стронция в диете приводит к нарушению в организме человека обмена кальция. В первую очередь при этом страдает костная ткань и развивается так называемый стронциевый рахит [37, 391]. В связи с этим значительный интерес представляет недавно установленный факт [12, 118], что включение стронция в рацион цыплят уже в течение первых суток приводит к полному подавлению биосинтеза СаСВ и понижению всасывания кальция в кишечнике. Такое влияние стронция оказалось специфичным, так как другие катионы второй группы (Ba, Mg, Be) подобного эффекта не оказывали. Ингибирующее действие стронция на всасывание кальция играет существенную роль в патогенезе стронциевого рахита. Его механизм, по-видимому, связан с нарушением регуляции обмена кальция и витамина D в организме. Увеличение уровня стронция в крови, подобно кальцию, вызывает угнетение функции паращитовидных желез, вследствие чего превращение витамина D в активный метаболит подавляется [18].

**Алкоголь.** Хроническое отравление алкоголем крыс вызывало изменение ультраструктуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и значительное понижение всасывания кальция. Острое воздействие алкоголя (одноразовая доза) не вызывало существенных изменений [231].



**Фактор неизвестной природы из листьев *Sulanum malacoxylon*.** В районе Буэнос-Айреса и на о. Ямайка в течение многих лет у крупного рогатого скота наблюдается эндемическая болезнь (Entegue Seco), связанная с поеданием листьев *Sulanum malacoxylon*. У животных повышается уровень кальция и фосфора в крови, они перестают расти, ткани подвергаются некрозу и кальцификации. Эти симптомы объясняются повышенным всасыванием кальция под влиянием неизвестного фактора, содержащегося в листьях [264]. Исследования [315, 409, 430] показали, что водный экстракт из листьев *S. malacoxylon* содержит активный фактор, сходный с витамином D по своему стимулирующему эффекту на всасывание кальция. Подобно витамину он индуцирует биосинтез СаСВ в слизистой оболочке тонкой кишки. Экстракт из 100 мг сухих листьев оказался более эффективным, чем 25 МЕ витамина D<sub>2</sub> у рахитичных крыс. Выделение и дальнейшее изучение этого фактора представляет большой интерес для расшифровки механизма действия витамина D и для фармакологии.

#### 4.1.5. ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ

Клинические наблюдения свидетельствуют об уменьшении эффективности действия антибиотиков при наличии в рационе больших количеств кальция. С другой стороны, некоторые антибиотики (тетрациклины, канамицин) нарушают обмен кальция и подавляют кальцификацию костей. Очевидно, между этими веществами существует взаимодействие. Исследование этого вопроса показало, что в полости кишечника образуется химическая ассоциация тетрациклина с осадком фосфорнокислого кальция, что и является основной причиной пониженной усвояемости катиона и антибиотика [203].

Установлено также образование комплекса кальция с канамицином. Увеличение концентрации этого антибиотика вызвало понижение уровня ионизированного кальция в опытах *in vitro* [130]. Эти данные поддерживают гипотезу, что связывание кальция в крови может быть причиной блокирования нейромускулярной реакции, которое возникает иногда при введении в организм антибиотика.

Ряд других антибиотиков — пенициллин, хлорамфеникол, неомицин, филиппин — стимулируют всасывание кальция в кишечнике [68, 184, 283].

Различные антибиотики добавлялись в рацион кур-несушек для повышения усвоения кальция и улучшения качества скорлупы. Однако не найдено положительного влияния этих добавок на минеральный обмен у кур [181]. Значительный интерес вызывает сообщение о резком (на 200%) увеличении транспорта кальция через стенку кишечника цыплят в условиях *in vitro* под влиянием филиппина, причем такое действие проявлялось

только у рахитичных цыплят [68]. Отмечается специфичность действия филиппина для транспорта кальция, хотя антибиотик не образует с ним комплекса. Предполагается, что филиппин вызывает структурную перестройку мембраны микроворсинок кишечных эпителиоцитов рахитичных цыплят таким образом, что ранее неактивная транспортная система становится активной. Последствия такой перестройки очень сходны с эффектом витамина D.

Действие антибиотиков на всасывание кальция может быть опосредовано также через их влияние на обмен и функцию витамина D. Пурамицин и актиномицин D, являющиеся ингибиторами синтеза белка в клетке, препятствуют синтезу СаСВ и проявлению стимулирующего эффекта витамина D на всасывание кальция [119, 304]. Угнетение всасывания кальция под влиянием циклогексимида и актиномицина D определяется процессами, происходящими в двух разных органах: циклогексимид препятствует превращению 25-оксихолекальциферола в 1,25-диоксихолекальциферол в почках, а актиномицин D блокирует действие 1,25-диоксихолекальциферола в слизистой оболочке кишки [406].

#### 4.1.6. ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Установлено, что у безмикробных животных-гнотобионтов в отсутствие обычной микрофлоры усвоение кальция и магния увеличено [336, 337]. Это объясняется, по-видимому, повышением в слизистой оболочке тонких кишок активности некоторых ферментов (щелочной фосфатазы, Са-активируемой АТФазы) и количества СаСВ, участвующих в транспорте кальция.

Причина такой активизации функции слизистой оболочки безмикробных животных не совсем ясна. Это может быть вызвано увеличением продолжительности жизни клеток кишечного эпителия (так как активность более зрелых клеток выше [443]) или изменениями в обмене желчных кислот. Деконъюгация этих кислот под влиянием микробов отрицательно сказывается на функции эпителиальных клеток. Кроме того, микрофлора выделяет токсические продукты, которые изменяют структуру слизистой оболочки. Увеличение всасывания кальция у безмикробных животных может быть результатом отсутствия бактериального разрушения молекулы витамина D в кишечнике [336].

Вызывает интерес и тот факт, что у животных-гнотобионтов не наблюдается закономерного понижения усвояемости кальция по мере старения организма [339], что, вероятно, объясняется менее существенными изменениями в онтогенезе структуры кишечной стенки у этих животных по сравнению с обычными.

#### 4.1.7. ЭКСКРЕЦИЯ

Пищеварительный тракт играет основную роль в экскреции эндогенного кальция из организма, с мочой выводится сравнительно небольшое количество этого катиона. Кальций поступает в полость кишечника из крови и выделяется с пищеварительными соками и желчью.

Определение величины экскреции в кишечник эндогенного кальция ранее встречало ряд трудностей. В настоящее время с использованием радиометки это стало более доступно; разработаны методы для раздельного количественного определения в кале кальция, экскретируемого в кишечник (эндогенные потери), и невосставшего кальция пищевого происхождения [117]. У человека около 10% радиоактивного кальция, введенного интравенно, экскретируется пищеварительным трактом [385]. Такая же величина экскреции найдена и у взрослых животных, хотя у молодых она значительно меньше [176].

Ранее полагали, что главным местом экскреции кальция служит толстая кишка [82]. Но исследования, проведенные с  $^{45}\text{Ca}$ , убедительно показали, что экскреция происходит на всем протяжении пищеварительного тракта. В желудке она незначительна, но усиливается в тонкой кишке, причем часть его снова реабсорбируется, но в толстой кишке реабсорбции почти не происходит [19, 374, 423]. У кур экскретировалось в двенадцатиперстную кишку, тонкую кишку, прямую и слепые отростки соответственно: 0,6, 0,7, 0,3 и 0,6% от введенной дозы; около 1% экскретировалось с желчью [36]. Значительно больше эндогенного кальция секретируется в кишечник жвачных. Так, у овец эндогенные потери кальция составляли 28%, причем помимо тонкой кишки экскреция происходила и в сычуге [51]. Отмечается, что величина экскреции через стенку кишечника довольно постоянна и мало зависит от изменений уровня кальция в крови [123, 266].

Значительное количество эндогенного кальция поступает в полость кишки в составе желчи. Печенью собак выделяется в кишечник с желчью до 6,2 экв./кг в час кальция, концентрация которого в желчи достигает 8,1 экв./л. Отмечается усиленное выделение кальция с желчью после нагрузки солями кальция [54].

Кальций, секретируемый в верхние отделы тонкой кишки в составе желчи, затем интенсивно реабсорбируется в нижележащих отделах [96]. Вычислено, что общий эндогенный кальций, экскретируемый в пищеварительный тракт, составляет у крыс около 43 мг (за 10 дней), с калом же его выделяется около 9 мг; значит, 80% эндогенного кальция затем вновь реабсорбируется [418]. Однако, согласно другим данным, секретируемый в кишки эндогенный кальций плохо всасывается обратно. Исследование природы экскретируемого кальция, проведенное на собаке [360], показало, что эндогенный кальций осаждается

вблизи микроворсинок кишечных эпителиоцитов вместе с секретируемым фосфатом. Этот фосфорокальциевый комплекс менее доступен для реабсорбции, чем более растворимые формы, поступившие из пищи, и является источником эндогенных потерь с калом.

В связи с этим следует учитывать, что помимо кальция в желчи содержится много фосфора (в пузырной до 250 мг%). В верхних отделах тонкой кишки, куда изливается желчь, концентрация фосфора особенно высока и превышает его содержание в пище. При избытке кальция или дефиците витамина D эндогенный фосфор, выделившийся с желчью в кишечник, осаждается в виде плохо растворимого трехзамещенного фосфата кальция и покидает кишечник с калом. Это, по-видимому, и является одной из основных причин обеднения организма фосфором и кальцием при рахите и фосфором при избытке кальция в рационе.

Данные относительно механизма экскреции кальция из крови через слизистую оболочку в полость кишечника крайне скудны. В опытах *in vitro* при инкубации кишечного мешочка [423] наблюдалось линейное увеличение транспорта кальция через кишечную стенку от серозной оболочки к слизистой при повышении концентрации катиона, что свидетельствует о пассивной диффузии в этом направлении.

