

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,  
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

# **ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ**

---

# **МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН**

**Избранные главы 28, 29 и 30  
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition**

---

**Издание на русском языке под редакцией  
академика РАН И.И. Дедова,  
академика РАН Г.А. Мельниченко**



**Москва**  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
**«ГЭОТАР-Медиа»**  
2019

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,  
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*  
**Williams Textbook of Endocrinology**  
13th edition (Selected chapters 28, 29,  
and 30)

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие к изданию на русском языке</b> .....	6
<b>Предисловие к изданию на английском языке</b> .....	8
<b>Авторы</b> .....	9
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....	16
<b>Глава 1. Гормоны и нарушения минерального обмена</b> .....	19
Основные положения .....	19
Основы минерального обмена: роль неорганических ионов .....	19
Паратиреоидный гормон .....	22
Кальцитонин .....	45
Витамин D .....	49
Фактор роста фибробластов 23 .....	57
Гомеостаз кальция и фосфатов .....	59
Лабораторные методы оценки минерального обмена .....	61
Гиперкальциемия .....	65
Гипокальциемия .....	103
Нарушения обмена фосфатов .....	121
Нарушения обмена магния .....	129
<b>Глава 2. Остеопороз и биология костной ткани</b> .....	165
Основные положения .....	165
Исторические сведения .....	165
Биология скелета .....	166
Ремоделирование и регуляция костной ткани .....	186
Эпидемиология остеопороза и переломов .....	199
Патогенез остеопороза .....	211
Подход к ведению остеопороза .....	222
<b>Глава 3. Мочекаменная болезнь</b> .....	247
Основные положения .....	247
Эпидемиология мочекаменной болезни .....	248
Патогенез образования камней .....	249
Клиническая картина и обследование .....	258
Лечение .....	269
<b>Предметный указатель</b> .....	290

# Глава 1

## Гормоны и нарушения минерального обмена

*Ф. РИЧАРД БРИНГХАРСТ, МЭРИ Б. ДЕМАЙ, ГЕНРИ М. КРОНЕНБЕРГ*

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D и фактор роста фибробластов 23 (ФРФ23) регулируют уровни кальция и фосфатов в кровотоке, поддерживая его относительно постоянным и несколько превышающим уровень растворимого кальций-фосфорного продукта. Основные мишени этих гормонов — клетки тонкой кишки, почек, костей и парашитовидных желез.
- Наиболее частыми причинами повышения содержания кальция бывают первичный гиперпаратиреоз и гиперкальциемия на фоне злокачественных новообразований. Все случаи гиперкальциемии могут быть разделены на ПТГ-зависимые и ПТГ-независимые.
- Состояния, сопровождающиеся гипокальциемией, обычно подразделяют на связанные с уровнем ПТГ, связанные с витамином D и пр.
- Состояния с нарушением уровня фосфатов крови, как правило, обусловлены патологией почек.
- Нарушения обмена магния обычно отражают изменение его всасывания в кишечнике, выделения почками или перераспределение внеклеточных и внутриклеточных запасов.

### ОСНОВЫ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА: РОЛЬ НЕОРГАНИЧЕСКИХ ИОНОВ

Кальций (Ca) и фосфор (P) — важнейшие составляющие костной ткани, на которые суммарно приходится 65% ее массы. Практически весь кальций и фосфор человеческого тела, а также более половины запасов магния содержатся в костях. Относительно небольшое количество каждого из этих элементов, содержащихся в межклеточной жидкости и внутри клеток, играет, тем не менее, важнейшую физиологическую роль (рис. 1.1).

В организме 99% кальция находится в составе костей, а 99% этого количества включено в кристаллическую структуру минеральной основы кости. Оставшийся 1% костного кальция доступен для быстрого обмена с внеклеточной средой, это количество кальция в равном соотношении распределено между внеклеточной и внутриклеточной жидкостью. Внеклеточный кальций служит основным субстратом для минерализации кости и хряща, но является и кофактором многих внеклеточных ферментов (прежде всего ферментов системы свертывания крови), а также источником ионов кальция, служащих сигнальными молекулами в различных внутриклеточных процессах. К таким процессам относятся автоматизм нервов и мышц; сокращение сер-

	Ионы кальция	Фосфат
<b>Вне клетки</b>		
Концентрация		
общая, в сыворотке крови	$2,5 \times 10^{-3}$ М	$1,00 \times 10^{-3}$ М
свободная фракция	$1,2 \times 10^{-3}$ М	$0,85 \times 10^{-3}$ М
Функции	Минерализация костной ткани Коагуляция Процессы мембранного возбуждения	Минерализация костной ткани
<b>Внутри клетки</b>		
Концентрация	$10^{-7}$ М	$1-2 \times 10^{-3}$ М
Функции	<b>Участие в качестве посредника</b> • Активация нейронов • Гормональная секреция • Мышечные сокращения	• Структурная функция • Высокоэнергетические соединения • Регуляция белков фосфорилированием

**Рис. 1.1.** Распределение и функции кальция и фосфатов. Обратите внимание на значительную разницу между внутриклеточной и внеклеточной концентрацией ионов кальция и различия в функциях, выполняемых кальцием и фосфатами внутри клетки

дечной, скелетной и гладкой мышечной ткани; высвобождение нейротрансмиттеров и различные виды эндокринной и экзокринной секреции.

Приблизительно 50% всего кальция, содержащегося в крови, связано с белками, в основном — с альбуминами и глобулинами. Концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови составляет приблизительно 1,2 ммоль/л (5 мг/дл). Именно эта фракция кальция является биологически активной и находится под жесткой гормональной регуляцией. Поскольку концентрация внутриклеточного цитозольного кальция обычно находится в пределах 100 нМ (0,1 нмоль/мл), присутствует значительный химический градиент (порядка 10 000:1), усиленный отрицательным электрическим потенциалом, что способствует движению ионов кальция внутрь клетки по кальциевым каналам. Этот градиент поддерживается ограниченной пропускной способностью покоящихся кальциевых каналов и энергозависимым транспортом кальция во внеклеточную жидкость посредством высокоаффинных  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых и  $\text{H}^+$ -зависимых аденозинтрифосфатаз (АТФаз) и низкоаффинных натрий-кальциевых обменников.

Более 99% внутриклеточного кальция представлено комплексами, ограниченными внутренней мембраной митохондрий или связанными с мембранами эндоплазматического ретикулума и других клеточных компартментов. Высвобождение кальция из внутриклеточных компартментов преобразует клеточные сигналы, оно подвержено строгой регуляции. Лучшему пониманию механизмов, ответственных за перенос внутриклеточного кальция между цитоплазмой и ограниченными компартментами, способствовало выявление специфических рецепторов, связанных с кальцием сигнальных молекул, таких как рецептор инозитолтрифосфата (ИТФ), и риаудиновых рецепторов.

Фосфаты более широко представлены в тканях, отличных от костной, чем кальций. В составе минеральной основы кости находится 85% общего количества фосфатов в организме, остальная часть в виде органических и неорганических соединений распределена во внутриклеточных компартментах и внеклеточной среде. В сыворотке крови человека неорганический фосфат присутствует в концентрации около 1 ммоль/л и практически полностью представлен ионами  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  и  $\text{HPO}_4^{2-}$ . В связанной с белками форме находится лишь 12% сывороточного фосфата, и небольшое

его количество связано в комплексы с кальцием, магнием и другими катионами. Концентрация фосфата в клетках сопоставима с таковой во внеклеточной жидкости (около 1–2 ммоль/л), несмотря на то обстоятельство, что отрицательный внутренний электрический потенциал клетки обуславливает необходимость значительных энергозатрат на перенос фосфата в клетку. Этот процесс, как правило, совершается посредством натрий-фосфатного котранспортера, работа которого обеспечивается трансмембранным градиентом натрия. Воссоздана структура нескольких натрий-фосфатных котранспортеров; различные клетки и ткани используют разные типы этих транспортеров, имеющих различные способы регуляции.

Органический фосфат служит основным компонентом практически всех классов структурных, задействованных в переносе информации и эффекторных молекул, которые необходимы для нормального функционирования генетического аппарата, развития и других физиологических процессов. Фосфат — неотъемлемая составляющая нуклеиновых кислот, фосфолипидов, сложных углеводов, промежуточных продуктов гликолиза; структурных, сигнальных и ферментных фосфопротеинов, а также нуклеотидных кофакторов ферментов и G-белков. Необходимость поглощения большого количества фосфата клетками в процессе пролиферации объясняет участие в регуляции уровня фосфата в крови инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) в дополнение к регуляции гормонами, отвечающими за процессы минерализации кости. Особо важны высокоэнергетические фосфодифирные связи в молекулах аденозинтрифосфата (АТФ), дифосфоглицерина и креатинфосфатазы, запасающие химическую энергию. Поистине выдающимся можно назвать значение фосфатов как ключевого субстрата или участка узнавания в многочисленных киназных и фосфатазных сигнальных путях. Собственно цитоплазматический фосфат служит непосредственным регулятором многих жизненно важных внутриклеточных процессов, в том числе связанных с транспортом глюкозы, синтезом молочной кислоты и АТФ. Учитывая такое разнообразие биологических ролей, неудивительно, что нарушение гомеостаза фосфата, связанное со снижением его внутриклеточной концентрации, приводит к значительным нарушениям функций различных органов. Необходимо обратить внимание на то обстоятельство, что задачи внутриклеточного фосфата не включают взаимодействия с внутриклеточным кальцием. Обсуждение их в одном разделе связано исключительно с тесной связью этих ионов в регуляции процессов минерализации кости.

