КАЛЬЦИЙ – ФОСФОРНО – МАГНИЕВЫЙ МЕТАБОЛИЗМ.

Роль кальция в жизни организма настолько велика, что неверно было бы просто сказать, что кальциевый метаболизм, как и всякий минеральный, регулируется клетками — и этим всё исчерпывается. Ведь множество интрацеллюлярных процессов, от митоза и рождения клеток, до апоптоза и их гибели — в свою очередь — регулируются кальцием, при участии специфически распознающих его белков (кальмодулина, кальэлектринов, кальпаинов и т.д.). От кальция зависит гене­рация потенциалов действия и электромеха­ническое сопряжение, передача гормональ­ного сигнала и клеточная локомоция. Каль­ций регулирует и скорость жизненно важных внеклеточных процессов — например, свёр­тывания крови.

Все клетки — от примитивных одноклеточных организмов — до нейронов коры больших полушарий человека жизненно за­висят от обмена кальция. По мнению К. и Ч. Р. Клеемен (1981), это связано с тем обсто­ятельством, что жизнь зародилась в среде первичного океана, богатой кальцием. Ха­рактерно, что паратироидный гормон впер­вые обнаруживается у наземных животных, переселившихся в среду, где кальций стал менее доступен. Будучи важным регулятором, ион кальция, в то же время, ядовит для клеток, и значительное повышение его внутриклеточ­ной концентрации запускает механизмы кле­точной гибели, участвуя в некробиозе и апоптозе. Внутри клеток кон­центрация кальция в 10000-100000 раз меньше, нежели снаружи. Поэтому, уровень кальция вне и внутри клеток подлежит преци­зионному контролю, а при попадании в цитозоль кальций эффективно секвестрируется митохондриями и ЭПР.

Метаболизм кальция в организме тесно пе­реплетён с обменом фосфатов, связывающих большую часть внеклеточного кальция в виде кристаллов гидроксиапатита (эмпирическая формула которого — Са10(РО4)6(ОН)2), в ком­позитных минерализованных структурах — ко­стях. В организме около 2 кг кальция и более 1 кг фосфора. Это 2 его главных минеральных компонента. Из данного количества, 98% каль­ция и 85% фосфора связано в костях и зубах.

По мнениюГ.Кретцинджера (1978), имен­но роль фосфата, как ключевого участника энергетического метаболизма, главного внутриклеточного аниона, концентрации которого в клетках в 100 раз превышают наружные, предопределила биологический выбор кальция на роль убиквитарного регулятора, как и необходимость поддерживать на низ­ком уровне внутриклеточный уровень этого катиона. Коль скоро клетки стали поддержи­вать кальциевый градиент, появилась воз­можность использовать его модуляцию в ин­формационных целях.

Близкая физико-химическая аналогия двух щелочно-земельных катионов — Са2+ и Мg2+ привела к тесному переплетению их метаболизма. Магний — важный кофактор некоторых аденилатциклаз, фосфатаз и фосфорилаз, участник трансфосфорилирования, что связывает его судьбу в организме и с фос­фором. Большая часть магния (60%) тоже депонирована в скелете.

Регуляция кальциево-фосфорно-магниевого гомеостаза

Судьба кальция и фосфора в организме отражена на рис.1.

Содержание *кальция* в диете нормируется и не должно быть менее 0,6 г за сутки. Обыч­но, у взрослых людей за сутки с пищей поступает 0,6-1 г кальция, но у любителей оздорав­ливающих пищевых добавок и витаминно-минеральных композиций этот показатель порой превышает 1,5 г. Кальций плохо вса­сывается в ЖКТ. Всего 125—200 мг в день аб­сорбируют двенадцатиперстная кишка и вер­хняя треть тощей. Интересно, что одновре­менно определённое количество данного иона (до 0,2 г в сутки) экскретируется в под­вздошной кишке. Кальций выводится также почками (до 0,3 г в сутки) и, в малом количе­стве, потовыми железами (до 0,1 г/сутки). Менее 1% всего кальция находится в интерстициальной жидкости.

В плазме 40% кальция связано с белками, в основном, с альбумином (связанная форма кальция), 15% — с кислыми органическими анионами (комплексная форма кальция), а остальной кальций свободен. Процент свя­занного кальция (СвСа) может быть оценён по эмпирической формуле:

# **СвСа(%) = 0,8А (г/л)+0,2Г(г/л)+3**

**где: А — концентрация в плазме альбумина, а Г — глобулинов.**

Количество общего кальция в плазме понижается при гипоальбуминемии, но это не оказывает влияния на содержание катио­на кальция. Содержание ионизированного кальция в плазме находится в обратной зави­симости от рН и от концентрации фосфат-аниона: гиперфосфатемия алкалоз способ­ствуют появлению признаков гипокальциемии, хотя уровень общего кальция при этом не меняется. Ацидоз и гипофосфатемия, на­оборот, повышают содержание ионизиро­ванного кальция в плазме.

