

UTJECAJ NEKIH FAKTORA NA METABOLIZAM KALCIJA I STRONCIJA

KRISTA KOSTIAL

U ovom članku prikazani su neki rezultati izučavanja komparativnog metabolizma kalcija i stroncija koji su dobiveni posljednjih godina u Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada.

U tim radovima posebna je pažnja posvećena metodama za sniženje apsorpcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta i pospješnje njegove eliminacije iz organizma.

Utjecaj različitih fizioloških faktora na metabolizam kalcija i stroncija istraživali smo u toku graviditeta i laktacije, kao i u mladih životinja neposredno nakon okoćenja. U prikaz su uključeni i neki rezultati o djelovanju hormona na mineralni metabolizam kosti. Pored toga, istražena je i mogućnost zamjene stroncijevih iona kalcijevim ionima u procesu sinaptičke transmisije.

Studij metabolizma kalcija u čovjeka uključuje elektroforetska istraživanja transporta kalcija u plazmi i neke podatke o kinetici metabolizma kalcija.

Kalcij je jedan od osnovnih anorganskih elemenata u tijelu i život bez njega nije moguć. Stroncij se u organizmu nalazi samo u tragovima, i za sada nije poznato da ima neku značajniju fiziološku funkciju.

U novije vrijeme znatno je porastao interes za metabolizam stroncija zbog radioaktivnog izotopa stroncija-90, koji se pojavio u okolini čovjeka. Stroncij-90 jedan je od najtoksičnijih fisionih produkata, pa je zaštita od njega dobila vrlo značajno mjesto u istraživanjima na području toksikologije. Usprkos sličnosti u metabolizmu kalcija i stroncija, postoje i izrazite razlike u njihovu ponašanju u organizmu, koje se u prvom redu očituju pri prolasku tih iona kroz biološke membrane. Dokazano je da kalcij – za razliku od stroncija – prolazi kroz biološke membrane i aktivnim transportom. To vjerojatno predstavlja osnovu za tzv. diskriminaciju organizma prema stronciju, koja se očituje pri apsorpciji kalcija i stroncija iz probavnog trakta pri prolazu tih kationa kroz placentu i mliječnu žlijezdu, i pri izlučivanju putem urina (1).

Opravdano je pretpostaviti da bi se boljim razumijevanjem komparativnog metabolizma kalcija i stroncija moglo utjecati na faktore koji uvjetuju diskriminaciju organizma prema stronciju te da bi se na taj

način mogla smanjiti opasnost koju stroncij-90 predstavlja za čovjeka. Primjena radioaktivnih izotopa dala je nove mogućnosti za studij metabolizma minerala, a napose za studij komparativnog metabolizma kalcija i stroncija u organizmu.

U Institutu za medicinska istraživanja i medicinu rada bavi se veća grupa istraživača već godinama studijem faktora koji utječu na metabolizam kalcija i stroncija. Ovaj članak predstavlja pokušaj prikaza nekih rezultata tih istraživanja u cjelovitom obliku.

I. UTJECAJ SASTAVA HRANE NA APSORPCIJU KALCIJA I STRONCIJA IZ PROBAVNOG TRAKTA

Probavni trakt predstavlja glavno mjesto ulaska radioaktivnog stroncija u organizam. Stroncij-90 iz hrane ili vode deponira se u skeletu, ali prije toga prolazi kroz kompleksni metabolički lanac. U nekim fazama toga procesa može se utjecati na njegov metabolizam. Svrha naših istraživanja na tom području bila je da dodavanjem niskih količina neškodljivih agensa hrani pokušamo sniziti apsorpciju radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta, a da pri tom apsorpcija kalcija ostane nesmanjena.

Jedan od načina sprečavanja apsorpcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta jest povišenje sadržaja kalcija u hrani (2). Ta donedavno jedina metoda za sprečavanje apsorpcije radioaktivnog stroncija prihvaćena je na internacionalnom nivou. Dodatkom kalcija može se sniziti apsorpcija radiostroncija, ali se istovremeno snizuje i apsorpcija kalcija iz probavnog trakta.