Магний — четвертый по распространенности в организме катион. Приблизительно половина его количества находится в составе костей, а остальное распределено в мышечной и других тканях. До половины магния, содержащегося в костной ткани, не депонировано в минеральном матриксе, но доступно для обмена с внеклеточной жидкостью и может служить буфером в отношении изменений концентрации в ней катионов магния. Менее 1% общего количества магния в организме находится во внеклеточной жидкости, обеспечивая концентрацию магния в ней около 0,5 ммоль/л. Нормальная концентрация магния в сыворотке крови составляет 0,7–1,0 ммоль/л, приблизительно треть этого количества связана с белками, 15% находится в составе комплексов с фосфатами и другими анионами, 55% представлено свободными ионами. Более 95% внутриклеточного магния связано с другими молекулами, прежде всего с АТФ; концентрация его составляет около 5 ммоль/л. Уровень свободного магния в цитоплазме составляет около 0,5 ммоль/л (то есть в 1000 раз превышает уровень кальция) и поддерживается активностью натрий-магниевых антипортеров. Механизм, посредством которого магний, преодолевая электрохимический градиент, поступает в клетку, не выяснен, хотя есть доказательства существования регулируемых ионных каналов [1].

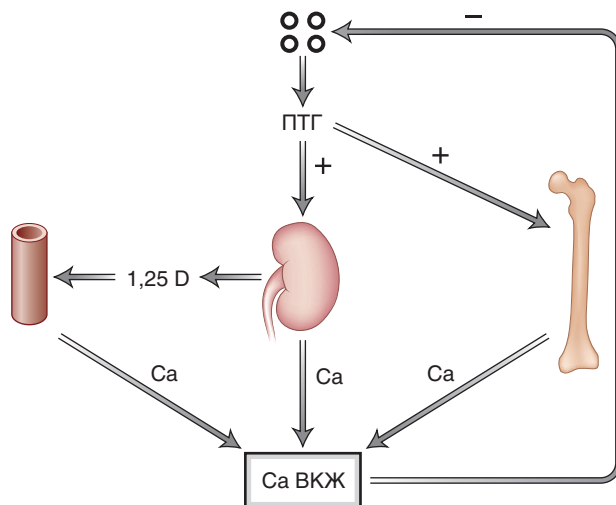
Как и фосфат, внутриклеточный магний участвует во многих процессах. Он незаменимый кофактор в ферментативных реакциях, включая реакции гликолиза,

киназные и фосфатазные пути обмена, в которых участвует и фосфат. Магний служит стабилизатором структуры макромолекул и их комплексов, включая дезоксирибонуклеиновые (ДНК) и рибонуклеиновые (РНК) кислоты, а также рибосомы; является активатором многих АТФ-зависимых ионных транспортеров, участвует в окислительных процессах в митохондриях. Вследствие этого магний критически важен для энергетического обмена и поддержания нормальной внутриклеточной среды. Внеклеточный магний обеспечивает нормальную нервно-мышечную возбудимость и проводимость нервов, многие из клинических проявлений дефицита или избытка магния отражают нарушения данных процессов.

Регуляция внеклеточных концентраций кальция и фосфатов осуществляется согласованно и отражает их роль в процессе минерализации кости. Содержание этих ионов в средах организма близко к отметке, способной привести к спонтанной преципитации в мягких тканях. Фактически существуют тонкие механизмы (природа которых в большинстве случаев остается неизученной), предотвращающие преципитацию фосфата кальция в тканях, но вместе с тем контролирующие его депонирование в кости [2]. Важность неорганических ионов как для нормальной физиологии клетки, так и для поддержания целостности скелета подчеркивается мощностью механизмов эндокринного контроля, вовлеченных в поддержание их внеклеточных концентраций в достаточно узких пределах. В следующих разделах описаны структура, контроль секреции, эффекты и взаимодействия ПТГ, кальцитонина, 1,25-дигидроксивитамина D (1,25[ОН]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, или кальцитриола) и ФРФ23 – основных гормонов, участвующих в гомеостазе неорганических ионов. Последующие разделы включают различные клинические состояния, сопровождающие нарушения в работе данной гормональной системы.

## ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН

ПТГ – пептидный гормон, регулирующий уровень ионизированного кальция в крови и межклеточной жидкости. ПТГ связывается с рецепторами клеток почек и костной ткани, вызывая ответ в виде повышения содержания кальция крови (рис. 1.2).



**Рис. 1.2.** Отрицательная обратная связь содержания паратиреоидного гормона (ПТГ) и уровня кальция, регулирующая кальциевый гомеостаз. Четыре органа — паращитовидные железы, кишечник, почки и кости — совместно определяют параметры обмена кальция. ВКЖ — внеклеточная жидкость; 1,25 D — 1,25-дигидроксивитамин D; «-» — тормозящее влияние; «+» — активирующее влияние

Кроме того, ПТГ усиливает синтез в почках  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – гормонально-активной формы витамина D, которая действует в кишечнике, усиливая абсорбцию пищевого кальция – в дополнение к поступлению кальция в кровь из кости и почек. Обусловленное этим увеличение концентрации кальция (и  $1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ ) в крови по механизму отрицательной обратной связи влияет на паращитовидные железы, снижая синтез ПТГ. Таким образом, паращитовидные железы, костная ткань, почки и пищеварительная система – основные участники гомеостаза кальция, опосредованного ПТГ.

## Физиология паращитовидных желез

В процессе эволюции паращитовидные железы впервые появились с выходом амфибий на сушу и сменой зависимости от жабр на зависимость от костной ткани, кишечника и почек как регуляторов кальциевого гомеостаза. Паращитовидные железы есть у рептилий, птиц и млекопитающих, они развиваются при дифференцировке эпителия эндодермы жаберных карманов. Рыбы, хотя и не имеют обособленных паращитовидных желез, также синтезируют ПТГ [3], однако его физиологическая роль неясна.

Физиологическая роль клеток паращитовидных желез обеспечена тремя основными их свойствами: во-первых, они способны к быстрой секреции ПТГ в ответ на изменение уровня кальция в крови; во-вторых, синтезируют и запасают значительное количество ПТГ на постоянной основе; в-третьих, способны к пролиферации при длительной стимуляции. Эти функциональные особенности паратироцитов обеспечивают соответственно незамедлительную, среднесрочную и длительную адаптацию к изменяющейся потребности в кальции.

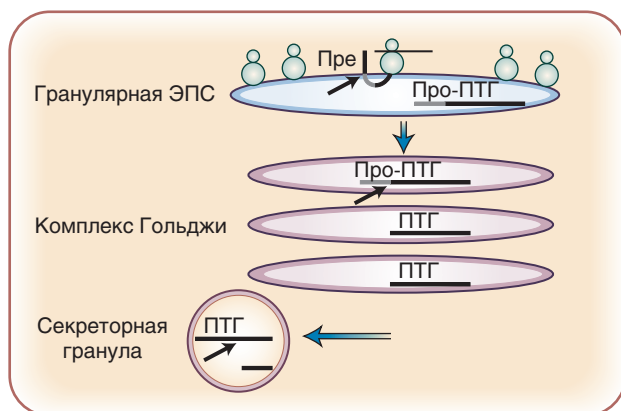
## БИОСИНТЕЗ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

ПТГ, белок, который у млекопитающих состоит из 84 аминокислот, синтезируется как более крупная молекула-предшественник – пре-пропаратиреоидный гормон. Успехи последнего десятилетия в изучении генома позволили выделить ген ПТГ (структуры генов доступны на сайте Genbank: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5741>) у многих видов – от рыб до человека (обзор Pinheiro и соавт.) [4]. На рис. 1.3 представлены аминокислотные последовательности пре-пропаратиреоидного гормона. Они имеют сходные «пре»-, или сигнальные, участки, состоящие из 25 аминокислотных остатков, а также «про»-участки, включающие 6 остатков. Сигнальный участок, как и короткий «про»-участок, задействованы в процессе секреции гормона (рис. 1.4). Сигнальный участок отщепляется при переносе через мембрану эндоплазматической сети и быстро распадается. О важности сигнального участка в процессе секреции ПТГ свидетельствует наличие наследственного гипопаратиреоза в семьях, имеющих мутацию в сигнальной последовательности пре-пропаратиреоидного гормона [5, 6].

