


Обмен минеральных веществ






Роль кальция

- Костная ткань
 - Свертывание крови
 - Передача сигнала
 - Неорганические соединения
 - Ионизированный кальций
- 



Неорганические вещества

- Гидроксиапатиты
 - Карбонатапатиты
 - Хлорапатиты
 - Фторапатиты
- 

Ионизированный кальций.

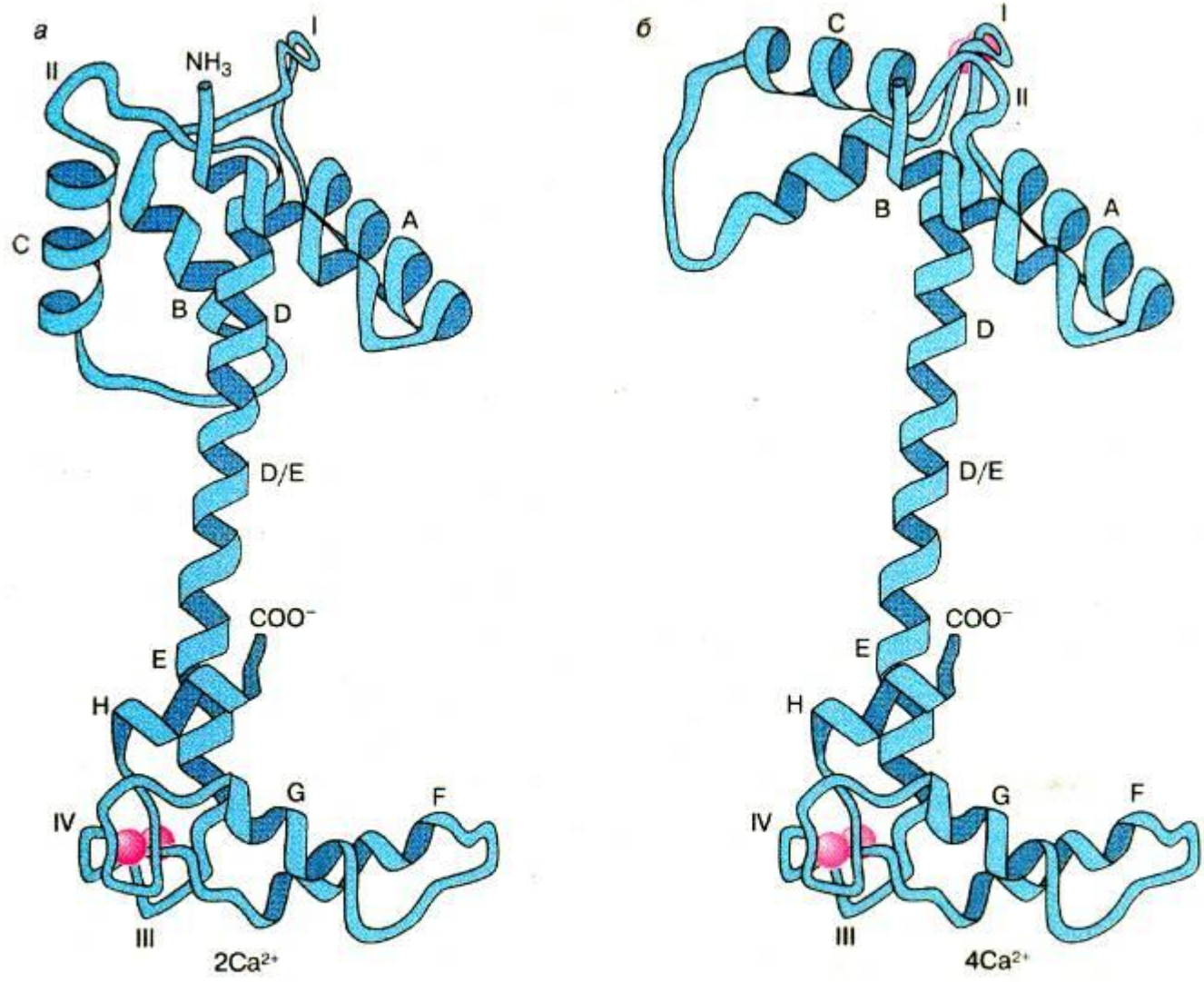
Связывание с белками

Классификация Ca-связывающих белков

| Название | Локализация | Функции | Строение |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|
| Белки с двумя EF-центрами | | | |
| Кальбиндин (S-100D) | Кишечник | Сорбция Ca^{2+} |  |
| Семейство S-100, S-100A1 | Мозг | Связь с цитоскелетом |  |
| Метастазин S-100A4 | Метастазирующие ткани | Фактор роста (?) |  |
| Кальгиджаррин S-100C | Гладкие мышцы | Регуляция сокращения (?) |  |
| Белки с тремя EF-центрами | | | |
| Парвальбумины | Мышцы | Регуляция сокращения |  |
| Онкомодулин | Плацента, опухоли | (?) |  |
| Аквсорин | Кишечнополостные | Биолюминесценция |  |
| Белки с четырьмя EF-центрами | | | |
| Кальмодулин | Повсеместно | Многообразные |  |
| Тропонин С | Сердечные и скелетные мышцы | Регуляция сокращения |  |
| Регуляторные легкие цепи миозина | Мышцы | Регуляция сокращения |  |
| Щелочные легкие цепи миозина | Мышцы | Регуляция сокращения |  |
| Рековерин/визинин | Палочки и колбочки сетчатки | Фоторецепция |  |
| Белки с шестью EF-центрами | | | |
| Кальбиндин 26 кДа | Кишечник | Сорбция Ca^{2+} |  |
| Кальретинин | Нейроны | (?) |  |

Прим: дугами с Ca^{2+} внутри отмечены участки, способные связывать кальций, дуги без Ca^{2+} внутри обозначают участки, потерявшие способность связывать кальций, красные линии слева и справа от дуг – α -спиральные участки.

Ионизированный кальций
Участие в мышечном сокращении



Примечание : модель изменений структуры тропонина С, индуцированных связыванием Ca^{2+} : а – модель тропонина С, насыщенного кальцием (маленькие кружки) только по С-концевым (III и IV) Ca -связывающим центрам; б – модель структуры тропонина С, насыщенного кальцием по всем четырем Ca -связывающим центрам. Римскими цифрами и заглавными буквами латинского алфавита обозначены катионсвязывающие центры и α -спиральные участки, ограничивающие Ca -связывающие петли (по Hezberg O. Moulton J. James M. с изменениями)



Участие в свертывании крови

- Активация факторов свертывания крови





Передача сигнала в клетку

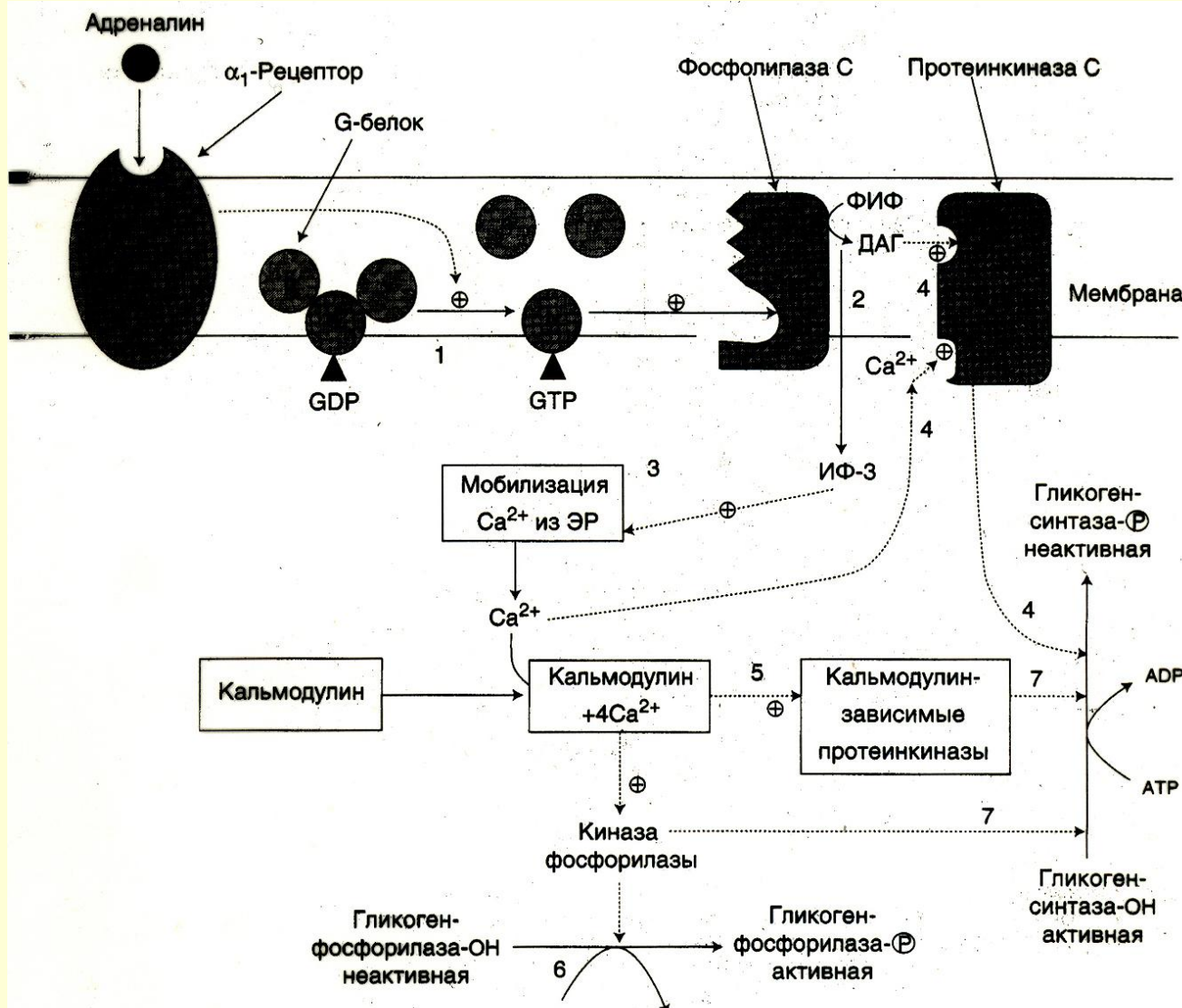
- Инозитолфосфатидная система

Регуляция синтеза и распада

гликогена в печени

адреналином и Ca^{2+}





ФИФ – фосфатидилинозитолбисфосфат; **ИФ₃** – инозитол-1,4,5-трифосфат; **ДАГ** – диацилглицерин; **ЭР** – эндоплазматический ретикулум.

