

**Санкт-Петербургский государственный университет**

На правах рукописи

**МОЙСА Светлана Степановна**

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И УГЛЕВОДОВ**

**03.03.01 – физиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Санкт-Петербург  
2011

Работа выполнена в Санкт-Петербургском государственном университете

Научный консультант:

академик РАН НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор АНИСИМОВ Владимир Николаевич  
Институт онкологии им. Н.Н.Петрова МЗ и социального развития РФ

доктор биологических наук, профессор ОРДЯН Наталья Эдуардовна  
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН

доктор биологических наук, профессор ЧЕРНЫШЕВА Марина Павловна  
Санкт-Петербургский государственный университет

Ведущее учреждение – Российская Военно-медицинская академия им.  
С.М.Кирова

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_\_\_ час.  
на заседании Совета Д 212.232.10 по защите докторских и кандидатских  
диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете  
по адресу: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, ауд. 90

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. А.М.Горького  
Санкт-Петербургского государственного университета

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь Совета  
доктор биологических наук, профессор



Н.П.Алексеев

2011А  
9940

3

#### Общая характеристика работы

**Актуальность темы.** Проблема изучения метаболизма кальция и глюкозы остается актуальной и до конца не исследованной. Иону кальция отводится важная роль во многих процессах жизнедеятельности организма, в том числе в сопряжении процессов возбуждения и секреции. Получены неоспоримые доказательства, подтверждающие значение ионов кальция в секреции гормонов, регулирующих углеводный обмен (инсулина и глюкагона). Имеются немногочисленные данные, свидетельствующие и о влиянии гормонов поджелудочной железы на тканевый и клеточный обмен кальция. Так, влияние глюкагона и инсулина на обмен кальция сходно с действием кальцитонина (Hollo et.al., 1979). Инсулин, как и кальцитонин, повышает транспорт кальция в клетки (Etsuko et. al, 2009). В связи с этим можно предположить, что на функциональное состояние островкового аппарата поджелудочной железы могут оказывать значительное влияние гормоны, регулирующие метаболизм кальция в организме. Среди последних привлекает особое внимание гормон щитовидной железы кальцитонин, основное действие которого состоит в понижении концентрации кальция в плазме крови, главным образом за счет отложения кальция в костях и уменьшения резорбции костной ткани. Наряду с этим установлено, что кальцитонин является гормоном широкого спектра действия, влияющим на проницаемость клеточных мембран к кальцию и внутриклеточное его распределение. Помимо того, в настоящее время препараты кальцитонина эффективно применяются для лечения гиперкальциемических состояний (гиперпаратиреоз, интоксикации витамином D) и остеопороза, для ускорения заживления костных переломов, при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Полагают, что недостаток кальцитонина может быть фактором в развитии остеопороза (Mc Dermott, 1983). Широкое внедрение кальцитонина в медицинскую практику (Vik, 1998; Wall, 1999; Chestnut, 2000; Lee, 2009; Villa, 2009; Villalon, 2009) диктует необходимость детального изучения не только специфического действия этого гормона, но и его неспецифических эффектов, осуществляемых вне органов-мишеней. Исходя из этих данных, допустимо считать, что кальцитонин, воздействуя на трансмембранный ток ионов кальция, может оказать определенное влияние на кальцийзависимые механизмы функционирования островкового аппарата поджелудочной железы. В доступной литературе имеются лишь немногочисленные указания о влиянии кальцитонина на метаболизм глюкозы. Остается также неясной роль влияния кальцитонина на эндокринную часть поджелудочной железы и основные этапы углеводного обмена. Не изучено и влияние антагониста кальцитонина – гормона парашитовидных желез – паратиринина на гомеостазис глюкозы. Препараты паратиринина предлагают использовать для лечения остеопороза (Cesario R. et.al, 2009). Совершенно не исследованы возрастные аспекты взаимосвязи нейроэндокринной регуляции обмена кальция и углеводов.

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
С.-Петербург  
03 2004/кт 398

Объект исследования: крысы линии Wistar разного возраста и пола (неполовозрелые - 1-2 мес., половозрелые – 5-7 мес., старые – 20-24 мес.), мыши, кролики.

Предмет исследования: обмен кальция и углеводов.

Цель исследования: изучить в эксперименте на животных взаимосвязь механизмов регуляции обмена кальция и углеводов.

Задачи исследования:

1. изучить физиологические механизмы секреции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии.
2. исследовать кальцитониновую активность плазмы и содержание в ней кальция при изменении метаболизма глюкозы у крыс разных возрастных групп.
3. исследовать влияние кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс разного возраста.
4. изучить влияние кальцитонина на основные этапы обмена углеводов.
5. исследовать влияние блокаторов кальциевых каналов на гипергликемическое действие кальцитонина.
6. изучить влияние паратиринна на уровень глюкозы и кальция, характер алиментарной гипергликемии и потребление глюкозы мышечной и жировой тканью.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Кальцийрегулирующий гормон – кальцитрин обладает гипергликемическим действием, в проявлении которого принимают участие медленные потенциалзависимые L-типа и хемочувствительные кальциевые каналы. Механизм гипергликемического действия кальцитрина опосредуется ингибирующим его влиянием на секрецию инсулина, снижением поглощения глюкозы периферическими тканями и усилением процессов гликогенолиза.
2. Кальцитрин оказывает контринсулярное действие на обмен глюкозы. При неблагоприятных условиях (ожирение, возраст, отягощенная наследственность, стресс и др.) кальцитрин может способствовать развитию метаболического синдрома и сахарного диабета.
3. Блокаторы кальциевых каналов не оказывают негативного влияния на обмен глюкозы, снижают гипергликемическое действие кальцитрина и улучшают инсулинорезистентность тканей.
4. Кальцийрегулирующий гормон – паратиреоидин оказывает противоположное действию кальцитрина влияние на обмен углеводов, повышая толерантность к глюкозе.
5. Между нейроэндокринной регуляцией обмена кальция и углеводов устанавливается взаимодействие, степень выраженности которого зависит от онтогенетических особенностей организма.

Научная новизна. Показано повышение секреции кальцитонина и гипокальциемия при различных состояниях углеводного обмена (гипо- и гипергликемия) и впервые выявлено, что неполовозрелые животные характеризуются более выраженной гипокальциемией и

гиперкальционемией. Впервые показано, что в активировании секреции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии принимают участие гормоны коры надпочечников (глюкокортикоиды), глюкагон поджелудочной железы, симпатический и парасимпатический отделы посредством М-холинорецепторных,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторных структур вегетативной нервной системы.

Впервые показано гипергликемическое действие отечественного кальцийрегулирующего гормона – кальцитрина. Выявлена высокая степень корреляции между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция в плазме крови под влиянием кальцитрина. Продемонстрировано гипергликемическое действие кальцитрина у крыс всех возрастных групп, причем эффективность гипергликемического действия гормона выражена сильнее у неполовозрелых и старых животных. Впервые показано, что под влиянием кальцитрина у крыс всех возрастных групп и пола возникает диабетонидный характер толерантности к глюкозе, у самцов половозрелого и старого возраста ухудшение толерантности к глюкозе выражено в большей степени, чем у самок. Впервые выявлены возрастные и половые особенности гипергликемического действия кальцитрина.

Показано замедление секреции инсулина, стимулируемое глюкозой, снижение базального уровня глюкагона и впервые установлено повышение секреции глюкагона при инсулиновой гипогликемии под влиянием кальцитрина. Впервые показано, что кальцитрин не оказывает действия на всасывание глюкозы в тонкой кишке, на переход глюкозы из крови в ткани, но влияет на основные этапы межклеточного обмена углеводов, усиливая гликогенолиз и резистентность периферических тканей к инсулину. Впервые дано экспериментальное и теоретическое обоснование действия кальцитонина как контринсулярного гормона.

Впервые установлено ингибирующее влияние блокаторов кальциевых каналов – изоптина и нифедипина на гипергликемическое действие кальцитрина. Впервые показано подавление изоптином и усиление Bay-K 8644 тормозящего действия кальцитрина на стимулированное инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro*.

Впервые получены данные о снижении базального уровня глюкозы, степени гипергликемии при глюкозотолерантном тесте под влиянием паратиреоидина, показано, что паратиреоидин не оказывает влияние на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью, стимулированное инсулином, т.е. проявляет действие, противоположное влиянию кальцитонина на гомеостазис глюкозы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты данного исследования формируют новые представления о кальцийрегулирующем гормоне кальцитонине как о контринсулярном гормоне.

Данные об угнетении блокаторами кальциевых каналов гипергликемического действия кальцитрина расширяют существующие представления о значении кальция в регуляции обмена глюкозы.

Научное значение работы заключается в том, что показаны кальциевые механизмы гипергликемического действия кальцитрина с участием медленных потенциалзависимых L- типа и хемочувствительных кальциевых каналов и выявлено улучшение инсулинорезистентности на фоне блокаторов кальциевых каналов, вызванное введением кальцитрина, что позволяет высказать предположение о новом методе коррекции гипергликемии и инсулинорезистентности тканей.

Полученные данные позволяют разработать новый подход к изучению механизмов действия кальцитонина, паратиринина и блокаторов кальциевых каналов с позиций их влияния на ионные каналы.

Данные анализа кальциевых механизмов действия регуляторов кальциевого обмена – кальцитрина, паратиринина и блокаторов кальциевых каналов являются обоснованием для их дальнейшего целенаправленного исследования.

Апробация работы: результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов – на конференции молодых ученых Северного Кавказа «Механизмы интеграции биологических систем» (Ростов-на-Дону, 1982, 1983); Всесоюзной конференции «Проблемы общей и возрастной физиологии в педагогических вузах страны» (Ставрополь, 1983); XI У съезде Всесоюзного физиологического общества им. И.П.Павлова (Баку, 1983); 37-х и 38-х Герценовских чтениях (Ленинград, 1985, 1986); Ленинградском обществе физиологов, биохимиков и фармакологов им. И.М.Сеченова (1986); Ленинградской Городской конференции молодых ученых и специалистов «Механизмы регуляции физиологических функций» (Ленинград, 1988); VII Всероссийской конференции «Нейроэндокринология - 2005», (СПб, 2005); Всероссийском симпозиуме с международным участием «Гормональные механизмы адаптации», посвященном памяти проф. А.А.Филаретова (СПб, 2007); V Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения В.Н.Черниговского, "Механизмы функционирования висцеральных систем" (СПб, 2007); VI Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 50-летию открытия А.М. Уголевым мембранного пищеварения, "Механизмы функционирования висцеральных систем" (СПб, 2008); VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения И.П.Павлова, "Механизмы функционирования висцеральных систем" (СПб, 2009); V Всероссийском Симпозиуме с международным участием «Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера» (Сыктывкар, 2010); XXI Съезде Физиологического Общества им. И.П.Павлова (Калуга, 2010), Всероссийской научно-практической конференции "Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии" (СПб, 2010), Всероссийской конференции с международным участием «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе

адаптации к условиям среды», посвященной 85-летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН, (СПб, 2010).

**Объем и структура диссертации:** диссертационная работа содержит введение, 8 глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, 6 глав результатов и их обсуждение, а также заключение, выводы, список литературы. Работа изложена на 301 странице машинописного текста, иллюстрирована 28 рисунками и 38 таблицами. Библиографический указатель состоит из 483 источников (111 отечественной и 372 иностранной литературы).

