

Водно-электролитный и фосфорно-кальциевый обмен

кафедра химии ОрГМУ



**Антуан
де Сент-Экзюпери**

Вода! У тебя нет ни вкуса, ни цвета, ни запаха, тебя не опишешь, тобой наслаждаешься, не понимая, что? ты такое. Ты не просто необходима для жизни, ты и есть жизнь.

Ты — величайшее в мире богатство, но и самое непрочное — ты, столь чистая в недрах земли. Ты не терпишь примесей, не выносишь ничего чужеродного, ты — божество, которое так легко спугнуть... Но ты даешь нам бесконечно простое счастье.

Водно-электролитный обмен – это обмен воды и основных электролитов :

Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , HPO_4^{2-}

Функции воды

- Является растворителем полярных и нейтральных молекул и диспергирует соединения, содержащие гидрофобные группы;
- Участвует в биохимических реакциях (гидролиза, гидратации и дегидратации, окисления, синтеза);
- Транспортирует к тканям и клеткам питательные вещества и удаляет продукты метаболизма;
- Терморегуляторная (путем испарения воды);
- Механическая роль (скольжение трущихся поверхностей суставов и т. д.);
- Участвует в формировании внутриклеточных гелей и фазовых переходах гель-золь.

Распределение воды в организме

Вода составляет до 60 % массы тела:

(у мужчин 55—70 %, у женщин 45—60 %)

40 % от массы тела – внутриклеточная вода

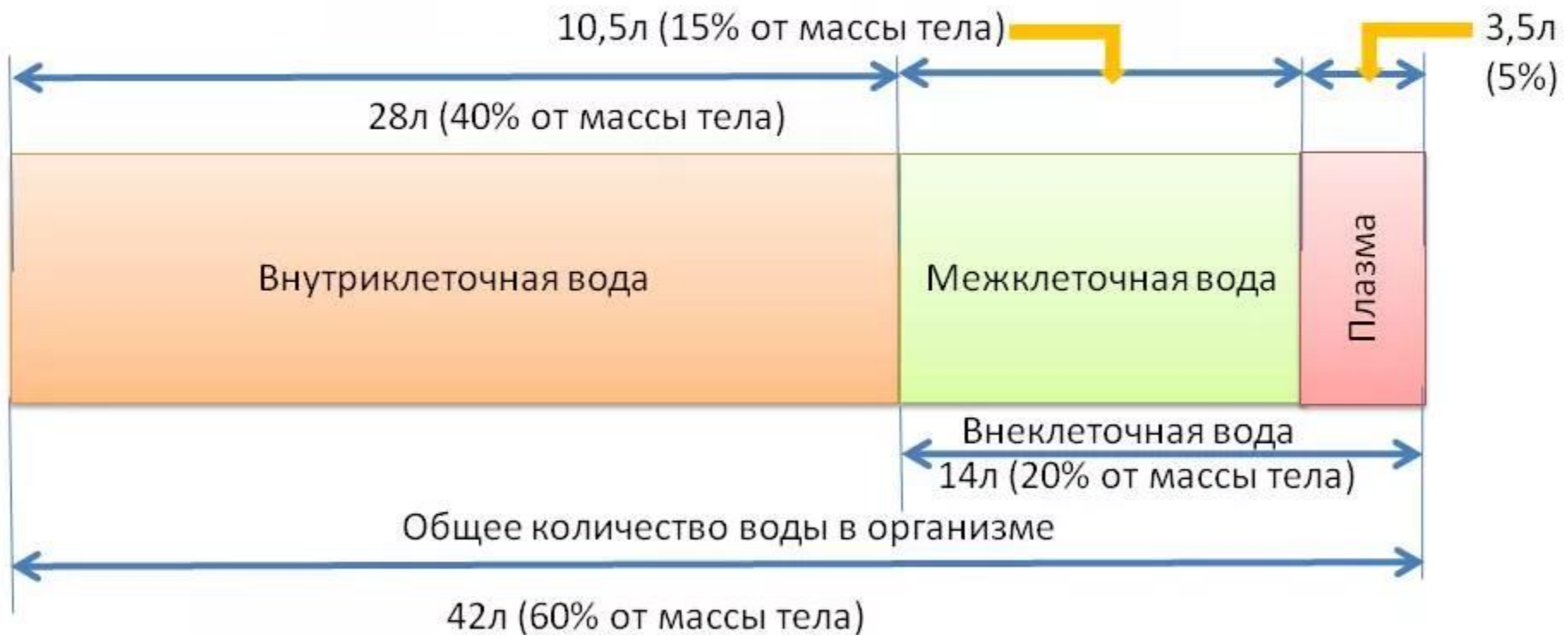
20 % от массы тела – внеклеточная вода (межклеточная и внутрисосудистая жидкость)

Межклеточная жидкость включает *неорганизованную воду*, которая относительно свободно перемещается в межклеточном пространстве (около 10 % от массы тела — 7 л) и

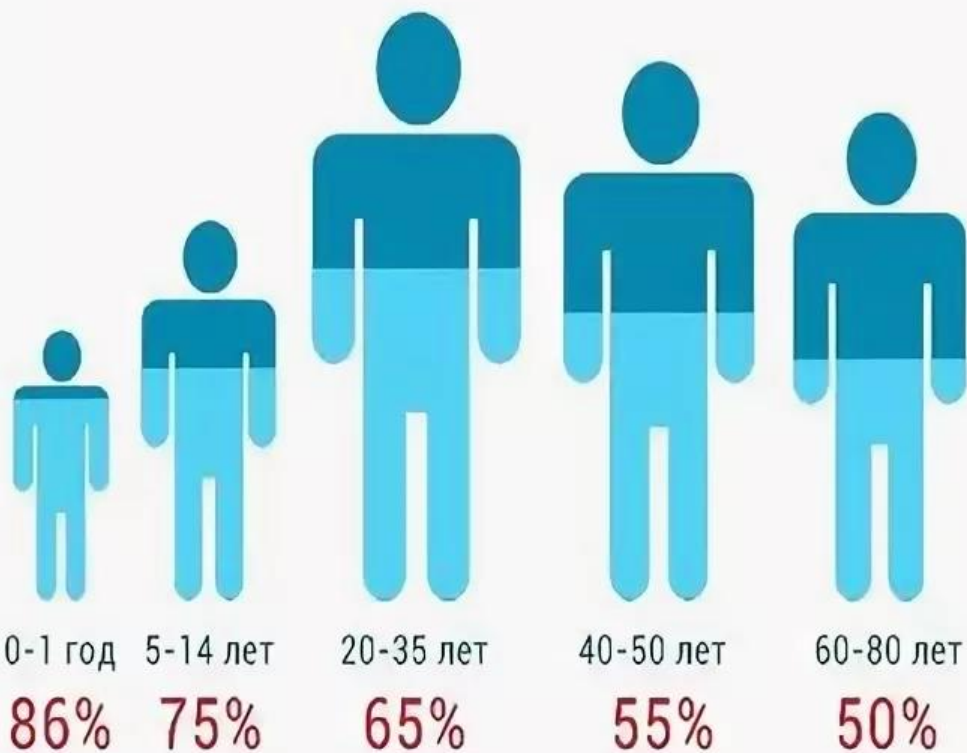
организованную воду, которая связана со структурами межклеточного пространства (с коллагеновыми волокнами, рыхлой соединительной тканью) – составляет примерно 10 % от массы организма – 7 л)

Внутрисосудистая жидкость — плазма крови — составляет 5 % массы, т. е. около 4 л жидкости.