1 – взаимодействие адреналина с α_1 -рецептором трансформирует сигнал через активацию G-белка на фосфолипазу C, переводя ее в активное состояние;

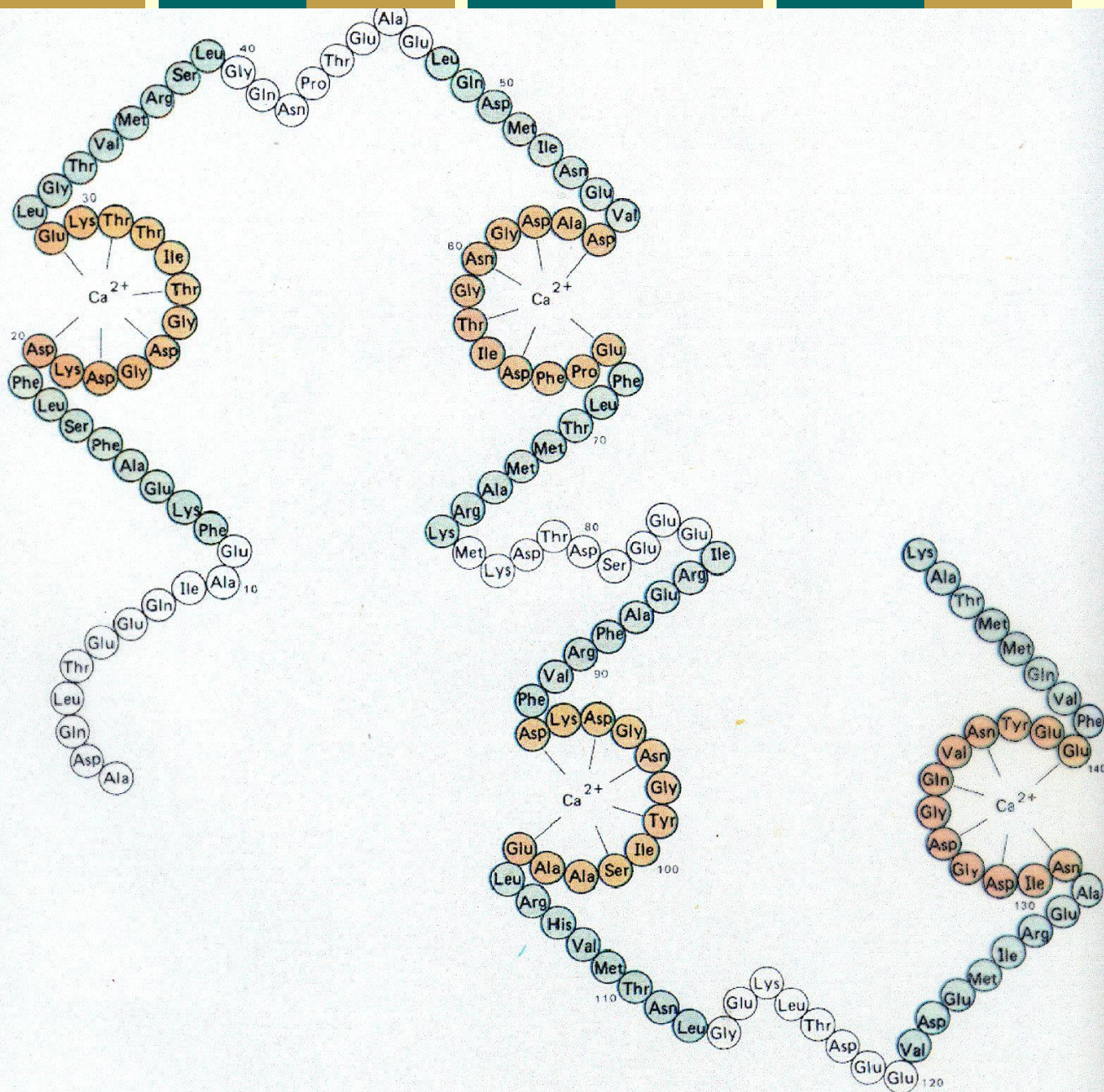
2 – фосфолипаза C гидролизует ФИФ_2 на ИФ_3 и ДАГ ;

3 – ИФ_3 активизирует мобилизацию Ca^{2+} из ЭР;

4 – Ca^{2+} и ДАГ активируют протенинкиназу C. Протенинкиназа C фосфорилирует гликогенсинтазу, переводя ее в неактивное состояние;


5 – комплекс 4Ca^{2+} -кальмодулин активизирует киназу фосфорилазы и кальмодулин зависимые протеинкиназы; **6** – киназа фосфорилазы фосфорилирует гликоген фосфорилазу и тем самым ее активизирует; **7** – активные формы 3 ферментов (кальмодулинзависимая протеинкиназа, киназа фосфорилазы и фосфолипаза C) фосфорилируют гликогенсинтазу в различных центрах, переводя ее в неактивное состояние

Первичная структура
кальмодулина.
Показана структура
четыре Ca²⁺
связывающих домена





Потребность в кальции


- 800-1200 мг/сутки
(при беременности, в период интенсивного роста до 1600 мг/сутки)
- 

**Таблица 4. Содержание кальция в пищевых продуктах
(в пересчете на 100 г. съедобной части продукта)**

| Продукты | Содержание кальция (мг/100 г) | Продукты | Содержание кальция (мг/100 г) |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Зерно, крупы | | Молочнокислые продукты | |
| Овес | 117 | Молоко обезжиренное | 121 |
| Гречиха | 120 | Сливки 10% жирности | 90 |
| Горох | 115 | Сметана (20-30% жирности) | До 100 |
| Фасоль | 150 | Творог нежирный | 176 |
| Крупа ячневая | 80 | Творог жирный | 150 |
| Соя | 348 | Сырki творожные детские | 135 |
| Хлебобулочные изделия | | Кефир нежирный | 126 |
| Хлеб черный | 60 | Йогурт (до 3,2% жирности) | 120 |
| Булочки молочные | 68 | Молоко сгущенное | 242 |
| Овощи, фрукты, ягоды | | Ацидофилин | 120 |
| Петрушка | 245 | Простокваша | 118 |
| Укроп | 223 | Мороженное сливочное | 140 |
| Салат | 83 | Сыры | |
| Капуста | 60 | Российский | 680 |
| Сельдерей | 240 | Пошехонский | 1000 |
| Горох | 89 | Чеддер | 1050 |
| Персики | 20 | Брынза из коровьего молока | 1040 |
| Абрикосы сушеные | 166 | Сулугуни | 530 |
| Изюм | 80 | Плавленый колбасный | 550 |
| Сырье, орехи | | Рокфор | 740 |
| Соль пищевая | 655 | | |
| Подсолнечник (семена) | 360 | | |
| Ядро миндаля | 274 | | |
| Фундук | 170 | | |
| Чай | 495 | | |
| Кофе в зернах | 147 | | |




Всасывание кальция

- Усиление
 - Витамин D
 - Торможение
 - Цитраты
 - Оксалаты
 - Фитаты
- 




Выведение кальция

- Кишечник (каловые массы - экскреция)
 - Почки (моча – фильтрация, реабсорбция)
- 



Роль фосфата

- Костная ткань
 - Фосфатные эфиры
 - Нуклеиновые кислоты
 - Фосфолипиды
 - Неорганические соединения
 - Эфирная связь
 - Макроэнергическая связь
- 



Потребность в фосфате


- 1200-1600 мг/сутки
(оптимальное соотношение
 $\text{Ca/P} = 1/1,5$)

