

57  
A57

ОРДЕНА ЛЕНИНА АКАДЕМИЯ НАУК  
УКРАИНСКОЙ ССР

ОБЪЕДИНЕННЫЙ СОВЕТ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

---

**В. Д. РОМАНЕНКО**

**РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ  
И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПРОЦЕССАХ  
ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ**

**(102 — Физиология человека и животных)**

**Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора биологических наук**

Киев — 1969



ОРДЕНА ЛЕНИНА АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР  
ОБЪЕДИНЕННЫЙ СОВЕТ БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

---

В. Д. РОМАНЕНКО

РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ОБМЕНЕ КАЛЬЦИЯ  
И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ  
В ПРОЦЕССАХ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ

(102 — Физиология человека и животных)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Киев — 1969



Работа выполнена в отделе физиологии обмена веществ (зав. — доктор биологических наук Б. Е. Есипенко) ордена Трудового Красного Знамени Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР (директор — чл.-корр. АН СССР и АН УССР, профессор П. Г. Костюк).

Научный консультант — доктор биол. наук Б. Е. Есипенко.

Диссертация изложена на 359 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы (одна глава), изложения результатов собственных исследований (четыре главы), заключения и выводов.

Работа иллюстрирована 65 рисунками и микрофотографиями, 46 таблицами. Список использованной литературы содержит 281 источник отечественных и 469 иностранных авторов.

Официальные оппоненты:

1. Академик АН УССР, профессор Р. В. ЧАГОВЕЦ.
2. Доктор биол. наук, профессор П. Г. БОГАЧ.
3. Доктор мед. наук Е. Л. РЕВУЦКИЙ.

Научное учреждение, давшее отзыв о работе — Украинский научно-исследовательский институт физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных МСХ УССР.

Защита состоится «31» октября 1969 г. на заседании Объединенного Совета биологических наук АН УССР.

Автореферат разослан «15» сентября 1969 г.

Отзывы на автореферат просьба направлять по адресу: Киев, ул. Владимирская, 54, комн. 61, Объединенный Совет биологических наук АН УССР.

## ВВЕДЕНИЕ

Интерес к проблеме взаимоотношений минерального обмена и деятельности пищеварительных желез определяется не только высокой интенсивностью выделения натрия, калия, кальция и других ионов с секретами, но и их участием в развитии секреции как активного процесса железистых клеток. В этом аспекте изучение участия пищеварительных желез в обмене электролитов, механизма выделения неорганических компонентов с секретами является одной из актуальных проблем как физиологии межточного обмена воды и солей, так и физиологии пищеварения.

На необходимость глубокого и всестороннего изучения электролитного обмена, особенно кальциевого, и участия в нем пищеварительной системы специально обращено внимание Всемирной организации здравоохранения при организации Объединенных Наций (1963). В частности, рекомендовано проведение исследований по выяснению механизмов всасывания и реэкскреции кальция, установлению пределов и механизмов выделения эндогенного кальция пищеварительными железами, а также изучению их роли в регуляции кальциевого гомеостаза. Эти вопросы привлекают внимание в связи с исключительным значением кальция в жизнедеятельности организма и тем, что у человека и различных животных от 70 до 90% всего выводимого из организма эндогенного кальция экскретируется через желудочно-кишечный тракт (Е. С. Лондон, 1937).

В то же время в широко известных монографиях отечественных и зарубежных авторов (С. Я. Капланский, 1938; А. Г. Гинецинский, 1963; Б. Д. Кравчинский, 1963; J. T. Irving, 1957; W. F. Neuman, M. W. Neuman, 1958; P. Fourman, 1960; Э. Карпель-Фрониус, 1964) эти аспекты физиологии водно-солевого обмена не нашли должного отражения.

В последние годы многие вопросы, касающиеся роли желез внешней секреции в регуляции обмена воды, натрия и



калия, рефлекторных и нейрогуморальных механизмов этой регуляции, разрабатываются А. А. Алиевым, Ю. В. Наточным, Н. Н. Прониной, А. Ю. Юнусовым и др. Важное значение пищеварительных желез в выведении из внутренней среды организма воды и солей, их депонировании в полости желудочно-кишечного тракта показано работами Б. Е. Еспенко и его сотрудников. Установлено, что между процессами межуточного и конечного обмена воды и солей существуют строгие коррелятивные отношения, обуславливаемые как нервнорефлекторными, так и нейрогуморальными механизмами.

Что же касается роли пищеварительных желез в регуляции кальциевого обмена, то количество работ, посвященных этому вопросу, весьма незначительное (Н. А. Стрельченко, 1957; Р. И. Гаврилов и соавторы, 1957, 1960; Д. И. Бельченко, 1960, 1963; В. С. Козачок, 1963; П. И. Жеребцов и В. Ф. Вракин, 1963; И. Ф. Олейник, 1967).

Среди основных пищеварительных желез наиболее существенное значение в обмене веществ играет печень. В связи с участием в инактивации гормонов, образовании белков плазмы, обуславливающих онкотическое давление крови, выделении с желчью в полость желудочно-кишечного тракта различных солей и других веществ печень может быть отнесена к одному из важнейших регуляторов водно-солевого и, в частности, кальциевого обмена. Постоянный приток в течение суток с кровью воротной вены из полости желудочно-кишечного тракта к печени большого количества минеральных веществ свидетельствует о важности этого органа в поддержании водно-солевого гомеостаза.

Нарушения функционального состояния печени при циррозах, токсических поражениях, потерях желчи через наружный желчный свищ приводят к существенным изменениям фосфорно-кальциевого обмена, в тяжелых случаях сопровождающихся размягчением костей и другими явлениями остеомаляции (С. А. Рейнберг, 1954; G. P. Luccheilli et al., 1960; H. Bour et al.; 1963; S. Gennari et al., 1967). Заболевания печени могут явиться причиной и так называемого кальциевого диабета, характеризующегося интенсивной потерей солей кальция с мочой (A. Lichtwitz et al. 1963).

Между тем участие печени в регуляции обмена электролитов остается одним из наименее изученных вопросов физиологии минерального обмена. До сих пор не установлено значение выделительной функции печени в обмене отдельных электролитов и взаимоотношения их обмена с другими компонентами, отделяемыми тканью печени в составе желчи. Не-

достаточно изучены вопросы комплексообразования неорганических электролитов с органическими соединениями, которым принадлежит одно из основных значений в механизме желчеобразования. Следует особенно подчеркнуть, что вопросы физико-химического состояния кальция в желчи при часто встречающихся заболеваниях печени, связанных с образованием желчных камней, содержащих большое количество кальция, и те биохимические механизмы, которые определяют удержание его в растворе, не привлекли достаточного внимания физиологов. Нет четкого представления и о роли кальция, являющегося активатором и ингибитором ряда ферментативных систем, в механизме формирования желчи, как многокомпонентного и сложного секрета.

Решение этих вопросов представляет не только теоретический интерес. Оно имеет значение для рационального использования минеральных веществ в диетическом питании, обоснования лечебного действия различных минеральных вод в курортологии при лечении заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ, в животноводстве при составлении кормовых рационов и др.

Исходя из изложенного выше, мы ставили задачу изучить роль печени в регуляции кальциевого обмена, исследовать механизмы выделения кальция с желчью, а также его влияние на синтетические процессы в печени, связанные с желчеобразовательной функцией.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящем исследовании использован ряд методических приемов, широко применяемых при изучении общего, органного, тканевого и клеточного обмена веществ, желчеобразовательной и выделительной функций печени и экскреторной функции почек.

Исследования проводились на 24 здоровых полифистульных собаках в хронических опытах и на 40 собаках и 78 кроликах в острых опытах.

