

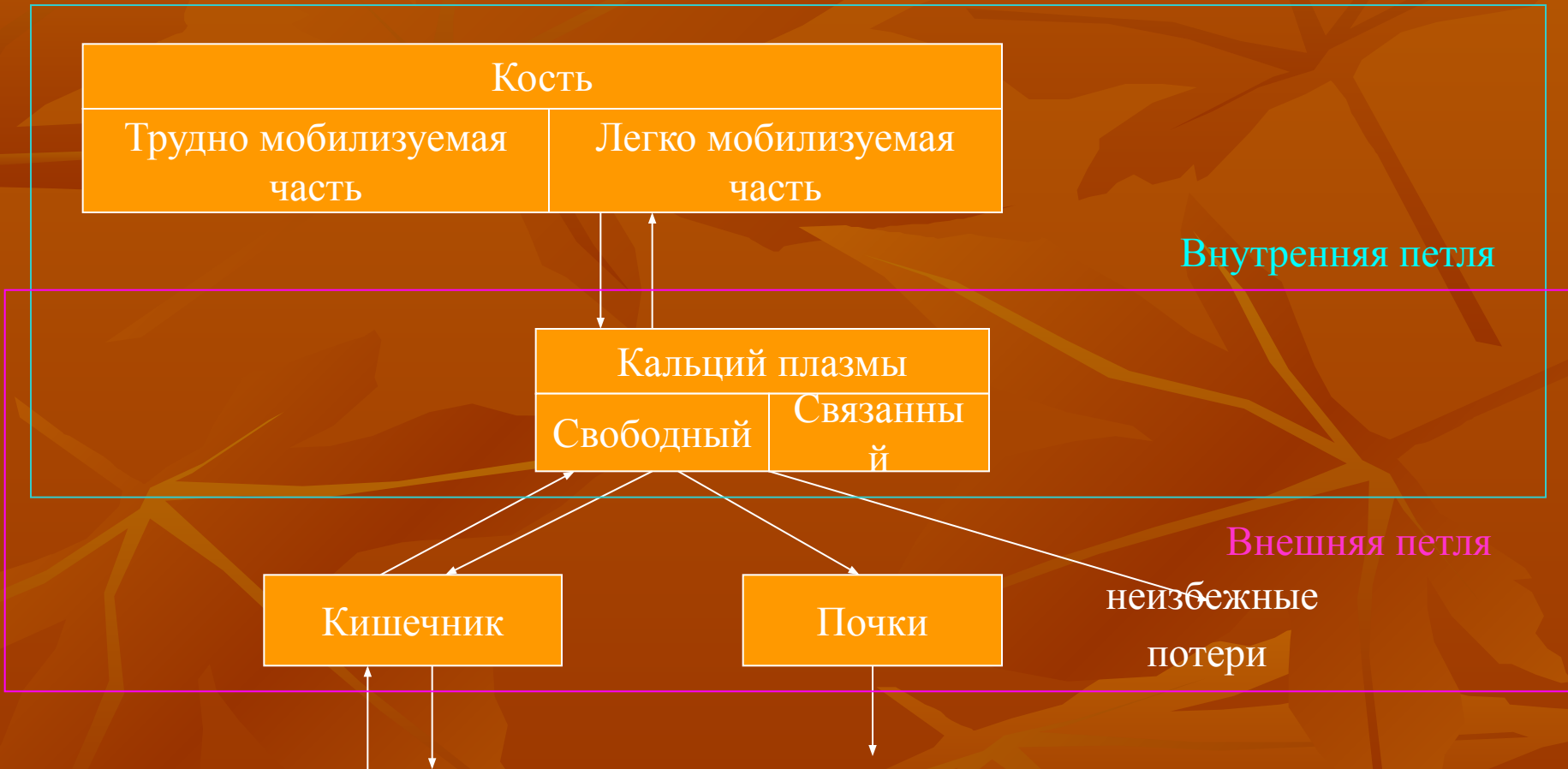


# Физиология обмена кальция

# Значение ионов кальция

- Участвует в процессах сокращения и расслабления мышц
- Регулирует нервно-мышечную возбудимость
- Участвует в секреции экзо- и эндокринных желез
- Выступает в качестве второго посредника при передаче сигналов (как гуморальных, так и нервных)
- Участвует в процессах гемостаза
- Является основным элементом скелета