#### **Материалы и методы**

Эксперименты выполнены на 1530 крысах линии Wistar, 10 кроликах. Для биологического тестирования использовано 484 мыши. В работе использован набор лекарственных препаратов и средств отечественного и зарубежного производства (табл. 1).

Уровень глюкозы в крови определяли методом Франка и Кирбергера (Frank, Kirberger, 1950). Это основной метод диссертационного исследования, с помощью которого определяется «истинная» концентрация глюкозы в крови. Принцип метода основан на фотометрическом определении интенсивности цветной реакции глюкозы с арсено-молибденой кислотой. Содержание общего кальция в плазме крыс определяли фотоэлектроколориметрическим методом (Л.И. Селочник и соавт., 1978), который заключается в комплексонометрическом титровании ЭДТА кальция в присутствии металлоиндикатора мурексида. Кальцитонинная активность (КТ-активность) плазмы крови определялась методом биологического тестирования (Laljee, 1967, Ткачева, 1975). Концентрацию 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) определяли по методу Ю.А. Панкова и И.Я. Усватовой (1969), принцип которого основан на способности экстрагированных из плазмы крови кортикостероидов вступать в реакцию со смесью концентрированной серной кислоты и этилового спирта с образованием флюоресцирующих продуктов. Содержание гликогена в печени устанавливали по методу Seifter (1950), который основан на фотометрическом определении интенсивности цветной реакции гликогена с антроном. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в печени определяли с помощью набора фирмы Calbiochem (USA). Активность лактатдегидрогеназы в печени определяли с помощью набора фирмы Fernognost (Germany). Содержание инсулина и глюкагона в крови определяли радиоиммунологическим методом, инсулин определяли с использованием промышленных наборов реактивов (Hungary), глюкагон - при помощи стандартных наборов RSL-glucagon kit (фирма DRG, USA). Работа по определению уровня инсулина и глюкагона в крови проведена в радиоиммунологическом центре горбольницы № 3 Санкт-Петербурга (автор выражает благодарность и признательность сотрудникам лаборатории центра).

Помимо перечисленных методов исследования были использованы частные методики: всасывание глюкозы в тонкой кишке (метод Верцара, Verzar, Mc Dougall, 1936); потребление глюкозы периферическими тканями *in vivo* и *in vitro*; переход глюкозы из крови в ткани (Duncan, 1956; Bellens, 1961); определение чувствительности к инсулину (Lazarus, Volk, 1952); адrenaл- и панкреатэктомия (Ноздрачев А.Д. и др., 2007), нейро-вегетативная блокада.

Определение уровня глюкозы крови, общего кальция в плазме, содержание гликогена в гомогенате печени производилось с помощью приборов ФЭК-60 и КФО. Концентрацию 11-ОКС устанавливали при помощи флюориметра, активность ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы определяли на спектрофотометре СФ-12. Радиоактивность измерялась на гамма-спектрометре (Germany), соединенным с блоком детектирования БДСБ-1.

Результаты экспериментов подвергались вариационно-статистической обработке с определением достоверности по критерию Стьюдента. Определялась корреляционная зависимость между исследуемыми показателями и вычислялся коэффициент корреляции.

Таблица 1.

## Фармакологические средства, использованные в работе

Название препарата	Фирма, страна	Парентерально (ед/100г; мг/кг; мл)	Per os (мл/100г; г)	Микроинъекции In vitro (ед/мл; мкг/мл)
Кальцитрин (свиной)	Россия	0,1; 1ед/ 100 г;		0,1ед/мл
Тирокальцитонин (бычий)	Россия	1; 2,5 ед/ 100 г		
Кальцитонин (лососевый)	Sandoz, Швейцария	0,1; 100 мед		
Инсулин	«Галеника», СФРЮ	1 МЕ/100 г; 0,5 МЕ/1 кг		0,5 ед/мл
Паратиреоидин	Россия	1 ед/100 г		0,1 ед/мл
Верапамил (изоптин)	«Лек», Югославия	5 мг/100 г		5 мкг/мл
Нифедипин (коринфар)	AWD, Germany	1 мг/100 г		
Вау-К-8644	Baye, Germany	-		6 мкг/мл



Пентамин	ОАО«Дальхим фарм», Россия	2,5 мг/100 г		
Атропин	«Верофарм», Россия	0,2 мл		
Тропафен (тропадифен)	Россия	0,1 мг/100 г		
Обзидан	ISIS Pharma, Germany	0,1 мг/100 г		
Глюкоза	Россия	30% р-р (2 мл в/б); 40% р-р (0,5г/кг, в/в); 5% р-р (200 мл/100 г в кишку)	60-100 г 30% р-р (1мл/100 г)	
Лактат кальция	Россия		9 мг (0,7 мл)	

### Результаты исследований

#### 1. Кальцитониновая активность плазмы и содержание в ней кальция при инсулиновой гипогликемии

Изучение факторов, участвующих в секреции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии, проводили в экспериментах на половозрелых крысах. Величины глюкозы, общего кальция и 11-ОКС плазмы крови контрольных крыс составляли соответственно  $5,6 \pm 0,3$  ммоль/л,  $2,2 \pm 0,08$  ммоль/л и  $158 \pm 6$  мкг/л, т.е. находились в пределах нормы для этого вида лабораторных животных. КТ-активность плазмы в базальных условиях не определялась.

У интактных крыс инсулиновая гипогликемия (1 МЕ/100 г массы тела, в/м) вызывала снижение уровня глюкозы крови до  $2,4 \pm 0,2$  ммоль/л,  $P < 0,001$ . КТ-активность, не определяемая в базальных условиях, увеличивалась до  $23,1 \pm 3,5$  мед/мл, а содержание общего кальция снижалось до  $1,4 \pm 0,09$  ммоль/л,  $P < 0,001$ . Содержание кортикостероидов в плазме крови повышалось до  $312 \pm 27$  мкг/л ( $P < 0,001$ ). Тесная отрицательная корреляция установлена между уровнем кальция и содержанием 11-ОКС в плазме крови ( $r = -0,89$ ,  $P < 0,05$ ), а также между уровнем глюкозы и содержанием 11-ОКС ( $r = -0,87$ ,  $P < 0,05$ ). Патогенетическое значение гипогликемии в увеличении КТ-активности плазмы явствует из результатов опытов, в которых развитие гипогликемии предотвращалось внутрибрюшинным введением глюкозы. При такой постановке эксперимента КТ-активность плазмы не выявлялась. Таким образом, можно заключить, что секреция кальцитонина после введения инсулина обусловлена гипогликемическим состоянием.

На 4 сутки после операции уровень глюкозы в крови адrenaлэктомированных животных составлял  $5,2 \pm 0,3$  ммоль/л, что было достоверно ниже, чем у крыс с интактными надпочечниками ( $5,6 \pm 0,3$  ммоль/л,  $P < 0,05$ ). Концентрация 11-ОКС в плазме составляла всего  $29 \pm 5$  мкг/л, т.е. возникла выраженная кортикостероидная недостаточность. Достоверно была уменьшена и концентрация общего кальция –  $1,8 \pm 0,05$  ммоль/л, КТ-активность плазмы не выявлялась. Введение инсулина адrenaлэктомированным крысам приводило к еще большему снижению уровня глюкозы в крови, чем у крыс с интактными надпочечниками ( $1,6 \pm 0,2$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ). Уровень 11-ОКС у адrenaлэктомированных животных, невзирая на столь значительную гипогликемию, практически не изменился, что дополнительно указывало на выраженный гипокортицизм. КТ-активность плазмы в этих условиях составляла всего  $2,6 \pm 0,8$  мед/мл, т.е. стимуляция секреции КТ была невелика, несмотря на резкое снижение концентрации глюкозы в крови. Содержание общего кальция в плазме крови адrenaлэктомированных крыс после введения инсулина снижалось до  $1,45 \pm 0,05$  ммоль/л,  $P < 0,001$ .

У панкреатэктомированных крыс через час после операции содержание глюкозы составляло  $4,9 \pm 0,1$  ммоль/л, т.е. было не только выше, но даже ниже, чем у интактных крыс. Это указывало на то, что в течение срока, прошедшего после операции еще не успели развиться нарушения углеводного обмена, характерные для сахарного диабета. Исходное содержание общего кальция составляло  $2,0 \pm 0,09$  ммоль/л, что было достоверно меньше, чем у интактных крыс. Уровень глюкозы после введения инсулина у панкреатэктомированных крыс снижался до  $2,3 \pm 0,3$  ммоль/л, содержание общего кальция в плазме снижалось только до  $1,9 \pm 0,1$  ммоль/л. КТ-активность не превышала 0,5 мед/мл.

Таким образом, в активировании секреции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии принимают участие глюкокортикоиды и, по-видимому, глюкагон поджелудочной железы, поскольку известно его стимулирующее влияние на секрецию кальцитонина (Шустов, 2001).

На фоне введения ганглиоблокатора пентамина при инсулиновой гипогликемии у крыс происходило снижение уровня глюкозы до  $1,8 \pm 0,3$  ммоль/л, содержания общего кальция – до  $1,6 \pm 0,05$  ммоль/л, КТ-активность увеличивалась лишь до  $2,3 \pm 0,5$  мед/мл. У крыс, которым вводили М-холиноблокатор атропин, наблюдалось еще большее снижение уровня глюкозы в крови по сравнению с контрольным исследованием:  $1,4 \pm 0,01$  ммоль/л, тем не менее содержание общего кальция оставалось в пределах нормы  $2,0 \pm 0,09$  ммоль/л, а КТ-активность не определялась. Уровень глюкозы в крови крыс, получавших инъекцию  $\alpha$ -адреноблокатора тропифена, составлял после введения инсулина  $2,0 \pm 0,2$  ммоль/л, содержание общего кальция –  $1,6 \pm 0,02$  ммоль/л, а величина КТ-активности –  $4,56 \pm 0,6$  мед/мл. У крыс, которым производилась инъекция  $\beta$ -адреноблокатора обзидана, гипогликемия достигала самых низких величин –  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л. О повышении гипогликемической реакции инсулина на фоне влияния  $\beta$ -

адреноблокатора свидетельствуют также данные Lyngsfе (1980). Уровень общего кальция понижался до  $1,9 \pm 0,01$  ммоль/л, КТ-активность увеличивалась всего до  $0,63 \pm 0,2$  мед/мл, что находилось в пределах нормы. Таким образом, введение указанных препаратов подавляло секрецию кальцитонина при инсулиновой гипогликемии, что указывало на участие в его секреции симпатического и парасимпатического отделов, а также периферических М-холинорецепторных,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторных структур вегетативной нервной системы.

Приведенные данные позволяют заключить, что на секрецию кальцитонина при инсулиновой гипогликемии влияют глюкокортикоиды, глюкагон поджелудочной железы, симпатический и парасимпатический отделы через посредство М-холинорецепторных,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторных структур вегетативной нервной системы.

## 2. Кальцитониновая активность плазмы и содержание в ней кальция при изменении метаболизма глюкозы у крыс разных возрастных групп

Уровень глюкозы крови и содержание общего кальция в плазме животных трех возрастных групп в контрольном исследовании соответствовали физиологическим нормам у крыс. Наиболее высокий уровень кальция в этих пределах отмечен в плазме неполовозрелых и старых животных. КТ-активность плазмы неполовозрелых и половозрелых крыс в базальных условиях не определялась. У старых крыс КТ-активность составляла  $1,4 \pm 0,1$  мед/мл, что можно связать с тем фактом, что с возрастом содержание кальцитонина в плазме крови крыс повышается (Deftos, 1980).

