

## **Раздел 5**

### **Глава 12.**

# **ОБМЕН ВОДЫ И МИНЕРАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

**Основные вопросы, рассматриваемые в настоящей главе**

1. Обмен воды в организме и его нарушения.
    - 1.1. Содержание и распределение воды в организме.
    - 1.2. Потребность в воде и пути её восполнения.
    - 1.3. Пути выведения воды из организма.
    - 1.4. Факторы, определяющие перемещение жидкости в организме. Гормональные механизмы регуляции водного обмена.
  2. Биологическая роль и обмен минеральных соединений.
    - 2.1. Биологическая роль минеральных веществ.
    - 2.2. Содержание минеральных веществ и их классификация.
    - 2.3. Обмен и биологическая роль натрия.
    - 2.4. Обмен и биологическая роль калия.
    - 2.5. Биологическая роль кальция.
    - 2.6. Содержание, биологическая роль и обмена фосфора.
    - 2.7. Механизмы регуляции фосфорно-кальциевого обмена.
      - 2.7.1. Витамины Д.
      - 2.7.2. Гормон паращитовидной железы.
      - 2.7.3. Кальцитонин
    - 2.8. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена.
- Контрольные вопросы.

## **1. Обмен воды в организме и его нарушения**

**Вода представляет собой основу внутренней среды организма.**

Вода является структурным компонентом всех клеток и тканей. Она связывается рядом биологически активных полимеров, в частности, гликогеном (один грамм гликогена удерживает 1,5 мл воды); белками, молекулы которых окружаются сольватной оболочкой; гликозаминогликанами, в результате чего формируется особое гелеобразное состояние основного межклеточного вещества, структурированного на молекулярном уровне.

Метаболические процессы, протекающие в клетках, требуют постоянного притока к ним питательных веществ. Перемещения их совершаются вместе с водой, которая является универсальным растворителем органических и неорганических соединений.

Вместе с водой транспортируются и выделяются из организма продукты метаболизма, образовавшиеся в клетках.

Вода - обязательный компонент многих метаболических реакций: гидролиза, окисления, гидратации и др.; она участвует в осуществлении анаболических и катаболических процессов и поддержании температуры тела.

Вода принимает непосредственное участие в регуляции теплового баланса организма (сохранение, распределение и выделение тепла).

### 1.1. Содержание и распределение воды в организме

**У взрослого человека на долю воды приходится около 70% массы тела, причем у мужчин ее несколько больше, чем у женщин.**

Чем моложе организм, тем больше в нем воды: так, в эмбриональных тканях ее содержание достигает 92-97%, у новорожденного - до 80%, а затем постепенно уменьшается с возрастом.

**В организме вода распределена по трем пространствам,  
или секторам:**

- внутриклеточному, в котором сосредоточено 30-35 литров воды (40 - 50% массы тела). Это пространство является наиболее стабильным; оно

окружено мембранами, которые, однако, не служат препятствием для перемещения жидкости;

- **внеклеточному**, содержащему 10-15 литров (20% массы тела), и включающему два сектора: внутрисосудистый (3-3,5 литра, т.е. 5% массы тела) и интерстициальный (межклеточный) – 11-12 литров (15% массы).

Внутрисосудистый сектор практически совпадает с объемом плазмы с поправкой на подвижную воду эритроцитов, с которыми плазма постоянно обменивается.

Интерстициальный сектор окружает клетки и занимает пространство между капиллярной и клеточной мембранами. Несмотря на то, что этот сектор отделен от плазмы крови капиллярной мембраной и содержит лишь 1,7% белков, интерстициальная жидкость находится в функциональном единстве с сосудистым сектором, образуя общее внеклеточное пространство.

- **третьему пространству**, включающему жидкость, содержащуюся во всех серозных полостях (плевральной, брюшной, внутрисуставной и т.д.). Увеличение его объема является первой из закономерностей, отражающих реакцию организма на шоковые и другие воздействия. Появление избыточной жидкости в III пространстве (при асците, плеврите, перитоните, непроходимости кишечника) свидетельствует о тяжести состояния больного.

## **1.2. Потребность в воде и пути её восполнения.**

Потребность в воде зависит от интенсивности обменных процессов, температуры окружающей среды, мышечной деятельности и ряда других условий.

**Потребность в воде составляет в среднем у взрослых 40 г/кг массы тела в сутки, а у детей - от 70 до 150 г/кг, постепенно уменьшаясь с возрастом.**

Потребность в воде удовлетворяется за счет приема жидкости (1200 мл), воды пищевых продуктов (1000 мл), а также эндогенной воды (300 мл), образующейся при окислении белков, углеводов и жиров (соответственно 41, 55 и 107 мл/100г). При усилении процессов катаболизма ежедневно в организме может образоваться до 1000 мл эндогенной воды.

Хотя всасывание воды осуществляется по всему желудочно-кишечному тракту, основная ее часть резорбируется в тонком кишечнике.

Если человек в течение суток не получает воды, то теряет в среднем до 2% массы тела. В то же время известно, что при быстром падении массы тела до 7 - 9% в организме нарушаются многие жизненно важные функции, а при потере от 12 до 20% наступает смерть. В связи с этим длительное лишение организма жидкости (в течение 6-8 суток) несовместимо с жизнью.

### 1.3. Пути выведения воды из организма

**Выделение воды из организма осуществляется через почки, кишечник, легкие и кожу.**

**Почки** за сутки пропускают через свои сосуды около 1000 л крови, в результате чего образуется до 180 л первичной мочи. Из этого количества в конечную мочу переходит лишь около 1% жидкости, остальная же часть реабсорбируется вместе с растворенными в ней веществами в проксимальных почечных канальцах.

Однако этим участие почек в регуляции водно-солевого обмена не ограничивается. Помимо выделительной функции они выполняют роль конечного эффекторного органа регуляции водно-солевого обмена. Так было показано, в частности, что при удалении почек у животных введенная жидкость остается в кровеносных сосудах и не поступает в интерстициальные пространства.

**Через кишечник** перемещается до 10 литров жидкости в сутки, часть которой (0,1- 0,3 л) удаляется с калом.

**Легкие** являются в организме своеобразным кондиционером, выделяя с выдыхаемым воздухом до 500 мл воды в сутки. При стрессе и травмах содержание жидкости в легочной ткани уменьшается, что приводит к затруднению лимфатического сброса, появлению микроателектазирования. Анестетики, наоборот, способствуют накоплению воды в легких.

**Через кожу** происходит постоянная перспирация – неощутимые потери жидкости вместе с NaCl; однако они достигают 500 мл в сутки.

Таблица 1

**Водный баланс взрослого человека**

<b>Поступление воды в организм</b>	<b>Выведение воды из организма</b>
1,1-1,4 л – с жидкой пищей, питьем	1,2-1,5 л – через почки
0,8-1,0 л – с твердой пищей	0,1-0,3 л – с испражнениями
0,3 л – эндогенная вода	0,4-0,5 л – через легкие
	0,5 л – через кожу
<b>Итого: 2,2-2,7 л</b>	<b>Итого: 2,2-2,7 л</b>

### 1.4. Факторы, определяющие перемещение жидкости в организме

**Факторами, определяющими возможность перемещения жидкости и ионов между различными водными пространствами, являются:**

- осмотическое давление;
- гидростатическое и гидродинамическое давление;
- проницаемость клеточных мембран.

### *1.4.1. Осмотическое давление*

**Односторонняя диффузия молекул растворителя через полупроницаемую мембрану из области с более низкой концентрацией растворенного вещества в область более высокой его концентрации называется осмосом.**

Показателем осмотической концентрации, связанной с числом растворенных частиц, является осмолярность. Она определяется степенью диссоциации и выражается в осмолях на литр. Осмолярность крови равна 290-310 мосм/л.

Аналогичным показателем является осмоляльность, которая в отличие от осмолярности выражается в осмолях на кг раствора. В норме осмолярность и осмоляльность плазмы практически одинаковы.

Осмолярность отражает меру способности раствора создавать осмотическое давление, оказывая влияние на передвижение воды.

**Осмотическое давление - это то избыточное гидростатическое давление, которое следует приложить со стороны раствора, чтобы прекратился осмос.**

Осмотическое давление создается суммарной концентрацией растворенных низкомолекулярных веществ. При этом оно в основном определяется концентрацией молекул натрия и хлора (300 мосм/л) и в меньшей степени – молекулами глюкозы и мочевины (10 мосм/л).

Растворы, осмолярность которых ниже, чем плазмы крови, называются гипотоническими, а растворы, обладающие более высокой осмолярностью – гипертоническими.

Значительную роль в удержании воды в отдельных внутриклеточных пространствах играет также онкотическое давление, создаваемое альбуминами крови, и составляющее определенную часть (0,5%) осмотического давления.

### *1.4.2. Гидростатическое и гидродинамическое давление*

Гидродинамическое давление внутри сосудов вызывается силой сердечных сокращений, которая встречает эластическое сопротивление сосудистой стенки и активное сопротивление, вызываемое сокращением гладких мышц периферических сосудов, в частности, артериол. Перемещение жидкости из сосудов в ткань или обратно зависит от соотношения осмотического давления, с одной стороны, и гидростатического и гидродинамического давления, с другой.

Так, при повышении артериального давления или увеличении объема крови при вливании растворов вода переходит из просвета сосудов в интерстициальное пространство за счет повышения венозного давления и снижения онкотического. И наоборот, при снижении артериального давления, сужении артериол и капилляров, кровопотере и обезвоживании перемещение воды в ткани существенно понижается.

#### ***1.4.3. Проницаемость мембран межклеточных пространств***

Проницаемость мембран обусловлена определенными биохимическими процессами, в частности, интенсивностью перекисного окисления липидов, а также целостностью структур и состоянием межклеточного вещества соединительной ткани в стенках сосудов. Так, при шоковых состояниях в результате повышенной проницаемости сосудистой стенки наблюдается усиленный переход жидкости, белков и электролитов из внутрисосудистого русла в межклеточное пространство.