Роль короткой «про»-последовательности аминокислот ясна не до конца, вероятно ее участие в работе сигнальной последовательности и контроле правильного расщепления молекулы-предшественницы [7]. После отщепления «про»-последовательности зрелый ПТГ(1–84) концентрируется в секреторных везикулах и гранулах. Один из морфологически отличных подтипов гранул содержит как ПТГ, так и протеазы катепсин В и катепсин Н. Такое совместное нахождение протеаз и ПТГ в секреторных гранулах, возможно, объясняет наблюдения, согласно которым часть ПТГ, секретлируемого паращитовидными железами, представлена концевыми карбоксильными фрагментами молекулы. Аминоконцевые остатки молекулы ПТГ не секретуются. Несмотря на то обстоятельство, что потенциальные функции С-концевых остатков молекул ПТГ все еще недостаточно изучены, эти фрагменты не способны активировать рецептор ПТГ/ПТГпП (протеина, подобного ПТГ), могут даже блокировать

	Пре				↓	Про	↓	ПТГ	
	-31				-6	+1		+10	
Человек	<b>MI</b> PAKD <b>MAK</b> <b>V</b> MI <b>V</b> ML <b>A</b> ICFLTKSDG				KSVK <b>KR</b>	<b>SVSEIQ</b> <b>LMHN</b>			
Бык	<b>M</b> SAK <b>DMV</b> <b>K</b> VI <b>V</b> ML <b>A</b> ICFLARSDG				KSVK <b>KR</b>	<b>AVSEIQ</b> <b>F</b> MHN			
Свинья	<b>M</b> SAK <b>D</b> TV <b>K</b> VI <b>V</b> ML <b>A</b> ICFLARSDG				KPIK <b>KR</b>	<b>SVSEIQ</b> <b>F</b> MHN			
Крыса	<b>M</b> SA <b>S</b> T <b>MAK</b> <b>V</b> MI <b>L</b> ML <b>A</b> VCFLTQADG				KPVK <b>KR</b>	<b>AVSEIQ</b> <b>LMHN</b>			
Собака	<b>M</b> SAK <b>DMV</b> <b>K</b> VI <b>V</b> MF <b>A</b> ICFLAKSDG				KPVK <b>KR</b>	<b>SVSEIQ</b> <b>F</b> MHN			
Курица	<b>MT</b> STKN <b>LAKA</b> IVIL <b>Y</b> AICFFTN <b>SDG</b>				RPMM <b>KR</b>	<b>SVSEM</b> <b>Q</b> LMHN			
		+20	+30		+40		+50		
Человек		<b>LGKHL</b> NSMER <b>VEWLRK</b> <b>KLQDVH</b> NFVALGAPLAPRDAGS <b>QRPRK</b>							
Бык		<b>LGKHL</b> SSMER <b>VEWLRK</b> <b>KLQDVH</b> NFVALGASIAYRDGSS <b>QRPRK</b>							
Свинья		<b>LGKHL</b> SSLER <b>VEWLRK</b> <b>KLQDVH</b> NFVALGASIVHRDGGSS <b>QRPRK</b>							
Крыса		<b>LGKHL</b> AS <b>VERMQWLRK</b> <b>KLQDVH</b> NFVSLGVQMAAREGSS <b>QRPTK</b>							
Собака		<b>LGKHL</b> SSMER <b>VEWLRK</b> <b>KLQDVH</b> NFVALGAPIAHRDGSS <b>QRPLK</b>							
Курица		<b>LG</b> EH <b>RHTVERQDWLQ</b> M <b>KLQDVH</b> ..SALE.....DART <b>QRPRN</b>							
		+60	+70		+80				
Человек		<b>KE</b> DN <b>V</b> LVE...SHEKSLG <b>EA</b> ..... <b>DKA</b> D <b>V</b> N <b>V</b> L <b>T</b> KAK <b>SQ</b>							
Бык		<b>KE</b> DN <b>V</b> LVE...SHQKSLG <b>EA</b> ..... <b>DKA</b> D <b>V</b> D <b>V</b> L <b>I</b> KAK <b>PQ</b>							
Свинья		<b>KE</b> DN <b>V</b> LVE...SHQKSLG <b>EA</b> ..... <b>DKA</b> A <b>D</b> V <b>L</b> I <b>K</b> A <b>K</b> P <b>Q</b>							
Крыса		<b>KE</b> EN <b>V</b> LVD...GNSKSLG <b>E</b> G..... <b>DKA</b> D <b>V</b> D <b>V</b> L <b>V</b> KAK <b>SQ</b>							
Собака		<b>KE</b> DN <b>V</b> LVE...SYQKSLG <b>EA</b> ..... <b>DKA</b> D <b>V</b> D <b>V</b> L <b>T</b> KAK <b>SQ</b>							
Курица		<b>KE</b> D <b>I</b> V <b>L</b> GE <b>IR</b> NRRL <b>L</b> PEHLRAAVQ <b>K</b> SID <b>L</b> <b>DKA</b> Y <b>M</b> N <b>V</b> L <b>F</b> K <b>T</b> K <b>P</b> .							

**Рис. 1.3.** Аминокислотные последовательности пре-пропаратиреоидного гормона шести видов. Консервативные последовательности выделены жирным. Стрелками указаны участки отщепления сигнальной («пре-») и «про»-последовательности. Нумерация начинается с первого аминокислотного остатка (+1) зрелого паратиреоидного гормона (ПТГ); в связи с наличием пропусков нумерация применима только для млекопитающих, но не для курицы. Аминокислоты указаны однобуквенными кодами: А — Ала; R — Арг; N — Асн; D — Асп; C — Цис; Q — Глн; E — Глу; G — Гли; H — Гис; I — Иле, L — Лей; K — Лиз; M — Мет; F — Фен; P — Про; S — Сер; T — Тре; W — Трп; Y — Тир; V — Вал



**Рис. 1.4.** Процессинг пре-пропаратиреоидного гормона (пре-про-ПТГ) в клетке. Наклонные стрелки указывают места ферментативного расщепления до про-ПТГ в гранулярной эндоплазматической сети (ЭПС) и до ПТГ в комплексе Гольджи, а также отщепления конечного карбоксильного фрагмента молекулы ПТГ в секреторной грануле

резорбцию кости [8] (см. далее). Таким образом, внутриклеточное расщепление вновь синтезированного ПТГ может представлять собой важный регуляторный механизм. В условиях гиперкальциемии секреция ПТГ значительно снижается, а большая часть секретируемых молекул представлена карбоксильными концевыми фрагментами [9].



## СЕКРЕЦИЯ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

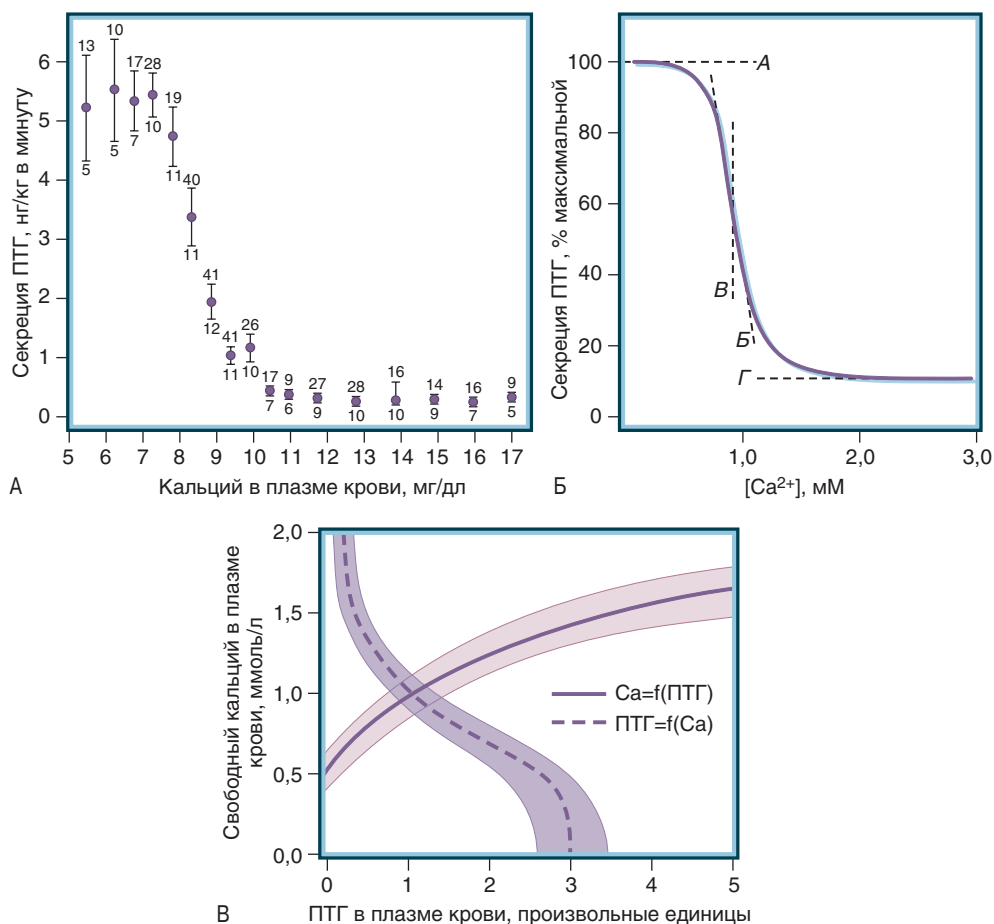
Хотя на секрецию ПТГ могут воздействовать катехоламины, магний и другие стимулы, основной ее регулятор — концентрация ионизированного кальция в крови. Повышение содержания ионизированного кальция приводит к уменьшению секреции ПТГ (рис. 1.5, А). Кривая, описывающая это взаимоотношение, имеет вид сигмоиды. Свойства паратироцитов определяют формирование этой зависимости, но сами по себе не задают ту точку кривой, которая представляет собой физиологическое равновесное состояние для конкретного человека. Эта точка, находящаяся обычно между срединной точкой и нижней частью кривой, определяется тем, насколько активно целевые органы отвечают на действие ПТГ [10]. Рис. 1.5, В демонстрирует (*сплошная линия*) повышение содержания кальция в ответ на увеличение секреции ПТГ; кривая сигмоиды, описывающая функционирование паращитовидных желез, представлена *пунктиром*. Уровни ПТГ и кальция в равновесном состоянии находятся на пересечении данных кривых.