Инсулиновая гипогликемия вызывала снижение уровня глюкозы до гипогликемических величин у крыс всех возрастных групп. В отношении динамики КТ-активности и концентрации общего кальция в плазме крови при инсулиновой гипогликемии выявлены возрастные особенности (рис. 1). Наибольшая величина КТ-активности и гипокальциемия установлена у неполовозрелых животных.

Нагрузка глюкозой (рис. 2) вызывала у неполовозрелых крыс достоверное увеличение уровня гликемии с нормализацией к 90-й мин. Концентрация общего кальция в плазме крови достоверно снижалась, достигая максимального падения на 60-й мин. Через 240 мин после нагрузки глюкозой наблюдалась тенденция к восстановлению исходного уровня. Величина КТ-активности, не устанавливаемая в базальных условиях, увеличивалась до  $39,3 \pm 14,0$  мед/мл и не возвращалась к исходной величине даже спустя 240 мин. Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена тесная отрицательная корреляция ( $r = -0,812, P < 0,01$ ), между величиной КТ-активности и уровнем глюкозы – тесная положительная корреляция ( $r = 0,769, P < 0,01$ ).

Достоверное повышение уровня гликемии вслед за введением глюкозы у половозрелых крыс наблюдалось через 30, 60 и 90 мин спустя. Через 120 мин после нагрузки происходило восстановление концентрации глюкозы до исходного уровня. В эти же периоды исследования отмечалось снижение концентрации общего кальция в плазме крови до гипокальциемических величин. Нормализация концентрации общего кальция наступала через 120 мин после нагрузки. В указанные интервалы исследования происходило и увеличение КТ-активности плазмы крови, а через 120 мин определялись лишь ее следы. У половозрелых крыс четко отмечено восстановление исследуемых показателей через 120 мин после нагрузки глюкозой. Установлена выраженная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ( $r = -0,653$ ,  $P < 0,05$ ), а между уровнем КТ-активности и глюкозы – тесная положительная корреляция ( $r = 0,784$ ,  $P < 0,01$ ).

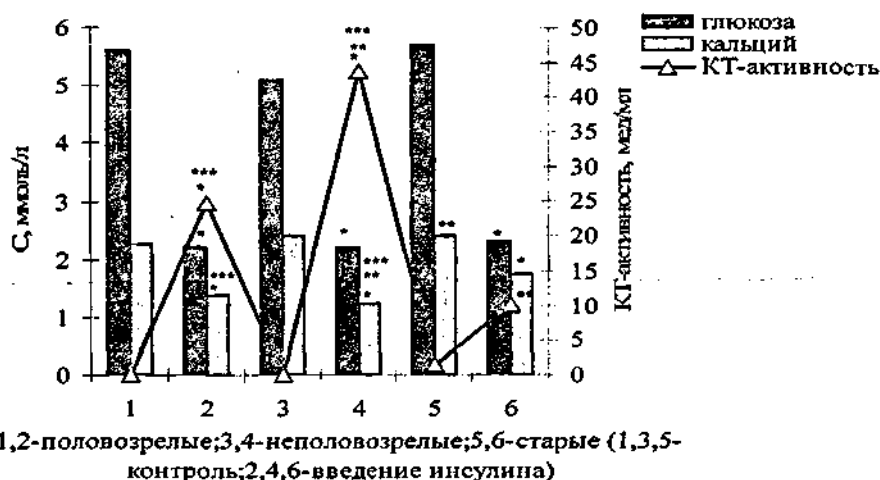


Рис. 1. Влияние введения инсулина на уровень глюкозы, кальция и КТ-активность плазмы крови крыс разных возрастных групп. \* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных; \*\* - достоверность различий по сравнению с половозрелыми животными; \*\*\* - достоверность различий по сравнению со старыми животными.

Иная динамика гликемии после нагрузки глюкозой наблюдалась у животных старого возраста. Максимальный подъем глюкозы отмечался спустя 60 и 120 мин после нагрузки, затем наступало восстановление исходного уровня. Содержание общего кальция в плазме крови снижалось на 30-й, 60-й, 120-й мин и к 180-й мин возвращалось к исходной величине. Величина КТ-активности в базальных условиях составляла  $1,4 \pm 0,1$  мед/мл,

через 30 и 60 мин после нагрузки глюкозой происходило ее достоверное увеличение, а к 120-й мин определялись лишь ее следы. У старых крыс к концу периода исследования происходит восстановление изучаемых показателей. Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена тесная отрицательная корреляция ( $r = -0,812$ ,  $P < 0,01$ ), между уровнем глюкозы и величиной КТ-активности – функциональная положительная корреляция ( $r = 0,901$ ,  $P < 0,01$ ). Сопоставляя полученные данные, можно заключить, что нагрузка глюкозой вызывала повышение КТ-активности и снижение содержания общего кальция у крыс всех возрастных групп. У половозрелых и старых крыс восстановление изучаемых показателей происходило к концу периода исследования, у неполовозрелых крыс на протяжении всего времени исследования отмечалось достоверное снижение кальциемии и увеличение КТ-активности плазмы крови, восстановления до исходных величин не происходило даже спустя 240 мин после нагрузки.

Анализ приведенных данных позволяет заключить, что повышение уровня КТ-активности и снижение концентрации общего кальция выявляются как при гипо-, так и при гипергликемии и имеют возрастные особенности.

### 3. Влияние кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп

Инъекция тирокальцитонина (бычий кальцитонин) в дозе 1 ед/100 г массы тела приводила к увеличению уровня глюкозы от  $5,4 \pm 0,06$  до  $6,0 \pm 0,06$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) лишь через 240 мин спустя, содержание общего кальция при этом составляло  $1,95 \pm 0,03$  ммоль/л. Тирокальцитонин в дозе 2,5 ед/100 г массы тела вызывал максимальный подъем уровня глюкозы крови через 60 мин от  $4,9 \pm 0,1$  до  $6,5 \pm 0,2$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) и уменьшение содержания общего кальция от  $2,1 \pm 0,03$  до  $1,35 \pm 0,05$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). На протяжении последующих 180 мин происходило постепенное восстановление этих параметров почти до исходных величин. Установлена тесная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ( $r = -0,834$ ,  $P < 0,02$ ).

Кальцитрин (свиной кальцитонин) в дозе 0,1 ед/100 г массы тела вызывал увеличение уровня глюкозы от  $5,2 \pm 0,2$  до  $5,7 \pm 0,06$  ммоль/л через 60 мин и до  $5,7 \pm 0,3$  ммоль/л ( $P > 0,1$ ) через 240 мин, содержание общего кальция составляло  $2,1 \pm 0,03$  ммоль/л. Доза кальцитрина 1 ед/100 г массы тела приводила (аналогично дозе тирокальцитонина 2,5 ед/100 г) к максимальному увеличению уровня глюкозы уже через 60 мин от  $5,2 \pm 0,2$  до  $6,2 \pm 0,1$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), а содержание общего кальция при этом снижалось от  $2,03 \pm 0,01$  до  $1,68 \pm 0,03$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Через 240 мин происходило восстановление изучаемых параметров до величин, близких к исходному. Таким образом, введение препаратов кальцитонина приводило помимо снижения содержания общего кальция в плазме крови к увеличению уровня глюкозы с

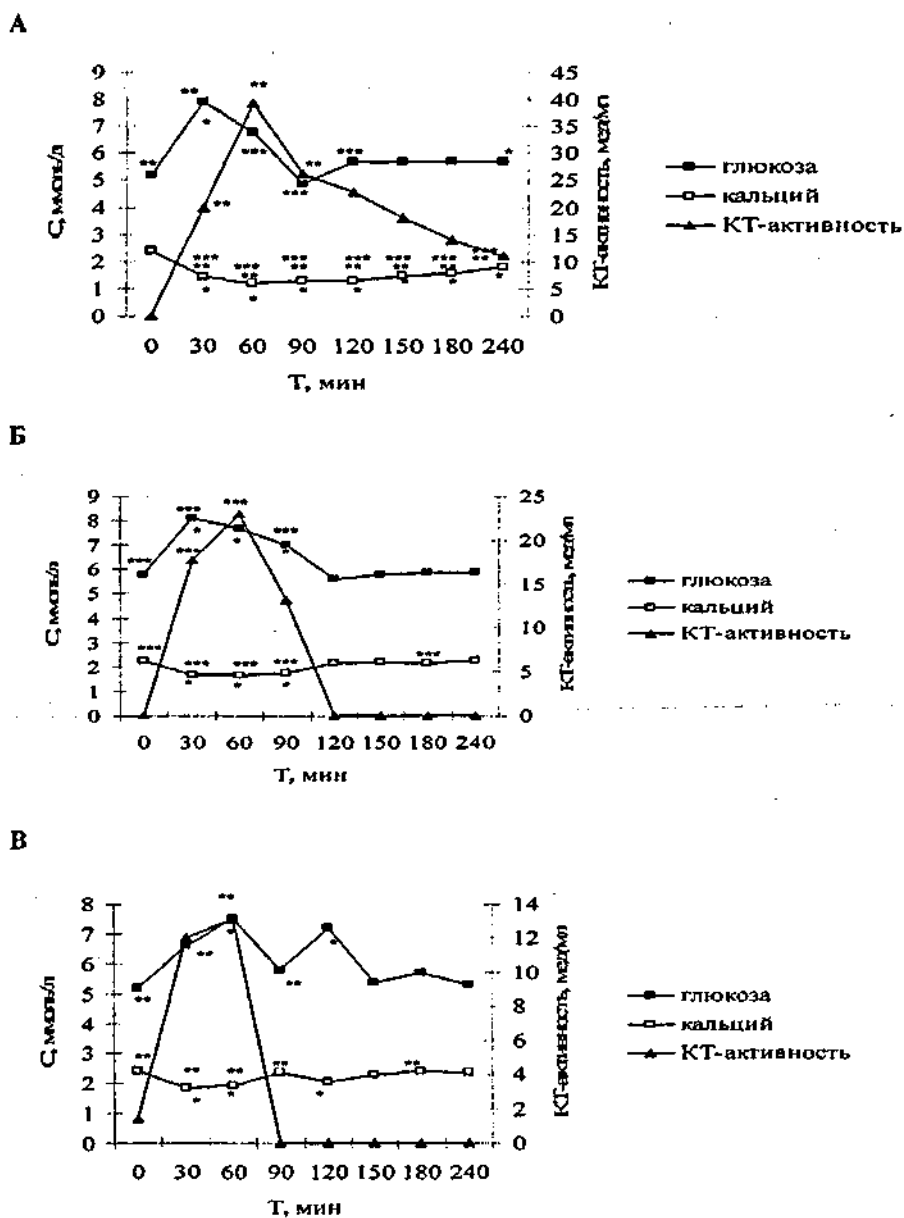


Рис. 2. Изменение содержания глюкозы, кальция и КТ-активности плазмы крови неполовозрелых (А), половозрелых (Б) и старых (В) крыс после нагрузки глюкозой. \* - достоверность различий по сравнению с исходным уровнем. Остальные обозначения как на рис. 1.

последующей нормализацией этих параметров через 240 мин. Наиболее эффективное действие на уровень глюкозы оказывал свиной кальцитонин – кальцитрин. В связи с этим мы посчитали целесообразным исследовать его влияние на обмен глюкозы у крыс.

