



касающиеся АД у крыс со стрептозотоциновым диабетом. По-видимому, это длительности диабета, выраженный пример, наличием или отсутствием измерения АД [5]. Повышенные и другие авторы, проводившиеных [4], в то время как при радиальных изменениях СИ обнаружить не

снижение АД у животных-диабетиков сниженному ОПСС. Возможность у крыс-диабетиков является тонуса сосудов вследствие различных факторов, например, гиперосмолярности [7] и снижения рикторным воздействиям [8], на клеток сосудов [8, 13] и струк-

ков происходит, по-видимому, в вазате. Венозный возврат может замена внутрисосудистой жидкости, о русла [4], разрастания венозные обнаружены у животных-

овали также показатели региональное кровотока в скелетных крыс-диабетиков и снижение очках. Разнонаправленные изменения отражают, по-видимому, гетерогенные сосудистых областях. Считают, что связь связана со структурными изменениями является следствием увеличения перфузии, возникающих на ранних исходах от архитектуры кровяных последствия гиперперфузии для мышц [13]. Так, в скелетных мышечных артериол может привести к тому, что капиллярное давление из-за структурные изменения капилляров, например, в почках, где постоянно в активном состоянии мышечных артериол приводят к сужению давления и, значит, к более высоким и снижению кровотока.

стремится к диабете темной и регионарной гемодинамике, повышением СИ, снижением мышечных сосудистых областях.

DYNAMICS DIABETES

described in streptozotocin (STZ)-induced changes on the hemodynamic state, by microsphere technique, were studied in rats, as well as in age-control. After 12 weeks after induction of diabetes in 12 weeks of the diabetic state the decrease in cardiac index, decrease in total

peripheral resistance and altered regional blood flow. These results suggest that important hemodynamic alterations are present in the chronic diabetic state.

M. V. Lomonosov University,
State Committee of People's Education of the USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барбашина Н. Е., Брод В. И., Голубь А. С. и др. Патологическая трансформация венозной части микросудистого русла в моделях хронической гипертензии и гипергликемии // Тр. симп. «Венозное кровообращение и лимфообращение». — Алматы. — 1989. — С. 35—37.
- Дугин С. Ф., Медведев О. С. Влияние наркоза на регуляцию сердечно-сосудистой системы // Итоги науки и техники. Сер. Физиология человека и животных. — 1990. — Т. 41. — С. 6—34.
- Медведев О. С., Мурашев А. Н., Меерцук Ф. Е., Дугин С. Ф. Многократные изменения параметров системной и регионарной гемодинамики у бодрствующих крыс // Физиол. журн. СССР. — 1986. — 72, № 2. — С. 253—256.
- Carbonell L. F., Salom N. G., Garcia-Estan J. et al. Hemodynamic alterations in chronically conscious unrestrained diabetic rats // Amer. J. Physiol. — 1987. — 252. — H900—H905.
- Christlieb A. R., Long R., Underwood R. H. Reninangiotensin-aldosteron system, electrolyte homeostasis and blood pressure in alloxan diabetes // Amer. J. Med. Sci. — 1979. — 277. — P. 295—304.
- Cohen R. A., Tesfamariam B., Weisbrod R. M., Ziltnay K. M. Adrenergic denervation in rabbits with diabetes mellitus // Amer. J. Physiol. — 1990. — 259. — H55—H61.
- Friedman J. J. Vascular sensitivity and reactivity to norepinephrine in diabetes mellitus // Ibid. — 1989. — 256. — H1134—H1138.
- Head R. J., Longhurst P. A., Panek R. L., Stitzel R. E. A contrasting effect of the diabetic state upon the contractile responses of aortic preparations from the rat and rabbit // Brit. J. Pharmacol. — 1987. — 91, N 2. — P. 275—286.
- Larkins R. G., Hill M. A. Alterations in distribution of cardiac output in experimental diabetes in rats // Amer. J. Physiol. — 1989. — 257. — H571—H580.
- Moore S. A., Bohlen H. G., Miller B. G., Evan A. P. Cellular and vessel wall morphology of cerebral cortical arterioles after short-term diabetes in adult rats // Blood vessels. — 1985. — 22. — P. 265—277.
- Parving H.-H., Viberti G. C., Keen H. et al. Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy // Metabolism. — 1983. — 32. — P. 943—949.
- Quigley A. A., Iaffaldano P., Guerrero I. L. et al. Prostacyclin and pathogenesis of hemodynamic abnormalities of diabetic ketoacidosis in rats // Diabetes. — 1989. — 38, N 12. — P. 1585—1594.
- Tilton R. G., Chang K., Pugliese G. et al. Prevention of hemodynamic and vascular albumin filtration changes in diabetic rats by aldose reductase inhibitors // Diabetes. — 1989. — 38, N 10. — P. 1258—1270.
- Van der Zee C. E. E. M., Van der Buuse M., Gispen W. H. Beneficial effect of an ACTH-(4—9) analog on peripheral neuropathy and blood pressure response to tyramine in streptozotocin diabetic rats // Eur. J. Pharmacol. — 1990. — 177. — P. 211—213.
- Ytre L. F., Smith J. K., Benoit J. N. et al. Role of glucagon in intestinal hyperemia associated with early experimental diabetes mellitus // Amer. J. Physiol. — 1988. — 255. — G542—G546.

Московский ун-т им. М. В. Ломоносова
М-ва здравоохранения СССР

Материал поступил
в редакцию 25.12.90

УДК 577.161.2:577.161.5

А. А. Сокольников, В. М. Коденцова, В. Б. Спиричев

Содержание кальция и фосфора в костной ткани у овариэктомированных крыс с переломом большой берцовой кости: влияние витамина К и метаболитов витамина D

Досліджували вміст кальцію та фосфору в кістковій тканині оваріектомованих щурів після перелому великої гомілкової кістки. Виявлено, що на відміну від несправжньоопераціоних тварин, у яких перелом

© А. А. СОКОЛЬНИКОВ, В. М. КОДЕНЦОВА, В. Б. СПІРИЧЕВ, 1991

супроводжувався зниженням вмісту кальцію, фосфору в правому проксимальному епіфізі гомілкової кістки та його щільності, у оваріектомованих тварин значення цих показників збільшувалися. При цьому зниження щільності епіфіза і вмісту кальцію та фосфору у великій гомілковій і стегновій кістках лівої кінцівки було схоже у несправжньо-оперованих та оваріектомованих щурів. Введення оваріектомованим тваринам з переломом великої гомілкової кістки $1\alpha(OH)D_3$, $24R$, $25(OH)_2D_3$ та вітаміну К не мало позитивного впливу на стан кісткової тканини, що, однак, не заперечує можливості позитивного ефекту цих препаратів в інших дозах і протягом більш тривалого терміну їх використання.

