

В. С. Якушев, Е. В. Миронова, В. И. Курипка,
О. Б. Макоед, А. А. Рыжов

БАЛАНС КАЛЬЦИЯ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ

Известно, что при эмоционально-болевым стрессе (ЭБС) изменяется транспорт кальция и характер его аккумуляции в ретикулуме клеток различных отделов головного мозга [1], сердца [6]. Указанные сдвиги сопровождаются увеличением концентрации ионов кальция в цитоплазме клеток и приводят к повышению их содержания в митохондриях с последующим нарушением функции митохондрий, активации Ca^{2+} -АТФазы и повышенному расходу АТФ, стимуляции тканевой липазы и интенсификации липолиза. В конечном итоге в органах будут формироваться различные структурные и функциональные нарушения, особенно хорошо изученные для сердечно-сосудистой системы. Однако, несмотря на то, что уже многое известно о характере влияния быстро появляемого сдвига в обмене кальция на метаболизм органов при стрессорных и ишемических повреждениях [6], до настоящего времени не ясен, во-первых, обмен кальция между органами в условиях влияния ЭБС, во-вторых, в литературе отсутствуют данные о балансе кальция при воздействии на организм эмоциональных стрессорных факторов. Поэтому интерес к такому исследованию проявлялся в том, что впервые необходимо было оценить не только динамику содержания кальция в органах и крови во время развития ЭБС и недельный период его последствий на организм, но и сопоставить ее с характером его экскреции из организма с применением специального кишечного маркера [16]. Проведение подобной экспериментальной работы позволит выявить ранее неизвестные закономерности обмена кальция при эмоционально-болевым стрессе и определить значение выявленных сдвигов в нарушении функции и метаболизма органов не только в ранние, но и отдаленные периоды последствий стресса на организм.

Методика

Опыты проведены на 80 крысах линии Вистар, содержащихся на стандартном комбикормовом рационе с добавлением премикса в течение 2 нед до эксперимента и во время опыта [5].

Все животные делились на группы: I — крысы ($n=11$), II — животные, исследованные в период воспроизведения ЭБС [11] через 2 ($n=9$), 4 ($n=10$), 6 ($n=10$) ч после начала опыта; развитие ЭБС у крыс, подвергнутых 6 ч воздействию стрессорного фактора контролировалось по наличию язв желудка, инволюции тимуса, а также гиперплазии надпочечников; III — животные, которые подвергались исследованию через 1 ($n=10$), 2 ($n=10$), 5 ($n=10$) и 7 ($n=10$) сут после воспроизведения ЭБС. В качестве объекта исследования были выбраны сыворотки крови, левый желудочек сердца, печень, полушария головного мозга, аорта и фекалии.

Содержания кальция определялось с помощью наборов химических реактивов для определения кальция в биологическом материале фирмы «Лаксма» (ЧССР), основанного на его взаимодействии с глиоксил-бис-(2-оксанилом) в щелочной среде.

В сыворотке крови определялось общее содержание кальция, а также количество ионизированного кальция, которое определялось с учетом концентрации общего белка сыворотки крови и альбумина, которые исследовались общепринятыми методами [9, 13].

Для изучения концентрации кальция в указанных органах, а также в фекалиях, их подвергали минерализации при температуре 600°C и последующей обработке 2 н. HCl [16].

Для оценки баланса кальция крысам после суточного голодания вводили кармин, выполняющий роль маркера для сбора кала в течение трехдневного периода [16].

Установлено, что у интактных крыс содержание кальция и его фекальная экскреция соответствует описанным [4, 9, 10].

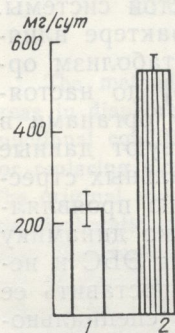
Полученные данные подвергались статистической обработке.

Результаты

Установлено, что уже в период воспроизведения ЭБС в сыворотке крови отмечается уменьшение содержания кальция по сравнению с интактными животными. Из табл. 1 видно, что наибольшее снижение его концентрации обнаруживается через 6 ч после начала опыта, т. е. в период максимального стрессорного повреждения слизистой оболочки желудка и изменений гамк-эргической системы мозга, отмеченных ранее [10].

Изучение содержания кальция в сыворотке крови в различные периоды (1, 2, 5, и 7 сут) после воспроизведения стресса также выявило снижение его количества по сравнению с интактными животными. К 7 сут после начала опыта отмечается нормализация содержания кальция в сыворотке крови.

Таким образом, все периоды формирования и последствия эмоционального стресса характеризуются снижением содержания кальция в сыворотке крови. Обращает на себя внимание тот факт, что гипокальци-



Экскреция кальция с калом у здоровых крыс (1) и крыс, подвергнутых воздействию ЭБС (2).