U tim je istraživanjima do velike mjere zanemaren utjecaj sadržaja fosfata u hrani na apsorpciju stroncija iz probavnog trakta. U literaturi je postojalo neslaganje u pogledu interpretacije djelovanja fosfata na metabolizam kalcija i stroncija. Jedni su autori smatrali da se povišenjem sadržaja fosfata povisuje retencija kalcija i stroncija u organizmu, dok su drugi smatrali da je to način za sniženje retencije kalcija i stroncija u organizmu.

Mi smo uspjeli podizanjem sadržaja fosfata u hrani (koje je još unutar fizioloških granica) značajno sniziti apsorpciju stroncija iz probavnog trakta, dok je apsorpcija kalcija ostala gotovo nepromijenjena (3, 4). Pored toga, uspjeli smo objasniti ranije kontradiktorne nalaze. Fosfati, naime, djeluju na dva različita mjesta u organizmu; u probavnom traktu sniženjem apsorpcije kalcija i stroncija, a na nivou bubrega sniženjem eliminacije tih kationa. Efekt fosfata na metabolizam kalcija i stroncija u probavnom traktu znatno je veći od efekta fosfata na eliminaciju tih elemenata. Značajno je da fosfati djeluju gotovo selektivno na metabolizam stroncija, te time povisuju prirodnu diskriminaciju organizma prema stronciju (3, 5). Primjena fosfata radi sniženja apsorpcije radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta ima određenih

prednosti pred metodom povišenja sadržaja kalcija u hrani. Za djelovanje fosfata nije potrebna nikakva prethodna priprema životinje, a pored toga oni gotovo selektivno djeluju na metabolizam stroncija (6). Učinak fosfata neovisan je o funkciji paratireoidne žlijezde (7) i manjim varijacijama u sadržaju D-vitamina u hrani (8).

Za praktičnu primjenu tih rezultata naročito je važno da djelovanje fosfata nije ovisno o kemijskom obliku u kojem se oni dodaju hrani (9, 10).

Sistematskim istraživanjem djelovanja sadržaja kalcija i fosfata u hrani na metabolizam kalcija i stroncija ustanovili smo da je djelovanje fosfata uspješnije ako se istovremeno povisi i sadržaj kalcija u hrani (11). Izgleda da se minimalno tjelesno opterećenje stroncijem-90 može postići ako se nivo kalcija u hrani povisi dodatkom nekontaminiranog kalcija, uz istovremeno podizanje sadržaja fosfata na maksimum.

Usporedili smo djelovanje nekih drugih supstancija koje su se pokazale uspješnima u snižavanju retencije radioaktivnog stroncija u organizmu, tj. sulfata (12), fosfata i alginata (13). Rezultati tih istraživanja pokazuju da se optimalni efekti postižu istovremenim povišenjem sadržaja kalcija, fosfata i alginata u hrani. Tim postupkom može se sniziti retencija radioaktivnog stroncija u organizmu za faktor 7, a da pri tom apsorpcija kalcija ostane nepromijenjena. Taj rezultat predstavlja najveće do sada postignuto sniženje skeletne retencije radioaktivnog stroncija pri kroničnoj oralnoj kontaminaciji (14, 15). Čini se da hrana s povišenim sadržajem kalcija i fosfata, odnosno kalcija, fosfata i alginata, ne izaziva u štakora promjene u porastu tjelesne težine niti makroskopske promjene vidljive pri obdukciji, odnosno pri mikroskopskoj analizi bubrežnog tkiva štakora koji su 4 mjeseca primali takvu hranu (16).

2. UTJECAJ DOBI NA KOMPARATIVNI METABOLIZAM KALCIJA I STRONCIJA

Poznato je da je dob jedan od važnijih fizioloških faktora koji utječu na metabolizam kalcija i stroncija. Mi smo uspjeli dokazati da veličina tzv. labilne frakcije skeleta ovisi o dobi. Pod labilnom frakcijom kosti razumijevamo dio kalcija koji se slobodno izmjenjuje s ionima kalcija i stroncija iz ekstracelularne tekućine. U mladim štakora (9–10 tjedana) veličina te frakcije iznosi oko 23% ukupnog koštanog kalcija, dok u odraslih štakora (23–24 tjedna) iznosi svega 6% (17).

Naročito je zanimljivo istraživanje metabolizma kalcija i stroncija u organizmu vrlo mladih, tek okoćenih životinja. Pretpostavlja se da su u toj fazi koštani minerali vrlo labilni, ali podataka o tome u literaturi nema.