Введение

В пожилом возрасте резорбция костей доминирует над их образованием, следствием чего является прогрессирующая потеря их массы и плотности, лежащая в основе постменопаузного остеопороза [9]. Основной причиной этих изменений, как полагают, является снижение секреции половых гормонов, особенно эстрогенов, что приводит к уменьшению синтеза в почках активных метаболитов витамина D и всасывания кальция в кишечнике [10]. В свою очередь потеря плотности кости является существенным фактором риска для человека в отношении переломов костей.

Для лечения остеопороза применяли кальций, эстрогены, фторид натрия, витамин D [9, 15]. Однако курс лечения, включающий эти препараты, либо был неэффективным, либо оказывал нежелательное побочное действие [8, 12, 16]. Открытие активных метаболитов витамина D предоставило новые возможности для лечения этого заболевания, однако, их применение также не оказалось достаточно эффективным [14, 17, 19, 20]. В последние 5–6 лет появились данные об участии в остеогенезе витамина K [7, 13], которое, вероятно, может быть опосредовано зависящими от него Са-связывающими белками (например, остеокальцином). Кроме того было обнаружено, что у людей с постменопаузным остеопорозом концентрация витамина K в крови снижена в 2–3,5 раза по сравнению с нормой [11]. Значительное снижение концентрации витамина K в крови наблюдается у больных с переломами костей [5].

В нашей работе в качестве экспериментальной модели постменопаузного остеопороза использовали овариэктомированных крыс [4, 18, 21]. В задачу исследования входило определить содержание кальция и фосфора в костной ткани после перелома большой берцовой кости, а также была предпринята попытка оценить возможность применения метаболитов витамина D — 24 R, $25(OH)_2D_3$ и $1\alpha(OH)D_3$ — в комбинации с витаминами K₁ и K₃ для лечения переломов при постменопаузном остеопорозе.

Методика

В исследовании использовали крыс-самок породы Вистар массой 200 г. Животных опытных групп подвергали двусторонней овариэктомии, контрольных — ложной операции. Через 1 год после операции производили перелом большой берцовой кости левой задней конечности. Все операции осуществляли под эфирным наркозом. В течение всего исследования животные находились на виварийном рационе Института питания АМН СССР, содержание кальция и фосфора в котором составляло 0,74 и 0,47 % соответственно. После перелома животных разделили на следующие группы: 1-я — ложнооперированные без перелома, 2-я — ложнооперированные с переломом, 3-я — овариэктомированные без перелома, 4-я — 10-я — овариэктомированные с переломом. Животным 5-й — 10-й групп в течение месяца через сутки вводили регоспре-

Таблица 1. Влияние овариэктомии и перелома на плотность и минеральный состав трубчатых костей у крыс

Показатель	Ложнооперированные животные (1-я группа)		Ложнооперированные животные с переломом (2-я группа)		Овариэктомированные животные (3-я группа)		Овариэктомированные животные с переломом (4-я группа)
	Плотность, г/см ³	Содержание кальция, мг/см ³	Плотность, г/см ³	Содержание кальция, мг/см ³	Плотность, г/см ³	Содержание кальция, мг/см ³	
Плотность, г/см ³ :							
берцовой кости:							
левой	1,13 ± 0,02 (n = 9)	0,67 ± 0,02 (n = 9)	1,08 ± 0,03 (n = 9)	0,69 ± 0,03 (n = 6)	1,11 ± 0,03 (n = 9)	1,08 ± 0,02 (n = 8)	1,11 ± 0,03 (n = 9)
правой	1,11 ± 0,02 (n = 9)	1,11 ± 0,03 (n = 9)	1,08 ± 0,02 (n = 8)	1,07 ± 0,02* (n = 7)	1,07 ± 0,02* (n = 7)	1,07 ± 0,02* (n = 8)	1,07 ± 0,02* (n = 7)
бедренной кости:							
левой	0,93 ± 0,02 (n = 9)	0,85 ± 0,02* (n = 9)	0,89 ± 0,04 (n = 8)	0,85 ± 0,02* (n = 7)	0,96 ± 0,02 (n = 9)	0,88 ± 0,04 (n = 8)	0,86 ± 0,02* (n = 9)
правой	0,94 ± 0,02 (n = 9)	0,96 ± 0,02 (n = 9)	0,98 ± 0,04 (n = 8)	0,97 ± 0,02* (n = 7)	1,07 ± 0,03 (n = 9)	1,06 ± 0,04* (n = 8)	1,07 ± 0,03 (n = 9)
проксимального эпифиза бедренной кости:							
левой	1,19 ± 0,03 (n = 9)	—	1,07 ± 0,03 (n = 9)	1,15 ± 0,05 (n = 7)	1,17 ± 0,03 (n = 9)	1,06 ± 0,04* (n = 8)	1,12 ± 0,02 (n = 9)
правой	1,26 ± 0,03 (n = 9)	—	1,17 ± 0,03 (n = 9)	1,12 ± 0,02 (n = 7)	1,18 ± 0,03 (n = 9)	1,11 ± 0,02 (n = 8)	1,12 ± 0,02 (n = 9)

цю, фосфору в правом проктога його щільноті, у оваріектомів збільшувалися. При цьому кальцію та фосфору у великій ківці було схоже у несправжніх. Введення оваріектомованім ікової кістки $1\alpha(OH)D_3$, 24R, штучного впливу на стан кісткової можливості позитивного ефекту зміни більш тривалого терміну їх