Весьма противоречивы данные о действии витамина D на экскрецию кальция в кишечник. Согласно некоторым исследованиям [119, 408], витамин D подавляет транспорт эндогенного кальция из клеток слизистой оболочки, в результате чего количество задержанного в организме кальция увеличивается. По другим данным [177, 441], витамин повышает поток катиона в обоих направлениях, что свидетельствует об увеличении диффузионной проницаемости слизистой оболочки.

Определенное значение в экскреции кальция, так же как и других катионов, имеет слизивание клеток кишечного эпителия по мере старения и обновления слизистой оболочки. Как известно, этот процесс происходит весьма интенсивно, кальций вместе с оторгнутыми клетками попадает в полость кишки и может вновь реутилизироваться.

#### 4.2. СТРОНЦИЙ

Стронций является аналогом кальция в физико-химическом отношении. В обмене этих катионов в организме также много общего, хотя стронций не способен полностью заменить кальций в биохимических процессах, и при его избытке в рационе возникают различные нарушения минерального обмена, у молодых животных развивается стронциевый рахит. Подобные заболевания встречаются у человека и животных в некоторых биогеохимических районах, где почва, вода и растения богаты стронцием.

Интерес к стронцию значительно усилился в последние 20 лет в связи с тем, что радиоактивный стронций ( $^{90}\text{Sr}$ ) является одним из важных продуктов деления ядер тяжелых элементов и составляет заметную долю в повышении радиоактивного фона биосферы. Радиоактивный стронций способен проникать из внешней среды с пищей в организм человека, он фиксируется в костной ткани, длительно облучая костный мозг, и проявляет высокую канцерогенную активность.

Естественно, что внимание исследователей было сосредоточено на изыскании средств, как препятствующих усвоению радиоактивного стронция у человека и животных, так и усиливающих его выведение из организма. Следует учитывать, что почти все работы по всасыванию стронция выполнены при использовании его радиоактивных изотопов ( $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ).

#### 4.2.1. МЕСТО ВСАСЫВАНИЯ

После введения животным с пищей стронция ( $^{89}\text{Sr}$ ) он проходит пищевод и желудок, почти не всасываясь. Быстрое и интенсивное всасывание отмечается в двенадцатиперстной кишке. Однако в связи с тем, что, продвигаясь по кишечному тракту, химус более продолжительное время задерживается в нижележащих отделах, тощая и подвздошная части тонкой кишки служат основным местом усвоения стронция. В прямой кишке этот процесс незначителен [126, 244]. У цыплят наиболее эффективное всасывание стронция наблюдалось в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкой [427].

#### 4.2.2. МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ

Усвоение стронция из пищи сравнительно невелико. Так, из 1.37 мг, получаемых в сутки взрослым человеком, 0.81 мг выделась с калом и 0.24 мг с мочой [403].

Отмечается определенное сходство механизмов всасывания кальция и стронция у животных, причем транспорт обоих катионов не зависит от окислительного фосфорилирования [42]. Кинетика процесса всасывания для кальция и стронция также оказалась весьма близкой [323] (рис. 4. 8). Оба элемента всасываются в результате сложного процесса, включающего активный и пассивный механизм (диффузию). Основное различие между ними выявлено в коэффициенте насыщения потока, который для стронция был более высоким, что полностью согласуется с данными о меньшем сродстве  $\text{CaSB}$  к этому катиону. Закономерно поэтому, что доля пассивной диффузии в транспорте стронция выше, чем для кальция, а эффективность всасывания меньше.

В других опытах *in vitro* [352] не наблюдался активный транспорт стронция против градиента концентрации через стенку тонкой кишки.

**Роль витамина D.** Подобно кальцию, всасывание стронция значительно возрастает под влиянием витамина D. Причем эффект наблюдается во всех отделах кишечного тракта. С увеличением дозы витамина D усвоение стронция пропорционально возрастает [297, 427].

Механизм повышения всасывания стронция под влиянием витамина D теперь понятен [435].  $\text{CaSB}$ , индуцируемый витамином D в слизистой оболочке кишечника, обладает определенным сродством к стронцию. Хотя константы устойчивости комплекса с белком для стронция ниже, чем для кальция, он, по-видимому, может облегчать перенос через эпителиальные клетки обоих аналогичных катионов.

**Дискриминация стронция по отношению к кальцию.** Несмотря на близкие физико-химические свойства кальция и стронция в обменных процессах, протекающих в организме, наблюдается преимущественное ис-

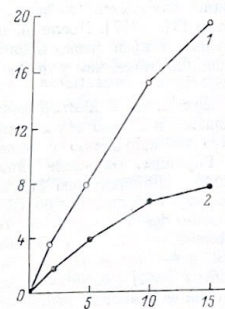


Рис. 4.8. Поглощение  $^{45}\text{Ca}$  (1) и  $^{85}\text{Sr}$  (2) срезами двенадцатиперстной кишки крыс (По [323]).

По оси абсцисс — время, мин.; по оси ординат — количество  $^{45}\text{Ca}$  и  $^{85}\text{Sr}$  в срезах кишки, %/г.

пользование кальция. Количественно это выражается особым коэффициентом дискриминации (КД) стронция, отражающим отношение стронций/кальций, который в различных тканях неодинаков, но, как правило, меньше 1.

В феномене дискриминации стронция в организме животных существенная роль принадлежит процессу всасывания катионов в пищеварительном тракте. КД в различных отделах кишечника крыс составлял в среднем 0.65 [247], а у кур около 0.8 [296]. Некоторые исследователи [351] полагают, что дискриминация стронция при всасывании объясняется отсутствием для этого катиона механизма активного транспорта, который присущ кальцию. Однако более поздние данные свидетельствуют, что механизм всасывания обоих катионов аналогичен. Эксперименты на крысах и собаках [42] убедительно показали, что основной причиной различий во всасывании кальция и стронция является несоизмеримость концентраций этих элементов в пищеварительном тракте. Добавочное введение стронция в количествах, сравнимых с кальцием (эквивалентные концентрации), почти полностью устраняло дискриминацию, и КД приближался к 1.

Однако, учитывая, что константа устойчивости СаСВ для кальция выше, чем для стронция, определенное преимущество для кальция в процессе всасывания (даже в случае эквивалентных концентраций) обоих катионов в кишечнике представляется закономерным.

#### 4.2.3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

**Возраст.** В первые дни после рождения усвоение стронция у телят бывает очень высоким (99% от дозы) и постепенно снижается с возрастом, составляя для пятимесячных телят 33% [247]. После окончания молочного периода всасывание катиона у крыс резко падает [154]. У взрослых людей усвоение стронция ниже, чем у детей, и составляет 19% от введенной дозы ( $^{85}\text{Sr}$ ) [385].

**Лактация.** У лактирующих крыс всасывание стронция увеличивается в 2 раза в условиях *in vivo* и в 2.8 раза в условиях *in vitro* по сравнению с нелактирующими [225].

**Гормоны.** Изучение влияния различных гормонов на всасывание радиоактивного стронция у человека [384] показало, что половые гормоны и глюкокортикоиды не оказали существенного влияния на этот процесс. Повторные инъекции паратиреоидного гормона несколько уменьшают выведение радиоактивного стронция, а гипертиреозидизм угнетает всасывание. В других исследованиях [432] удаление паращитовидных желез у крыс не повлияло на всасывание стронция из различных отрезков кишечника.

**Аминокислоты.** Лизин и аргинин заметно повышали всасывание стронция ( $^{85}\text{Sr}$ ) у крыс, другие аминокислоты — триптофан, аспарагиновая кислота и лейцин — почти не влияли на скорость всасывания [433, 435]. Следует отметить, что эффект аминокислот на всасывание стронция наблюдался только в случае совместного их введения в кишечный тракт.

**Лактоза.** Балансовые опыты на крысах [245, 431] показали, что лактоза стимулирует всасывание стронция, хотя глюкоза, галактоза, фруктоза и сахароза не влияли на этот процесс. У человека ни лактоза, ни лизин не повышали всасывания стронция [384]. У телят, получавших молоко, всасывание стронция было в 2 раза выше, чем у телят, получавших сено, что, возможно, связано с присутствием в молоке лактозы [244].

**Кальций.** Имеется много работ, показывающих, что повышенное поступление кальция с рационом снижает усвоение и задержку стронция ( $^{90}\text{Sr}$ ) в организме животных и человека [35, 349, 434]. Как указывают некоторые исследователи [186], для проявления угнетающего действия на стронций избыток кальция в рационе должен быть значительным.

У лиц, получавших дополнительно с пищей лактат кальция, задерживалось 13—17% от поступившего радиоактивного стронция, а у лиц контрольной группы — менее 7—10%. Повышение

содержания фтора в диете людей также несколько снижало накопление стронция в организме [36].

У крыс при диете, обогащенной кальцием, выведение стронция ( $^{90}\text{Sr}$ ) было в 2.3 раза выше, чем при нормальном содержании кальция. На основании зависимости отложения в скелете радиоактивного стронция от уровня кальция в рационе построена математическая модель накопления стронция в скелете как функции уровня кальция. На этом основании добавки к рациону кальция рекомендуются как средство против поступления в организм больших доз радиоактивного стронция [41]. Аналогичную роль может выполнять и добавка к рациону стабильного стронция [27].

Отмечалось, что если смесь активированного кальцием сульфата бария и сульфата натрия давать вскоре после поступления радиоактивного стронция ( $^{85}\text{Sr}$ ), то его всасывание и задержка в скелете резко уменьшается (на 99%), но эффективность этого способа быстро падает со временем, и через 80 мин. после поступления стронция, когда пищевая масса уже удаляется из желудка, лечение оказывалось неэффективным [417].