Повышается проницаемость сосудистой стенки под действием кининов, гистамина и ряда других биологически активных веществ.

### **1.5. Гормональные механизмы регуляции водного обмена**

Гормональные механизмы регуляции водного обмена в конечном итоге определяют интенсивность потери организмом воды и минеральных солей.

**Основным гормоном, регулирующим обмен воды и минеральных соединений, является антидиуретический гормон гипоталамуса. Помимо этого определенную роль в регуляции обмена воды играют гормоны регулирующие обмен натрия и калия:**

- **альдостерон, выделяемый корковым слоем коры надпочечников;**
- **натрий-уретический гормон, продуцируемый в предсердиях.**

#### ***1.5.1. Антидиуретический гормон (вазопрессин)***

Антидиуретический гормон (АДГ) выделяется нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер и в связанном с белками состоянии переносится в нейросекреторные гранулы гипоталамуса, а оттуда в заднюю долю гипофиза. Здесь происходит диссоциация этих комплексов, и освобожденный гормон секретируется в кровь.

**Антидиуретический гормон - основное вещество, регулирующее осмотическое давление крови.**

Точкой его приложения являются дистальные отделы почечных канальцев. Действуя через цАМФ, он активирует протеинкиназы, фосфорилирующие белки мембран, а также гиалуронидазу, в результате чего повышается проницаемость стенок канальцев, и вода в силу осмотического градиента между гипоосмотической мочой и гиперосмотической внеклеточной жидкостью реабсорбируется из первичной мочи.

**Антидиуретический гормон выделяется при повышении осмолярности крови, понижении артериального давления и повышении температуры тела, стрессе.**

Тормозится выделение АДГ под влиянием алкоголя.

При нарушении выделения АДГ развивается **несахарный диабет**, основными проявлениями которого являются повышенное выделение мочи очень низкого удельного веса (1,002-1,006), достигающее в ряде случаев 10 литров и выше, а также мучительная постоянная жажда, уменьшение выделения слюны и пота, никтурия, нарушение сна.

Таким образом, в результате функционирования вышеперечисленных факторов, регулирующих перемещение жидкости, в организме, восстанавливается осмолярность крови и межклеточной жидкости (рис.1).



Рис.1. Механизмы поддержания осмолярности плазмы

## 2. Биологическая роль и обмен минеральных соединений

### 2.1. Биологическая роль минеральных веществ

Минеральные вещества играют огромную роль в протекании физиологических и физико-химических процессов в организме. Они выполняют:

- **структурную функцию**, - составляют основу костной ткани и входят в состав структурных элементов клеток и тканей тела;
- **оказывают влияние на степень гидратации**, дисперсность и растворимость ряда внутри- и внеклеточных белков;
- **участвуют в поддержании на определенном уровне ряда физико-химических констант**: осмолярности, вязкости крови, кислотно-основного состояния;
- **необходимы для возникновения электрического потенциала на мембранах клеток**, а следовательно, и для процесса нейро-мышечного возбуждения;
- **оказывают непосредственное влияние на протекание биохимических процессов**: входят в состав ферментов, являются их ингибиторами или активаторами, участвуют в синтезе гормонов (I, Zn) и обезвреживании токсических соединений (S), транспортируют кислород к клеткам, а также электроны и протоны в дыхательной цепи от субстрата к кислороду (Fe, Cu), входят в состав витаминов (Co) и т. д.

Минеральные соединения особенно важны для растущего организма, т.к. построение новых тканей, синтез белков и осуществление метаболических процессов требует обязательного участия различных элементов. Поэтому на первом году жизни в организме ребенка задерживается более половины всех поступивших минеральных веществ.

## 2.2. Содержание минеральных соединений и их классификация

Из клеток живых организмов в настоящее время выделено около 70 элементов таблицы Д.И.Менделеева. В зависимости от их количественного содержания они делятся на 4 группы:

- **макробиогенные элементы** (H, O, N, C, Ca, P). Их содержание составляет более 1%;
- **олигобиогенные элементы** (0,1% - 1%). К ним относятся Na, K, Fe, Mg, Cl, S;
- **микробиогенные элементы (микроэлементы)**. К ним относятся Zn, Mn, Co, Cu, F, I, Br и многие другие. Их содержание в организме ниже 0,01%;
- **ультрамикробиогенные элементы**, концентрация которых в организме составляет ничтожно малую величину –  $10^{-4}$ - $10^{-6}$ % (B, Li, Al, Si, Sn, Pb, Ni и др.).

## 2.3. Содержание и биологическая роль натрия

### *2.3.1. Содержание и обмен в организме*

**Общее содержание натрия в организме составляет 105 г, из них 50% находится во внеклеточных жидкостях, около 40% - в костях и хрящах, менее 10% - в клетках.**

Натрий входит в состав всех тканей и жидкостей организма. В тканях он присутствует в основном в ионизированной форме, а в соединительной ткани, помимо этого, частично связан с кислыми гликозаминогликанами. Содержание натрия в сыворотке составляет 135–150 ммоль/л, в эритроцитах – 13–21 ммоль/л.

Большая часть натрия в организме находится в динамическом состоянии, обмениваясь между отдельными клеточными органеллами, между клетками и внеклеточной жидкостью, а также смешиваясь с натрием, поступающим с пищей.

**Суточная потребность в натрии составляет 3-5 г (10-12 г NaCl), а для детей - 25 мг/кг массы тела.**

В организм натрий поступает в основном в виде NaCl; активно резорбируется в кишечнике, особенно в ободочной кишке. Стимулируют всасывание натрия альдостерон и гидрокортизон, а угнетают - гастрин, секретин и простагландины.

**95% натрия, поступившего с пищей, выводится из организма с мочой в виде натриевых солей фосфорной, серной и органических кислот**

Выведение натрия складывается из процессов фильтрации в клубочках и реабсорбции в почечных канальцах. Реабсорбция натрия представляет активный процесс, сопряженный с гидролизом АТФ и секрецией ионов  $H^+$  или  $K^+$ . На реабсорбцию натрия, которая повышается под влиянием АКТГ, альдостерона и простагландинов  $A_2$  и  $E_2$ , расходуется до 85% АТФ, синтезированного в почках. Наоборот, выведению натрия почками способствуют тироксин, катехоламины, натрий-уретический фактор, кальцитонин, паратирин, соматотропин и окситоцин.

Помимо выделения с мочой некоторое количество натрия экскретируется с потом и каловыми массами.

### *2.3.2. Физиологическая роль натрия в организме*

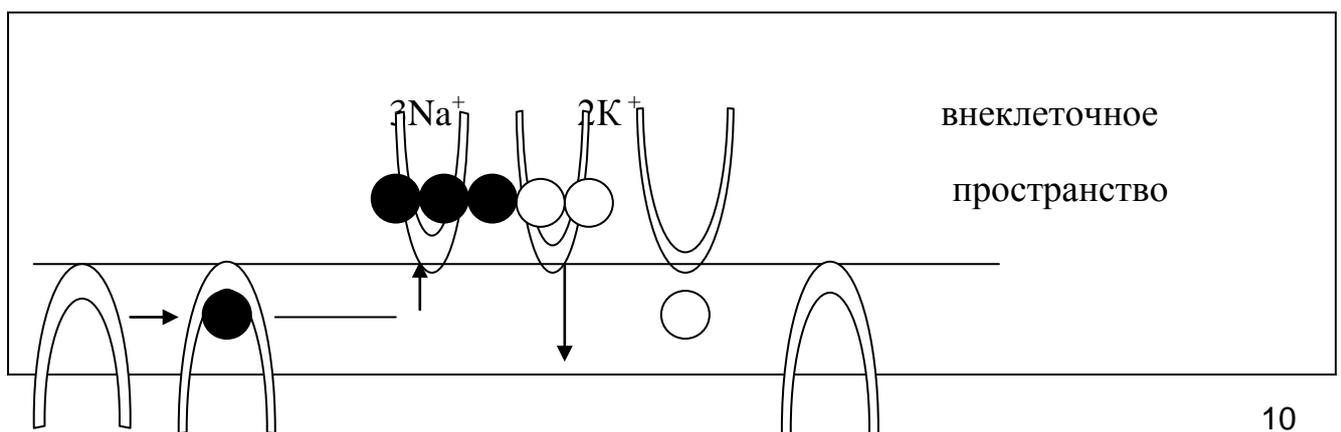
**- Натрий участвует в возникновении и поддержании электрохимического потенциала на плазматических мембранах клеток.**

В плазматическую мембрану встроена  $Na^+,K^+$ -АТФаза, которая осуществляет сопряженный с гидролизом АТФ активный перенос натрия из клетки во внеклеточное пространство и закачивание ионов калия внутрь клетки. При этом на каждые три иона  $Na^+$ , выходящих из клетки, в обратном направлении транспортируются лишь два иона  $K^+$ , благодаря чему  $Na^+,K^+$ -насос является электрогенным и обуславливает возникновение разности электрических потенциалов на мембране клетки (рис.2).

Как видно из рисунка, перенос ионов осуществляется в 4 стадии:

- к ферменту присоединяются 3 иона  $\text{Na}^+$ ; АТФаза активируется и расщепляет АТФ;
- остаток фосфата присоединяется к ферменту, что приводит к изменению его конформации;
- ионный канал закрывается с внутренней стороны мембраны и открывается с наружной. При этом уменьшается сродство активных центров к иону  $\text{Na}^+$  и они покидают фермент;
- одновременно открываются центры связывания ионов  $\text{K}^+$ , к которым присоединяется 2 иона, а сопутствующее этому изменение конформации приводит к отщеплению остатка фосфора от молекулы фермента;
- в результате вновь изменяется конформация: ионный канал закрывается снаружи и открывается с внутренней стороны; сродство к ионам  $\text{K}^+$  уменьшается, и они освобождаются в цитозоль.

