

## Отдел II. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Из Государственного научного института диететики и лечебной физкультуры  
им. Н. А. Семашко (Дир. д-р Б. Я. Шимшелевич).

### Эргостерин (витамин D)<sup>1)</sup>.

Д-ра В. М. Боровской.

Углубленное изучение т. н. витамина А показало, что это вещество состоит из двух различных субстанций, не одинаковых между собой ни по химическим и физико-химическим свойствам (напр., в отношении термолабильности), ни по биологическому действию, ни, наконец, по содержанию их в различных пищевых продуктах. Рыбий жир, например, содержит оба вещества, но некоторые другие жиры (сливочное масло) содержат витамин А, но не содержат этой предполагаемой второй субстанции. Относительно последней дальнейшими опытами было установлено, что введение ее молодым животным, у которых экспериментальным путем было вызвано нарушение процесса окостенения, похожее на рахит детского возраста, вызывает быстрое улучшение или даже полное исчезновение патологического процесса. Поэтому эта новая субстанция, выделенная из витамина А под названием «витамина D», получила также название антирахитического фактора. Насколько и то, и другое название правильно, мы еще увидим ниже.

Витамин D в начале 1927 года был получен в химически чистом или почти чистом виде. Теоретический интерес этого открытия, разумеется, очень велик: несмотря на огромный труд многих ученых, потраченный за последние 15 лет на изучение «добавочных факторов», витамин D оказался первым, который удалось изолировать, установить его эмпирическую и структурную формулу. Здесь необходимо, однако, сделать оговорку. Вообще точные сведения о структурной формуле мы имеем не по отношению к самому витамину D, а только по отношению к его предварительной ступени. Далее, получение этого вещества в чистом виде дает возможность производить разнообразные опыты и клинические наблюдения, значительно обогащающие наши сведения об обмене вообще и о его регуляторах, о биологическом действии и значении витаминов, о взаимоотношениях между витаминами и гормонами и т. д. Несмотря на относительно короткий срок, протекший со времени открытия витамина D, литература о нем разраслась чрезвычайно. Открытие витамина D имеет также и чрезвычайно большое практическое значение. Обратимся прежде всего к рахиту. Значение профилактики и терапии рахита нередко недооценивают, так как рахит не только не является смертельной болезнью, но, наоборот, обнаруживает тенденцию с течением времени подвергаться почти что самоизлечению. Однако известно также, что косвенным образом от рахита ежегодно гибнут тысячи детей, так как наличие рахитического процесса в резкой степени ухудшает течение многих инфекционных заболеваний, в особенности легочных и кори. Рахит является также одним из поставщиков физических калек, содержание которых ложится тяжелым бременем на государство, и калек психических, так как он играет большую роль в происхождении многих случаев умственной дефективности; имеется даже специальный термин *dementia rachitica*. Вместе с тем рахит по своему колоссальному распространению и по своей тесной зависимости от условий быта, несомненно, является социальным заболеванием, правда, уменьшающимся в отношении тяжести клинического течения благодаря широким терапевтическим и профилактическим мероприятиям, но угрожающим еще большим распространением вследствие увеличивающегося втягивания женщины в производственную работу и тесно с этим связанного падения грудного вскармливания. Последнее относится не только к капиталистическим странам, но в смяг-

<sup>1)</sup> Доложено в научной конференции института 23 ноября 1929 года.

ченной степени и к СССР. Поэтому открытию средства, дающего возможность успешно проводить действительно массовую профилактику и терапию рахита, несомненно, принадлежит большое социальное значение. Поэтому немецкий химик Windaus, первый получивший антирахитический фактор в чистом виде, получил в 1928 году Нобелевскую премию за свое открытие.

История открытия витамина D начинается со случайности, но в дальнейшем развивается так стройно, так логично, что сама по себе представляет красивую страницу в истории медицины. Случайность заключается в том, что в 1919 году, в эпоху увлечения ультрафиолетовыми лучами, когда их применяли как универсальное средство от всех болезней, начиная от плешивости и кончая плоской спиной (Pfaundler), Гульдчинский испытал лучистую энергию при рахите и получил блестящие результаты. Элемент случайности тут уже заканчивается. Дальнейший шаг был сделан работами А. F. Hess'a и Steenbock. Ход их рассуждения можно изложить следующим образом. Ультрафиолетовые лучи действуют на организм рахитического ребенка весьма сходно с рыбьим жиром; можно представить себе, что, давая ребенку рыбий жир, мы вводим ему то самое вещество, которое при освещении ультрафиолетовыми лучами образуется в организме; или, иными словами, какая-то из составных частей детского организма под влиянием у-ф. лучей превращается в вещество, оказывающее такое же антирахитическое действие, как и рыбий жир. Но если подобный фотохимический эффект возможен внутри человеческого организма, то, может быть, его можно воспроизвести также и вне его, *in vitro*? И действительно, Hess и Steenbock в 1924 г. показали, что для лечения рахита вовсе не требуется непосредственного воздействия у-ф. лучей на больного ребенка, а можно ограничиться освещением ими пищевых продуктов. Различные пищевые вещества, не обладающие сами по себе никакими антирахитическими свойствами, после воздействия на них у-ф. лучей приобретают способность излечивать рахит. Это открытие, конечно, представляет огромный теоретический и практический интерес; но оно нуждалось еще в дальнейшем углублении. Прежде всего была подробно разработана химическая сторона вопроса. Весьма важно было выяснить, какая из составных частей пищевых продуктов (различных жидких масел, молока, пшеничной муки и т. п.) приобретает антирахитические свойства. Hess и его сотрудники довольно быстро установили, что активированию подвергаются только вещества, в состав которых входит холестерин, в то время как продукты, не содержащие холестерина или искусственно лишенные его, ни при каких условиях не приобретают лечебных свойств. Эдельштейн и показал, например, что молоко, из которого холестерин был извлечен эфиром, теряет способность приобретать антирахитические свойства. Холестерин сам после освещения у-ф. лучами тоже может служить для лечения рахита. Химики, однако, этим не удовлетворились. При попытках применять с лечебной целью чистый освещенный холестерин оказалось, что лечебная доза его равна приблизительно 2—2,5 гр. в день; при лечении же освещенным молоком, в количестве, совершенно достаточном для благоприятного эффекта, холестерина вводится значительно меньше. Это было первым шагом к тому, чтобы признать, что не сам холестерин является антирахитическим фактором. Дальнейшие исследования показали, что при применении самых энергичных мер к очистке холестерина от посторонних примесей он теряет способность активироваться, иначе говоря, эта способность принадлежит не ему, а какой-то из этих примесей. Изучение оптических свойств холестерина до и после освещения, испытание его чувствительности к окислительным процессам, осаждение дигитонином, бромирование, повторная перекристаллизация и т. п. привели, наконец, к тому, что было точно определено, какая именно субстанция, обычно в виде ничтожной примеси «загрязняющая» холестерин, приобретает после освещения антирахитические свойства. Детальное изучение дало возможность установить, что это вещество представляет собой не что иное, как чрезвычайно близко к холестерину стоящий стерин (поэтому трудно от него отделимый), еще в 1890 году изолированный французским химиком Tappet из спорыньи, почему ему и было дано название эргостерина. Эмпирическая формула его  $C_{27}H_{44}O$ . Известна и структурная формула эргостерина, но только в его неактивной форме, не оказывающей действия на рахит. Какие изменения совершаются в эргостерине под влиянием у-ф. лучей еще точно неизвестно; повидимому, здесь имеет место только полимеризация. Структурной формулы активного эргостерина мы не знаем, равно как не умеем получать его из неактивного эргостерина без посредства лучистой энергии; иными словами мы не можем еще изменить фотохимического процесса простой химической реакцией.