Кальций экскретируется почками в коли­чествах, составляющих, примерно, 0,15-0,3 г в сутки, причем этот процесс лишь при очень низких содержаниях кальция в диете опреде­ляется поступлением данного иона в орга­низм. При нерезко сниженном, нормальном и избыточном насыщении диеты кальцием, между скоростью экскреции кальция с мочой и его содержанием в рационе нет строгого параллелизма. Поэтому, можно сказать, что собственно почечные механизмы, как со­хранения кальция, так и выведения его из­бытка не обладают большой лабильностью. Они должны эффективно взаимодействовать с кишечными механизмами. Кальций реабсорбируется в почках в дисталъной части канальцев (15%) и, в ещё большей мере - в проксимальной части (60%) и петле Генле (25%).

Уровень ионизированного кальция в плазме регулируется взаимодействующими гормонами **паратиреокринином** и **кальцитонином**, а также **витамином D**. Под их конт­ролем, приблизительно 0,5 г кальция в сутки у взрослого индивида обменивается между скелетом и плазмой крови.

*Фосфор,* в отличие от кальция, абсорби­руется в ЖКТ, напротив, очень активно. С пищей, в среднем, в день поступает около 1,2 г фосфора. Для диагностики нарушений фосфорно-кальциевого обмена, концентра­ции фосфора в крови, следует определять на­тощак, так как, в отличие от уровня кальция, они растут после еды.

В тощей кишке всасывается до 90% суточ­ного потребления фосфатов. Почки экскретируют 15% фильтрующихся фосфатов с мо­чой, в равновесном с поступлением этих ионов режиме. Фосфат может активно секретироваться в канальцах. Реабсорбция фосфа­та происходит на 9/10 — в проксимальных канальцах, а на 1/10 — в более дистальных частях нефрона.

В дополнение к 85% фосфора, депони­рованным, как уже отмечалось выше, в ко­стях и зубах, мягкие ткани содержат суще­ственную часть связанного фосфора и фосфат-аниона (до 14%). Всего 1% фосфора находится во внеклеточной жидкости. Макроэргические фосфатные соединения и фос-форилированные активные метаболиты в норме не могут свободно покидать клетки. Поэтому, только 12% фосфатов плазмы свя­зано с белками, остальные представлены сво­бодными фосфат-анионами. Уровень фос­фора в плазме зависит от факторов, регули­рующих обмен кальция.Но, кальциевый гомеостаз не является единственной детерминантой фосфорного обмена. Кроме это­го, судьба фосфора определяется ходом энергетического метаболизма в клетках. В.С. Ильин, вообще, предпочитал говорить не о фосфорном, а об «углеводно-фосфор­ном обмене», имея в виду исключительную зависимость судьбы фосфата от катаболизма углеводов (1966). При активации синтеза гликогена фосфаты переходят внутрь клеток. Поэтому, глюкоза, инсулин, сахаристая пища — вызывают гипофосфатемию из-за перемещения фосфат-анионов в клетки. Алкалоз, особенно, дыхательный, также про­воцирует гипофосфатемию, как полагают М.М. Горн и соавт. (1999), в силу активации клеточного гликолиза и образования фосфорсодержащих метаболитов глюкозы. Дыха­тельный ацидоз, после торможения гликоли­за лактатом, наоборот, приводит к выходу фосфата из клетки и гиперфосфатемии. В си­лу этих некальциевых факторов, влияющих на уровень фосфора в плазме, концентрация фосфатов имеет чёткий суточный ритм, тог­да как у ионизированного кальция такой пе-риодизм отсутствует. Низший уровень фос­фатов в плазме наблюдается утром, а после полудня и ночью имеются 2 пика (М.Ф. Холик и соавт., 1994).

Процессы депонирования кальция и фосфора в костях и их абсорбции/экскре­ции в кишечнике и почках взаимно сбалан­сированы так, что концентрация этих ионов в крови изменяется в весьма узких пределах (8,8-10,4 мг/дл или 22-26 мМ/л кальция и 2,5-4,5 мг/дл или 9-13 мМ/л фосфата).

*Магний —* преимущественно, внутрикле­точный катион, четвертый по абсолютному содержанию в организме (Л.Г.Смит, 1987). Тело взрослого человека содержит около 25 г магния. В интрацеллюлярной жидкости его концентрация в 8 раз выше, чем в интерстициальной. Взрослому человеку в день нужно не менее 3,5—4,5 мг магния, чтобы не рас­ходовать его костные резервы. Богаты маг­нием зелень, где он выполняет ключевую роль при фотосинтезе в составе хлорофилла, морепродукты и мясо, орехи и семечки, бо­бовые, бананы и цитрусовые, шоколад, пато­ка и кокосы. Впрочем, если этих разносолов на столе нет, полезно помнить, что очень бо­гаты данным металлом маковые зерна, а так­же самый обыкновенный... чай.