**Альгиновая кислота.** Альгиновая кислота относится к полимерным урсонным кислотам и в значительном количестве содержится в некоторых видах водорослей. Эта кислота не всасывается в желудочно-кишечном тракте и может связывать щелочно-земельные металлы, препятствуя их усвоению. Особенность альгиновой кислоты в том, что она имеет более высокое сродство к стронцию по сравнению с кальцием. Это обстоятельство послужило основанием применить альгиновую кислоту для избирательного снижения усвоения радиоактивного стронция у животных.

В ряде экспериментов [190, 421] установлено, что всасывание радиоактивного стронция уменьшалось на 80% при введении водных растворов альгиновой кислоты или ее натривой соли в изолированные лигатурами сегменты тонкой кишки крыс. Интересно, что альгинат кальция оказался таким же эффективным для подавления всасывания стронция, как и натриевая соль этой кислоты. Авторы полагают, что происходит свободный обмен ионов радиоактивного стронция и связанного с кислотой кальция, что дает основание причислить альгинат к ионообменным веществам.

#### 4.2.4. ЭКСКРЕЦИЯ

Выделение стронция, как и кальция, происходит по всей длине кишечника. Особенно большое количество катиона секретируется печенью в составе желчи в полость двенадцатиперстной кишки. У животных секрета эндогенного стронция с калом составляет 15—18% от введенного количества, причем с желчью выводится около 10% [244]. Из организма человека

через пищеварительный тракт экскретируется 13% стронция [385]. Однако у кролика эндогенные потери с калом оказались значительно выше — 33,4% [253]. Основной причиной повышенной экскреции стронция у этих травоядных животных является интенсивное желчеотделение и большая длина слепых отростков. Следует отметить, что секреция стронция с желчью происходит значительно интенсивнее, чем кальция, и отношение стронций/кальций для желчи более 2, что намного превышает отношение катионов в тканях.

#### 4.3. МАГНИЙ

Магний является одним из важнейших активаторов ферментативных процессов в живом организме. Все известные ферменты, участвующие в процессах переноса фосфатных групп, синтеза и распада аденозинтрифосфорной и гуанинтрифосфорной кислот, активируются ионами магния. Таким образом, биологическая роль этого катиона тесно связана с энергетическим обменом и окислительным фосфорилированием.

Определенная концентрация ионов магния необходима для функций нервной и мышечной систем. Его недостаток вызывает тетанию, а избыток действует как депрессор нервного возбуждения.

##### 4.3.1. МЕСТО ВСАСЫВАНИЯ

Наиболее интенсивно магний всасывается в верхних отделах кишечника у телят [58, 380], овец [162] и цыплят [170]. У крыс основное количество магния всасывается в подвздошной кишке [111], хотя, по другим данным [209], не наблюдается различий в интенсивности всасывания элемента между верхним и нижним отделами тонкой кишки. У овец всасывание магния происходит и в желудке [167].

Наблюдается положительная корреляция между временем прохождения химуса через тонкую кишку и усвоением элемента [308]. По этой причине при заболевании диспепсией усвоение магния у телят резко снижается [53].

Комплексные соли магния с желчными и жирными кислотами всасываются в нижнем отделе тонкого кишечника [34].

##### 4.3.2. МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ

Процесс всасывания магния еще слабо изучен. Под влиянием соляной кислоты желудочного сока магний переходит в ионизированное состояние, но по мере продвижения по кишечному тракту в связи с повышением рН содержимого увеличивается количество труднорастворимых фосфорнокислых и углекислых солей магния. Кроме того, комплексы магния с желчными

кислотами образуются труднее, чем с кальцием. Это является одной из причин того, что магний по сравнению с другими щелочноземельными элементами всасывается хуже и требует для этого более продолжительного времени [34].

У собак [416], кроликов [69], крыс [209], цыплят [33] усваивается около 15%, у телят — 17–20% от полученного с кормом магния [24]. Такая низкая усвояемость магния у различных животных не дает оснований предполагать участие активного механизма в процессе всасывания этого катиона в кишечнике. Это подтверждается и опытами *in vitro* [215, 352], в которых переход ионов магния через кишечную стенку не происходил против градиента концентрации и был значительно меньше, чем у кальция. Вместе с тем следует отметить, что в других экспериментах на вывернутых кишечных «мешочках» крыс [71, 345] выявлено участие в транспорте магния двух механизмов: активного при низкой концентрации и простой диффузии при повышенной концентрации катиона в среде.

Активный перенос ионов магния с участием Mg-активируемой АТФазы доказывается также для бактериальных клеток и клеток некоторых тканей млекопитающих [95, 255].

В большинстве исследований [311, 377] не обнаружено влияния витамина D на обмен магния и его всасывание в кишечнике животных, хотя в других опытах на крысах [274] и цыплятах [426] витамин D стимулировал его усвоение. Однако поскольку средство CaСВ, индуцируемого в слизистой оболочке кишечника под влиянием витамина D, к магнию очень слабое, то трудно объяснить участие витамина D в процессе всасывания этого катиона. Имеются данные [250], что дефицит магния значительно угнетает эффект витамина D на абсорбцию кальция.

##### 4.3.3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

**Возраст.** Всасывание магния, как и других щелочноземельных элементов, постепенно понижается с возрастом. Для телят первых недель жизни характерна почти полная усвояемость катиона — 98%, но через 8 месяцев она снижается до 52%, у коров она достигает 27% от количества, полученного с кормом [53, 373, 378].

Высокая усвояемость магния у телят в первые недели жизни в значительной степени объясняется тем, что во всасывании катиона участвуют не только тонкая кишка, но и толстая, в которой всасывается до 40% магния, полученного с кормом. Способность этого отдела к всасыванию магния утрачивается с возрастом [379].

Усвоение магния у цыплят максимально в первую декаду, а в возрасте 10, 30, 50 и 70 дней составляет 47,6, 26,2, 20,8 и 15,5% соответственно [33].

**Гормоны.** Данные о гормональной регуляции процесса всасывания магния очень скудны. Имеются лишь единичные сообщения, что альдостерон [448] и тироксин [453] угнетают всасывание магния. Альдостерон в условиях *in vivo* приводит к гипомагниемии, а *in vitro* угнетает перенос ионов магния через кишечную стенку. При заболевании диабетом всасывание магния у крыс понижено [284].

**Белок.** Недостаточное белковое питание животных подавляет всасывание магния и понижает его уровень в крови [248]. Увеличение в диете количества белка способствует усвоению элемента [271, 405]. Оказывает влияние и качество белка, его аминокислотный состав. Особенно благоприятно влияет молоко и казеин. Дисбаланс аминокислот в рационе цыплят ухудшает усвоение магния [33].

У жвачных животных всасывание магния в тонкой кишке повышается при даче кормов с недостатком азота [380, 448]. При избытке белка и других азотистых веществ в желудке жвачных под влиянием микробиологических процессов усиливается их разложение с образованием большого количества аммиака. Аммиак вызывает изменения рН рубца и способствует образованию нерастворимого комплекса фосфата магния и аммония, что может явиться причиной гипомагниемии и вызвать тетанию [48, 182].

**Кальций и фосфор.** Отмечается определенный антагонизм между магнием и кальцием, а также магнием и фосфором в организме животных. Избыток кальция, а также и фосфора подавляет всасывание магния и повышает его эндогенные потери [143, 185]. При увеличении уровня кальция и фосфора в рационе крыс усвоение магния резко снижается, а потребность в нем возрастает [375, 405]. Избыток этих элементов в корме кур обусловил пятикратное повышение их потребности в магнии [293], что в значительной степени объясняется повышенной экскрецией элементов с калом в составе плохо растворимой фосфорнокислой соли. Однако в условиях *in vitro* кальций также проявляет угнетающее действие на транспорт магния через кишечную стенку, и, наоборот, отсутствие магния повышает транспорт кальция [215, 352]. Взаимное конкурентное ингибирование в процессе всасывания этих катионов послужило основанием предположить существование для них общего механизма транспорта [70, 135].

**Фитиновая кислота.** Известно, что комплекс магния с фитиновой кислотой плохо растворим при рН кишечного содержимого, и увеличение этой кислоты в рационе подавляет усвоение магния [270, 342]. Следует учитывать, что основное количество магния в зерновых находится в комплексе с фитиновой кислотой и поэтому для организма малодоступно [270].

**Лактоза.** Усвоение магния под влиянием лактозы повышается, хотя и в меньшей степени, чем кальция [243]. У цыплят также

отмечается стимулирующее действие лактозы (но не глюкозы) на усвоение магния [364].

**Антибиотики.** Добавка к диете хлорамфеникола или неомицина повышала всасывание магния [184], хотя другие антибиотики (ауреомицин, ауреофалан) не оказывают влияния [219]. Подобно кальцию, магний лучше усваивался у безмикробных животных, чем у животных, содержащихся в обычных условиях [336].

#### 4.3.4. ЭКСКРЕЦИЯ

Основное количество эндогенного магния экскретируется из организма через кишечный тракт. У человека экскретируется с калом 15—25% от парентерально введенной дозы магния, у собак 9—10% [243] и у цыплят около 15% [143]. Отмечается, что интенсивность экскреции примерно одинакова на всем протяжении кишечного тракта.

#### 4.4. ЦИНК

Необходимость цинка для животных была доказана сравнительно недавно [404]. Дефицит этого элемента вызывает остановку роста животных, нарушения кожного и волосного покрова (а у птиц — оперения), изменения форменных элементов крови, расстройство половой функции и атрофию семенников. Основная биохимическая роль цинка связана с ферментативными процессами, так как он входит в состав ряда важнейших ферментов (щелочная фосфатаза, карбоангидраза, альдолаза и др.), а также гормона инсулина. В последнее время установлено участие цинка в обмене нуклеиновых кислот и в синтезе белка [40, 172].

Несмотря на достаточное содержание цинка в большинстве пищевых продуктов, его усвоение в пищеварительном тракте в ряде случаев понижено, что вызывает у животных развитие симптомов цинковой недостаточности. В животноводческой практике у свиней нередко возникает паракератоз, связанный с дефицитом цинка; сходное заболевание встречается и у птиц. Синдром цинковой недостаточности выявлен также у людей. В связи с этим изучение всасывания цинка и факторов, влияющих на этот процесс, приобретает важную практическую значимость.