Светлый столбик — содержание кальция в фекалиях интактных крыс; заштрихованный — подвергнутых воздействию ЭБС.

емия наблюдается уже в период развития полного объема стрессорного повреждения. Одновременно выявлено, что в крови животных, подвергнутых ЭБС, уменьшается и концентрация ионизированного кальция (табл. 2). Гипокальциемия развивается на фоне существенных сдвигов содержания кальция в отдельных органах (табл. 1).

Таблица 1. Содержание кальция в сыворотке крови и тканях белых крыс в различные периоды

Интактные	Периоды воспроизведения ЭБС			
	2 ч	4 ч	6 ч	1 сут
Сыворотка крови (ммоль/л)				
2,11±0,053 (11)	1,63±0,08** (9)	1,88±0,07* (10)	1,48±0,05** (10)	1,72±0,04** (10)
Сердце (левый желудочек) (ммоль/кг ткани)				
1,87±0,03 (10)	1,35±0,01** (9)	1,32±0,01** (9)	1,10±0,01** (8)	1,40±0,02** (8)
Печень (ммоль/кг ткани)				
2,77±0,02 (10)	3,89±0,06** (9)	3,77±0,04** (9)	3,95±0,09** (8)	4,05±0,03** (9)
Полушария головного мозга (ммоль/кг ткани)				
1,08±0,01 (10)	1,33±0,01** (7)	1,31±0,02* (9)	1,50±0,02** (9)	1,56±0,02** (10)
Аорта (ммоль/кг ткани)				
1,58±0,02 (8)	1,77±0,02* (5)	1,87±0,01** (4)	2,02±0,01** (5)	2,18±0,01** (5)

Примечание. ВВ скобках — число животных; * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ по отношению к интактным животным.

В левом желудке кальция как во время действия. Особенно дефицит кальция наблюдается в печени

В печени конце развития ЭБС (2, 4) воздействия ЭБС и нормальным уровнем.

Табл. 1 в сыворотке

Группы опытов

Животные
6 ч
2 сут
5 сут

В полушариях головного мозга наблюдается увеличение содержания кальция, наибольшая его величина наблюдается через 1 сут после воздействия

В аорте воздействие ЭБС приводит к снижению содержания кальция по отношению к интактным животным

Таким образом, в желудочке сердца наблюдается снижение содержания кальция

В левом желудочке сердца отмечается уменьшение концентрации кальция как во время воспроизведения ЭБС, так и в период его последствий. Особенно интересным является тот факт, что наибольший дефицит кальция наблюдается в момент максимального развития ЭБС.

В печени концентрация кальция постепенно нарастает в периоды развития ЭБС (2, 4, 6 ч), достигая максимума к одним суткам после воздействия ЭБС и составляет в этот период 145 % по сравнению с исходным уровнем.

Т а б л и ц а 2. Содержание ионизированного кальция в сыворотке крови в различные периоды воздействия ЭБС, $M \pm m$ (ммоль/л)

Группы опытов	Содержание ионизированного кальция, скорректированного по альбумину	Содержание ионизированного кальция, скорректированного по общему белку
Интактные животные		
	$1,85 \pm 0,31$ (6)	$0,91 \pm 0,04$ (6)
Животные, подвергнутые воздействию ЭБС		
6 ч	$1,36 \pm 0,09^{**}$ (6)	$0,70 \pm 0,03^{**}$ (6)
2 сут	$1,32 \pm 0,09^{**}$ (6)	$0,75 \pm 0,04^{**}$ (6)
5 сут	$0,83 \pm 0,13$ (6)	$0,553 \pm 0,05^{**}$ (6)

В полушариях головного мозга наблюдается та же динамика. Однако увеличение концентрации кальция имеет постепенный характер и наибольшая его величина 143 % по сравнению с нормой отмечается через 1 сут после воздействия ЭБС.

В аорте воздействие ЭБС вызвало также повышение концентрации кальция по отношению к интактным животным.

Таким образом, ЭБС сопровождается дефицитом кальция в левом желудочке сердца и его избытком в печени, полушариях головного

Содержание кальция в сыворотке крови и тканях крыс в различные периоды воздействия ЭБС ($M \pm m$)