При гипознергетических состояниях активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы понижается, вследствие чего величина мембранного потенциала падает, что приводит к уменьшению функциональной активности клетки. Возникает синдром "усталых клеток" (синдром клеточной слабости )



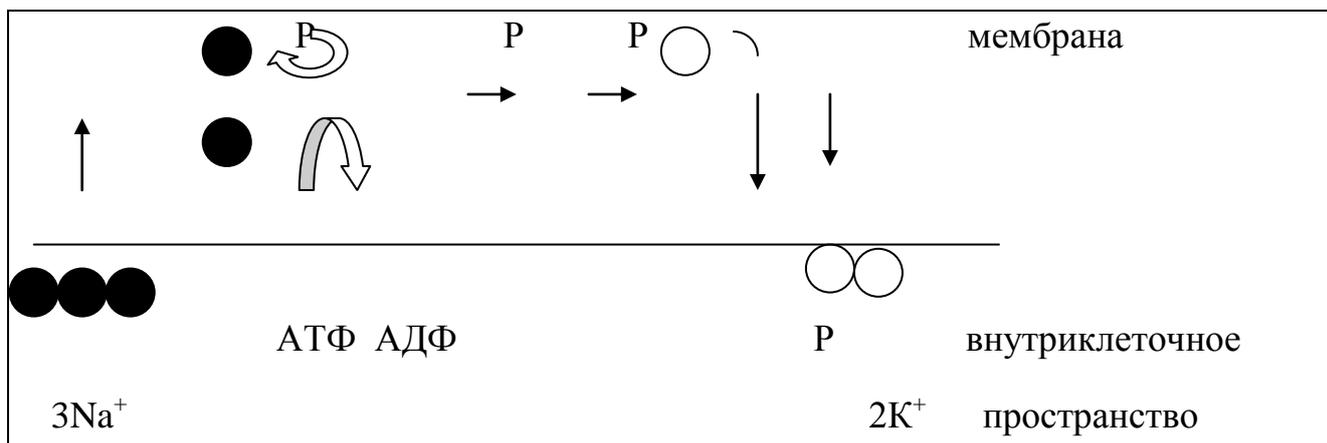


Рис. 2. Механизм действия  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-азы  
(по А.Я. Николаеву, 2000г.)

- **Поддерживает осмотическое давление плазмы крови и других внеклеточных жидкостей.**

**1 ммоль натрия удерживает 6 мл воды, образующей вокруг каждого иона устойчивую гидратную оболочку.**

Именно поэтому натрий не может проникнуть через фосфолипидный слой клеточной мембраны, оставаясь преимущественно во внеклеточном пространстве.

На долю натрия приходится 92% всех катионов и 46% всех внеклеточных осмотически-активных веществ и поэтому концентрация натрия практически полностью определяет осмолярность плазмы, за исключением таких патологических состояний, как сахарный диабет и уремия, при которых в крови накапливаются осмотически-активные вещества – глюкоза и мочевины.

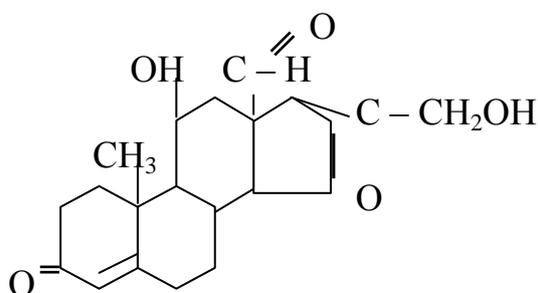
- **Повышает способность коллоидов к набуханию.**
- **Является основным ионом, определяющим состояние водно-солевого обмена.** От его содержания зависит величина внеклеточного пространства: при бессолевой диете оно существенно уменьшается, а при поступлении натрия, наоборот, увеличивается. При введении гипертонических растворов вода выводится из клеток, а при понижении осмолярности плазмы (например, при потере соли) клетки заполняются жидкостью.
- **Участвует в регуляции кислотно-основного состояния:**
  - входит в состав буферных систем;
  - в клетках эпителия почечных канальцев осуществляется  $\text{Na}^+$  -  $\text{H}^+$  обмен – реабсорбция натрия, связанная с секрецией  $\text{H}^+$ . При недостатке натрия

нарушается выведение кислых продуктов из организма и возникает предрасположенность к ацидозу.

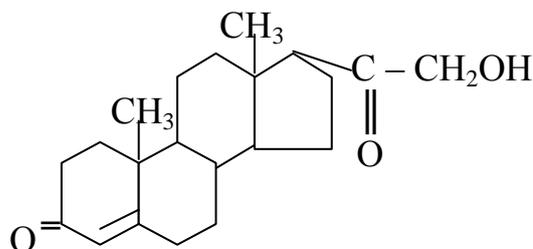
- **Потенцирует действие катехоламинов**, стимулирует синтез рецепторов к адреналину, увеличивает возбудимость симпатических нервных окончаний и вместе с кальцием повышает сосудистый тонус.

### 2.3.3. Регуляция обмена натрия

**2.3.3.1. Альдостерон** – минералкортикоид, выделяемый клубочковой зоной коры надпочечников. Помимо альдостерона к минералкортикоидам относится дезоксикортикостерон.



альдостерон



дезоксикортикостерон

Альдостерон по влиянию на минеральный обмен в 50 – 100 раз активнее ДОК и в 1000 раз – кортизола и кортикостерона. Он транспортируется к тканям, абсорбируясь на альбуминах плазмы. Орган-мишень – дистальные каналы почек.

**Основная функция – регуляция обмена натрия, калия и воды в организме.**

Минералокортикоиды:

- усиливают реабсорбцию ионов натрия и хлора и задерживают воду в организме;
- стимулируют выведение ионов калия;
- обладают слабовыраженным эффектом глюкокортикоидов;
- обладают провоспалительным действием, усиливая воспалительную реакцию.

Для минералокортикоидов, так же как и для глюкокортикоидов, характерен суточный ритм выделения: максимум их содержания в крови отмечается в полночь.

**В регуляции выделения минералокортикоидов участвует ренин-ангиотензиновая система.**

Ренин – особый фермент, который выделяется в юктагломерулярном аппарате почек при раздражении барорецепторов при гиповолемии. Под влиянием ренина происходит превращение ангиотензиногена, синтезируемого в печени и являющегося сложным белком-гликопротеином, в активный пептид – ангиотензин I путем ограниченного протеолиза. Затем под влиянием карбоксикапепсина от ангиотензина I отщепляются два аминокислотных остатка и он превращается в октапептид – ангиотензин II. Образовавшийся ангиотензин II, с одной стороны, повышает артериальное давление, оказывая влияние на тонус стенок капилляров, а с другой, - стимулирует выделение альдостерона, который задерживает натрий и воду в организме, также способствуя этим повышению артериального давления.

При нарушении выделения альдостерона (гипофункции надпочечников) развивается бронзовая болезнь (болезнь Аддисона), при усиленном его образовании – синдром Конна или первичный альдостеронизм.

**Бронзовая, или аддисонова болезнь** описана впервые в 1855 г. Т.Аддисоном.

Основными причинами заболевания являются туберкулезная инфекция или первичная (идиопатическая) атрофия надпочечников аутоиммунного характера.

Для болезни Аддисона характерны следующие проявления:

- бронзовая окраска кожных покровов, обусловленная гиперпродукцией АКТГ;
- прогрессирующая мышечная слабость, снижение массы тела;
- адинамия, тихий голос, замедленная речь;
- артериальная гипотония;
- расстройства желудочно-кишечного тракта, понижение кислотности желудочного сока, рвота, диарея;
- выраженные метаболические расстройства:
  - гипогликемия;
  - гипонатрипоземия;
  - гиперкалипоземия;
  - ацидоз в результате понижения активности глутаминазы в почках и нарушения амминогенеза;
  - потеря воды;
  - усиление распада белков.

Наиболее тяжелые симптомы аддисоновой болезни обусловлены недостаточностью альдостерона, приводящей в конечном итоге к истощению резервов натрия.

**Синдром Конна (первичный альдостеронизм)** чаще всего возникает при аденоме клубочковой зоны надпочечников. Основным симптомом является стойкая гипертония, сильные головные боли. Среди страдающих артериальной гипертонией 0,5-1,5% составляют те, у кого причиной

заболевания является первичный альдостеронизм. Чаще встречается у женщин, чем у мужчин и диагностируется в возрасте 30 – 40 лет.

Для первичного альдостеронизма характерны следующие метаболические нарушения:

- повышение реабсорбции натрия вплоть до полного его исчезновения из мочи, а вследствие этого увеличение объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, отек сосудистой стенки, которая становится чрезвычайно восприимчивой к прессорным влияниям;
- потеря калия и развитие гипокалипемии;
- вследствие усиленной потери калия с мочой наблюдается перераспределение ионов – ионы  $K^+$  выходят из клеток, замещаясь ионами водорода. В результате возникает метаболический алкалоз, сопровождающийся повышением нервной возбудимости вплоть до развития судорог в отдельных группах мышц;

Однако в последующем развиваются дистрофические изменения в почечных канальцах, приводящие к понижению чувствительности к действию АДГ и альдостерона. Развивается полиурия (до 4 л в сутки) особенно в ночное время (никтурия), моча низкого удельного веса обычно щелочной реакции.

### **2.3.3.2. Натрий-уретический гормон**

Натрий-уретический гормон является пептидом, состоящим из 28 аминокислотных остатков; выделяется предсердиями в ответ на повышение артериального давления и ингибирует почечную  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазу.