домінує над іх образованими потерею їх маси і опаузного остеопороза [9]. Оскільки полагают, являється сниженням естрогенов, что приводит к зменшенню метаболізму вітаміна D і . В свою очередь потеря плотності яктором риска для человека в

ли кальций, эстрогены, фторид курс лечения, включающий эти либо оказывал нежелательное ие активных метаболитов витамина для лечения этого заболевания стало достаточно эффективным появился данные об участии орое, вероятно, может быть опровергнутыми белками (например обнаружено, что у людей с интоксикацией витамина K в крови нормой [11]. Значительное снижение наблюдается у больных с

экспериментальной модели постменопауз овариектомированных крыс [4, 18], определить содержание кальция в большой берцовой кости, а также возможность применения $1\alpha(OH)D_3$ и $1\alpha(OH)D_3$ — в комбинации переломов при постменопауз-

ск породы Вистар массой 200 г. и двусторонней овариектомии, за 1 год после операции произошли левый задней конечности. Все под наркозом. В течение всего испытания в питании Испитута витамина и фосфора в котором составляется после перелома животных разделяются на оперированные без перелома, 3-я — овариектомированные животные с переломом. Животные через сутки вводили регоспрепарата

Таблица 1. Влияние овариектомии и перелома на плотность и минеральный состав трубчатых костей у крыс

Показатель	Ложноперевораченные животные (1-я группа)		Ложноперевораченные животные с переломом (2-я группа)		Овариектомированные животные (3-я группа)		Овариектомированные животные с переломом (4-я группа)	
	Ложноперевораченные животные (1-я группа)	Ложноперевораченные животные с переломом (2-я группа)	Ложноперевораченные животные (1-я группа)	Ложноперевораченные животные с переломом (2-я группа)	Ложноперевораченные животные (1-я группа)	Ложноперевораченные животные с переломом (2-я группа)	Ложноперевораченные животные (1-я группа)	Ложноперевораченные животные с переломом (2-я группа)
Плотность, г/см ³ :								
берцовой кости:								
левой	1,13 ± 0,02 (n=9)	0,97 ± 0,02 (n=9)	1,08 ± 0,03 (n=7)	0,99 ± 0,03 (n=6)	1,11 ± 0,02 (n=8)	1,08 ± 0,02 (n=8)	1,11 ± 0,03 (n=9)	1,11 ± 0,03 (n=9)
правой	1,11 ± 0,02 (n=9)	1,11 ± 0,03 (n=9)	1,08 ± 0,02 (n=8)	1,08 ± 0,02 (n=7)	1,08 ± 0,02 (n=9)	1,08 ± 0,02 (n=8)	1,08 ± 0,02 (n=9)	1,08 ± 0,02 (n=9)
бедренной кости:								
левой	0,93 ± 0,02 (n=9)	0,85 ± 0,02* (n=9)	0,89 ± 0,04 (n=8)	0,77 ± 0,02* (n=7)	0,94 ± 0,02 (n=9)	0,88 ± 0,04 (n=8)	0,85 ± 0,02* (n=7)	0,85 ± 0,02* (n=9)
правой	0,94 ± 0,02 (n=9)	0,96 ± 0,02 (n=9)	0,88 ± 0,04 (n=8)	0,85 ± 0,02* (n=7)				
проксимального эпифиза бедренной кости:								
левой	1,19 ± 0,03 (n=9)	1,07 ± 0,03 (n=9)	1,15 ± 0,04 (n=8)	1,12 ± 0,05 (n=7)	1,26 ± 0,03 (n=9)	1,06 ± 0,04* (n=8)	1,12 ± 0,02 (n=9)	1,12 ± 0,02 (n=9)
правой	1,26 ± 0,03 (n=9)	1,17 ± 0,03 (n=9)	1,06 ± 0,04* (n=8)	1,12 ± 0,05 (n=7)				
Содержание кальция, мг/см ³ :								
в берцовой кости:								
левой	290 ± 9 (n=9)	145 ± 6 (n=9)	273 ± 10 (n=7)	146 ± 13 (n=6)	292 ± 12 (n=9)	283 ± 6 (n=8)	280 ± 10 (n=9)	280 ± 10 (n=9)
правой	292 ± 12 (n=9)	292 ± 13 (n=9)	283 ± 6 (n=8)	283 ± 6 (n=7)				
в бедренной кости:								
левой	236 ± 6 (n=9)	214 ± 7 (n=9)	208 ± 10* (n=8)	191 ± 4* (n=7)	231 ± 6 (n=8)	222 ± 4 (n=9)	211 ± 10 (n=8)	216 ± 7 (n=9)
правой	231 ± 6 (n=8)	222 ± 4 (n=9)	211 ± 10 (n=8)	216 ± 7 (n=7)				
в проксимальном эпифизе бедренной кости:								
левой	291 ± 12 (n=9)	261 ± 14 (n=9)	264 ± 12 (n=8)	273 ± 10 (n=7)	290 ± 7 (n=9)	237 ± 9 (n=8)	234 ± 14* (n=8)	271 ± 4* (n=9)
правой	290 ± 7 (n=9)	237 ± 9 (n=8)	234 ± 14* (n=8)	271 ± 4* (n=9)				
Содержание неорганического фосфора, мг/см ³ :								
в берцовой кости:								
левой	165 ± 5 (n=9)	87 ± 4 (n=9)	168 ± 5 (n=7)	89 ± 7 (n=6)	174 ± 4 (n=9)	170 ± 3 (n=8)	172 ± 7 (n=9)	172 ± 7 (n=9)
правой	174 ± 4 (n=9)	168 ± 5 (n=9)	170 ± 3 (n=8)	170 ± 3 (n=7)				
в бедренной кости:								
левой	142 ± 3 (n=9)	129 ± 4 (n=9)	130 ± 3* (n=7)	119 ± 3 (n=7)	138 ± 3 (n=8)	136 ± 2 (n=9)	126 ± 7 (n=8)	128 ± 3* (n=9)
правой	138 ± 3 (n=8)	136 ± 2 (n=9)	126 ± 7 (n=8)	126 ± 7 (n=7)				
в проксимальном эпифизе бедренной кости:								
левой	181 ± 5 (n=9)	154 ± 7 (n=9)	163 ± 7 (n=8)	174 ± 6* (n=7)	177 ± 3 (n=9)	153 ± 6 (n=8)	147 ± 11* (n=8)	173 ± 5* (n=9)
правой	177 ± 3 (n=9)	153 ± 6 (n=8)	147 ± 11* (n=8)	173 ± 5* (n=9)				

Примечание. Здесь и в табл. 2 * — достоверное отличие ($P \leq 0,05$) 3-й группы от 1-й или 4-й от 2-й.