##### 4.4.1. МЕСТО ВСАСЫВАНИЯ

Всасывание цинка происходит в основном в верхнем отделе кишечника. Так, из двенадцатиперстной кишки крыс всасывается 40—45% от введенной дозы, из тощей и подвздошной — 15—21% и только 1—2% из желудка и прямой кишки [278, 279, 384]. О быстрой резорбции цинка из верхних отделов кишечника и значительно более медленной из нижних свидетельствуют исследования на телятах [326]. Однако в экспериментах *in vitro*

с применением вывернутых кишечных «мешочков» выявлены значительные видовые различия [227]. Так, местом наиболее интенсивного всасывания цинка у хомяков служит двенадцатиперстная кишка, у крыс тонкая, а у цыплят подвздошная.

#### 4.4.2. МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ

Процесс всасывания микроэлементов, в том числе и цинка, еще недостаточно изучен. Исследования на собаках [66] показывают, что при всасывании цинка из изолированной петли тонкой кишки не проявляется эффект насыщения, и с увеличением концентрации катиона интенсивность процесса возрастает, что свидетельствует об отсутствии активного механизма. Следует отметить, что при введении цинка в полость кишки наблюдалось увеличение сокращения кишечных ворсинок и усиление секреции кишечного сока с повышенной протеолитической активностью [65].

В исследованиях, проведенных *in vitro* на вывернутом кишечном «мешочке» крыс [348], поток ионов цинка по градиенту концентрации наблюдался как от слизистой к серозной оболочке, так и в обратном направлении, и его интенсивность не зависела от метаболической энергии. Однако, по другим данным [30, 227], в переносе цинка через стенку тонкой кишки цыплят участвует активный механизм: поток катиона направлен против электрохимического потенциала и стремится к пределу при увеличении концентрации цинка в среде; метаболические яды и отсутствие кислорода угнетают этот процесс.

Обобщение результатов исследований по переносу цинка и других микроэлементов (Mg, Cd, Hg) в условиях *in vitro* [348] позволило обосновать существование двух этапов транспорта: первый — аккумуляция в слизистой оболочке и второй — перенос в серозную среду. Наиболее важным этапом является первый, и между величиной аккумуляции и величиной переноса катионов наблюдается обратная корреляция. Для цинка характерно очень быстрое и значительное связывание в слизистой оболочке и замедленный перенос в серозную среду. Величина аккумуляции катионов определяется природой белка на поверхности кишечного эпителия и присутствием отрицательно заряженных карбоксильных, фосфатных, сульфгидрильных и имидозольных группировок, а их перенос контролируется диффузионными характеристиками индивидуальных катионов.

Следует отметить, что специфические ингибиторы сульфгидрильных групп — иодацетат и N-парахлормеркурийбензоат — резко угнетают аккумуляцию цинка в слизистой оболочке, что указывает на определенную роль этих групп в транспорте катиона [193, 348].

Значительный интерес вызывают попытки связать транспорт цинка со специфическим белком, подобно тому как это сделано в отношении всасывания кальция. Из слизистой оболочки кишеч-

ника крыс удалось выделить два растворимых белка: один с высоким молекулярным весом (150 000), другой — с низким (15 000), которые отличаются повышенным сродством к цинку [413]. Альбуминоподобный белок (молекулярный вес 70 000), связанный с цинком, был выделен также из слизистой оболочки кишечника цыплят [396]. Недавно удалось установить прямую корреляцию между количеством цинксвязывающего белка в слизистой оболочке различных отделов тонкой кишки крыс с интенсивностью транспорта катиона в этих отделах [227].

Цинк, всосавшийся из кишечника, находится в крови в виде комплексов с белками, и лишь ничтожные количества его (менее 0,01%) содержится в свободной форме [324]. Транспорт цинка в крови осуществляется в виде комплексов с  $\alpha$ - и  $\gamma$ -глобулинами [265].

Выдвинута гипотеза [333], что в процессе транспорта цинк (а возможно, и другие металлы) переходит от одного комплекса с белком (или аминокислотой) к другому по эстафетному механизму. Первоначально в полости кишки образуется комплекс цинка с аминокислотами (преимущественно с гистидином). Этот комплекс далее связывается с белком на поверхности слизистой оболочки, а затем переходит в кровь, где его связывают белки плазмы.

Некоторые катионы — медь, кадмий, ртуть — угнетают всасывание цинка, что объясняется пониженным связыванием цинка белками слизистой оболочки в присутствии этих катионов за счет конкурентного ингибирования [348, 369, 410]. Эти же элементы являются антагонистами обмена цинка в организме животных [365].

#### 4.4.3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

Возраст. В исследованиях на цыплятах [394] выявлены резкие возрастные изменения в величине всасывания цинка. Так, у однодневных цыплят всасывается 34,6%, в возрасте 3 недель — 27,0% и 18 недель — 15,4% от полученного с кормом радиоактивного цинка. Особенно резко понижение усвоения цинка происходит в первую неделю жизни. Отмечаются также некоторые отличия, связанные с породой цыплят.

Гормоны. Гормональная регуляция обмена и всасывания цинка еще мало изучена. Сообщалось, что значительная депрессия роста при цинковой недостаточности не связана с деятельностью гипофиза [308]. У гипофизэктомированных крыс после введения гормона роста или прогестерона, тестостерона и эстрадиола обмен и усвоение цинка не изменились, хотя после удаления надпочечников количество цинка в печени возросло на 30% [139]. По другим данным [39], гипофизэктомия вначале повышает задержку цинка в организме крыс, а в более отдаленные сроки после операции усвоение цинка резко понижается. Инъекции

крысам гонадотропина оказали стимулирующее действие на всасывание цинка [344].

По-видимому, у животных существует определенный физиологический контроль за интенсивностью всасывания цинка в пищеварительном тракте в зависимости от потребностей организма в этом элементе. Показано, что при дефиците цинка его всасывание резко усиливается у телят [326] и у крыс [320].

**Витамины.** Относительно действия витамина D на всасывание цинка данные противоречивы. У рахитичных цыплят витамин увеличивал включение радиоактивного цинка в скелет после орального введения катиона [446] или не влиял на этот процесс [426]. В других опытах на цыплятах [262] действие витамина на усвоение цинка зависело от уровня кальция в рационе.

У крыс витамин D способствует накоплению цинка в различных тканях [107, 362], но у свиней угнетает всасывание катиона [444].

Результаты недавних исследований [17] свидетельствуют о значительном влиянии витамина D на обмен цинка у цыплят. При развитии рахита баланс цинка становится отрицательным и задержка катиона в организме резко снижается. Всасывание цинка из изолированного отрезка двенадцатиперстной кишки *in situ* у рахитичных цыплят также было пониженным.

Значительное стимулирующее действие на усвоение цинка оказывает витамин А. При развитии у цыплят А-авитаминоза всасывание цинка в тонкой кишке нарушается и баланс этого элемента в организме становится отрицательным [21]. Витамины группы В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_6$ ,  $B_{12}$ ), пантотеновая кислота и ниацин не оказали существенного влияния на обмен и всасывание цинка [321].

**Белки и аминокислоты.** Установлено, что из продуктов животного происхождения цинк усваивается значительно лучше, чем из растительных продуктов. Так, если усвояемость цинка из его углекислой соли принять за 100%, то из казеина и яичного желтка цыплята усваивали в среднем 80%, а из зерна и муки — только 60% [101]. Весьма низка усвояемость цинка из рационов с большим количеством соевого и сезамового белка, несмотря на значительное содержание в них элемента. Это отмечалось в экспериментах на цыплятах [142, 312], свиньях [181] и крысах [155]. Разница в усвоении цинка из продуктов животного и растительного происхождения объясняется присутствием в последних фитиновой кислоты. Это подтверждено опытами, в которых добавка фитиновой кислоты к казеину обусловила такое же плохое усвоение цинка цыплятами, как из соевого белка [313].

Однако особенности аминокислотного состава белков также могут отражаться на всасывании цинка. Так, гистидин, гистамин и цистин значительно увеличивают усвояемость цинка, хотя триптофан и глутаминовая кислота не влияют на нее [300]. Метионин повышает отложение цинка в печени цыплят [62], но аргинин проявляет антагонистический эффект и обостряет цинковую недо-

статочность. Увеличение аргинина в рационе цыплят вызывает заметное уменьшение содержания цинка в костях и перьях [116]. Гистидин с цинком образует хорошо усвояемый комплекс, и добавка этой аминокислоты к рациону понижает потребность в цинке [133]. Кровяная мука, богатая гистидином, устраняет дефицит цинка у поросят [132]. Наилучшими источниками цинка в питании человека являются мясо, молоко, яйца и дрожжи [172].

Не только качество белка в диете влияет на всасывание цинка. Важное значение имеет и его количество. Избыток белка в диете, так же как и его недостаток [412], значительно угнетает всасывание катиона.

**Фитиновая кислота.** Семена злаков и бобовых содержат значительные количества фитиновой кислоты и ее солей (1—4%). При кислых значениях pH содержимого тонкого кишечника образуется прочный нерастворимый комплекс фитиновой кислоты с кальцием, магнием и цинком, из которого катионы недоступны для всасывания [239, 240]. Установлено, что усвоение цинка из рационов связано с количеством в них фитиновой кислоты [252]. Скармливание фитиновой кислоты свиньям вызывает у них цинковую недостаточность — паракератоз [307]. Автоклавирование растительного белка разрушает комплекс фитиновой кислоты с цинком, повышает его усвоение и устраняет дефицит элемента в организме [238, 331].