Магний всасывается в тонком кишечни­ке, при участии витамина D, примерно на 40% от его поступления с пищей. Избыток фитиновой кислоты и жирных кислот, а так­же алкоголь отрицательно влияют на его аб­сорбцию. Высокие концентрации магния в кишечном содержимом мешают всасыванию кальция, но не наоборот. Магний экскретируется почками, причём эффективность его реабсорбции может достигать 95%. Почки ва­рьируют экскрецию магния в равновесном, по отношению к поступлению этого электроли­та, режиме, в широчайшем диапазоне — от 1 до 250 мМ в день. Алкоголь препятствует ре­абсорбции магния в нефронах. Кальций и магний конкурируют при реабсорбции. Маг­ний — составная часть минерального веще­ства костей, участник работы трансфосфорилирующих ферментов и амино-ацил-т-РНК-синтетаз, обеспечивающих условия для трансляции белков. В электрофизиологичес­ких процессах определённое значение имеет роль магния, как антагониста кальция, прояв­ляющаяся в их различном влиянии на ЦНС.

Центральные органы, регулирующие кальций-фосфорно-магниевый обмен — паратиреоидные железы.

В гистологии данные органы называются околощитовидными или паратиреоидными.

Нижние паращитовидные железы возни­кают из того же третьего глоточного кармана, который дают начало и тимусу (см. выше), а верхние являются дериватами четвёртого глоточного кармана. Таким образом, у верх­них и нижних полюсов каждой из долей щи­товидной железы, вне капсулы последней, но под её фасцией, в норме, обнаруживается по одной паращитовидной железе.

Однако, топография данного эндокрин­ного органа, быть может, наиболее изменчи­ва среди всех эндокринных желез. У очень значительной части людей (более 10%) до­полнительные паращитовидные тельца об­наруживаются по всему ходу эмбриональной миграции глоточных карманов: в том числе, в тимусе, переднем средостении, близ каротидных артерий. Они служат нередко источ­ником эктопических гормонообразующих опухолей.

Паращитовидные железы — наиболее «молодое» органное открытие эндокрино­логов. Верхние наружные паращитовидные железы впервые описал шведский анатом И.К. Сундстрём, только в 1880 г.

Паращитовидные железы состоят из кап­сулы, стромы и недольчатой паренхимы, в которой представлены мелкие *главные клет­ки* двух подвидов: *тёмные,* содержащие сек­реторные гранулы и, вероятно, покоящиеся; и *светлые —* лишённые таких гранул и секреторно активные, последние также богаты гликогеном. В железе имеются также более крупные оксифильные клетки, появляющи­еся, очевидно, путём трансформации глав­ных в период пубертата и с возрастом всё бо­лее многочисленные. Оксифильные клетки рассматриваются как результат инволюции главных. Функция оксифильных клеток точно не известна доныне. По последним дан­ным, парат-гормон может синтезироваться и в них.

Главные клетки обладают очень развитым гладким эндоплазматическим ретикулюмом (ГЭР), в оксифильных ГЭР представлен слабее. Оксифильные клетки богаты, а главные — относительно бедны митохондриями. Инте­ресная особенность нормальной структуры паращитовидных желез — наличие в каждой из них большого количества жира, накапли­ваемого с возрастом (у пожилых — до 70% объема желез). При гиперплазии и опухолях количество жира в паращитовидных железах резко снижается.

Основной продукт паращитовидной же­лезы — *паратиреокринин* (прежние назва­ния — *паратирин* или *парат-гормон).* Струк­туру паратироидного гормона расшифровали в 1970 г. Х.Д.Найел и соавторы. Его выделя­ют главные клетки.

**Парат-гормон** — это пептидный регуля­тор, (рис. 2), состоящий из 84 аминокислот (молекулярной массой чуть более 9,5 кД).



**Рис. 2. Структура парат-гормона и кальцитонина человека.**

Парат-гормон возникает из препрогормона длиной в 131 аминокислотный остаток (молекулярной массой около 12,5 кД, синте­зируется на полисомах), через стадию прогормона (90 аминокислот, образуется в ЭПР под действием клипазы), причем его процессинг модулируется ферментом *фурином.* Прогормон поступает за счет энергозависи­мого механизма в комплекс Гольджи, где протеолитический мембранно-связанный комплекс (триптическая клипаза) вычленяет из него активный гормон. Препрогормон кодируется в 11 -и хромосоме, а фурин — в 15-й. Оба экспрессируются совместно. Весь процесс синтеза и секреции (которая может происходить как в виде экзоцитоза специаль­ных гранул, так и в безгранулярном режиме.) занимает около 30 мин., причём 15 мин. тратит­ся на упаковку готового гормона в гранулы.