У всех животных, используемых в хронических экспериментах, были наложены дуоденально-желчнопузырные фистулы и выведены мочеточники по И. П. Павлову. У некоторых из них дополнительно были произведены: ангиостомия воротной вены и печеночного синуса при помощи полиэтиленовых канюль или полное выключение печени из системы воротного кровоснабжения (прямая фистула Экка—Павлова). В соответствии с задачами, возникшими при выполнении работы, мы в определенной степени модифицировали методы по-



лучения желчи, ангиостомии и выключения печени из системы воротного кровоснабжения.

Изучение роли печени в электролитном обмене проводилось как до, так и после нагрузок организма животных 2,5%-ными растворами хлористого натрия, молочнокислого натрия, хлористого калия, а также молочнокислого и хлористого кальция. Соли натрия и калия вводились перорально в дозе 50 и 100 мг на 1 кг веса животного. В связи с тем, что кальций наиболее интенсивно всасывается в начальном отделе тонкого кишечника и на его всасывание оказывает влияние желчь, введение этих солей (30 мг/кг) проводилось непосредственно в двенадцатиперстную кишку через отдельный отросток дуоденальной фистулы с добавлением к вводимому солевому раствору свежесобранной желчи. В ряде серий опытов кальций инфузироваля в воротную, заднюю полую и поверхностные вены предплечья.

В течение всего периода проведения хронических экспериментов подопытные животные находились на однотипном пищевом и водно-солевом режиме, составленном согласно норм ВНИИЖ. Желчеобразовательная функция печени и мочеобразовательная функция почек оценивалась по количеству желчи и мочи, собранной за каждые 15 мин. на протяжении часа до и 3-х часов после солевой нагрузки.

Для определения натрия, калия и кальция в желчи, крови и моче был использован метод пламенной фотометрии (фотометр марки Цейс Йена, модель 3). Полученные результаты характеризовали суммарное содержание ионизированных и связанных форм отдельных катионов и выражались в мэкв за определенное время, а их концентрация в мэкв/л.

Определение общего и неорганического фосфора в желчи проводилось по методу Фиске—Суббароу, желчных кислот — микрофотометрическим методом Кульберга и Моляревской, билирубина — по Хийманс Ван ден Бергу, липопротеидных комплексных соединений — путем разделения желчи на фракции методом электрофореза на бумаге. Для выяснения связи кальция с другими компонентами желчи был применен метод определения содержания электролитов в отдельных ее электрофоретических фракциях.

В ткани печени исследовалось общее содержание воды методом высушивания ее до постоянного веса, а также содержание кальция методом пламенной фотометрии с предварительным расплавлением тканей концентрированной азотной кислотой.

Об интенсивности ферментативных процессов в ткани печени судили по активности щелочной фосфатазы и АТФ-азы.

В качестве субстрата ферментативной реакции щелочной фосфатазы использован Na-β-глицерофосфат (часовая инкубация при  $t = 37^\circ$ ), а для определения АТФ-азы — аденозин-5-трифосфорная кислота (инкубация в течение 20 мин. при  $t = 37^\circ \text{C}$ ). Ферментативная активность выражалась в миллиграммах неорганического фосфора на 1 г ткани печени. Гистохимически в тканевых и клеточных структурах выявлялась локализация и активность щелочной фосфатазы методом Гомори. Функциональная активность печеночной ткани в условиях воздействия на ее кальциевый обмен оценивалась по гистоморфологическим изменениям клеточных структур.

Результаты опытов подвергнуты статистической обработке (И. А. Ойвин, 1960; Н. Бейли, 1962).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 1. Желчеотделительная функция печени и ее значение в электролитном обмене

Выделение органических и неорганических соединений с желчью в полость желудочно-кишечного тракта является существенным фактором в регуляции обмена веществ (Г. К. Шлыгин, 1965). Значение этого процесса особенно важно потому, что желчь, в отличие от других пищеварительных секретов, образуется постоянно. Однако многие вопросы, касающиеся содержания электролитов в желчи, связи их выделения с функциональным состоянием печени, характером питания животных и другими факторами изучены недостаточно.

Нашими исследованиями установлено, что уровень секреции желчи у собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами составляет  $0,76 \pm 0,03$  мл/кг. час. Из основных неорганических электролитов в желчи содержится большое количество натрия. Его концентрация равняется  $177,2 \pm 2,9$  мэкв/л, а интенсивность выделения в расчете на 1 кг веса тела за 1 час достигает  $136,2 \pm 6,7$  мэкв. Содержание калия колеблется у отдельных животных от  $6,2 \pm 0,1$  до  $8,6 \pm 0,3$  мэкв/л (среднее  $7,4 \pm 0,28$  мэкв/л), а интенсивность выделения составляет  $5,6 \pm 0,26$  мэкв/кг. час. Печенью выделяется до  $6,2 \pm 0,29$  мэкв/кг. час кальция, концентрация которого в желчи достигает  $8,1 \pm 0,27$  мэкв/л.

Известно, что в печени протекает интенсивный обмен фосфорных соединений, которые в большом количестве выделяются с желчью (К. С. Замычкина, Д. Э. Гродзенский, 1953). Это подтверждается и нашими данными, свидетельствующими о высокой концентрации в желчи собак органических



( $100,8 \pm 4,3$  мэкв/л); и неорганических фосфатов ( $4,4 \pm 0,17$  мэкв/л). Интенсивность выделения неорганического фосфора печенью у собак составляет  $3,3 \pm 0,03$  мэкв/кг. час, а органического  $76,6 \pm 5,9$  мэкв/кг. час.

В условиях острого эксперимента с наркотизацией собак нембуталом уровень секреции желчи не превышает  $0,28 \pm 0,02$  мл/кг. У таких животных на более низком уровне находится интенсивность выделения электролитов печенью и их концентрация в желчи. Так, интенсивность выделения натрия с желчью в острых опытах составляла  $44,6 \pm 4,3$ , калия —  $1,41 \pm 0,13$  и кальция —  $2,11 \pm 0,12$  мэкв/кг. час. Концентрация указанных катионов была соответственно равна  $163,8 \pm 3,4$ ;  $5,6 \pm 0,28$  и  $7,8 \pm 0,38$  мэкв/л. У кроликов интенсивность желчеотделения достигает  $4,65 \pm 0,03$  мл/кг. час, что более чем в 16 раз выше, чем в аналогичных условиях острого опыта у собак. С желчью выделяется у кроликов в течение часа в расчете на 1 кг веса тела  $693,7 \pm 45,0$  мэкв натрия,  $17,3 \pm 1,5$  мэкв калия и  $12,1 \pm 0,77$  мэкв кальция. Несмотря на высокую интенсивность выведения неорганических электролитов желчь кроликов менее концентрирована, чем у собак по содержанию натрия ( $149,9 \pm 3,8$  мэкв/л), калия  $4,05 \pm 0,21$  мэкв/л) и особенно кальция ( $2,6 \pm 0,14$  мэкв/л).

Если показатель желчно-плазменного соотношения для натрия у собак равен 1,13 : 1, калия 1,30 : 1 и кальция 1,73 : 1, то у кроликов эти величины соответственно равны 1,08 : 1, 1,13 : 1 и для кальция 0,70 : 1. Из приведенных данных вытекает, что для печени собак характерно отделение относительно небольшого количества желчи, но с высоким процентным содержанием натрия, калия и особенно кальция. Печени же кроликов свойственна высокая интенсивность образования желчи с меньшим содержанием электролитов. Эта закономерность проявляется и по отношению выделения таких органических соединений, как желчные кислоты, липопротеидные комплексные соединения и билирубин. При этом, высокой концентрации неорганических электролитов в желчи плотоядных соответствует и более высокое содержание органических компонентов.