Распределение воды в организме человека



СОДЕРЖАНИЕ ВОДЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА



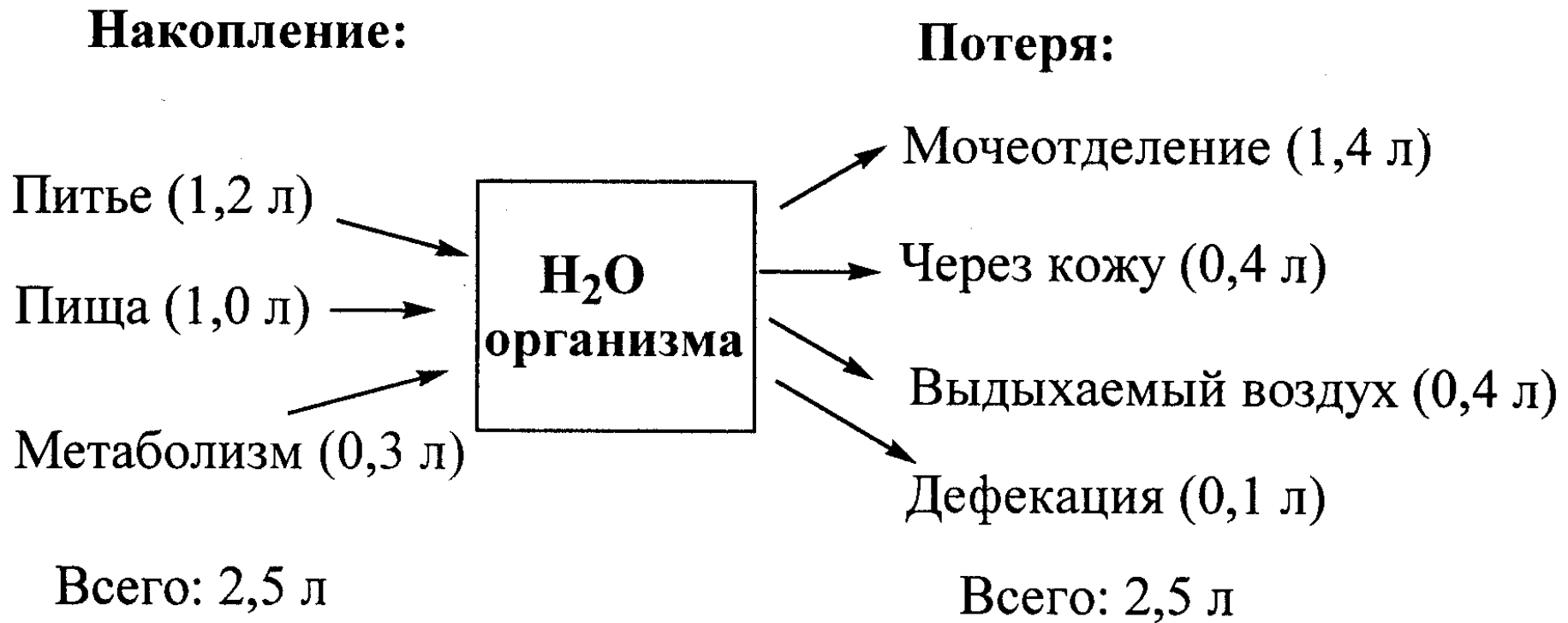
СООТНОШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ВОДЫ К МАССЕ ТЕЛА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ЧЕЛОВЕКА



Поступление воды в организм

- Средняя суточная потребность взрослого человека в воде 2,5-2,8 л (40 мл на кг массы тела). У детей, при расчете на кг массы тела, потребность в воде в несколько раз выше, чем у взрослых.
- Основные источники воды:
- Питьевая вода 900-1000 мл/сутки
- Жидкая пища 600 - 650 мл/сутки
- Твердая пища 650- 700 мл/сутки
- Эндогенная вода 350- 450 мл/сутки
(образуется в организме при окислении органических соединений)
- Всего: 2500-2800 мл/сутки

Баланс воды в организме



Показатели водно-электролитного гомеостаза

- Осмотическое давление (определяется содержанием всех осмотически активных веществ в плазме крови, прежде всего Na^+)
- ОЦК – объем циркулирующей крови (зависит от объема внеклеточной и внутриклеточной жидкости)

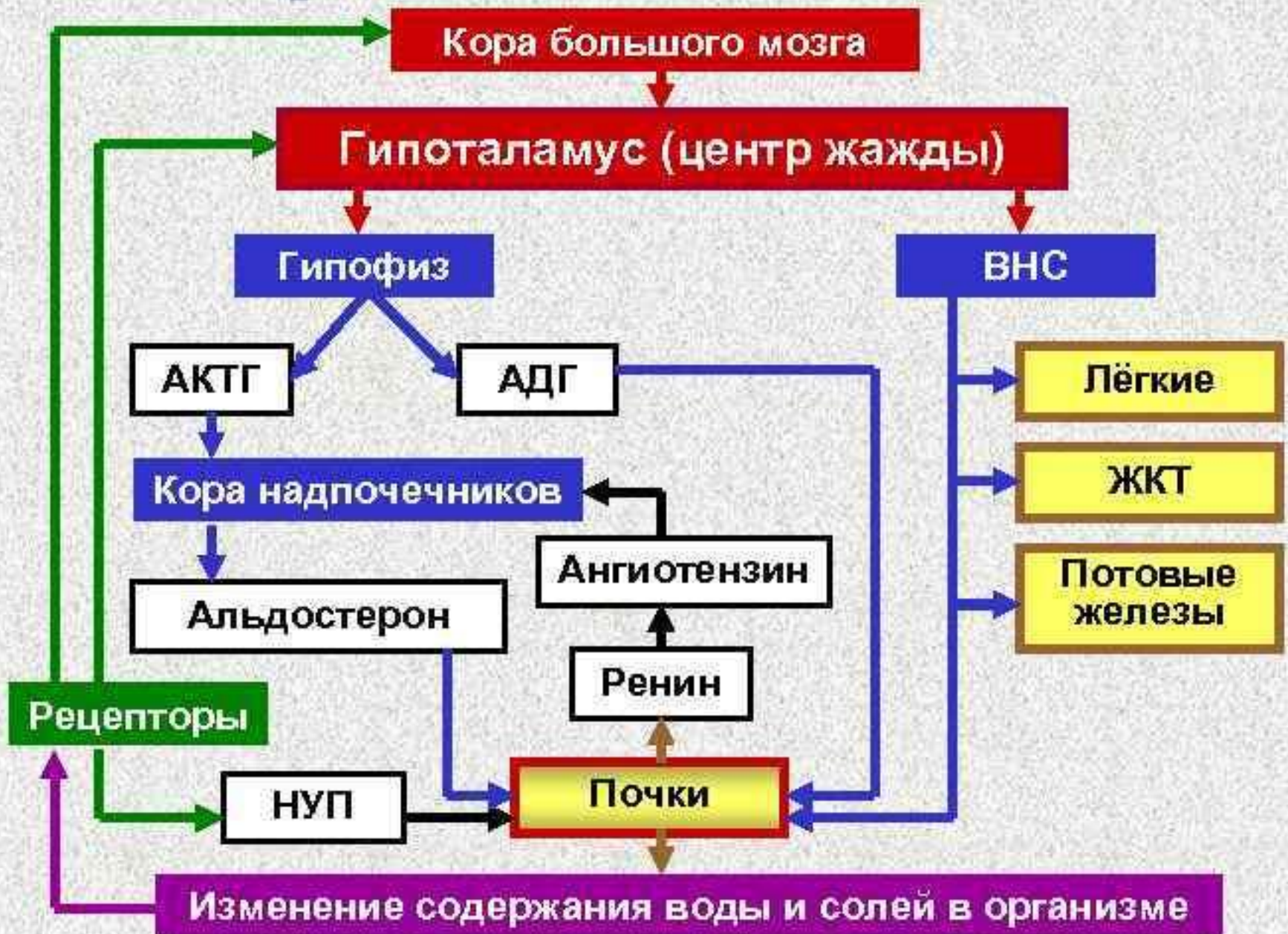
Изменение этих показателей запускает механизмы тонкой регуляции водно-солевого баланса, приводящие их к норме