У неполовозрелых крыс инъекция кальцитрина (1 ед/100 г массы тела) вызывала максимальный подъем уровня глюкозы уже через 30 мин от  $5,1 \pm 0,2$  до  $7,4 \pm 0,3$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Уровень общего кальция при этом составлял  $1,4 \pm 0,01$  при  $2,4 \pm 0,1$  ммоль/л исходного уровня ( $P < 0,001$ ). Затем происходило постепенное снижение уровня глюкозы, но даже спустя 240 мин восстановление до исходных величин не наступало. Содержание общего кальция в плазме к этому периоду исследования возвращалось к норме. Установлена функциональная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ( $r = -0,917$ ,  $P < 0,01$ ).

Инъекция кальцитрина половозрелым животным приводила к максимальному подъему уровня глюкозы крови через 60 мин (от  $5,2 \pm 0,2$  до  $6,2 \pm 0,1$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), содержание общего кальция снижалось до  $1,68 \pm 0,03$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) при  $2,03 \pm 0,01$  ммоль/л исходного уровня. Через 240 мин происходило восстановление уровня глюкозы до величин, близких к исходному, а содержание общего кальция составляло  $1,83 \pm 0,05$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена тесная отрицательная корреляция ( $r = -0,834$ ,  $P < 0,02$ ).

У старых крыс максимальный подъем уровня глюкозы и снижение содержания общего кальция после введения гормона наблюдались так же, как и у неполовозрелых крыс, уже через 30 мин спустя и составляли  $8,1 \pm 0,2$  ммоль ( $P < 0,001$ ) и  $2,0 \pm 0,08$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ), соответственно, при  $5,8 \pm 0,1$  ммоль/л и  $2,4 \pm 0,05$  ммоль/л в базальных условиях. На 60-й мин уровень глюкозы оставался почти на таком же высоком уровне ( $7,9 \pm 0,3$  ммоль/л), а содержание общего кальция снижалось еще до  $1,7 \pm 0,01$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). К 90-й мин происходило некоторое снижение уровня глюкозы в крови до  $7,2 \pm 0,2$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), а затем отмечался новый подъем до  $7,9 \pm 0,1$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Несмотря на восстановление нормальной величины общего кальция в плазме тенденции к снижению уровня глюкозы не наблюдалось даже к 240-й мин исследования ( $7,3 \pm 0,2$  ммоль/л,  $P < 0,001$ ). Установлена выраженная отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция ( $r = -0,581$ ,  $P < 0,05$ ).

Сопоставляя полученные результаты, можно отметить, что максимальный прирост уровня глюкозы крови после инъекции кальцитрина у неполовозрелых крыс составлял  $53 \pm 7\%$  от исходного уровня, у животных половозрелого возраста -  $19 \pm 2\%$ , у старых крыс -  $47 \pm 3\%$ . Более выраженная гипокальциемия отмечалась у неполовозрелых животных ( $1,4 \pm 0,01$  ммоль/л, что составляло  $59 \pm 3\%$  исходного уровня). У половозрелых крыс установлено снижение общего кальция до  $1,58 \pm 0,03$  ммоль/л, что составляло  $83 \pm 2\%$  исходного уровня, а у старых крыс содержание общего кальция уменьшилось до  $1,7 \pm 0,01$  ммоль/л и составляло  $70 \pm 1\%$  исходного уровня.

Полученные данные позволяют заключить, что кальцитрин вызывает выраженное гипергликемическое действие у крыс всех возрастных групп, более значительный эффект выявлен у неполовозрелых и старых животных. Более выраженная гипокальциемия наблюдалась у неполовозрелых крыс.

Исходное содержание глюкозы крови у самок трех возрастных групп было в пределах нормы (Анисимов В.Н., 1980). Максимальное содержание глюкозы в крови у неполовозрелых и половозрелых самок достигалось через 30 мин после перорального введения глюкозы –  $6,8 \pm 0,3$  и  $7,2 \pm 0,2$  ммоль/л, соответственно, и через 60 мин у старых –  $7,1 \pm 0,5$  ммоль/л, после чего оно уменьшалось до гипогликемического уровня у неполовозрелых самок к 90-й мин, у половозрелых – к 210-й мин и у старых – лишь к 240-й мин после глюкозной нагрузки (рис.3).

На фоне введения кальцитрина исходная концентрация глюкозы достоверно повышалась только у неполовозрелых самок. На 30-й мин максимальный подъем глюкозы и уровень глюкозы на протяжении всего периода исследования был выше, чем в контрольном измерении (только нагрузка глюкозой), к концу исследования уровень глюкозы возвращался к исходной величине. Гипергликемический и гипогликемический коэффициенты достоверно увеличивались. У половозрелых самок инъекция кальцитрина приводила к еще большему увеличению максимального уровня глюкозы крови по сравнению с контрольным измерением. Гипергликемия сохранялась в течение следующих интервалов исследования, а к 210-й мин уровень глюкозы крови понижался почти до такой же величины, как в контрольном измерении. Достоверно увеличивались гликемические коэффициенты. Инъекция кальцитрина приводила у старых самок к достоверному повышению уровня глюкозы крови на 90-й мин после нагрузки глюкозой, максимальный подъем наблюдался спустя 120 мин, затем уровень глюкозы снижался незначительно и вновь достигал максимальной величины к 210-й мин. Спустя 240 мин уровень глюкозы все еще оставался высоким. По сравнению с контрольным измерением достоверно увеличивались гипер- и гипогликемические коэффициенты.

Исходная концентрация глюкозы крови у крыс-самцов разных возрастных групп соответствовала норме (рис. 4). В контрольном исследовании нагрузка глюкозой вызывала максимальный подъем уровня глюкозы у неполовозрелых самцов на 30-й мин и через 120 мин он возвращался к исходной величине. У половозрелых самцов уровень глюкозы в контрольном измерении достигал максимальной величины через 60 мин после нагрузки глюкозой ( $6,2 \pm 0,3$  ммоль/л) и спустя 240 мин возвращался к исходной величине. У старых самцов уже в контроле выявилось нарушение толерантности к глюкозе, что не противоречит данным других исследователей (Валуева Г.В. и соавт., 1976; Анисимов В.Н., 1980). Так, к 120-й мин после нагрузки глюкозой у самцов не только не происходило нормализации, а отмечался максимальный подъем уровня глюкозы крови, хотя в дальнейшем наблюдалось снижение концентрации и к 240-й мин



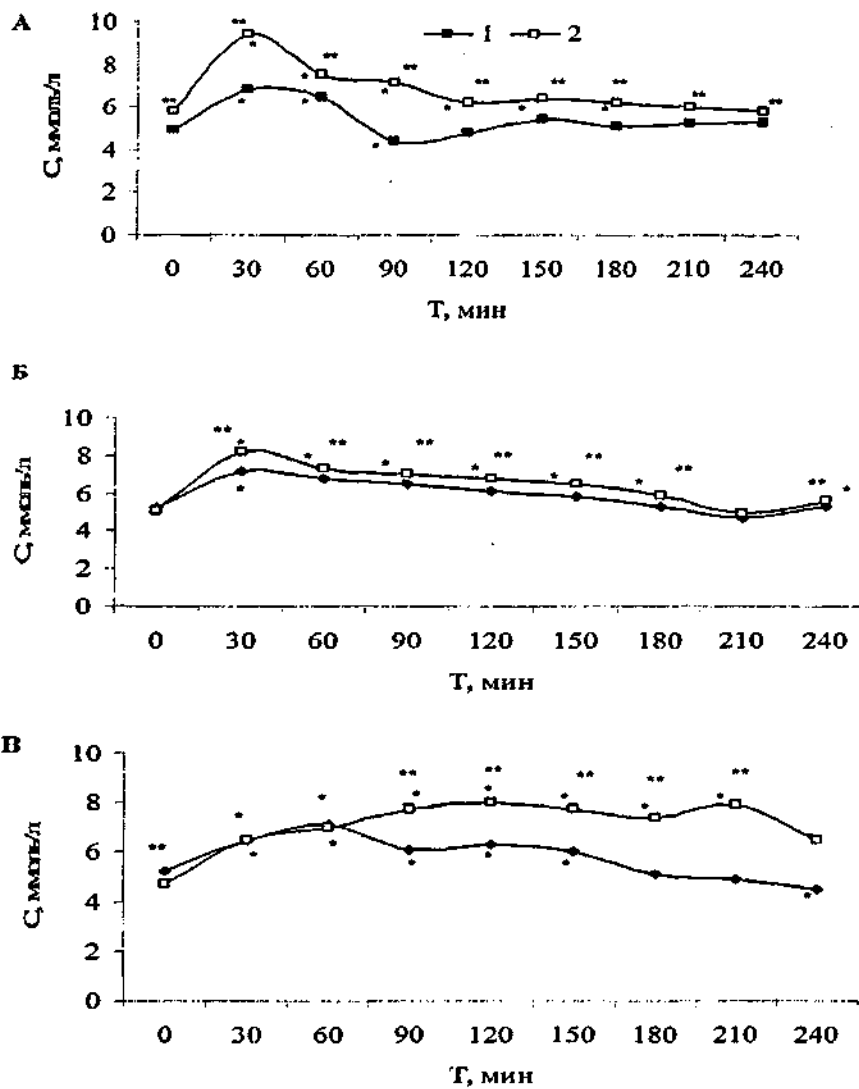


Рис. 3. Влияние кальцитрина на динамику гипергликемии при проведении глюкозо-толерантного теста у крыс-самок разных возрастных групп.

По оси абсцисс – время, по оси ординат – концентрация глюкозы. 1 – нагрузка глюкозой, 2 – нагрузка глюкозой + кальцитрин. А – неполовозрелые, Б – половозрелые, В – старые крысы. \* – достоверность различий по сравнению с исходным уровнем, \*\* – достоверность различий по сравнению с данными при нагрузке глюкозой.

