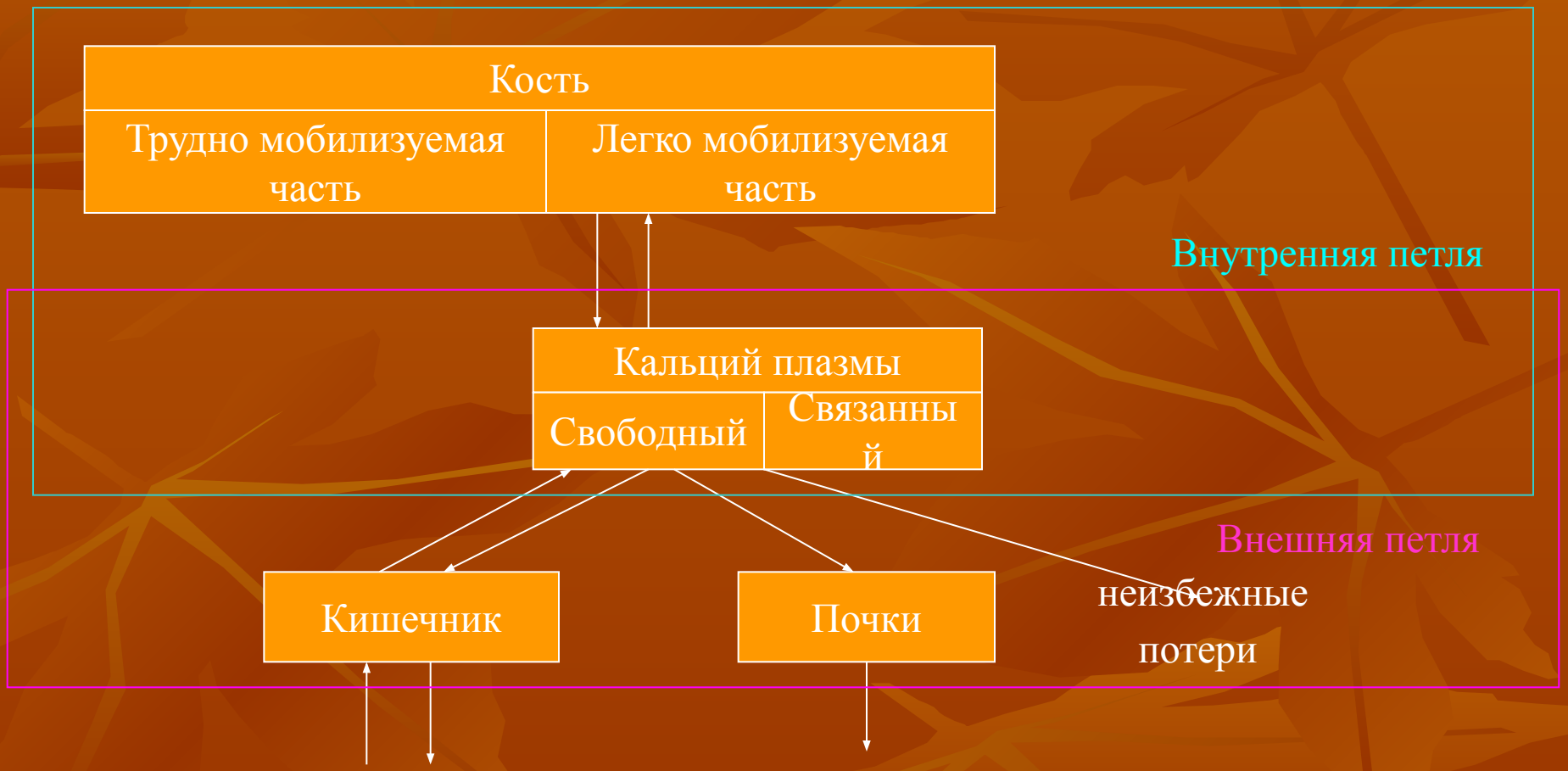
Физиология обмена кальция

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 Ca^{2+}	Абсолютная концентрация 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
Достаточное количество жиров Белки Лактоза Лимонная кислота	Щавелевая кислота Фитиновая кислота Избыток жиров Избыток фосфора Избыток магния

Внешняя петля – экскреция кальция

- Почки: фильтрация 100%

  реабсорбция >95%

Суточная экскреция Са 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 гидроксиаппатита	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, ИФРI, 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