Регуляция водно-электролитного обмена

Основными регуляторами водно-электролитного обмена являются:

- *Вазопрессин*
- *Альдостерон*
- *РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновая система)*
- *ПНУФ (предсердный натрийуретический фактор, он же НУП – натрийуретический пептид)*

Регуляция обмена воды



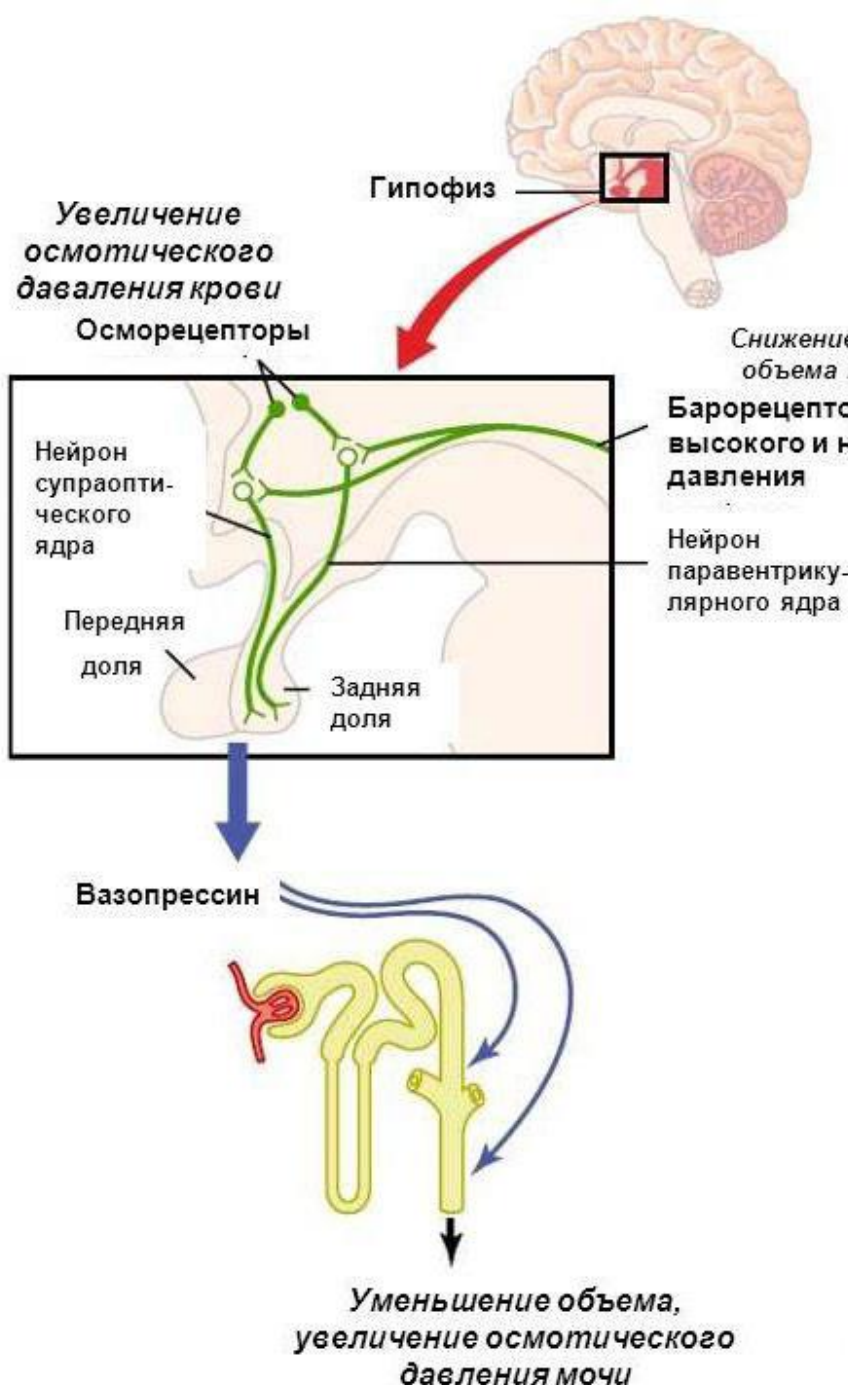
Вазопрессин (антидиуретический гормон)

- Состоит из 9 аминокислот:

Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-(Arg или Lys)-Gly

- Синтезируется в виде прогормона в гипоталамусе, поступает в заднюю долю гипофиза, где расщепляется с образованием свободного гормона
- *Сигнал выброса*: гиповолемия, повышение осмотического давления крови, стресс, боль, прием некоторых лекарственных препаратов, и др.
- *Органы-мишени* : почки, печень, сосудистая стенка.
- *Механизм действия* : мембранно-внутриклеточный посредники:
 - цАМФ (через V2-рецепторы) - почки,
 - метаболиты фосфолипидов(через V1-рецепторы) - сосуды

Вазопрессин (АДГ)