Iz pokusa u kojima smo mladunčad štakora *in utero* označili radioaktivnim stroncijem i kalcijem vidjeli smo da se na omjer Sr/Ca u skeletu tek okoćene mladunčadi može značajno utjecati promjenom sadr-

žaja fosfata u hrani majke tokom graviditeta. Zanimljiv je i nalaz da je omjer Sr/Ca u skeletu štakora 14 dana nakon koćenja isključivo ovisio o količini fosfata u hrani dojilja, a bio je neovisan o omjeru stroncija prema kalciju u skeletu nakon okoćenja (18).

Iz daljih radova mogli smo zaključiti da je radioaktivni stroncij, koji je u fetusu bio inkorporiran za vrijeme embrionalnog razvoja, isto tako pristupačan za izmjenu kao i onaj koji je u organizam ušao parenteralnim putem nakon okoćenja. To znači da je sav fetalni stroncij pristupačan ekvibraciji tjelesnim tekućinama. Omjer Sr/Ca u kosti stvorenoj *in utero* će se, prema tome, vrlo brzo promijeniti i postati identičan omjeru Sr/Ca u novostvorenoj kosti (19, 20). Kako znamo da na omjer Sr/Ca u novostvorenoj kosti možemo djelovati raznim dodacima hrani, taj je nalaz vrlo značajan sa stajališta eventualne primjene tih rezultata. Na osnovu eksperimentalnih podataka dobivenih u ovim radovima pokušali smo interpretirati do sada publicirane rezultate o mineralnom metabolizmu dojenčadi. Teorijske kalkulacije o omjeru Sr/Ca u skeletu, postignute na osnovu pokusa na štakorima, bile su gotovo identične sa stvarno postignutim vrijednostima. Na temelju tako postavljenog teorijskog modela o prometu minerala u dojenčadi, mogu se objasniti mnogi nalazi o prometu tih minerala koji su dosad objavljeni u literaturi (20).

Iz ranijih pokusa ostalo je nejasno da li fosfati djeluju direktno na metabolizam kalcija i stroncija u probavnom traktu mladunčadi, ili fosfati djeluju na omjer Sr/Ca u krvi odnosno mlijeku majke, i time indirektno djeluju na omjer Sr/Ca u skeletu mladunčadi. Za razjašnjenje mehanizma djelovanja fosfata uveli smo tehniku umjetnog hranjenja 5 dana starih štakora, koja do sada nije opisana u literaturi. Primjenom te tehnike postigli smo rezultate iz kojih se vidi da fosfati ne djeluju direktno na apsorpciju stroncija i kalcija u probavnom traktu mladunčadi. Vrlo je zanimljiv i nalaz da se istovremenim povišenjem sadržaja kalcija i fosfatâ u mlijeku kojim se hrani mladunčad može za faktor 5-6 povisiti količina kalcija koja ulazi u skelet (21).

3. UTJECAJ GRAVIDITETA I LAKTACIJE NA METABOLIZAM KALCIJA I STRONCIJA

Poznato je da graviditet i laktacija predstavljaju fiziološko stanje specifično po svojim promjenama u metabolizmu minerala (npr. 22, 23). Novi prilog tom području daju naši dodatni podaci o tome koja se frakcija skeletnih minerala mobilizira u toku laktacije, kada je ta mobilizacija maksimalna, i kako laktacija djeluje na kinetiku metabolizma kalcija.

Markiranjem skeleta majke u dva vremenska intervala prije početka laktacije, ustanovili smo da se u prvoj fazi laktacije štakora (0. do 10. dan) za potrebe laktacije mobiliziraju isključivo minerali iz površne, tj. iz tzv. izmjenjive frakcije skeleta. U drugoj fazi laktacije (10. do 20.

dan) manji dio minerala mobilizira se i iz dublje, tzv. neizmjenjive frakcije skeleta (24). Maksimalna mobilizacija minerala iz skeleta majke nastupa između 15. i 20. dana laktacije (25).

Praćenjem specifične aktivnosti kalcija-47 u serumu i tibijama ženki u toku laktacije, ustanovili smo da laktacija izaziva povišenje veličine izmjenjive frakcije koštanog kalcija i brzine akrecije kalcija u kosti (26).