Подобная зависимость в форме сигмоиды отображает несколько важных физиологических особенностей паращитовидных желез. Их минимальный уровень секреции очень низок, но не достигает нуля. Максимальная секреторная активность определяется резервом ответа паращитовидных желез на гипокальциемию. Поскольку у здоровых людей равновесное значение находится в левой части сигмоидной кривой, очевидно, что система предназначена для обеспечения более активного ответа на гипокальциемию, чем на гиперкальциемию.

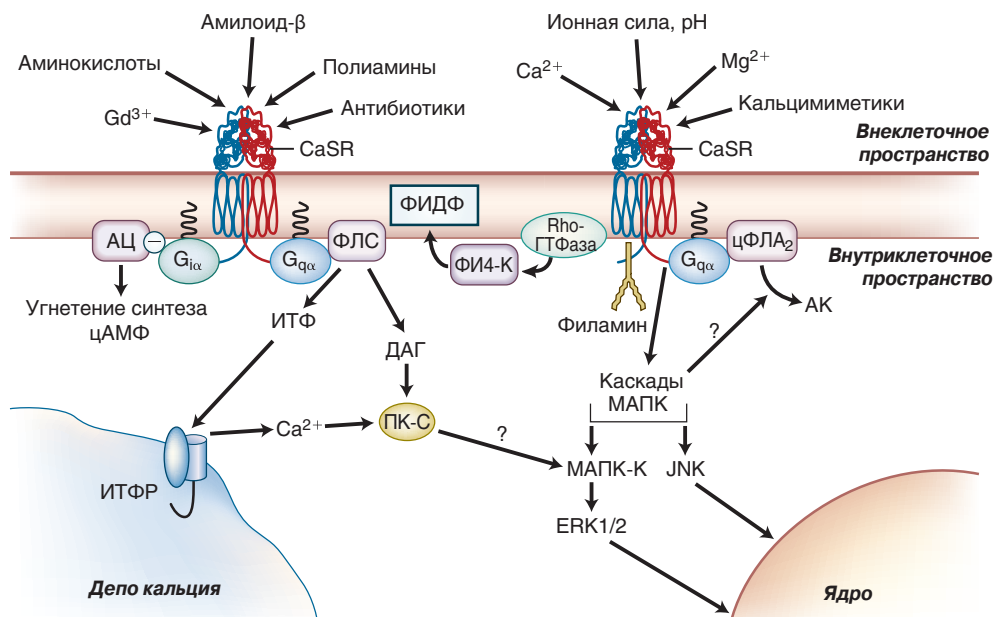
Исследования у людей подтвердили сигмоидный характер данной взаимосвязи и выявили, что клетки паращитовидных желез реагируют как на абсолютный уровень кальция крови, так и на скорость снижения его концентрации. В связи с этим содержание ПТГ достигает более высоких значений в ответ на резкое снижение концентрации кальция, чем при более медленном снижении его уровня. Такое качество паратироцитов обеспечивает дополнительную защиту от внезапной гипокальциемии.

Постепенно выясняются биохимические и клеточные факторы, предопределяющие характер реакции паратироцитов. Кальций-чувствительный рецептор (CaSR — от англ. calcium-sensing receptor), находящийся на поверхности клеток паращитовидных желез, — член семейства рецепторов, сопряженных с G-белком [11]. Первичная структура рецепторного белка позволяет предполагать, что он пронизывает клеточную мембрану 7 раз, как и другие рецепторы данного семейства (рис. 1.6). Крупный внеклеточный домен сходен с таковыми у метаболитных рецепторов глутамата, локализованных в головном мозге, и у периплазматических белков бактерий, предназначенных для связывания небольших лигандов, включая катионы. Было показано наличие данного рецептора на различных типах клеток и его способность активировать фосфолипазу С и блокировать синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), эти же процессы происходят в норме и в клетках паращитовидных желез.

Наиболее убедительным доказательством индивидуальности паратиреоидного CaSR служат наблюдения специфических заболеваний, обусловленных мутациями в гене CaSR. Инактивирующие мутации вызывают развитие семейной гипокальциурической гиперкальциемии (СГГ) — заболевания с нарушением чувствительности к кальцию (см. далее) [12], тогда как активирующие мутации лежат в основе семейного гиперпаратиреоза с гиперкальциурией [13]. Более того, у мышей линии, имеющей только одну функционирующую копию гена CaSR, отмечают закономерные нарушения чувствительности паращитовидных желез к кальцию [14]. Важно отметить: соединения с кальций-миметическими свойствами, активирующие клонированные CaSR, тормозят секрецию ПТГ у человека, что используют в лечении вторичного гиперпаратиреоза [15, 16]. Несмотря на значительный прогресс в понимании активации CaSR внеклеточным кальцием, механизм, посредством которого эта активация приводит к снижению секреции ПТГ, остается неясным.



**Рис. 1.5.** Секреция паратиреоидного гормона (ПТГ). А — секреторный ответ бычьих паращитовидных желез на изменяющуюся концентрацию кальция плазмы крови. Телятам выполняли инфузию кальция хлорида или этилендиаминтетрауксусной кислоты; секрецию ПТГ оценивали по его уровням в венозной крови, оттекающей от паращитовидных желез. Точки с вертикальными линиями обозначают секрецию ПТГ (среднее арифметическое  $\pm$  стандартная ошибка среднего) в диапазоне концентраций кальция от 1,0 до 0,5 мг/дл. Количество телят и образцов указано соответственно у верхнего и нижнего концов вертикальных линий. Б — сигмоидная функция вида  $Y = \{[A-D]/[1+(X/C)^B]\} + D$ . Подобная зависимость определяется четырьмя параметрами: максимальной секрецией (А), углом наклона кривой у срединной точки (В), уровнем кальция у срединной точки, часто называемой установочной точкой (С), минимальной секрецией (D); значимость этих параметров освещена в тексте. В — взаимоотношения уровней кальция и ПТГ при обработке каждого из них в качестве независимой переменной. Пунктирная линия представляет сигмоидную взаимосвязь содержания кальция и ПТГ, если в качестве независимой переменной взят кальций. Эта кривая соответствует графикам А и Б в перевернутом виде, поскольку поменялись места оси координат. Сплошная линия отображает соотношения уровней кальция и ПТГ при использовании последнего в качестве независимой переменной; значения этой кривой получены измерениями, выполненными при инфузии ПТГ животным с удаленными паращитовидными железами. Объем фактических данных ограничен, кривые следует рассматривать как пояснительный материал. [А — из: Mayer G.P., Hurst J.G. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves // *Endocrinology*. 1978. Vol. 10. P. 1037–1042; Б — с изменениями из: Brown E.M. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol. 56. P. 572–581; В — из: Parfitt A.M. Calcium homeostasis // Mundy G.R., Martin T.J. (eds). *Physiology and Pharmacology of Bone*. Berlin: Springer-Verlag, 1993]



**Рис. 1.6.** Сигнальный путь кальций-чувствительного рецептора (CaSR). АК — арахидоновая кислота; АЦ — аденилатциклаза; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; цФЛА<sub>2</sub> — цитоплазматическая фосфолипаза А<sub>2</sub>; DAG — диацилглицерин; ERK — внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; G<sub>iα</sub> и G<sub>qα</sub> — α-субъединицы гетеротримерных G-белков типов i и q; ИТФ — инозитол-1,4,5-трифосфат; ИТФР — рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата; JNK — Jun-N-терминальная киназа; МАПК — митоген-активируемая протеинкиназа; МАПК-К — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; ФИ4-К — фосфатидилинозитол-4-киназа; ПК-С — протеинкиназа С; ФЛС — фосфолипаза С; ФИДФ — фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат. [Hofer A.M., Brown E.M. Extracellular calcium sensing and signaling // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003. Vol. 4. P. 530–538]

CaSR широко распространены. Их экспрессия в почечных канальцах и С-клетках щитовидной железы, синтезирующих кальцитонин, обеспечивает гомеостаз кальция, тогда как экспрессия в других органах, включая головной мозг, играет роль в передаче сигналов, опосредуемых кальцием. Удаление CaSR из остеобластов мыши подтвердило его участие в регуляции дифференцировки остеобластов и процессах минерализации [17]. Данные о том, что CaSR обладают чувствительностью к физиологическим уровням некоторых аминокислот [18], позволяют предполагать, что экспрессия CaSR в кишечнике, паратироидных железах и других местах может участвовать в усвоении различных питательных веществ.

### РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНА ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

Текущая регуляция уровня ПТГ в крови может быть объяснена двумя обсуждавшимися ранее механизмами — регуляцией секреции ПТГ посредством CaSR и расширением этого процесса за счет распада гормона, запасенного в клетках. Кроме того, паратириоциты способны в течение более длительных временных промежутков регулировать экспрессию гена ПТГ.

Несмотря на то обстоятельство, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> — активная форма витамина D — не оказывает прямого влияния на секрецию ПТГ, он способен значительно подавить транскрипцию гена ПТГ [19]. Эта реакция, однако, не возникает при применении 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> у животных, длительно находящихся в состоянии гипокальциемии. Возможная причина этого — снижение количества рецепторов витамина D (PBD) на паратириоцитах в условиях гипокальциемии или возрастающий синтез паратири-

видными железами кальцитриола [2]. Способность гипокальциемии преодолевать эффекты высоких доз  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  представляет собой важный защитный механизм, поскольку предоставляет паратиреоцитам возможность одновременно синтезировать значительное количество ПТГ и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в ситуациях, когда существует потребность в обоих веществах.

Кальций также участвует в регуляции биосинтеза ПТГ. В исследованиях *in vivo* показано, что у крыс быстро развивающаяся гипокальциемия приводит к увеличению количества матричной РНК (мРНК) ПТГ в течение часа. Напротив, гиперкальциемия не сопровождается изменением количества мРНК ПТГ или приводит к минимальному изменению. Таким образом, в норме торможение биосинтеза ПТГ кальцием бывает практически максимальным — так же, как и торможение секреции ПТГ. Паращитовидные железы значительно сильнее изменяют свою активность в ответ на снижение концентрации кальция, чем на ее повышение. Механизм увеличения количества мРНК ПТГ в ответ на гипокальциемию точно не определен. Экспериментальные модели предполагают регуляцию на уровне транскрипции гена, синтеза мРНК или ее стабильности. Последний механизм достаточно хорошо объясним на молекулярном уровне [21]. В паратиреоците пептидилпролилизомераза Pin1 связывается с К-гомологичным белком-регулятором сплайсинга (который относится к РНК-связывающимся белкам и способен дестабилизировать мРНК ПТГ) и активирует его. Мыши, у которых отсутствует Pin1, имеют высокое содержание ПТГ и мРНК ПТГ, а у крыс, находящихся в состоянии гипокальциемии, и крыс с хронической болезнью почек отмечают низкую концентрацию Pin1. Таким образом, Pin1 и К-гомологичный белок-регулятор сплайсинга регулируют количество мРНК ПТГ как в норме, так и в условиях патологии, а также опосредуют влияние кальция и фосфатов на стабильность мРНК ПТГ [22].

Уже на протяжении нескольких десятилетий известно, что повышение концентрации фосфата стимулирует секрецию ПТГ, главным образом за счет снижения уровня кальция и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в крови. Не очень давно в серии исследований *in vitro* [23, 24] и *in vivo* [25] было показано, что фосфат способен прямо увеличивать секрецию ПТГ, вне зависимости от его эффектов по отношению к кальцию и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Фосфат вызывает увеличение секреции ПТГ лишь с некоторой задержкой и, вероятно, действует посредством регуляции количества мРНК ПТГ. Механизмы воздействия фосфата на паратиреоциты остаются невыясненными. ФРФ23 — важный гормон, регулирующий обмен фосфата (см. далее), — активирует на паратиреоцитах рецептор ФРФ 1-го типа и его корецептор Klotho, подавляя тем самым синтез ПТГ [26]. Участвует ли этот механизм, включающий ФРФ23, в регуляторном воздействии фосфата на паращитовидные железы, неизвестно. Даже при отсутствии Klotho на клетках паращитовидных желез ФРФ23 может подавлять синтез ПТГ, воздействуя через кальциневрин-опосредованный путь [27]. Особое значение регуляция гена ПТГ приобретает у пациентов с почечной недостаточностью. В этих условиях гипокальциемия, низкий уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , повышение концентрации фосфата, ФРФ23 (см. далее) и, возможно, уремические токсины нарушают гомеостаз кальция. Назначение  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и препаратов кальция повышает абсорбцию кальция и угнетает синтез ПТГ посредством прямого воздействия на паращитовидные железы. Цинакальцет, активатор CaSR, снижает секрецию ПТГ и, таким образом, уменьшает содержание как кальция, так и фосфора [15] (в условиях почечной недостаточности эффект ПТГ по мобилизации фосфата из костной ткани превосходит его эффект по усилению фосфатурии). Предотвращение гиперфосфатемии позволяет избежать прямых и опосредованных воздействий фосфата по стимуляции секреции ПТГ.

## РЕГУЛЯЦИЯ КОЛИЧЕСТВА ПАРАТИРЕОЦИТОВ

Клетки паращитовидных желез у молодых животных могут делиться, во взрослом состоянии эта способность значительно снижается [28]. Однако количество парати-

роцитов может существенно возрастать в условиях гипокальциемии, низкого уровня  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , гиперфосфатемии, уремии или на фоне опухолевого процесса.

Кальций, действуя через CaSR, сдерживает пролиферацию паратироцитов. Клинически этот эффект был показан у пациентов с отсутствием обеих копий гена *CASR*. У новорожденных выявляют тяжелый первичный гиперпаратиреоз и крупные парашитовидные железы, диффузная гиперплазия которых, предположительно, развивается вследствие недостатка активации CaSR внеклеточным кальцием. Более того, применение кальций-миметического состава NPSR-568, непосредственно активирующего CaSR, предотвращало пролиферацию паратироцитов в условиях экспериментальной уремии.

Самостоятельная, не зависящая от кальция крови роль  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в регуляции пролиферации паратироцитов изучена в меньшей степени. Влияние  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  на количество паратироцитов было неоднократно продемонстрировано в исследованиях *in vivo*, однако в подобных экспериментах невозможно полностью исключить эффекты преходящих изменений концентрации кальция в крови. Подавление  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  пролиферации в культуре клеток парашитовидных желез [29] позволяет предполагать, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  способен прямо ингибировать деление паратироцитов. В условиях экспериментальной почечной недостаточности воздействие  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  снижает экспрессию паратироцитами рецепторов трансформирующего фактора роста (ТФР) типа  $\alpha$  (ТФР $\alpha$ ) и эпидермального фактора роста, что может частично объяснять ослабление их пролиферации [3]. Тем не менее действие витамина D посредством PBD не является основным в контроле количества паратироцитов, так как у мышей, лишенных PBD, кальций предотвращал гиперплазию парашитовидных желез [31].

Хотя возможность увеличить количество паратироцитов представляет собой важный защитный механизм против гипокальциемии, он обеспечивает достаточно медленный и трудно обратимый ответ. Когда потребность в большом количестве паратироцитов исчезает (например, после трансплантации почки при хронической почечной недостаточности), персистирующий гиперпаратиреоз может обуславливать серьезные клинические проблемы на протяжении последующих месяцев и лет. Механизмы снижения количества паратироцитов, если и существуют, остаются невыясненными. Возможность апоптоза нормальных паратироцитов не была подтверждена в экспериментах.

## Развитие парашитовидных желез

Гены, участвующие в формировании парашитовидных желез в процессе развития организма, могут также регулировать синтез ПТГ и количество паратироцитов в течение жизни, их мутации обуславливают врожденный гипопаратиреоз [32]. Таким образом, знания о развитии паратироцитов могут иметь широкое клиническое применение. Хотя генетические механизмы закладки главных паратироцитов в целом не распознаны, выяснена роль некоторых отдельных генов. Исследования на мышах с применением нокаута генов показали, что факторы транскрипции *hoxa3* [33], *rah1* [34], *rah9* [35] и *Eya1* [36] необходимы для формирования парашитовидных желез, как и других производных жаберного кармана, таких как вилочковая железа (см. Liu et al.) [37]. Другой фактор транскрипции, *Tbx1*, который регулируется паракринным фактором SHN (так называемый «сверхзвуковой еж»), экспрессируется на ранних стадиях закладки парашитовидных желез и необходим для их дальнейшего формирования. У человека и мыши отсутствие одного из аллелей гена фактора транскрипции *Tbx1*, по всей вероятности, отвечает за формирование многих компонентов синдрома ДиДжорджи, включая гипопаратиреоз [38]. При том, что совокупность этих факторов транскрипции, безусловно, необходима для закладки паратироцитов, другой транскрипционный фактор, *gcm2* у мыши и GCMB (от англ. glial cells missing homolog B)

у человека, нужен для постоянного поддержания их жизнеспособности [37]. Более того, мышь или человек [39] с отсутствующим соответственно геном *gcm2* или *GCMB* не будет иметь паращитовидных желез. У обоих видов делеция гена *gcm2* или *GCMB* (эквивалент у человека) избирательна для контроля развития паращитовидных желез, поскольку нарушения в других тканях выявлены не были. Исследования гипопаратиреоза у человека привели к выяснению вероятной роли в развитии паращитовидных желез и других факторов транскрипции. Экспрессируемый в жаберных карманах фактор транскрипции *Sox3* приводит к образованию паратироцитов. У людей с X-сцепленным гипопаратиреозом присутствует мутация концевой части гена *SOX3* по типу делеции или инсерции, что позволяет предполагать важную роль *Sox3* в развитии паращитовидных желез [40]. У носителей мутации гена, кодирующего фактор транскрипции *GATA3*, при наличии лишь одного мутантного аллеля формируется синдром, включающий гипопаратиреоз, нейросенсорную тугоухость и патологию почек [41].