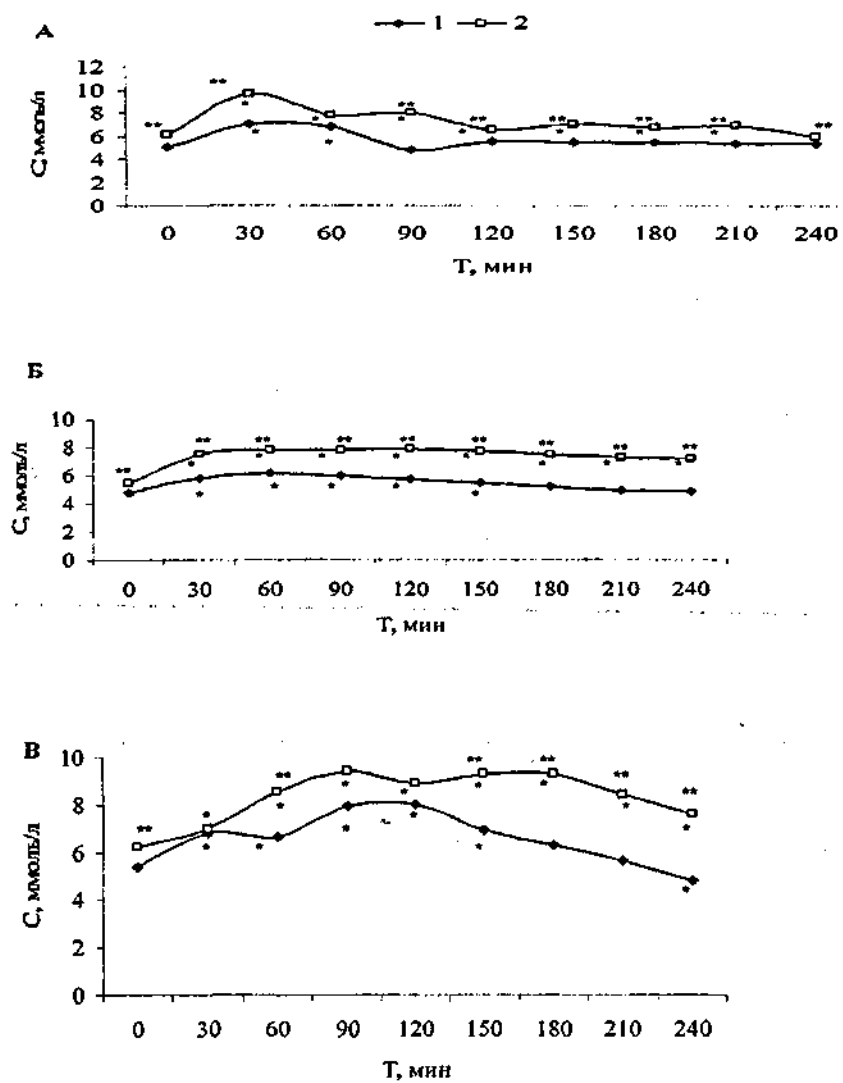


Рис. 4. Влияние кальцитрина на динамику гипергликемии при проведении глюкозо-толерантного теста у крыс-самцов разных возрастных групп. Обозначения как на рис. 3.

уровень глюкозы составлял  $4,8 \pm 0,06$  ммоль/л (рис. 4). Под влиянием кальцитрина у крыс-самцов всех возрастных групп достоверно повышалась исходная концентрация глюкозы крови. Максимальный подъем глюкозы у половозрелых крыс наблюдался через 30 мин после нагрузки глюкозой ( $9,7 \pm 0,2$  ммоль/л по сравнению с  $7,0 \pm 0,4$  ммоль/л,  $P < 0,001$  в контрольном измерении), затем происходило постепенное снижение и к концу исследования к 240-й мин концентрация глюкозы возвращалась к норме. Достоверно повышался гипергликемический коэффициент. У половозрелых самцов максимальный подъем уровня глюкозы отмечался к 120-й мин –  $7,9 \pm 0,4$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) и сохранялся высоким вплоть до 240-й мин. Достоверно повышались гипер- и гипогликемические коэффициенты. Через 60 мин после нагрузки глюкозой у старых самцов отмечалось достоверное повышение уровня глюкозы по сравнению с контрольным исследованием, затем уровень глюкозы постепенно повышался и оставался высоким до конца всего периода исследования. К 240-й мин начался спад гликемии, но уровень глюкозы все еще оставался высоким. Достоверно увеличивался гипогликемический коэффициент. Следовательно, можно отметить, что введение кальцитрина вызывало нарушение толерантности к глюкозе у крыс всех возрастных групп. У половозрелых крыс-самцов отмечалась тенденция к ухудшению толерантности к глюкозе в большей мере, чем у самок, в то время как у половозрелых и старых крыс половые различия выявлены отчетливо. Так, хотя введение кальцитрина приводило к большему максимальному подъему уровня глюкозы у половозрелых самок, степень и длительность гипергликемии была выше у самцов. Инъекция кальцитрина приводила у старых самок к выраженному нарушению толерантности к глюкозе и еще большему ухудшению толерантности у самцов. Таким образом, введение кальцитрина вызывало у крыс всех возрастных групп нарушение толерантности к глюкозе, причем самцы оказались более чувствительными к действию этого гормона, чем самки.

#### 4. Влияние кальцитонина на основные этапы обмена углеводов

Всасывание глюкозы в тонкой кишке крыс на фоне введения кальцитрина не отличалось от такового в контрольных опытах ( $105 \pm 3$  и  $101 \pm 1$  мг/100 г,  $P > 0,2$ , соответственно). Следовательно, введение кальцитрина крысам не оказывало влияния на всасывание глюкозы в тонкой кишке.

Средняя величина коэффициентов, характеризующих скорость снижения гликемии (скорость перехода глюкозы из крови в ткани) в контрольном измерении и на фоне введения кальцитрина достоверно не различалась ( $3,4 \pm 0,4$  и  $3,5 \pm 0,4$  %/мин). Можно заключить, что кальцитрин не влиял на скорость перехода глюкозы из крови в ткани, т.е. в эксперименте на целостном интактном организме не выявлено влияния кальцитрина на потребление глюкозы тканями.

Иная картина установлена в опытах на крысах по изучению влияния кальцитрина на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro*. Так, введение *in vivo* кальцитрина крысам не изменяло потребление глюкозы диафрагмой и эпидидимальной жировой тканью по сравнению с контрольным измерением. Инсулин вызывал достоверное повышение потребления глюкозы этими тканями. При комбинированном введении инсулина и кальцитрина наблюдалось значительное снижение потребления глюкозы диафрагмой ( $143 \pm 7$  мкг/100 мг при  $203 \pm 3$  мкг/100 мг на фоне инсулина,  $P < 0,001$ ) и жировой тканью ( $101 \pm 9$  мкг/100 мг ткани при  $163 \pm 8$  мкг/100 мг,  $P < 0,001$ , соответственно). Таким образом, кальцитрин полностью подавлял стимулирующее влияние инсулина на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью, т.е. снижал чувствительность тканей к инсулину. Аналогичные данные получены и в исследованиях *in vitro*.

При изучении влияния кальцитрина на чувствительность тканей к инсулину на целостном организме установлено, что через 1 мин после введения глюкозы и инсулина кроликам содержание глюкозы в крови резко возрастало и в контрольном исследовании, и в исследовании на фоне введения кальцитрина. В последующие 30 мин в контроле содержание глюкозы в крови прогрессивно снижалось, достигая величин, близких к исходному уровню. С 31 по 60-ю мин концентрация глюкозы продолжала снижаться, находясь в пределах гипогликемических величин. В первые 30 мин исследования на фоне кальцитрина скорость снижения гликемии у кроликов была меньше, чем в контрольном исследовании ( $0,29 \pm 0,01$  и  $0,4 \pm 0,04$  ммоль/л,  $P < 0,05$ , соответственно), что можно расценивать как снижение чувствительности тканей к инсулину. С 31-60-ю мин скорость снижения гликемии на фоне кальцитрина была выше, чем в контрольном измерении, но недостоверно. Анализируя эти данные можно заключить, что и в опытах на целостном организме введение кальцитрина вызывало снижение чувствительности тканей к инсулину.

Важным звеном в регуляции углеводного обмена является печень. Представляло принципиальную значимость изучить влияние кальцитрина на содержание гликогена и активность ферментов печени. Оказалось, что введение кальцитрина снижало содержание гликогена в печени с  $18,7 \pm 1,30$  до  $11,16 \pm 1,70$  мкмоль/г ткани ( $P < 0,01$ ). Достоверно возрастала и активность ферментов печени: Г-6-ФД от  $4,832 \pm 0,600$  до  $7,254 \pm 0,100$  мкМ НАДФ, восстановленного в мин на 1 г влажной ткани ( $P < 0,01$ ) и ЛДГ от  $8,912 \pm 0,800$  до  $11,376 \pm 0,500$  мкМ НАДН<sub>2</sub>, окисленного в мин на 1 г влажной ткани ( $P < 0,05$ ). Следовательно, введение кальцитрина вызывало уменьшение содержания гликогена в печени и повышение активности ферментов Г-6-ФД и ЛДГ, т.е. кальцитрин стимулировал процесс гликогенолиза, повышая активность ферментов печени.

В исследованиях влияния кальцитрина на базальный уровень инсулина и его секрецию при проведении глюкозотолерантного теста установлено, что кальцитрин не влиял на базальный уровень инсулина и значительно тормозил

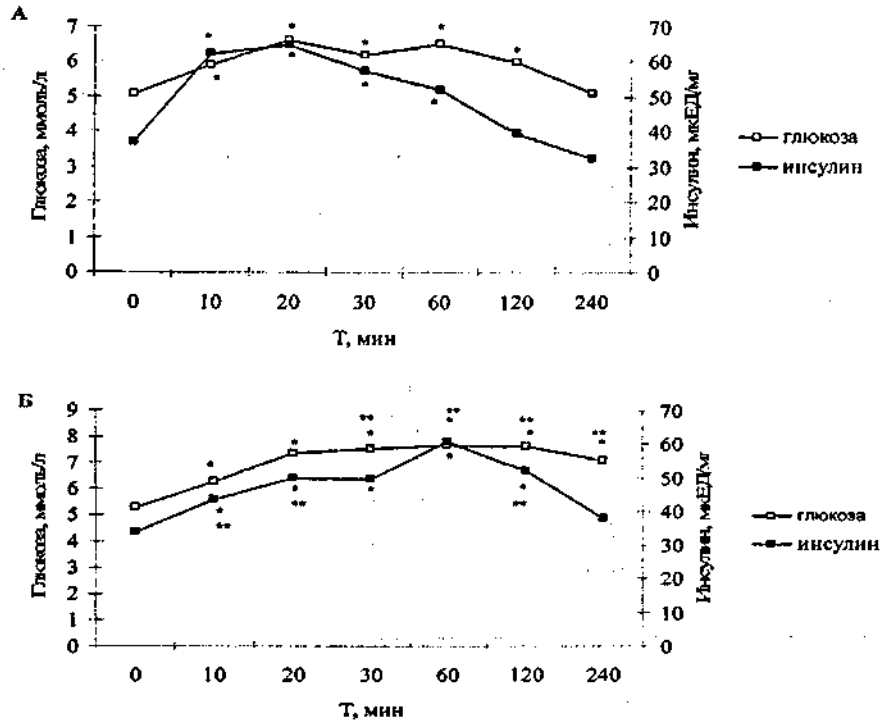


Рис. 5. Влияние кальцитрина на секрецию инсулина в динамике орального глюкозотолерантного теста. А – контроль (нагрузка глюкозой), Б – нагрузка глюкозой на фоне кальцитрина. \* - достоверность различий по сравнению с исходным уровнем; \*\* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой животных.

секрецию инсулина, стимулируемую глюкозой. Так, в контрольных исследованиях (нагрузка глюкозой) содержание инсулина значительно увеличивалось уже через 10 мин после нагрузки, с максимумом на 20-й мин и нормализацией к 120-й мин. На фоне действия кальцитрина такая же нагрузка глюкозой вызвала иную динамику инсулинемии. Максимальный подъем уровня инсулина наблюдался лишь на 60-й мин, с последующим снижением к 240-й мин до исходной величины (рис. 5). Следовательно, кальцитрин замедлял подъем уровня инсулина в крови в ответ на гипергликемический стимул, т.е. возникало как бы запаздывание секреторной реакции  $\beta$ -клеток в ответ на пероральное введение глюкозы.

