

**Регуляция водно-солевого обмена.
Обмен кальция и фосфора. Регуляция.**

Важнейшие параметры водно-солевого обмена

- Осмотическое давление
- pH
- Объем внутриклеточной и внеклеточной жидкости

Изменение этих параметров может привести к:

- * изменению артериального давления;
- * алкалозу или ацидозу;
- * дегидратации или отекам в тканях

Основные гормоны, регулирующие водно-солевой баланс:

антидиуретический гормон - АДГ (вазопрессин);
альдостерон,
предсердный натриуретический фактор (ПНФ)

Антидиуретический гормон (вазопрессин)

- Синтезируется в гипоталамусе, по аксонам поступает в заднюю долю гипофиза, из которого и секретировается в кровь.
- **Стимул секреции АДГ** – повышение концентрации **ионов натрия** и, как следствие, увеличение **осмотического давления** внеклеточной жидкости – крови.
- Осморецепторы гипоталамуса регистрируют изменение осмолярности, возникают нервные импульсы, которые передаются в заднюю долю и вызывают секрецию гормона.
- **При недостатке АДГ** развивается заболевание **несахарный диабет**. Характерно выделение **большого количества мочи** **очень низкой плотности**

Антидиуретический гормон. Клетки-мишени.

1. Дистальные отделы почечных канальцев:

АДГ регулирует обратную реабсорбцию воды (без ионов) из первичной мочи.

Клетки этих канальцев мало проницаемы для воды без гормона. В канальцах АДГ через цАМФ активирует белки клеточного эпителия, **один** из которых активирует в ядре клеток мишеней синтез белка – **аквопорина**, который встраивается в мембрану, образуя **водный канал**;

другой, возможно, активирует *гиалуронидазу*. Гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту (цементирующее вещество соединительной ткани) и через это увеличивает проницаемость эпителия канальцев для воды (**обратная реабсорбция воды из первичной мочи**), причем лишнюю ионов натрия.

Ситуация:



Антидиуретический гормон (вазопрессин)

2. Второй тип клеток-мишеней – гладкомышечные клетки сосудов.

- **Эффект** – вызывает сужение легочных и коронарных сосудов. Это сопровождается повышением артериального давления и как следствие расширение почечных и мозговых сосудов. Все эти факторы контролируют артериальное давление.
- **Вазопрессивный эффект** можно сравнить с действием адреналина, но менее выражен и более длительный.
- **Вещества, стимулирующие секрецию АДГ** (меньше мочи): ацетилхолин, эфир, фенобарбитал, НИКОТИН;
Тормозят (больше мочи) адреналин, глюкокортикостероиды, этанол, морфин

Альдостерон- минералкортикостероид- гормон коры надпочечников.

Орган-мишень – дистальные извитые канальцы

Синтез стимулируется **снижением** концентрации в крови **ионов натрия** и **повышением ионов калия**.

Основное влияние на секрецию гормона оказывает ренин-ангиотензивная система

Ренин- протеолитический фермент, который синтезируется **юктагломерулярными клетками**, расположенными вдоль конечной части приносящих артериол, входящих в почечные клубочки

В меньшей степени на секрецию влияет АКТГ.