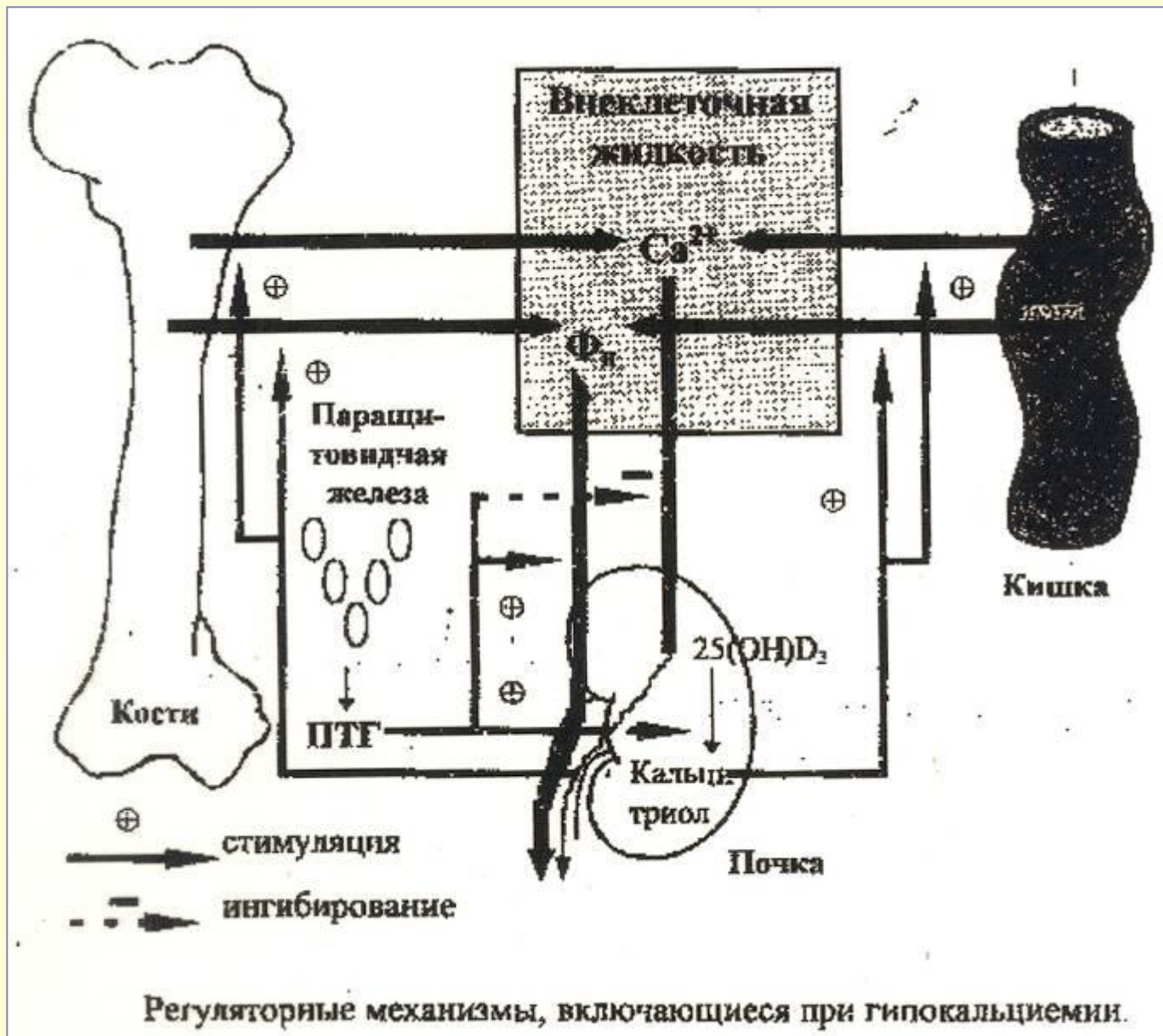


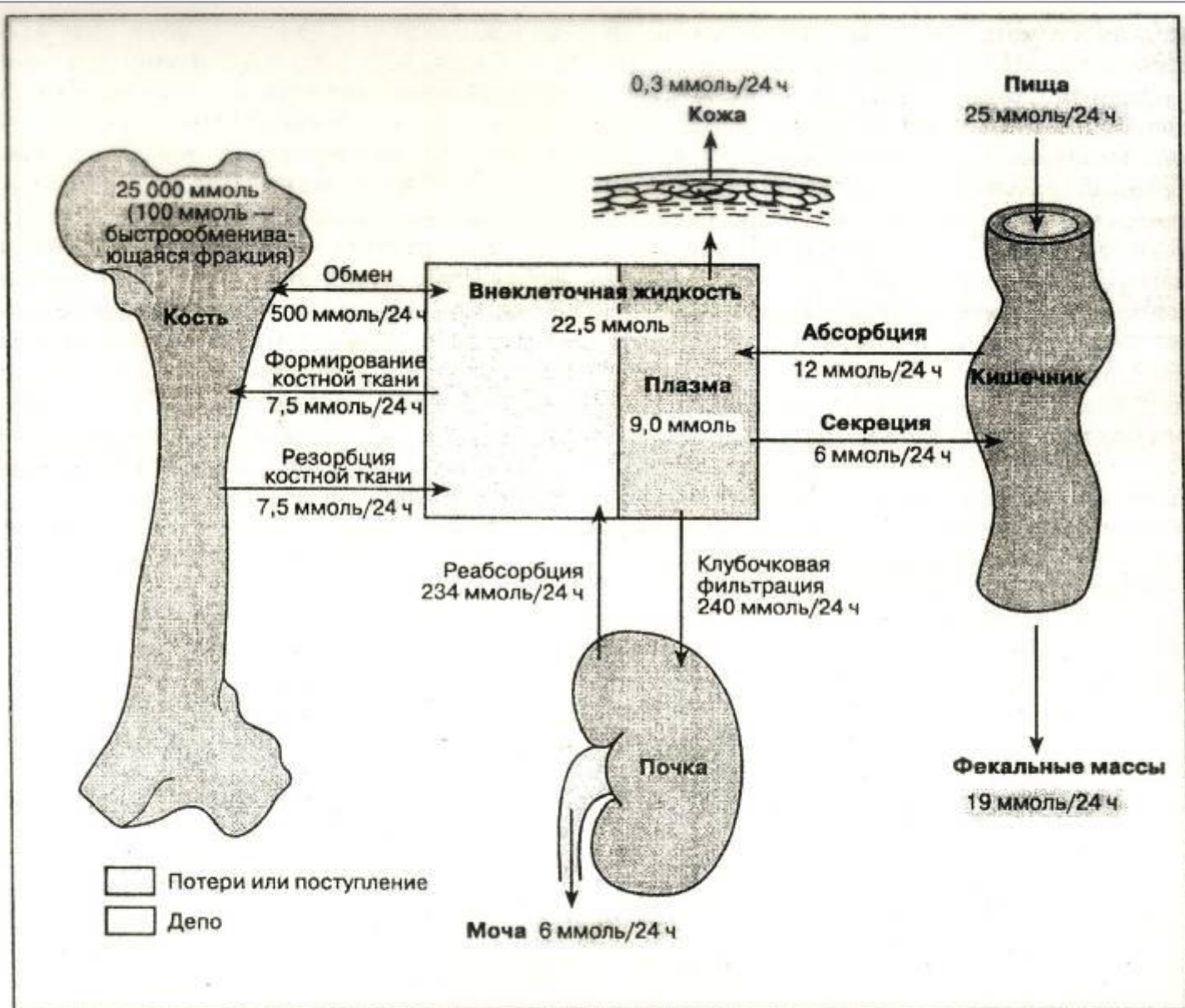


Регуляция обмена кальция и фосфата

Гормоны

- Паратгормон
 - Кальцитриол
 - Кальцитонин
- 





Обмен кальция в организме



Патология фосфорно-кальциевого обмена

- Гиперпаратиреоз



Биохимия костной ткани





Хрящевая ткань

- Клетки *Хондроциты*

Межклеточный матрикс

Коллаген I и III типа

Протеогликаны

Гликопротеины






Виды хрящевой ткани

Гиалиновый хрящ – остов носа,
поверхность суставов

Эластический хрящ – ушные раковины,
хрящи гортани

Волокнистый хрящ – височно-
нижнечелюстной сустав





Волокна хрящевой ткани

Коллаген II типа


- < 1% 5-гидроксилизина,
- высокое содержание углеводов (> 10%),
- На С-конце – хондрокальцин,
связывающий кальций

Коллаген IX типа






Неколлагеновые белки хряща

- *Матриксный Gla-протеин* ~ 80 АО, 5 остатков γ -карбоксиглутамата, ингибитор минерализации хряща
 - *Хондрокальцин* – С-пропептид коллагена II типа, 3 остатка γ -карбоксиглутамата, обеспечивает минерализацию хряща
 - *Хондроадерин* – гликопротеин, богат лейцином, участвует в организации межклеточного матрикса.
 - *Матрилин* – адгезивный гликопротеин, связывает коллаген II типа, протеогликаны
- 



Протеогликаны хрящевой ткани

- *Агрекан* – до 10% сухого веса
 - *Богатые лейцином малые протеогликаны* (бигликан, декорин, фибромодулин)
 - Преобладание хондроитинсульфатов, дерматансульфатов, кератансульфатов
- 



Регуляция метаболизма

- *Гормоны:*

- Тироксин
- Тестостерон
- Соматотропин
- Глюкокортикоиды


- *Фактор роста фибробластов*

- *Инсулиноподобный фактор роста*





Возрастные изменения

- Укорочение цепей хондроитинсульфата
 - Снижение содержания хондроитин-6-сульфата
 - Увеличение содержания хондроитин-4-сульфата
 - Удлинение цепей кератан-сульфата
 - Увеличение содержания свободной гиалуроновой кислоты
- 