**Натрий-уретический гормон тормозит реабсорбцию натрия и стимулирует задержку ионов калия, а следовательно, способствует выведению ионов  $Na^+$  и воды из организма.**

Помимо этого он является антагонистом альдостерона, а также прессорного действия норадреналина и ангиотензина-II.

## **2.4. Содержание и обмен калия в организме**

### **2.4.1. Содержание, потребность, выведение из организма**

**Калий является основным внутриклеточным элементом.**

Общее его содержание составляет 160 – 250 г, из которых 80 – 90% находится в клетках, 2% - в межклеточной жидкости, 8% - в хрящах и костях, 0,4% - в плазме крови. Находится в ионизированной форме, а также в связанном состоянии с белками, гликозаминогликанами, креатином.

**Содержание калия в плазме составляет 4 – 5,5 (3,8 – 5,2) ммоль/л; у детей оно колеблется практически в тех же пределах.**

В эритроцитах содержится 105–115 ммоль/л калия, в мышцах – 100, головном мозге – 84, сердечной мышце – 64 ммоль/г калия.

Потребность взрослого человека в калии составляет 2–3 г/сутки, у ребенка – 16–30 мг/кг веса. Калий поступает в организм в основном с растительной пищей. Его высоким содержанием отличаются свекла, морковь, помидоры, абрикосы, апельсины, бананы, персики, дыни и др. овощи и фрукты. В повседневной жизни основным источником калия является картофель, в котором его содержание составляет 426 мг/100 г.

В мясных продуктах содержание калия значительно ниже.

Всасывание калия начинается в желудке, а затем продолжается на протяжении всего тонкого кишечника; его основными депо являются печень и мышцы.

**80–90% калия выделяется почками, 10–15% - с калом и потом, однако при диарее его потери через кишечник существенно повышаются.**

В выделении калия через почки принимают участие:

- фильтрация из плазмы в клубочках;
- реабсорбция в проксимальных канальцах;
- активная секреция в дистальных канальцах, основанная на обмене ионов калия на ионы натрия.

Калий выделяется с мочой в относительно постоянном количестве. Даже при бедной калием диете выделение его не может упасть ниже определенного уровня (10–20 ммоль/сутки). Поэтому почки не могут контролировать выделение калия так жестко, как натрия, и неспособны предотвратить истощение его содержания в организме, если потребление калия становится ниже 1,5 г в сутки (например, при однообразном питании кашами, в которых содержится мало этого элемента).

Увеличивает выделение калия альдостерон, уменьшает – инсулин за счет усиления перехода калия с глюкозой внутрь клеток.

#### ***2.4.2. Биологическая роль калия***

**- Является основным потенциалобразующим ионом в организме.**

Электрофизиологические свойства клеток – проводимость, возбудимость, автоматизм и передача нервного импульса зависят от распределения калия внутри и вне клетки. Выход калия из клетки сопровождается возникновением потенциала покоя, а вход натрия под влиянием соответствующего сигнала генерирует потенциал действия, обеспечивая проведение нервного импульса и сокращение мышечного волокна.

**- Участвует в регуляции функции сердца.** При физиологических концентрациях калий уменьшает возбудимость и проводимость миокарда, а при высоких – угнетает автоматизм и его сократимость. Электрокардиографические изменения часто обнаруживаются при увеличении содержания калия выше 6 ммоль/л, а при его концентрации 10 ммоль/л сердце может остановиться в фазе диастолы.

**- Участвует в регуляции функции скелетной и гладкой мускулатуры.** В физиологических концентрациях калий повышает тонус и силу сокращений скелетных и гладких мышц.

**- Участвует в регуляции кислотно-основного состояния.** Это основано на конкурентных взаимоотношениях между ионами  $K^+$  и  $H^+$  при их секреции эпителием почечных канальцев в обмен на реабсорбируемый натрий. Так как оба иона обеспечивают нейтральность реабсорбции  $Na^+$ , то при ацидозе возникает опасность гиперкалиплавмии, а при алкалозе, наоборот, гипокалиплавмии.

**- Поддерживает осмотическое давление крови.**

**- Участвует в биосинтезе белка,** ацетилхолина, креатинфосфата, АТФ, гликогена и других биологически активных соединений.

## **2.5. Биологическая роль кальция**

### *2.5.1. Содержание и распределение кальция в организме*

**Кальций относится к числу макробиогенных элементов и является одним из наиболее важных в биологическом отношении ионов.**

В организме взрослого человека содержится 1200-1400 г. кальция, что в 10 раз больше, чем К и Na. Из этого количества 90% входит в состав костной ткани, обеспечивая ее прочность и являясь резервом циркулирующего в крови кальция.

**В крови содержание кальция поддерживается на строго постоянном уровне, составляя 2,2-2,7 ммоль/л.**

В плазме крови 45% Са связано с белками, главным образом с альбуминами; 50% Са находится в ионизированном состоянии и 5% Са образует слабоионизированные комплексы с цитратом, бикарбонатом и фосфатами.

**В организме выделяют 3 пула кальция:**

- экстрацеллюлярный
- внутрицеллюлярный
- внутриклеточных пространств.

**Экстрацеллюлярный кальций** находится в межклеточном пространстве и гликокаликсе в концентрации  $10^{-3}$  М. Он образует поперечные сшивки, взаимодействуя с наружной поверхностью клеточной мембраны (карбоксильными группами сиаловых кислот, мембранных гликопротеинов), поддерживая таким образом ее прочность.

**Концентрация внутрицеллюлярного кальция** составляет  $10^{-7}$ - $10^{-8}$  М, т.е. на 5 порядков ниже, чем во внеклеточном пространстве. Такой выраженный градиент кальция обеспечивает возможность его притока внутрь клетки через особые кальциевые каналы.

**Внутриклеточные органеллы** (митохондрии и эндоплазматический ретикулум) способны эффективно поглощать ионы кальция из цитоплазмы и возвращать их обратно в период клеточной активности. Такое перемещение кальция происходит с участием  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы,  $\text{Na}^+\text{Ca}^{2+}$  - и  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{H}^+$ -обменников.

### **2.5.2. Кальциевые каналы**

Вход кальция в клетку осуществляется через кальциевые каналы. На  $1 \text{ мкм}^2$  мембраны приходится 250–330 кальциевых каналов.

**Различают потенциал-зависимые и метаболически-зависимые кальциевые каналы.**

**Потенциал-зависимые кальциевые каналы** состоят из двух частей – входных ворот и собственно канала или поры. Формирование и открытие кальциевого канала возникает в период возбуждения клетки. Регулируются эти каналы только мембранным потенциалом. Они находятся в открытом состоянии 3–6 мсек, в закрытом – 1,8 мсек и поэтому называются быстрыми.

**Метаболически-зависимые кальциевые каналы** состоят из входных ворот, собственно канала и запирающей части. Первые две составляющие не отличаются от потенциал-зависимых каналов; запирающая часть способна изменять свою конформацию в зависимости от реакций фосфорилирования-дефосфорилирования.

Если она находится в фосфорилированном состоянии, устье канала открыто, если же дефосфорилирована – то закрыто. Фосфорилирование осуществляется цАМФ-зависимыми протеинкиназами, дефосфорилирование – внутриклеточными протеинфосфатазами. В отличие от потенциал-зависимых эти каналы называются медленными: они открыты 0,7–0,9 мсек; закрыты 4,9 мсек.

**Так как реакции фосфорилирования и дефосфорилирования регулируются ионами кальция, то и функционирование метаболически-зависимых каналов изначально определяется внутриклеточной концентрацией этого элемента.**

При высоком содержании кальция внутри клетки активируется фосфодиэстераза, разрушающая цАМФ, без которого фосфорилирование невозможно. Вслед за этим протеинфосфатазы дефосфорилируют запирающую часть; кальциевый канал закрывается и поступление кальция в клетку прекращается.

### **2.5.3. Потребность в кальции, поступление и выведение из организма**

**Суточная потребность в кальции составляет 800 мг для взрослых и 600–1400 мг для детей в зависимости от возраста.**

Источниками кальция являются молочные продукты, бобы, овощи с зелеными листьями.

Всасывание кальция осуществляется в кишечнике, причем всасывается 30 – 50 % поступившего с пищей элемента.

Выводится кальций из организма с калом (500 – 800 мг/сутки) и мочой (100 – 300 мг/сутки).

#### **2.5.4. Биологическая роль кальция**

Уже давно было известно, что кальций выполняет три важнейшие функции:

- **обеспечивает прочность костной ткани;**
- **принимает участие в свертывании крови;**
- **определяет тонус мышц, способствует выделению ацетилхолина в синапсах и проведению нервного импульса.**

Помимо этих трех основных функций в последние десятилетия были выявлены еще две функции кальция, объясняющие его уникальное положение в клетке:

- **Кальций является инициатором клеточной активности** и универсальным регулятором жизнедеятельности клетки, так как он способен изменять конформации большинства молекул, переводя их в функционально активное состояние.

- **Кальций выполняет функцию вторичного мессенджера**, осуществляет посредничество между внутриклеточным обменом и внеклеточными регуляторами: нервным импульсом, гормонами, нейромедиаторами. Эти функции кальция реализуются через особые кальций-связывающие белки.

#### **2.5.5. Кальций-связывающие белки.**

Кальций-связывающие белки обнаружены в цитоплазме различных клеток: нейронов, клеток глии, эпителиальных клеток, плаценты, скелетной и сердечной мышцы. К ним относятся:

- **калбиндин** - низкомолекулярный белок кишечника, ответственный за всасывание кальция и его транспорт внутрь клетки;
- **парвальбумины, тропонин С, легкие цепи миозина**, участвующие в регуляции сокращения мышц;
- **онкомодулин**, обнаруженный в плаценте и в опухолевых клетках;
- **рековирин и визинин**, характерные для палочек и колбочек сетчатки и играющие важную роль в процессах фоторецепции.