Наличие корреляции между выделением указанных соединений говорит о связи выделения электролитов с синтетическими процессами в печени, что и обуславливает образование различного по своему электролитному составу секрета у плотоядных и растительноядных животных.

Это подтверждается и изменением содержания электролитов в желчи в условиях выключения печени из системы во-

ротного кровоснабжения, а также при нарушении ее энтеро-гепатического кругооборота.

Известно, что у животных обратному всасыванию в кишке подвергаются желчные кислоты, пигменты, холестерин и другие вещества. Нарушение же их энтеро-гепатического кругооборота отрицательно сказывается на секреторной деятельности печени и приводит к постепенному снижению уровня желчеотделения. Наблюдения над собаками с дуоденально-желчнопузырными фистулами, которые в ходе опытов теряли желчь, показали, что в таких условиях снижается не только секреция органических компонентов, но и резко падает выделение натрия, калия и кальция. Это особенно четко проявляется у животных после выключения печени из системы воротного кровоснабжения (прямая фистула Экка—Павлова).

Если у собак с нормальным воротным кровоснабжением содержание электролитов превышало их плазменную концентрацию, то через 1,5 месяца после образования портокавального анастомоза желчно-плазменное соотношение натрия и кальция становилось равным 1 : 1. По мере удаления от момента образования анастомоза существенные изменения развивались и в крови за счет значительного уменьшения содержания натрия и особенно кальция. Отмеченные сдвиги в содержании электролитов связаны с нарушением способности печени к синтезу белков и других органических соединений, которые могут взаимодействовать с неорганическими катионами. Такое предположение согласуется с данными Н. В. Лауэр, Е. В. Колпакова, Б. А. Ройтруба (1961), свидетельствующими о том, что у экка-павловских собак значительно ослабевает синтетическая деятельность печени, как результат атрофии ее паренхимы (В. Я. Карупу, 1965).

На основании полученных нами данных можно сделать заключение о важной физиологической роли воротного кровоснабжения не только для желчеобразовательной функции, но и для регуляции электролитного обмена в организме с участием печени. Существенным звеном в механизме такой регуляции является выделение натрия, калия и кальция с желчью в полость желудочно-кишечного тракта. Особенно наглядно проявляется значение выделения солей печени при сравнении с экскрецией электролитов основным регулятором водно-солевого обмена почками.

Анализ интенсивности этих процессов, проведенный на собаках с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами и выведенными по Павлову мочеточничками, показал, что с желчью у некормленных собак выделяется почти в 2,3



раза больше натрия ( $136,2 \pm 6,7$  с желчью и  $58,3 \pm 5,8$  мэкв/кг. час с мочой) и в 3,8 раза больше кальция ( $6,5 \pm 0,37$  с желчью и  $1,7 \pm 0,2$  мэкв/кг. час с мочой), чем за такое же время экскретируется с мочой. Что же касается почечной экскреции калия, то она в 7,3 раза превышает интенсивность выделения его печенью ( $4,8 \pm 0,31$  с желчью и  $35,3 \pm 3,4$  мэкв/кг час с мочой). Высокая интенсивность выделения кальция с желчью, по-видимому, и обуславливает те глубокие нарушения фосфорно-кальциевого обмена в организме, которые наблюдаются при хронических потерях желчи через наружный желчный свищ или других поражениях желчевыделительной системы, сопровождающихся нарушениями кишечно-печеночной циркуляции желчи.

Проведенные наблюдения лишь за спонтанным желчеотделением у собак и кроликов и показателями обмена электролитов в организме свидетельствуют о важной роли печени в обмене натрия, калия и особенно кальция. Интенсивность выделения указанных катионов зависит от функционального состояния печени, характера питания животных, а также энтеро-гепатического кругооборота составных компонентов желчи.

## 2. Печень и межуточный обмен кальция

Особенно отчетливо проявилось значение печени в регуляции электролитного обмена в проведенных опытах с нагрузками организма солями натрия, калия и кальция. Эти эксперименты позволили также установить наиболее существенное значение печени в кальциевом обмене и в меньшей степени в обмене натрия и калия.

Отмечено, что в ответ на повышенное поступление в полость желудочно-кишечного тракта молочнокислого или хлористого натрия резко возрастает его почечная экскреция (от 58,3 до 89,0 мэкв/кг. час) на фоне отчетливо выраженного уменьшения выделения солей натрия с желчью (от 136,2 до 116,3 мэкв/кг. час).

Сопоставление интенсивности выделения калия с желчью и мочой после перорального введения хлористого калия также подтвердило преимущественное участие почек в его экскреции. Если в контрольных опытах соотношение его выделения печенью и почками было равно 1 : 7,3 ( $4,8/35,5$  мэкв/кг. час), то после солевой нагрузки оно становилось равным 1 : 8,2 ( $6,8/56,1$  мэкв/кг. час) на протяжении первого и 1 : 14,6 ( $4,7/68,7$  мэкв/кг. час) второго часа.

В отличие от катионов натрия и калия, при введении в желудочно-кишечный тракт или систему воротной вены солей кальция его выделение резко возрастало с желчью при

отсутствии увеличения почечной экскреции. Уже в течение первого часа после кальциевой нагрузки интенсивность выделения кальция с желчью у собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами увеличивалась от 6,5 до 8,6 мэкв/кг. час, а соотношение его выведения печенью и почками становилось равным 6 : 1. У кроликов, как и у собак, печень отвечает повышенным выведением кальция с желчью при его поступлении из полости желудочно-кишечного тракта. Уже в первые 15 мин. после введения молочнокислого кальция в двенадцатиперстную кишку интенсивность его выделения с желчью возрастала на 13,7%.

При инфузии хлористого кальция (10 мг/кг. час) непосредственно в воротный кровоток печени, так же как и в опытах с введением солевого раствора в двенадцатиперстную кишку, наблюдается значительное повышение выделения его с желчью. Уже в течение первого часа после начала инфузии хлористого кальция интенсивность его выделения печенью увеличивалась от  $1,7 \pm 0,21$  мэкв/кг. час до  $2,5 \pm 0,29$  мэкв/кг. час (142%), а через два часа она достигала  $3,6 \pm 0,42$  мэкв/кг. час (212%).

Увеличение выделения кальция происходило за счет значительного концентрирования его в желчи и некоторого повышения уровня желчеотделения. Так, концентрация кальция в желчи повышалась на протяжении первого часа с  $6,9 \pm 0,5$  до  $8,8 \pm 0,9$  мэкв/л (27,5%) и второго до  $10,9 \pm 1,0$  мэкв/л или на 57,9% ( $P < 0,01$ ). За это же время в плазме крови концентрация кальция увеличилась с  $4,9 \pm 0,13$  до  $5,9 \pm 0,26$  мэкв/л (20,4%).

Из этих данных следует, что при введении кальция в воротный кровоток печени происходит не простая его фильтрация из крови в желчь, а переход в среду с более высоким содержанием кальция. Необходимо отметить, что наряду с увеличением выведения кальция печенью после нагрузки организма его солями повышалось выделение калия с  $1,2 \pm 0,12$  до  $1,9 \pm 0,30$  мэкв/кг. час ( $P < 0,01$ ) и натрия с  $40,1 \pm 5,1$  до  $46,5 \pm 6,1$  мэкв/кг. час ( $P < 0,2$ ).

Таким образом, при введении кальция в воротную вену, так же как и после резорбции электролитов из полости желудочно-кишечного тракта, его выделение с желчью значительно увеличивается. Отсутствие при этом заметного увеличения экскреции кальция с мочой давало основание предполагать о решающем значении печени в регуляции его гомеостаза при таком пути поступления солей в организм.