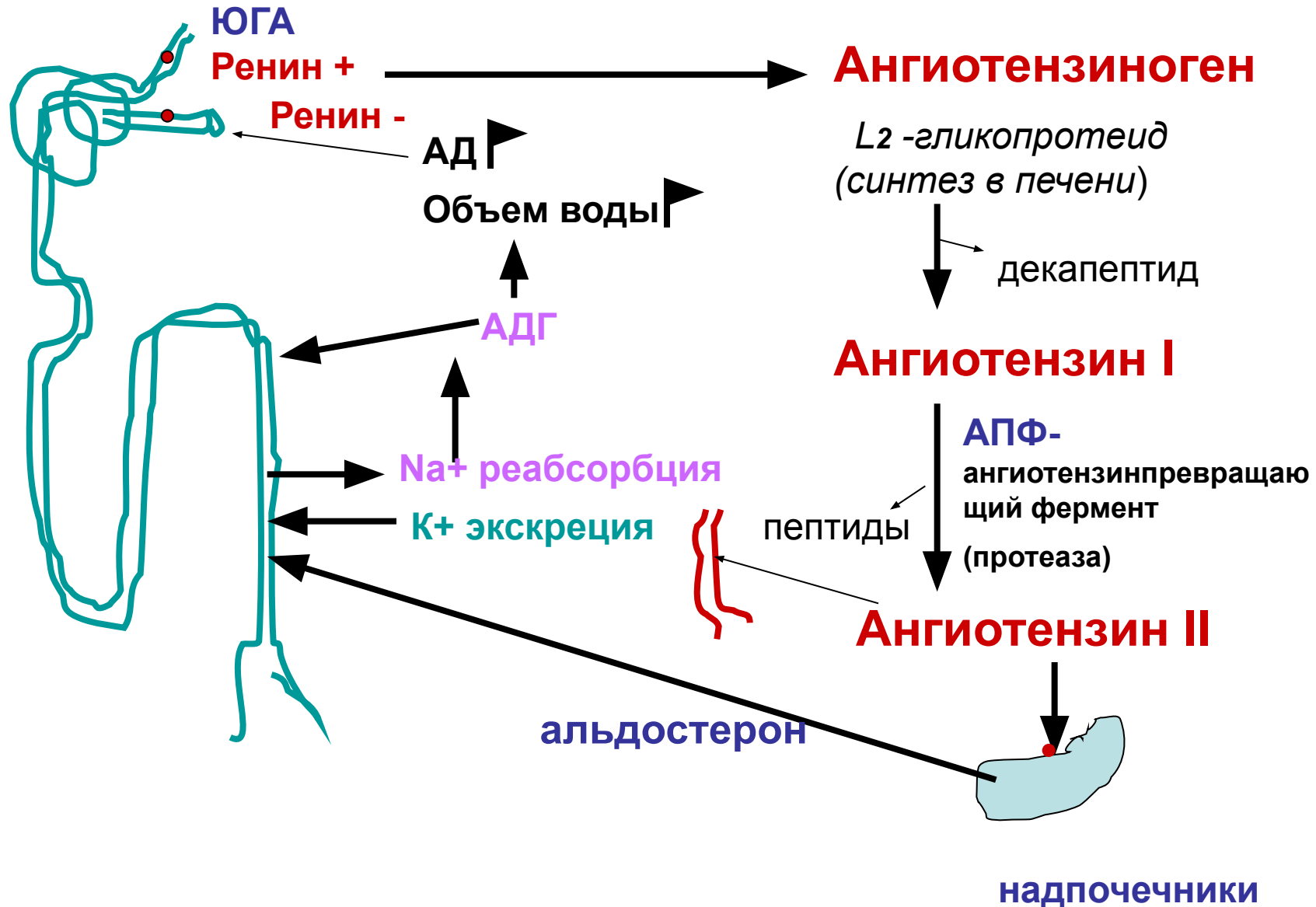
Механизм переноса сигнала - **цитозольный**

Альдостерон. Биологические эффекты

- 1. Индуцирует **синтез белков-транспортеров натрия** из просвета канальца в эпителиальную клетку канальца (реабсорбция);
- 2. Индуцирует синтез белков-транспортеров **K⁺** из клеток канальцев в первичную мочу
- 3. индуцирует синтез митохондриальных ферментов ЦТК (цитратсинтазу), стимулируя образования **АТФ**, необходимой для активного транспорта ионов.
- **Суммарный биологический эффект**- увеличение **реабсорбции натрия** из первичной мочи (задержка) и возрастание **экскреции (выведение с мочой) калия**

Регуляция основных параметров водно-солевого обмена (гомеостаза)

Ситуация: **Na** ↓ → **осм. давление** ↓ → **объем** ↓



Нарушения, связанные с изменениями синтеза и секреции альдостерона

- **Гиперальдостеронизм. Первичный синдром Конна** (гипертрофия клеток, вырабатывающих альдостерон).