Снижение ОЦК →

раздражение барорецепторов →

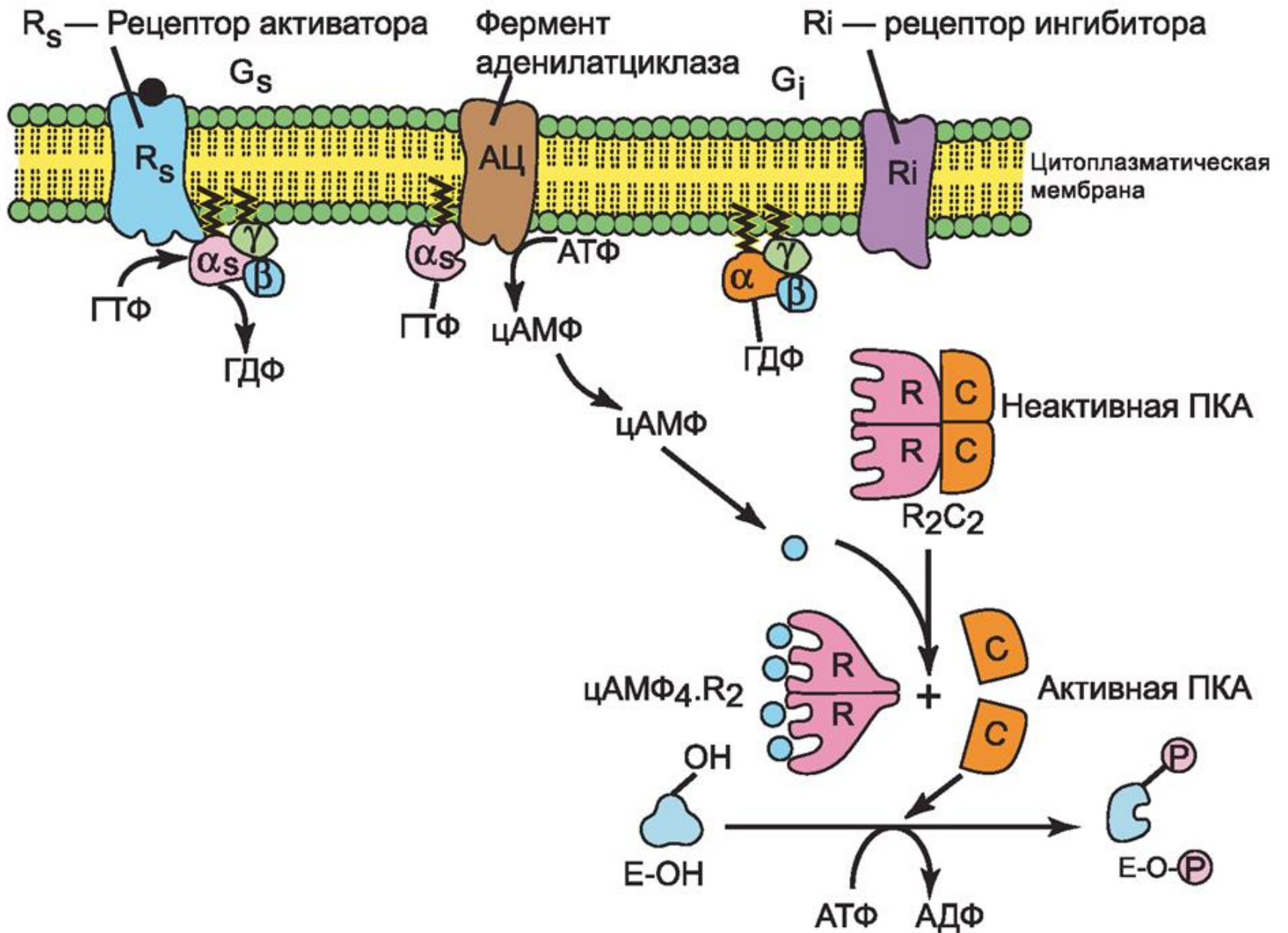
выброс вазопрессина →

Вазопрессин действует на клетки почечных канальцев через V₂-рецепторы и ч/з цАМФ активирует протеинкиназу A →

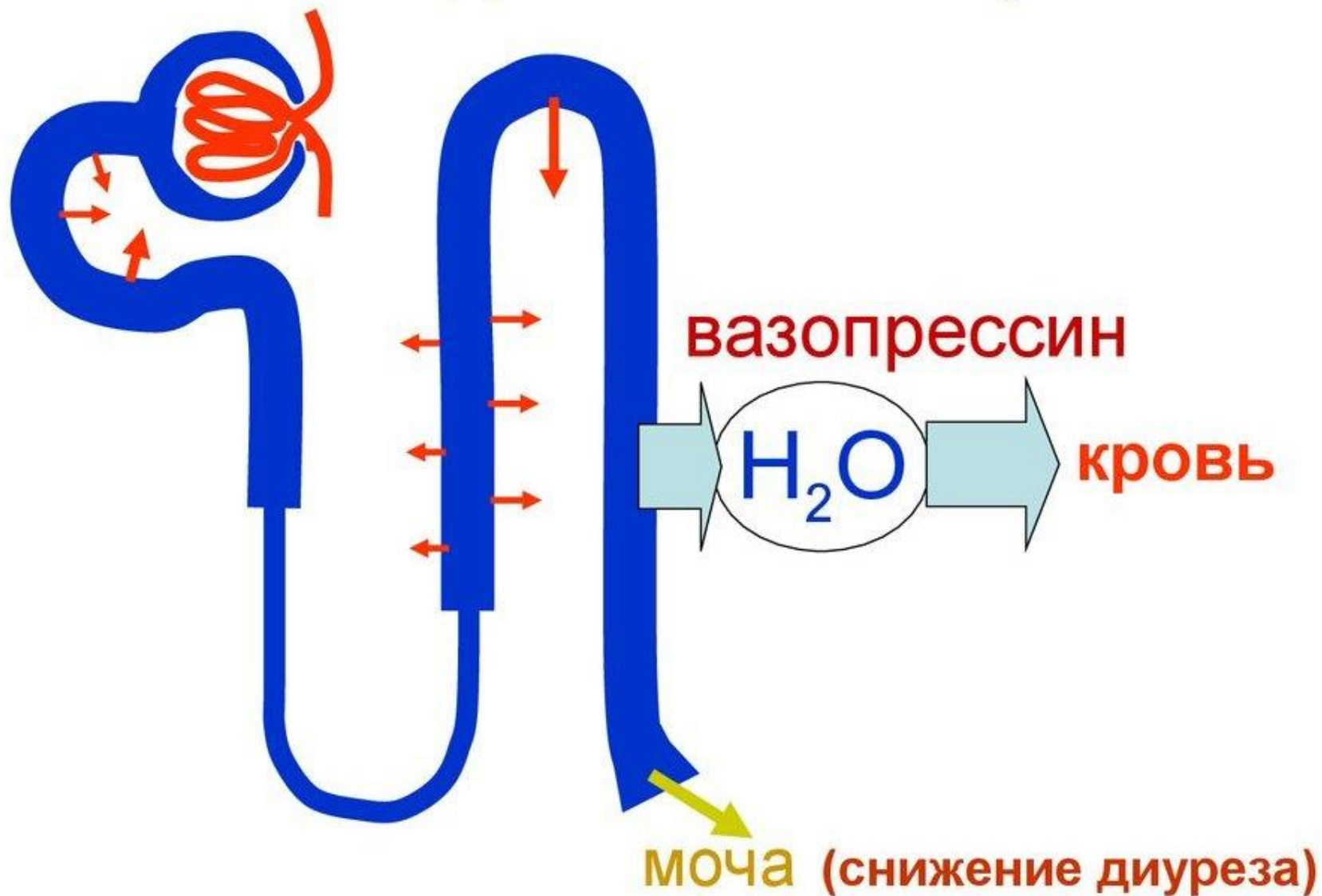
- Протеинкиназа A фосфорилирует белки и ферменты клетки,
- при этом происходит экспрессия генов, отвечающих за синтез белка аквапорина – 2 →
- Аквапорин - 2 встраивается в мембраны клеток почечных канальцев и образует каналы для воды, по которым
- вода возвращается в кровеносное русло.

Аденилатциклазная мессенджерная система

- В нем задействовано минимум пять белков:
- 1) рецептор гормона;
- 2) G-белок, осуществляющий связь между аденилатциклазой и рецептором;
- 3) фермент аденилатциклаза, выполняющая функцию синтеза циклического АМФ (цАМФ);
- 4) цАМФ-зависимая протеинкиназа, катализирующая фосфорилирование внутриклеточных ферментов или белков-мишеней, соответственно изменяя их активность;
- 5) фосфодиэстераза, которая вызывает распад цАМФ и тем самым прекращает (обрывает) действие сигнала



Механизм действия вазопрессина



Вазопрессин (АДГ)

- Рецепторы V1 располагаются в стенке сосудов
- Действуя на эти рецепторы вазопрессин через посредников - метаболитов фосфолипидов, вызывает выход кальция из ЭПС в цитозоль.
- Это приводит к мышечному сокращению, спазму сосудов и повышению артериального давления.

Инозитолфосфатная система

1. Связывание гормона с рецептором → меняется конформация рецептора.