Сроки после воспроизведения ЭБС					
6 ч	1 сут	2 сут	5 сут	7 сут	
Сыворотка крови (ммоль/л)					
$1,48 \pm 0,05^{**}$ (10)	$1,72 \pm 0,04^{**}$ (10)	$1,60 \pm 0,04^{**}$ (10)	$1,19 \pm 0,07^{**}$ (10)	$2,19 \pm 0,03$ (9)	
Сердце (левый желудочек) (ммоль/кг ткани)					
$1,10 \pm 0,01^{**}$ (8)	$1,40 \pm 0,02^{**}$ (8)	$1,36 \pm 0,02^{**}$ (8)	$1,40 \pm 0,03^{**}$ (9)	$0,84 \pm 0,01^{**}$ (10)	
Печень (ммоль/кг ткани)					
$3,95 \pm 0,09^{**}$ (8)	$4,05 \pm 0,03^{**}$ (9)	$3,8 \pm 0,01^{**}$ (9)	$2,53 \pm 0,03^{**}$ (8)	$2,86 \pm 0,05^{**}$ (10)	
Полушария головного мозга (ммоль/кг ткани)					
$1,50 \pm 0,02^{**}$ (9)	$1,56 \pm 0,02^{**}$ (10)	$1,50 \pm 0,03^{**}$ (8)	$1,30 \pm 0,01^{**}$ (10)	$1,08 \pm 0,01$ (8)	
Аорта (ммоль/кг ткани)					
$2,02 \pm 0,01^{**}$ (5)	$2,18 \pm 0,01^{**}$ (5)	$1,97 \pm 0,02^{**}$ (5)	$1,57 \pm 0,04$ (5)	$1,45 \pm 0,02$ (5)	

$p < 0,001$ по отношению к интактным животным.

мозга и аорте, которые реализовались максимально через 1 сут после воздействия ЭБС. К концу 1 нед после начала стресса отмечается нормализация содержания кальция в большинстве исследуемых органов.

Параллельно, с указанными сдвигами в содержании кальция в сыворотке крови и исследуемых органах, меняется фекальная экскреция кальция. Из рисунка видно, что количество выводимого с калом кальция составляет 255 % по сравнению с интактными животными.

Анализ полученных результатов показал, что воздействие ЭБС на организм сопровождается глубокими сдвигами в обмене кальция, связанными с гипокальциемией, отрицательным кальциевым балансом и его перераспределением в отдельных органах. Вместе с тем уменьшение ионизированной формы кальция в сыворотке крови подтверждает уменьшение поступления в кровь паратгормона и совпадает во времени со снижением всасывания кальция в кишечнике. Последнее подтверждается резким увеличением фекального кальция животных, подвергнутых воздействию ЭБС.

В первую очередь гипокальциемия формируется в момент воздействия ЭБС, а затем сохраняется в отдаленные периоды его последствий. Это указывает на длительный гормональный сдвиг, вызванный уменьшением продукции паратгормона. В то же время она сама по себе является мощным стимулом выделения самого паратгормона [17] и поэтому можно полагать, что это является дополнительным фактором истощения продукции паратгормона в первые периоды последствий ЭБС. Это, по нашему мнению, серьезно предопределяет характер напряженного функционирования паращитовидных желез в период воздействия ЭБС на организм, сопровождающегося затем нарушением их гормональной активности.

Одновременно с этим дефицит кальция в сыворотке крови связан с увеличением его проницаемости в желудке и других отделах кишечника, так как известно, что воздействие ЭБС на организм сопровождается развитием язв в желудочно-кишечном тракте.

Другой причиной гипокальциемии может быть избыточная продукция кортикостероидных гормонов, концентрация которых в сыворотке крови при ЭБС увеличена [6]. Известно, что они уменьшают всасывание кальция в кишечнике и дополнительно к тому же способствуют стимуляции образования паратгормона [9, 17]. Однако активирующее влияние кортикостероидов осуществляется преимущественно в течение небольшого отрезка острого периода (до 1 сут), а в остальные периоды воздействия ЭБС роль постоянно действующего истощающего фактора указанных желез выполняет сама гипокальциемия.

Подобный сдвиг в обмене кальция может оказать влияние и на функцию других желез внутренней секреции в связи с тем, что для высвобождения большинства гормонов необходимо достаточное количество экстрацеллюлярного кальция [14], зависящего от его концентрации в сыворотке крови. В первую очередь это касается инсулина и некоторых других гормонов. Поэтому выявленный сдвиг в содержании кальция в крови может явиться важным патогенетическим моментом в нарушении гормональной регуляции в организме, подвергнутом воздействию ЭБС. Однако эффекты гипокальциемии будут проявляться в зависимости от динамики содержания кальция в органах, которая в них оказалась разнонаправленной. Так, снижение содержания кальция в левом желудке сердца отражает нарушение механизмов аккумуляции кальция в сердце. Известно, что общий его пул в органе зависит от темпа его взаимодействия с сиаловой кислотой наружной клеточной мембраны [18], с фосфолипидами мембран [15], со способностью ретикулаума и митохондрий накапливать кальций. Последнее связано с обеспеченностью АТФ, характером АТФазных реакций, а также уровнем окислительных процессов при ЭБС [12]. Поэтому можно думать, что снижение содержания кальция в левом желудочке сердца является общим выражением изменения соотношения всех указанных процессов в характере аккумуляции кальция, а не только уменьшения