Na ↑ → Секреция АДГ ↑ → Задержка воды ↑ → Гипертония, отеки

K ↓ → Гипокалиемия → мышечная и сердечная слабость, метаболический алкалоз

- **Болезнь Аддисона.** Первичная недостаточность надпочечников. Бронзовая болезнь.

Нарушается обмен электролитов:

Na ↓ - обезвоживание; **K** ↑ - нарушается работа сердца.

Угроза жизни!!!

Гиперпигментация (т.к. повышается секреция АКТГ, активирующий секрецию меланоцитстимулирующего гормона)

Предсердный натриуретический фактор (ПНФ)

Пептид. Синтезируется, главным образом, в клетках предсердия.
Хранится в виде прогормона.

Основной стимул секреции повышение артериального давления, а также повышение осмотического давления, повышение частоты сердцебиения, повышение уровня катехоламинов и глюкокортикостероидов.

Антагонист ангиотензина II.

Клетки – мишени: почки, периферические артериолы.

В почках стимулирует расширение приносящих артериол, усиление почечного кровотока, увеличение выведения Na^+ .

В периферических артериях снижает тонус гладких мышц и соответственно расширяет артериолы.

Суммарный эффект ПНФ - **выведение Na^+** и **▼ АД**

Обмен кальция и фосфора. Регуляция обмена.

Значение кальция и фосфора для организма

Кальций и фосфор - основные структурные компоненты костной ткани, где они находятся в основном в форме малорастворимых кристаллов гидроксиапатитов

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ - (идеальный гидроксиапатит).

Кальций:

- инициатор мышечного сокращения;
- вторичный посредник в передаче сигнала в клетку;
- обязательный компонент гемостаза:

Фосфор используется :

- для синтеза нуклеотидов;
- для подзарядки АДФ;
- фосфорилирования белков , в том числе ферментов (химическая модификация)

ИСТОЧНИКИ Кальция

В организме взрослого человека содержится примерно **1000 г** .

Суточная потребность в кальции – **800 – 1200 мг**

Источники кальция:

а. пищевые продукты – сыр (примерно **1000 мг на 100г сыра**), молоч. продукты, молоко, творог, гречка, рыба, миндаль, курага.

б. депо основное – **кости**. В костях 99 % кальция находится в форме малорастворимых гидроксипатитов, **1 % Ca^{++} в костях в форме других фосфатных солей. Этот Ca^{++} играет роль депо при небольших изменениях концентрации Ca^{++} в плазме.**

В кровь Ca^{++} поступает из кишечника и из костной ткани в процессе ее резорбции.

Концентрация кальция в крови.

Концентрация **общего кальция** в плазме в **2,12-2,6 ммоль/л.**

Общий кальций представлен в виде:

- **свободный, ионизированный – 50%**
- **связанный с белками – 45%**
- **недиссоциированные комплексы с цитратом, фосфатами -5%**

Биологически активной фракцией является ионизированный 1,1 -1,3 ммоль/л !!!

Концентрация Ca^{++} поддерживается в **очень узких пределах** с помощью регуляторной системы, к которой относятся:

паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и кальцитриол (активная форма Дз)

Высокая точность регуляции (отклонение концентрации Ca^{++} всего на 1% приводит в действие эту систему)

Причем повышение Ca^{++} приводит к снижению концентрации фосфора.

Паратиреоидный гормон (паратгормон, ПТГ)

- Пептид – синтезируется в паращитовидной железе в виде прогормона. Хранится в секреторных гранулах. **Секреция гормона** стимулируется снижением концентрации Ca^{++} в плазме (секреция Mg- зависимый процесс), гиперкальциемия подавляет его секрецию.