Изучение выделения электролитов с желчью и мочой при непосредственном введении кальция в оттекающую от пече-



ни кровь задней полой вены или в поверхностную вену предплечья подтвердило такое предположение. Если при поступлении кальция с кровью воротной вены его выделение значительно повышалось печенью, то при инфузии солевого раствора в общий кровоток кальций экскретировался преимущественно не с желчью, а с мочой. Отмеченные различия в выделении кальция с желчью и мочой после его введения в желудочно-кишечный тракт или поверхностную вену предплечья свидетельствуют об участии печени в регуляции перехода кальция из крови воротной вены в общий кровоток. В соответствии с этими данными находится и отмеченное нами у животных с ангиостомией печеночных сосудов более высокое содержание кальция в притекающей к печени крови воротной вены по сравнению с оттекающей кровью из печеночного синуса после введения солей кальция в двенадцатиперстную кишку. В этих условиях увеличение содержания кальция в желчи наступало несколько позднее и удерживалось на высоком уровне дольше, чем регистрировалась его повышенная концентрация в притекающей к печени крови воротной вены. Исследование содержания кальция в ткани печени кроликов до и после инфузии солевого раствора в воротный кровоток показало участие печени в депонировании его солей. Если в контроле содержание кальция составляло  $2,07 \pm 0,08$  мэкв/кг ткани, то уже через два часа после начала введения солевого раствора эта величина статистически достоверно ( $P < 0,02$ ) увеличивалась на 15%, достигая  $2,38 \pm 0,08$  мэкв/кг. Одновременно с накоплением кальция в ткани печени отмечалось и увеличение его содержания в желчи. На основании этих результатов можно говорить о депонировании кальция в ткани печени, как звене его межклеточного обмена, имеющего важное значение для поддержания солевого гомеостаза.

Убедительные доказательства значения печени в регуляции обмена кальция при естественных путях его поступления в организм получены нами в опытах с исключением печени из системы воротного кровоснабжения. У животных с портосистемным анастомозом после введения солей кальция в полость желудочно-кишечного тракта, так же как и в условиях его инфузии в общий кровоток, в большей степени увеличивается экскреция кальция с мочой, чем с желчью. Тот факт, что усиление выделения кальция с желчью после солевой нагрузки происходит только при сохраненном воротном кровотоке, свидетельствует о преимущественном участии печени в обеспечении кальциевого гомеостаза при поступлении его солей из полости желудочно-кишечного тракта.

Выделение кальция с желчью существенно изменяется при нарушении функционального состояния печени, что особенно проявляется у собак, длительно находившихся в эксперименте или перенесших ее заболевания. По мере увеличения срока после наложения фистулы интенсивность выделения кальция с желчью снижалась, а в ответ на солевую нагрузку в меньшей степени увеличивалось его выделение печенью. У животных, перенесших обтурационную желтуху, а также при других поражениях, сопровождавшихся явлениями асцита, солевая нагрузка не приводила к повышению выделения кальция с желчью даже после введения в желудочно-кишечный тракт или внутривенно значительных доз (до 1 г) молочнокислого кальция. Это говорит о том, что на выделение кальция с желчью влияет функциональное состояние печени.

Приведенные результаты свидетельствуют о важной роли печени в регуляции кальциевого обмена. В механизме такой регуляции исключительное значение имеет депонирование кальция в печени и энтеро-гепатический кругооборот его с желчью.

### 3. Роль органических и неорганических веществ в выделении кальция с желчью

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

Принимая во внимание тесную связь между фосфорным и кальциевым обменом, нам представлялось важным выяснить взаимоотношения в желчи между этими компонентами. Полученные результаты показали, что наряду с увеличением выделения кальция печенью возрастает и содержание в желчи неорганического фосфора. Уже в течение первых 30 мин. после нагрузки организма солями кальция интенсивность выделения неорганического фосфора с желчью повышалась с 3,7 до 4,7 мэкв/кг. час (27%), а в течение последующих 60 минут она превышала исходный уровень на 17,1—20,3%.

На основании этих данных можно было думать о возможности образования фосфорнокальциевых соединений, в виде которых и осуществлялось его выделение печенью. Однако отсутствие в желчи нерастворимых фосфорнокальциевых осадков свидетельствовало о его связи не с фосфатами, а с органическими соединениями, удерживающими кальций в растворенном состоянии. В этом отношении наибольший интерес представляют липопротеидные комплексные



соединения, в состав которых входят фосфолипиды, билирубин, белки, холестерин и желчные кислоты (J. C. M. Verschuige, 1956; М. Ф. Нестерин, Р. В. Народецкая, Г. К. Шлыгин, 1963; М. Ф. Нестерин, 1967).

В печеночной желчи собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами содержание липопротеидных комплексных соединений колебалось в пределах от  $1768,0 \pm 213,0$  до  $1845,0 \pm 194,0$  мг%, а в острых опытах оно было равно  $1847,1 \pm 228,7$  мг%. Интенсивность выделения этих соединений в условиях острого эксперимента составляла  $4,36 \pm 0,83$  мг/кг. час. Так же как и концентрация, выделение их валового количества колебалось у отдельных животных в больших пределах (от 1,67 до 7,31 мг/кг. час).

Электрофоретическими исследованиями установлено, что кальций в большом количестве содержится в участке фракции липопротеидного комплексного соединения. Некоторое его повышение отмечалось также на линии старта и второе небольшое повышение ближе к фракции комплексного соединения. Из этого следует, что липопротеидные комплексные соединения обладают свойством прочно связывать кальций, в результате чего даже при электрофорезе желчи он удерживается ее компонентами. Еще более убедительные доказательства связи кальция с органическими компонентами, входящими в состав комплекса, получены в опытах с введением его солей в воротный кровоток печени. Установлено, что после солевой нагрузки содержание кальция в фракции липопротеидного комплексного соединения превышало контрольный уровень на 70,3% ( $P < 0,01$ ). При этом, кальций не только связывается указанными компонентами, но и оказывает существенное влияние на их секрецию печенью. Интенсивность их выделения после солевой нагрузки повышалась на 48,6% ( $P < 0,01$ ).

На возможность усиления синтеза липидов в печени после добавления в рацион крыс и других животных солей кальция указывали также R. R. Dibs, G. Hubscher (1961), H. Jakowits et al. (1967).

В связи с тем, что в состав липопротеидных комплексов входят различные органические компоненты, важным является рассмотрение их отношения к процессу выделения кальция печенью. Наибольший интерес в этом отношении представляют желчные кислоты и билирубин.

На наличие связи между выделением желчных кислот и кальция указывают многие факты, полученные в наших опытах. Так, нарушение энтеро-гепатического кругооборота желчи у собак, сопровождающееся снижением секреции желчных

кислот, вызывает значительное уменьшение выделения катионов, особенно кальция. И напротив, введение этого элемента в организм животных значительно усиливало синтез в печени и выделение с желчью как липопротеидных комплексных соединений, о чем было сказано выше, так и входящих в их состав желчных кислот. Уже через два часа после начала введения кальция в воротную вену интенсивность секреции желчных кислот статистически достоверно ( $P < 0,05$ ) увеличивалась у собак от  $11,4 \pm 1,7$  до  $19,0 \pm 3,6$  мг/кг. час (174,5%), а у кроликов их выделение было повышенным только на протяжении первого часа на 12,4% (от  $39,7 \pm 7,4$  до  $44,5 \pm 7,6$  мг/кг. час). В свою очередь желчные кислоты и их соли (Na-таурохолат) оказывают существенное влияние на выделение кальция печенью. При инфузии 1%-ного раствора хлористого кальция в дозе 10 мг/кг. час его выделение повышалось у собак с  $1,84 \pm 0,20$  до  $2,69 \pm 0,24$  мэкв/кг. час (146,2%), а после добавления к вводимому раствору Na-таурохолата (2,5 мг/кг) выделялось уже  $3,63 \pm 0,41$  мэкв/кг. час кальция ( $P < 0,001$ ). Увеличение выделения кальция обусловлено и значительным концентрированием его в желчи.