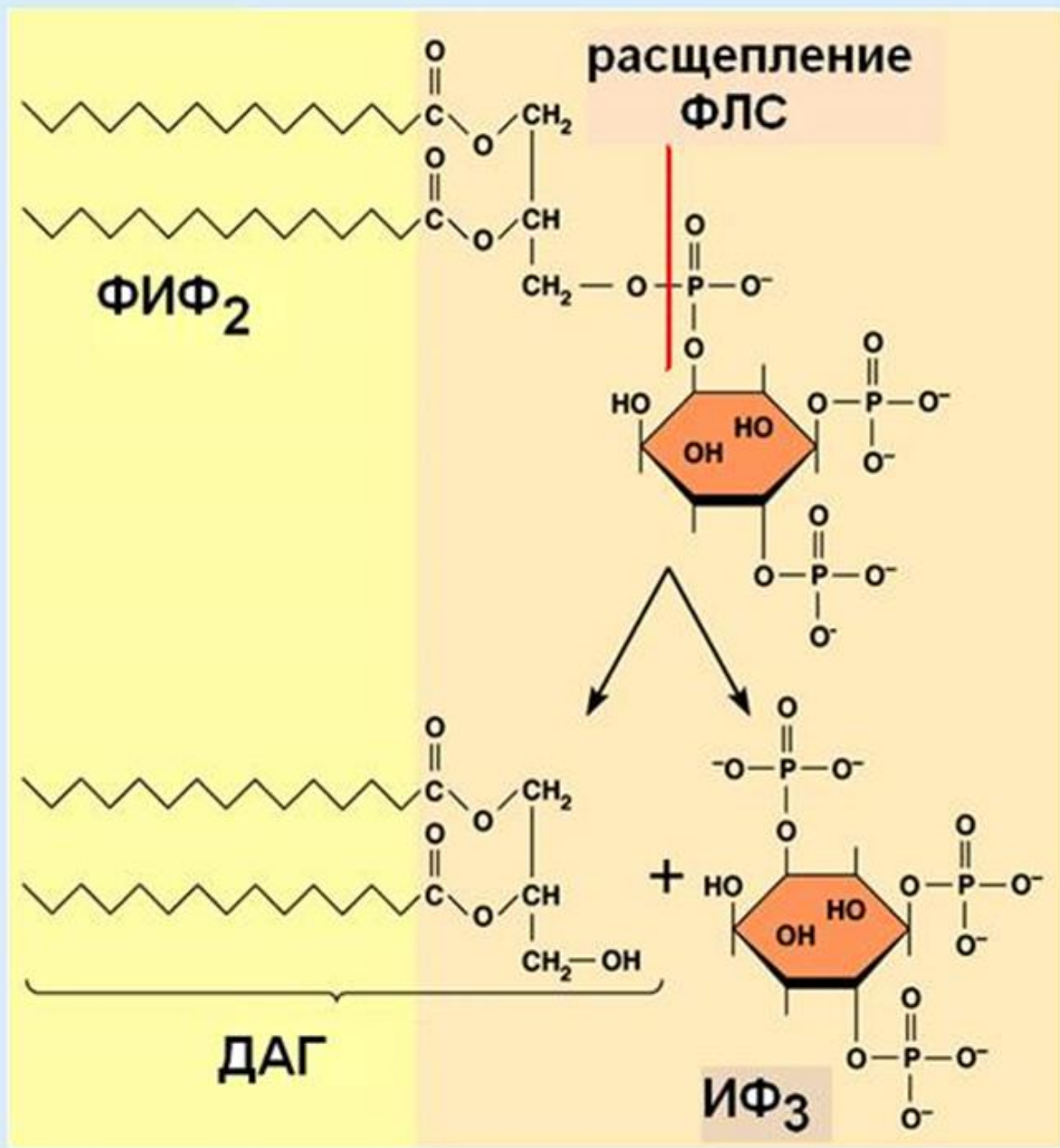
2. Изменение конформации соответствующего G-белка, сопряженного с рецептором.

3. Активация мембранного фермента фосфолипазы C субъединицами G-белка;

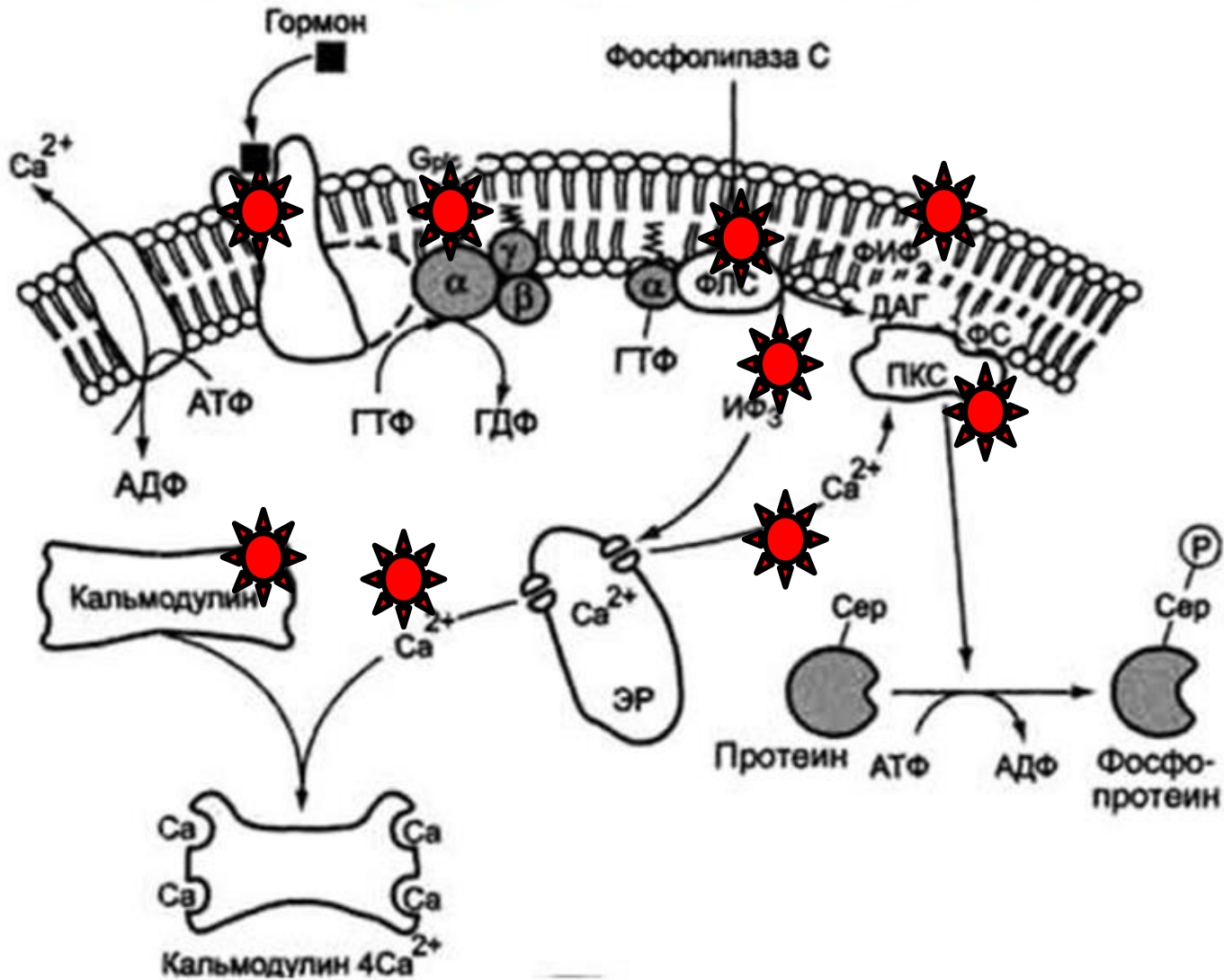
4. Образование в цитозоле двух вторичных посредников путем гидролиза ФИФ₂. - **ДАГ** и **ИФ₃** Сигнал раздваивается:

А. **ДАГ** активирует в цитозоле **протеинкиназу C**, которая катализирует фосфорилирование регуляторного фермента и меняется активность фермента