Итак, эргостерин сам по себе никакого действия на рахит не оказывает, но под влиянием у-ф. лучей приобретает антирахитические свойства. Поэтому Windaus назвал исходный продукт (эргостерин) антирахитическим провитамином, а активную форму, полученную после освещения, антирахитическим витамином, или витамином D. Правильнее было бы, конечно, назвать эту субстанцию витастерином в виду того, что она не содержит аминной группы и относится к стеринам.

Мы говорим все время об антирахитическом действии освещенных продуктов, холестерина, эргостерина. Многие педиатры, признавая в полной мере, что названные субстанции оказывают прекрасное действие на нарушенный при рахите процесс окостенения, указывают, однако, что по отношению к другим проявлениям рахита эффект менее ярок или вовсе отсутствует. Так напр., большинство детских врачей согласно с Wieland'ом в том, что этим средством не излечивается один из постоянных симптомов рахита—малокровие. Менее успешно излечивается также мышечная слабость. Поэтому Margand считает эргостерин не антирахитическим витамином, а «остеофилактической субстанцией», а Mougiquand называет его «фиксатором извести». Вряд ли, однако, эти авторы правы. В основе рахита лежит определенное изменение химизма: ацидоз и расстройство фосфорного и известкового обмена—эргостерин очень быстро устраняет ацидоз и увеличивает количество фосфора и кальция в крови. Самый яркий симптом рахита—нарушенное окостенение—тоже быстро улучшается. Поэтому эргостерин, несомненно, заслуживает название антирахитического фактора, и то обстоятельство, что для устранения некоторых второстепенных признаков приходится прибегать к помощи других средств, которые в то же время не могут принести пользы, пока эргостерин не подействовал на основной процесс, не умаляет существенным образом его значения.

О чрезвычайно сильном биологическом действии этого препарата можно составить себе представление на основании следующих цифр: опыты целого ряда авторов показали, что при экспериментальном рахите крыс достаточно вводить им  $0,000000002$  ( $2 \times 10^{-9}$ ) эргостерина в день; излечение наступает через десять дней; следовательно, для получения терапевтического эффекта достаточно 2 стомиллионных ( $2 \times 10^{-8}$ ) грамма эргостерина. Грудным детям, по последнему предложению Guggu, вводят с лечебной целью 1 миллиграмм эргостерина в день, а с целью предупреждения рахита 0,5 мг.

Уже эти чрезвычайно малые дозы говорят, как мы привыкли думать, в пользу строгой специфичности этого средства. Специфичен ли эргостерин? Не оказывают ли какие-либо другие стерины аналогичного действия на рахитическое нарушение процессов окостенения? Еще, когда витамином D считали холестерин, для решения этого вопроса был проделан целый ряд исследований над многочисленными близко к холестерину стоящими веществами; то же было проделано и по отношению к эргостерину. Были подвергнуты исследованию зимостерин, микостерин, церивистерин,  $\alpha$ -эргостенол и  $\beta$ -эргостенол и десятки других; ни один из них не приобретает при действии у-ф. лучей антирахитических свойств. Способность активироваться, как доказал Windaus, зависит от присутствия в эргостерине 3 двойных алкогольных связей; главное значение, повидимому, принадлежит вторичной. Теоретически трудно полностью отрицать возможность существования другого вещества с похожим строением и аналогичными биологическими свойствами. Несколько времени тому назад Windaus сам обнаружил антирахитические свойства у одного из глюкозидов наперстянки; но это сообщение, повидимому, не подтвердилось. Во всяком случае вопрос о специфичности эргостерина еще нельзя считать законченным, работы в этом направлении продолжаются. Недавно Mougiquand сообщил, что ему удалось изолировать из улитки (*helix pom.*) стерин, тоже приобретающий под влиянием у-ф. лучей специфические свойства (*helistérine*). Химическое строение этого вещества еще не изучено.

Под влиянием у-ф. лучей в эргостерине происходят, повидимому, исключительно интрамолекулярные перемещения. Тем не менее активный эргостерин отличается от исходного продукта некоторыми химическими и физическими особенностями; наиболее известно изменение спектра поглощения, которое способствовало самому открытию этого препарата. Поэтому активный эргостерин можно отличить от неактивной формы, и с этой целью было предложено несколько реакций, частью свойственных ему одному, частью общих для всех ненасыщенных кетонов. Ни одна из них, однако, не была настолько надежной, чтобы получить общее признание и распространение. Поэтому до сих пор наилучшим способом

открытия активного эргостерина остается биологический: испытание препарата на крысах, находящихся на рахитогенном режиме. Также производится и дозировка эргостерина. Большинство авторов основывается при этом на профилактическом эффекте, т. е. вводят испытуемый препарат с момента перевода животных на вызывающую рахит пищу; некоторые же предпочитают определять терапевтическое действие по отношению к развившемуся уже экспериментальному рахиту. Дозировать эргостерин тоже приходится биологическим способом; дозировка по весу (в миллиграммах) безусловно не допустима, так как различные препараты обладают неодинаковым биологическим действием, а введение слишком больших количеств эргостерина, как мы увидим ниже, угрожает тяжелыми последствиями. По той же причине нецелесообразно пользоваться очень концентрированными препаратами. Фирма Merck выпустила поэтому за последнее время новый препарат своего Вигантоля (эргостерина), более слабый, чем раньше.