Паратиреоидная секреция активируется, в основном, в ответ на снижение концентрации ионизированного (свободного) кальцияв крови. Опосредованно, гиперфосфатемия так­же активирует паращитовидные железы, сни­жая концентрацию ионизированного кальция. Также, как кальций, но значительно слабее, на секрецию парат-гормона влияет и магний. Однако тяжелая длительная гипомагниемия парадоксальным образом подавляет секре­цию парат-гормона, так как магний необхо­дим самим паратиреоцитам для выделения их гормонов (см. ниже). Главные клетки рас­полагают *кальциевым сенсором —* трансмемб­ранным гликопротеином, вмонтированным в их плазматическую мембрану. Таким же сенсором обладают, кроме паратироцитов, С-клетки щитовидной железы и некоторые клетки мозга и почек. Этот рецептор кодиру­ется в хромосоме 3, при повышении уровня экстрацеллюлярного ионизированного каль­ция он блокирует экспрессию генов гормона паращитовидных желез и ключевого фермен­та его активации. В настоящее время доказа­но, что выработка парат-гормона, преимуще­ственно, регулируется *in vivo*  на посттранск­рипционном уровне. При повышении уровня иона кальция в крови происходит стимуляция рецептора, активация пострецепторного Сq-белка и нарастание концентрации каль­ция в цитозоле, блокирующее функцию глав­ных клеток. Мутации данного сенсора дают при гомозиготности тяжелый наследствен­ный *неонатальный гиперпаратиреоз,* а у гетерозигот — *доброкачественную семейную гипо-кальциурическую гиперкальциемию* (см. ниже).

Кальциевый сенсор может модулиро­вать не только быстрый выброс из клеток готового гормона. Установлено, что к каль­цию чувствительны протеазы, разрушающие в норме около 90% образующегося паратиреокринина. Таким образом, изменяя их актив­ность, кальциевый сигнал способен влиять на долговременный пул гормона, через ско­рость его разрушения. При избытке кальция возможна, практически, полная деградация парат-гормона в главных клетках под дей­ствием нейтральных кальций-зависимых протеаз, с секрецией его неактивных С-концевых пептидов.

Клетки паращитовидной железы выраба­тывают также *пептид, подобный паратиреокринину* и закодированный в 12-й хромосоме геном, произошедшим, вероятно, от общего с паратиреокрининовым геном предше­ственника.

Это убиквитарный пептид, к синтезу ко­торого способны и многие апудоцитарные клетки, и неопластические клоны, а также различные органы плода и взрослого — сосу­ды, плацента, мозг, лёгкие, сердце, молочная железа. Поэтому, основная часть данного паракринного регулятора производитсязапределами собственно паращитовидных же­лез. Именно паратиреокринин-подобный пептид, а не сам парат-гормон, как считали ранее, ответственен за большую часть случа­ев эктопической продукции гиперкальциемических регуляторов. Данный пептид име­ет 141 аминокислоту, первые 30 из которых высокогомологичны соответствующим ами­нокислотам парат-гормона и обеспечивают сходство их биологического действия.

Так как его экспрессия — не редкость при многих апудомах и иных неопластических процессах, с избытком паратирокринин-подобного пептида связывают *остеопороз,* со­провождающий многие злокачественные новообразования. В норме у взрослых пептид не занят регуляцией кальциевого обмена. Однако, делеция гена паратиреокринин-подобного полипептида приводит к тяжелой остеохондродисплазии и даже гибели плодов крыс. Пептид необходим для роста хондроцитов и задерживает минерализацию хря­щей. Большое значение имеет недавно от­крытый факт, что у животных и человека именно данный пептид обеспечивает транс­плацентарный перенос кальция к плоду, зах­ват кальция молочными железами и насыще­ние им грудного молока. В женском и, осо­бенно, в коровьем молоке этого пептида исключительно много. Возможно, он как-то связан и с сокращениями матки.

Интересной особенностью данного био­регулятора служит его способность подав­лять пролиферацию эпидермиса, причём изучаются его потенциальные антипсориатические свойства. В этой связи вспомним о том, что молочные ванны и грудное молоко эмпирически издавна применялись в косметологии для улучшения вида и свойств кожи. Есть сведения, что данный регулятор необхо­дим для развития волосяных фолликулов и молочных желез (Д.М. Шёбек, Г.Дж. Стрюлер,1997).

Возможно, дефицит этого пептида связан с патогенезом кожного кандидоза у больных с гипофункцией паращитовидных желез.

В дальнейшем изложении роль и функ­ции паратиреокринин-подобного пептида больше не обсуждаются.