Биохимия костной ткани

- *Клетки:*

- Остеобласты
- Остеоциты
- Остеокласты


- *Межклеточное
вещество:*

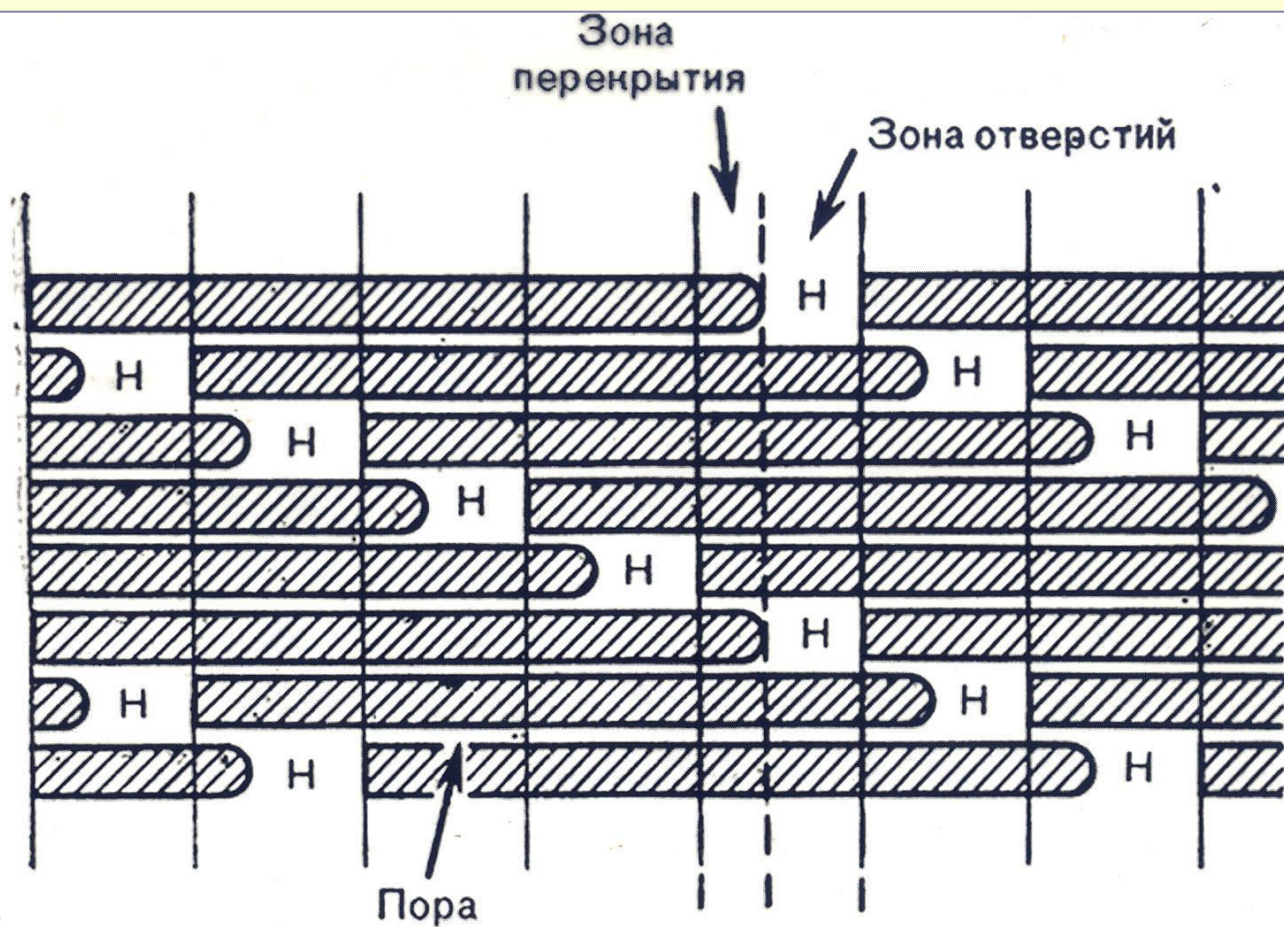
минерализованный
матрикс





Белки костной ткани

- Коллаген I типа (содержит аллизин, гидроксипролин, гидроксизин)
 - Коллаген V, XII, VI типов – минорные компоненты
- 



Предполагаемая модель упаковки коллагена в кости.

На схеме показаны нерекрывающиеся молекулы коллагена, зоны отверстий (Н) и поры.

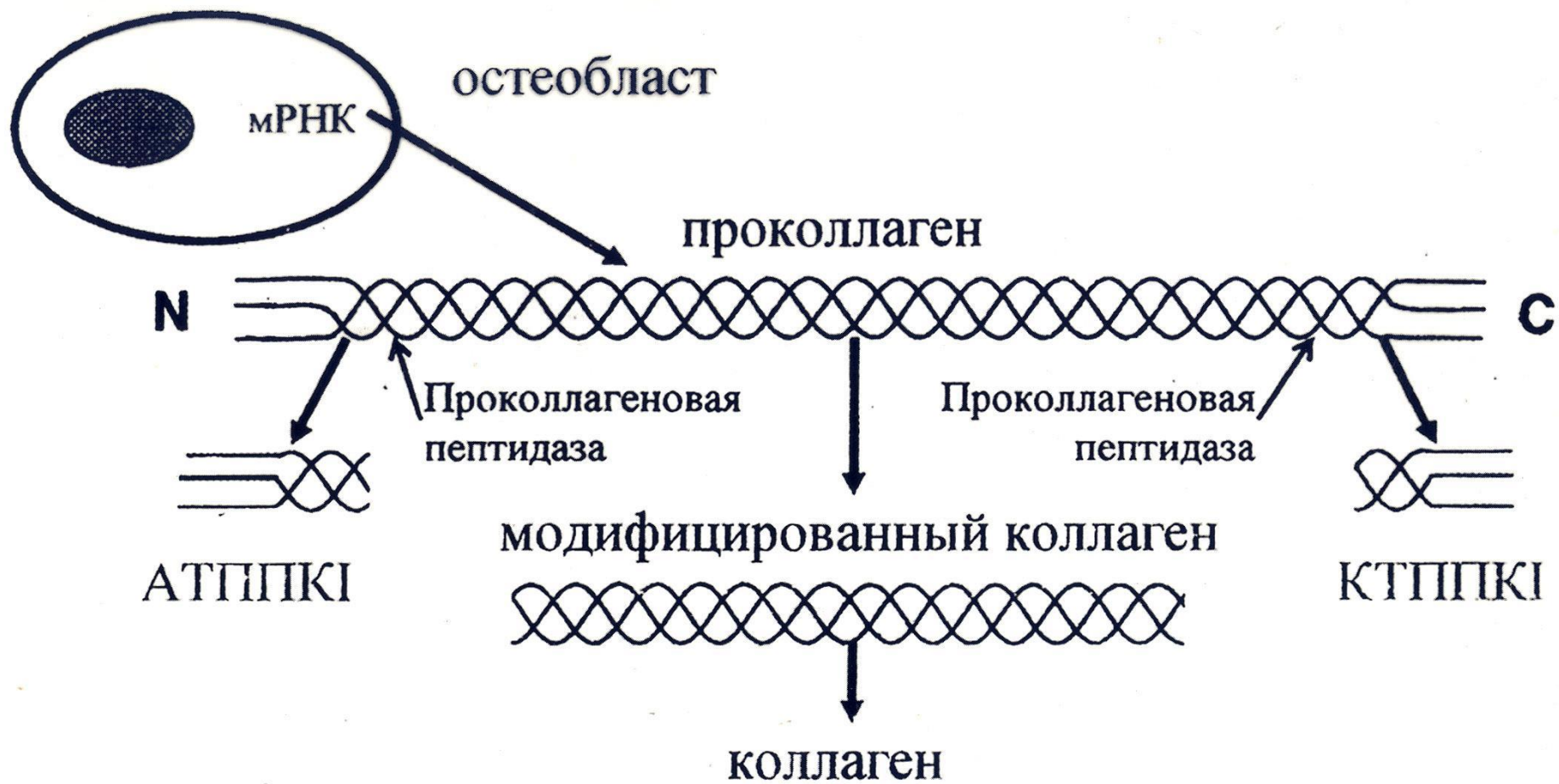
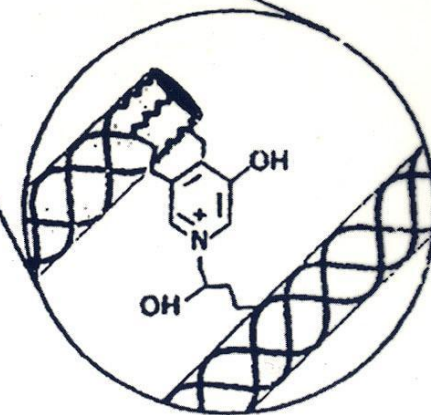
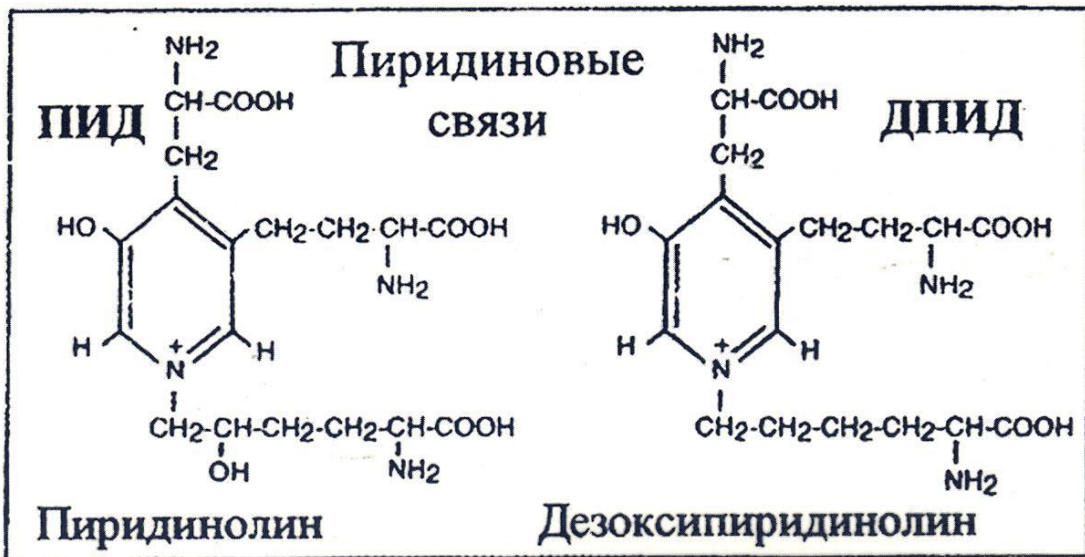
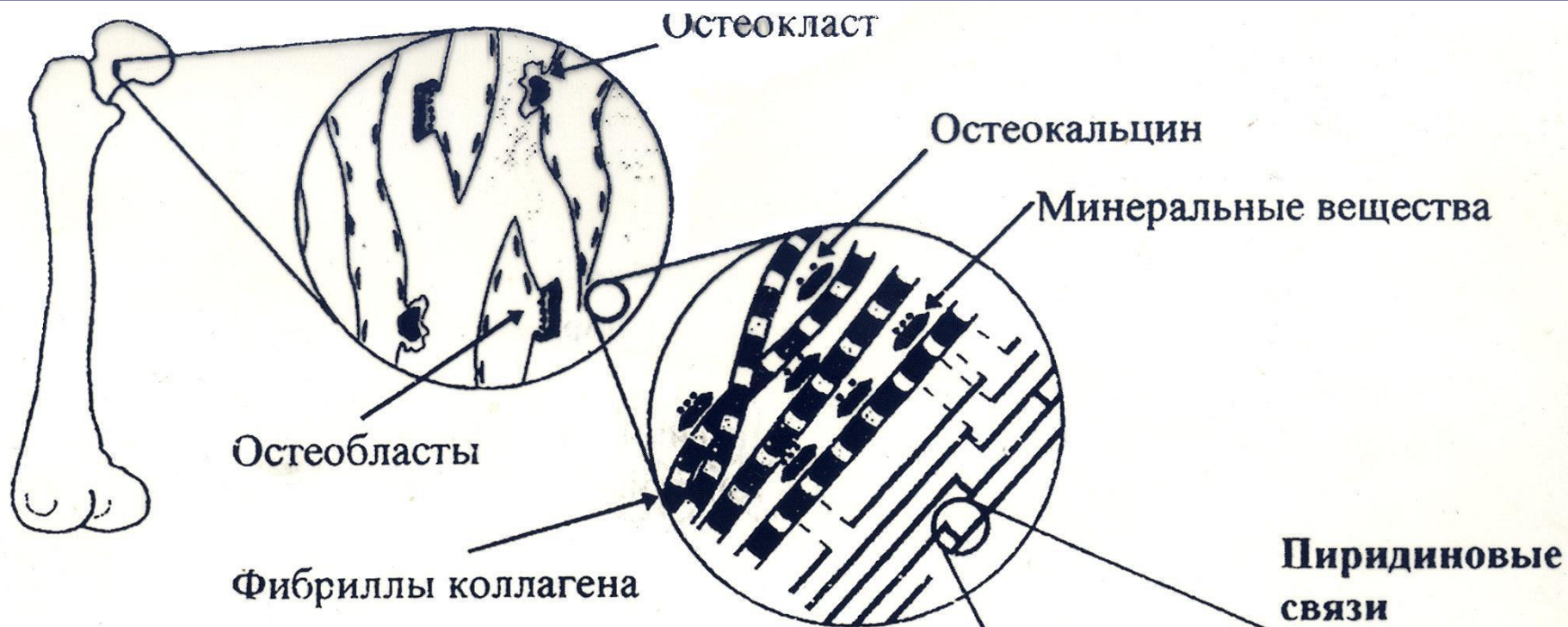
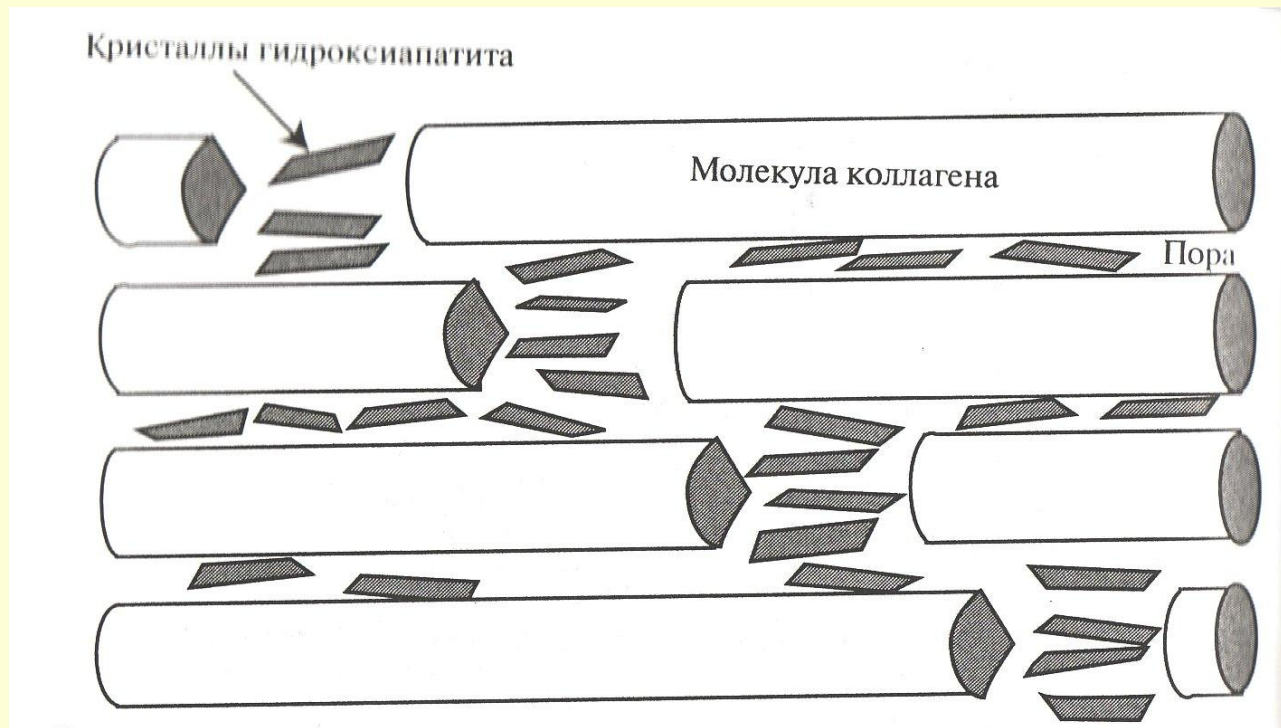