Несомненный интерес представляет вопрос о значении лучистой энергии при получении активного эргостерина. Для активации необходимо воздействие у.-ф. лучей с длиной волны короче 310  $\mu$  или даже 300  $\mu$ ; более короткие лучи (около 250  $\mu$ ) действуют особенно сильно. Наиболее благоприятные условия создаются при вспышке магния. Более длинные, видимые и тепловые лучи не оказывают никакого активирующего действия; по Ludwig'у и Rijs красные лучи даже ослабляют биологическое действие освещенного эргостерина. Тепло, как таковое, не оказывает никакого действия ни на освещенный эргостерин, ни на исходный продукт; даже длительное автоклавирование (Даниельс и Иордан) его не повреждает. Поэтому продукты, содержащие активный эргостерин, можно спокойно подвергать любой кухонной обработке. Катодные лучи тоже действуют на эргостерин активирующим образом, но значительно слабее, чем у.-ф. лучи. Аналогично действуют, по видимому, и мягкие рентгеновские лучи: спектр поглощения эргостерина при освещении этими лучами изменяется так же, как от у.-ф. лучей; биологическое действие рентгенизированного эргостерина еще не изучено.

Освещение у.-ф. лучами активирует эргостерин в самый короткий срок — в несколько секунд; для оптимального действия требуется несколько более длительное освещение. В то же время избыток у.-ф. лучей разрушает активный эргостерин; пока в подвергнутом освещению препарате имеется еще запас неактивированного эргостерина, биологическое действие его не изменяется; между активированным и еще неизменным эргостерином устанавливается как бы некоторое равновесие. Но как только этот запас исчерпан, сила препарата с дальнейшим освещением уменьшается, и он может и вовсе утратить свою активность. Это обстоятельство имеет определенное практическое значение. Как известно, различные препараты рыбьего жира отличаются по отношению к рахиту далеко не одинаковой терапевтической ценностью — очевидно в зависимости от большего или меньшего содержания активного эргостерина. Было бы, однако, совершенно неправильно схематически применять у.-ф. освещение рыбьего жира для усиления его лечебных свойств. Те препараты, которые наряду с активным эргостерином содержат его и в первоначальной форме, может быть, улучшили бы после освещения свое качество, но другие утратили бы и те свойства, которыми обладали до воздействия у.-ф. лучей. Определить же количество неактивного эргостерина, содержащегося в рыбьем жире, мы не имеем возможности.

Является ли вообще освещение необходимым условием для активации эргостерина? Выше было указано, что мы еще не научились заменять фотохимическую реакцию чисто химическим процессом. Но как же происходит образование витамина D в природе; всегда ли в этом участвуют у.-ф. лучи? В большинстве случаев мы относительно каждого препарата, содержащего антирахитический фактор, можем проследить тот путь, по которому он туда попал. Так напр., относительно рыбьего жира, который несомненно содержит в готовом виде активный эргостерин, оказывается, что самцы трески, от которых, как известно, получают лучшие сорта рыбьего жира, питаются особой породой маленьких раков; эти раки в свою очередь пожирают планктонную водоросль *Nitzskea closterium*, которая содержит много активного эргостерина. Витамин D содержится также в желтке куриного яйца; очевидно источником его в конечном счете является пища, потребляемая курами. Сколько-нибудь существенного непосредственного влияния на организм животного свет при этом не оказывает; названная выше водоросль растет преимущественно в северных морях, и наши северные куры тоже вряд ли имеют в своем распоряжении пищу, получившую много у.-ф. энергии. Но все же совершенно отрицать значение у.-ф. лучей для этих главных носителей витамина D

трудно. Наличие активного эргостерина в кофе легко объясняется воздействием богатого у.-ф. лучами южного солнца. Имеется, однако, работа Фёльца, из которой можно было бы сделать вывод о возможности образования активного эргостерина и помимо действия лучистой энергии. Трава, выросшая из семени *Lolium repens*, содержит много антирахитического фактора; сами же семена этой субстанции не содержат. Необходимо ли, чтобы рост травы совершался в присутствии у.-ф. лучей? Фёльц выращивал эти семена в темноте и получал этиолированную траву, антирахитическое действие которой не уступало нормальной. Точно так же Schittenhelm и Eisler обнаружили присутствие антирахитического фактора в прорастающих семенах ячменя, даже если прорастание происходило в темноте. Что же в этих случаях является активирующим моментом? Schittenhelm предполагает, что при этом играют роль так называемые митогенетические лучи. В условиях опыта, правда, ни ему, ни до него Guggu не удалось индуцировать митогенетическими лучами антирахитические свойства. Но Schittenhelm справедливо указывает, что условия опыта так плохо подражают естественным соотношениям, что из отрицательного результата нельзя в этом случае сделать какого-либо вывода. Митогенетические лучи тоже близки к у.-ф. части спектра; таким образом нельзя с уверенностью отрицать, что и в естественных условиях образование витамина D все же происходит при воздействии у.-ф. энергии.

В организме животных и человека, несомненно, имеется неактивный эргостерин. Только активированием находящегося в коже эргостерина можно объяснить антирахитическое действие ртутно-кварцевой лампы. Запасов активного эргостерина человеческого организм, по видимому, откладывать не может: как известно, при неблагоприятных условиях у грудного ребенка тотчас начинает развиваться рахит. Очевидно, детский организм нуждается в постоянном, равномерном поступлении витамина D; избыток его быстро выделяется с фекальными массами. Это доказывается также отрицательным результатом попытки Volmга лечить детей однократным введением большой дозы эргостерина. Активный эргостерин был обнаружен в очень небольшом количестве в мозговой ткани новорожденного (мозги взрослых его не содержат вовсе), в коже, почках и желчных камнях; есть указания на присутствие активного эргостерина и в красных кровяных клетках, и в костном мозгу.