Помимо перечисленных к этой группе относится также ряд других белков. Однако наиболее широко распространенным в клетках животных, растений и грибов является кальций-связывающий белок - **кальмодулин**.

**Кальмодулин (CaM)** был открыт в 1967 году Ченгом и в настоящее время выделен практически из всех клеток эукариот в значительных концентрациях. Содержание его колеблется от 0,1-0,5% суммарного белка.

**Кальмодулин способен регулировать более 30 процессов, протекающих в клетках, модулируя активность ряда белков.**

Следствием изменения активности этих белков являются различные клеточные ответы – изменение формы клеток, перемещение их в пространстве, ускоренный синтез АТФ или циклических нуклеотидов, переход от состояния покоя к ускоренному делению и т.д. (рис.3).

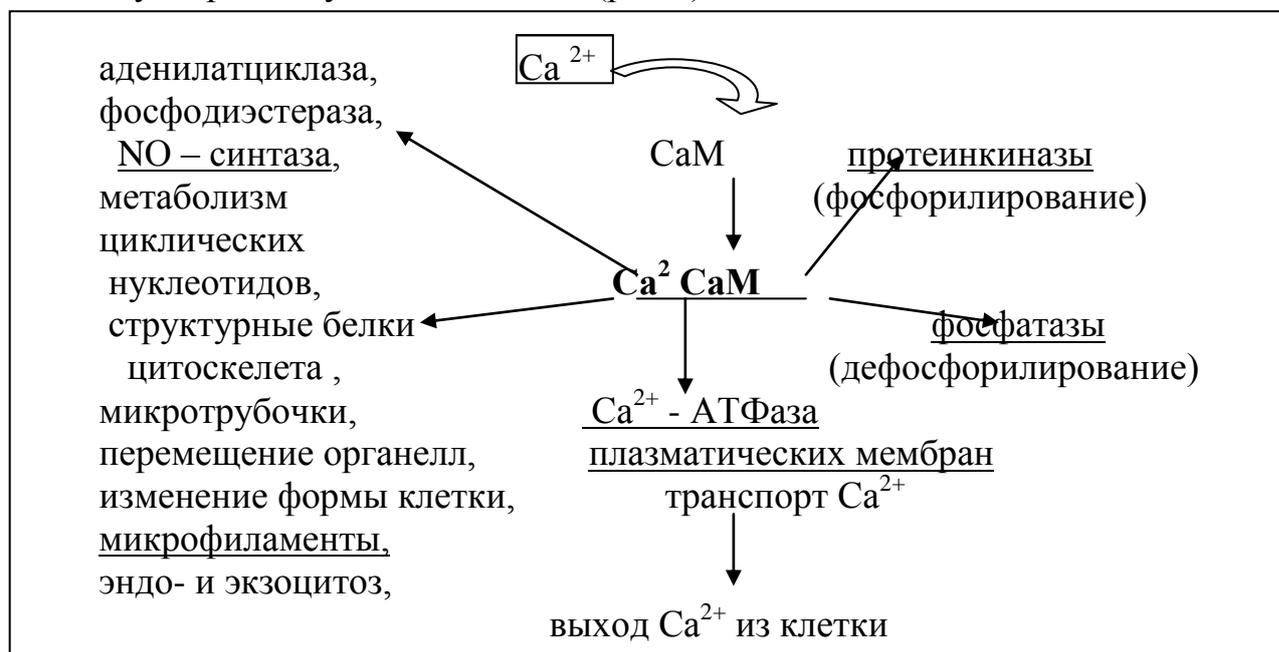


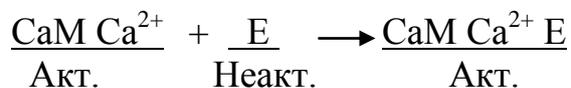
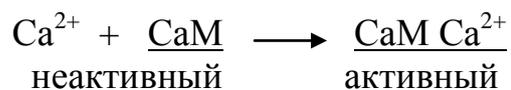
Рис. 3. Участие кальмодулина в передаче кальциевого сигнала на различные внутриклеточные белки.

В физиологических условиях Ca<sup>2+</sup> выполняет роль пускового сигнала для инициации клеточной активности. Это происходит в результате того, что при связывании гормона или нейромедиатора со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембраны происходит открытие кальциевых каналов, по которым кальций из внеклеточного пространства входит внутрь клетки. Одновременно он выходит из митохондрий и цистерн эндоплазматического ретикулума. Концентрация внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме значительно повышается с 10<sup>-8</sup> М до 10<sup>-5</sup> М, и он связывается с кальмодулином. Последний имеет 4 кальций-связывающих центра, однако в состоянии клеточного покоя они заняты ионами Mg<sup>2+</sup> (CaM - Mg<sub>4</sub>). При переходе клетки в состояние клеточной активности три иона магния замещаются кальцием (CaM – Ca<sub>3</sub> Mg<sub>1</sub>).

Это приводит к изменению конформации кальмодулина – на поверхности белка открываются гидрофобные участки, с помощью которых он получает возможность взаимодействовать с различными белками-мишенями, являющимися аллостерическими ферментами (протеинкиназами, аденилатциклазой, фосфодиэстеразой и др.).

При этом кальмодулин связывается с регуляторной субъединицей фермента, в результате чего она удаляется от каталитической, открывая активный центр фермента. Протеинкиназа начинает

фосфорилировать ряд белков, вызывающих соответствующие метаболические клеточные эффекты



**Кальмодулин-зависимые протеинкиназы регулируют мышечное сокращение, секрецию, клеточное деление и ряд других процессов**

Особое место среди кальмодулин–зависимых белков занимают аденилатциклаза и фосфодиэстераза – ферменты обмена цАМФ, выполняющей, как известно, также функцию вторичного мессенджера. Низкие концентрации кальция, отмечаемые в самом начале клеточной активности, активируют мембранную аденилатциклазу, связанную с локализованным в мембране кальмодулином. При этом образуется цАМФ, запускающая каскад реакций фосфорилирования, инициирующих метаболизм клетки. При дальнейшем повышении уровня кальция в цитоплазме мембранный кальмодулин освобождается из состава мембраны, активность аденилатциклазы понижается.

Одновременно высокие концентрации кальция активируют фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ, что прерывает каскад реакций.

Таким образом, кальмодулин как бы связывает две универсальные регуляторные системы клетки: систему, зависящую от циклических нуклеотидов, и систему, регулирующую ионами кальция.

Одновременно активируется кальмодулин–зависимая транспортная  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза, встроенная в наружную мембрану клетки, способная за счет распада АТФ выбрасывать из клеток ионы  $\text{Ca}^{2+}$ .

Целесообразность этой активации становится понятной, если учесть, что длительное повышение внутриклеточной концентрации кальция является для клетки сигналом тревоги, т.к.  $\text{Ca}^{2+}$  образует плохо растворимые комплексы с фосфатами, имеющимися в клетках в достаточном количестве. Поэтому высокая концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  может привести к выпадению в осадок фосфата кальция, что парализовало бы жизнедеятельность клетки.

Устранение высокой концентрации кальция из клетки помимо мембранной  $\text{Ca}^{2+}$  – АТФ-азы осуществляется специальным  $\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$  - обменником, который в зависимости от условий, может обменивать внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$  на внеклеточный  $\text{Na}^+$ , а также  $\text{Ca}^{2+}$  - АТФазой ЭПР, переводящей кальций внутрь клеточных органелл. Как только за счет действия этих механизмов уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме понизится до уровня, характерного для состояния покоя ионы Ca освобождаются из связи с Ca–связывающими белками. Комплекс кальмодулина с регуляторным центром фермента диссоциирует;

последний возвращается в исходное положение. Клетка переходит в состояние покоя.

Таким образом, кальций выступает в роли универсального регулятора клеточной активности, а следовательно, и жизнедеятельности клетки.

## 2.6. Содержание, биологическая роль и обмен фосфора в организме

**В организме человека содержится 500–900 г фосфора.**

Соотношение Са к Р соответствует 2 : 1. Костная ткань служит резервуаром фосфата и является его основным источником так же, как и кальция, для плазмы крови. 90% фосфора входит в состав костной и хрящевой ткани.

**В крови содержится 0,7–1,4 ммоль/л фосфатов у взрослых и 1,1–1,8 ммоль/л - у детей в виде анионов  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  в соотношении 4 : 1.**

Суточная потребность в фосфатах в расчете на фосфор составляет 1200 мг для взрослых и 1200–1800 мг для детей в зависимости от возраста. Фосфор поступает в организм с животной и растительной пищей в виде неорганических фосфатов или органических фосфорсодержащих соединений, основными из которых являются фосфопротеины, фосфолипиды и нуклеиновые кислоты. В кишечнике при участии щелочной фосфатазы эфирная связь в этих соединениях расщепляется с освобождением фосфорной кислоты. Всасывается от 70% до 90% потребляемого фосфора в основном в проксимальном отделе тонкого кишечника.

**Фосфор выводится из организма в основном - с мочой и в небольшом количестве с калом.**

Весь фосфор плазмы способен проникать через полупроницаемые мембраны и фильтруется в почечных клубочках. С мочой выделяется в пересчете на фосфор от 0,7 до 1,6 г фосфатов в сутки в виде одно- и двухзамещенных фосфатов натрия, калия, кальция и магния. Экскреция кислых фосфатов с мочой является одним из основных путей выделения ионов водорода из организма.