4. UTJECAJ NEKIH HORMONA NA METABOLIZAM KALCIJA I STRONCIJA

Poznato je da estrogenni hormoni djeluju na koštano tkivo, ali je još uvijek nejasno da li je to djelovanje direktno ili ono treba pripisati aktivaciji nadbubrežnih žlijezda pod utjecajem estrogenih hormona (27).

Rezultati naših istraživanja na tom području predstavljaju novi prilog hipotezi da estrogenni hormoni djeluju na mineralni metabolizam skeleta indirektno, tj. putem nadbubrežne žlijezde. U štakora koji su primali visoke doze estradiola primijetili smo sniženje retencije radioaktivnog kalcija i stroncija u tibijama. Adrenalektomija je, međutim, inhibirala to djelovanje estradiola, a kronični formalinski stres izazvao je iste promjene kao i estradiol (28).

Studijem metabolizma kalcija i stroncija u štakora Fisherova soja s mamotropnim tumorom hipofize pokušali smo istražiti utjecaj nekih hormona na mineralni metabolizam skeleta. Rezultati tih pokusa pokazuju sniženje retencije radioaktivnog kalcija i stroncija u životinja s mamotropnim tumorom. Čini se da su za to u najvećoj mjeri odgovorni glukokortikoidi. Adrenalektomija izvedena prije implantacije ili neko vrijeme nakon implantacije mamotropnog tumora, sprečava sniženje skeletne retencije kalcija i stroncija. Dodatkom kortizola adrenalektomiranim životinjama ponovo se očituje prije opisani efekt mamotropnog tumora na metabolizam koštanih minerala (29).

5. DJELOVANJE NEKIH KOMPLEKSONA NA POSPJEŠENJE ELIMINACIJE RADIOAKTIVNOG STRONCIJA IZ ORGANIZMA

Poznato je da se terapija kompleksonima iz reda poliaminopolikarbon-skih kiselina pokazala relativno neuspješnom u pospješivanju eliminacije radioaktivnog stroncija iz organizma. Glavni razlog neuspjehu kelatogene terapije leži u činjenici da svi do sada poznati kompleksoni znatno jače vežu kalcij negoli stroncij u organizmu. Uspješne rezultate postigao je do sada samo *Catsch* (30, 31) primjenom kompleksona BADE [2.2-bis(di (karboksimetil) amino)dieter].

Mi smo istražili djelovanje nekih novosintetiziranih kompleksona s povoljnijim omjerom konstanti stabilnosti prema stronciju u odnosu na kalcij od EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) na metabolizam radioaktivnog stroncija: DIMEDTA (dimetaltilendiamintetraoctena kiselina), PDTA (propilendiamintetraoctena kiselina) i CPDTA (ciklopen-

tandiamintetraoctena kiselina). Toksičnost tih novih kompleksona istog je reda veličine kao EDTA (32). Od svih novosintetiziranih kompleksona jedino stroncijev kelat CPDTA snizuje skeletnu retenciju radioaktivnog stroncija. Izgleda da se primjenom samog stroncijeva klorida može postići isti efekt sniženja skeletne retencije radiostroncija kao i primjenom ekvimolarnih doza stroncijeva kelata BADE, odnosno CPDTA. Primjena kompleksonske terapije kod oralne kontaminacije organizma nije samo bezuspješna, kao što se to do sada mislilo, nego je izričito kontraindicirana jer izaziva povišenje skeletne retencije radioaktivnog stroncija (33, 34).

6. DJELOVANJE STRONCIJEVIH IONA NA SINAPTIČKU TRANSMISIJU I OSLOBAĐANJE ACETILKOLINA

Poznata je značajna uloga iona kalcija u procesu sinaptičke transmisije i oslobađanja acetilkolina (npr. 35, 36). Pitanje je, međutim, do koje mjere mogu ostali ioni zamijeniti kalcij u toj funkciji.

Posljednjih godina objavljeno je više radova o mogućnosti djelomične ili potpune zamjene kalcijevih iona stroncijevima u održanju nekih mišićnih i nervnih funkcija (37, 38).