параты следующих витаминов в расчете на крысу:

K ₁ или K ₃ (2 мг)	— животным 5-й группы
24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (0,5 мкг)	— животным 6-й группы
24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (2,5 мкг)	— животным 7-й группы
1 α (OH)D ₃ (0,24 мкг)	— животным 8-й группы
24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (2,5 мкг) и витамин K ₁ или K ₃ (2 мг)	— животным 9-й группы
24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (2,5 мкг) и 1 α (OH)D ₃ (0,2 мкг)	— животным 10-й группы
24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (2,5 мкг) и витамин K ₁ или K ₃ (2 мкг)	— животным 11-й группы

Кальций и фосфор в костях и сыворотке крови, щелочную фосфатазу в сыворотке крови определяли ранее описанными методами [2, 3]. Концентрацию эстрадиола и эстриола в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью наборов «СТЕРОН-E₂-125I» и «СТЕРОН-E₃-125I». Все реагенты, используемые в эксперименте отечественного производства.

Результаты и их обсуждение

У овариэктомированных крыс эстриол и эстрадиол в сыворотке крови не обнаруживались, в то время как у ложнооперированных животных, независимо от перелома, концентрация этих гормонов составила 12,9±7,5 и 1,41 нмоль/л±0,13 нмоль/л соответственно.

В отличие от ранее описанных экспериментов, обнаруживших увеличение массы тела овариэктомированных крыс на 20 % и более [21], в нашем случае достоверных различий между оперированными и ложнооперированными крысами по этому параметру не наблюдалось. У овариэктомированных крыс наблюдалась тенденция к уменьшению плотности большой берцовой и бедренной костей, содержания в них кальция и фосфора. Более выраженные различия по этим параметрам (в ряде случаев достигающие достоверной значимости) наблюдались в проксимальном эпифизе бедренной кости (табл. 1). Одним из возможных объяснений слабого проявления изменений костей после овариэктомии, по сравнению с данными других авторов [6], могут быть близкие к оптимальным в нашем опыте содержание и соотношение кальция и фосфора в рационе.

Концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови после овариэктомии не изменялась, при этом активность щелочной фосфатазы увеличивалась на 33 % (табл. 2). Перелом не влиял на эти параметры у ложнооперированных и у овариэктомированных животных.

Перелом левой большой берцовой кости у ложнооперированных крыс сопровождался существенным снижением плотности, содержания кальция и фосфора (на 41, 50, 47 % соответственно) без изменения этих параметров в правой кости (см. табл. 1). Эти результаты согласуются с данными, полученными другими авторами [1]. Любопытно, что аналогичные изменения, хотя и значительно менее выраженные, наблюдались в левой бедренной кости. Возможной причиной этого может быть частичная иммобилизация всей левой конечности в результате перелома. Сходные изменения в левой конечности наблюдались и у овариэктомированных животных (см. табл. 1). При переломе иную картину имеют показатели проксимального эпифиза бедренной кости. У ложнооперированных животных исследуемые показатели в правом проксимальном эпифизе достоверно снижались ($P \leq 0,05$), а в левом эти изменения прослеживались лишь в виде тенденции. В отличие от этого, у овариэктомированных животных перелом приводит не к снижению, как у ложнооперированных, а к повышению плотности, содержания кальция и фосфора в правом проксимальном эпифизе. При этом в левом проксимальном эпифизе изменений не наблюдалось. Можно предположить, что и в этом случае изменения в правом, а не в левом, проксимальном эпифизе обусловлены увеличением нагрузки на правую конечность и вследствие этого интенсификацией минерального обмена в

проксимальном эпифизе верных изменений плотности и правой бедренной кости.

Введение витамина переломом не влияло на костей. При этом витамины оказывали проксимальный эпифиз.

На плотность и состав в обеих использованных симильном эпифизе бедра несколько усиливала действие на проксимальные животных. Комбинированное введение 24 R, 25 (OH)₂D₃ и витамина казателей в берцовой кости не оказывало влияния на введение 24 R, 25 (OH)₂D₃ на плотности и минерализации в проксимальных соответствующих показателях наблюдалась и при совместном введении 1 α (OH)D₃.

Таблица 2. Влияние метаболических показателей кальция самок крыс в норме и в условиях

Условие эксперимента

Ложная операция (1-я группа, $n=9$)
Ложная операция и перелом (2-я группа, $n=8$)
Овариэктомия (3-я группа, $n=9$)
Овариэктомия и перелом без введения витаминов (4-я группа, $n=8$)
Овариэктомия и перелом с введением витаминов:
2 мг витамина K (5-я группа, $n=18$)
0,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 6-я группа, $n=11$)
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 7-я группа, $n=8$)
0,24 мкг 1 α (OH)D ₃ , 8-я группа, $n=8$)
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 2 мг витамина K (9-я группа, $n=18$)
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 0,24 мкг 1 α (OH)D ₃ , 10-я группа, $n=7$)
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 0,24 мкг 1 α (OH)D ₃ , 2 мг витамина K (11-я группа, $n=21$)

Примечание. Здесь и в табл.

ISSN 0201-8489. Физиол. журн.