**Биологическая роль фосфора** в организме велика. Фосфор выполняет следующие функции:

- участвуют в построении кости;
- регулирует кислотно-основное состояние; входит в состав буферных систем, участвует в выделении водорода из организма;

- входит в состав мембран (фосфолипиды), регулирует их проницаемость;
- необходим для синтеза нуклеотидов, нуклеиновых кислот, фосфопротеинов;
- является важнейшим компонентом энергетического обмена, участвуя в синтезе АТФ и других макроэргов;
- регулирует активность ферментов путем фосфорилирования – дефосфорилирования;
- необходим для активации витаминов и превращения их в коферментные формы;
- активирует субстраты углеводного и липидного обмена;
- способствует (в виде 2,3 дифосфоглицерата) отдаче кислорода из оксигемоглобина.

### 2.6.1. Фосфопротеины

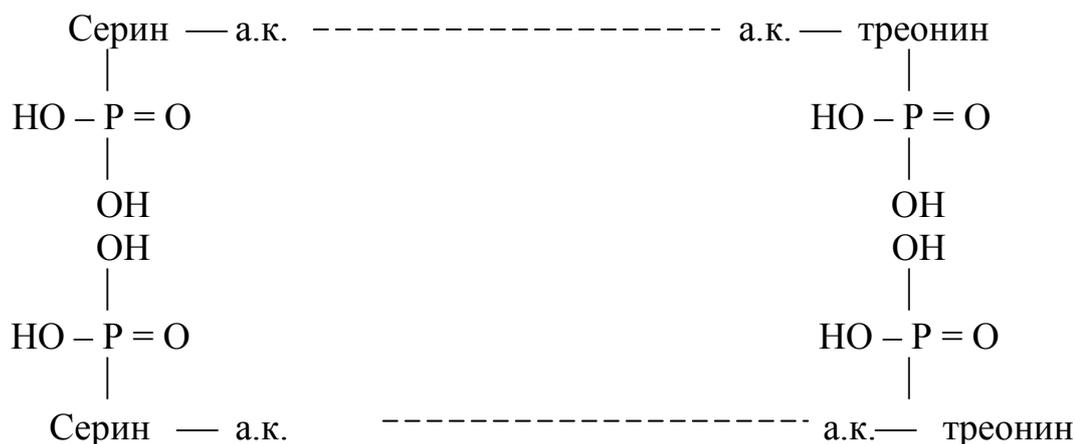
**Фосфопротеины** – сложные белки, в составе которых помимо аминокислот содержится большое количество остатков фосфорной кислоты.

Фосфопротеины отличаются от остальных сложных белков тем, что

**фосфорная кислота не образует отдельной простетической группы, а этерифицирует отдельные оксиаминокислоты – серин (в большей степени) или треонин, включаясь непосредственно в белковую молекулу.**

Этерифицированные остатки оксиаминокислот связываются пептидными связями с другими аминокислотами.

Помимо этого остатки фосфорной кислоты соединяют отдельные полипептидные цепи в молекуле белка друг с другом.



Остатки фосфорной кислоты легко отщепляются от белка под действием щелочей.

Фосфопротеины обладают выраженными кислыми свойствами.

**В отличие от других белков фосфопротеины**

- устойчивы к действию протеолитических ферментов;
- способны расщепляться при участии специфических протеинфосфатаз;
- характеризуются быстрым обменом фосфора.

Фосфор, отщепляемый из состава фосфопротеинов, используется клетками для выполнения ряда биологических функций. Поэтому

**фосфопротеины являются источниками энергетического и пластического материала в процессах эмбриогенеза, постнатального роста и развития.**

#### **Отдельные представители фосфопротеинов:**

- казеиноген молока;
- белки куриного яйца – вителлин и вителлинин (содержатся в желтке), овальбумин (содержится в белке);
- ихтуллин икры рыб;
- фосфопротеины тканей;
- фосфопротеины–фермент

##### **2.6.1.1. Казеиноген молока**

Казеиноген молока был впервые выделен в 1838 г. Мульдером. На долю фосфорной кислоты в его составе приходится около 0,9%.

Казеиноген содержится в молоке в виде растворимой кальциевой соли.

При подкислении молока казеиноген переходит в изоэлектрическое состояние и выпадает в осадок. Этот процесс – скисание молока - наблюдается тогда, когда в него попадают из воздуха бактерии молочно-кислого брожения, в результате чего накапливается молочная кислота; рН молока сдвигается в кислую сторону и при достижении величины 4,7 казеиноген выпадает в осадок – происходит скисание.

Совершенно иной механизм створаживания молока в желудке. У жвачных животных в сычуге (IV желудочке) содержится особый фермент химозин (сычужный фермент). В желудочном соке взрослого человека он отсутствует (есть лишь в детском возрасте), и его функцию выполняет пепсин в слабо кислой среде (рН 2,5).

Механизм створаживания молока заключается в том, что под влиянием пепсина казеиноген молока путем ограниченного протеолиза переходит в казеин, который, соединяясь с ионами кальция, образует нерастворимый комплекс, выпадающий в осадок.

Казеиноген – ценный пищевой белок. Его значение в питании заключается в том, что он содержит:

- все 10 незаменимых аминокислот;
- большое количество метионина, обладающего липотропным действием;
- много триптофана – источника витамина РР.

Помимо этого казеиноген является богатым источником фосфора и кальция.

**2.6.1.2. Фосфопротеины тканей** синтезируются в результате посттрансляционной модификации белков, которые подвергаются фосфорилированию при участии протеинкиназ.

Лабильный фосфор, отщепляемый из состава фосфопротеинов, утилизируется клетками на энергетические и пластические цели. Особенно много фосфопротеинов содержится в центральной нервной системе.

### **6.2.1.3. Фосфопротеины-ферменты**

Фосфорилирование является основным механизмом активации ферментов, которое осуществляется при участии специфических протеинкиназ. Отщепление остатков фосфорной кислоты при участии протеинфосфатаз приводит к потере ферментативной активности.

## **2.7. Механизмы регуляции фосфорно-кальциевого обмена**

Содержание кальция и фосфора являются константами, строго поддерживаемыми на постоянном уровне за счет сбалансированного действия двух систем регуляторных механизмов - **гиперкальциемической и гипокальциемической.**

**К гиперкальциемической системе относятся витамины Д и паратгормон (паратирин); к гипокальциемической – кальцитонин.**

### **2.7.1. Витамины Д**

Различают витамин Д<sub>2</sub> (эргокальциферол) и витамин Д<sub>3</sub> (холекальциферол)

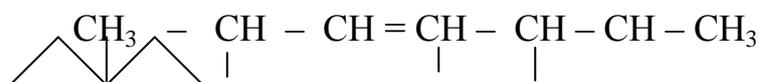
Структура, распространение в природе

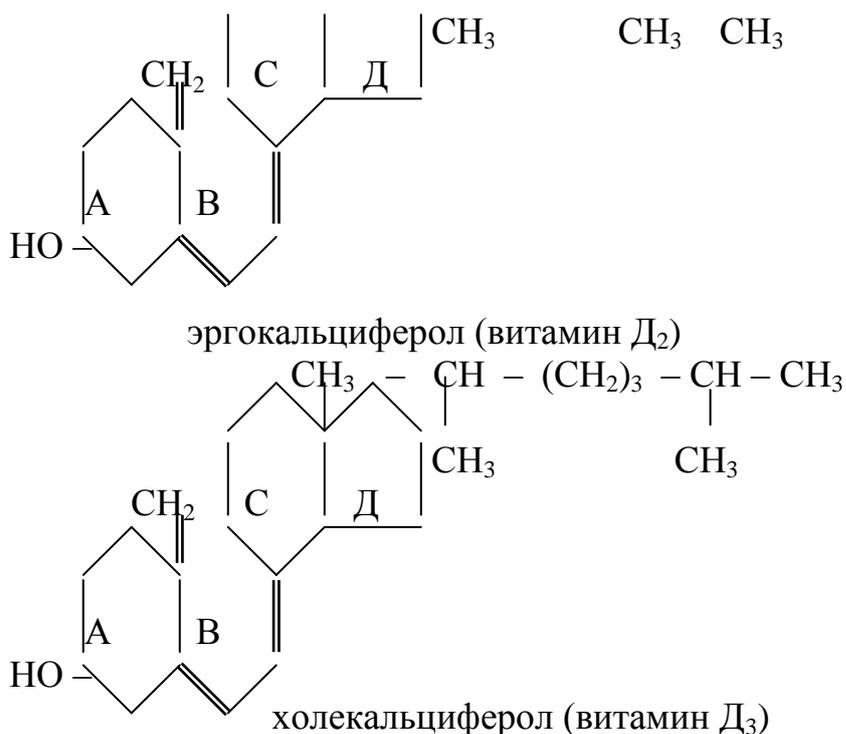
Витамин Д<sub>2</sub> образуется при ультрафиолетовом облучении эргостерина – циклического спирта растительного происхождения.

Витамин Д<sub>3</sub> образуется при ультрафиолетовом облучении 7-дегидрохолестерина, содержащегося в коже человека и животных. Он обладает большей активностью, чем витамин Д<sub>2</sub>.

При их образовании в молекуле предшественников разрывается кольцо В с образованием двойной связи.

Наибольшие количества витамина Д содержатся в продуктах животного происхождения: сливочном масле, сыре, желтке яиц, печени, а также в дрожжах и растительных маслах. Наиболее богата витамином Д печень рыб. Из нее получают рыбий жир, используемый для профилактики и лечения Д-витаминовой недостаточности.