Клиническими наблюдениями уже давно установлена возможность взаимодействия кальция с билирубином, в результате чего происходит образование труднорастворимых соединений билирубината кальция (И. И. Абрикосов, 1957; И. В. Давыдовский, 1961; С. Г. Генес, 1966). Проведенные нами исследования показали, что при повышенном поступлении в воротный кровоток печени кальция значительно усиливается экскреция билирубина с желчью. При этом обнаруживается четкая корреляция между выведением указанных компонентов. Это позволяет думать о возможности комплексобразования кальция в желчи не с одним каким-либо соединением, а с различными органическими компонентами (липопротеидные комплексы, желчные кислоты, билирубин).

Анализируя механизм выделения кальция печенью, можно говорить, что в его основе лежит не фильтрация или диффузия ионов из крови в желчь, а перенос кальция вместе с органическими компонентами, отделяемыми тканью печени. Только наличием прочных связей кальция с макромолекулярными органическими соединениями можно объяснить его более высокое содержание в желчи собак по сравнению с плазмой крови.

Кальций не только взаимодействует с органическими соединениями желчи, но и оказывает стимулирующее влияние на синтез желчных кислот и липопротеидных соединений в



печени. Под его влиянием усиливается и билирубиновыделительная функция печени. Оценивая в связи с этим высокую интенсивность выделения кальция печенью, необходимо признать за ним важную биологическую роль в формировании желчи, как многокомпонентного и сложного секрета.

#### 4. О роли тканевых фосфатаз в механизме выделения электролитов с желчью

Ввиду того, что выделение кальция тесно связано с усилением секреции органических соединений желчи и обменом фосфатов в печени, необходимо было изучить ферментативные тканевые процессы, обеспечивающие высокую интенсивность выделения электролитов с желчью. В этом отношении наибольший интерес представляют такие тканевые ферменты как аденозинтрифосфатаза и щелочная фосфатаза.

Известно, что прямым источником энергии желчеобразования является распад аденозинтрифосфорной кислоты под влиянием субстрат-специфического фермента — аденозинтрифосфатазы. Конечным эффектом подобной реакции является освобождение энергии химических связей и неорганического фосфата, которому принадлежит существенная роль в транспорте электролитов через клеточные мембраны (А. Ленинджер, 1966).

Проведенные нами определения показали, что активность АТФ-азы ткани печени у собак равна  $7,23 \pm 0,30$  мг Р неорг. на 1 грамм ткани. У кроликов фосфатазная активность более чем в 2 раза выше ( $14,55 \pm 0,41$  мг Р неорг. на 1 г ткани).

На ферментативную активность ткани печени существенное влияние оказывает кальций. Так, при инфузии 1%-ного раствора хлористого кальция в воротную вену (10 мг/кг. час) активность АТФ-азы у собак в течение двух часов опыта достигала  $9,63 \pm 0,38$  мг Р неорг. на 1 г ткани ( $P < 0,001$ ). У кроликов активность АТФ-азы в этих условиях повышалась до  $14,84 \pm 0,29$  мг Р неорг. на 1 г ткани ( $P < 0,05$ ). Из этих данных следует, что ткань печени обладает высокой кальций-активируемой аденозинтрифосфатазной активностью. Это обстоятельство имеет важное значение в ионном механизме регуляции желчеобразования в связи с тем, что, как установлено нашими исследованиями, между нарастанием АТФ-азной активности ткани печени и повышением интенсивности выделения кальция с желчью существует четкая корреляция.

Так, с увеличением выделения кальция с желчью у собак от  $1,7 \pm 0,21$  в контроле до  $3,6 \pm 0,42$  мэкв/кг. час (212%) после солевой нагрузки, аденозинтрифосфатазная активность ткани печени повышалась на 33,2%. У кроликов интенсивность выделения кальция в аналогичных условиях эксперимента повышалась от  $10,8 \pm 0,88$  до  $14,4 \pm 1,48$  мэкв/кг. час (33,3%), а активность АТФ-азы превышала исходный уровень на 6,2%. Такая же связь обнаруживается и между фосфатазной активностью ткани печени и секрецией органических соединений. Примером этого может служить повышение секреции желчных кислот на протяжении двух часов опыта после введения кальция на 38,7—67,4% у собак и на 12,4% у кроликов.

Связь между фосфатазной активностью ткани печени и уровнем желчеотделения подтверждают также результаты сопоставления указанных показателей у собак и кроликов, обладающих различной фосфатазной активностью печени. Это сопоставление свидетельствует о том, что при более высокой АТФ-азной активности печени кроликов наблюдается более высокий (16,6 раза) уровень секреции желчи и большее содержание в ней органических и неорганических веществ. Так, в расчете на 1 кг веса тела у кроликов выделяется почти в 16,7 раза больше натрия, 13,5 раза калия и в 5,4 раза больше кальция, чем в аналогичных условиях острого опыта у собак. Печенью кроликов секретируется  $38,9 \pm 6,9$  мг/кг. час желчных кислот, что превышает в 3,3 раза интенсивность этого процесса у собак ( $11,7 \pm 1,5$  мг/кг. час).

Из анализа этих данных следует, что печень кроликов обладает наиболее высокой интенсивностью выделения жидкой части желчи, а из неорганических веществ — натрия и калия. Эти данные подтверждают также наличие связи между выделением электролитов с желчью, секрецией желчных кислот и интенсивностью биоэнергетических процессов в печени с участием АТФ-азы.

Интерес к изучению роли щелочной фосфатазы в процессах желчеобразования и выделения кальция печенью вытекает из непосредственного отношения этого фермента к фосфорно-кальциевому обмену не только в костной, но и в других тканях (R. S. Seffert, 1951). Согласно нашим данным, активность глицерофосфатазы ткани печени у собак составляет  $3,91 \pm 0,39$ , а у кроликов  $2,17 \pm 0,21$  мг Р неорг. на 1 г ткани. Сопоставление ферментативной активности показывает, что если ткань печени кроликов обладает более высокой АТФ-азной активностью, то у собак выше активность щелочной фосфатазы. Эти данные говорят о наличии видовых особенностей



не только в химическом составе желчи плотоядных и растительноядных животных, но и в различной активности ферментов ткани печени, обуславливающих гидролиз тех или иных макроэргических соединений.

Проведенными исследованиями установлено, что кальций в значительной степени активирует щелочную фосфатазу ткани печени. Его действие в несколько большей степени проявляется у собак, у которых после инфузии 1%-ного раствора  $\text{CaCl}_2$  в воротный кровоток печени ее активность возрастала до  $5,37 \pm 0,42$  мг Р неорг. на 1 г ткани ( $P < 0,01$ ). У кроликов в аналогичных условиях опыта фосфатазная активность повышалась от  $2,17 \pm 0,21$  до  $3,21 \pm 0,32$  мг Р неорг. на 1 г ткани.

Тот факт, что ионы кальция вызывают значительное повышение активности щелочной фосфатазы ткани печени у собак и кроликов, а также усиление при этом выделения органических и неорганических соединений с желчью, говорит о том, что эти ферменты имеют отношение к указанным процессам. В связи с этим нами проведено биохимическое определение щелочной фосфатазы в ткани печени при воздействии на ее кальциевый обмен, а также исследование гистохимических изменений активности фермента в отдельных структурах секреторно-сосудистого аппарата печени.