Схема биосинтеза коллагена I типа к костной ткани. АТТТТКІ - аминокислотный пропептид проколлагена I типа, КТТТТКІ - карбоксикислотный пропептид проколлагена I типа



Схематическое изображение участия остеокальцина и пиридиновых связей в структуре кости.

Отложение ГА на коллагеновых волокнах



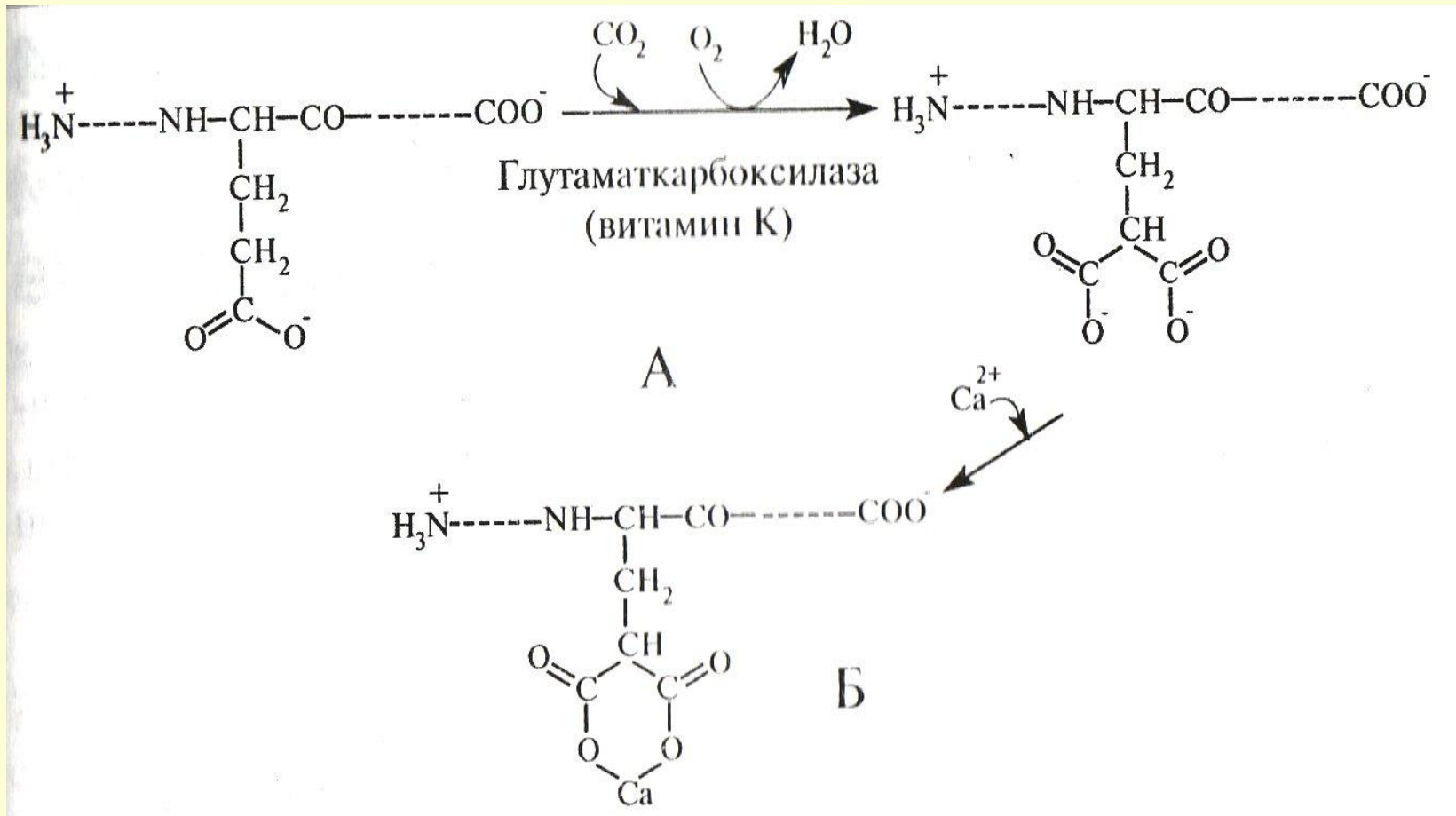


Неколлагеновые белки -

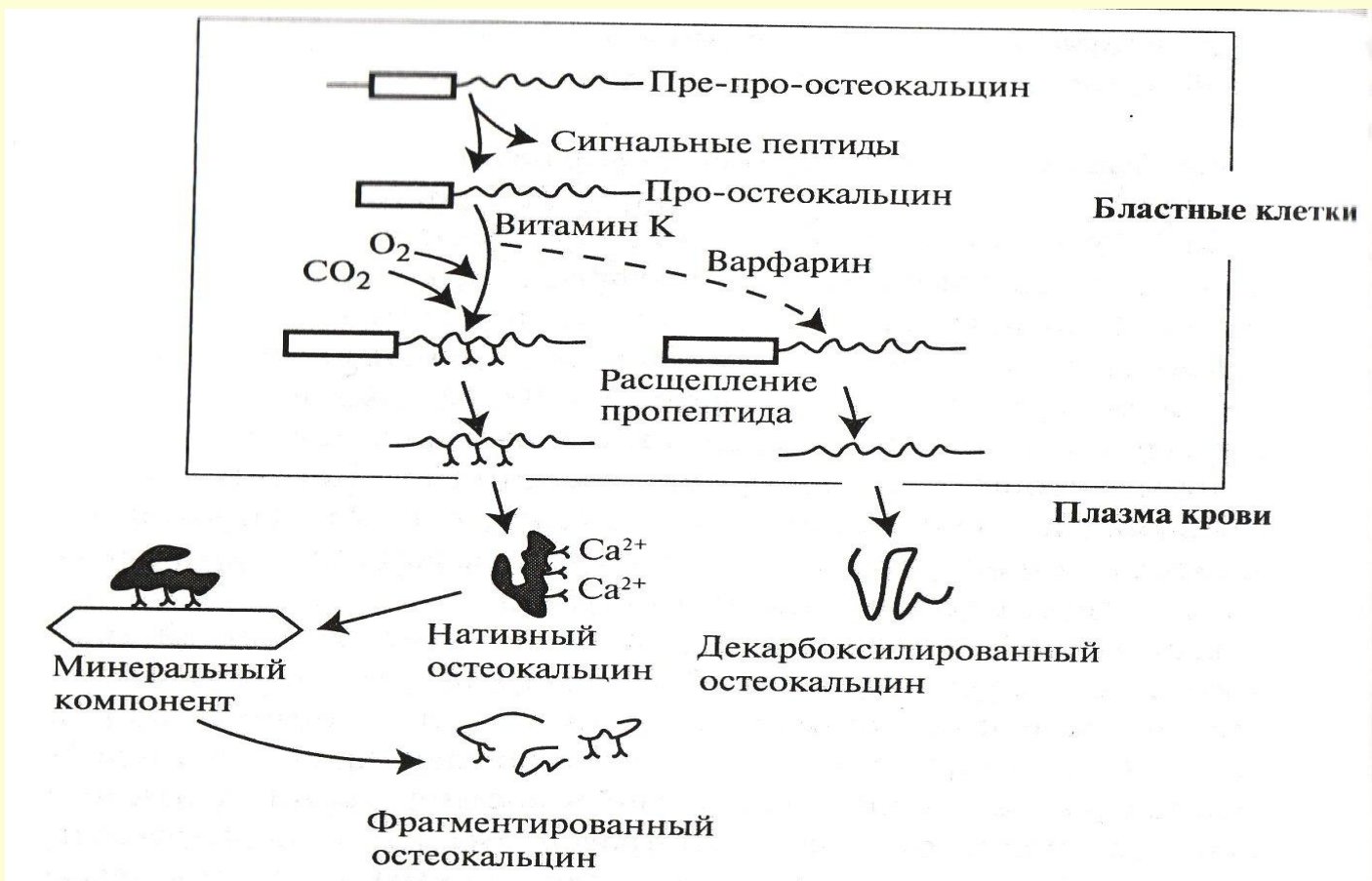
гликопротеины

- **Фибронектин**
 - **Остеопонтин** (костный сиалопротеин I) – 300 АО, $\frac{1}{4}$ - глу и асп, 40 сер, связанного с фосфатом, несколько олигосахаридов
 - **Костный сиалопротеин II** – большое кол-во глу, меньше фосфата, 7-12 сульфатных групп на тир, много углеводных цепей. Высокое сродство к ГА
 - **Остеонектин** - ~ 300 АО, большое кол-во цис, 7 дисульфидных мостиков, глу, асп – связывание кальция. Участвует в регуляции роста клеток, ремоделироваия кости
 - **Остеокальцин** – 50 АО, содержит γ -карбоксиглутамат, связывает кальций, ГА
 - **Матриксный Gla-протеин** – 80 АО, 5 γ -карбоксиглутамата, 3 радикала фосфосерина