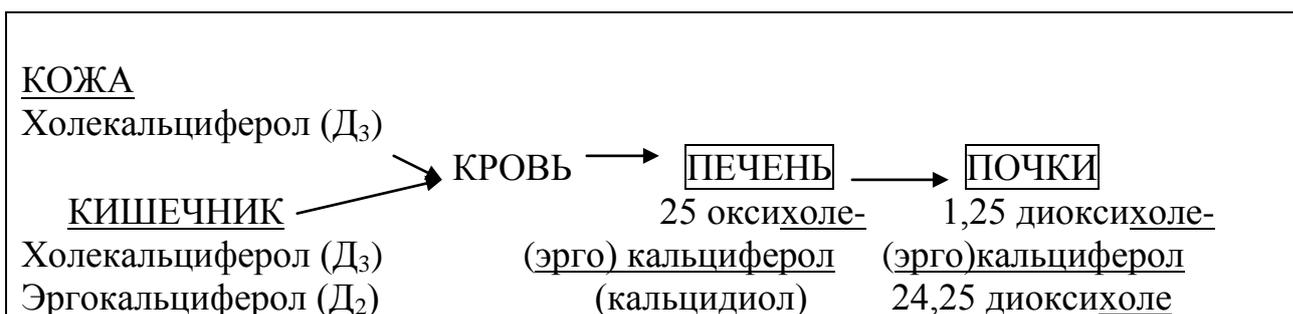


**Суточная потребность** в витамине Д колеблется в больших пределах в зависимости от возраста. Для детей она составляет 0,013 – 0,025 мг (500 – 1000 мЕ) в сутки, а у взрослых потребность в витамине появляется лишь у пожилых людей с явлениями остеопороза, а также в условиях, нарушающих его образование за счет облучения.

**Метаболизм.** Всасывание витамина осуществляется при участии желчных кислот. В составе хиломикронов он поступает в лимфатическую систему, а оттуда в кровь, где соединяется с α<sub>2</sub>-глобулинами и переносится в печень. Сюда же поступает и эндогенно- образовавшийся витамин.

В печени под влиянием особого фермента – 25α-гидроксилазы происходит превращение витамина Д в активную форму – 25 – оксихолекальциферол (кальцидиол), который переносится в почки, где подвергается дальнейшему гидроксигированию и превращается в 1,25 диоксихолекальциферол (кальцитриол). При этом повышение уровня кальцитриола ингибирует активность 1-α-гидроксилазы, что приводит к образованию другого кальцитриола – 24,25-диоксихолекальциферола (рис.4).

Активность 1-α-гидроксилазы повышается под действием паратгормона.



(эрго)кальциферол  
(кальцитриолы)

Рис. 4. Образование активных форм витамина Д.

### **Биологическая роль**

Витамин Д занимает особое положение среди всех известных витаминов и по механизму действия очень близок к гормонам; поэтому его активные формы – кальцидиол кальцитриол - даже называются гормональными формами. Так, витамин Д, как и гормоны, оказывает влияние лишь на органы мишени (кости, кишечник и почки); проникнув через фосфолипидный слой клеточной мембраны внутрь клетки он, как и гормоны, образует комплексы со специфическими цитозольными рецепторами, которые транслоцируются в ядро и связываются с хроматином, оказывая влияние на синтез специфических белков.

**Основной функцией витамина Д является регуляция фосфорно-кальциевого обмена. Результатирующим эффектом его действия является повышение содержания кальция и фосфора в крови.**

Влияние витамина Д на фосфорно-кальциевый обмен реализуется с участием следующих механизмов:

#### **А. Витамин Д стимулирует всасывания кальция и фосфора в кишечнике:**

- способствует синтезу кальций-связывающего белка энтероцитов - калбиндина, богатого остатками глутаминовой и аспарагиновой кислот, за счет которых связывается кальций, и создается высокая его концентрация на мембране;
- облегчает активный транспорт кальция и фосфора внутрь энтероцита, повышая активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-азы и щелочной фосфатазы;
- активирует фитазу, расщепляющую фитиновую кислоту и освобождающую ионы Са из труднорастворимых комплексов с фитиновой и щавелевой кислотами, присутствующими в растительной пище.

#### **В. Витамин Д регулирует содержание кальция и фосфора в костной ткани:**

- способствует образованию лимонной кислоты в костях, активируя цитратсинтазу. В результате ионы Са соединяются с лимонной кислотой и в виде хорошо растворимых слабоионизированных комплексов выводятся из кости в кровь;
- стимулирует (за счет 24,25-дигидроксиэргостерола) поглощение кальция костной тканью;
- способствует синтезу коллагена, активируя гидроксилирование пролина;

Однако среди этих эффектов наиболее выраженным является мобилизация кальция из костной ткани.

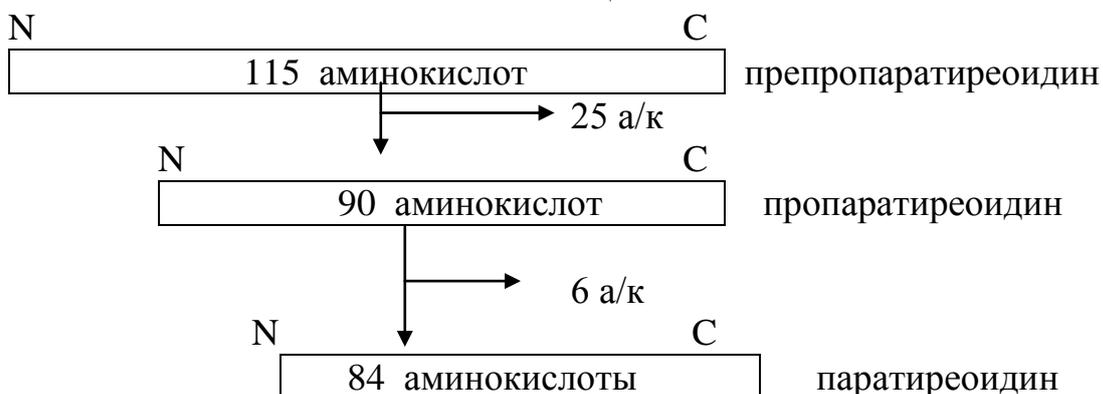
### **С. Витамин Д понижает выделение кальция и фосфора с мочой, усиливая их реабсорбцию.**

Помимо этих трех основных функций витамин Д оказывает влияние на другие стороны метаболизма. Так, он стимулирует отложение гликогена в печени, активирует реабсорбцию аминокислот в почечных канальцах и участвует в осуществлении ряда других реакций.

#### ***2.7.2. Гормон паращитовидной железы (паратгормон, паратиририн)***

**Паратгормон (ПГ)** – полипептид, состоящий из 84 аминокислотных остатков с молекулярной массой 9000, причем вся его биологическая активность связана с N-концевой частью молекулы, включающей 34 аминокислотных остатка. Биологическая активность C-концевого фрагмента ПГ окончательно не установлена: считается, что она удлиняет время существования гормона в крови.

ПГ образуется путем ограниченного протеолиза из пропаратиреоидина, имеющего на N-конце дополнительный гексапептид; пропаратиреоидин, в свою очередь, образуется из препропаратиреоидина, содержащего еще 25 аминокислотных остатков на N-конце.



**Основной эффект – повышение содержания кальция и понижение содержания фосфора в крови.**

Органы мишени – кости и почки. Эффекты ПГ реализуются через цАМФ.

Действие ПГ обусловлено тем, что он

- **стимулирует мобилизацию кальция и фосфора** из костной ткани: усиливает остеолиз остеоцитами и остеокластами, ослабляет синтез коллагена, понижает кальций–связывающую способность кости. Считается, что одним из основных эффектов ПГ в костях является ингибирование изоцитратдегидрогеназы, приводящее к накоплению лимонной кислоты;
- **активирует образование кальцитриола** в почках и, тем самым, повышает всасывание кальция в кишечнике и его выход из костей;
- **уменьшает экскрецию кальция с мочой, но повышает выведение фосфора** (в отличие от кальцитриола).

Регулируется выделение ПГ по принципу обратной связи : при увеличении концентрации кальция в крови подавляется выработка гормона и наоборот. Оказывая влияние на Са-зависимые процессы, протекающие не только в органах-мишенях, но и в других клетках, ПГ стимулирует выделение пролактина, АКТГ, кортикостероидов, инсулина, повышает секрецию желудочного сока.

### **2.7.3. Кальцитонин**

**Кальцитонин (КТ) понижает содержание кальция и фосфора в крови.**

Гипокальциемический и гипофосфатемический эффекты кальцитонина связаны со следующими механизмами:

- тормозит выход кальция из костей;
- понижает рассасывание кости, ингибирует активность и уменьшает количество остеокластов;
- стимулирует отложение фосфорно-кальциевых солей на коллагеновой матрице кости;
- повышает экскрецию кальция и фосфора с мочой.

Помимо этого КТ ингибирует освобождение ряда гормонов: ТТГ, ЛГ, пролактина, АКТГ, кортикостероидов и, тем самым, ограничивает развитие общего адаптационного синдрома, предохраняя от истощения эндокринные органы.

Уменьшая содержание кальция в крови, он тормозит желудочную секрецию и выделение ферментов панкреатического сока.

Секреция кальцитонина повышается с возрастом, у взрослого человека стабилизируется, а в старости вновь повышается, что по-видимому обусловлено деструкцией костной ткани.

Наиболее значительная концентрация кальцитонина отмечается в период лактации.

Повышается секреция гормона под влиянием гастрина, панкреозилина и других интерстициальных гормонов и, тем самым, предотвращается развитие гиперкальциемии при избыточном поступлении кальция с пищей.

Помимо витаминов Д, паратгормона и кальцитонина на фосфорно-кальциевой обмен оказывает влияние и ряд других гормонов. Так, тироксин, соматотропный гормон, инсулин увеличивают реабсорбцию фосфатов, так же как и паратгормон стимулируют активность 1-гидроксилазы и синтез кальцитриола в почках и повышают уровень кальция и фосфора в крови. В то же время глюкокортикоиды ингибируют эти процессы и снижают реабсорбцию кальция и фосфора, и тем самым понижают их содержание в крови.