- *Органы-мишени*- **кость и почки**

Биологические эффекты паратгормона в органах - мишенях

- **Костная ткань**

Рецепторы гормона локализованы на **остеобластах** и **остеоцитах**. При связывании гормона с рецепторами остеобласты начинают усиленно секретировать вещества, которые стимулируют созревание **из клеток - предшественников остеокластов** и **повышают их метаболическую активность**. В частности в остеокластах активируется **щелочная фосфатаза**, катализирующая распад кальциевых солей и **коллагеназа**, катализирующая распад коллагена – костного матрикса.

В результате происходит мобилизация Ca^{++} и фосфатов из кости в кровь.

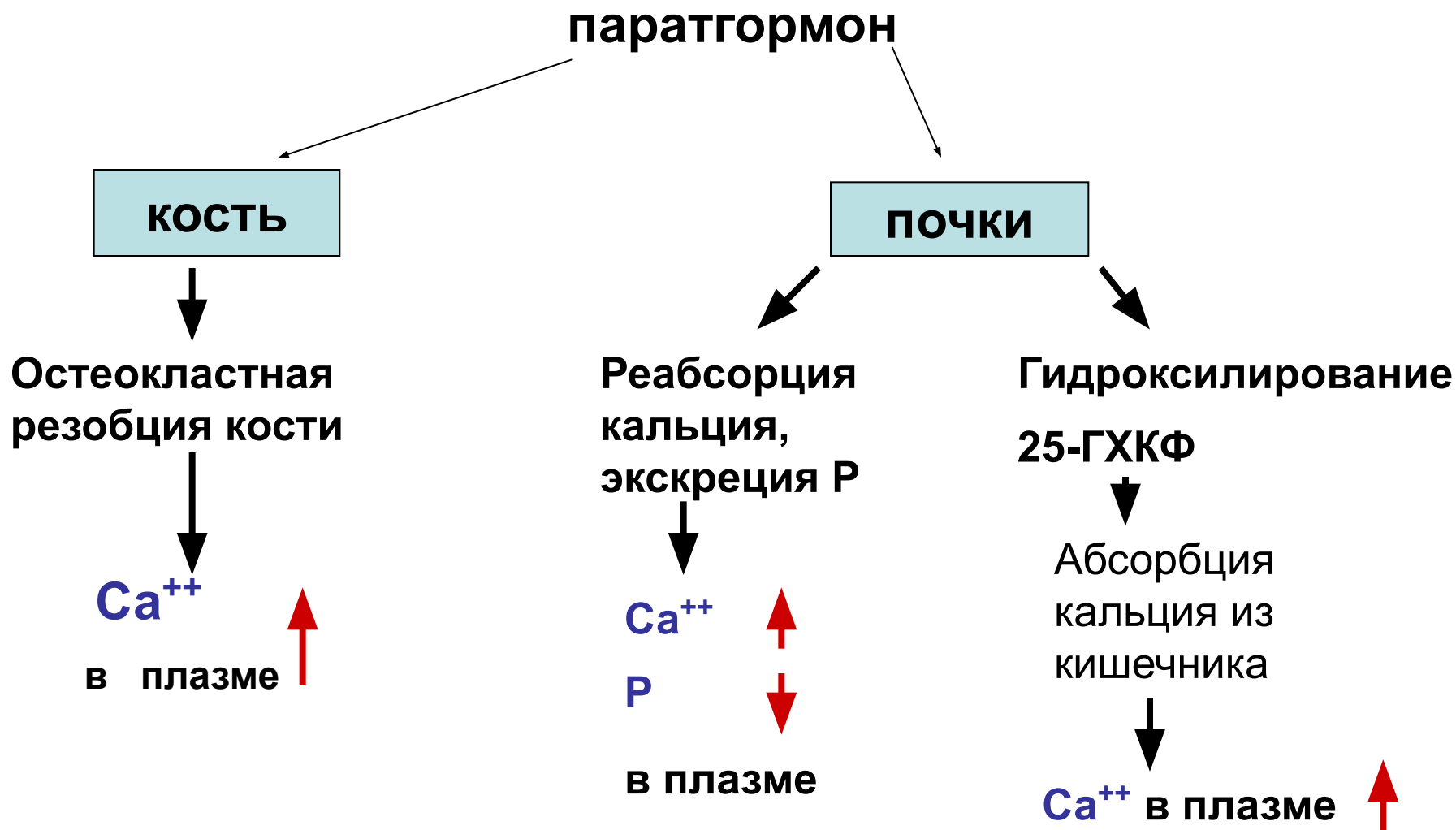
Биологические эффекты паратгормона в органах - мишенях