У жителей пранских деревень наблюдаются нарушения в обмене кальция и цинка. Оказалось, что это связано с потреблением особого хлеба (*tanok*) с высоким содержанием фитиновой кислоты. Предполагается, что в этом хлебе присутствует ингибитор процесса гидролиза фитата в кишечнике [340].

**Неорганические соединения цинка.** Установлено, что из неорганических солей усвоение цинка высокое, и характер анионов (сульфат, хлорид, карбонат, оксалат) не оказывает существенного влияния. Но цинк, содержащийся в некоторых минералах ( $Zn_2SiO_4$  и  $ZnS$ ), усваивается хуже [310, 341].

**Кальций и фосфор.** Существует определенный антагонизм между обменом кальция и цинка в организме животных. Повышение содержания кальция в рационе обуславливает увеличение потребности в цинке у собак [343], птиц [216] и свиней [47, 249] и развитие у свиней паракератоза [164]. Взаимодействие кальция и цинка в обмене веществ полностью еще не изучено, но предполагается, что антагонизм между этими катионами проявляется в процессе всасывания [191, 198]. Так, у крыс при содержании в рационе 0.3% кальция всасывалось 28% от введенной дозы  $^{65}Zn$ , при 0.6% кальция — 21%, а при 1.76% кальция — только 16% [198]. В экспериментах на цыплятах [32] эффективность использования цинка, добавленного к рациону с углекислой солью, составляла 44.6% при 0.5% кальция в рационе и 3.3% при 2.4% кальция. Однако при исследовании всасывания цинка из изолированного отрезка двенадцатиперстной кишки *in situ*



не наблюдалось угнетения процесса даже при введении в полость кишки очень больших количеств кальция. Не обнаружено влияния кальция на всасывание цинка и у человека [387].

Согласно мнению ряда исследователей [20, 49, 102, 240], угнетение всасывания цинка в присутствии кальция не связано прямо с антагонизмом между этими катионами, а опосредовано через фитиновую кислоту. Избыток ионов кальция в кишечнике благоприятствует образованию комплекса катионов с фитиновой кислотой. Этот комплекс еще менее растворим, чем комплекс с цинком, вследствие чего усвоение цинка понижается. В свою очередь увеличение содержания цинка в рационе угнетает всасывание кальция у овец [175] и у кур [39].

Определенное значение во всасывании цинка, по-видимому, имеет уровень фосфора в рационе. На синтетических диетах, не содержащих фитиновую кислоту, усвоение цинка понижается при увеличении не только количества кальция, но и фосфора [191]. Как установлено дальнейшими исследованиями [31], отрицательное действие кальция на усвоение цинка не прямое, а опосредовано через фосфор. Фосфат-ионы, находящиеся в полости тонкой кишки при слабо кислой реакции кишечного содержимого (рН 6.5), образуют с катионами плохо растворимые соединения, в том числе двойные соли фосфорнокислого кальция и цинка, что препятствует их контакту со слизистой оболочкой.

Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). ЭДТА — соединение с хелатными свойствами, образует прочный комплекс со многими металлами, в том числе и с цинком. Добавка ЭДТА или ее натриевой соли (NaЭДТА) улучшает усвоение цинка у животных [152]. Под влиянием ЭДТА отложение цинка в печени цыплят повышается на 31.4% [60]. Обосновывается гипотеза [134], что ЭДТА образует в полости кишечника растворимый комплекс с цинком, который легко всасывается, а затем в крови и тканях цинк из этого комплекса освобождается. Однако такое объяснение не совсем согласуется с данными о низкой (менее 10%) усвояемости ЭДТА у животных [389]. Кроме того, известно, что комплексы ЭДТА с цинком и щелочноземельными металлами в организме не диссоциируют, слабо обмениваются и в значительных количествах выводятся в неизменном виде с мочой [236]. Тот факт, что благоприятное действие ЭДТА на усвоение цинка наблюдается только на рационах, содержащих фитиновую кислоту [306], свидетельствует о взаимодействии этих хелатных агентов в кишечнике. Видимо, ЭДТА успешно конкурирует с фитиновой кислотой, образуя с металлом растворимое соединение, доступное для контакта со слизистой оболочкой. Исследования [393] подтверждают, что комплекс ЭДТА связывается с белками слизистой оболочки и плазмы, причем теми же видами белков, которые связывают один металл.

Неблагоприятное действие фитиновой кислоты на усвоение цинка могут смягчать содержащиеся в естественных продуктах

аминокислоты, органические кислоты, сахара и другие вещества, способные образовывать растворимые комплексы с катионом. Так, отмечался стимулирующий эффект лактозы [157], аскорбиновой кислоты [348] и гистидина [133] на всасывание цинка у животных.

Антибиотики. В исследованиях на цыплятах [407] хлортетрациклин, эритромицин не оказали заметного влияния на всасывание цинка, хотя по другим данным [60] хлортетрациклин увеличивает отложение цинка в печени цыплят на 27.8%.

Микрофлора. О влиянии микрофлоры на усвоение цинка животными данные противоречивы. Согласно одним [336], не наблюдается заметной разницы в усвоении и обмене цинка у безмикробных крыс по сравнению с животными, содержащимися в обычных условиях, но другими работами [382] показано, что кишечная микрофлора подавляет усвоение цинка. Уровень цинка в крови и тканях у стерильных крыс выше по сравнению с обычными. При диете с дефицитом цинка у них не развивается признаков цинковой недостаточности.

#### 4.4.4. ЭКСКРЕЦИЯ

С мочой выделяется незначительное количество цинка, а основным путем экскреции катиона из организма является кишечник [268]. Секреция цинка происходит во всех отделах кишечника, но наиболее интенсивно в тонких кишках — около 80% от общего количества экскретированного из организма катиона [280]. При оральном введении  $^{65}\text{Zn}$  около 70% появляется в кале и 0.3% в моче, а при внутривенной инъекции изотопа — 20% в кале и 0.25% в моче [151]. Цинк выделяется в кишечник главным образом в составе сока поджелудочной железы и меньше — с желчью у млекопитающих [85, 346], а также у птиц [28].

#### 4.5. МЕДЬ

Медь является незаменимым активатором синтеза гемоглобина и необходима для кроветворения, а также многих других процессов: клеточного дыхания, синтеза белка, оплодотворения и беременности, образования костной ткани, пигментации кожных покровов. В биохимических процессах медь участвует в составе медьсодержащих белков с ферментативной функцией (цитохромоксидаза, тирозиназа, уратоксидаза, церулоплазмин и др.).

Известны случаи недостаточности меди у животных в некоторых геобиохимических районах. У человека дефицит меди встречается лишь в детском возрасте при одностороннем молочном питании, так как молоко содержит сравнительно небольшое количество этого элемента, и проявляется гипохромной анемией, гиперкупре-

мией и нарушениями в костеобразовании. Обеднение организма медью, сопровождаемое гепатолентикулярной дегенерацией, наблюдается у людей при болезни Вильсона [56].

#### 4.5.1. МЕСТО ВСАСЫВАНИЯ

Всасывание меди отличается одной особенностью: она в значительном количестве всасывается в желудке [414]. У собак, например, в желудке всасывается за 45 мин. 52,1% от введенной дозы, в двенадцатиперстной кишке 16—21%, а в тощей — менее 10% [11]. Хотя, по другим данным [43], у собак местом наиболее интенсивного всасывания всех медьсодержащих соединений является тощая кишка.

#### 4.5.2. МЕХАНИЗМ ВСАСЫВАНИЯ

В процессе транспорта меди через кишечный барьер принимают участие два механизма: активный и пассивный. Активно, с затратой метаболической энергии, всасывается сравнительно небольшое количество меди, и основной поток катиона направлен по градиенту концентрации [129, 163]. Отмечается важная роль во всасывании меди аминокислот и предполагается их совместный активный транспорт через слизистую оболочку кишки в виде комплексов [220, 285]. В опытах *in vitro* [369] перенос меди через стенку вывернутого кишечного «мешочка» происходил быстрее в комплексе с глицином и валином, чем меди из ее сернокислой соли.

Помимо аминокислот, во всасывании меди участвует специфический белок. Из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки цыплят [388], а затем и крыс [147] удалось выделить особый белок с молекулярным весом около 10 000, содержащий значительные количества меди. Отличительной особенностью этого белка является богатство сульфгидрильными группами, что позволило его отнести к металлотионеинам. Подобный металлотионин с таким же молекулярным весом и содержащий 26 сульфгидрильных групп изолирован из почек человека [331]. Благодаря сульфгидрильным группам белок способен связывать значительные количества меди и сходных с ней по химическим свойствам элементов — цинка и кадмия — с образованием меркаптидов. Это дает основание предположить, что металлотионин участвует в транспорте данных катионов. Физиологическая роль этого белка в слизистой оболочке кишечника еще не совсем ясна, и предполагаются [146] две возможные его функции: 1) аккумуляция меди на поверхности слизистой оболочки, облегчающая ее дальнейший транспорт через эпителиальные клетки; 2) блокирование транспорта меди («мукозальный блок») для предупреждения токсикоза из-за избытка катиона.

Обобщение данных по механизму всасывания меди и участие в этом процессе аминокислот и белка позволило наметить следующую схему [146]. Медь в пище находится в комплексе с макромолекулами (в основном с белками и пигментами), в полости кишечника эти комплексы частично разрушаются и освобожденный катион образует растворимые и легко транспортируемые низкомолекулярные комплексы с аминокислотами. Свободные ионы меди захватываются сульфгидрильными группами металлотионеина, что обеспечивает нейтрализацию их высокой физиологической активности и аккумуляцию катиона в слизистой оболочке. При последующей диссоциации металлотионеина медь освобождается и вновь образуются комплексы с аминокислотами, которые транспортируются через эпителиальные клетки кишки в кровь (этот процесс активный и происходит с затратой метаболической энергии АТФ). Определенное количество меди в комплексе с металлотионеином вместе со слизывающимися клетками слизистой оболочки возвращается в полость кишки, однако этот комплекс плохо растворим и экскретируется с калом.