## **2.8.Нарушения фосфорно-кальциевого обмена**

### **2.8.1. Основные патохимические нарушения при рахите**

Согласно современной концепции,

**рахит рассматривается как результат временного несоответствия между высокой потребностью растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем по их доставке.**

Основным пусковым механизмом развития рахита является гипокальциемия, которая может быть обусловлена:

- дефицитом витамина Д или нарушением его метаболизма;
  - экзогенной недостаточностью кальция (дефицит кальция в пище, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, потери при стеаторрее и др.);
- повышенным выведением кальция почками.

Наиболее часто встречается витамин Д-дефицитный рахит. Дефицит витамина Д приводит к нарушению всасывания кальция и фосфора в кишечнике и развитию гипокальциемии и гипофосфатемии. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона, который вызывает деминерализацию костной ткани и поступление кальция и фосфора в кровь. При этом подавляется синтез кальцитонина, обладающего гипокальциемическим действием, что может привести к временному повышению уровня кальция в крови при его общем дефиците в организме. Вместе с тем, паратгормон тормозит реабсорбцию фосфатов в почках, что приводит к еще более выраженной гипофосфатемии и гиперфосфатурии. В ответ на это компенсаторно активируется щелочная фосфатаза костной ткани, что является дополнительным фактором резорбции костной ткани и усиления выведения фосфатов в кровь, которые под действием паратгормона выводятся с мочой.

Изменения в костной системе и другие нарушения, подобные тем, которые развиваются при первичной недостаточности витамина Д, могут наблюдаться и при рахитоподобных заболеваниях.

**2.8.2. Гипервитаминоз Д** встречается при передозировке витамина Д, назначаемого ребенку с целью профилактики рахита. Характеризуется поражением почек (кальциноз, почечно-каменная болезнь), миокарда

**2.8.3. Гипопаратиреоз (тетания)** – заболевание, связанное с недостаточностью секреции паратгормона. Гипопаратиреоз может иметь аутоиммунный характер, однако наиболее часто развивается после операции на щитовидной железе. При этом заболевании наблюдается гипокальциемия, за счет снижения реабсорбции кальция в почках и уменьшения его всасывания. Нарушается гидроксигирование витамина Д в почках. Характерными клиническими проявлениями является повышение нервной и мышечной возбудимости, приводящее к судорожным сокращениям скелетных мышц, в частности, верхней конечности. Они характеризуются преобладанием тонуса сгибателей, в результате чего рука принимает характерную позицию «руки акушера» При судорогах мышц нижних конечностей преобладает, наоборот, действие разгибателей: возникает так называемая «конская стопа». Сокращения мышц лицевой мускулатуры сопровождаются судорогами век, характерной сардонической улыбкой или «рыбьим ртом». Нарушаются функции вегетативной нервной системы.

Усиливается потоотделение, возможен ларингоспазм и бронхоспазмы, которые могут вызвать летальный исход.

**2.8.4. Гиперпаратиреоз** – заболевание, обусловленное избыточной секрецией паратгормона и повышением вследствие этого содержания кальция в крови. Причиной развития является чаще всего аденома или гиперплазия околощитовидных желез. Встречается преимущественно в возрасте 40 –60 лет, причем у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Клинические проявления отличаются большим разнообразием, причем наиболее часто отмечаются изменения со стороны костей и почек. Происходит диффузная деминерализация костной ткани, особенно характерная для фаланг пальцев кисти; могут также поражаться кости черепа (при перкуссии костей черепа выявляется характерный «арбузный» звук). Наблюдаются изменения со стороны позвоночника, характеризующиеся различной степенью остеопороза – от незначительной деминерализации позвонков до характерного «рыбьего» позвонка. Больные указывают на уменьшение роста за время заболевания. Изменяются также пропорции тела – кисти рук в положении стоя могут достигать уровня коленного сустава.

Почки вовлекаются в процесс более чем в 60% случаев гиперпаратиреоза - развивается почечно-каменная болезнь, кальцификация канальцев почек. У 15 – 20% больных гиперпаратиреозом выявляется язвенная болезнь желудка из-за повышения под воздействием гиперкальциемии секреции гастрина и HCl.

### **Контрольные вопросы**

**Из предложенных ответов выберите один правильный**

1. **Активация витамина Д осуществляется:**
  - а) в печени и коже;
  - б) в коже и почках;
  - в) в энтероците и печени;
  - г) в печени и почках.
2. **Роль витамина Д в регуляции обмена фосфора заключается в том, что он:**
  - а) обеспечивает всасывание и реабсорбцию фосфора;
  - б) препятствует всасыванию и реабсорбции фосфора;
  - в) обеспечивает всасывание и экскрецию фосфора.
3. **Гипокальциемическим действием обладают:**
  - а) паратгормон и витамин Д;
  - б) кальцитонин;
  - в) паратгормон, кальцитонин, витамин Д;
  - г) витамин Д, кальцитонин.
4. **Возможными причинами гиперкальциемии являются:**
  - а) гипервитаминоз Д, гиперпаратиреоз, гипосекреция кальцитонина;
  - б) гипопаратиреоз, гиповитаминоз Д, гиперсекреция кальцитонина;
  - в) гиперпаратиреоз, гиповитаминоз Д, гиперсекреция кальцитонина;

- г) гипопаратиреоз, гипервитаминоз Д, гиперсекреция кальцитонина.
5. **Синтез Са-связывающего белка в кишечнике, индуцирует:**
- а) эргокальциферол;
  - б) 1,25-дихолекальциферол;
  - в) кальцитонин;
  - г) холекальциферол.
6. **Наибольший объем в норме характерен для водного пространства:**
- а) клеточного;
  - б) внеклеточного;
  - в) III водного пространства;
  - г) сосудистого сектора.
7. **При окислении в организме 100г жиров, углеводов, белков соответственно выделяется эндогенной воды (мл):**
- а) 110, 65, 44;
  - б) 107, 55, 41;
  - в) 115, 80, 56;
  - г) 120, 75, 60.
8. **При абсолютной гипокалиемии:**
- а) увеличивается синтез гликогена, АТФ, креатинфосфата;
  - б) увеличивается синтез гликогена и уменьшается синтез АТФ и креатинфосфата;
  - в) уменьшается синтез гликогена, АТФ, белка и креатинфосфата;
  - г) уменьшается синтез АТФ, креатинфосфата, увеличивается синтез белка.
9. **Почки при ацидозе:**
- а) восполняют дефицит ионов  $\text{HCO}_3$ , удаляют избыток кислых продуктов;
  - б) восполняют дефицит ионов  $\text{K}^+$ , удаляют  $\text{Na}^+$ ;
  - в) восполняют дефицит ионов  $\text{H}_2\text{PO}_4$ , удаляют  $\text{Na}^+$ ;
  - г) восполняют дефицит ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{P}$ .
10. **Мышечная слабость при болезни Иценко-Кушинга развивается вследствие:**
- а) гиперкалиемии;
  - б) гипокалиемии;
  - в) гипернатриемии;
  - г) гипофосфатемии.
11. **Альдостерон**
- а) стимулирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}$  и секрецию  $\text{H}^+$  и  $\text{K}^+$ ;
  - б) стимулирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}$ ,  $\text{Cl}$ ;
  - в) стимулирует реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и реабсорбцию  $\text{K}^+$ .
12. **Суточная потребность в калии:**
- а) 2 – 3 мг.
  - б) 2 – 3 г
  - в) 4 – 6 мг;
  - г) 1,5 – 3,5 мг;

- 13. Действие паратгормона в регуляции обмена фосфора заключается в том, что он:**
- а) повышает резорбцию костной ткани и увеличивает реабсорбцию фосфора;
  - б) повышает резорбцию костной ткани и уменьшает реабсорбцию фосфора;
  - в) подавляет резорбцию костной ткани и увеличивает реабсорбцию фосфора;
  - г) подавляет резорбцию костной ткани и уменьшает реабсорбцию фосфора.
- 14. Основными органами-мишенями для активной формы витамина Д являются:**
- а) кишечник, кости и почки;
  - б) кишечник, печень и почки;
  - в) печень и почки;
  - г) кожа, печень и почки.
- 15. Реабсорбции кальция в почках способствует:**
- а) холекальциферол;
  - б) 24,25 –диоксихолекальциферол;
  - в) кальцитонин;
  - г) паратгормон и 1,25-диоксихолекальциферол.
- 16. Паратгормон способствует накоплению цитрата в костной ткани за счет:**
- а) активации цитратсинтазы;
  - б) ингибирования цитратсинтазы;
  - в) активации изоцитратдегидрогеназы;
  - г) ингибирования изоцитратдегидрогеназы.
- 17. Осмотическое давление обусловлено:**
- а) ионами Na, Cl, глюкозой, мочевиной;
  - б) ионами Na, Cl, белками, гликогеном;
  - в) ионами Na, Cl, нуклеотидами, мочевиной;
  - г) глюкозой, мочевиной, белками.
- 18. При содержании в плазме крови 4,5 ммоль/л K<sup>+</sup>:**
- а) уменьшается возбудимость и проводимость миокарда, повышается тонус и сила сокращений гладких и скелетных мышц;
  - б) повышается возбудимость и проводимость миокарда;
  - в) понижается тонус и сила сокращений гладких и скелетных мышц;
  - г) угнетается автоматизм и сократимость сердца.
- 19. Слабая сопротивляемость ацидозу при Аддисоновой болезни обусловлена:**
- а) пониженной активностью карбоангидразы;
  - б) пониженным синтезом глутаминазы;
  - в) избыточной потерей ионов натрия и калия;
  - г) понижением активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> АТФ-азы

### ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

1г, 2а, 3б, 4а, 5б, 6а, 7б, 8в, 9а, 10б, 11а, 12а,13б, 14а, 15г, 16г, 17а, 18а, 19б.