- **Почки:**

1. Гормон стимулирует **реабсорбцию Ca^{++}** в дистальных извитых канальцах и тем самым снижают выделение Ca^{++} с мочой, но уменьшают реабсорбцию фосфатов, а значит увеличивают их выведение с мочой.
2. ПТГ **активирует** 1 L- гидроксилазу – фермент, который гидроксилирует в почках витамин 25- гидроксихолекальферол, превращая его в активную форму
1,25 –дигидроксихолекальциферол (активная форма Дз)

Вывод: ПГ восстанавливает нормальный уровень **Ca^{++} и P** в крови путем прямого воздействия на кости и почки, так и опосредовано через кальцитриол, который способствует всасыванию кальция из кишечника.

Биологические эффекты паратгормона в органах - мишенях



Действие ПГ направлено на повышение Ca и снижение P в крови

Нарушения , связанные с секрецией паратгормона.

Гиперпаратиреоз – первичный

Нарушается механизм подавления секреции паратгормона в ответ на гиперкальциемию (причины – гиперплазия, опухоль железы).

Повышается мобилизация кальция из кости, усиленная реабсорбция в почках → Са ↑ Р ↓

Мышечная гипотония, риск переломов, расшатывание и выпадение зубов, в почках – камни.

Гиперпаратиреоз – вторичный

При хронической почечной недостаточности и дефиците Дз (нарушается всасывание Са), сопровождается гипокальциемией. Секреция гормона увеличивается, но нормализовать уровень Са не может. У больных остеопороз (мобилизация кальция из костей и зубов).

Гипопаратиреоз – гипокальциемия (недостаточность железы)

Кальцитонин

Синтезируется «С» клетками щитовидной железы в виде прогормона. Пептид.

Секреция инициируется \uparrow Ca⁺⁺ в крови.

Антагонист паратгормона. **Органы-мишени: кость, почки.**

Кости: тормозит активность остеокластов. В результате снижается протеолиз коллагена и разрушение гидроксипатитов.

Стимулирует остеобласты, активируя синтез коллагена, протеогликанов.

Таким образом, угнетает процесс резорции костной ткани.

Почки: подавляет реабсорбцию Ca в почках, а значит повышает выведение кальция с мочой.

Снижает действие кальцитриола.

Эффект: нормализация Ca⁺⁺ в крови за счет снижения его уровня.

Кальцитонин

- Скорость секреции кальцитонина у женщин очень зависит от уровня **эстрогенов**.
- При недостатке **эстрогенов** (в менопаузе) секреция **кальцитонина снижается**. Это вызывает активность остеокластов, ускоряется **мобилизация Ca^{++} из костной ткани**, что приводит к развитию **остеопороза**

Кальцитриол (активная форма витамина Д3)

Стероид; 1,25 дигидрохолекальциферол

Источники холекальциферола (Д3): пища, синтез в организме из холестерина в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей. Холекальциферол далее транспортируется со специфическим белком в печень, где гидроксилируется (25 L-гидроксилаза) и далее в почках (1 L-гидроксилаза) активная форма Д3 или кальцитриол

Органы- мишени (передача сигнала по цитозольному типу):

Кишечник — в клетках индуцирует синтез кальцийпереносящих белков ,т.е способствует всасыванию пищевого Ca^{++}

Почки: стимулирует реабсорбцию Ca^{++} и фосфатов;

Кости: способствует образованию гидроксиапатитов в органическом матриксе кости

Недостаток кальцитриола → ↓ Ca → ↑ паратгормона →
↑ мобилизация кальция из кости