Действие эргостерина на рахитическое нарушение обмена и на патологическое состояние костей можно считать совершенно установленным. При лечении рахита эргостерином восстанавливается фосфорный и кальциевый обмен; после этого (Hottinger) исчезает и характерный для рахита ацидоз. Быстро начинается отложение извести в костях; на серии рентгеновских снимков можно проследить весь ход постепенного окостенения. Лечение малыми дозами эргостерина в конце осени и в начале зимы предотвращает развитие рахитических изменений к концу зимнего периода и весенние «эпидемии» тетании или по крайней мере в значительной мере их смягчает. Все это так хорошо выяснено, что можно на этом не останавливаться. Guggisberg, давая беременным самкам эргостерин, получил потомство, значительно более резистентное по отношению к рахитогенному режиму, чем у контрольных животных. Поэтому к числу профилактических мероприятий против рахита относится, может быть, и назначение эргостерина во время беременности и кормления.

При каких болезнях, помимо рахита детского возраста, можно применять эргостерин? Естественно, что его применяют в первую очередь при заболеваниях, близких к рахиту по этиологии и патогенезу: при так называемом позднем рахите и остеомаляции. Случаи позднего рахита, как известно, встречаются весьма редко; соответственно этому и наблюдений над применением эргостерина очень мало. Те единичные случаи, которые описаны, говорят в пользу эргостерина. Несколько обширнее литература об остеомаляции. Имеется около 15 наблюдений, и во всех почти без исключения случаях применение эргостерина почти что творило чудеса. Больные, долгие годы прикованные к постели, не получавшие облегчения ни от фосфора, ни от кальция, ни от рыбьего жира, ни даже от удаления яичников, после нескольких недель приема эргостерина начинали садиться, вставать, ходить, заниматься домашней работой. Остеомаляция—рахит взрослого скелета, и действие эргостерина при ней такое же хорошее, как и при рахите.

Другое заболевание, тесным образом связанное с рахитом—тетания. Рахит служит почвой для развития тетании; а тетания не может быть излечена, пока не излечен рахит. При тетании детского возраста тот же приведенный уже выше перечень терапевтических средств: у.-ф. лучи, освещенные продукты, эргостерин,

дают настолько бесспорный эффект, что в течение относительно короткого времени оказались вытесненными все другие лечебные мероприятия<sup>1)</sup>. Такая же тесная связь существует и между остеомаляцией и тетанией взрослых, и поэтому можно ожидать с большой степенью уверенности, что эргостерин и при этом заболевании оказывает хорошее действие. Наблюдений в этом отношении, повидимому, еще нет.

Совершенно иначе обстоит дело с истинной паратиреопривной тетанией. Здесь мы подходим к очень интересному вопросу, решать который, правда, придется только экспериментально, ибо с тех пор, как техника удаления щитовидной железы достигла высокого совершенства, клинические случаи паратиреопривной тетании стали чрезвычайно редки. Выше было вскользь упомянуто, что при рахите, а следовательно и при тетании, процесс выздоровления сопровождается повышением содержания кальция в крови. Тем же эффектом сопровождается введение эргостерина и при всех возможных патологических состояниях, а также и у совершенно здоровых людей и животных, независимо от условий жизни и питания. Однако, необходимой, повидимому, предпосылкой для получения этого эффекта является наличие эпителиальных телец: в отсутствие их эргостерин не повышает кальция в крови. Относительно недавно Hess и Weinstock опубликовали работу о применении эргостерина у животных, находящихся на чрезвычайно бедной кальцием пище. С момента введения эргостерина содержание кальция в крови начинает повышаться несмотря на малое введение его.

Этого эффекта, однако, не удалось достигнуть, если животным предварительно была произведена паратиреоидектомия. Можно было бы думать, что наличие эпителиальных телец вообще является необходимым условием для эргостеринового эффекта. Однако, это не так: регулирование фосфорного обмена под влиянием эргостерина совершается без всякой зависимости от функции этих желез. Как бы то ни было, экспериментальные данные относительно применения эргостерина при паратиреопривной тетании не вполне однородны, но носят скорее отрицательный характер. Противоположный результат недавно был отмечен Laggioge. Не исключена, однако, возможность, что во время операции не были удалены добавочные эпителиальные тельца, сами по себе слишком слабые, чтобы предупредить развитие тетанических симптомов, но, может быть, под влиянием эргостерина усиливающие свою деятельность.

Сходные с рахитом детского возраста в отношении патолого-анатомической картины изменения костного скелета развиваются у детей, уже в раннем возрасте заболевших нефрозом. Это заболевание так и называется почечным рахитом (Renale Rachitis). Основное изменение химизма крови здесь тоже сходно с рахитом и тетанией: сдвиг в сторону ацидоза с последующим нарушением фосфорного и известкового обмена. Естественно и логично было испробовать эргостерин и при этом заболевании. Благоприятного результата, однако, не получилось. Это обстоятельство является характерным как для специфичности рахитического нарушения обмена, так и для эргостерина, который, следовательно, оказывается средством специфичным в той же мере, в какой мы говорим о специфичности гормонов или некоторых других витаминов.

К числу неправильностей процессов окостенения принадлежит и позднее появление зубов, а отчасти и преждевременная порча их. В этом отношении назначение эргостерина вполне себя оправдывает. То же относится и к клинике взрослых. Как известно, беременность очень часто сопровождается зубным кариесом, равно как и другими признаками нарушения известкового обмена (в тяжелой степени — вплоть до остеомаляции). Освещение у.-ф. лучами, введение освещенных продуктов и эргостерина несомненно оказывают благоприятное профилактическое и лечебное действие; что эргостерин, однако, необходимо назначать в очень малых дозах, при постоянном контроле химизма крови, свойств мочи, веса и т. п., будет ясно из дальнейшего.

Естественной и логичной можно назвать также попытку давать эргостерин при переломах костей. Казалось, можно было ожидать от введения эргостерина, как при рахите, притока известки к костной ткани, а следовательно скорейшего развития и консолидации костной мозоли. Далее, к вопросу о плохом заживлении костных переломов с образованием псевдоартрозов в настоящее время часто под-

<sup>1)</sup> Вопрос о применении эргостерина в клинике грудного возраста подробно разработан в брошюре И. Я. Серебряйского „Рахит, его профилактика и терапия эргостерином“, Гос. мед. изд. 1929 г.

ходят также и с точки зрения авитаминоза. Правда, до сих пор в этом направлении испытывалось значение главным образом витамина С, но, как известно, костные изменения при детском scorbutе во многих отношениях похожи на рахитические. Поэтому уже вскоре после того как был открыт эргостерин, хирурги начали применять его с лечебной целью при переломах. Однако, некоторое удовлетворение от полученных результатов получили только первые авторы, применявшие эту терапию; последующие наблюдения не подтвердили их данных. В опытах на животных Chia gello не мог отметить сколько-нибудь ясного ускорения заживления переломов. Этим, однако, отнюдь не исключена возможность благоприятного действия эргостерина на переломы при качественно недостаточном питании.