ре на крысу:

- животным 5-й группы
 — животным 6-й группы
 — животным 7-й группы
 — животным 8-й группы
 — животным 9-й группы

2 мкг) — животным 10-й группы
 1 мкг) — животным 11-й группы

сыворотке крови, щелочную фосфатазу ранее описанными методами и эстриола в сыворотке крови методом с помощью наборов 51». Все реактивы, используемые

и эстрadiол в сыворотке крови ложноперированных животных, ация этих гормонов составила (соответственно.

спериментов, обнаруживших увеличение крыс на 20 % и более [21], и между оперированными и ложному параметру не наблюдалось, далаась тенденция к уменьшению енной костей, содержания в нихые различия по этим параметрам при значимости) наблюдались в сти (табл. 1). Одним из возможных изменений костей после овариэктомии авторов [6], могут быть близкое содержание и соотношение кальцина.

а в сыворотке крови после ова-
активность щелочной фосфатазы
делом не влиял на эти параметры
имированных животных.

кости у ложнооперированных
нижением плотности, содержания
ответственно) без изменения этих
1). Эти результаты согласуются
орами [1]. Любопытно, что ана-
льно менее выраженные, наблю-
озможной причиной этого может
левой конечности в результате
ой конечности наблюдались и у
табл. 1). При переломе иную
льного эпифиза бедренной кости.
следуемые показатели в правом
ижались ($P \leq 0,05$), а в левом эти
тенденции. В отличие от этого, у
юм приводит не к снижению, как
ию плотности, содержания каль-
юм эпифизе. При этом в левом
наблюдалось. Можно предполо-
в правом, а не в левом, прокси-
чением нагрузки на правую конеч-
кацией минерального обмена в

проксимальном эпифизе при иммобилизации левой конечности. Достоверных изменений плотности и состава диафиза и дистального эпифиза левой и правой бедренных костей не наблюдалось.

Введение витамина К₁ или К₃ овариэктомированным животным с переломом не влияло на исследуемые параметры берцовой и бедренной костей. При этом витамин К оказывал слабое резорбирующее действие на проксимальный эпифиз бедренной кости (табл. 3).

На плотность и состав берцовой и бедренной костей (табл. 3).
 На плотность и состав берцовой и бедренной костей (табл. 3).
 в обеих использованных дозах не оказывал влияния, тогда как в проксимальном эпифизе бедренной кости высокая доза этого препарата несколько усиливала деминерализацию. Аналогичное резорбирующее действие на проксимальный эпифиз оказывал $1\alpha(\text{OH})D_3$ (8-я группа животных). Комбинированное введение животным 9-й группы 24R , $25(\text{OH})_2D_3$ и витамина К сопровождалось некоторым ухудшением показателей в берцовой кости, тенденцией к улучшению в бедренной, но не оказывало влияния на проксимальный эпифиз последней. Совместное введение 24R , $25(\text{OH})_2D_3$ и $1\alpha(\text{OH})D_3$ (10-я группа) приводило к снижению плотности и минерализации левой берцовой кости, содержания фосфора в проксимальном эпифизе бедренной кости, без изменения соответствующих показателей в бедренной кости. Такая же картина наблюдалась и при совместном введении витамина К, 24R , $25(\text{OH})_2D_3$ и $1\alpha(\text{OH})D_3$.

Таблица 2. Влияние метаболитов витамина D₃ и его сочетания с витамином K на некоторые показатели кальций-фосфорного обмена, происходящего в костной ткани самок крыс в норме и в условиях постменопаузного остеопороза (M+m)

Условие эксперимента	Концентрация в сыворотке крови, ммоль/л		Активность щелочной фосфатазы, мкмоль/мин·л
	кальция	неорганического фосфора	
Ложная операция (1-я группа, n=9)	2,13±0,03	2,35±0,10	79±7
Ложная операция и перелом (2-я группа, n=8)	2,13±0,05	2,52±0,12	68±7
Овариэктомия (3-я группа, n=9)	2,23±0,08	2,10±0,20	105±8*
Овариэктомия и перелом без введения витаминов (4-я группа, n=8)	2,08±0,05	2,24±0,13	93±6*
Овариэктомия и перелом с введением витаминов:			
2 мг витамина K (5-я группа, n=18)	2,12±0,04	2,38±0,10	91±6
0,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (6-я группа, n=11)	2,05±0,03	2,72±0,15**	84±8
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ (7-я группа, n=8)	2,10±0,03	2,38±0,10	96±7**
0,24 мкг 1α (OH)D ₃ (8-я группа, n=8)	2,10±0,05	2,65±0,08**	105±9
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 2 мг витамина K (9-я группа, n=18)	2,09±0,04	2,47±0,08	76±7
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 0,24 мкг 1α (OH)D ₃ (10-я группа, n=7)	2,18±0,05	2,33±0,07	69±6**
2,5 мкг 24 R, 25 (OH) ₂ D ₃ , 0,24 мкг 1α (OH)D ₃ , 2 мг витамина K (11-я группа, n=21)	2,08±0,03	2,70±0,20	84±6

Примечание. Здесь и в табл. 3 ** — достоверное отличие ($P \leq 0,05$) от 4-й группы.

Таблица 3. Влияние витамина К и метаболитов витамина D₃ на плотность и минерализацию костной ткани трубчатых костей у овариэктомированных крыс