Prvi direktni dokaz o mogućnosti zamjene kalcijevih iona u ganglijskoj transmisiji dali su rezultati naših pokusa na izoliranom gornjem vratnom simpatičkom gangliju mačke. Kontrakcije membrane niktitans na predganglijsku nervnu stimulaciju ostale su dobro održane nakon produžene perfuzije ganglija Lockeovom otopinom u kojoj je kalcijev klorid bio zamijenjen ekvimolarnom količinom stroncijeva klorida (39). Određivanjem količine acetilkolina za perfuzije gornjeg simpatičkog ganglija mačke ustanovili smo da stroncijevi ioni mogu u potpunosti zamijeniti kalcijeve u procesu oslobađanja acetilkolina s predganglijskih nervnih završetaka. Te radove potvrdio je *Miledi* (40), koji je ustanovio da stroncij može zamijeniti kalcij u procesu oslobađanja acetilkolina u neuromuskularnoj sinapsi.

7. STUDIJ METABOLIZMA KALCIJA U ČOVJEKA

O transportu kalcija na proteinima plazme postoje u literaturi različiti podaci i mišljenja (41, 42). Mi smo pokušali elektroforetskim metodama istražiti ulogu proteina plazme u transportu kalcija. Elektroforezu označene plazme vršili smo u barbituratnom mediju diskontinuiranom i kontinuiranom tehnikom. Pod tim se uvjetima pokazalo da u transportu kalcija mogu sudjelovati albumini, beta i gama globulini (43).

Pored toga, pokušali smo direktnom metodom mjerenja radioaktivnosti u podlaktici odrediti brzinu akrecije kalcija u čovjeka. Nakon intravenijske injekcije od 20 μCi Ca-47 određivali smo radioaktivnost u podlaktici pomoću mjernog uređaja sa dva scintilacijska kristala. Primje-

nom modificiranog Wendebergovog modela (44) za analizu tih rezultata, vidjeli smo linearnu korelaciju između vrijednosti brzine akrecije postignute metodom određivanja radioaktivnosti podlaktice i metodom određivanja radioaktivnosti cijelog tijela. Prednost ovog načina određivanja brzine akrecije je u tome što je izbjegnuto sakupljanje i određivanje aktivnosti ekskreta. Ta je metoda tehnički jednostavnija, a daje pouzdane rezultate, pa se može koristiti u kliničkim istraživanjima (45, 46).

Za istraživanje kinetike metabolizma kalcija u čovjeka primijenili smo nešto modificirani Wendebergov model, koji ima određenih prednosti zbog jednostavnosti i relativno kratkog vremena potrebnog za test. Za razliku od originalnog postupka, istraživanja smo skratili na 7 dana. Na taj način odredili smo u 9 normalnih ispitanika vrijednosti brzine akrecije kalcija, koje su se kretale oko 0.57 ± 0.12 g/dan, i vrijednosti količine kalcija u *S* i *E* prostorima, koje iznose 2.12 ± 0.32 odnosno 2.86 ± 0.39 g.

U ovim radovima sudjelovali su suradnici Laboratorija za fiziologiju mineralnog metabolizma, Laboratorija za metabolizam čovjeka i Laboratorija za mišićnu i nervnu fiziologiju. Neki od tih radova izvedeni su u suradnji s drom G. E. Harrisonom i njegovim suradnicima iz Radiobiološke jedinice Britanskog savjeta za medicinska istraživanja, Harwell, Engleska, i s prof. drom C. L. Comarom iz Odjela za fizikalnu biologiju Cornell univerziteta, Ithaca, New York, USA.