Дополнительно, стимулирующую роль в паратироидной секреции могут играть сим­патические β-адренергические нервные воздействия и гистаминергические влияния на Н2-рецепторы. Таким образом, регуляция паращитовидных желез осуществляется, на­сколько известно на данный момент, по парагипофизарному принципу. Впрочем, как и для гормонов, секреция которых подлежит гипоталамической регуляции, имеется циркадный ритм паращитовидной активности, со­гласно которому акрофаза секреции парат-гор­мона наступает после восьми часов вечера. Секреция парат-гормона ночью втрое выше, чем днём и, на протяжении всех суток, имеет импульсный характер. У человека не обнару­жено гипофизарных регуляторов секреции па­ращитовидных желез, но у рыб, которые не имеют отдельных паращитовидных телец, пролактин гипофиза и другой аденогипофизарный паратоподобный гиперкальциемический гор­мон выполняют функции парат-гормона. Ин­тересно, что и у человека парат-гормон и пролактин имеют общие эффекты — например, оба стимулируют активацию витамина *D.* Име­ются предпосылки к существованию гипоталамо-гипофизарной регуляции функций пара­щитовидных желез и у человека. Ведь паращитовидные железы и аденогипофиз близки по эмбриональному происхождению.

Благодаря вышеописанным механизмам, паращитовидные железы могут осуществлять срочные (выброс готового парат-гормона), отсроченные (синтез гормона de novo) и от­далённые (гиперплазия) аспекты реакции на гипокальциемию.

**Активная форма витамина D - кальцитриол** - подавляет экспрессию гена парат-гормона, реализуя дополнительную обратную связь в данной системе. Этот эффект не зависит от гиперкальциемии, вызываемойкальцитриолом. Секреция готового парат-гормона ингибируется также через α-адренорецепторы

Время полувыведения парат-гормона из плазмы крови составляет 20-30 мин. и, на­сколько известно, он не имеет существенной связанной с белками плазмы фракции. Интактный парат-гормон подвергается протеолизу в паратиреоцитах и в плазме, причём он расщепляется на короткий амино-конпевой пептид, который высокоактивен (вся био­логическая эффективность человеческого парат-гормона сосредоточена в его первых 34-х аминокислотах М-конца, а большая её часть — в первых двух аминокислотах), и бо­лее длинный неактивный карбокси-концевой пептид. По некоторым данным, может образовываться также средний пептид. Печень поглощает и разрушает нативный паратиреокринин, но не захватывает средний и С-концевой пептиды - продукты его дегра­дации.

N-концевой пептид парат-гормона имеет очень короткий срок полувыведения из цир­куляции (до 10 мин.), так как инактивируется клетками-мишенями, путём эндоцитоза, а также на 45% экскретируется с мочой. С-кон-цевой пептид паратиреокринина длительное время циркулирует в крови и в норме на 60% выводится почками. При почечной недоста­точности экскреция С-концевого пептида парат-гормона особенно сильно замедляет­ся, он накапливается в крови и создаёт лож­ное впечатление гиперпаратиреоза, которое, однако, чаше всего не равнозначно избытку биологически активного гормона. Дело в том, что многие иммунологические методы определения парат-гормона, особенно — разработанные давно, основываются на при­менении антисывороток, опознающих его средний пептид или С-конец. Такие методы определяют неактивную форму гормона в сумме с активной. При диагностике нарушений, связанных с парат-гормоном, важно использовать методы, определяющие содержание интактного гормона или же применять двойное определение — с антителами против как N-концевого, так и С-концевого пептидов. Средний и С-концевой пептиды паратиреокринина обладают определённым патофизиологическим действием и расце­нивались, отчасти - преувеличенно, как одни из важных «уремических токсинов».

Им приписывалось нейротоксическое и антигонадное действие (К.Клеемен, Ч. Клеемен,1981).

**Парат-гормон** (как и его аналог паратиреокринин-подобный полипептид) оба взаи­модействуют с гликопротеидным рецепто­ром на клетках-мишенях, принадлежащим к семейству, ассоциированному с G-белками. Рецептор кодируется в хромосоме 3, имеет более 400 аминокислот и гомологичен ре­цептору кальцитонина (см. выше). Пострецепторная передача от этого рецептора осу­ществляется с участием циклонуклеотид-протеинкиназного посредника, а также фосфолипазы С, инозит-фосфатидов и каль­ция. Дефект данного рецептора приводит к *наследственной остеодистрофии Олбрайта.* Рассматриваемые здесь рецепторы в изоби­лии представлены в костях и почках, а в ЖКТ, по-видимому, большее значение име­ют не прямые, а кальцитриол-опосредованные эффекты парат-гормона.

Для понимания механизмов действия па­рат-гормона и патогенеза нарушений каль­ций-фосфорного гомеостаза полезно вспом­нить основы гистофизиологии костной ткани, которая служит главной мишенью кальций-фосфорорегулирующих гормонов.

Кость состоит из так на­зываемых *основных многоклеточных единиц ремоделирования,* ответственных за локаль­ные формообразование и местные концент­рации кальция и фосфора. В составе таких единиц имеются мононуклеарные потомки недифференцированных мезенхимальных клеток — *остеобласты.* Они синтезируют коллаген 1 типа, располагают рецепторами парат-гормона и ответственны за отложение органического *остеоида* и его последующую минерализацию. Маркером их активности служит секретируемый ими энзим — *щелоч­ная фосфатаза.* Минерализация обеспечива­ется при участии минорных неколлагеновых кальций-связывяющих белков остеобластов, которые содержат остатки α-карбоксиглютаминовой кислоты, фиксирующие кальций. К ним относятся *остеокальцин* и *матриксный карбоксиглютамил-содержащий белок.*Карбоксиглютаминирование обоих белков зави­сит от витамина К. Остеокальцин уникален для костей и зубов и его уровень в крови отражает скорость остеогенеза.