-

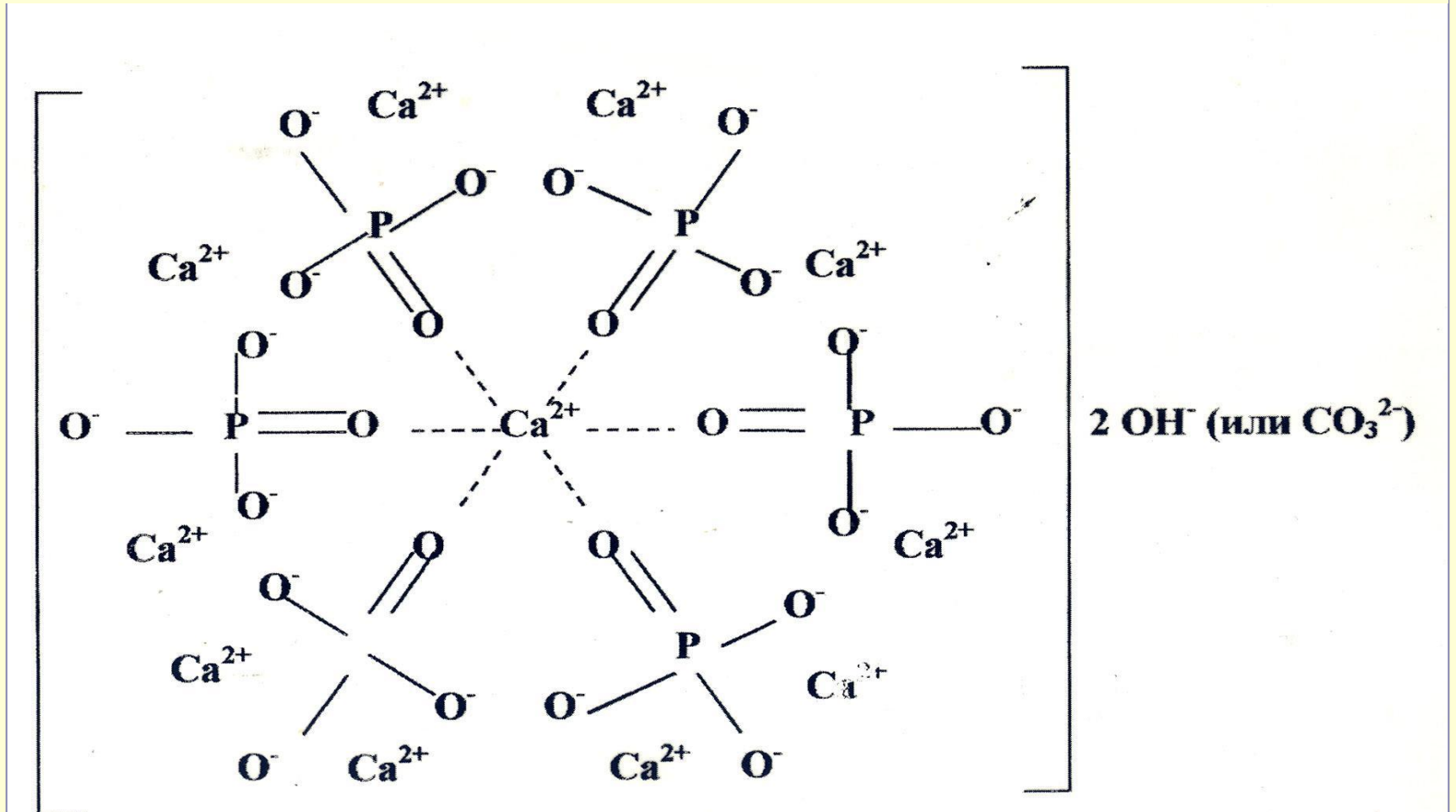
Образование γ -карбоксиглутамата



Образование остеокальцина




Структура гидроксиапатита





Минеральные компоненты

- Гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
 - Магниевый апатит $\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$
 - Карбонатапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{CO}_3$
 - Гидроксифторапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F}$
 - Фторапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$
- 


Реакции внутрикристаллического обмена ионов:

фосфатный ион PO_4^{3-} замещается гидрогенфосфатом (HPO_4^{2-}), карбонатом (CO_3^{2-}) или цитратом ($\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6^{3-}$);

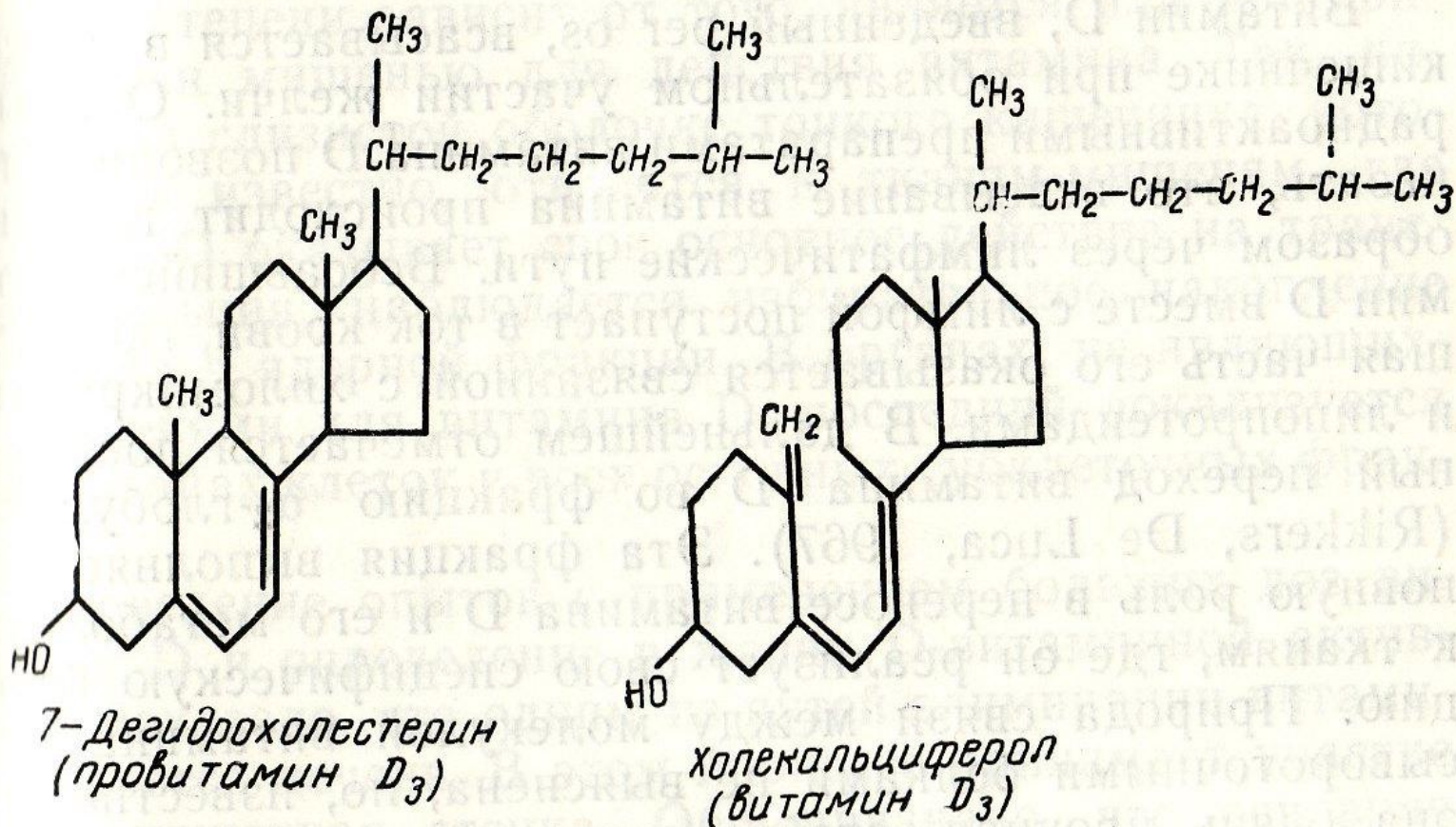
- - место Ca^{2+} занимает ион Mg^{2+} , Sr^{2+} , Na^+ , реже – Ba^{2+} , Pb^{2+} , Mo^{2+} ;
- - гидроксильный ион обменивается на F^+ , Cl^- , Br^+ , I^- , а иногда - на CO_2^{2-} или H_2O .