Literatura

1. Comar, C. L., Wasserman, R. H., Nold, M. M.: Strontium-Calcium Discriminatory Factors in the Rat, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 92 (1956) 859.
2. Comar, C. L., Wasserman, R. H.: Strontium, u Comar, C. L., Bronner, F.: Mineral Metabolism, IIA, Academic Press, New York, 1964, str. 523.
3. Kostial, K., Lutkić, A., Gruden, N., Ujvodić, S., Harrison, G. E.: The Effect of Dietary Phosphorus on the Metabolism of Calcium and Strontium in the Rat, Int. J. Rad. Biol., 6 (1963) 431.
4. Ujvodić, S., Kadić, M., Maljković, T., Kostial, K.: Some Methods of Reducing Radioactive Strontium Retention in the Body, Proc. Intern. Congress of Occup. Health, Vienna, 1966, p. 169.
5. Kostial, K., Ujvodić, S., Gruden, N., Lutkić, A.: Skeletal Uptake of Calcium-47 and Strontium-85 as Influenced by the Phosphorus Content of the Diet, u Bone and Tooth, Pergamon Press, London, 1964, str. 111.
6. Kostial, K., Gruden, N., Lutkić, A., Ujvodić, S.: The Influence of Phosphates on Calcium and Strontium Absorption from the Gut, Biochem. Pharmacol. Suppl., 12 (1963) 205.
7. Gruden, N., Radađija, L., Kostial, K.: The Effect of Phosphates on Strontium and Calcium Metabolism in Control, Parathyroidectomized and Parathormone Treated Rats, Arh. hig. rada, 19 (1968) 25.
8. Kostial, K., Maljković, T., Gruden, N., Duraković, A.: The Influence of the Vitamin D and Phosphate Content on the Diet on Calcium and Strontium Absorption from the Gastrointestinal Tract, Arh. hig. rada, 19 (1968) 5.
9. Harrison, G. E., Howells, G. R., Pollard, J., Kostial, K., Manitašević, R.: Effect of Dietary Phosphorus Supplementation on the Uptake of Radioactive Strontium in Rats, Brit. J. Nutr., 21 (1966) 561.

10. *Manitašević, R.*: Djelovanje fosfata na metabolizam kalcija i stroncija, Magistarski rad, Sveučilište u Zagrebu, 1967.
11. *Kostial, K., Ujvodić, S., Comar, C. L.*: Effects of Dietary Phosphorus and Calcium on the Comparative Behaviour of Strontium and Calcium, *Nature*, 208 (1965) 1110.
12. *Ulf, U., Roth, Z.*: Retention of Sr-85 in Rats. Effect of Sodium, Magnesium, Calcium, Strontium, and Barium Sulphate, *Acta Radiologica*, 3 (1965) 216.
13. *Waldron-Edward, D., Paul, T. M., Skoryna, S. C.*: Studies on the Inhibition of Intestinal Absorption of Radioactive Strontium, *Canad. Med. Assoc. J.*, 91 (1964) 1006.
14. *Kadić, M.*: Utjecaj fosfata, sulfata i alginata na apsorpciju radioaktivnog stroncija iz probavnog trakta, Magistarski rad, Sveučilište u Zagrebu, 1967.
15. *Kostial, K., Maljković, T., Kadić, M., Manitašević, R., Harrison, G. E.*: Reduction of the Absorption and Retention of Strontium in Rats, *Nature*, 215 (1967) 182.
16. *Šlat, B., Kostial, K.*: Djelovanje hrane s povišenim sadržajem kalcija, fosfata odnosno alginata na metabolizam kalcija i stroncija, II jugosl. kongres za med. rada, Split, 1967, Sadržaji saopćenja, 5-7.
17. *Harrison, G. E., Kostial, K., Howells, G. R.*: Turnover of Calcium and Strontium in the Skeleton of Growing Rats on High Strontium Diet, *Int. J. Rad. Biol.*, 4 (1962) 623.
18. *Kostial, K., Gruden, N., Harrison, G. E.*: Turnover of Radioactive Strontium in Newborn Rats, *Nature*, 201 (1964) 1240.
19. *Gruden, N.*: Utjecaj nekih faktora na mineralni metabolizam skeleta, Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, 1965.
20. *Comar, C. L., Kostial, K., Gruden, N., Harrison, G. E.*: Metabolism of Strontium in Newborn, *Health Physics*, 11 (1965) 609.
21. *Kostial, K., Šimonović, I., Pišonić, M.*: The Effect of Calcium and Phosphates on Gastrointestinal Absorption of Strontium and Calcium in Newborn Rats, *Nature*, 215 (1967) 1181.
22. *Collmer, W. E., Kriegel, K.*: Influence of Lactation on the Retention of a Single Dose of Strontium-90 in Rats, *Nature*, 200 (1963) 187.
23. *Kollmer, W. E., Kriegel, K.*: Das biologische Verhalten von Radiostrontium bei Ratten im Verlauf der Laktation, *Int. J. Rad. Biol.*, 9 (1965) 369.
24. *Duraković, A., Kostial, K.*: Utjecaj laktacije na demineralizaciju skeleta štakora, IV Kongres Jugoslavenskog društva za Fiziologiju Ljubljana 1965, Zbornik kratkih sadržaja referata, str. 17.
25. *Duraković, A., Kostial, K.*: The Influence of Lactation on Skeletal Demineralization of the Rat, *Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1 (1965) 150.
26. *Blanuša, M., Duraković, A., Kostial, K.*: Effet de la lactation sur le métabolism du calcium, *Arh. hig. rada*, 19 (1968) 39.
27. *Frost, H. M.*: A Model of Endocrine Control of Bone Remodelling Henry Ford Hosp. *Med. Bull.*, 10 (1962) 119.
28. *Rabadija, L., Gruden, N., Kostial, K.*: Effect of Large Doses of Estradiol on Skeletal Retention of Radioactive Calcium and Strontium in Mature Male Rats, *Jugoslav. Physiol. Pharmacol. Acta*, 2 (1966) 21.
29. *Rabadija, L., Milković, S., Kostial, K.* (1968) - neobjavljen rad.
30. *Catsch, A.*: Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium, *Atomkernenergie*, 7 (1962) 65.
31. *Catsch, A.*: Untersuchungen über die Dekorporation von Radiostrontium durch Chelatbildner, *Int. J. Rad. Biol.*, 4 (1961) 75.
32. *Kostial, K., Maljković, T., Šlat, B., Weber, O.*: Toxicity of Some New Chelating Agents for Radiostrontium Removal, *Arh. hig. rada*, 13 (1962) 295.