Параллельно, через *тромбоспондин, остеонектин* и *остеопонтин,* эти фиксаторы каль­ция (и магния) закрепляются на коллагеновой матрице. Окружая себя минерализован­ным остеоидом, остеобласты превращаются в *остеоциты,* цитоплазма которых образует отростки, через *гаверсовы канальцы* остеоида связанные с соседними остеоцитами. Остео­циты участвуют в локальной перилакунарной деструкции кости и могут влиять на бы­стрые колебания уровня кальция в крови. Однако, основную остеолитическую функ­цию в единицах ремоделирования кости вы­полняют потомки моноцитов — гигантские многоядерные макрофаги костей — *остеок­ласты.* Остеокласты перемещаются и образу­ют в участках резорбируемой кости, в особых *лакунах Хоушипа* (Дж.Хоушип, 1820), актив­ный слой, прикрепляясь через специальный адаптер - *αvβ3-интегрин -* к остеопонтину. Они выделяют на своей активной *гофриро­ванной каёмке* коллагеназу и маркерный фер­мент — *кислую фосфатазу,* лизируя минера­лизованный остеоид и растворяя кристаллы гидроксиапатита. Для этого, с помощью спе­циальных протонного АТФазного насоса и карбоангидразы II типа, ими локально созда­ётся зона кислого рН=4 (М.Ф.Холик и со-авт., 1994). Молодой неминерализованный остеоид устойчив к их действию. Повреждён­ная кость при воспалении резорбируется ими и заменяется остеобластами на новую. Моло­дые остеокласты имеют рецепторы парат-тормона и кальцитонина, но на зрелых оста­ются лишь последние. Нет у них и рецепто­ров кальцитриола. Дифференцировка остеокластов зависит от гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фак­тора, ИЛ-6 и парат-гормона.

Остеобласты и остеокласты функциони­руют согласованно, что приводит к обнов­лению всего кальция костей за период, при­мерно, в 5-6 лет. Рост костей в длину зави­сит от *энхондрального* образования костной ткани на месте метаэпифизарного хряща, а в ширину (толщину) — от *периосталыюго* окостенения.

Костная ткань находится под контролем многих гормонов. Так, СТГ, пролактин, ин­сулин и андрогены способствуют синтезу ос­теоида. Глюкокортикоиды снижают в костях синтез коллагена, а также, препятствуя дей­ствию кальцитриола в кишечнике и умень­шая почечную реабсорбцию кальция, спо­собствуют потере этого иона и остеопорозу. Эстрогены способствуют синтезу остеоида и отложению кальция в костях, как опосредо­ванно через главные регуляторы кальциево­го обмена, так и непосредственно.

Мощными паракринными стимулятора­ми остеогенеза служат различные факторы роста (фибробластов, тромбоцитов, а также трансформирующий и инсулиноподобный). Резорбция кости стимулируется, через простагландины, такими паракринными регуля­торами, как ИЛ-1, кахексии, лимфотоксин и интерферон-7.

Но решающей остаётся регуляция с помо­щью кальцитонина, кальцитриола и парат-гормона.

*Пират-гормон* способен осуществлять в организме следующие эффекты, определяю­щие ход вышеописанных процессов:

* + стимуляцию второго гидроксилирования витамина D в почках, превращающего этот прогормон в активный гормон 1,25-ди-гидроксивитамин D. Кальцитриол — не полный синергист действия парат-гормона. Он, подобно парат-гормону, стимулирует нарастание содержания кальция и магния в плазме, но, в отличие от паратиреокринина, за­держивает и фосфаты.
	+ активацию остеокластов, остеолиза и освобождения кальция из костей (НА. Барникот, 1948). Гормон способству­ет появлению у молодых остеокластов специфической гофрированной каёмки, с помощью которой они резорбируют ко­стное вещество, а также, в более отдалён­ные сроки, увеличивает само количество остеокластов, ускоряя их дифференцировку из моноцитов. Гормон стимулиру­ет перилакунарный остеолиз глубокими остеоцитами. В последнее время показа­но, что активирующее действие гормона на зрелые остеокласты носит непрямой характер. Оно паракринно опосредовано цитокинами, выделяемыми в ответ на гормон в остеобластах и фибробластах (ИЛ-1, кахексином и лимфотоксином, а также, возможно, ИЛ-6 и гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором). Параллельно этому, парат-гормон, через остеобластические ре­цепторы, стимулирует и остеогенез. При высоких концентрациях гормона преоб­ладает стимуляция остеолиза, при низких — остеогенеза. Периодические курсовые воздействия небольших доз парат-гормона оказывают анаболический эффект на костную ткань.