ем активности кал
вет проявляется в
лудочка сердца пр

В то же вре
кальция, что, по-в
крупных стволов
[6]. В конечном
рования гладкой
пидных комплексо

Таким образо
нарушение обмена
левый желудочек с

Оценивая при
мозга, можно отме
ме описанных сдви
га изменяется хар
на обмен электро
дельных структура
ной из причин из
можения, а также
дачи в связи с на

Другим орган
ется печень. Оцен
прийти к выводу,
так как эта особе
мии [9]. С друго
являются нарушен
в этом органе свя
торая существенн
вательных процес
ЭБС. Вместе с тем
ется проведение сп

Таким образо
са, а также в нед
ся отрицательный
циемией и перерас
дочке сердца его
мозга, печени и аор

V. S. Y

CALCIUM

It is determined t
during a week period
balance followed by
concentration decreases
hemispheres, liver and a

Medical Institute, Zapor

1. Давыдов В. В., Кр
мой АТФазы гипот
ния у крыс.— Вопр.
2. Давыдов В. В., Тв
Кребса и ферментс
стрессовых состоян
3. Давыдов В. В., Тв
тидов и креатинфо
ниях стресса.— Жу

ем активности кальциевой АТФазы СПР [6]. Физиологический же ответ проявляется в уменьшении сократительной способности левого желудочка сердца при ЭБС [6].

В то же время, в аорте реализуются условия для накопления кальция, что, по-видимому, отражает процесс повреждения при ЭБС крупных стволов сосудистой системы, а не только мелких артериол [6]. В конечном итоге это может повлиять на характер функционирования гладкой мускулатуры, темп образования кальций-белково-липидных комплексов в аорте и т. д.

Таким образом, одним из последствий ЭБС на организм является нарушение обмена кальция в сердечно-сосудистой системе, включая левый желудочек сердца и различные отделы аорты.

Оценивая причины накопления кальция в полушариях головного мозга, можно отметить, что они могут реализовываться в полном объеме описанных сдвигов, так как при ЭБС в полушариях головного мозга изменяется характер метаболических процессов [2, 3], влияющих на обмен электролитов. Повышение же концентрации кальция в отдельных структурах полушарий головного мозга может послужить одной из причин изменения соотношения процессов возбуждения и торможения, а также оказать влияние на механизм синаптической передачи в связи с наличием кальций-активируемой холинэстеразы.

Другим органом, где концентрация кальция увеличивается, является печень. Оценивая возможные причины указанного сдвига, можно прийти к выводу, что он не связан с повышенным захватом кальция, так как эта особенность печени проявляется в условиях гиперкальциемии [9]. С другой стороны, учитывая, что при ЭБС в печени [8] выявляются нарушения метаболизма, можно думать, что прирост кальция в этом органе связан с уменьшением его выделительной функции, которая существенно зависит от интенсивности окислительно-восстановительных процессов, в первую очередь страдающих при воздействии ЭБС. Вместе с тем для уточнения высказанных предположений, требуется проведение специальных исследований.

Таким образом, при формировании эмоционально-болевого стресса, а также в недельный период его последствия в организме создается отрицательный кальциевый баланс, сопровождающийся гипокальциемией и перераспределением кальция в органах. Так, в левом желудочке сердца его концентрация снижается, а в полушариях головного мозга, печени и аорте увеличивается.

V. S. Yakushev, E. V. Mironova, V. I. Kuripka,
O. B. Makoed, A. A. Ryzhov

CALCIUM BALANCE UNDER EMOTIONAL-PAIN STRESS

It is determined that the formation of the emotional-pain stress and its aftereffect during a week period induce the development in the organism of the negative calcium balance followed by hypocalcemia and redistribution of calcium in organs. Thus its concentration decreases in the left ventricle of the heart and increases in the cerebral hemispheres, liver and aorta.

Medical Institute, Zaporozhie

Список литературы

1. Давыдов В. В., Крауз В. А., Якушев В. С. Изменение активности Са, Mg-зависимой АТФазы гипоталамуса и миокарда при формировании невротического состояния у крыс. — *Вопр. мед. химии*, 1981, 27, № 3, с. 336—344.
2. Давыдов В. В., Твердохлиб В. П., Якушев В. С. Активность дегидрогеназ цикла Кребса и ферментов тканевого дыхания в полушариях головного мозга крыс при стрессовых состояниях. — *Укр. биохим. журн.*, 1981, 53, № 6, с. 40—44.
3. Давыдов В. В., Твердохлиб В. П., Якушев В. С. Содержание адениловых нуклеотидов и креатинфосфата в полушариях головного мозга при различных проявлениях стресса. — *Журн. невропатологии и психиатрии*, 1982, 32, вып. 5, с. 671—674.