## Метаболизм паратиреоидного гормона

Внедрение радиоиммунного выявления ПТГ показало, что молекулярные формы ПТГ, находящегося в циркуляции, отличаются от содержащегося в паращитовидных железах. Изучение метаболизма ПТГ и его фрагментов позволило выяснить происхождение и значимость иммунореактивного ПТГ, определяемого в крови [42]. Как было отмечено ранее, паращитовидные железы секретируют как ПТГ(1–84), так и его карбоксильные концевые фрагменты. Соотношение неактивной секретируемой формы к активной увеличивается по мере увеличения концентрации кальция в крови. Секретируемый интактный ПТГ(1–84) интенсивно метаболизируется печенью (70%) и почками (20%) и элиминируется из циркуляции с периодом полужизни, составляющим 2 мин. Этот быстрый периферический метаболизм ПТГ не зависит от колебаний уровня кальция и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  крови. Менее 1% секретируемого гормона взаимодействует с рецепторами органов-мишеней. Подобные особенности метаболизма ПТГ подтверждают, что поддержание уровня ПТГ крови обеспечено, прежде всего, за счет работы паращитовидных желез, и что уровень ПТГ может быстро реагировать при небольших изменениях скорости секреции гормона.

В печени небольшое количество ПТГ взаимодействует с его рецепторами, но большая часть расщепляется первоначально у аминокислотных остатков в положениях 33 и 36, вероятно, под действием катепсинов. В почках часть ПТГ также связывается с рецепторами, а основное количество интактного ПТГ фильтруется в клубочках и затем связывается мегалином — гигантским связанным с мембраной белком просвета канальцев [43]. Это связывание приводит к интернализации и расщеплению ПТГ в канальцах [44]. Карбоксильные концевые фрагменты ПТГ также эффективно устраняются почечной фильтрацией. Фактически почки служат единственным органом, для которого доказано участие в удалении карбоксильных терминальных фрагментов ПТГ. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) происходит аккумуляция этих фрагментов. Даже на фоне нормального функционирования почек период полужизни карбоксильных концевых фрагментов ПТГ превышает таковой для ПТГ(1–84) в несколько раз. Соответственно концентрация карбоксильных концевых фрагментов в кровотоке превышает концентрацию интактного ПТГ, даже несмотря на то обстоятельство, что последний представляет собой основную форму ПТГ, секретируемого паращитовидными железами.

Тщательный анализ фрагментов ПТГ с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и иммунологических методов выявил молекулы ПТГ с отсутствием нескольких первых аминокислот, но содержащие большую часть остальной последовательности или всю ее целиком [45]. Эти фрагменты, еще не описанные



полностью, секретируются паращитовидными железами, а также образуются при периферическом метаболизме гормона. Поскольку у них отсутствуют аминоконцевые участки ПТГ, они не способны стимулировать синтез цАМФ, воздействуя на рецепторы ПТГ/ПТГпП, и, за исключением случаев почечной недостаточности, циркулируют в крови в небольшом количестве. Тем не менее возможные биологические эффекты этих и других фрагментов ПТГ, осуществляемые, возможно, посредством ранее неизвестных рецепторов, остаются областью активных исследований. Эксперименты с ПТГ(7–84) позволяют предположить, что подобные крупные карбоксильные концевые фрагменты могут проявлять значимые эффекты *in vivo*, противоположные действию интактного ПТГ (см. обсуждение далее) [8, 46, 47].

## Эффекты паратиреоидного гормона

### ЭФФЕКТЫ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПО ОТНОШЕНИЮ К ПОЧКАМ

**Стимуляция реабсорбции кальция.** Практически весь кальций из первичного клубочкового фильтрата реабсорбируется почечными канальцами. 65% и более его подвергается реабсорбции в проксимальных извитых и прямых канальцах посредством пассивного параклеточного транспорта [48]. Интенсивность транспорта кальция в проксимальных канальцах зависит от изменений трансэпителиальной разности потенциалов, определяемых в значительной степени реабсорбцией натрия. ПТГ не оказывает существенного влияния на перенос кальция в этой области. Оставшийся кальций реабсорбируется дистальнее: 20% количества в первичном фильтрате — в кортикальном толстом восходящем колене петли Хенле\*, 10% — в дистальных извитых канальцах и собирающих трубочках. Реабсорбция кальция в кортикальном толстом восходящем колене по преимуществу также бывает пассивной парацеллюлярной, хотя возможен и активный трансцеллюлярный транспорт кальция. Продуктивный парацеллюлярный транспорт кальция и магния требует экспрессии особого белка плотных контактов — парацеллина-1, известного также как клаудин-16. Мутация гена парацеллина-1 лежит в основе редкого заболевания почек, сопровождающегося потерями кальция и магния [49]. Поскольку парацеллюлярный транспорт катионов в кортикальном толстом восходящем колене петли Хенле приводится в действие трансэпителиальной разностью потенциалов с положительным зарядом мембран, обращенных к просвету канальца, поддерживаемой активной реабсорбцией натрия, калия и хлора, реабсорбция кальция в этом отделе выражено ингибируется петлевыми диуретиками, такими как фуросемид. Описанные первоначально в паращитовидных железах CaSR экспрессируются также в кортикальном толстом восходящем колене петли Хенле. Эти рецепторы при активации высокими концентрациями кальция или магния ингибируют реабсорбцию натрия, калия и хлора в кортикальном толстом восходящем колене и тем самым парацеллюлярную реабсорбцию кальция. Это обеспечивает независимый от паращитовидных желез механизм контроля транспорта кальция в почках, напрямую реагирующий на изменения концентрации кальция крови.

Хотя ПТГ способен незначительно стимулировать парацеллюлярную реабсорбцию кальция в кортикальном толстом восходящем колене петли Хенле, основное место гормональной регуляции почечной реабсорбции кальция — дистальный отдел нефрона, который в обычных условиях практически полностью реабсорбирует оставшиеся 10% кальция, поступившего в первичный фильтрат, с помощью активного трансцеллюлярного транспорта. Как показано на рис. 1.1, внутриклеточный уровень кальция чрезвычайно низок (около 150 нМ, или 0,00015 ммоль/л) в сравнении с миллимолярными концентрациями в клубочковом фильтрате и крови. Кальций

\* Henle K.A.R. (1864–1936), немецкий хирург. В русскоязычной литературе часто используют написание «Генле», что не совсем верно. (Примеч. ред.)

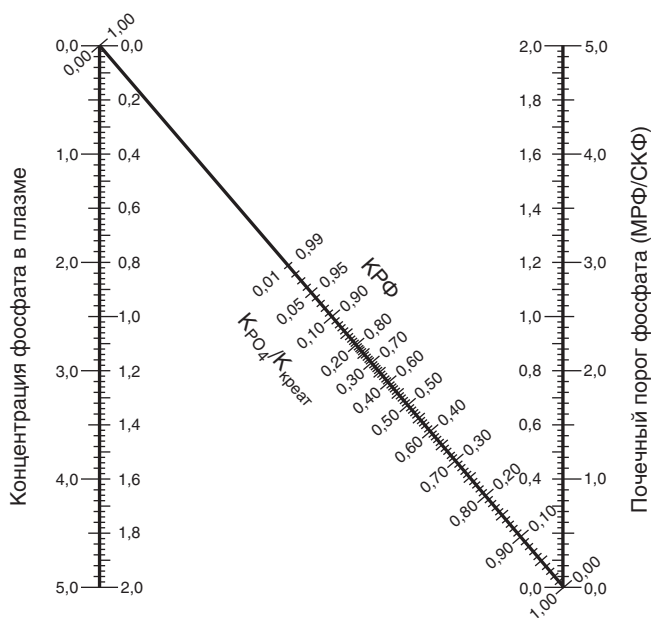
поступает из просвета в клетки дистальных канальцев по электрохимическому градиенту посредством специализированных каналов (TRPV5 и TRPV6), находящихся на апикальных мембранах клеток дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек. Внутриклеточный кальций ингибирует активность этих каналов, однако этот эффект снижается активным связыванием кальция с кальбиндином-D28K, который выступает эффективным буфером цитоплазматического кальция и транспортирует его к базальной мембране. Там кальций выводится с помощью активного процесса, вовлекающего натрий-кальциевый обменник NCX1 и АТФ-зависимый кальциевый насос [50]. ПТГ стимулирует транспорт кальция в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках, активируя такие компоненты, как TRPV5, кальбиндин-D28K и NCX, причем воздействие это имеет как прямой, так и опосредованный усилением синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  характер [50]. ПТГ быстро усиливает поступление кальция через TRPV5, вызывая фосфорилирование протеинкиназой А участка TRPV5, что препятствует его связыванию с кальмодулином, приводящему к закрытию канала [51].