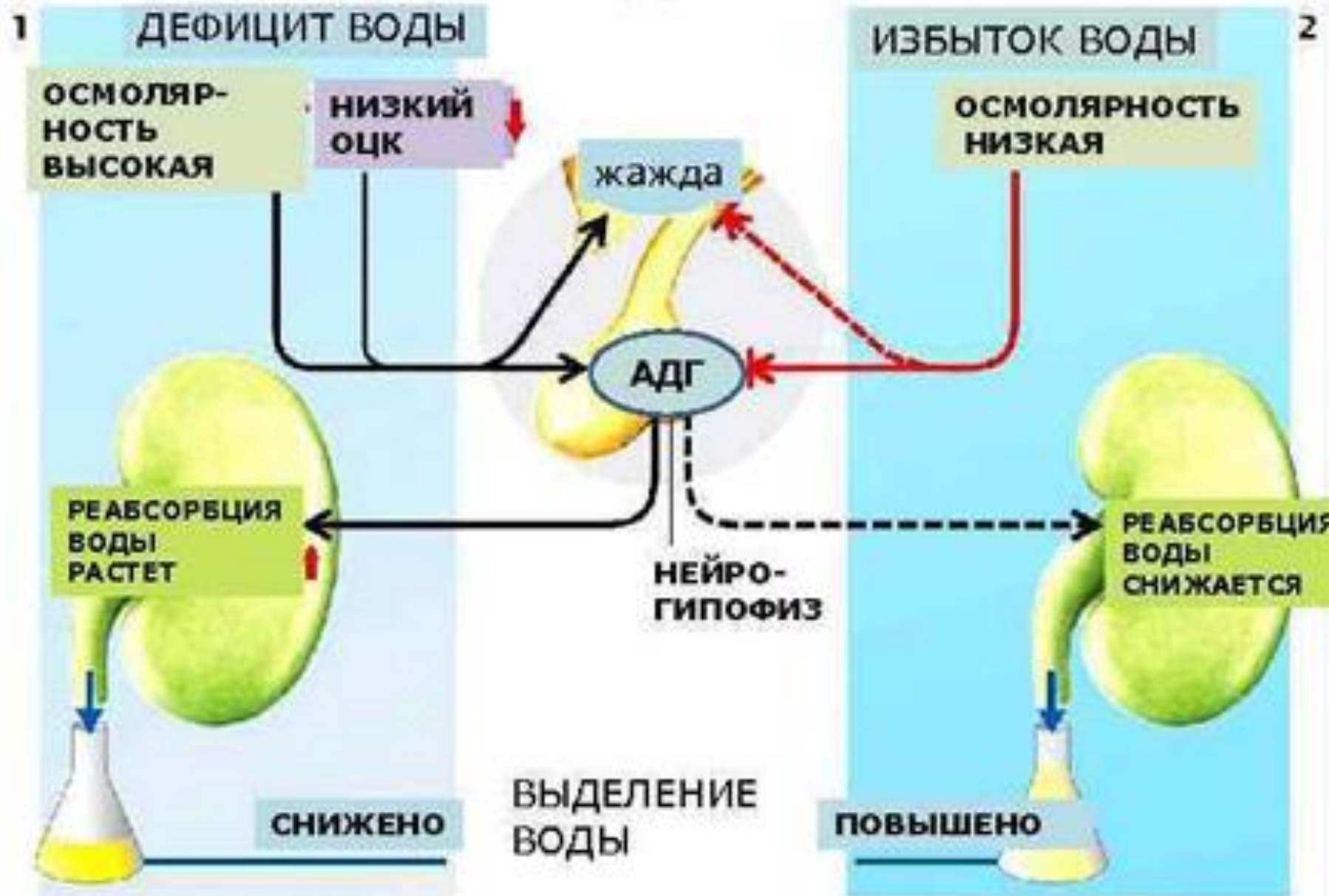
Б. **ИФ₃** в клетке связывается с **Ca²⁺** каналами ЭР, каналы открываются, и **Ca²⁺** поступает в цитозоль, связывается с белком- кальмодулином и этот комплекс активирует **Ca²⁺ кальмодулинзависимую протеинкиназу** которая фосфорилирует ферменты и меняется их активность



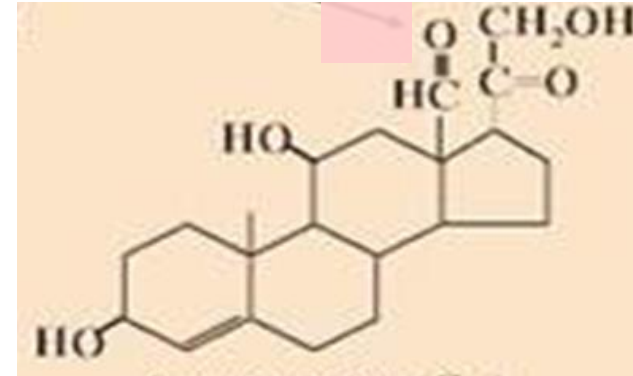
Инозитолфосфатная мессенджерная система



ВАЗОПРЕССИН = АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН



Альдостерон - наиболее активный минералокортикоид



- *Сигнал выброса:*

- низкая концентрацией Na^+ (*гипонатриемия*) и высокая концентрация K^+ (*гиперкалиемия*) в плазме крови;