Показано, что кальцитрин значительно снижал базальный уровень глюкагона в крови ( $85 \pm 27$  пг/мл по сравнению с  $149 \pm 10$  пг/мл,  $P < 0,02$  в контрольном измерении), (рис. 6). Введение кальцитрина на фоне инсулиновой гипогликемии приводило к увеличению уровня глюкагона от  $85 \pm 23$  до  $221 \pm 17$  пг/мл,  $P < 0,001$ . Содержание глюкагона при инсулиновой гипогликемии в контрольном исследовании и на фоне введения кальцитрина было почти одинаковым ( $218 \pm 23$  и  $221 \pm 17$  пг/мл,  $P > 0,5$ , соответственно). Однако, прирост секреции глюкагона при инсулиновой гипогликемии на фоне введения кальцитрина был достоверно выше, чем в контрольном измерении ( $175 \pm 16$  и  $73 \pm 19$  пг/мл,  $P < 0,01$ , соответственно). Следовательно, кальцитрин усиливал секрецию глюкагона, стимулированную инсулиновой гипогликемией.

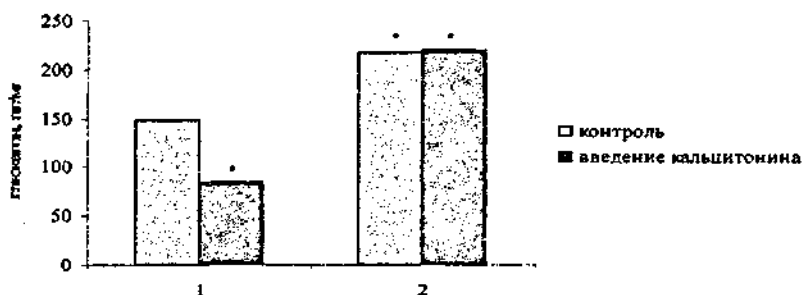


Рис. 6. Влияние кальцитрина на базальный уровень глюкагона и его секрецию при инсулиновой гипогликемии. 1 – базальный уровень глюкагона; 2 – уровень глюкагона при инсулиновой гипогликемии. \* - достоверность различий по сравнению с базальным уровнем.

В соответствии с приведенными данными, можно заключить, что на всасывание глюкозы в тонкой кишке кальцитрин не оказывал действие, но влиял на основные этапы межклеточного обмена углеводов, усиливая гликогенолиз и резистентность периферических тканей к инсулину. Кальцитрин замедлял стимулируемую глюкозой секрецию инсулина, снижал базальный уровень глюкагона и стимулировал секрецию глюкагона при инсулиновой гипогликемии.

##### 5. Влияние блокаторов кальциевых каналов на гипергликемическое действие кальцитонина

Для выяснения роли кальциевых механизмов в гипергликемическом действии кальцитрина изучали его взаимодействие с блокаторами кальциевых каналов. Инъекция изоптина (5 мг/кг) вызывала снижение концентрации общего кальция в плазме крови с  $2,08 \pm 0,03$  до  $1,4 \pm 0,05$

ммоль/л на 60-й мин, к 210-й мин его уровень возвращался к исходной величине. Концентрация глюкозы крови практически не менялась. Аналогичные результаты получены и при инъекции нифедипина (1 мг/кг). Следовательно, изоптин и нифедипин, понижая уровень общего кальция плазмы крови, не оказывали достоверного влияния на уровень глюкозы, что согласуется с данными других исследователей (Васильева, 2000; Иванов, 2005).

Комбинированное введение кальцитрина (1 ед/100 г) и через 30 мин нифедипина (1 мг/кг) или изоптина (5 мг/кг) не вызвало достоверного увеличения глюкозы по сравнению с исходным уровнем. Помимо того, на фоне нифедипина и изоптина подавлялся гипергликемический эффект кальцитрина. Так, максимальный подъем уровня глюкозы достигался также через 60 мин, как и в случае с инъекцией одного кальцитрина, однако подъем был достоверно ниже и по сравнению с исходным уровнем, и по сравнению с повышением концентрации глюкозы на фоне инъекции кальцитрина (рис. 7). Следовательно, блокаторы кальциевых каналов – изоптин и нифедипин полностью подавляли гипергликемическое действие кальцитрина, что указывает на участие медленных потенциалзависимых L-типа и хемочувствительных кальциевых каналов в этом эффекте гормона.

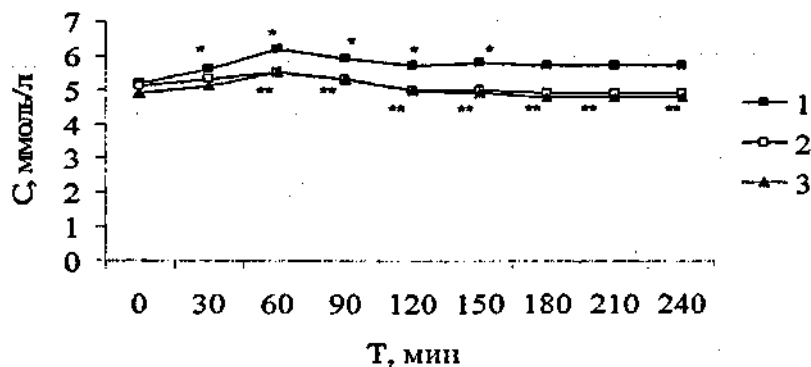


Рис. 7. Влияние кальцитрина на уровень глюкозы на фоне введения изоптина и нифедипина. По оси абсцисс – время, по оси ординат – концентрация глюкозы. 1 – кальцитрин, 2 – кальцитрин + нифедипин, 3 – кальцитрин + изоптин. \* - достоверность различий по сравнению с исходным уровнем, \*\* - достоверность различий по сравнению с данными на фоне введения кальцитрина.

Поскольку нами ранее установлено нарушение толерантности к глюкозе у крыс, получавших инъекцию кальцитрина, при проведении глюкозотолерантного теста, мы посчитали целесообразным исследовать

влияние комбинированного введения кальцитрина и блокаторов кальциевых каналов на уровень глюкозы при пероральной нагрузке глюкозой. Исходная концентрация глюкозы крови у крыс соответствовала норме. После глюкозной нагрузки максимум концентрации глюкозы достигался через 60 мин и составлял  $6,2 \pm 0,3$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) и спустя 240 мин возвращался к исходной величине.

Под влиянием кальцитрина при нагрузке глюкозой у крыс достоверно повышалась исходная концентрация глюкозы крови и далее, начиная с 30-й мин, на протяжении всех интервалов исследования наблюдалась выраженная гипергликемия. Максимальный подъем уровня глюкозы отмечался на 120-й мин –  $7,9 \pm 0,4$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) и сохранялся высоким вплоть до 240-й мин ( $7,2 \pm 0,4$  ммоль/л,  $P < 0,01$ ). Достоверно повышались гипо- и гипергликемические коэффициенты, т.е. кальцитрин вызывал нарушение толерантности к глюкозе. При комбинированном введении кальцитрина и нифедипина или кальцитрина и изоптина наблюдался отчетливый антагонизм: снижение гипергликемического эффекта кальцитрина. Характер гликемических кривых в данном случае был подобен гликемической кривой на фоне одной глюкозной нагрузки. Иными словами, нифедипин и изоптин аннулировали нарушение толерантности к глюкозе, вызванное инъекцией кальцитрина, при проведении глюкозотолерантного теста.

Для выяснения роли  $Ca^{2+}$  в биологическом действии инсулина изучали влияние кальцитрина на фоне введения блокатора кальциевых каналов – изоптина и активатора кальциевых каналов – Bay-K 8644 на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro*. Как показано нами ранее, кальцитрин полностью блокировал стимулирующее действие инсулина на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью. Изоптин, введенный *in vivo*, увеличивал поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, не изменял стимулирующего влияния инсулина на этот процесс и полностью блокировал тормозящий эффект кальцитрина на стимулированное инсулином потребление глюкозы тканями *in vivo* и *in vitro*. В исследованиях *in vitro*, введенные в среду Bay-K 8644, а также кальцитрин и Bay-K 8644, не изменяли потребления глюкозы мышечной и жировой тканью. Однако Bay-K 8644 понижал стимулирующее влияние инсулина на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью и усиливал тормозящее действие кальцитрина на этот процесс. Таким образом, показано, что изоптин блокировал, а Bay-K 8644, наоборот, усиливал тормозящий эффект кальцитрина на стимулированное инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканью.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что блокаторы кальциевых каналов подавляют гипергликемическое действие кальцитрина и его тормозящий эффект на биологическое действие инсулина на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью.



### 6. Влияние паратиринна на гомеостазис глюкозы

Изучали влияние препарата паратиринна околотитовидных желез - паратиреоидина на уровень глюкозы, характер алиментарной гипергликемии и потребление глюкозы мышечной и жировой тканью, стимулируемое инсулином, а также его взаимодействие с блокаторами кальциевых каналов. Инъекция паратиреоидина (1 ед/100 г массы тела) приводила помимо повышения содержания общего кальция от  $2,1 \pm 0,2$  до  $2,6 \pm 0,03$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ) к снижению уровня глюкозы в крови от  $4,7 \pm 0,02$  до  $4,0 \pm 0,1$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). К 90-й мин происходила нормализация изучаемых параметров. Снижение гликемии, вызываемое паратиреоидином, совпадало с вызываемым им повышением уровня общего кальция плазмы крови. Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена отрицательная корреляция ( $r = -0,813$ ,  $P < 0,02$ ). Таким образом, введение паратиреоидина вызывало достоверное снижение уровня глюкозы крови.

Для выяснения роли гиперкальциемии в снижении уровня глюкозы на фоне введения паратиреоидина нами были проведены исследования с нагрузкой лактатом кальция (9 мг). Введение *per os* лактата кальция вызывало аналогичные изменения уровня глюкозы и кальция, как и при введении паратиреоидина, – повышение уровня кальция от  $2,2 \pm 0,03$  до  $2,58 \pm 0,1$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ), и снижение уровня глюкозы – от  $5,2 \pm 0,01$  до  $4,3 \pm 0,02$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Содержание общего кальция возвращалось к исходной величине через 90 мин, а глюкозы – через 120 мин после нагрузки лактатом кальция. Между уровнем глюкозы и содержанием общего кальция установлена функциональная отрицательная корреляция ( $r = -0,997$ ,  $P < 0,01$ ). Полученные данные позволяют заключить, что снижение глюкозы после инъекции паратиреоидина обусловлено гиперкальциемией.

Поскольку, как показано нами, восстановление уровня глюкозы и общего кальция происходило на 90-й мин после введения паратиреоидина, логично было предположить, что в повышении уровня глюкозы до исходных величин после инъекции паратиреоидина принимает участие эндогенный кальцитонин, проявляя свое гипергликемическое действие, так как повышение содержания кальция в плазме крови стимулирует его секрецию. Как известно, выше  $2,5$  ммоль/л уровень  $Ca^{2+}$  в плазме крови регулируется не одним, а двумя гормонами – паратиринном и кальцитонином (Habener, 1981), причем паратирин не участвует в быстрой регуляции уровня  $Ca^{2+}$  (Wang, 1999), потому, что изменения в секреции кальцитонина происходят быстрее и более кратковременны, чем изменения в секреции паратиринна (Defeo, 1974). Для выяснения наших предположений изучали влияние паратиреоидина на уровень глюкозы на фоне введения блокаторов кальциевых каналов – изоптина и нифедипина. Ранее нами было установлено тормозящее действие этих препаратов на гипергликемический эффект кальцитрина. Можно было полагать, что введение блокаторов кальциевых каналов притормозит восстановление уровня глюкозы до исходных величин после инъекции

паратиреоидина. Животным вводили паратиреоидин (1 ед/100 г массы тела, в/м) и через 30 мин внутривенно изоптин (5 мг/кг) или нифедипин (1 мг/кг). Инъекция паратиреоидина на фоне изоптина или нифедипина вызвала более интенсивное и длительное снижение уровня глюкозы, а восстановления до исходных величин не происходило даже спустя 120 мин (рис. 8). Полученные данные свидетельствуют об участии кальцитонина в повышении уровня глюкозы до исходной величины после инъекции паратиреоидина и еще раз подтверждают, что блокаторы кальциевых каналов тормозят гипергликемическое действие кальцитонина, в данном случае эндогенного.