Количество кальция во вторичной моче отражает все вышеперечисленные процессы канальцевой реабсорбции, но существенно зависит от уровня кальция в первичном фильтрате. Все эффекты ПТГ направлены на повышение концентрации кальция в крови, поэтому концентрация кальция в фильтрате высока при состояниях, сопровождающихся повышением содержания ПТГ. В этих условиях, несмотря на усиление реабсорбции кальция в дистальных канальцах под действием ПТГ, общее количество кальция во вторичной моче с высокой вероятностью будет увеличенным как следствие большой его концентрации в фильтрате.

**Угнетение транспорта фосфатов.** Реабсорбция фосфатов преимущественно осуществляется в проксимальных почечных канальцах, извлекающих около 80% отфильтрованного количества фосфата. Дополнительно некоторое количество фосфата (8–10%) реабсорбируется в дистальном канальце (но не в петле Хенле), оставшиеся 10–12% выводятся с мочой. Таким образом, в норме общая фракционная реабсорбция фосфата в канальцах составляет около 90%, однако более надежным критерием оценки транспорта фосфата в почках служит *почечный порог фосфата* (отношение максимальной канальцевой реабсорбции к СКФ), который можно определить по фракционной реабсорбции фосфата в канальцах с использованием номограммы (рис. 1.7), полученной в результате исследований инфузии фосфата здоровым людям и пациентам с различной патологией, нарушающей экскрецию фосфата [52].

Реабсорбция фосфата как в проксимальных, так и в дистальных канальцах выражено угнетается ПТГ, хотя в количественном отношении действие в проксимальных отделах наиболее значимо. Фосфат реабсорбируется по трансэпителиальному механизму. Транспорт из клубочкового фильтрата в клетку осуществляется специфическими натрий-фосфатными котранспортерами (NaPi), несколько типов которых было выделено и подробно описано [53]. Низкая концентрация натрия в клетке приводит в действие котранспорт натрия и фосфата, хотя фосфат при этом двигается против электрохимического градиента. В ответ на действие ПТГ максимальная скорость натрий-фосфатного котранспорта снижается, поскольку котранспортеры NaPi (как типа NaPi-IIa, так и типа NaPi-IIc) быстро (в течение 15 мин) изолируются в субапикальные эндцитозные пузырьки, после чего доставляются к лизосомам и подвергаются протеолизу [54]. ПКА и цАМФ опосредуют быстрое снижение транспорта фосфата в ответ на действие ПТГ, при этом для долгосрочного угнетения транспорта фосфата необходима также активация фосфолипазы С рецептором ПТГ [55]. Такой ответ на ПТГ зависит от факторов, регулирующих  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмен (NHERF — от англ.  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange regulatory factors), которые взаимодействуют как с рецепторами ПТГ/ПТГнП, так и с котранспортерами NaPi-II, и контролируют тип сигнального пути рецептора ПТГ [56, 57]. Напротив, при гипопаратиреозе экспрессия белка NaPi и мРНК подвергается повышающей регуляции.





**Рис. 1.7.** Номограмма для определения почечного порога фосфата (МРФ/СКФ) на основании концентрации фосфата в плазме крови и фракционной канальцевой реабсорбции фосфата (КРФ) или фракционной экскреции фильтрованного фосфата (1-КРФ, или  $K_{PO_4}/K_{креат}$  — отношение клиренса фосфата к клиренсу креатинина). Поскольку концентрация фосфата в крови влияет на его транспорт в почках, почечный порог фосфата имеет преимущество в диагностике патологии реабсорбции фосфата. К — клиренс; креат — креатинин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации. [Walton R.J., Bijvoet O.L.M. Nomogram of derivation of renal threshold phosphate concentration // Lancet. 1975. Vol. 2. P. 309–310.]

Фосфат, поступающий с пищей, также регулирует экспрессию и активность натрий-фосфатных котранспортеров и, таким образом, абсорбцию фосфата в проксимальных канальцах, действуя в качестве не зависящего от ПТГ механизма. Так, ограничение приема фосфатов с пищей приводит к стимуляции реабсорбции фосфата, превосходящей эффект ПТГ в проксимальных канальцах. Вероятно, эта регуляция экспрессии  $NaPi$  количеством фосфата пищи опосредована ФРФ23 [58] (см. далее).

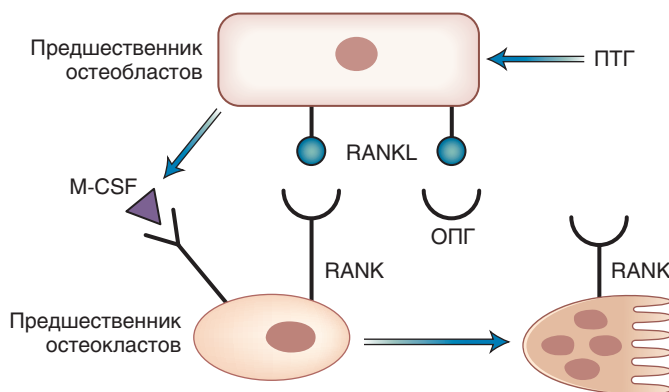
**Прочие почечные эффекты ПТГ.** ПТГ стимулирует синтез  $1,25(OH)_2D$  в проксимальных канальцах, быстро активируя транскрипцию гена  $1\alpha$ -гидроксилазы 25-гидроксивитамина D ( $25[OH]D$ ) — эффект, который может быть преодолен гиперкальциемией или  $1,25(OH)_2D$ . Взаимодействия  $1,25(OH)_2D$  и ПТГ в процессе регуляции гена  $1\alpha$ -гидроксилазы 25-гидроксивитамина D включают как опосредованное ПКА фосфорилирование активирующего фактора транскрипции, так и опосредованное протеинкиназой С деметилирование участка ДНК, предшествующего гену  $1\alpha$ -гидроксилазы 25-гидроксивитамина D [59]. ПТГ ингибирует транскрипцию гена 24-гидроксилазы 25-гидроксивитамина D в проксимальных канальцах и противодействует повышающей регуляции активности 24-гидроксилазы, осуществляемой  $1,25(OH)_2D$  (см. обсуждение в разделе «Метаболизм витамина D»). ПТГ угнетает реабсорбцию в проксимальных канальцах натрия, воды и бикарбоната, действуя в основном как ингибитор натрий-протонного обменника (NHE3) натрий-калиевой базальной АТФазы. Кроме того, ПТГ стимулирует глюконеогенез в проксимальных канальцах и непосредственно действует на подоциты клубочков, снижая скорость фильтрации как отдельного нефрона, так и почки в целом.

## ЭФФЕКТЫ ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА ПО ОТНОШЕНИЮ К КОСТИ

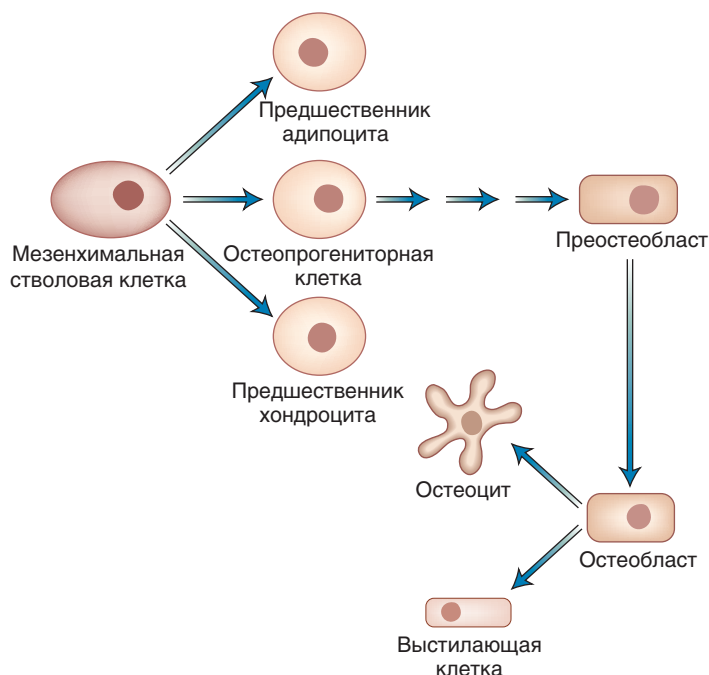
ПТГ воздействует на костную ткань сложным образом, поскольку оказывает прямые и непрямые эффекты на различные типы клеток. В течение длительного времени высвобождение кальция из кости вследствие стимуляции резорбции рассматривали как основной эффект ПТГ. Однако это лишь часть общей картины. На самом деле введение ПТГ любым путем стимулирует и костную резорбцию за счет увеличения количества остеокластов, и остеобразование, повышая количество остеобластов. Преобладание одного из этих механизмов определяется дозой ПТГ и способом его введения. При длительном введении ПТГ преобладает резорбция кости, и главным результатом становится высвобождение кальция со снижением костной массы. Это действие ПТГ лежит в основе гиперкальциемии, возникающей при первичном гиперпаратиреозе. Таким же образом введение растворимой формы лиганда рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL — от англ. receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand), основного медиатора действия ПТГ, усиливает резорбцию кости остеокластами (рис. 1.8), увеличивая также количество остеокластов. При этом RANKL вызывает даже большее снижение костной массы, поскольку длительно вводимый ПТГ увеличивает количество остеобластов сильнее, чем RANKL [60]. Эти данные позволяют предполагать, что причина, по которой ПТГ повышает остеобразование, — то обстоятельство, что этот эффект может способствовать сохранению костной массы в периоде длительной потребности в ПТГ.