Всосавшаяся из кишечника медь связывается альбумином крови и в виде такого комплекса переносится в печень. Здесь катион может откладываться в резерв или включаться во вновь образуемый комплекс с белком — церулоплазмином, который доставляет медь из печени к другим тканям [258].

Установлено [43], что процесс всасывания меди находится под контролем центральной нервной системы. Ее возбуждение, вызванное введением кофеина, стимулирует всасывание меди у собак в 1,8 раза, а торможение эфирным наркозом угнетает всасывание в 2,7 раза. В противоположность другим микроэлементам — марганцу, кобальту и цинку — медь подавляет сокращение ворсинок тонкой кишки [65]. Токсические дозы меди у цыплят в первые же сутки вызывают некроз слизистой оболочки кишечника и угнетение всасывания [213].

#### 4.5.3. ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

В условиях *in vitro* всасывание меди в тонком кишечнике крыс составляет 60% от введенной дозы, что намного превышает эффективность всасывания меди в условиях *in vivo* [210]. Это объясняется тем, что ряд веществ, содержащихся в рационе, угнетает абсорбцию.

Катионы и анионы. Известно, что катионы, близкие к меди по своим химическим свойствам, — цинк, кадмий, серебро, ртуть — способны взаимодействовать с медью в метаболических системах, вытесняя ее из биологически активных комплексов, что приводит к развитию медной недостаточности и нарушению обмена веществ в организме. Антагонизм этих катионов проявляется и в кишечнике в процессе всасывания. Включение в рацион цыплят кадмия

угнетает всасывание меди и изменяет ее распределение в тканях [195]. Уже упоминалось, что цинк и кадмий, так же как и медь, способны связываться с сульфидрильными группами металлопротеина, находящегося в слизистой оболочке кишечника. В результате эти катионы вытесняют медь из комплекса с белком, препятствуя ее аккумуляции в слизистой оболочке [148, 194, 388, 415]. Это также служит причиной повышенного всасывания меди при дефиците цинка в рационе [369].

Угнетающее действие молибдена на всасывание меди у животных объясняется другими причинами: образованием в кишечнике слабо растворимого комплекса  $CuMoO_4$ , экскретируемого с калом [287]. Из анионов наиболее сильным ингибитором всасывания является сульфид: его медная соль нерастворима, другие анионы — подид, оксид, хлорид, цитрат, глутамат — существенного влияния на усвоение меди не оказывают [368].

Сравнительное исследование усвояемости меди из различных форм (электронейтральной, катионной, анионной) в тонкой кишке собак [43] показало, что наименьшее количество меди всасывается из дигатрокупрата натрия (анионная форма), а наибольшее — из гликоколата (нейтральная форма).

Аскорбиновая кислота. Добавка аскорбиновой кислоты к рациону увеличивает выделение меди из организма овец [45], усиливает симптомы медной недостаточности у цыплят [202] и кроликов [201]. Аскорбиновая кислота, введенная в изолированный отрезок кишки вместе с медью, значительно угнетает всасывание катиона [411]. Такое действие аскорбиновой кислоты, вероятно, объясняется тем, что кислота связывается металлопротеином слизистой оболочки, нарушая образование его комплекса с медью [149].

Комплексы с белками и другими веществами. Отмечается, что белок пищи понижает всасывание меди из кишечника и предохраняет организм от медного токсикоза при увеличении уровня меди в рационе [267]. У крыс, получавших продолжительное время сырое мясо, развились признаки медной недостаточности, которая устранялась или добавкой меди к рациону, или предварительной горячей обработкой мяса [290]. Это, по-видимому, объясняется тем, что медь связана с белками в макромолекулярные комплексы, которые плохо расщепляются в кишечнике; высокая температура способствует разрушению комплексов.

Усвоение меди из рациона ухудшается при добавке веществ, образующих с катионом комплексы, — фитиновой кислоты, аденина желчных кислот, жирных кислот, лимонной кислоты, ЭДТА [164, 196, 210]. При использовании радиоактивной меди в условиях *in vitro* установлено, что слюна, желудочный сок и желчь человека содержат вещества, связывающие медь. На основании этого сделан вывод, что эффективность всасывания меди из пищеварительного тракта обусловлена соотношением количества низкомолекулярных веществ пищи, образующих растворимые

комплексы с медью, и высокомолекулярных компонентов диеты и желчи, формирующих с ней плохо абсорбируемые комплексы [164].

Значительное положительное влияние на усвоение меди у овец оказала добавка витамина А к сено-концентратному рациону [45].

#### 4.5.4. ЭКСКРЕЦИЯ

Экскреция эндогенной меди из организма происходит главным образом через тонкую кишку. Основное количество катиона секретируется в полость кишки в составе желчи как у различных млекопитающих [1, 90], так и у птиц [80]. Из 2—5 мг, полученных с пищей взрослым человеком за сутки, 0,6—1,6 мг (32%) всасывается, 0,5—1,3 мг выделяется с желчью, 0,1—0,3 мг секретируется в кишечник из крови и только 0,01—0,06 мг выводится с мочой [104].

В опытах на крысах [221] установлена зависимость экскреции меди из организма от температуры тела. В том случае, когда температуру поддерживали на уровне 40°, выведение меди с желчью возросло в 1,4 раз по сравнению с таковым при 30°. Предполагается, что это связано с усилением желчеотделения при повышении температуры тела.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Атауллаханов И. А., Хамракулов Б. Ю. Усвоение меди, марганца и железа в желудочно-кишечном тракте. — В кн.: Физиология пищеварения. Тез. докл. 9-й конф., ч. I. Одесса, 1967, с. 16—17.
2. Бауман В. К. Влияние органических кислот слюны на минеральный обмен и продуктивность кур. — Труды Латв. ин-та животнов. и ветеринарии. Рига, 1958, т. 9, с. 79—98.
3. Бауман В. К. Влияние преднизолона на обмен кальция и фосфора в организме цыплят. — В кн.: Физиологически активные компоненты питания. Рига, 1968, с. 127—140.
4. Бауман В. К. Кальций и фосфор. Обмен и регуляция у птиц. Рига, 1968.
5. Бауман В. К. Роль витамина D в абсорбции кальция в тонком кишечнике. — В кн.: Регуляторы роста и метаболизма животных. Рига, 1971, с. 85—95.
6. Бауман В. К. Преднизолон — ингибитор биосинтеза кальцийсвязывающего белка, индуцированного витамином D, в слизистой тонкого кишечника цыплят. — В кн.: Регуляторы роста и метаболизма животных. Рига, 1971, с. 209—215.
7. Бауман В. К. Современные представления о механизме действия и обмене витамина D в организме животных. — Прикл. биохим. и микробиол., 1972, т. 8, № 2, с. 131—140.
8. Бауман В. К. О возможной роли кальцийсвязывающего белка в проницаемости мембран эритроцитов. — В кн.: Мембранное пищеварение. Теоретические и прикладные аспекты. Рига, 1973, с. 19—20.
9. Бауман В. К., Валишце М. Ю. К вопросу о локализации кальцийсвязывающего белка, индуцированного витамином D, в слизистой тонкой кишки цыплят. — Изв. АН ЛатвССР, 1971, № 6, с. 134—136.
10. Бауман В. К., Валишце М. Ю. Кальцийсвязывающий белок в различных органах рыб. — Изв. АН ЛатвССР, 1971, № 6, с. 137—138.

454. Wiseman G. Absorption from the intestinal, pt. 2. London—N. Y., Acad. Press., 1964, p. 208—245.
455. Wittehead C. C., Dewar W. A., Downie J. N. Factors affecting the retention of calcium by the chick. — Brit. Poultry Sci., 1972, v. 13, № 2, p. 197—200.
456. Worker N. A., Migicovsky B. B. Effect of vitamin D on the utilization of zinc, cadmium and mercury in the chick. — J. Nutr., 1961, v. 74, № 4, p. 490—494.
457. Wróbel J., Michalska L., Niemiro R. The effect of sodium and some other alkali cations on calcium transport in rat duodenum. — Acta biochim. polon., 1973, v. 20, № 3, p. 249—257.
458. Zornitzer A. E., Bronner F. In situ studies of calcium absorption in rat. — Amer. J. Physiol., 1971, v. 220, № 5, p. 1265—1266.

## Глава 5

### ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА

М. М. Щерба

Железо занимает особое место в живой природе — этот металл входит в состав подавляющего большинства веществ, участвующих в реакциях терминального окисления. При этом благодаря специфическим свойствам железо участвует в транспорте электронов как в составе высокомолекулярных металлопорфириновых соединений (гемопротеинов), так и в низкомолекулярных комплексах. Кроме того, железо — активный металл кровяного пигмента позвоночных и большинства моллюсков. Можно с полным основанием говорить о цепочке железопорфириновых соединений как основном пути биологического окисления [71].

Железо относят к микроэлементам. Действительно, содержание железа в клетке сопоставимо с содержанием в ней основных микроэлементов. Однако гемоглобиновый фонд железа в организме высших животных по уровню приближается к содержанию основных катионов. Поэтому регулирование всасывания железа приобретает весьма серьезное значение. Дефицит железа легко развивается в результате потерь крови. Большая распространенность железодефицитных состояний среди населения земли сделала проблему дефицита железа одной из серьезнейших проблем в физиологии питания.

Весьма существенна высокая способность железа к комплексообразованию, определяющаяся наличием в атоме железа восьми пар свободных электронов. С позиций теории поля лигандов комплексы железа в зависимости от взаимодействия электронов d-оболочки с электронами лиганда могут существовать в двух формах — комплексов сильного и слабого поля — с разной степенью устойчивости и разным механизмом участия в биологических реакциях. Важным является и то обстоятельство, что двухвалентное железо обладает значительно большей способ-

ностью к комплексообразованию, чем трехвалентное железо, и устойчивость комплексов двухвалентного железа много выше, чем трехвалентного. В живых организмах железо в свободном ионном состоянии не встречается — оно всегда соединено с некоторыми лигандами в более или менее сложный комплекс.