- действие ренин-ангиотензиновой системы

- *Органы-мишени* : почки

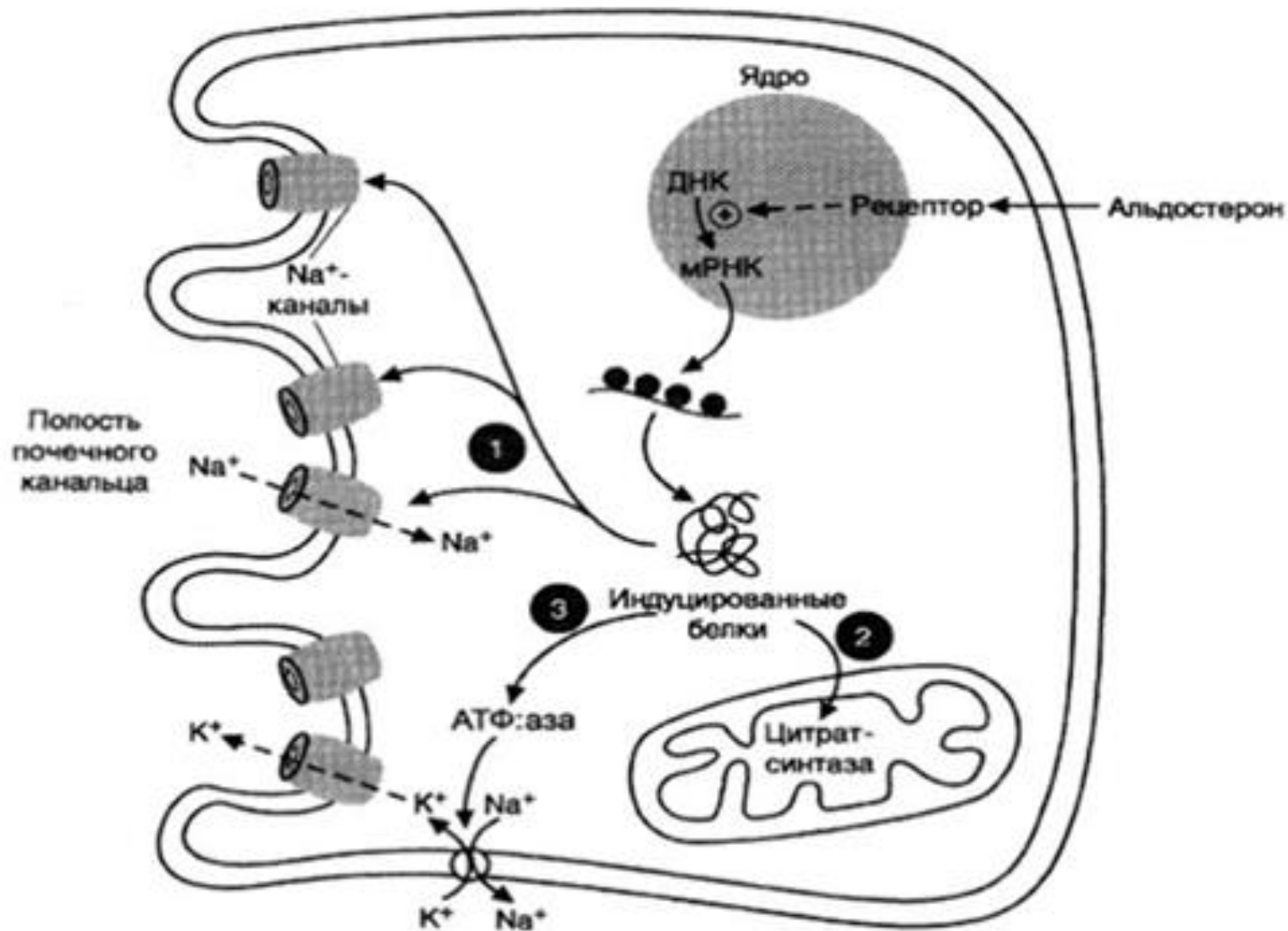
- *Механизм действия* : прямой

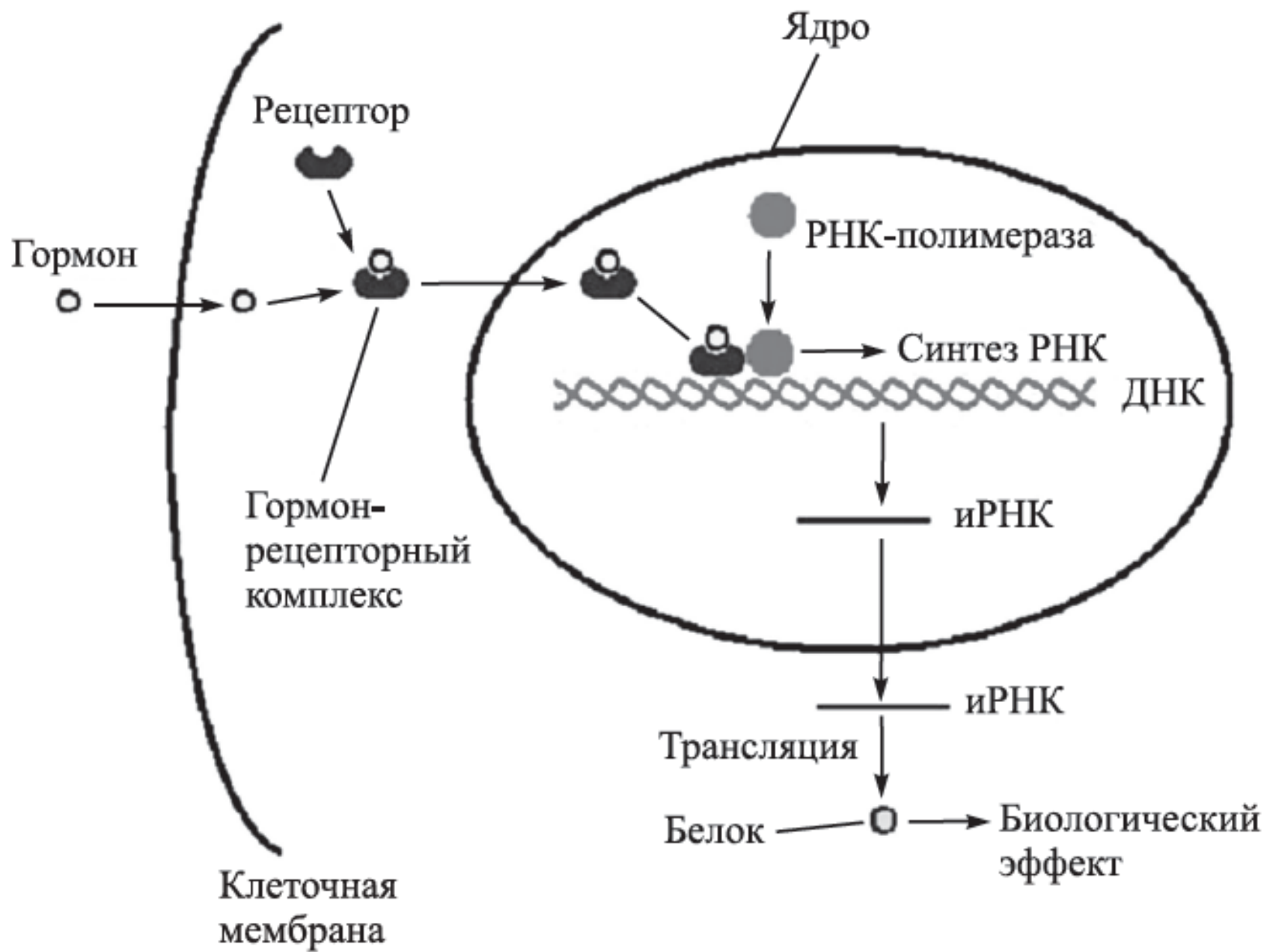
- комплекс гормон-рецептор взаимодействует с определённым участком ДНК

- изменяет скорость транскрипции и трансляции специфических белков, участвующих в реабсорбции ионов натрия в канальцах нефронов

- результат: задержка $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ в организме и возрастание экскреции калия.

Механизм действия альдостерона





После проникновения липофильного гормона в клетку происходит:

- образование комплекса гормон-рецептор, который перемещается в ядро клетки или находится в ядре, где взаимодействует с регуляторным участком ДНК – энхансером или сайленсером;
- взаимодействие с энхансером приводит к увеличению, а взаимодействие с сайленсером – к уменьшению доступности промотора для РНК-полимеразы;
- увеличение или уменьшение скорости транскрипции структурных генов;
- увеличение или уменьшение скорости трансляции;
- изменение количества белков (в том числе и ферментов), которые влияют на метаболизм и функциональное состояние клетки.

Эффекты гормонов, передающих сигнал через внутриклеточные рецепторы, реализуются через несколько часов, так как на протекание транскрипции и трансляции требуется время.

Альдостерон

- *Механизм действия :*

1. Вслед за натрием в кровь возвращаются пассивно ионы хлора.
2. В результате осмотическое давление в системе восстанавливается, и концентрация ионов натрия увеличивается в плазме крови, а, значит и в первичной моче.
3. В ответ на реабсорбцию натрия в просвет почечных канальцев активно экскретируются ионы калия и протоны.
4. Такое перераспределение ионов осуществляет фермент K^+ , Na^+ -АТФ-аза, синтез которой возрастает под влиянием альдостерона.
5. Кроме этого альдостерон стимулирует окислительные процессы в почках, повышает потребление кислорода, увеличивает процессы окислительного фосфорилирования, синтез АТФ.

РААС

Ренин-ангиотензин- альдостероновая система

1. Ферменты

- Ренин
- Ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II или диспептидилкарбоксипептидаза)

2. Гормоны

- Ангиотензин I
- Ангиотензин II
- Альдостерон

3. Рецепторы

- Ангиотензиновые рецепторы I (AT_1)
- Ангиотензиновые рецепторы II (AT_2)

РЕНИН – АНГИОТЕНЗИН – АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА (РААС)

При снижении АД и объёмного кровотока в почечных артериях клетки юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) нефронов выделяют **РЕНИН**.

В крови **РЕНИН** активирует **АНГИОТЕНЗИНОГЕН**, превращая его в **АНГИОТЕНЗИН-1**.