На этом заканчиваются попытки применения эргостерина, имеющие определенные логические обоснования, хотя бы в некоторых случаях и оказавшиеся ошибочными, и начинается «дезорганизованное» испытание этого препарата при целом ряде разнообразных заболеваний. Можно отметить, как кажется, три рода показаний, при которых авторы прибегают к эргостерину: 1) при патологических состояниях, с большим или меньшим основанием связываемых с понятием авитаминоза безразлично какого происхождения, 2) при заболеваниях, при которых отмечается благоприятное действие кальция или у.-ф. лучей, 3) при состоянии «общей слабости» различного происхождения.

К первой группе болезней относится, напр., озола, в которой хотят видеть какой-то авитаминоз. Steg n получил от эргостерина при озоле блестящие, другие авторы вполне удовлетворительные результаты. К этой же группе заболеваний относится так называемая агродиния (pink disease). Вследствие некоторого внешнего сходства с пеллагрой это заболевание причисляют к авитаминозам и лечат различными витаминами: апельсиновым соком, дрожжами, рыбьим жиром, а также у.-ф. лучами. Это обстоятельство побудило M c K l e n d o n'a применить при агродинии эргостерин—с почти моментальным успехом. Других наблюдений этого рода пока еще нет.

Может быть, сюда же следует отнести попытку P f a n n e n s t i e l'я применять эргостерин вместе с дрожжами и кальцием при экспериментальном фурункулезе у животных. В указанной выше комбинации эргостерин дает хороший эффект; одни только дрожжи и кальций действуют хуже.

Исходя из довольно неопределенных представлений о значении витаминной недостаточности в происхождении злокачественного малокровия, R o s e n o w пытался давать эргостерин и при пернициозной анемии—с довольно скромными результатами, безусловно несравненно худшими чем те, которые дают препараты печени. Совершенно иначе подошел к этому вопросу S e i d e r h e l m. Путем весьма искусных опытов с выключением биллирубина из круга кровообращения он вызывал у животных тяжелое малокровие и обнаружил при этом, что большое значение для регенерации красных кровяных клеток имеет холестерин. В то же время он полагает, что строма эритроцитов содержит эргостерин, и что эта клетка принимает непосредственное участие в эргостериновом обмене. Поэтому он тоже давал эргостерин при злокачественном малокровии—с результатами, не лучшими, чем R o s e n o w.

До известной степени переходом от группы заболеваний с предполагаемым авитаминозным патогенезом к патологическим состояниям, благоприятно реагирующим на введение кальция, может служить область экспериментальных новообразований. С одной стороны, имеются работы о влиянии на рост экспериментальных новообразований гипо-, дис- и гипervитаминоза. В то же время изучение раковой проблемы показало, что введение кальция задерживает рост новообразований. Поэтому B a t e l l i произвел опыты с введением эргостерина—который одновременно и является витамином, и повышает содержание кальция в крови,—при экспериментальном раке. В нескольких случаях опухоль подверглась обратному развитию, причем отмечались явления коагуляционного некроза и высыхания.

Неоднократно было описано благоприятное действие у.-ф. лучей на экзему. То обстоятельство, что прекрасное действие оказывают и рентгеновские лучи, указывает как будто на то, что главное значение имеет действие лучистой энергии на самую кожу. Однако, нельзя отрицать возможности благоприятного действия на экзematозный процесс также и вызываемого освещением изменения обмена. Экзема обычно сопровождается некоторым нарушением равновесия в сторону ацидоза; освещение, как известно, вызывает алкалотический сдвиг. При этом физическом лечении нередко наблюдается двухфазное действие: более стойкому алкалозу предшествует кратковременная ацидотическая фаза; может быть, именно на протяжении

ею наблюдается начальное обострение кожных явлений. В то же время при экземе очень охотно и нередко с хорошим успехом вводят кальций. Таким образом эргостерин мог бы иметь значение при экземе и как вещество, изменяющее обмен в сторону алкалоза (при рахите, относительно лиц с нормальным обменом—см. ниже) и как субстанция, повышающая количество кальция в крови. Благоприятное действие его при экземе описал венский дерматолог *Jacobson*. Дальнейшей проверки еще не последовало. Имеет ли смысл применять при экземе эргостерин и не следует ли добиваться улучшения какими-либо более безразличными средствами—покажет будущее.

Сюда же следует отнести увенчавшуюся благоприятным результатом попытку *Frank'a* лечить эргостерином бронхиальную астму, которая тоже, как известно, хорошо реагирует и на у.-ф. лучи, и на кальций.

Как общее укрепляющее средство, некоторые авторы давали эргостерин при так называемом вторичном малокровии. Авторы своими результатами довольны; наблюдений в этой области, однако, еще очень мало. Весьма интересно в то же время, что рахитическая анемия, как было указано выше, не излечивается под влиянием эргостерина; то же отмечает *Menschel* у туберкулезных больных, несмотря на весьма благоприятное действие на основной процесс. Это обстоятельство невольно настраивает несколько скептически. Как общее укрепляющее некоторые авторы давали эргостерин при различных гинекологических заболеваниях, в частности при белях;—носомненно, можно было бы обойтись в этих случаях менее сильным средством.

Пытались давать эргостерин детям, как общее укрепляющее, при инфекционных заболеваниях, например при гриппе, и тоже с хорошими результатами. Относительно этого можно сказать следующее. В эксперименте на крысах удалось установить, что животные, находящиеся на рахитогенном режиме, значительно более чувствительны к заражению *bac. sui pestifer*, чем те, которые в дополнение к той же пище получают эргостерин (*Mauger* и *Hoffmann*). *Wiscott*, получив у детей хорошие результаты по отношению к рахиту, не наблюдал, однако, у тех же детей повышения устойчивости к инфекциям. *Falkenheim*, а также *Schäferstein* отмечают благоприятное действие эргостерина при пневмониях у рахитиков. *Wieland* не только не мог отметить благоприятного действия эргостерина при инфекциях, но, наоборот, наличие инфекционного заболевания, по его наблюдениям, ослабляет даже антирахитическое действие этого препарата. Если, таким образом, до некоторой степени остается еще спорным вопрос целесообразности назначения эргостерина при инфекционных заболеваниях у рахитиков, то тем меньше основания, конечно, давать его в тех случаях, когда рахита нет.