Распад (80%) → С-концевой фрагмент

Распад (80%) → срединный фрагмент

Механизм действия паратгормона

Связывается со специфическими мембранными рецепторами (3p21.1-22)

Второй посредник – ц-АМФ с вовлечением G-белка

Биологические эффекты паратгормона

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

Биологические эффекты паратгормона

Почки:

- Увеличивает реабсорбцию Ca
- Снижает реабсорбцию PO_4^{3-}, HCO_3^-, воды, Na^+
- Стимулирует образование $1,25(OH)_2D_3$

Биологические эффекты паратгормона

Желудочно-кишечный тракт:

- В желудке усиливает секрецию HCl и пепсина
- В кишечнике прямо на транспорт Са 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 внеклеточную 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 ($Д_3$)
- Эргокальциферол ($Д_2$)
- 25-гидроксихолекальциферол (кальцидиол)
- 1α-гидроксихолекальциферол (альфакальцидол)
- 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол)
- 24,25-дигидроксихолекальциферол (секакальцидиол)

Метаболизм витамина Д

Кожа:
7-дегидрохолестерин $\xrightarrow{\text{УФО}}$ D_3

Кишечник:
Всасывание D_2 и D_3 из пищи

Кровь

Печень:
$D_3 \rightarrow 25(OH)D_3$

Кровь

Почки:
25(OH)D3

$1,25(OH)_2D3$ $24,25(OH)_2D3$

Механизм действия $1,25(OH)_2D_3$

Связывается со специфическими цитоплазматическими рецепторами

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

Изменяется процесс транскрипции

Биологические эффекты $1,25(OH)_2D_3$

Результирующий эффект – повышение концентрации Ca^{2+} и PO_4^{3-} в плазме крови

Биологические эффекты $1,25(OH)_2D_3$

Желудочно-кишечный тракт:

- Повышает всасывание Ca в кишечнике
- Повышает всасывание PO_4^{3-} в кишечнике

Биологические эффекты $1,25(OH)_2D_3$

Почки:

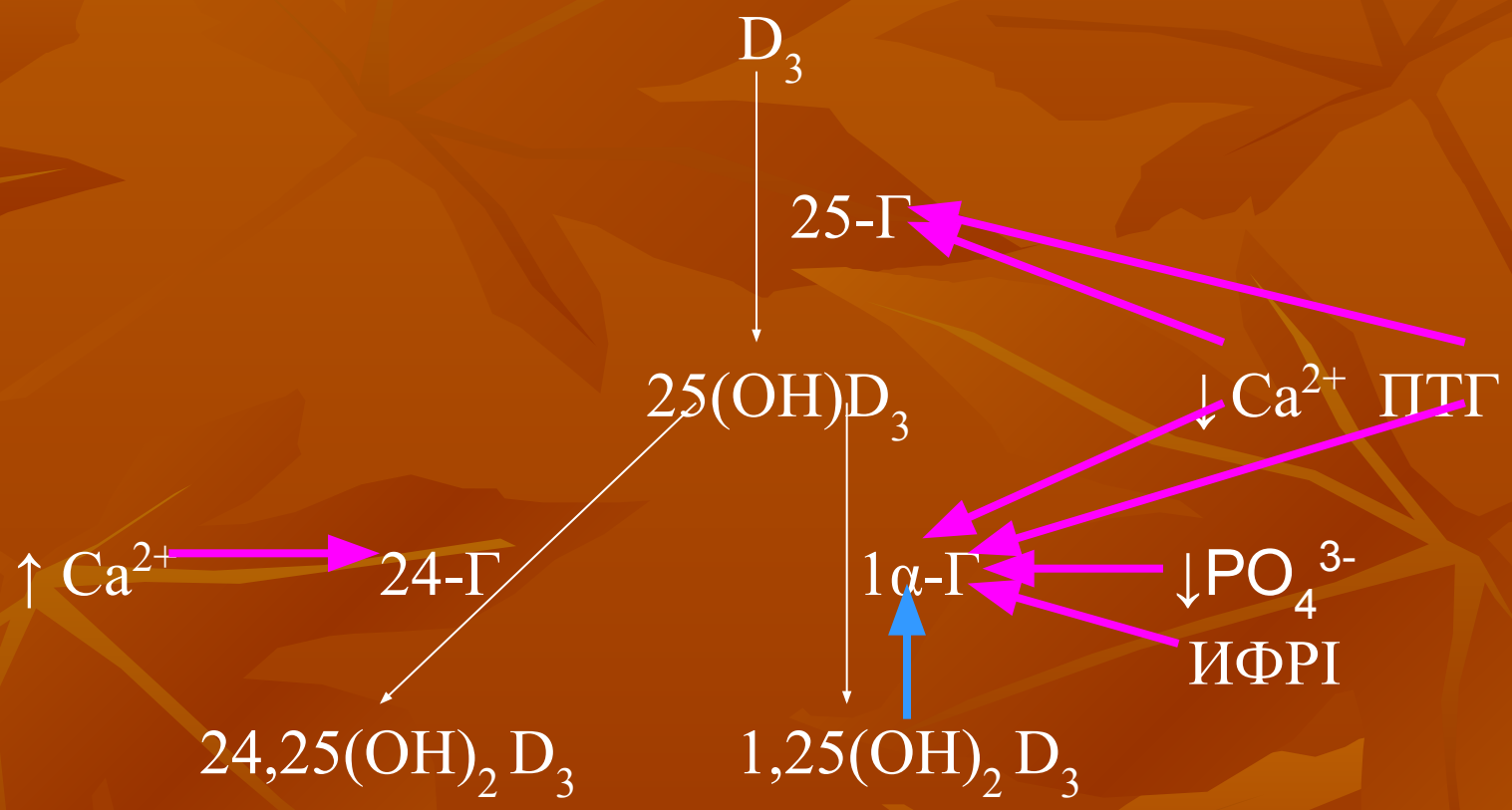
- Повышает реабсорбцию Ca
- Повышает реабсорбцию PO_4^{3-}
- Тормозит образование $1,25(OH)_2D_3$