Показатель	Витамины не вводили (контроль, 4-я группа)	Введение витаминов			
		2 мг витамина К (5-я группа)	0,5 мкг 24 R, 25(OH) ₂ D ₃ (6-я группа)	2,5 мкг 24 R, 25(OH) ₂ D ₃ (7-я группа)	1 α(OH) D ₃ (8-я группа)
Плотность, г/см ³ :					
берцовой кости					
левой	0,69±0,03 (n=6)	0,64±0,03 (n=14)	0,59±0,01** (n=6)	0,60±0,03 (n=6)	0,64±0,04 (n=7)
правой	1,11±0,03 (n=9)	1,13±0,04 (n=16)	1,11±0,03 (n=14)	1,14±0,03 (n=8)	1,07±0,04 (n=8)
бедренной кости					
левой	0,77±0,02 (n=7)	0,78±0,01 (n=14)	0,75±0,01 (n=8)	0,81±0,02 (n=7)	0,77±0,02 (n=8)
правой	0,85±0,02 (n=9)	0,89±0,02 (n=16)	0,89±0,01 (n=8)	0,90±0,03 (n=7)	0,86±0,03 (n=8)
проксимального эпифиза бедренной кости					
левой	1,12±0,05 (n=7)	1,10±0,03 (n=16)	1,18±0,05 (n=7)	1,04±0,01 (n=5)	1,08±0,04 (n=8)
правой	1,12±0,02 (n=9)	1,10±0,02 (n=15)	1,11±0,02 (n=12)	1,12±0,05 (n=7)	1,10±0,05 (n=8)
Содержание кальция, мг/см ³ :					
в берцовой кости					
левой	146±13 (n=6)	138±7 (n=14)	125±2 (n=8)	125±9 (n=6)	122±6 (n=6)
правой	280±10 (n=10)	289±11 (n=16)	293±9 (n=8)	295±11 (n=8)	283±8 (n=8)
в бедренной кости					
левой	191±4 (n=7)	190±4 (n=14)	182±5 (n=8)	204±7 (n=7)	185±7 (n=8)
правой	216±7 (n=9)	217±6 (n=16)	213±4 (n=8)	215±6 (n=7)	207±6 (n=8)
в проксимальном эпифизе бедренной кости					
левой	273±10 (n=7)	252±7 (n=13)	273±11 (n=7)	227±3** (n=5)	270±13 (n=8)
правой	271±4 (n=9)	236±5** (n=15)	233±7** (n=7)	247±18 (n=7)	225±16** (n=8)
Содержание неорганического фосфора, мг/см ³ :					
в берцовой кости					
левой	89±7 (n=6)	80±3 (n=13)	76±1 (n=8)	76±5 (n=6)	76±1 (n=5)
правой	172±7 (n=9)	173±4 (n=15)	178±6 (n=8)	181±6 (n=8)	170±5 (n=8)
в бедренной кости					
левой	119±3 (n=7)	116±4 (n=14)	110±2** (n=8)	118±3 (n=7)	113±3 (n=8)
правой	128±3 (n=9)	127±3 (n=16)	127±3 (n=8)	133±5 (n=7)	122±4 (n=8)
в проксимальном эпифизе бедренной кости					
левой	174±6 (n=7)	153±4** (n=13)	159±10 (n=7)	31±3** (n=15)	153±7** (n=8)
правой	173±5 (n=9)	149±3** (n=13)	148±7** (n=8)	57±8 (n=7)	144±10** (n=7)

Таким образом, в этом исследовании мы не наблюдали положительного влияния на состояние костной ткани введения в течение 1 мес 1 α(OH)D₃, 24 R, 25(OH)₂D₃ и витамина K. При введении 24 R, 25(OH)₂D₃ молодым животным (массой 100—200 г) наблюдалось выраженное стимулирующее действие на увеличение плотности и минерализации поврежденной кости [1]. Эффект этого препарата, вероятно, зависит от возраста животных, которым его вводили. Поэтому полученные результаты не дают оснований отвергать возможность положительного эффекта при применении производных витамина D₃ и витамина K в иных дозах и в течение более длительного срока.

A. A. Sokolnikov, V. M. Kodentsova, V. B. Spirichev

CALCIUM AND PHOSPHORUS CONTENT IN BONE TISSUE
OF OVARIECTOMIZED RATS WITH A FRACTURE OF THE SHINBONE:
EFFECT OF VITAMIN K AND VITAMIN D METABOLITES

Calcium and phosphorus content in the bone tissue of ovariectomized rats with a shinbone fracture has been estimated. It was found out that unlike pseudooperated animals whose fracture was accompanied by a decrease of calcium and phosphorus content and density in the right proximal epiphysis of the femur, in case of ovariectomized rats those parameters increased. Under those conditions a decrease in the epiphysis density and calcium and phosphorus content both in the shinbone and in the femur of the left extremity was similar both in pseudooperated and ovariectomized rats. Administration of

1 α(OH)D₃, 24R, 25(OH)₂D₃ after fracture produced no positive effect possibility of a positive effect is

Institute of Nutrition, Academy of Sciences, USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арханчев Ю. П. Обмен витаминов и процессы при костных переломах // Вестн. Академии наук СССР. 1986.—23 с.
2. Коденцов В. М., Климова Н. А. Влияние ферментов микросомального комплекса на минерализацию кости свинок при недостаточности витамина D₃. // Вестн. Академии наук СССР. 1986.—41—44.
3. Сокольников А. А., Коденцов В. М. Влияние витамина D₃ на минерализацию кости у крыс // Вестн. Академии наук СССР. 1986.—125.
4. Beall P. T., Misra L. K., Yau C. S. Effect of 1 α-hydroxyvitamin D₃ on the mature ovariectomized rat // J. Bone Min. Res. 1986.—125.
5. Blenksky L., Hart J. P., Gitter B. H. Effect of 1 α-hydroxyvitamin D₃ on bone mineralization in rats with fractures // J. Bone Min. Res. 1986.—125.
6. Blanusa M., Matkovic V., Trifunovic A. Effect of 1 α-hydroxyvitamin D₃ on the morphometry of the rat femur // Pflügers Arch. —1978.—375.
7. Brown J. P., Delmas P. D., Hart J. P. Effect of 1 α-hydroxyvitamin D₃ on bone formation in postmenopausal women // J. Bone Min. Res. 1986.—125.
8. Christiansen C., Christensen J. Effect of 1 α-hydroxyvitamin D₃ on bone mineralization in the rat // J. Bone Min. Res. 1986.—125.