**ПТГ стимулирует остеобразование.** Применение низких доз ПТГ или его активных аминоконцевых фрагментов в виде подкожных инъекций 1 раз в день приводит к повышению костной массы и лишь преходящему изменению уровня кальция в крови. Механизмы этих разнонаправленных эффектов ПТГ остаются не до конца понятными, но, несомненно, отражают разнообразие клеток кости, непосредственно отвечающих на действие ПТГ, различия во времени этих ответных реакций и непрямые эффекты ПТГ, обусловленные аутокринным и паракринным путями [61].

На рис. 1.9 представлена остеобластная клеточная линия (см. также главу 2). Остеобласты, вероятно, происходят из мезенхимальных полипотентных стволовых клеток, которые, по крайней мере *in vitro*, способны дифференцироваться в хондроциты, адипоциты, остеобласты и другие типы клеток [62]. Периваскулярные клетки



**Рис. 1.8.** Контроль клетками остеобластической линии остеокластогенеза и активности остеокластов. Паратиреоидный гормон (ПТГ) действует на рецепторы ПТГ/ПТГ-подобного пептида предшественников остеобластов, повышая синтез макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) и лиганда рецептора активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL), а также снижая продукцию остеопротегерина (ОПГ). M-CSF и RANK-лиганд (RANKL) стимулируют образование остеокластов и повышают активность зрелых остеокластов посредством связывания с рецепторами RANK. ОПГ блокирует взаимодействие RANKL и RANK



**Рис. 1.9.** Остеобластическая линия клеточной дифференцировки. Все предшественники остеобластов способны к пролиферации, остеобласты трансформируются в остеоциты и выстилающие клетки кости без дальнейшей пролиферации. Выстилающие клетки после стимуляции паратиреоидным гормоном могут вновь приобретать признаки остеобластов. На каждом из этапов дифференцировки возможна апоптотическая гибель клеток

кости человека способны воссоздавать костную ткань, что поддерживает гемопоэз после трансплантации этих клеток под кожу мыши [63]. Возможно, эти клетки являются одними из предшественников остеобластов *in vivo*. Детерминированные клетки-предшественники остеобластической линии делятся, образуя преостеобластические стромальные клетки (также способные к делению), становящиеся остеобластами. Остеобласты — не способные к делению кубические клетки, расположенные на костной поверхности и активно создающие вещество кости. Эти клетки могут окружать себя вновь создаваемым костным матриксом и образуют значительное количество ветвящихся отростков, превращаясь в остеоциты. В другой ситуации остеобласты могут прекратить синтезировать костный матриксом и сохраняются как неактивные выстилающие клетки кости. Не все преостеобласты и остеобласты созревают, различное их количество подвергается апоптозу — программируемой смерти [64].

Введение ПТГ способно влиять на дифференцировку клеток остеобластической линии [61]. Как постоянное, так и прерывистое введение ПТГ *in vivo* увеличивает количество остеобластов, активную остеобластическую поверхность, скорость формирования кости. При прерывистом введении ПТГ крысам снижается количество клеток-предшественников за счет увеличения числа активных остеобластов [65]. Дальнейшие исследования с использованием генетически маркированных мышей показали, что ПТГ активирует превращение выстилающих клеток в остеобласты [66]. В дополнение к этому снижение частоты апоптоза остеобластов после прерывистого введения ПТГ также ведет к увеличению количества остеобластов [64]. Прерывистое введение ПТГ *in vivo*, вероятно, увеличивает количество ранних предшественников остеобластов, что подтверждается, в частности, увеличением общего количества колоний стромальных

клеток (колониеобразующие единицы фибробластов) и продуцирующих щелочную фосфатазу колониеобразующих единиц фибробластов при культивировании клеток костного мозга *in vitro* вслед за прерывистым введением крысам ПТГ (1–34) [67].

При непрерывном введении ПТГ крысам, имитирующем состояние первичного гиперпаратиреоза, в костном мозге аккумулируется значительное количество пролиферирующих, синтезирующих щелочную фосфатазу фибробластических клеток, что, вероятно, соответствует картине фиброзного остеита при первичном гиперпаратиреозе. При завершении инфузии ПТГ фибробластические клетки исчезают, уступая место пролиферирующим остеобластам. Это позволяет предполагать, что многие из клеток фибробластического ряда были предшественниками остеобластов [68].

В дополнение к влиянию на количество остеобластов, ПТГ различными механизмами изменяет активность зрелых остеобластов. При добавлении ПТГ к костной ткани черепа *in vitro* остеобласты снижают синтез коллагена I и матричных протеинов. Это может в некоторой степени отражать способность ПТГ направлять фактор транскрипции Runx2 по пути протеосомной деструкции [69]. Однако наиболее очевидный эффект ПТГ *in vivo* — усиленное формирование кости остеобластами, вероятно, вследствие непрямого действия на аутокринные и паракринные пути. Стимуляция ПТГ клеток остеобластического ряда приводит к высвобождению этими клетками факторов роста, таких как ИФР1, ФРФ2 и амфирегулин [70]. ПТГ также снижает синтез протеина dickkopf-1 [71] и склеростина [72] — ингибиторов пути Wnt [73], эти эффекты должны усиливать анаболическое действие белков Wnt на остеобласты. В дальнейшем, поскольку матрикс кости — богатый источник ростовых факторов остеобластов, высвобождение этих факторов роста вслед за индуцированной ПТГ резорбцией кости может усиливать остеообразование и способствовать миграции остеобластов к участкам формирования кости [74]. Таким образом, разнообразными прямыми и косвенными эффектами ПТГ способствуют усилению формирования костной ткани.

**ПТГ усиливает резорбцию кости.** Парадоксальным образом остеокласты — клетки, резорбирующие кость и происходящие из гемопоэтических предшественников, — не имеют рецепторов ПТГ. Вместо этого клетки остеобластического ряда, включая преостеобласты, остеобласты и остеоциты, передают сигналы предшественникам остеокластов, побуждая их сливаться и формировать зрелые остеокласты. Это сигнальное взаимодействие также стимулирует зрелые остеокласты к резорбции кости и предотвращению апоптоза (см. рис. 1.8). Два белка клеточной поверхности, макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF — от англ. macrophage colony-stimulating factor) и RANKL, необходимы для стимуляции остеокластогенеза [75], а RANKL — и для активации зрелых остеокластов. Фактор роста M-CSF экспрессируется и как секретлируемый белок, и как белок клеточной поверхности; синтез обеих форм стимулируется ПТГ [76]. RANKL, называемый также лигандом остеопротегерина (ОПГ), фактором дифференциации остеокластов и TRANCE [зависимым от фактора некроза опухоли (ФНО), индуцируемым активацией цитокином], является мембраносвязанным членом семейства ФНО. Синтез его также стимулируется ПТГ. RANKL связывается с рецептором активатора ядерного фактора  $\kappa$ B (RANK — от англ. receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B) — членом семейства рецепторов ФНО. RANK выявлен как на предшественниках остеокластов, так и на зрелых остеокластах. Связывание RANKL и RANK может быть блокировано ОПГ — другим белком семейства рецептора ФНО. ОПГ, называемый также OCIF и TR1, секретируется клетками остеобластического ряда и находится в циркуляции. ПТГ подавляет синтез и секрецию ОПГ этими клетками. Таким образом, ПТГ, увеличивая локально в кости уровень RANK и снижая уровень ОПГ, способствует усилению костной резорбции.

Активация рецепторов ПТГ также обуславливает высвобождение кальция из кости посредством менее изученного механизма, называемого остеоцитным остеолитом. Остеоциты способны напрямую высвободить минеральные вещества непосредственно из окружающего их костного матрикса. Так, у мышей при лактации лакуны,