#### 5.1. ИНТЕРМЕДИАРНЫЙ ОБМЕН ЖЕЛЕЗА

Содержание железа в организме позвоночного определяется преимущественно основным фондом железа — гемоглобином циркулирующих эритроцитов, который составляет около 80% от общего количества железа. Так как содержание железа в молекуле гемоглобинов разных животных одинаково и концентрация гемоглобина в крови позвоночных близка, общее содержание железа в теле животного определяется объемом циркулирующей крови. Однако кроме этого главного фонда железа в животном организме существуют еще фонд запасов и клеточный фонд, приблизительно одинакового объема. Фонд запасов железа сосредоточен преимущественно в клетках печени и селезенки и меньше в других органах. Запасное железо откладывается в виде ферритина — крупномолекулярного металлопротеина.

Клеточный фонд железа представляет собой железо клеточных ферментов дыхания, а в мышцах — мышечного гемоглобина. Существование фонда запасного железа в организме животных связано с необходимостью быстрого восполнения потерь железа при кровотечениях.

Интермедиарный обмен железа совершается через плазму крови и лимфу. Эти жидкости содержат сидерофилин (трансферрин) — белок, транспортирующий железо. Благодаря небольшому размеру (молекулярный вес 80 000) сидерофилин легко проходит через капиллярную мембрану в межклеточную жидкость [100]. Все железо плазмы крови находится в соединении с сидерофилином. Каждая молекула сидерофилина связывает два атома железа [141, 147]. Железо плазмы составляет весьма небольшую величину от всего железа животного организма (около 0.1%), однако обмен этого фонда железа совершается с большой скоростью — 25 мг в сутки.

Интенсивность интермедиарного обмена железа определяется скоростью обмена железа плазмы, которая вычисляется из величины клиренса радиоактивного железа плазмы [30] (см. схему) →

Основной путь обмена железа следующий: железо плазмы → железо эритроцитов → гемолиз → железо плазмы (активность эритропоэза определяет, таким образом, интермедиарный обмен железа). Обмен железа запасов и клеточного железа составляет всего лишь 0.1 от обмена железа плазмы. Существенно также, что клеточное железо участвует в обмене наряду с железом запасов и гемоглобиновым железом. Железо клеток эпителии тонкой кишки не является исключением (на схеме условно показано

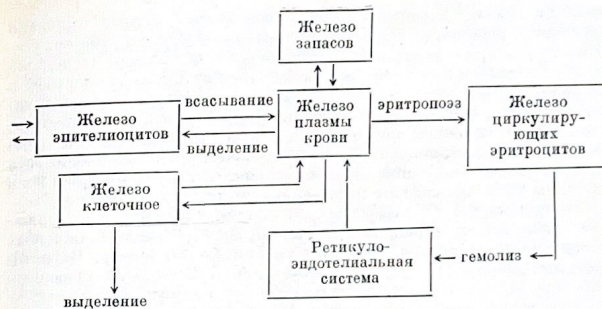


Схема интермедиарного обмена железа.

отдельно от клеточного фонда). При дефиците железа прежде всего истощается фонд запасов, затем приблизительно равномерно используются клеточный и гемоглобиновый фонды [14].

#### 5.2. ПОТРЕБНОСТЬ В ЖЕЛЕЗЕ И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЕГО ВСАСЫВАНИЯ

Важная биологическая роль железа определяет необходимость строгого регулирования постоянства содержания железа в животном организме. И в этом отношении железо существенно отличается от других минеральных веществ, так как основной регуляторный механизм «железного» гомеостаза — не выделение, а всасывание. Это положение впервые четко сформулировали Мак-Канс и Виддаусон [108]. Действительно, почки — основной орган регуляции постоянства состава внутренней среды — практически не участвуют в выделении железа. Большинство современных исследователей определяют суточную сидерурию у человека в 50—100 мкг, т. е. всего в 0.1 суточной потери железа [15, 74, 77]. Несомненно, что большая часть железа мочи представляет собой клеточное железо, теряющееся с десквамированными клетками мочевых путей и лейкоцитами.

Эта закономерность является универсальной: железо выделяется тонкой кишкой с отторгающимися клетками слизистой оболочки, кожей — с отшелушивающимися роговыми клетками, с выпадающими волосами и т. д. Все эти потери железа, таким образом, относятся к клеточному фонду железа. Общий размер потерь железа ничтожен. У людей потери составляют не более 0.5—0.8 мг в сутки (0.01% от общего содержания железа в организме) [130]. Следовательно потребность в железе чрезвычайно

низка и легко удовлетворяется, а всасывание скорее призвано защитить организм от переполнения железом. Однако такая ситуация характерна лишь для стабильного состояния. В период роста, беременности потребность в железе сильно возрастает и должна быть обеспечена пропорционально возросшим всасыванием. Далее, всякая потеря крови, которая для хищников представляется явлением почти физиологическим, приводит к необходимости восстановления запасов железа — к необходимости повысить его всасывание. Наконец, менструальные потери крови должны быть возмещены включением этого же механизма.

Основным источником железа является железо пищи. Содержание железа в питьевой воде ничтожно мало. Железо в пищевых продуктах содержится в форме различных комплексов. В растительных продуктах это непрочные комплексы с органическими кислотами, углеводами, растительными белками; в животных — гемоглобин и миоглобин крови и мышц, ферритин и гемосидерин печени и селезенки. Таким образом, животные, относящиеся к разным отрядам, получают железо в виде различных соединений.

Изложенные особенности обмена железа позволили разработать оригинальные методы исследования его всасывания, применимые только для изучения всасывания железа. Все они основаны на применении радиоактивного железа [137]. Пионером исследования обмена железа с применением  $^{59}\text{Fe}$  был Хан [74]. Им разработан метод определения всасывания железа, состоявший во введении животному пробной дозы меченого железа. Величина всасывания определялась по размеру включения метки в циркулирующий гемоглобин с помощью счетчика  $\gamma$ -излучения всего тела (total body counter).<sup>1</sup>

Так как железо из организма практически не выводится, определение всасывания производится путем введения меченого соединения железа с последующим измерением  $\gamma$ -излучения всего тела испытуемого. Всасывание определяется радиоактивностью на 5-й день после введения тест-дозы.

### 5.3. МЕСТО ВСАСЫВАНИЯ ЖЕЛЕЗА

Железо, как и другие катионы, всасывается преимущественно в двенадцатиперстной кишке и меньше в начальных отделах тонкой кишки. Это впервые показал Граник [68] путем определения ферритина, образующегося при всасывании железа (см. ниже) в эпителии тонкого кишечника после скормливания железа крысам. Аналогичные результаты получены методом автордиографии кишки после введения  $^{59}\text{Fe}$  [165].

<sup>1</sup> Построенный в Лос-Аламосе в 1952 г., счетчик такого типа вначале служил целям дозиметрии. Он оказался замечательным инструментом в исследованиях обмена веществ, и в частности всасывания железа.

Изучение кинетики всасывания железа слизистой оболочки кишечника показало, что скорость захвата железа начальными отделами тонкой кишки в 7 раз выше, чем конечными [164]. Эйхольц и Хауэл [62] обнаружили, что эта разница преимущественно определяется различной скоростью захвата железа исчерпанной каемкой эпителиоцитов в проксимальных отделах тонкой кишки.

В исследованиях на выведенных из брюшной полости петлях тонкого кишечника Браун и соавт. [34, 35], а также Дати и соавт. [61] показали те же отношения. При введении радиоактивного железа в разные отделы кишечника собаки обнаружено, что всасывание из подвздошной и толстой кишок в 5 раз ниже, чем из двенадцатиперстной [145]. Босвелл [30], применив содержание  $^{59}\text{Fe}$  капсулы, растворяющиеся полностью только в конце тонкой кишки, наблюдал, что всасывание железа у человека из капсул в 4 раза ниже, чем из раствора железа. Исследованием транспорта железа методом вывернутого «мешочка» в сегментах тонкой кишки установлено, что скорость транспорта в ряду двенадцатиперстная кишка—тощая кишка—подвздошная кишка относится как 20 : 4 : 1 [105].

Таким образом, железо всасывается преимущественно в двенадцатиперстной и самых начальных отделах тонкой кишки. Однако, по-видимому, эта избирательность во всасывании железа определяется не только самим строением начальных отделов кишки, но и их преимущественной загрузкой. Выключение двенадцатиперстной и начальной части тонкой кишки из пищеварения не снижает существенно всасывания железа.

Действительно, всасывание железа у людей, перенесших резекцию желудка с анастомозом по типу Бильрот II, не отличается от нормального. Анастомоз по типу Бильрот II выключает двенадцатиперстную и начальную часть тонкой кишки из пищеварения [13].

Следует заметить, что, несмотря на незначительную величину всасывания железа из нижележащих отделов тонкого кишечника, оно может составлять до 30% общего всасывания [47, 102].

### 5.4. ВСАСЫВАНИЕ ЖЕЛЕЗА ИЗ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Всасывание железа из пищи существенно различается как для отдельных продуктов, так и в особенности для их сочетаний. Исследования всасывания железа, выполненные с применением солей железа и особенно методом нагрузки железом, как будет показано ниже, могут считаться лишь грубоориентировочными.