ПИТОВ ВИТАМИНА D₃ НА ПЛОТНОСТЬ И МИНЕРАЛ
СОСТАВ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ОВАРИЕКТОМИРОВАННЫХ КРЫС С ПЕРЕЛОМОМ

вводили в 1-ю группу	Введение витамина D ₃						
	2 мг витамина K (5-я группа)	0,5 мкг 24R, 25(OH) ₂ D ₃ (6-я группа)	0,5 мкг 24R, 25(OH) ₂ D ₃ (7-я группа)	0,24 мкг 1 α (OH)D ₃ (8-я группа)	2,5 мкг 24R, 25(OH) ₂ D ₃ , 2 мг витамина K (9-я группа)	2,5 мкг 24R, 25(OH) ₂ D ₃ , 0,24 мкг 1 α (OH)D ₃ (10-я группа)	2,5 мкг 24R, 25(OH) ₂ D ₃ , 0,24 мкг 1 α (OH)D ₃ , 2 мг витамина K (11-я группа)
n=6 n=9	0,64±0,03 (n=14) 1,13±0,04 (n=16)	0,59±0,01** (n=6) 1,11±0,03 (n=8)	0,60±0,03 (n=6) 1,07±0,04 (n=8)	0,64±0,04 (n=7) 1,13±0,03 (n=17)	0,61±0,02** (n=17) 1,16±0,05 (n=7)	0,61±0,03 (n=7) 1,07±0,02 (n=17)	0,63±0,03 (n=15)
n=7 n=9	0,78±0,01 (n=14) 0,89±0,02 (n=16)	0,75±0,01 (n=8) 0,89±0,01 (n=8)	0,81±0,02 (n=7) 0,91±0,03 (n=7)	0,77±0,02 (n=8) 0,86±0,03 (n=8)	0,82±0,02 (n=17) 0,91±0,02** (n=17)	0,82±0,02 (n=8) 0,88±0,02 (n=8)	0,80±0,01 (n=17) 0,89±0,02 (n=17)
n=7 n=9	1,10±0,03 (n=16) 1,10±0,02 (n=15)	1,18±0,05 (n=7) 1,11±0,02 (n=8)	1,04±0,01 (n=5) 1,12±0,05 (n=7)	1,08±0,04 (n=8) 1,10±0,05 (n=8)	1,10±0,03 (n=16) 1,17±0,02 (n=17)	1,11±0,02 (n=7) 1,18±0,02 (n=8)	1,14±0,02 (n=17) 1,18±0,03 (n=16)
n=6 n=10	138±7 (n=14) 289±11 (n=16)	125±2 (n=8) 293±9 (n=8)	125±9 (n=6) 295±11 (n=8)	122±6 (n=6) 283±8 (n=8)	126±5 (n=17) 299±8 (n=17)	123±8 (n=7) 273±12 (n=6)	118±3** (n=15) 281±7 (n=17)
n=7 n=9	190±4 (n=14) 217±6 (n=16)	182±5 (n=8) 213±4 (n=8)	204±7 (n=7) 215±6 (n=7)	185±7 (n=8) 207±6 (n=8)	200±6 (n=17) 226±5 (n=17)	197±6 (n=8) 204±4 (n=8)	194±4 (n=17) 213±4 (n=17)
n=7 n=9	252±7 (n=13) 236±5** (n=15)	273±11 (n=7) 233±7** (n=7)	227±3** (n=5) 247±18 (n=7)	270±13 (n=8) 225±16** (n=8)	264±8 (n=16) 264±6 (n=17)	271±13 (n=7) 243±7** (n=8)	259±6 (n=17) 266±6 (n=15)
n=6 n=9	80±3 (n=13) 173±4 (n=15)	76±1 (n=8) 178±6 (n=8)	76±5 (n=6) 181±6 (n=8)	76±1 (n=5) 170±5 (n=8)	76±3 (n=17) 178±5 (n=17)	77±5 (n=7) 170±4 (n=6)	71±1** (n=15) 172±4 (n=17)
n=7 n=9	116±4 (n=14) 127±3 (n=16)	110±2** (n=8) 127±3 (n=8)	118±3 (n=7) 133±5 (n=7)	113±3 (n=8) 122±4 (n=8)	120±3 (n=17) 136±3 (n=17)	124±2 (n=8) 126±2 (n=8)	117±2 (n=17) 127±2 (n=17)
n=7 n=9	153±4** (n=13) 149±3** (n=13)	159±10 (n=7) 148±7** (n=8)	131±3** (n=15) 157±8 (n=7)	153±7** (n=8) 144±10** (n=7)	159±5 (n=16) 170±4 (n=17)	164±3 (n=7) 148±2** (n=8)	154±5** (n=16) 153±4** (n=17)

ни мы не наблюдали положительного действия введения в течение 1 месяца. При введении 24R, 25(OH)₂D₃ (100–200 г) наблюдалось увеличение плотности и минерализации костей, что не подтверждено. Поэтому мы вводили витамины D₃ и производные витамина D₃ и более длительного срока.

BONE TISSUE STRUCTURE OF THE SHINBONE: METABOLITES

В синовиальных костях крыс, овариектомизированных с удалением яичников, не было обнаружено отличий от нормы по содержанию кальция и фосфора. Однако в синовиальных костях крыс, овариектомизированных с удалением яичников, наблюдалось снижение плотности эпифиза и тела и в синовии левого предплечья овариектомизированной крысы. Администрирование

1 α (OH)D₃, 24R, 25(OH)₂D₃ и витамина K овариектомизированным животным с переломом не имело положительного действия на костную ткань, что не исключает возможность положительного действия в других дозах и для более длительного времени.

Institute of Nutrition, Academy of Medical Sciences, USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Архапцев Ю. П. Обмен витамина D и влияние его метаболитов на репарационные процессы при костных переломах: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—Москва, 1986.—23 с.
- Коденцова В. М., Климова О. А., Сокольников А. А. и др. Активность некоторых ферментов микросомальной фракции слизистой оболочки тонкой кишки морских свинок при недостаточности витаминов D и C // Вопр. питания.—1988.—№ 2.—С. 41—44.
- Сокольников А. А., Коденцова В. М., Сергеев И. Н. и др. Обмен кальция при недостаточности витаминов D и K // Там же.—1989.—№ 1.—С. 56—60.
- Beall P. T., Misra L. K., Young R. L. et al. Clomiphene protects against osteoporosis in the mature ovariectomized rat // Calcified Tissue Res.—1984.—36, N 1.—P. 123—125.
- Bitensky L., Hart J. P., Catterall A. et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures // J. Bone and Joint Surg.—1988.—70, N 4.—P. 663—664.
- Blanusa M., Matković V., Kostial K. Kinetic parameters of calcium metabolism and femur morphometry in rats. II. Influence of ovariectomy and dietary calcium // Pflügers Arch.—1978.—375, N 3.—P. 239—244.
- Brown J. P., Delmas P. D., Malaval L. Serum bone Gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis / Lancet.—1984.—i.—P. 1091—1092.
- Christiansen C., Christensen M. S., Rodbro P. et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin

- D₃ in itself or combined with hormone treatment in preventing postmenopausal osteoporosis // Eur. J. Clin. Invest.—1981.—11, N 4.—P. 305—309.
9. Epstein S. New concepts in the etiology of osteoporosis // Trans. Stud. Coll. Physicians Phila.—1985.—7, N 3.—P. 177—187.
 10. Gallagher J. C., Riggs B. L., DeLuca H. F. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1980.—51, N 6.—P. 1359—1364.
 11. Hart J. P., Shearer M. J., Klennerman L. et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K₁ in osteoporosis // Ibid.—1985.—60, N 6.—P. 1268—1269.
 12. Hasling C., Nielsen H. E., Melsen F., Mosekilde L. Safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate, and vitamin D // Minerva Electrolyte Metabol.—1987.—13, N 2.—P. 96—103.
 13. Ismail F., Epstein S., Fallon M. D. et al. Serum bone Gla protein and the vitamin D endocrine system in the oophorectomized rat // Endocrinology.—1988.—122, N 2.—P. 624—630.
 14. Lindholm T. S., Nilsson O. S., Elmstedt E. et al. Changes in bone histomorphometry and bone mineral during treatment of osteoporosis with 1 α -hydroxyvitamin D₃ and calcium // Acta Vitaminol. Enzymol.—1981.—3.—P. 170—176.
 15. Lindsay R., Hart-D. M., Clark D. M. The minimum effective dose of oestrogen for prevention of postmenopausal bone loss // Obstet. and Gynecol.—1984.—65.—P. 759—763.
 16. Need A. G., Horowitz M., Philcox J. C., Nordin B. E. C. Biochemical effects of a calcium supplement in osteoporotic postmenopausal women with normal absorption and malabsorption of calcium // Minerva Electrolyte Metabol.—1987.—13, N 2.—P. 112—116.
 17. Riis B. J., Thomsen K., Christiansen C. Does 24R, 25(OH)₂-vitamin D₃ prevent postmenopausal bone loss? // Calcified Tissue Res.—1986.—39, N 3.—P. 128—132.
 18. Saville P. D. Changes in skeletal mass and fragility with castration in the rat: a model of osteoporosis // J. Amer. Geriatr. Soc.—1969.—17.—P. 155—166.
 19. Shiraki M., Orimo H., Ito H. et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with active vitamin D₃, 1-alpha-hydroxycholecalciferol (1-alpha-OH D₃) and 1,24-dihydroxycholecalciferol (1,24(OH)₂D₃) // Endocrinol. Jap.—1985.—32, N 2.—P. 305—315.
 20. Sorenson O. H., Lund B. I., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 α -hydroxycholecalciferol and calcium // Clin. sci.—1979.—56.—P. 157—162.
 21. Tabuchi C., Simmons D. I., Fausto A. et al. Bone deficit in ovariectomized rats. Functional contribution of the marrow stromal cell population and the effect of oral dihydrotachysterol treatment // J. Clin. Invest.—1986.—78, N 3.—P. 637—642.

Ин-т питания АМН СССР, Москва

Материал поступил в редакцию 21.03.90

УДК 612.111.17+612.741

И. Ю. Сергеев, О. С. Тарасова, Н. А. Медведева

Анализ компонентов гиперосмотического вазомоторного эффекта

Судини задньої половини тіла щура перфузували фізіологічним розчином в умовах постійної витрати перфузату. Вивчали ефективність конструкторних впливів на судини стимуляції симпатичних нервів і короткочасного введення екзогенного норадреналіну при підвищенні осмотичного тиску перфузійного розчину. Гіперосмолярність пригнічувала обидві конструкторні реакції, але з різною швидкістю і в різній мірі. Порівняння осмотичних ефектів на максимально розширеніх судинах та судинах, які мали виділити декілька фаз реакції. Можна припустити, що при підвищенні осмолярності припливаючої до органу крові спочатку знижується чутливість стінки судини до дії норадреналіну, а потім зменшується викид медіатора з нервових закінчень. Співвідношення цих двох компонентів і зумовлює механізм вазомоторної відповіді на підвищення осмолярності в кожний конкретний момент часу.

© И. Ю. СЕРГЕЕВ, О. С. ТАРАСОВА, Н. А. МЕДВЕДЕВА, 1992

Введение

При интенсивной физиологии вовлечено большое число осмотического давления. Эффект отмечается также таких как геморрагическая лярность является эффектом специфическую двухфазную.

Изучение механизма сосудов позволило установить осмотического фактора. происходит дегидратации линейной гиперполяризации электрических контактов и другим процесса сосуда. Кроме того, покоя уменьшается выброс также может быть при какой из двух возможностей на тонус сосудов окончаний или снижения дущим, остается открытой.

Цель нашей работы — компонентов в механизме.

Методика

Эксперименты проводили на животных наркотизированном для предотвращения тромбоза (внутримышечно). Перfusionированным раствором постоянным расходом 100 мл/мин и каудальную полую притока и оттока перфузированы с помощью перистальтического датчика («Старт») самописце Н 3031-1, раздражение симпатического норадреналина. Перистальтических цепочек раздражение 10 В — максимальная течеия 10 с. Норадреналин с помощью автоматического датчика 15 с. Конечная концентрация составляла $1 \cdot 10^{-7}$ — $2 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Для увеличения в перфузии раствором Осмолярность раствора (Германия). Эффективно как отношение максимального времени конструкторного давления. Эффектом раствором принципиально были наблюдены эффекты, наблюдавшиеся в перфузии раствора. С использованием критерия