33. *Weber, O., Kostial, K., Paulić, N., Purec, Lj., Ujvodić, S.*: Physical-Chemical and Biological Properties of a New Chelating Agents for Radiostrontium Removal, *Biochem. Pharmacol. Suppl.*, 12 (1963) 205.
34. *Kostial, K., Ujvodić, S., Maljković, T.*: Djelovanje nekih kompleksona na metabolizam radioaktivnog stroncija, *Arh. hig. rada*, 18 (1967) 111.
35. *Hutter, O. F., Kostial, K.*: Effect of Magnesium Ions Upon the Release of Acetylcholine, *J. Physiol.*, 120 (1953) 53.
36. *Hutter, O. F., Kostial, K.*: The Relationship of Sodium Ions to the Release of Acetylcholine, *J. Physiol.*, 129 (1955) 159.
37. *Edwards, G., Lorković, II., Weber, A.*: The Effect of the Replacement of Calcium by Strontium on Excitation-Contraction Coupling in Frog Skeletal Muscle, *J. Physiol.*, 186 (1966) 295.
38. *Brutsaert, D. L.*: Frequency Potentiation and Paired Stimulation Potentiation of Cat Papillary Muscles in Calcium and in Strontium Containing Media, *Arch. internat. Physiol. Bioch.*, 75 (1967) 229.
39. *Šlat, B., Kostial, K.*: The Effect of Some Bivalent Ions on Synaptic Transmission, *Symp. on Current Problems of Neurophysiol.*, Beograd, 1964, Proc., p. 15.
40. *Miledi, R.*: Strontium as a Substitute for Calcium in the Process of Transmitter Release at the Neuromuscular Junction, *Nature*, 212 (1966) 1233.
41. *Neuman, W. P., Neuman, M. W.*: The Chemical Dynamics of Bone Mineral, University Chicago Press, Chicago, Illinois, USA, 1958, p.
42. *Guerin, M. T. H., Guerin, R. A.*: Liaisons aux protéines sériques du radiocalcium (Ca-47) et du radiostrontium (Sr-85), *Pathologie-Biologie*, 13 (1965) 297.
43. *Jovanović, U., Šimonović, I.*: Elektroforetsko ispitivanje transporta kalcija u plazmi, *Arh. hig. rada*, 18 (1967) 147.
44. *Wendeberg, B.*, u: Medical Uses of Ca-47, I. A. E. A., Technical Report Series, 10, Beč, 1962, p. 51.
45. *Harmut, M.*: The Measurement of Calcium-47 in the Forearm as an Indication of Calcium Metabolism in Humans, II Symposium on Health Physics, Pecs, 1966, Proc., p. 171.
46. *Šimonović, I., Jovanović, U., Harmut, M., Latković, I., Popović, S.*: Izvještaj IMI-SF-XII₁-13b.
47. *Jovanović, U., Popović, S., Latković, I., Šimonović, I.*: Kinetics of Calcium-47 in Man, *Arh. hig. rada*, 19 (1968) 11.