Несколько в стороне стоит сообщение *Moro* о блестящем результате, полученном им от применения эргостерина при упорной анорексии детского возраста. Анорексия—такое многообразное клиническое явление, что разобраться в этом случае в механизме действия эргостерина и оценить его критически весьма трудно; приходится в этом случае доверять огромному опыту и авторитету *Moro* и ожидать дальнейших работ в этом направлении.

Совокупность всех трех показаний: недостатка витаминов, благоприятного действия кальция, а иногда у.-ф. лучей и необходимости общего укрепляющего лечения сходятся при туберкулезе. Действительно, поскольку при рахите эргостерин, если можно так выразиться, восполняет недостаток в солнечных лучах, а солнечный свет оказывает благоприятное действие на туберкулезный процесс (правда, менее всего легочный), поскольку туберкулез издавна, почти как правило, лечат рыбьим жиром, и рыбий жир с фосфором составляет существенную составную часть *Sauerbruch—Hegmannsdorfer*овской диеты, поскольку для обывательства мелких очагов принято давать препараты кальция, причем, правда, ни массовый опыт, ни патолого-анатомические исследования не подтверждают действительной целесообразности этого назначения, эргостерин должен был бы быть показан. Действие эргостерина при туберкулезе было испытано *Pfannenstiel*ем и *Schägl*а в эксперименте. Перед тем как инфицировать кроликов туберкулезными бактериями, они иммунизировали их малыми дозами слабо-вирулентной туберкулезной культуры, чтобы получить процесс, аналогичный туберкулезу взрослых или детей старшего возраста (не первичный). Оказалось, что эргостерин само по себе не ослабляет течения туберкулезного процесса, но введенный в комбинации с витамином В оказывает несомненное терапевтическое действие. Успех при этом получается значительно лучший, чем от одного только витамина В. На основании своих опытов *Pfannenstiel* считает целесообразным применять при ту-



туберкулезе у взрослых и у детей старшего возраста лечение большими дозами сухих дрожжей вместе с освещенным эргостерином; последний необходимо давать очень осторожно, под постоянным контролем веса. Menschel лечил эргостерином 55 туберкулезных больных и получил от малых доз прекрасный эффект; наблюдение продолжалось от нескольких месяцев до года. Plath видел благоприятное действие от эргостерина в одном случае костного туберкулеза. Имеются также наблюдения педиатров над действием эргостерина на туберкулез у детей. Полученные данные в общем благоприятны. Вместе с тем именно к туберкулезным делам относятся первые сообщения о токсическом действии эргостерина; G ü r g у считает, что при туберкулезе необходима особенно осторожная дозировка. Bergmann тоже полагает, что эргостерин должен был бы давать при туберкулезе хорошие результаты, однако вместе с тем он считает возможным применять этот лечебный метод исключительно в клинике. Только тогда, когда будет накоплен достаточный опыт, будет точно разработана дозировка эргостерина и будет выяснено, при каких именно проявлениях туберкулеза эргостерин может быть полезен, можно будет передать это средство широкой массе врачей.

Мы подошли таким образом к вопросу об осложнениях, наблюдаемых при применении эргостерина. Имея в руках субстанцию, целебное действие которой проявляется при рахите грудных детей уже при дозе около 1 мг. pro die через несколько дней, можем ли мы ожидать, что это средство окажется безвредным при назначении его в больших дозах? Конечно, нет. Весь наш опыт, клинический и экспериментальный, учит нас, что сильно действующие субстанции, в соответствующих дозах необходимые для нормального существования, для самой жизни организма, при назначении их в больших дозах оказывают резко токсическое действие. То же относится и к эргостерину. Различие заключается только в том, что токсическое действие больших доз тироксина, адреналина, инсулина или также, например, салварсана никого не удивляет, между тем как эргостерин с самого момента открытия получил название витамина, а самое понятие гипервитаминоза или дисвитаминоза нам совершенно чуждо; при введении других витаминов явлений гипервитаминоза В у молодых крыс в свое время прошли совершенно незамеченными). Pfannenstiel, однако, совершенно прав, когда приписывает этот пробыл тому, что у нас нет достаточно концентрированных препаратов остальных витаминов. Понятием гипервитаминоза мы, следовательно, тоже обязаны открытию эргостерина. В первом своем сообщении об эргостерине Windaus, говоря о ничтожности его лечебной дозы, высказывает убеждение, что и значительно большее количество этого препарата совершенно безвредно. Опыт показал противное. Животные—крысы, кролики, мыши, кошки,—получающие очень большие дозы эргостерина, в несколько тысяч раз превышающие лечебные, быстро гибнут при явлениях резкой кахексии. При хроническом отравлении меньшими дозами, но все же во много раз превышающими нормальные, отмечается развитие резких изменений в органах и тканях, к описанию которых мы перейдем несколько ниже. Что мы здесь действительно имеем дело с гипервитаминозом, убедительно доказывают работы Haggis'a и Moor'a, которые давали животным большие дозы эргостерина в разнообразных растворителях, а также в чистом виде и получали одни и те же результаты, или же применяли эргостерин, потерявший вследствие продолжительного освещения свою активность, и в этом случае не наблюдали никаких патологических изменений. Кроме того, принципиально те же изменения были описаны раньше, а в особенности за последнее время, когда внимание нескольких десятков исследователей приковано к этому вопросу, при применении в животном эксперименте рыбьего жира или же у-ф. лучей в дозах, во много раз превышающих терапевтические. Таким образом приходится, повидимому, признать, что мы имеем дело с истинным гипервитаминозом. Единственное сомнение, которое при этом возникает, касается вопроса о том, является ли этот гипервитаминоз абсолютным или же относительным. Существует определенное понятие о витаминном балансе, о необходимости определенного количественного соотношения между отдельными витаминами; нарушение этого равновесия вредно отражается на организме. По отношению к эргостерину Haggis и Moor показали, что увеличение количества витамина В в рационе животных, получающих токсические дозы эргостерина, ослабляет вредное действие последнего.