# Пути метаболизма кальция



# Фракции кальция в крови

## Общий кальций

Свободный  
(ионизированный)  
45-47 % общего

Связанный:

- С альбуминами – более 95%
- Соли неорганических и органических кислот (карбонат, фосфат, лактат, цитрат) – менее 5%

# Факторы, влияющие на концентрацию свободного кальция

Биохимические параметры	Относительная концентрация $\text{Ca}^{2+}$	Абсолютная концентрация $\text{Ca}^{2+}$
↓ альбумина	↑	Не изменяется
↑ альбумина	↓	Не изменяется
↓ фосфора	↑	↑
↑ фосфора	↓	↓
Ацидоз	↑	↑
Алкалоз	↓	↓

# Внешняя петля – поступление кальция

- Через ЖКТ с пищей и водой

Желудок – расщепление трудноусвояемых соединений кальция

Двенадцатиперстная и проксимальные отделы тонкой кишки – всасывание кальция

<2 л – >50%

2-10л. – 25-30%

10-12 л. – 30-45%

12-16 л. – 45-50%

взрослые – 30-40%

# Факторы, влияющие на всасывание кальция

Усиливают	Ослабляют
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Достаточное количество жиров</li><li>■ Белки</li><li>■ Лактоза</li><li>■ Лимонная кислота</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Щавелевая кислота</li><li>■ Фитиновая кислота</li><li>■ Избыток жиров</li><li>■ Избыток фосфора</li><li>■ Избыток магния</li></ul>

# Внешняя петля – экскреция кальция

- Почки: фильтрация 100%  
реабсорбция >95%

Суточная экскреция Ca с мочой 0,5-4 мг/кг

- Кишечник
- Неизбежные потери



# Костная ткань

Специализированная соединительная ткань, которая представлена клеточными элементами, межклеточным веществом (матрикс) и минеральными компонентами.

**Клеточные элементы** костной ткани: остеобласты, остеоциты и остеокласты.

**Остеобласты** - клетки мезенхимального происхождения, основной функцией которых является синтез и выделение белков органического матрикса, затем они же обеспечивают минерализацию межклеточного вещества посредством выделения солей кальция. Постепенно, выделяя межклеточное вещество, они как бы замуровываются и превращаются в остеоциты.

Основная функция **остеоцитов** – поддержание обмена веществ между клетками и межклеточным веществом, обеспечение целостности костного матрикса.

**Остеокласты** – гигантские многоядерные клетки макрофагального ряда, функция которых – резорбция костной ткани.

# Костная ткань

*Органический матрикс* костной ткани на 90% состоит из коллагеновых волокон, обладающих высокой ионосвязывающей способностью. К неколлагеновым белкам костного матрикса относятся остеокальцин, остеопонтин, фибронектин и другие протеины. Основное вещество состоит из гликозаминогликанов и протеогликанов.

# Костная ткань – минеральные компоненты

## Кальций костной ткани

Трудномобилизуемая  
(более 99%) – в основном  
кристаллы  
гидроксиапатита

Легкомобилизуемая  
(менее 1%) – аморфные  
фосфаты

# Внутренняя петля: направления обмена

- Поступление кальция в кость – **фиксация** в участках костной ткани, новообразованной вследствие активности остеобластов
- Выход кальция из костной ткани – **мобилизация** за счет функции остеокластов

# Потребность в элементарном кальции

Взрослые	- 8-10 мг/кг
Дети старше года	- 25-30 мг/кг
1-ый год жизни	- 50-55 мг/кг
Доношенные новорожденные	- 70-75 мг/кг
Недоношенные менее 1 кг	- 180-225 мг/кг