Гистохимическим изучением общей картины распределения щелочной фосфатазы в норме выявлена ферментативная активность в стенках синусоидов и желчных капилляров, в эпителии желчных протоков, в ядре и ядрышке печеночных клеток. Заметные следы фермента содержат эндотелиальные клетки и ядра купферовских клеток. Особенно следует подчеркнуть обнаруженную нами неодинаковую активность фермента в различных долях печени. Описывая локализацию фермента в структурах печени, никто из исследователей не обращал внимания на неравномерность его распределения в ткани этого органа. Между тем, такая мозаичность в ферментативной активности может служить доказательством асинхронности в работе отдельных долек печени. В условиях же введения кальция в воротный кровоток печени собак количество менее активных зон значительно уменьшалось, и вся печеночная ткань приобретала рисунок, характерный для высокой фосфатазной активности. Мозаичность окрашивания исчезала или становилась малозаметной. В некоторых участках печеночные клетки округлялись, ядра четче контурировались, занимая в клетках эксцентрическое положение за счет перемещения в сторону синусоидных капилляров. На основании морфологической картины можно предполагать нали-

чие реактивных изменений клеток печени, а также включения недостаточно активных ее зон в интенсивные метаболические процессы. Об этом свидетельствовало и повышение щелочной фосфатазы в ядре и ядрышке печеночных клеток, интенсивное окрашивание цитоплазмы большей части гепатоцитов и выраженное почернение мембран синусоидных капилляров. Ядра и отростки купферовских клеток становились четко выраженными за счет повышения фосфатазной активности. Усиление реакции на щелочную фосфатазу отмечалось в желчных капиллярах, особенно в их начальных отделах, которые в норме трудно выявлялись. Все это позволило сделать вывод об усилении образования в печени щелочной фосфатазы и ее выхода в желчную систему. С таким выводом согласуются и данные об увеличении секреции фермента с желчью в условиях повышенного введения молочнокислого кальция в желудочно-кишечный тракт у собак с хроническими дуоденально-желчнопузырными фистулами.

Прямые доказательства важного значения щелочной фосфатазы в процессах желчеобразования получены нами в опытах по изучению непосредственного влияния этого фермента (фирма Reanal, активность 0,14 ед/мг) на секреторную и выделительную функции печени. При введении фосфатазы в воротную вену или заднюю бедренную вену в дозе 0,45 ед/кг. час уровень секреции желчи у собак статистически достоверно ( $P < 0,01$ ) возрастал с  $0,35 \pm 0,07$  до  $0,51 \pm 0,09$  мл/кг. час (45,7%), оставаясь повышенным в течение 2—3 часов опыта.

Наши данные о влиянии щелочной фосфатазы на внешне-секреторную деятельность печени не согласуются с выводом Левина и др. (Н. Н. Leveen et al., 1950) о том, что щелочная фосфатаза резко тормозит секрецию желчи. Этот вывод был сделан на основании результатов опытов, в которых указанные выше авторы инъецировали до 200 ед. фосфатазы. Нами же вводились почти в 300 раз меньшие количества фермента, что существенно не превышало физиологических колебаний его активности в крови.

После внутривенного введения щелочной фосфатазы повышался не только уровень желчеотделения, но и существенно увеличивалось выделение электролитов с желчью. Уже в течение часа с момента инфузии фермента интенсивность выделения кальция повышалась с  $2,4 \pm 0,4$  до  $3,6 \pm 0,6$  мэкв/кг. час, а его концентрация в желчи возрастала с  $6,9 \pm 0,6$  до  $7,6 \pm 0,6$  мэкв/л. Одновременно с этим наблюдалось некоторое снижение кальция в плазме крови (с  $4,6 \pm 0,13$  до  $4,3 \pm 0,12$  мэкв/л) и увеличение показателя желчно-



плазменного соотношения от 1,50 : 1 до 1,76 : 1. На более высоком уровне по сравнению с контролем находилось также выделение печенюю калия и натрия.

Щелочная фосфатаза оказывает в печени резко выраженный стимулирующий эффект повышения синтеза органических соединений желчи. Так, отделение тканюю печени собак липопротеидных комплексных соединений уже в течение часа после начала инфузии фермента увеличивалось с  $5,15 \pm 0,6$  до  $7,91 \pm 1,2$  мг/кг. час ( $P < 0,05$ ).

На участие щелочной фосфатазы в синтезе липидных соединений желчи указывают также результаты опытов с подкожным введением флоридзина (100 мг/кг), который, как известно, угнетает фосфатазную активность. На фоне выраженного гидрохолеретического эффекта, обусловленного введением флоридзина, в наших опытах происходило резкое угнетение синтеза липопротеидных соединений, вплоть до полной его блокады. При разделении полученной при этом желчи на фракции методом электрофореза на бумаге эти соединения не выявлялись.

Щелочная фосфатаза оказывает значительное влияние и на секрецию желчных кислот. По сравнению с контролем ( $11,6 \pm 2,3$  мг/кг. час) их выделение у собак уже в течение первого часа после начала инфузии фермента повышалось почти в 2 раза и составляло  $23,6 \pm 4,3$  мг/кг. час ( $P < 0,05$ ). Этот уровень секреции желчных кислот удерживался и в течение последующих 2—3 часов опыта. При введении фермента у кроликов секреция желчных кислот возрастала от 30,1 до 37,8 мг/кг. час.

Фосфатаза усиливает также и билирубиновыделительную функцию печени, однако этот эффект выражен в значительно меньшей степени, чем ее действие на выделение других компонентов желчи.

Сопоставление эффектов влияния кальция и щелочной фосфатазы на желчеобразовательную функцию печени дает основание полагать, что влияние кальция на синтез и выделение желчных кислот, липопротеидных комплексных соединений и, возможно, других компонентов желчи происходит при непосредственном участии тканевых фосфатаз.

То обстоятельство, что под влиянием щелочной фосфатазы усиливается секреция как неорганических, так и органических компонентов желчи, свидетельствует об исключительно важной роли этого фермента не только в процессах выделения кальция, но и в механизме желчеобразования в целом.

\* \*  
\*

Изложенные в работе экспериментальные данные показывают, что в сложном комплексном процессе регуляции минерального обмена важная роль принадлежит печени. Она имеет весьма существенное значение в поддержании постоянства внутренней среды организма, участвуя в депонировании и выведении с желчью различных неорганических веществ и, в особенности, кальция.

Всасываясь из полости желудочно-кишечного тракта, неорганические электролиты по системе воротной вены попадают в печень, в связи с чем уже на этом этапе проявляется взаимообусловленная связь их обмена с функциями печени.

Сопоставление интенсивности выделения электролитов с желчью и мочой выявляет особенно большое удельное значение печени в кальциевом обмене, меньшее в обмене натрия и еще меньшее в обмене калия. Эта же закономерность подтверждается и в опытах с введением в организм солей этих электролитов.

В отличие от натрия и калия, которые при введении в полость желудочно-кишечного тракта экскретируются преимущественно почками, кальций при таком же пути поступления в организм в большем количестве (в 6 раз) выводится в составе желчи.

Между процессами междуточного и конечного обмена кальция с участием печени и почек существует определенная связь, направленная на регуляцию обмена эндогенного и экзогенного кальция. При поступлении кальция с кровью воротной вены его выделение значительно повышается с желчью, а в условиях введения солевого раствора в общей кровотоке (поверхностная вена предплечья) он экскретируется преимущественно с мочой. Таким образом, при увеличении содержания кальция в общем кровотоке включаются почечные механизмы регуляции гомеостаза, направленные на выведение кальция, а при повышенном поступлении солей из полости желудочно-кишечного тракта более важную роль в



регуляции его содержания во внутренней среде организма выполняет печень.