В целом, паратиреокринин способствует отрицательному костному балансу, то есть соотношению темпов остеогенеза и остеоли­за, с преобладанием последнего показателем чего служат наблюдаемые при гиперпаратиреозе повышение выведения оксипролина и сиаловых кислот с мочой. Кальцитриол дей­ствует синергично с паратиреокринином. а 24,25-дигидроксивитамин D (секальциферол) стимулирует остеогенез.

* + - Паратиреокринин уменьшает клиренс кальция и магния в почках. Причина это­го — повышение эффективности реабсорбции кальция (и магния) в дистальных канальцах нефронов; кальцитриол дей­ствует синергично. Следует учесть, что в проксимальных канальцах реабсорбция кальция под действием паратиреокринина снижается, хотя этот эффект по абсо­лютной величине менее значим, чем дис-тальная активация обратного всасывания.
		- Усиление экскреции фосфата с мочой; это сопровождается также понижением реабсорбции сульфата, бикарбоната, на­трия, хлоридов и аминокислот. В силу подобных эффектов, парат-гормон спо­собствует развитию выделительного аци­доза. Кальцитриол вы­ступает частичным антагонистом и час­тичным синергистом паратиреокринина задерживая и фосфат, и кальций.
		- Увеличение всасывания кальция (маг­ния) в ЖКТ. Этот эффект, по-видимому, отчасти, опосредован через кальцитриол, который действует аналогично, но, вдо­бавок — способствует еще и абсорбции фосфатов.
		- Парат-гормон сильный положительный инотропный регулятор, стимулирующий сердечные, сокращения. Он также повы­шает кровяное давление и, в связи с этим, клубочковую фильтрацию.
		- Парат-гормон оказывает нерезко выра­женное контринсулиновое действие на углеводный обмен.
		- Имеются сообщения о его угнетающем действии на сперматогенез, индукции парат-гормоном гиперлипопротеинемии и провокации им кожного зуда. Но все эти наблюдения относятся к нефизиоло­гически высоким дозам гормона.

У парат-гормона существует гормональ­ный физиологический антагонист, реципрокно влияющий на кальций-фосфатный метаболизм.

**Гормон С-клеток щитовидной железы — *кальцитонин*** (ранее называвшийся тирокаль-цитонином) был открыт в 1962 г. Д. Коппом и соавторами, которые полагали, что он произ­водится там же, где и парат-гормон. Этим авторам удалось заметить, что искусственно повышенная концентрация кальция в крови снижается быстрее, если щитовидно-пара-щитовидный комплекс интактен, чем если он удалён. ЗатемП.Ф. Хирш и соавт. (1963) доказали тиреоидное происхождение кальцитонина. У рыб, амфибий, рептилий и неко­торых птиц кальцитонин производят специ­альные железы — ультимобранхиальные тельца, а у млекопитающих их клетки погру­жаются в щитовидную железу, то есть с ними происходит примерно то же, что и с хромаффинной тканью мозгового вещества, которая оказывается внутри другой эндокринной железы (А.А. Булатов, 1976). Наконец, бла­годаря иммунофлюоресцентному анализу, А.Г. Пирс и Г. Буссолати (1967) показали, что источником гормона в щитовидной железе служат именно происходящие из нервного гребешка парафолликулярные светлые клетки (С-клетки).

**Кальцитонин** — пептид (молекулярной массой 3421 Д) из 32-х аминокислот, из ко­торых 7 остатков на амино-конце замкнуты дисульфидной связью в кольцо (см. рис. 2 выше).

Гормон синтезируется из прокальцитонина (15 кД). Соответствующий ген нахо­дится в 11-й хромосоме и известен как ген кальцитонина/кальцитонин-ассоциированного пептида-1 или «ген а». Транскрипция того же гена а, который кодирует кальцитонин, ведет, при альтернативном процессинге, к синтезу *кокальцигенина — пептида, ассо­циированного с геном кальцитонина* (37 амино­кислот). Нормальные С-клетки выделяют, практически, только кальцитонин, но опу­холевые производят оба пептида. Физиоло­гическая продукция кокальцигенина, в от­личие от кальцитонина, присуща многим нейросекреторным клеткам диффузной эн­докринной системы, в связи с чем он обна­руживается в мозге, слизистой бронхов и в других органах. Дело в том, что в мозге и апудомах экспрессирован другой ген 11-й хромосомы — ген β, транскрипт которого даёт при процессинге только м-РНК ко­кальцигенина, но не кальцитонина.

Считается, что пептид, ассоциированный с кальцитониновым геном, может выполнять паракринные функции. У него обнаружен бронхоспастический эффект, а также кардиотропное и нейротропное действие, но в фар­макологических дозах. Его гормональная роль неизвестна. В последнее время найден еще один пептид, кодируемый геном, сосед­ним с геном кальцитонина и освобождаемый вместе с кальцитонином — *катакальцин* (21 аминокислота). Он сходен с кальцитони­ном по биологическому действию. Предпола­гается, что все эти регуляторы могут находиться с полигормональным предшественником прокальцитонином в тех же соотношениях, что гормоны кортиколипотрофов с проопиомеланокортином.