Эргостерин, как было указано, спенефически действует на фосфорный и известковый обмен. В особенно резкой степени увеличивается количество фосфора в крови. Через несколько часов после однократного введения эргостерина под-

опытному животному количество фосфора в крови начинает постепенно нарастать. Увеличение в среднем составляет 50—100%, но иногда доходит до 200% исходной величины. Уже одна доза в 2 мг. на 1 кг. веса вызывает у здорового кролика нарастание фосфора в крови. Если было введено не более 10 мг., то через 2—3 дня количество фосфора опять начинает уменьшаться. При введении более 10 мг. (однократно!) количество фосфора неудержимо возрастает до самой смерти животного. Этой реакцией предложено пользоваться для определения присутствия активного эргостерина в испытуемом веществе и для стандартизации выпускаемых в продажу препаратов. Количество кальция в крови увеличивается на 10—20%. Резко возрастает содержание кальция в органах — в 10 и больше раз (описано даже стократное увеличение). У кролика, получавшего в течение 18-ти дней ежедневно по 5 мг. эргостерина, стенка аорты содержала 2,8% кальция. Высокие цифры были получены также при исследовании почек, легких и сердца. В виде исключения количество извести увеличивается также в мозгу. Наоборот, в мышцах и в печени никогда не отмечается отложений извести. Первичным изменением следует, повидному, считать именно гиперфосфатемию, — не только потому, что она выражена резче, чем возрастание количества кальция, но и вследствие того, что по Hoffner'у такое же облизвествление органов можно получить и в том случае, если гиперфосфатемия вызвана не эргостерином, а непосредственным введением препаратов фосфора (упомянем для полноты обзора, что Lieujole и Lefevre, экспериментируя на собаках, отметили у них после введения эргостерина понижение уровня кальция в цельной крови). Резко возрастает также по Hendel'ю и Malé и количество холестерина в крови морских свинок и кроликов.

У рахитических детей, а также у здоровых детей тоже было отмечено значительное увеличение количества фосфора и кальция в крови; кальция в некоторых случаях найдено 16 и даже 18 мг. % (Hess, György), количество фосфора по данным Hess'a увеличивается до 10,4 мг. %; György таких высоких цифр не получал.

Откуда же берется в крови это большое количество фосфора и извести? По отношению к фосфору Warkap у полагает, что количество его увеличивается вследствие повышенного всасывания из кишечника и одновременного повышения порога выделения фосфора почками: одна и та же доза фосфорнокислого натрия вызывает у животного, получившего эргостерин, значительно более высокую кривную фосфора в крови, чем в контрольном опыте. Mautner считает возможным, что фосфор всасывается не только из кишечника, но также и из уже облизвествленных костей. По отношению к кальцию Hess считает также, что он всасывается из различных тканей организма, в особенности из костного скелета. Кости крыс, получавших большие дозы эргостерина, содержали только 39% золь против 43% у контрольных животных. В согласии с этим Hinzelmann обнаружил размягчение ребер у кроликов, получавших большие дозы эргостерина. Другие исследователи, однако, не подтверждают этих данных. Вообще необходимо заметить, что результаты, полученные различными исследователями, во многих отношениях расходятся между собой. Иначе и не может быть: помимо пестроты дозировки и различия в постановке самого опыта, огромное значение имеют и резкие видовые и индивидуальные колебания степени устойчивости животных по отношению к этому препарату. Эти колебания зависят от исходного состояния обмена и состояния всего организма в целом, от условий питания, освещения и т. д., и, наконец, от так называемых «конституциональных особенностей». Несомненное значение имеют возраст и интенсивность роста. Вспомним хотя бы общее положение: без роста нет рахита. Если животные находятся на диете, замедляющей рост или даже вызывающей остановку его, то и классический рахитогенный режим не вызывает типичных костных изменений. Следовательно, интенсивность роста сама по себе отражается на потребности организма в витамине D, а следовательно и на устойчивости его по отношению к D-гипервитаминозу. — Вслед за вопросом, откуда берется кальций в крови, естественно спросить, какова его дальнейшая судьба. Во первых, он выводится в большом количестве кишечником и почками, а затем он, как было указано выше, откладывается в тканях. Наиболее резко в этом отношении страдает вся сосудистая система. Очаги облизвествления встречаются в самой мышце сердца, в эндокардии, в том числе и на клапанах; менее всего в перикардии. В венечных артериях, от главных стволов и до мельчайших разветвлений, отмечается обильное отложение кальция; в наиболее тяжелых случаях весь сосуд целиком превращается в жесткую неподвижную трубу-

ку с зияющим отверстием. Очень резко изменена аорта, но также и почти все остальные артерии. Как и в сердце, в артериях сильнее всего поражается средний—мышечный—слой, внутренняя оболочка тоже сильно втянута в патологический процесс, хотя и несколько меньше, и относительно мало обызвествляется наружная оболочка. Изменения в сердечно-сосудистой системе наиболее ярко выступают в картине этого гипервитаминоза. В почках, наряду с артериями, обызвествлению подвергаются единичные извитые канальцы. Местами эпителий канальцев превращается в обызвествленные бесформенные глыбки. Известь откладывается также в *stroma propria* канальцев и Баумановской капсулы. В просвете канальцев часто содержатся известковые цилиндры. Метастазы извести обнаруживаются также в легких и в слизистых оболочках бронхов и желудка. Процесс сопровождается сильным малокровием, которое у некоторых животных, повидимому, само по себе служит причиной смерти. В селезенке и лимфатических узлах—признаки эритрофагии и резко выраженный гемосидероз; последний вообще красной нитью проходит через всю картину интоксикации (Герценберг). В костном мозгу, однако, не обнаруживается следов гемосидероза. Хотя, как мы видели, количество кальция в сыворотке резко увеличивается, все же не это служит основной причиной обызвествления тканей: не следует представлять себе, что кальций просто выпадает в ткани из пересыщенного раствора. В огромном большинстве случаев первичным является изменение самих тканей. Под влиянием эргостериновой интоксикации развиваются специфические некротические процессы, преимущественно в среднем слое сосудистой стенки, причем в этот процесс втягивается и эластический слой. Всякие некротические очаги обладают повышенной жадностью к извести: на какой бы почве не возник некроз, он склонен к обызвествлению, даже при отсутствии нарушения кальциевого обмена. Таким образом, преобладают, следовательно, дистрофические изменения. Наряду с этим, хотя и в гораздо меньшей степени, отложения извести обнаруживаются в здоровых тканях, например в мышце сердца, в эластических волокнах имеются дискразические процессы (Герценберг). Если прекратить введение эргостерина до развития резких явлений, то подопытное животное продолжает жить без клинических симптомов какого-либо заболевания. Если через довольно продолжительный срок убить это животное и исследовать его органы, то оказывается, что в некоторых некротических очагах имеются признаки заживления, восстановления; другие изменены, однако, остаются стойкими и уже после небольшого отравления эргостерином не обнаруживают склонности к рассасыванию. В костях, как уже было отмечено, некоторые авторы отмечали разрежение ткани, остеопороз. При введении эргостерина очень молодым животным или лучше при хроническом отравлении этим препаратом беременной самки на костях плодов имеются следы многочисленных переломов; животные рождаются с искривленными и укороченными вследствие этих переломов конечностями. Возможно, однако, что эта картина возникает не на почве извлечения кальция из костной ткани вследствие создания условий, благоприятствующих его растворению в крови и тканевых жидкостях (главным условием повышения растворимости кальция является сдвиг щелочно-кислотного равновесия в сторону ацидоза), а усиление и ускорение процесса отложения извести, т. е. не столько *osteogenesis imperfecta*, сколько врожденная ахондроплазия. В местах введения эргостерина под кожу наблюдается местное отложение извести.