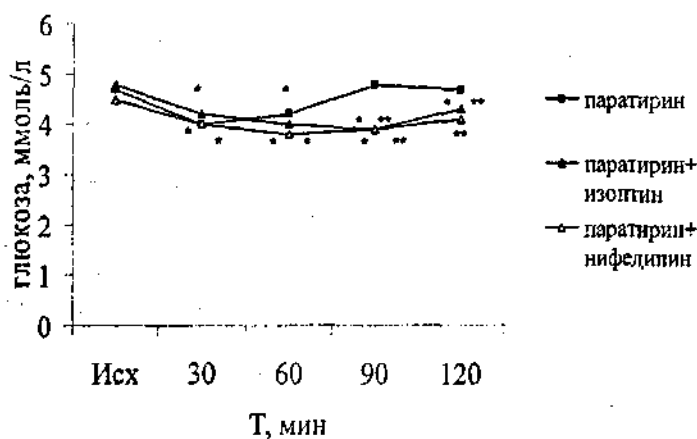


Рис. 8. Влияние паратиреоидина на уровень глюкозы на фоне введения изоптина и нифедипина. \* - достоверность различий по сравнению с исходным уровнем; \*\* - достоверность различий по сравнению с данными на фоне паратиреоидина.

Инъекция паратиреоидина на фоне глюкозной нагрузки вызвала уменьшение степени гипергликемии. Так, при введении паратиреоидина на протяжении всех интервалов исследования выраженность гипергликемии была достоверно меньше, чем при одной глюкозной нагрузке, т.е. введение паратиреоидина повышало толерантность к глюкозе, что нашло свое выражение в величинах гипергликемических коэффициентов. Гипергликемический коэффициент был достоверно ниже:  $1,24 \pm 0,03$  при  $1,396 \pm 0,04$  на фоне одной нагрузки глюкозой. Следовательно, введение паратиреоидина вызвало уменьшение степени гипергликемии, вызванной нагрузкой глюкозой, т.е. повышало толерантность к глюкозе.

Представляло интерес исследовать влияние паратиреоидина на характер алиментарной гипергликемии на фоне введения блокаторов кальциевых каналов. Введение изоптина или нифедипина совместно с

паратиреоидином при глюкозной нагрузке приводило к еще большему снижению гипергликемии. Так, при комбинированном введении изоптина и паратиреоидина отмечалось более выраженное снижение гипергликемии (рис. 9). На протяжении всего периода исследования (30-240 мин.) уровень гликемии был существенно ниже, достоверно снижались также гипо- и гипергликемические коэффициенты. Нормализации уровня глюкозы не происходило даже спустя 240 мин после нагрузки глюкозой, уровень глюкозы все еще оставался ниже исходного. Аналогичные данные получены и при введении нифедипина и паратиреоидина (рис. 9).

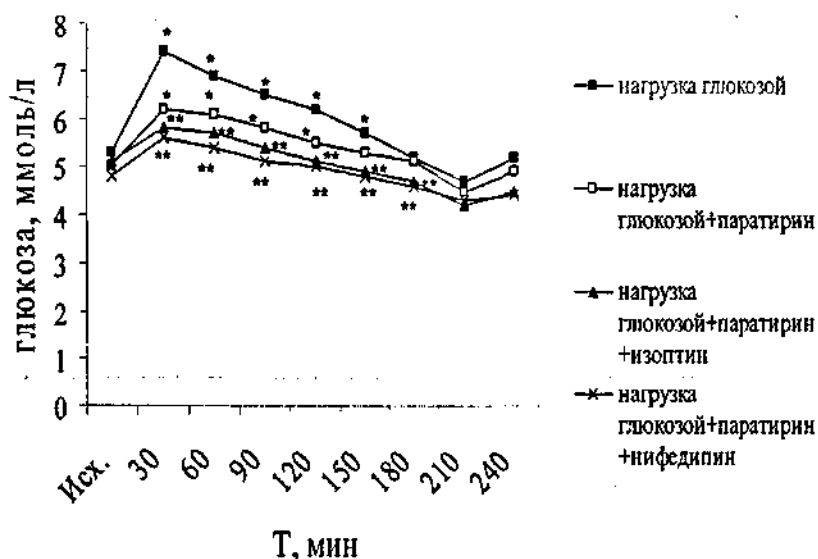


Рис. 9. Влияние паратиреоидина на характер алиментарной гипергликемии у крыс на фоне изоптина и нифедипина. \* - достоверность различий по сравнению с исходным уровнем; \*\* - достоверность различий по сравнению с данными на фоне изоптина и нифедипина.

Следовательно, блокаторы кальциевых каналов приводили к еще большему снижению степени гипергликемии при проведении глюкозотолерантного теста на фоне введения паратиреоидина. Восстановления уровня глюкозы до исходной величины после введения паратиреоидина и изоптина или паратиреоидина и нифедипина не происходило: он оставался ниже даже спустя 240 мин после нагрузки глюкозой.

Инъекция паратиреоидина *in vivo* не изменяла потребления глюкозы диафрагмой ( $150 \pm 7$  мкг/100 мг при  $140 \pm 5$  мкг/100 мг ткани в контрольном измерении,  $P > 0,5$ ) и жировой тканью ( $110 \pm 8$  мкг/100 мг при  $100 \pm 4$  мкг/100 мг ткани,  $P > 0,5$ , соответственно). Инъекция инсулина вызвала значительное повышение потребления глюкозы мышечной ( $203 \pm 3$  мкг/100 мг,  $P < 0,001$ ) и жировой тканью ( $163 \pm 8$ ,  $P < 0,001$ ). На фоне введения паратиреоидина потребление глюкозы диафрагмой и эпидидимальным жиром, стимулированное инсулином, достоверно не изменялось ( $206 \pm 4$  мкг/100 мг,  $P > 0,5$  и  $175 \pm 6$  мкг/100 мг,  $P > 0,5$ , соответственно). Изоптин стимулировал поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, не изменяя стимулирующего влияния инсулина на потребление глюкозы и не влиял значительно на эффект инсулина на фоне введения паратиреоидина. Аналогичные результаты получены и в исследованиях *in vitro*. Введение в среду Вау-К 8644, а также Вау-К 8644 и паратиреоидина не изменяло потребление глюкозы диафрагмой и жировой тканью по сравнению с контролем. Вау-К-8644, добавленный в среду, понижал стимулирующее влияние инсулина на потребление глюкозы диафрагмой и жировой тканью ( $P_2 < 0,05$  и  $P_1 < 0,001$ , соответственно). Паратиреоидин не влиял на этот эффект Вау-К 8644.

Таким образом, паратиреоидин не влиял на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью, не изменял стимулирующего эффекта инсулина на этот процесс. Регуляторы кальциевых каналов – антагонист – изоптин не изменял, а активатор – Вау-К 8644 снижал эффект инсулина на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью на фоне паратиреоидина.

Анализируя приведенные данные, можно заключить, что паратиреоидин понижает базальный уровень глюкозы в крови, повышает толерантность к глюкозе и не влияет на резистентность тканей к инсулину.

#### Обсуждение результатов

Однократное введение кальцитрина вызвало выраженное гипергликемическое действие у крыс всех возрастных групп, однако более значительное повышение уровня глюкозы отмечалось у неполовозрелых и старых крыс, а более выраженная гипокальциемия – у неполовозрелых животных. Полученные данные свидетельствуют о существенной взаимосвязи между нейроэндокринной регуляцией обмена кальция и функциональным состоянием островкового аппарата поджелудочной железы, выраженность которой зависит от онтогенетических особенностей. У неполовозрелых крыс более выраженная гипергликемия после инъекции кальцитрина, вероятно, связана с большей их чувствительностью к гипергликемическому действию гормона в связи с повышенными энергетическими потребностями растущего организма и еще несовершенными механизмами регуляции углеводного обмена. Более выраженная гипокальциемия, вызванная кальцитрином, имеет,

на наш взгляд, биологическое значение, поскольку способствует сохранению и запасанию кальция в организме и играет роль в адаптации организма, особенно растущего, для которого истощение запасов кальция наиболее значимо для роста и развития. У старых животных более длительную и выраженную гипергликемию (вплоть до 240-й мин исследования) на фоне кальцитрина можно объяснить развитием у них с возрастом относительной инсулиновой недостаточности (Анисимов, 1980) и повышением с возрастом содержания кальцитонина в плазме крови (Deftos, 1980).

Как показано нашими исследованиями, гипергликемический эффект кальцитрина может обуславливаться несколькими механизмами: ингибированием секреции инсулина, снижением потребления глюкозы мышечной и жировой тканью и усилением процессов гликогенолиза. Интерес к механизмам действия кальцитонина объясняется и поиском средств управления этим важнейшим биорегулятором. Торможение блокаторами кальциевых каналов гипергликемического действия кальцитрина свидетельствует об участии медленных потенциалзависимых L-типа и хемочувствительных кальциевых каналов в этом эффекте гормона и дает основание считать, что терапия блокаторами кальциевых каналов может быть методом коррекции гипергликемии и инсулинорезистентности тканей (Mc Caru, 2006). Несомненно, механизмы гипергликемического действия кальцитрина требуют дальнейшего изучения. Однако допустимо считать, что кальцитонин, особенно при гиперкальцитонинемии, участвует в нейроэндокринной регуляции обмена углеводов. При неблагоприятных условиях (ожирение, возраст, отягощенная наследственность и др.) кальцитонин может способствовать развитию метаболического синдрома и сахарного диабета. Помимо того, следует иметь в виду, что усиленная секреция кальцитонина встречается при стрессовых ситуациях, в связи с чем возникает гиперкальцитонинемия (Држевецкая, 1983). В этих условиях эндогенный кальцитонин может оказать такое же влияние на регуляцию обмена углеводов, как и вводимые извне препараты гормона.

В свою очередь, для реактивности С-клеток щитовидной железы небезразличен и уровень глюкозы в крови. При различных состояниях углеводного обмена (гипо- и гипергликемия) отмечается повышение уровня кальцитонина и снижение концентрации общего кальция, основное значение которых заключается в сохранении кальция для организма, что реализуется через увеличение секреции кальцитонина. Причем удельный вес нейроэндокринной регуляции гомеостаза кальция в адаптации к изменениям содержания глюкозы крови неодинаков в разные возрастные периоды и характеризуется возрастными и половыми особенностями.

Известно, что антагонистами инсулина являются вещества, которые способны либо непосредственно подавлять действие инсулина или разрушать его молекулу, либо оказывать противоположное инсулину метаболическое действие. Исходя из этих представлений, нашими исследованиями показано, что антагонизм действия кальцитонина по отношению к инсулину

проявляется на пререцепторном уровне (торможение секреции и биологического действия инсулина), клеточном уровне (снижение чувствительности к инсулину мышечной и жировой тканью) и на уровне печени (повышение продукции глюкозы за счет усиления гликогенолиза), результатом чего является гипергликемия, инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе. Следовательно, можно считать, что кальцитонин является контринсулярным гормоном. В связи с этим, следует учитывать его влияние на обмен глюкозы при назначении препарата в клинической практике.