# Регуляция обмена кальция

## Основные регуляторы:

- Паратгормон
- 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол)
- Кальцитонин

**Другие гормоны:** паратгормонподобный пептид, ГР, ИФРІ, тиреоидные, половые, инсулин, глюкокортикоиды

# ПАРАТГОРМОН

Белок, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Биологическая активность определяется N-концевым фрагментом, состоящим из 34 аминокислот

Продукт главных клеток околощитовидных желез

# Синтез паратгормона

Препропаратгормон (115 ак) – 11p15.3

сек.

Пропаратгормон (90 ак)

20 мин

Паратгормон (84 ак)

Секреция (20%)

Распад (80%)

N-концевой фрагмент

C-концевой фрагмент

срединный фрагмент



# Механизм действия паратгормона

Связывается со специфическими мембранными рецепторами (Зр21.1-22)

Второй посредник – ц-АМФ с вовлечением G-белка

# Биологические эффекты паратгормона

Результирующий эффект – повышение  
концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови

# Биологические эффекты паратгормона

## Почки:

- Увеличивает реабсорбцию Ca
- Снижает реабсорбцию  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , воды,  $\text{Na}^+$
- Стимулирует образование  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

# Биологические эффекты паратгормона

## Желудочно-кишечный тракт:

- В желудке усиливает секрецию HCl и пепсина
- В кишечнике прямо на транспорт Ca не влияет

# Биологические эффекты паратгормона

## Костная ткань: регулятор перестройки кости

Рецепторы к паратгормону имеются на остеобластах, остеоцитах, незрелых предшественниках остеобластов и остеокластов и отсутствуют на остеокластах. Действие паратгормона на кость характеризуется двумя фазами. В быструю фазу происходит активация остеобластов и остеоцитов, и остеоциты выделяют кальций из костной жидкости во внесклеточную жидкость. В медленную фазу, длящуюся в течение нескольких дней, происходит активация и пролиферация остеокластов, которая, как считается, стимулируется цитокинами, высвобождаемыми активированными остеобластами и остеоцитами. Кроме того, паратгормон вызывает дифференцировку незрелых предшественников остеокластов

# Регуляция секреции паратгормона

Стимуляторы	Ингибиторы
Гипокальциемия (в присутствии ионов $Mg^{2+}$ ) Катехоламины Гистамин	$1,25(OH)_2D_3$

# ВИТАМИН Д и его производные

Группа жирорастворимых БАВ:

- Холекальциферол ( $D_3$ )
- Эргокальциферол ( $D_2$ )
- 25-гидроксихолекальциферол (кальцидиол)
- $1\alpha$ -гидроксихолекальциферол (альфакальцидол)
- 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол)
- 24,25-дигидроксихолекальциферол (секакальцидиол)

# Метаболизм витамина Д





# Механизм действия $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Связывается со специфическими  
цитоплазматическими рецепторами

Гормон-рецепторный комплекс проникает в  
ядро, связывается со специфическими  
участками ДНК

Изменяется процесс транскрипции

# Биологические эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Результирующий эффект – повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  в плазме крови

# Биологические эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

## Желудочно-кишечный тракт:

- Повышает всасывание Са в кишечнике
- Повышает всасывание  $\text{PO}_4^{3-}$  в кишечнике