**С-клетки**, представляющие классические элементы APUD-системы(Б.В. Алёшин,1981), располагают кальциевым сенсором, основная роль в стимуляции выработки кальцитонина принадлежит повышению концентрации ионизированного кальция.

Кальцитонин секретируется в кровь, при­чём время его полувыведения 2-15 минут. В крови, особенно, при гиперкальцитонинемии опухолевого генеза, обнаруживаются не только мономер, но и различные олигомеры кальцитонина.

Гормон воздействует на кальцитониновый рецептор. В основном, такие рецепторы находятся в костях (остеокласты), почках (кайма клеток коркового восходящего коле­на петли Генле) и ЖКТ (желудок, кишеч­ник). Кальцитонин действует также в мозге и в иммунной системе, предположительно, через рецепторы вышеописанного род­ственного ему пептида. Рецепторы кальци­тонина, вместе с рецепторами парат-гормона, пептида, ассоциированного с геном кальцитонина, составляют особое подсемей­ство рецепторов, связанных с С-белками. К ним примыкают сходные рецепторы сек­ретина, амилина, соматолиберина, ВИП и ЖИП. Внутриклеточное опосредование эф­фектов кальцитонина вовлекает циклонуклеотид-протеинкиназный посредник, ино-зит-фосфатиды и кальций.

Уровень кальцитонина у женщин мень­ше, чем у мужчин и сильно снижается в постменопаузальном периоде, что, возможно, частично объясняет патогенез климактери­ческого остеопороза у женщин.

Эффекты кальцитонина сводятся к тому, что этот регулятор:

* + - Подавляет резорбцию костного вещества остеокластами, а при хроническом введе­нии — и остеогенез остеобластами.
		- Подавляет реабсорбцию кальция и фос­фата, а также натрия, калия и магния в почках.
		- Снижает секрецию гастрина и соляной кислоты в желудке, трипсина и амилазы — в экзокринной части поджелудочной же­лезы, повышает секрецию натрия, калия, хлорида и воды в кишечнике. Интерес­но, что пентагастрин стимулирует сек­рецию кальцитонина так же сильно, как гиперкальциемия. Следовательно, су­ществует *ось С-клетки-желудок,* где имеется сервомеханизм обратной связи концентраций гастрина и кальцитонина. Часть гастроинтестинальных эффек­тов, возможно, зависит от отмечавшей­ся выше общности строения рецепторов кальцитонина и некоторых энтериновых гормонов.
		- Обладает выраженным прямым анальгетическим действием на уровне гипо­таламуса и лимбической системы, через рецепторы кокальцигенина и, возмож­но, амилина.
		- Возможно, тормозит активацию макро­фагов.

Общее направление этих эффектов де­лает кальцитонин главным антигиперкальциемическим и гипофосфатемическим гормоном. У многих животных он очень активен. Кальцитонины лосося и угря, не­смотря на отличия в антигенной специ­фичности, у человека в 100 раз более мощ­но действуют на обмен кальция и фосфора, чем гомологичный собственный кальцито­нин. У людей, по-видимому, кальцитонин менее важен, как регулятор метаболизма этих ионов. По крайней мере, при интактной паратиреоидной функции, ни гиперкальцитонинемия ни тиреоидэктомия у че­ловека не сопровождаются сколько-нибудь выраженными проявлениями расстройств кальциевого обмена. Однако, при медул­лярных опухолях щитовидной железы, продуцирующих много кальцитонина и кокальцигенина, ремоделирование кост­ной ткани замедлено. Очевидно, при ано­малиях паратиреоидной функции состоя­ние кальцитониновой регуляции у пациен­тов приобретает большее значение. По крайней мере, как фармакологический препарат, кальцитонин с успехом использу­ют при терапии остеопороза, гиперпаратиреоза и болезни Педжета.

**Список литературы:**

1. А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов. Патофизиология. т.1. Общая патофизиология. Изд-е 2-е//СПб:Элби, 2001, 624 с.
2. А.Ш.Зайчик, Л.П.Чурилов. Основы общей патологии. т.2. Основы патохимии. Изд-е 2-е//СПб:Элби, 2000, 688 с.
3. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. Екатеринбург: Издательско-полиграфическое предприятие «Уральский рабочий». - 1994 – 384 с.
4. Гринстейн Б., Гринстейн А. Наглядная биохимия. – М.: «Медицина» 2000 – с.68-69, 84-85
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В2-х т. Т.1.Пер с англ.: - М.: Мир – 1993 – 384 с.
6. Николаев А.Я. Биологическая химия. Учеб. для мед. спец. Вузов – М.: Высшая школа. – 1989 – 495с.