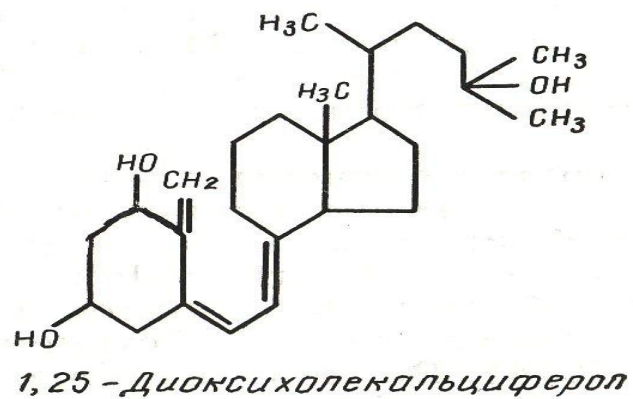
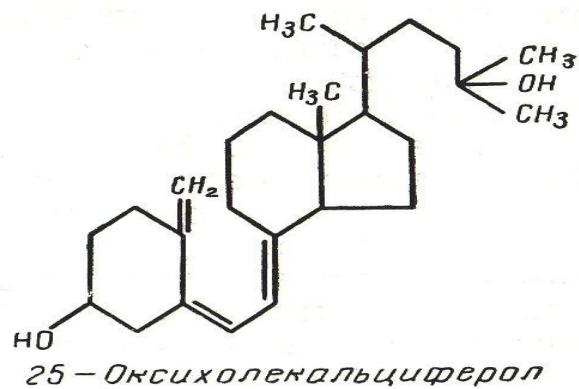
Регуляция метаболизма

- Паратгормон – стимулирует дифференциацию остеокластов, усиливает реабсорбцию кальция, тормозит реабсорбцию фосфатов
 - Кальцитонин – подавляет активацию остеокластов, стимулирует остеобласты
 - Глюкокортикоиды
 - Половые гормоны
 - Кальцитриол
- 

Образование витамина D



Активные метаболиты витамина D



Остеобласт



Сокращения: ЛТ - лимфотоксин, ФНО - фактор некроза опухоли, ИЛ-1 интерлейкин 1, ПТГ - паратиреоидный гормон, γ-ИФН - гамма-интерферон, ПГЕ₂- простаглантин E₂, Т3 - трийодтиронин, Т4 - тироксин, 1,25(ОН)₂D₃ - кальцитриол

Остеокласт



Сокращения: ЛТ - лимфотоксин, ФНО - фактор некроза опухоли, ИЛ-1 интерлейкин 1, ПТГ - паратиреоидный гормон, γ-ИФН - гамма-интерферон, ПГЕ₂ - простаглантин E₂, Т3 - трийодтиронин, Т4 - тироксин, 1,25(ОН)₂D₃ - кальцитриол

Р
е
м
о
д
е
л
и
р
о
в
а
н
и
е

к
о
с
т
и






Ремоделирование скелетной ткани

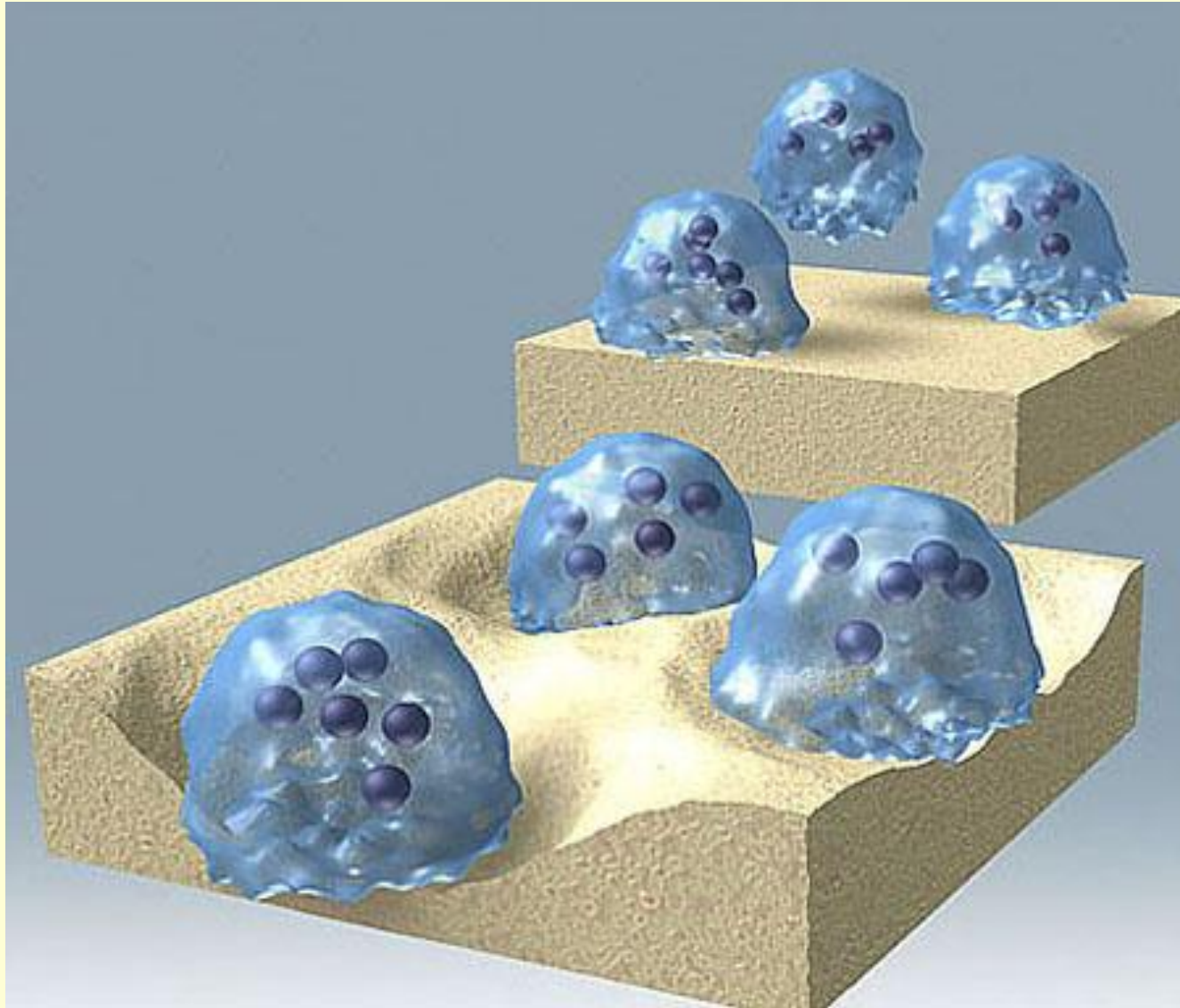
Перестройка костей протекает постоянно:


В детском и юношеском возрасте новообразование кости происходит значительно интенсивнее, чем ее резорбция.

У взрослых обновление ткани резко замедляется и в пожилом возрасте может составлять всего лишь от 2 до 5% костной массы в год.


При этом развивается некоторое преобладание резорбции над выработкой новой ткани. Особенно заметна эта разница у женщин после наступления менопаузы. В результате избыточной потери костной ткани развивается ее разрежение - *остеопороз*.









Патологии возникающие при дисбалансе процессов ремоделирования

- Остеопороз, как уменьшение количества костной ткани
 - Остеомаляция, как уменьшение степени минерализации костей
 - Появление множественных очагов остеолиза, что ведет к гиперкальциемии
 - Болезнь Педжета, как увеличение скорости ремоделирования в 10-20 раз
- 


- 
- 86% костной массы формируется в 10-14 лет
 - Пик костной массы – 17-25 лет
 - Снижение плотности – у мужчин – 1%, у женщин – 1-4% в год
 - Соотношение органических и минеральных компонентов не меняется, повышается активность остеокластов, распад идет быстрее минерализации
- 



Патология костной ткани

- Переломы.