Полученные данные раскрывают физиологическую роль кальцитонина и дают основание считать его важным модулятором секреторного и метаболического процессов организма.

Интерес вызывают и данные о снижении уровня глюкозы после инъекции паратиреоидина, т.е. гормон проявляет антагонизм действия по отношению к кальцитонину не только на уровне обмена кальция, но и на уровне обмена углеводов. Взаимосвязь между кальцийрегулирующими гормонами, островковым аппаратом поджелудочной железы и гомеостазисом кальция и глюкозы осуществляется по механизмам обратной связи. По-видимому, реципрокные взаимоотношения между секрецией кальцитонина и паратирина и их влиянием на обмен глюкозы и кальция опосредуется благодаря их модулирующему действию на секрецию инсулина и глюкагона. Несомненно, что нейроэндокринные механизмы их взаимодействия требуют дальнейшего изучения. Однако уже полученные нами данные на этом этапе свидетельствуют о вовлечении  $Ca^{2+}$ -механизмов.

#### Выводы

1. Кальцитонин подавляет секрецию и биологические эффекты инсулина: снижает чувствительность к инсулину мышечной и жировой ткани, усиливает гликогенолиз в печени, что приводит к гипергликемии, инсулинорезистентности и нарушению толерантности к глюкозе. Это позволяет считать его контринсулярным гормоном.
2. Однократное введение препаратов экзогенного кальцитонина приводит как к снижению содержания общего кальция в плазме, так и к значительному увеличению базального уровня глюкозы в крови. Эффективность гипергликемического действия кальцитонина выражена сильнее у неполовозрелых и старых крыс. Между нейроэндокринной регуляцией обмена кальция и глюкозы установлена взаимосвязь, степень выраженности которой зависит от онтогенетических особенностей организма.
3. Под влиянием кальцитрина у крыс возникает диабетонидный характер толерантности к глюкозе, причем у самцов половозрелого и старого возраста ухудшение толерантности к глюкозе выражено в большей степени, чем у самок.
4. Кальцитрин замедляет стимулируемую глюкозой секрецию инсулина, понижает базальный уровень глюкагона и усиливает секрецию глюкагона.

при инсулиновой гипогликемии. Кальцитрин не оказывает влияние на всасывание глюкозы в тонкой кишке, на переход глюкозы из крови в ткани, но изменяет основные этапы межклеточного обмена, усиливая гликогенолиз и резистентность периферических тканей к инсулину.

5. Кальцитрин подавляет стимулированное инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro*. Блокатор кальциевых каналов – изоптин блокирует, а активатор – Bay-K 8644 усиливает этот эффект гормона.

6. Блокаторы кальциевых каналов – изоптин и нифедипин подавляют гипергликемический эффект кальцитрина и тормозят его действие, приводящее к нарушению толерантности к глюкозе.

7. При гипо- и гипергликемии установлено снижение содержания общего кальция в плазме и увеличение ее КТ-активности. Величина КТ-активности и степень гипокальциемии выражены сильнее у неполовозрелых крыс.

8. В активировании секреции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии принимают участие глюкокортикоиды, глюкагон поджелудочной железы, а также симпатический и парасимпатический отделы посредством М-холинорецепторных,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторных структур вегетативной нервной системы.

9. Паратиреоидин понижает базальный уровень глюкозы в крови, уменьшает степень гипергликемии при нагрузке глюкозой, не влияет на стимулированное инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканью, повышает толерантность к глюкозе, т.е. проявляет действие, противоположное влиянию кальцитонина на гомеостазис глюкозы.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК:

1. Ярошевский Ю.А., Даринский Ю.А., Бутакова С.С. Влияние кальцитонина на секрецию инсулина и глюкагона поджелудочной железой // Пробл. эндокринологии. 1989. Т. 35. № 4. С. 58-61.
2. Ярошевский Ю.А., Бутакова С.С., Даринский Ю.А. Значение изменения уровня кальцитонина при различных состояниях углеводного обмена в онтогенезе у крыс // Пробл. эндокринологии. 1989. Т. 35. № 5. С. 81-84.
3. Бутакова С.С., Ноздрачев А.Д. Влияние кальцийрегулирующих гормонов и модуляторов кальциевых каналов на потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro* // Бюл. эксп. биол. мед. 2009. Т. 147. № 8 Август. С. 133-137.  
Переведена и опубликована:  
*Butakova S.S., Nozdrachev A.D. Effect of calcium-regulating hormones and calcium channel modulators on glucose consumption by muscle and adipose tissues in vivo and in vitro // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009. Vol. 148. № 2. P. 171-174.*
4. Бутакова С.С., Ноздрачев А.Д. Влияние однократного введения препаратов кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс разных возрастных групп // Усп. геронтол. 2010. Т. 23. № 1. С. 93-97.
5. Бутакова С.С., Ноздрачев А.Д. Физиологические механизмы секреции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии // Вестн. СПбГУ. 2010. Серия 3. вып. 2. С. 100-106.

6. *Бутова (Мойса) С.С., Ноздрачев А.Д.* Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у крыс разного возраста и пола // Усп. геронтол. 2010. Т. 23. № 2. С. 213-220.
7. *Бутова (Мойса) С.С., Ноздрачев А.Д.* Механизмы гипергликемического действия кальцитонина // Бюл. эксл. биол. мед. 2010. Т. 150. № 9 Сентябрь. С. 288-292.  
Переведена и опубликована:  
*Butakova (Moisa) S.S., Nozdrachev A.D.* Mechanisms of Hyperglycemic Effect of Calcitonin // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. Vol. 150. № 3 January. P. 320-323.
8. *Бутова (Мойса) С.С., Ноздрачев А.Д.* Кальцитонин – контринсулярный гормон // Усп. геронтол. 2010. Т. 23. № 3. С. 364-370.
9. *Бутова (Мойса) С.С., Ноздрачев А.Д.* Кальцитонин – глюкорегуляторный гормон // Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2010. № 4 (32). С. 188-196.
10. *Бутова (Мойса) С.С., Ноздрачев А.Д.* Нарушения углеводного обмена и факторы, способствующие их развитию в процессе онтогенеза // Усп. геронтол. 2011. Т. 24. № 1. С. 61-68.
- Публикации в других изданиях:**
12. *Бутова С.С.* Динамика содержания кальция и кальцитониновой активности плазмы крови при инсулиновой гипогликемии // В кн.: Нейроэндокринные механизмы адаптации. Ставрополь. 1982. С. 64-70.
13. *Бутова С.С.* Физиологические механизмы гипергликемического действия кальцитонина // Тез. Всесоюз. конф. «Проблемы общей и возрастной физиологии в педвузах страны». Ставрополь. 1983. С. 54.
14. *Држевецкая И.А.* Физиологическая роль кальцитонина / *Држевецкая И.А., Лиманский Н.Н., Мишина Н.Ф., Бутова С.С. и др.* // В кн.: XIУ съезд Всесоюз. физиол. общ-ва им. И.П.Павлова (Баку, 1983). Л.: Наука: 1983. Т.1. С. 244.
15. *Бутова С.С.* Возрастные и половые различия влияния кальцитонина на сахар крови крыс // Тез. докл. Ленингр. Городской конф. молодых ученых и специалистов. Л. 1988. С. 41.
16. *Бутова С.С.* Секрция кальцитонина при различных состояниях углеводного обмена в онтогенезе у крыс // Матер.УИ Всерос. конф. «Нейроэндокринология -2005». СПб. 2005. С. 36-37.
17. *Бутова С.С.* Кальцитониновая активность плазмы и содержание в ней кальция при различных состояниях углеводного обмена в онтогенезе у крыс // Матер. Всерос. симп. с междунар. участием «Гормональные механизмы адаптации» (Посвящается памяти проф. А.А.Филаретова). 3-5 октября 2007. СПб. 2007. С. 32.
18. *Бутова С.С.* Роль вегетативной нервной системы в секрции кальцитонина при инсулиновой гипогликемии // Механизмы функционирования висцеральных систем: V Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рожд. В.И.Черниговского. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2007. С. 55-56.
19. *Бутова С.С.* Физиологические факторы, стимулирующие секрцию кальцитонина при инсулиновой гипогликемии // Механизмы функционирования висцеральных систем: V Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 100-летию со дня рожд. В.И.Черниговского. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2007. С. 56-57.
20. *Бутова С.С.* Кальцитонин – модулятор секреторного процесса поджелудочной железы // Механизмы функционирования висцеральных систем: VI Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию открытия А.М.Уголевым мембранного пищеварения. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2008. С. 26-27.
21. *Бутова С.С.* Влияние кальцийрегулирующих гормонов, изоптина и Bay-K-8644 на биологическое действие инсулина на мышечную и жировую ткань // Механизмы функционирования висцеральных систем: VI Всерос. конф. с междунар. участием,



- посвящ. 50-летию открытия А.М.Уголевым мембранного пищеварения. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2008. С. 25-26.
22. *Бутова С.С.* Некоторые механизмы гипергликемического действия кальцитонина // Механизмы функционирования висцеральных систем: VII Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию со дня рожд. И.П.Павлова. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2009. С. 87-88.
23. *Бутова С.С.* Влияние кальцитонина на уровень глюкозы и кальция у крыс различных возрастных групп // Механизмы функционирования висцеральных систем: VII Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию со дня рожд. И.П.Павлова. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2009. С. 85-86.
24. *Бутова С.С.* Динамика гликемии у крыс различных возрастных групп и пола после нагрузки глюкозой на фоне введения кальцитонина // Механизмы функционирования висцеральных систем: VII Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 160-летию со дня рожд. И.П.Павлова. Тез. докл. – СПб.: Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН. 2009. С. 84-85.
25. *Бутова (Мойса) С.С.* Влияние кальцитонина и блокаторов кальциевых каналов на обмен глюкозы // Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды: Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН. СПб. 2010. С. 40.
26. *Бутова (Мойса) С.С.* Возрастные особенности секреции кальцитонина при различных состояниях углеводного обмена // Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды: Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН. СПб. 2010. С. 41.
27. *Бутова (Мойса) С.С.* Контринсулярное действие кальцитонина на гомеостазис глюкозы // Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды: Всерос. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня основания Института Физиологии им. И.П.Павлова РАН. СПб. 2010. С. 42-43.
28. *Бутова (Мойса) С.С.* Диабетогенное действие кальцитонина // Тез. докл. XXI Съезда Физиологического Общества им. И.П.Павлова. Калуга. 19-25 сент. 2010. - Москва-Калуга. 2010. С. 94.
29. *Бутова (Мойса) С.С., Ноздрачев А.Д.* Блокаторы кальциевых каналов: метод коррекции гипергликемии и инсулинорезистентности тканей, вызванные кальцитонином // Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии. Т. 2. Сб. тр. I Всерос. научно-практ. конф. 23-26 ноября 2010, Санкт-Петербург. - СПб. 2010. С. 79-81.

*О. Мойса*

---

Подп. к печ. 11.03.2011. Объем 2 п.л. Заказ № 50 Тир 100 экз.  
Типография МПГУ

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

---

---

12-9940

2011A  
9940