Как показали опыты на ангиостомированных собаках, а также результаты экспериментов с выключением печени из системы воротного кровоснабжения (прямая фистула Экка—Павлова), печень может оказывать влияние на процесс перехода кальция из крови воротной вены в общий кровоток. Если у животных после введения молочнокислого кальция (30 мг/кг) в полость желудочно-кишечного тракта значительно повышается содержание кальция в желчи, при одновременном депонировании его тканью печени, то у собак с порто-кавальным анастомозом в большей мере увеличивается его экскреция с мочой.

Следовательно, в регуляции обмена экзогенного кальция ведущая роль принадлежит печени, а при изменениях его содержания в крови — почкам. Этот вывод согласуется и с клиническими наблюдениями, свидетельствующими о том, что при заболеваниях костной системы, сопровождающимися повышенным выходом кальция в кровь, резко возрастает его экскреция с мочой, в то время как уровень поступления с пищей в большей степени отражается на его выведении с калом (A. Lichtwitz et al., 1961).

В механизме перехода кальция из крови в желчь важное значение играет его свойство активно взаимодействовать с органическими соединениями, отделяемыми тканью печени. Это также является существенным фактором и в предотвращении выпадения кальция в осадок в желчи. Этим, в частности, можно объяснить то, что несмотря на высокое содержание неорганических фосфатов в желчи, свободные фосфорнокальциевые соли не образуются в количествах, достаточных для выпадения осадков.

Следует отметить, что белки и другие органические соединения имеют решающее значение в предотвращении образования труднорастворимых соединений фосфата кальция и в крови. Так, если после добавления к плазме крови эквивалентного количества хлорида кальция и динатрийфосфата значительных количеств фосфата кальция не образуется, то при проведении подобной реакции в воде отмечается появление труднорастворимых его осадков (V. Кипо, 1961).

Важную роль в переносе кальция из крови в желчь и предотвращении выпадения его в осадок играют такие компоненты желчи как желчные кислоты. Под влиянием желчных кислот значительно увеличивается растворимость фосфата кальция, карбоната кальция, олеината кальция и других его соединений. На связь кальция с желчными кислотами

указывает обнаруженное нами стимулирующее действие Na-таурохолатов на выделение кальция с желчью при одновременном введении его солей и Na-таурохолатов в воротный кровоток печени. Об этом говорит и односторонний характер изменения содержания кальция и желчных кислот при угнетении или стимуляции желчеобразования. Эти результаты подтверждают возможность взаимодействия кальция с парными желчными кислотами за счет его комплексообразования с таурином, что химически было показано в опытах Минами (1955).

При повышенном выделении кальция с желчью возрастает и экскреция билирубина. Наличие такой корреляции указывает на возможную связь кальция и с этими компонентами желчи. Подобное предположение согласуется с клиническими наблюдениями о том, что при заболеваниях печени у людей, особенно в старческом возрасте, в желчном пузыре и желчных протоках часто обнаруживаются желчные камни, состоящие преимущественно из билирубината кальция.

Подтверждение связи выделения кальция печенью и синтеза органических соединений получено нами и в сравнительных исследованиях этого вопроса на животных с различным характером желчеобразовательной функции печени — собаках и кроликах. Как указывалось выше, желчь собак и кроликов существенно отличается по содержанию органических и неорганических компонентов. При этом, более высокой концентрации в желчи плотоядных натрия, калия и особенно кальция соответствует более высокий уровень желчных кислот и других органических соединений. Таким образом, на основании полученных данных можно говорить о возможности взаимодействия кальция не с каким-либо одним, а с многими органическими компонентами желчи.

В этой связи заслуживает особого внимания установленное нами стимулирующее влияние кальция на синтез в печени таких органических соединений, как желчные кислоты и липопротендные комплексные соединения, которые обеспечивают удержание кальция в желчи в солюбилизированном состоянии.

Более интенсивному выделению кальция с желчью и связанному с этим повышению секреции органических соединений печенью соответствует резкое нарастание аденозинтрифосфатазной активности ее ткани.

Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов (А. С. Саратиков, 1962) о том, что образование желчи связано с ресинтезом АТФ при участии фермента аденозинтрифосфатазы и что, возможно, подобные реакции



лежат в основе энергетического обеспечения секреторного процесса.

При рассмотрении механизмов выделения электролитов с желчью и влияния кальция на желчеобразовательную функцию печени заслуживает внимания отношение к этому процессу щелочной фосфатазы, которая, обладая групповой субстратной специфичностью, участвует во многих реакциях, протекающих в секреторных клетках.

В частности, наличие высокой фосфатазной активности в аппарате Гольджи и других структурах печеночных клеток послужило ряду авторов основанием высказать предположение об участии щелочной фосфатазы в процессах концентрации и уплотнения веществ, которые подлежат выведению из клеток (H. Kirkman, A. E. Severinghaus, 1938; L. G. Gare, 1961). По мнению J. R. Bradfield (1950), J. F. Danielli (1952, 1954), Т. Розенберга, В. Вильбрандта (1955), R. J. Bagnett (1959), А. М. Уголева (1967), Е. А. Шубниковой (1967) в результате усиления фосфатазной активности создаются необходимые предпосылки для переноса веществ в клетку и за ее пределы.

Нами установлена определенная связь между процессом перехода кальция из крови в желчь и активностью щелочной фосфатазы ткани печени (глицерофосфатазы). При увеличении выделения кальция с желчью, достигаемого инфузией солевого раствора в воротный кровоток печени, активность глицерофосфатазы возрастала у собак на 37,0%. Одновременно с этим повышалось и выделение фермента с желчью.

Эти результаты согласуются с данными гистохимических определений, показавших, что под влиянием кальция усиливается синтез щелочной фосфатазы в клеточных структурах печени, в результате чего повышается ее функциональная активность.

Изменение метаболических процессов в ткани печени с участием кальций активируемой АТФ-азы и щелочной фосфатазы является важным фактором в механизме желчеобразования и процессах перехода кальция из крови в желчь.

Прямым доказательством этого положения являются опыты по изучению влияния щелочной фосфатазы на секрецию органических и неорганических соединений желчи. Так, при внутривенном введении фермента существенно усиливается выделение кальция, желчных кислот, липопротеидных комплексных соединений и билирубина. Сходный эффект влияния солей кальция и щелочной фосфатазы на желчеобразовательную функцию печени может служить доказательством того, что исследуемые нами ферментативные реакции ткани следу-

ет рассматривать как звено в ионном механизме регуляции желчеобразовательной и выделительной функции печени.

На основании полученных данных представляется возможным рассмотреть некоторые положения механизма выделения кальция с желчью. Во многие руководства по физиологии желчеобразовательного процесса вошло представление о том, что концентрация электролитов в желчи соответствует их уровню в крови. На основании этого был выдвинут ряд гипотез, обосновывающих переход натрия, калия и других одновалентных ионов путем транс- и интерцеллюлярной фильтрации (D. L. Cook et al., 1952), осмотической фильтрации (I. Sperber, 1959) и диффузии (R. W. Grauer, 1952). Такое толкование механизма желчеобразования исключает активное участие печени в регуляции солевого состава желчи, предопределяя тем самым пассивную роль электролитов в ее пищеварительных и обменных реакциях. Между тем, проведенные нами исследования показывают, что выделение натрия, калия и кальция с желчью находится в тесной связи с интенсивностью метаболических процессов в печени и зависит от ее функционального состояния, а также содержания солей в организме.

Не разбирая более подробно существующие гипотезы перехода электролитов из крови в желчь, отметим лишь, что они основаны на желчно-плазменном соотношении одновалентных ионов и не учитывают возможности активного переноса веществ через мембраны секреторно-сосудистого аппарата печени.