Консолидация

- – *стадия биосинтеза органического матрикса (увеличение содержания коллагена, синтез гликозаминогликанов, усиление окислительных процессов)*
 - - *стадия минерализации*
- 



Остеопороз

Провоцирующие факторы:

- Недостаток кальция
 - Гиподинамия
 - Курение
 - Снижение уровня эстрогенов
- 

Скорость потери костной массы при остеопорозе

Пол: Скорость потери костной массы в год: Прочие факторы влияющие на потерю костной массы:

Женский 1-5%

Мужской 0,2-1%

Недостаточное потребление солей кальция, гиповитаминоз, пассивный образ жизни, курение, алкоголизм, неблагоприятные экологические факторы

Лица обеих полов после 70 лет 0,1-0,5%

норма




остеопороз

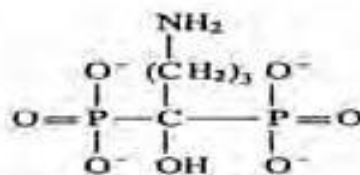
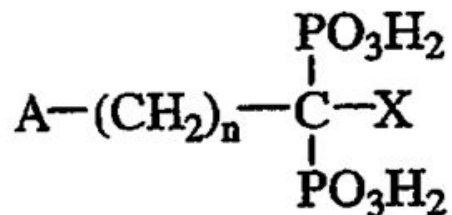




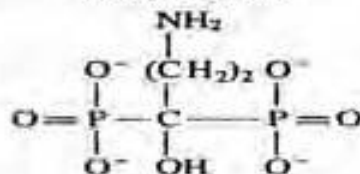
бисфосфонаты

- - производные пирофосфорной кислоты. Связываются с кристаллами гидроксиапатита кости и сохраняются в коже многие месяцы, понижают активность остеокластов и резорбцию кости. Наибольший интерес представляют бисфосфонаты, не подавляющие кальцификацию костей и не вызывающие остеомаляции (алендронат).
- 

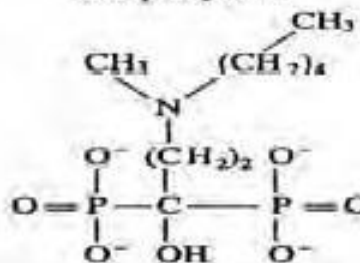
Бисфосфонаты



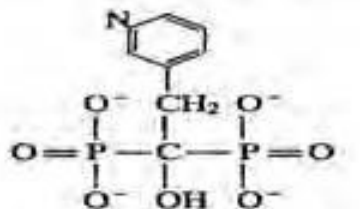
алендронат
(4-амино-1-гидрокснбутилиден)-
бисфосфонат



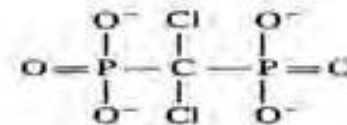
памидронат
(3-амино-1-гидроксипропилиден)-
бисфосфонат



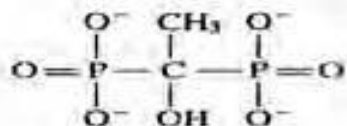
ибандронат
(1-гидрокси-3(метилпентиламин)-
пропилиден)- бисфосфонат



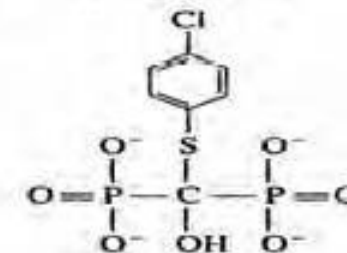
ризедронат
(1-гидрокси-2(3-пиридинил-
этилиден)- бисфосфонат



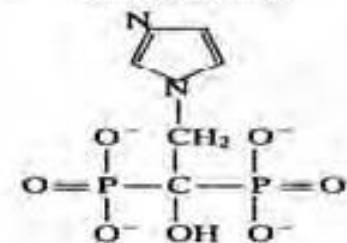
клодронат
(дихлорметилен)-
бисфосфонат



этидронат
(1-гидроксиэтилиден)-
бисфосфонат



тилудронат
(4-хлорфенилтиометилен)-
бисфосфонат

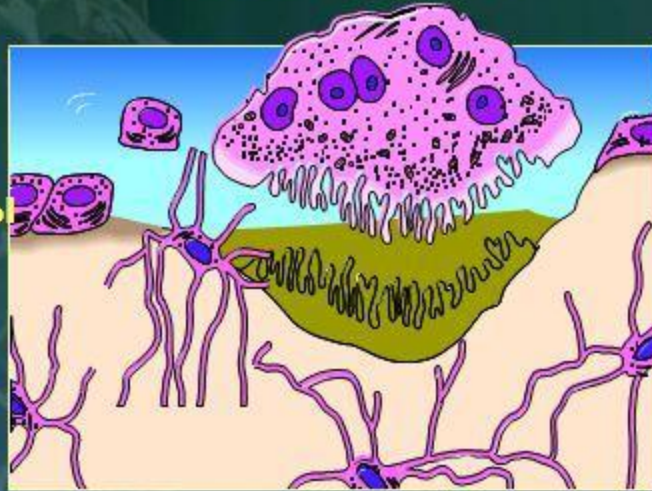


золедронат
(1-гидрокси-2(имидазол-1-ил)-
этилиден)- бисфосфонат

Препараты для лечения остеопороза

Остеокласт

Остеобласт



Бисфосфонаты
Кальцитонин
Эстрогены
СМЭР
Деносумаб
Кальций

Фториды
Анаболики
Паратгормон
Андрогены
СТГ

Подавление резорбции

**Стимуляция
костеобразования**

Препараты двойного действия (ДАВА)

Стронция ранелат

Активные метаболиты витамина D

200 МЕ/доза

2 мл

Назальный спрей КАЛЬЦИТОНИН

15

2022



Аптека
от А до Я



www.mr.ru



МИАКАЛЬЦИК ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ РЕЖИМ ЛЕЧЕНИЯ

АМПУЛЫ

100 МЕ
подкожно/
/внутримышечн



**НАЗАЛЬНЫЙ
спрей**

200 МЕ
интраназально
ежедневно

2-3 мес лечения, 2-3 мес - перерыв

не менее 3 курсов лечения в год

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

- ✓ Снижение частоты переломов при 3-5-летнем лечении - основной критерий
- ✓ Увеличение минеральной плотности кости
- ✓ Нормализация или улучшение профиля маркеров костного метаболизма
- ✓ Улучшение качества жизни больных (физическая активность, болевой синдром)
- ✓ Высокая приверженность к лечению и точное следование указаниям врача
- ✓ В научных исследованиях – гистоморфометрия, МРТ, КТ (характеристики качества кости)




Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу (2005, 2009 г.г.)

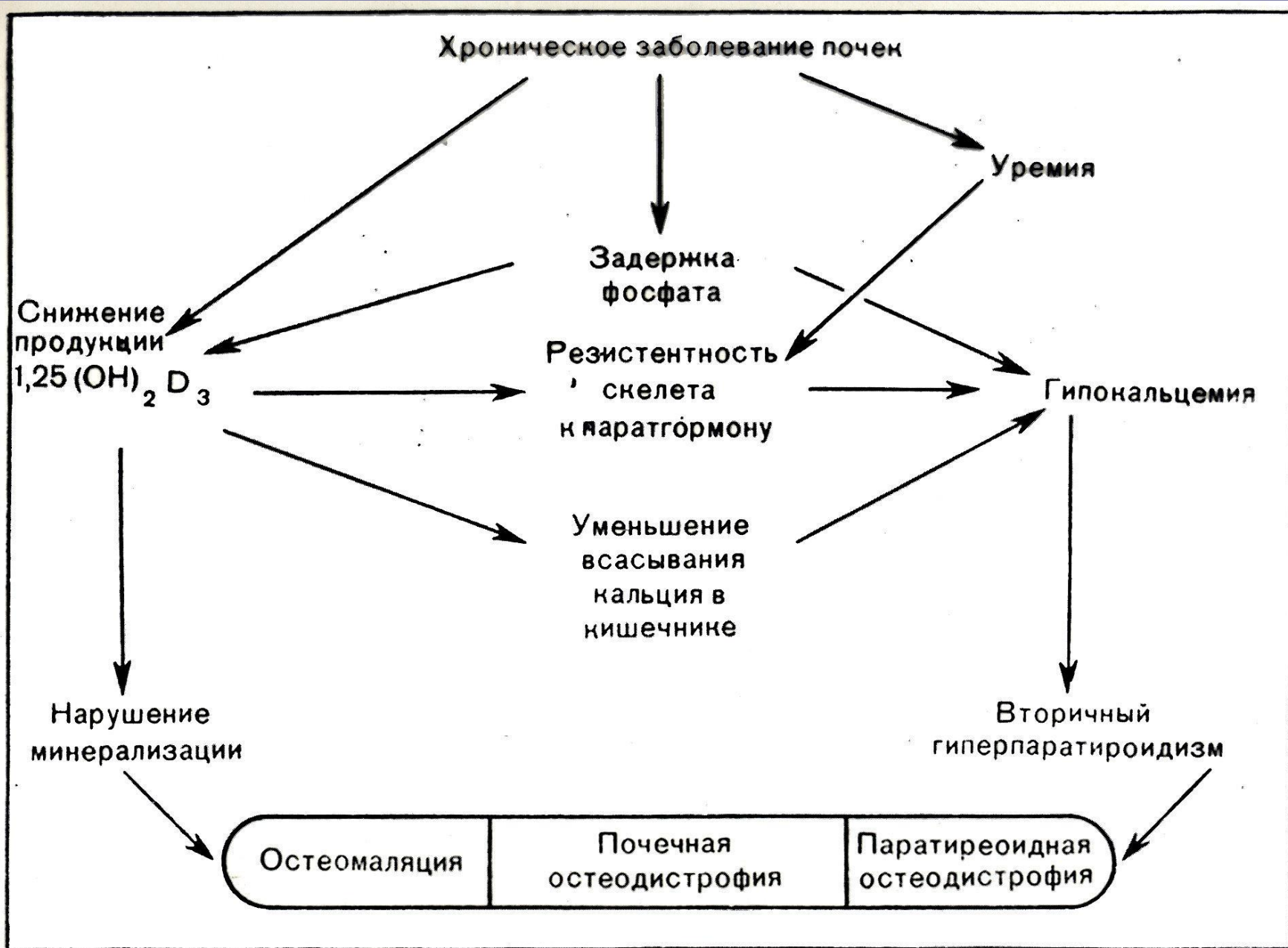
- Для уменьшения риска развития побочных эффектов препараты кальция следует принимать после или во время еды, при этом однократно принятая доза не должна превышать 600 мг элементарного кальция(D)
- Жители России старше 65 лет, проживающие севернее 40° широты, в весенние и зимние месяцы должны получать **800 МЕ** витамина **D3** в день(C)
- При отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина D могут назначаться на **неопределенно длительный срок** (D)



Болезнь Педжета

Увеличение скорости ремоделирования в 10-20 раз за счет чрезмерной активности остеокластов и недостаточным компенсирующим действием остеобластов. Механическая прочность костной ткани снижается, что приводит к деформациям костей и частым переломам. Для лечения болезни Педжета используют препараты кальцитонина и бисфосфонаты





Схема, показывающая возможные механизмы развития почечной остеодистрофии.

СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!