# Биологические эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

## Почки:

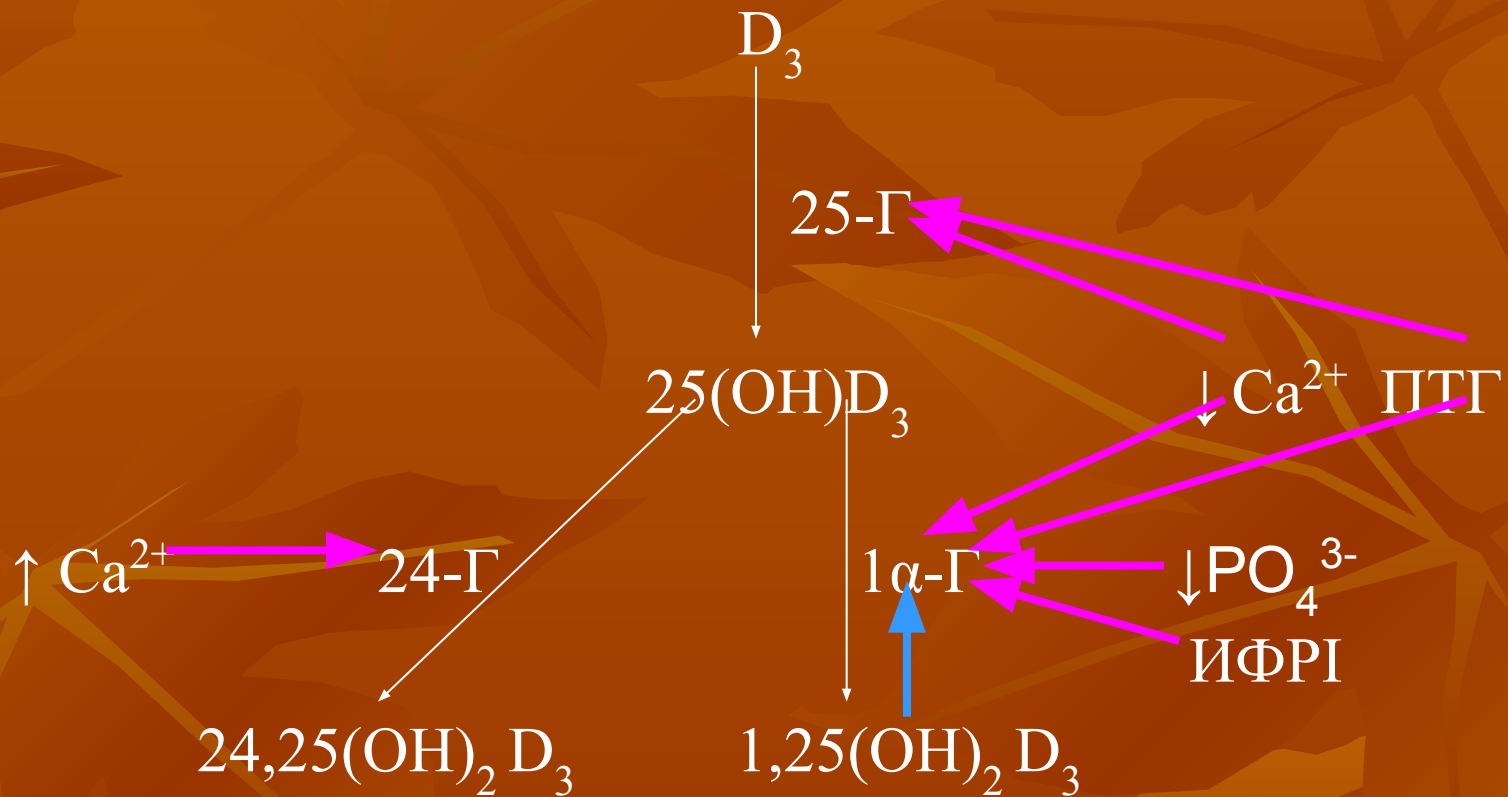
- Повышает реабсорбцию Ca
- Повышает реабсорбцию  $\text{PO}_4^{3-}$
- Тормозит образование  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

# Биологические эффекты $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

## Костная ткань:

Рецепторы  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  обнаружены на остеобластах, предшественниках остеобластов, хондробластах и хондроцитах. Влияя на остеобласты,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  вызывает их активацию и синтез белков органического матрикса. Действие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на предшественники остеобластов приводит к их дифференцировке. Благодаря своему гиперкальциемическому эффекту он поддерживает пассивное отложение кальция в костной ткани, а также повышает минерализацию костного матрикса за счет увеличения синтеза лимонной кислоты, образующей здесь нерастворимые соли с кальцием. Также  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  стимулирует мобилизацию ионов кальция из костной ткани, так как способствует дифференцировке моноцитов и макрофагов в остеокласты.