Биологические эффекты $1,25(OH)_2D_3$

Костная ткань:

Рецепторы $1,25(OH)_2Д_3$ обнаружены на остеобластах, предшественниках остеобластов, хондробластах и хондроцитах. Влияя на остеобласты, $1,25(OH)_2Д_3$ вызывает их активацию и синтез белков органического матрикса. Действие $1,25(OH)_2Д_3$ 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 $1,25(OH)_2Д_3$ 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 Ca^{2+} в плазме крови

Биологические эффекты кальцитонина

Костная ткань:

- Подавляет функцию остеокластов
- ↓ число остеокластов

→ тормозит резорбцию кости

- Влияние на костеобразование - ?

Биологические эффекты кальцитонина

Почки:

- ↓ реабсорбцию Ca
- ↓ реабсорбцию PO_4^{3-}

Биологические эффекты кальцитонина

Желудочно-кишечный тракт:

- Тормозит секрецию гастрина
- Тормозит всасывание Са - ?

Регуляция секреции кальцитонина

Стимуляторы
Гиперкальциемия (Са >2,4 ммоль/л) Катехоламины Гастрин в высоких концентрациях

Другие гормоны

Паратгормонподобный пептид (12p12.1)

N-концевой фрагмент идентичен паратгормону

Связывается с рецепторами паратгормона

Другие гормоны

ГР и ИФРI:

- Стимулируют костеобразование
- ИФРI в почках ↑ синтез $1,25(OH)_2D_3$
- ГР в почках ↑ реабсорбцию 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 Ca в почках
- ↓ синтез $1,25(OH)_2D_3$
- Тормозят костеобразование

Другие гормоны

Андрогены и эстрогены:

- Стимулируют костеобразование
- Тормозят резорбцию кости
- ↑ синтез $1,25(OH)_2D_3$

Методы исследования обмена кальция

- Ca в крови: общий и ионизированный
- Суточная экскреция Ca с мочой
- Биологические эффекты Ca^{2+}:

  - ЭКГ

  - нервно-мышечная возбудимость

Исследования проводятся на фоне диеты, содержащей физиологическое количество Ca и P

Другие биохимические параметры

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

Определение гормонов, влияющих на обмен кальция

- Паратгормон
- Кальцитонин
- Витамин $Д_3$ и его производные
- Паратгормонподобные пептиды

Функциональные тесты

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

Состояние костной ткани

- Рентгенография
- Денситометрия

а. изотопная

б. ультрасонографическая

в. двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия:

плотность кости (BMD) г/см^3

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)
- β-CrossLaps
- Активность тартратрезистентной кислой фосфатазы