Приведенные выше данные дают основание считать, что в основе выделения кальция из крови в желчь лежит не простой процесс фильтрации, а его активный перенос при непосредственном участии органических соединений, отделяемых тканью печени. Они свидетельствуют как об участии печени в регуляции кальциевого обмена, так и о влиянии кальция на ферментативные, синтетические и секреторные процессы в печени. В связи с этим обмен кальция в исследованной системе имеет важное значение как для регуляции электролитного обмена, так и для других процессов, в том числе имеющих прямое отношение к механизму образования желчи. Кальций усиливает ферментативную активность АТФ-азы и щелочной фосфатазы ткани печени. В ее секреторно-сосудистом аппарате развиваются реактивные изменения, характеризующие усиление метаболических процессов. Одновременно с этим повышается секреция желчных кислот, липопротеидных комплексных соединений и выделение билирубина. Поэтому энтеро-гепатический кругооборот кальция



можно рассматривать как один из физиологических механизмов, необходимых для обеспечения желчеобразовательной функции, и за кальцием следует признать важную биологическую роль в формировании желчи, как многокомпонентного и сложного секрета.

## ВЫВОДЫ

1. В механизме регуляции электролитного и особенно кальциевого обмена существенная роль принадлежит желчеобразовательной функции печени.

2. Выделение натрия, калия и кальция с желчью зависит от интенсивности метаболических процессов в печени, ее функционального состояния, а также от содержания солей в организме.

3. Выделение солей кальция, поступающих в больших количествах из желудочно-кишечного тракта, осуществляется преимущественно печенью в составе желчи.

4. В отличие от кальция экскреция натрия и калия при их избыточном введении в организм происходит главным образом с участием почек.

5. Обладая способностью к депонированию поступающего из полости желудочно-кишечного тракта кальция и выведению его с желчью, печень принимает участие в регуляции кальциевого гомеостаза. В механизме такой регуляции важное значение имеет энтеро-гепатический кругооборот кальция как звено его межклеточного обмена.

6. Энтеро-гепатический кругооборот кальция является важным фактором, обуславливающим его участие в регуляции желчеобразовательной функции печени.

7. Поступление кальция в печень с кровью воротной вены вызывает:

а) повышение синтеза и выделения с желчью липопротеидных комплексных соединений;

б) усиление образования желчных кислот и повышение билирубиновыделительной функции печени;

в) активирование АТФ-азы и щелочной фосфатазы ткани печени и усиление интенсивности ее метаболических процессов.

8. Кальций оказывает на желчеобразовательную функцию печени такой же эффект, как и внутривенно введенная (0,45 ед/кг) щелочная фосфатаза, которая усиливает внешнесекреторную деятельность печени и секрецию желчных кислот, стимулирует синтез и выделение с желчью липопротеидных комплексных соединений, повышает выделение печенью билирубина и неорганических электролитов.

9. Сходный эффект влияния кальция и щелочной фосфатазы на секреторные процессы в печени указывает на то, что в основе ионного механизма регуляции желчеобразовательной функции лежит усиление метаболических процессов, протекающих с участием кальций-активируемой АТФ-азы и щелочной фосфатазы.

10. Между выделением кальция и секреторной органических соединений существует четко выраженная положительная коррелятивная связь, подтверждающая его участие в образовании желчи как многокомпонентного и сложного секрета.

11. Наличие связи кальция с макромолекулярными органическими соединениями, не диффундирующими через мембранный барьер, а также более высокая его концентрация у собак в желчи, чем в плазме крови, свидетельствует о том, что в основе механизма его выделения из крови в желчь лежит не простой процесс фильтрации, а активный перенос.

12. Переход кальция из крови в желчь связан с повышением тканевой активности АТФ-азы, щелочной фосфатазы и усилением обмена фосфатов в печени.

13. Высокая интенсивность выделения кальция с желчью обуславливается способностью клеток печени переносить комплексы кальция с белками и другими органическими соединениями. Эти комплексные соединения не могут свободно переходить через гломерулярную мембрану почечных канальцев.

14. Печень собак и в меньшей степени кроликов обладает способностью к выделению желчи, концентрированной по содержанию электролитов.

15. В механизме концентрирования кальция решающую роль играют макромолекулярные органические компоненты желчи, образующие с ним комплексные соединения.

16. Образование комплексов кальция с органическими соединениями является важным фактором, обеспечивающим связывание свободных ионов кальция в желчи и препятствующим образованию труднорастворимых кальциевых осадков.



#### МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ:

1. Содержание некоторых электролитов в желчи (Na, K и Ca) и их определение методом пламенной фотометрии. Физиол. журнал АН УССР, 1963, т. 9, № 3.
2. К методике изучения желчеобразования в хронических опытах. (Совместно с П. В. Лахиным). Физиол. журнал АН УССР, 1963, т. 9, № 4.
3. О значении энтерогепатического кругооборота желчи в желчеобразовательной функции печени (совместно с Е. В. Папуш). Сб. III республиканской конференции по физиологии и биохимии с/х животных, Львов, 1964.
4. О роли печени в экскреции кальция из организма. Тезисы 6 съезда Укр. физиол. общества, 1964.
5. Значение энтеро-гепатического кругооборота желчи в изменении ее электролитного состава. Сб. Регуляция вегетативных функций организма, Киев, Наука, 1965.
6. Роль печени в выделении Ca из организма. Физиол. журнал АН УССР, 1965, т. XI, № 1.
7. Роль печени в кальциевом обмене. Доклады АН УССР, 1965.
8. О роли печени в выделении неорганических солей из организма. Сб. Вопросы курортного лечения больных с заболеваниями органов пищеварения, Киев, Здоровье, 1965.
9. Роль печени и почек в выделении натрия из организма. Физиол. журнал АН УССР, 1965, т. XI, № 5.
10. О значении функциональных связей печени и почек в регуляции минерального обмена. Реф. докладов конфер. по физиологии и патологии пищеварения, Львов, 1965.
11. Влияние трускавецкой минеральной воды Нафтуса № 2 (бутылочная) на водно-солевой обмен, функцию почек и печени (совм. с Б. Е. Есипенко и др.). Ки.: Курортное лечение больных мочекаменной болезнью, Киев, Здоровье, 1966.
12. Выделение электролитов с желчью и мочой у собак при патологии печени. Тезисы республиканской конференции по заболеваниям печени и желчевыводящих путей. Донецк, 1966.
13. К вопросу о механизме экскреции кальция с желчью. Тезисы докладов 2 научной конференции по водно-солевому обмену и функции почек, посвящ. памяти А. Г. Гинецинского, Новосибирск, 1966.
14. Влияние норадреналина на желчеобразовательную функцию печени и выделение электролитов с желчью. Тезисы докл. IX конфер. по физиологии пищеварения, посвящен. 50-летию Великой Октябрьской социалистической революции, Одесса, 1967.
15. Об участии печени в электролитном обмене. Физиол. журнал СССР им. Сеченова, 1967, т. LIII, № 3.
16. Желчеобразовательная функция печени и ее значение в межуточном обмене Ca у собак с порто-кавальным анастомозом. Патолог. физиология и экспериментальная терапия, 1967, № 4.
17. Влияние солей кальция на выделение фосфорных соединений и щелочной фосфатазы с желчью. Физиол. журнал АН УССР, 1967, № 6, т. XIII.

18. К вопросу о связи между выделением  $Ca^{++}$  и другими компонентами желчи. Матер. VIII съезда Укр. физиол. общества, 1968.

19. Роль щелочной фосфатазы в секреторной деятельности печени. Физиол. журнал АН УССР, 1969, № 1, т. XV.

20. Роль желчных кислот в формировании электролитного состава желчи. Физиол. журнал АН УССР, 1969, № 4, т. XV.

21. К вопросу о механизме активного транспорта Ca из крови в желчь. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1969, № 7.

22. Влияние кальция на образование щелочной фосфатазы в печени (совместно с З. Я. Ткаченко). Физиол. журнал АН УССР (в печати).