# Регуляция метаболизма витамина Д



# КАЛЬЦИТОНИН

Пептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков

Продукт парафолликулярных клеток (С-клеток) щитовидной железы, также синтезируется в ЦНС, кишечнике, у детей – в тимусе

Ген расположен 11p15.2

# Механизм действия кальцитонина

Связывается со специфическими мембранными рецепторами

Второй посредник – ц-АМФ



# Биологические эффекты кальцитонина

Результирующий эффект – снижение  
концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в плазме крови

# Биологические эффекты кальцитонина

## Костная ткань:

- Подавляет функцию остеокластов
  - ↓ число остеокластов
  - Влияние на костеобразование - ?
- тормозит резорбцию кости

# Биологические эффекты кальцитонина

Почки:

- ↓ реабсорбцию Са
- ↓ реабсорбцию  $\text{PO}_4^{3-}$

# Биологические эффекты кальцитонина

## Желудочно-кишечный тракт:

- Тормозит секрецию гастрина
- Тормозит всасывание Са - ?

# Регуляция секреции кальцитонина

## Стимуляторы

Гиперкальциемия ( $Ca > 2,4$  ммоль/л)

Катехоламины

Гастрин в высоких концентрациях

# Другие гормоны

**Паратгормонподобный пептид (12p12.1)**

Н-концевой фрагмент идентичен паратгормону

Связывается с рецепторами паратгормона

# Другие гормоны

## ГР и ИФРІ:

- Стимулируют костеобразование
- ИФРІ в почках  $\uparrow$  синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- ГР в почках  $\uparrow$  реабсорбцию  $\text{PO}_4^{3-}$

# Другие гормоны

## Тиреоидные гормоны:

- Стимулируют костеобразование
- Стимулируют резорбцию кости



# Другие гормоны

## Инсулин:

- Стимулирует костеобразование
- ↓ реабсорбцию Са в почках

# Другие гормоны

## Глюкокортикоиды:

- ↓ реабсорбцию Са в почках
- ↓ синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Тормозят костеобразование

# Другие гормоны

## Андрогены и эстрогены:

- Стимулируют костеобразование
- Тормозят резорбцию кости
- ↑ синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

# Методы исследования обмена кальция

- Са в крови: общий и ионизированный
- Суточная экскреция Са с мочой
- Биологические эффекты Са<sup>2+</sup>:
  - ЭКГ
  - нервно-мышечная возбудимость

Исследования проводятся на фоне диеты,  
содержащей физиологическое количество Са и Р

# Другие биохимические параметры

- Неорганический фосфат
- Mg
- Белок (альбумин)
- Кислотно-основное состояние

# Определение гормонов, влияющих на обмен кальция

- Паратгормон
- Кальцитонин
- Витамин Д<sub>3</sub> и его производные
- Паратгормонподобные пептиды

# Функциональные тесты

- Канальциевая реабсорбция фосфатов
- Тест с паратгормоном (Элсворта-Говарда)

# Состояние костной ткани

- Рентгенография
- Денситометрия
  - а. изотопная
  - б. ультрасонографическая
  - в. двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия:
    - плотность кости (BMD) г/см<sup>3</sup>
    - Z-критерий
    - T-критерий



# Биохимические маркеры метаболизма костной ткани

## 1. Показатели остеобластической активности:

- Активность щелочной фосфатазы (общей и костного изофермента)
- Остеокальцин
- Аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (PINP)

## 2. Показатели остеокластической активности:

- Экскреция оксипролина
- Пиридинолин (Пирилинк) и деоксипиридинолин (Пирилинк Д)
- $\beta$ -CrossLaps
- Активность тартратрезистентной кислой фосфатазы