Таковы экспериментальные данные. Однако и клиника уже знакома с картиной гипервитаминоза D. В тех наблюдениях Несса, в которых введение эргостерина вызвало резкое повышение кальция в сыворотке, эта гиперкальцемия сопровождалась рядом патологических симптомов в виде повышения температуры, сильного падения веса, рвоты, вялости и сонливости. Если эти явления сопровождались резкой обезвоженностью организма, в моче появлялся белок, лейкоциты, зернистые цилиндры. Аналогичные явления наблюдал György у туберкулезных детей: те же общие расстройства, те же явления со стороны мочи. Такие же данные были описаны еще раньше Degkwitz'em, Langstein'ом и Vollmer'ом. Почечные расстройства во всех этих наблюдениях выступают на первый план. Случай нефрита у девочки с выделением крови и цилиндров в моче и с повышением кровяного давления до 150 мм. ртут. описал Freund. По другим наблюдениям эргостерин вызывает поносы. По прекращении приема эргостерина все явления быстро прекращаются. Wolf описывает отравление вигантолом у девочки, со 2-го месяца жизни получавшей в течение 5 месяцев ежедневно 3 раза по 9 капель старого (то есть более концентрированного) препарата. Поми-

мо бледности и резкого истощения отмечалась резкая тахикардия, пульс, еле прощупывающийся, доходил до 200 ударов в 1'. После отмены лечения—постепенное улучшение; спустя 4 недели—полное выздоровление. Интересно отметить, что у девочки, которой в это время было около 6 месяцев, имелось полное заращение родничков; зубов не было. В качестве местной гиперминерализации наблюдается избыточное отложение извести в эпифизах трубчатых костей, видимое на рентгенограмме. Других изменений при жизни, естественно, не удастся обнаружить. Данные вскрытия имеются только в одном случае: 5<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-месячный атрофичный ребенок без рахита получал в течение 3-х месяцев по 2 мг. эргостерина в день (доза по величине и продолжительности значительно превышающая ту, которая в настоящее время считается нормальной). Ребенок внезапно умер при явлениях высокой температуры невыясненного происхождения. На вскрытии обнаружены были отложения извести на коре и на границе между корковым и мозговым слоем почки; известковые очаги по размеру местами в 10 раз превышали диаметр мочевых канальцев; частично отмечалось обизвестяление всей почечной ткани. Относительно других органов данных, к сожалению, не приведено. По отношению к взрослым имеются, повидимому, только данные Менсхеля: у туберкулезных больных, получавших большие дозы эргостерина, отмечались рвота, лейкоцитоз, потеря аппетита, резкое уменьшение веса.

В отношении химизма интересно, что в то время как при введении эргостерина рахитикам баланс кальция и фосфора становится положительным и характерный для рахита ацидоз сменяется сдвигом в сторону алкалоза, у здоровых детей, наоборот, выведение кальция и фосфора увеличивается; баланс становится отрицательным. По отношению к взрослым мы располагаем только данными Кгетца, который во время кратковременного опыта на 4-х здоровых взрослых людях отметил некоторое увеличение кислотности крови и понижение уровня фосфора в сыворотке; с мочой выделялось больше хлора; остальные изменения не однородны.

Большой интерес представляет вопрос о том, насколько найденные при опытах на животных расстройства соответствуют артериосклерозу. Многие авторы считают, что под влиянием эргостерина развивается именно типичный склероз сосудов. На этом основании было сделано даже остроумное противопоставление: в то время как в грудном и раннем детском возрасте необходимо введение витамина D в той или иной форме, хотя бы в виде обилия солнца, у взрослых пищевой режим, богатый этим витамином, благоприятствует развитию артериосклероза. Из естественных продуктов к числу богатых витамином D относятся рыбий жир (жир дельфинов и т. п.) и яичный желток; далее следуют уже искусственно активированные продукты. Последние в Америке появились в большом количестве. Некоторые фирмы (например, Quaker oats) выпускают освещенную у. ф. лучами муку, бисквиты и т. п. даже без надбавки в цене. В популярной прессе рекомендуют жителям северного и среднего пояса „съедать ежедневно необходимое количество солнечных лучей“. Немецкая фирма Promonta тоже выпустила в продажу сухари, содержащие активный эргостерин. Само собой разумеется, что содержание витамина D во всех этих продуктах весьма невелико, но зато предполагается постоянное потребление их изо дня в день, может быть все же не безразличное. Одна из последних работ относительно патологических изменений у животных при отравлении эргостерином, произведенная в институте Aschoffa нашим московским патолого-анатомом Э. Я. Герценбергом, доказывает, правда, что полученные изменения не похожи на артериосклеротические и даже артериосклерозом в ковычках могут быть названы только с натяжкой. Тем не менее вопрос о целесообразности „солнечных ванн, принятых внутрь“, должен оставаться открытым.

Вообще выводы из этого, конечно далеко не полного, обзора современного состояния вопроса об эргостерине ясны: это вещество со специфическими функциями; его безусловно можно и должно назначать там, где к этому есть прямое показание—при рахите и тетании детского возраста (профилактически и терапевтически), при позднем рахите и остеомалации и, может быть, очень осторожно—у беременных. Со всеми остальными показаниями необходимо соблюдать крайнюю осторожность. Там, где назначение эргостерина кажется обоснованным, следует назначать его в очень малых дозах, исключительно в клинической обстановке, под постоянным контролем химизма крови (кальций, фосфор, холестерин, ацидоз), функции почек, а также, конечно, и всей совокупности клинических симптомов.