Применение меченой пищи для изучения всасывания железа началось с 1956 г. исследованием Мура [114]. В табл. 5.1 приводятся содержание железа в отдельных пищевых продуктах и

Таблица 5.1  
Всасывание железа из пищевых продуктов

Продукты	Содержание железа, мг/г	Основное соединение железа	Всасывание, %
Гемоглобин (кровь) . . . . .	340	Гем	11
Мясины (млекопитающих) . . . . .	1.5—3.8	Гемоглобин, миоглобин	15
Рыба . . . . .	0.4—1.0	Ферменты	8
Печень . . . . .	12	Гемоглобин, ферритин	7
Яйца . . . . .	2.5	Кональбумин	2
Молоко . . . . .	0.2	Сидерофилин	3
Хлеб . . . . .	1.5	Органические комплексы	6
Бобы . . . . .	8	То же	3
Латук, шпинат . . . . .	3.0—5.0	» »	3

величины всасывания из них железа. Материалы таблицы подтверждают известное положение о преимущественном всасывании железа из продуктов животного происхождения. Однако всасывание из отдельных продуктов животной и растительной пищи также существенно различается, что связано, по-видимому, с химическим составом пищи.

Для понимания механизма всасывания пищевого железа существенны три обстоятельства: 1) в щелочном содержимом двенадцатиперстной кишки растворимыми оказываются лишь соли двухвалентного железа и комплексные соединения железа; 2) всасывание различных комплексов железа значительно различается; 3) в кишечнике возможна полимеризация низкомолекулярных комплексов железа с образованием крупных не всасывающихся полимеров. Из неорганической химии известно, что соли трехвалентного железа гидролизуются в щелочной среде с образованием нерастворимой закиси-окиси. Для солей трехвалентного железа в содержимом кишечника это продемонстрировано Якобсом [88]. Различное всасывание комплексов железа явствует из сравнения всасывания гемоглобина и овоглобулина (железа в комплексе с яичным белком) (табл. 5.1). Наконец, роль полимеризации убедительно показали Конрад и Кросби [46] в опытах с всасыванием очищенных препаратов гема.

Итак, всасывание пищевого железа определяется спектром комплексов железа, поступающим в двенадцатиперстную кишку [126]. Существование в пищевых продуктах прочих комплексов железа, с одной стороны, и активных лигандов — с другой, предопределяет результат комплексования [136]. К прочим комплексам относятся: гемоглобин, миоглобин, сидерофилин, кональбумин и ферритин.

Таким образом, всасывание железа из смешанной пищи может рассматриваться как независимое всасывание из двух пулов: гемоглобинового и негемоглобинового. Реальность этого положо-

ния подтверждена в последние годы с использованием независимой метки двумя изотопами железа [26, 77, 101, 104].

В качестве примера приводим результаты нашего исследования всасывания железа из хлеба и гемоглобина, меченных  $^{59}\text{Fe}$ , и их комбинаций (табл. 5.2).

Таблица 5.2  
Всасывание  $^{59}\text{Fe}$  из хлеба и гемоглобина у здоровых лиц

Продукты	Число обследованных	Содержание железа, мг	Всасывание железа, %
Хлеб, меченный $^{59}\text{Fe}$ . . . . .	20	5.2	$4.9 \pm 0.92$ (0.7—10.4)
Хлеб, меченный $^{59}\text{Fe}$ , в сочетании с немеченым Нб . . . . .	41	8.2	$5.17 \pm 1.45$ (0.65—13.8)
Хлеб и Нб, меченные $^{59}\text{Fe}$ . . . . .	18	8.2	$7.5 \pm 0.8$ (2.2—16.8)
Обычный хлеб и меченый Нб . . . . .	15	4.2	$16.4 \pm 1.53$ (8.1—28.0)
Меченый Нб . . . . .	17	3.0	$19.7 \pm 1.66$ (5.8—34.8)

Всасывание низкомолекулярных комплексов (непрочных) и его солей, т. е. железа растительной пищи, зависит от ряда обстоятельств.

#### 5.4.1. РОЛЬ РЕДУЦИРУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Влияние восстановителей на всасывание железа — один из прочно установленных фактов [32, 46, 113]. Аскорбиновая кислота препятствует самоокислению железа из двухвалентного в трехвалентное и образует комплекс с двухвалентным железом. Аналогично действует гидрохинон [48]. Восстанавливающими свойствами может быть объяснен эффект сукцината.

#### 5.4.2. ЭФФЕКТ АМИНОКИСЛОТ

Стимуляция аминокислотами всасывания железа установлена в большом числе работ [77, 87, 106]. Исследование эффекта отдельных аминокислот [35, 49, 55, 90, 103, 106, 115] показало значительное стимулирование всасывания цистеином, несколько меньшее метионином, некоторое торможение ароматическими аминокислотами. Отчетливый эффект цистеина определяется его высокой комплексообразовательной способностью и прочностью комплекса цистеин—железо. По-видимому, действие белков, особенно животных, стимулирующих всасывание железа из растительной пищи, связано в большой степени с действием аминокислот [63, 103]. Однако эффект малобелковых диет может определяться и изменением пролиферации энтероцитов (см. ниже).

#### 5.4.3. ЭФФЕКТ УГЛЕВОДОВ

Прочный комплекс образует железо с фруктозой [11]. Значительно повышает всасывание железа янтарная кислота и ее соли как вследствие восстанавливающих свойств сукцината, так и в связи с мощным комплексообразованием [78, 135]. Резко тормозят всасывание железа из растительных видов пищи фосфаты и фитаты, образующие нерастворимые комплексы с железом [39, 42].

#### 5.5. РОЛЬ ИНТРАЛЮМИНАРНЫХ ФАКТОРОВ ВО ВСАСЫВАНИИ ЖЕЛЕЗА

Изложенные закономерности определяют существенное влияние на всасывание железа предварительной обработки пищи в желудке перед ее поступлением в двенадцатиперстную кишку. Именно в желудке создаются условия для освобождения железа из пищевых продуктов и комплексообразование с лигандами пищи и желудочного сока. В желудке происходит конкуренция лигандов за железо [50]. Так, применение специфического для железа комплексообразователя — десферала — полностью подавляет всасывание железа из растительной пищи, несмотря на добавление аскорбиновой кислоты, сукцината и т. д. Желудочная секреция не влияет на всасывание прочных комплексов железа, например гемоглобина, копальбумина, яичного белка и т. д.

Наиболее отчетливо выявляется роль секреции соляной кислоты желудком во всасывании солей железа, особенно нерастворимых, и солей трехвалентного железа [88—90]. Зависимость всасывания двухвалентных солей железа от секреции соляной кислоты отсутствует. Исследование всасывания железа из пищи (хлеб) при гистаминрефрактерной ахилии в исследованиях Пирсио-Биролли [127], Рыеса и Луэжис [9] не выявили у людей существенного снижения всасывания. В группах здоровых лиц не было обнаружено зависимости величины всасывания железа от секреции соляной кислоты желудком [3, 5, 10, 83]. Та же закономерность подтверждается в исследованиях всасывания железа у лиц, перенесших операцию удаления желудка.

Смит и Маллет [142] не наблюдали разницы во всасывании железа у лиц с частично удаленным желудком. Терибал [157], исследовав больных с удаленным желудком (при отсутствии каких бы то ни было симптомов дефицита железа), обнаружил повышение всасывания железа по сравнению с таковым у здоровых людей. Райзенштейн и Карлссон [132] также нашли нормальное всасывание железа у больных после операции резекции желудка (при нормальном содержании сывороточного железа). Те же результаты исследования и у Брюшке [36]. Однако Бэйрд и Уилсон [19] пришли к противоположным выводам. Показано также

умеренное снижение всасывания железа у лиц, оперированных на желудке по способу Бильрот I [155, 156]. При субтотальной резекции желудка величина всасывания железа из хлеба не выходила за границы нормы (8.2 против 8.4%) [13].

Таким образом, роль желудка во всасывании железа в условиях нормальной потребности в нем незначительна.

Несомненно, помимо способствующего комплексообразованию низкого pH желудочного содержимого и другие вещества способны образовывать прочные комплексы с железом растительной пищи [91]. В этом отношении в последнее время большое внимание привлекли исследования нейтрального гликопротеина желудочного секрета — гастрoferрина. Он выделен из желудочного сока людей и животных исследовательской группой Девиса [55, 104]. Удалось очистить гастрoferрин путем последовательного фракционирования и хроматографии.

Гастрoferрин относится к гликопротеинам желудочного сока. Молекулярный вес его  $2.5 \cdot 10^5$ , содержание углеводов 65%, а полипептидов 15%. Однако молекула гастрoferрина связывает 190 атомов железа (приблизительно 41 мг железа на 1 г белка). Исследован спектр поглощения гастрoferрина в видимой и близкой инфракрасной области спектра. Изучение магнитных свойств гастрoferрина позволило определить валентность железа в его молекуле, характер связи железа с белком. Получены некоторые данные о молекулярной структуре гастрoferрина [162].

Гастрoferрин обнаружен в желудочном содержимом как у лиц с повышенным всасыванием железа, так и при снижении всасывания его. Роль гастрoferрина во всасывании железа оценивается по-разному. Австралийская группа исследователей предполагает, что образование комплекса железо—гастрoferрин препятствует всасыванию железа. Другие исследователи, наоборот, считают комплексообразование с мукопротеинами желудочного содержимого фактором, способствующим всасыванию [116, 119, 120].

Недавно Свайи и Гласс [148] подробно проанализировали литературные данные и представили экспериментальные исследования роли желудочной слизи в комплексообразовании железа. Способностью стабилизировать соли железа в щелочной среде, по их мнению, обладают мукопротеины желудочного содержимого — пепсин, трипсин, яичный альбумин и даже уромукоид. Доказательств специфического характера связывания железа с желудочным гликопротеином авторами не получено. Высказывается сомнение в исключительной роли гастрoferрина в комплексообразовании и всасывании железа.

Рассмотрим исследования роли желудочной секреции во всасывании железа при повышенной потребности в нем — дефиците железа. Удалось в 2—3 раза увеличить всасывание железа у здоровых добровольцев путем введения внутрь желудочного сока анемизированной кровопусканием лошади [9]. К тому же результату привело введение добровольцам нейтрализованного желу-