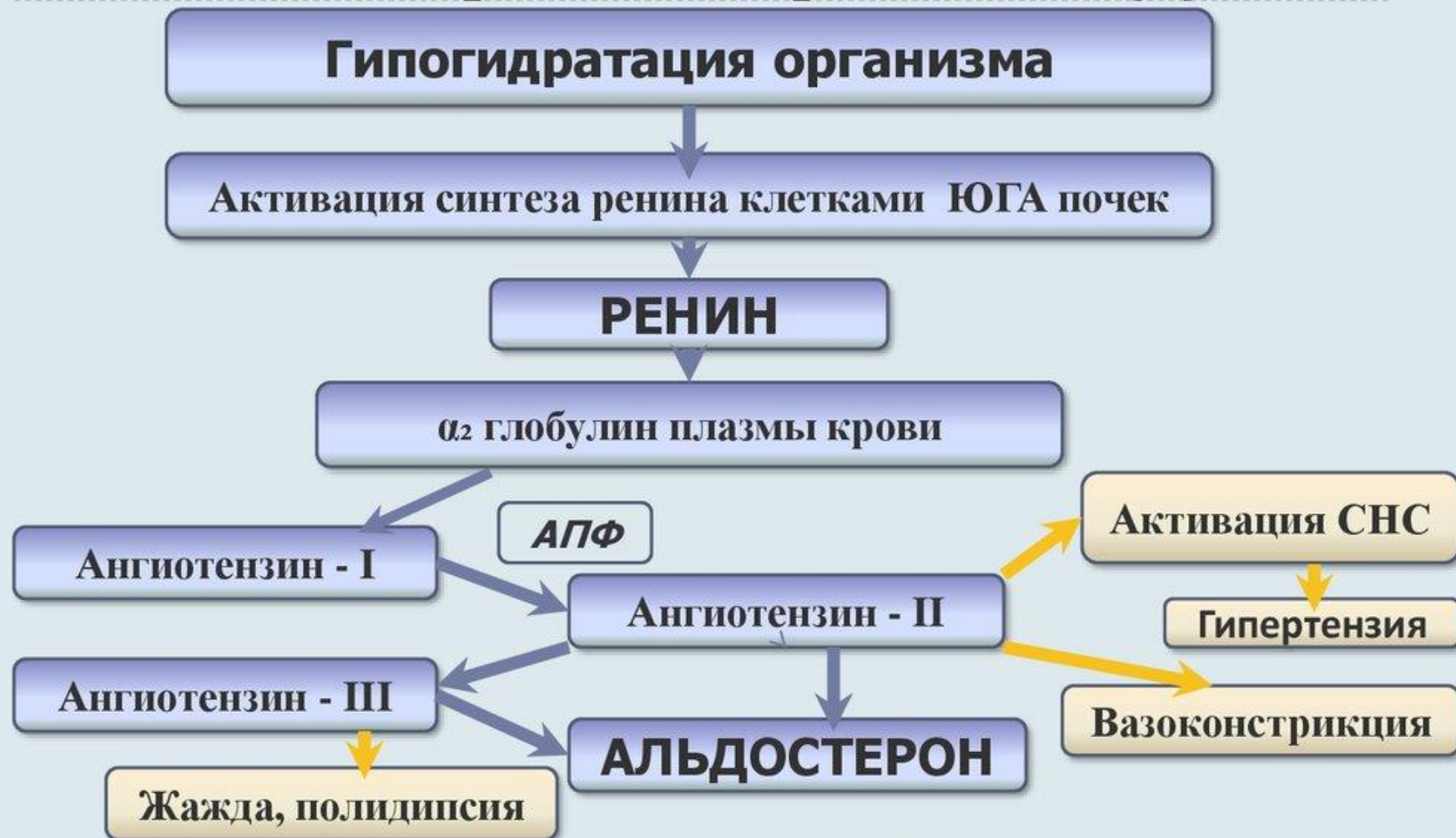
Под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) ангиотензин-1 превращается в активное сосудосуживающее вещество – **АНГИОТЕНЗИН-2**.

АНГИОТЕНЗИН-2 вызывает сужение сосудов, стимулирует работу сердца, усиливает секрецию **АЛЬДОСТЕРОНА** надпочечниками, возбуждает центр жажды.

АЛЬДОСТЕРОН увеличивает реабсорбцию натрия и воды в почечных нефронах.

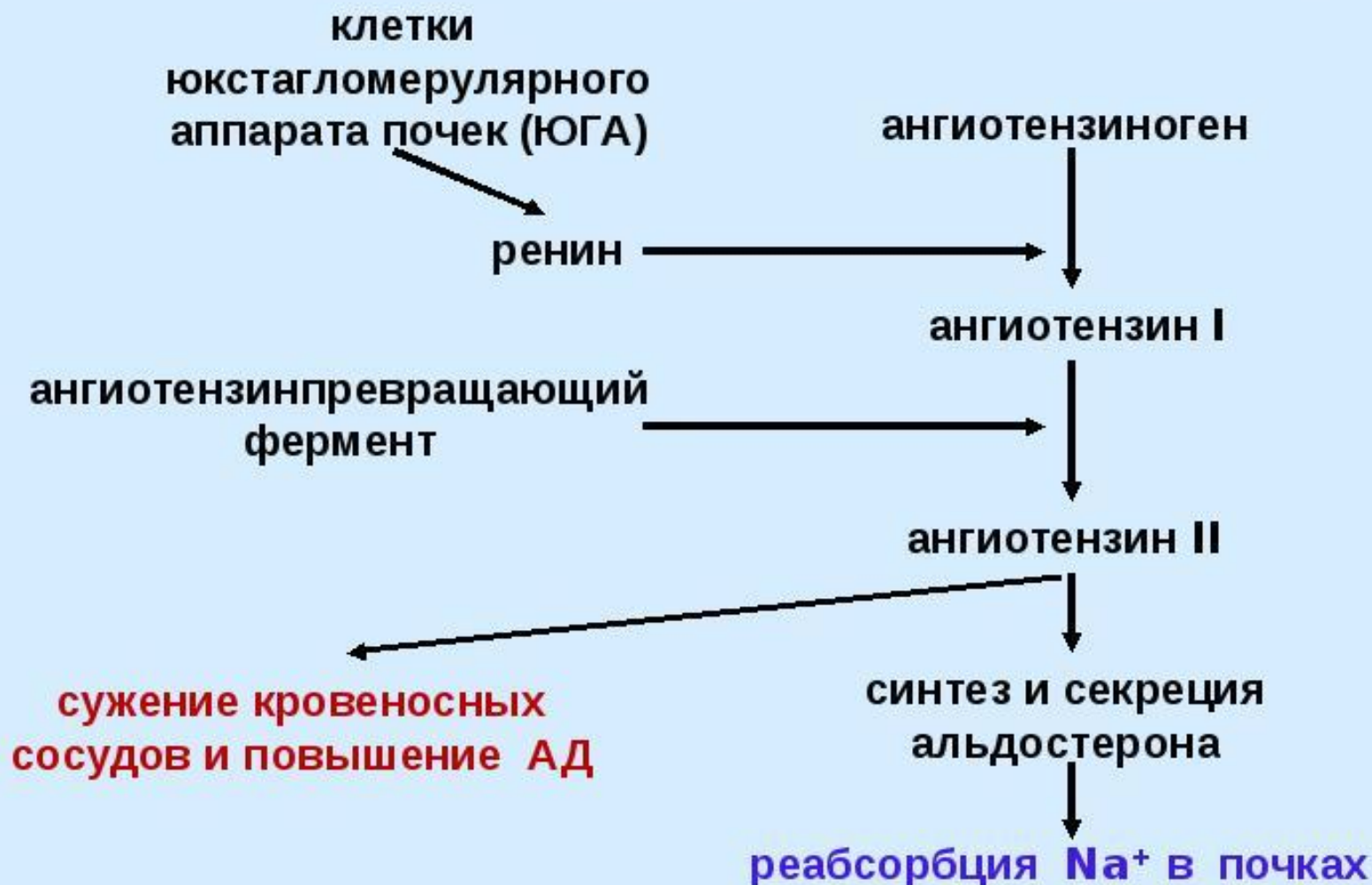
В результате АД увеличивается

Эффекты активации РААС при гипогидратации организма (1)

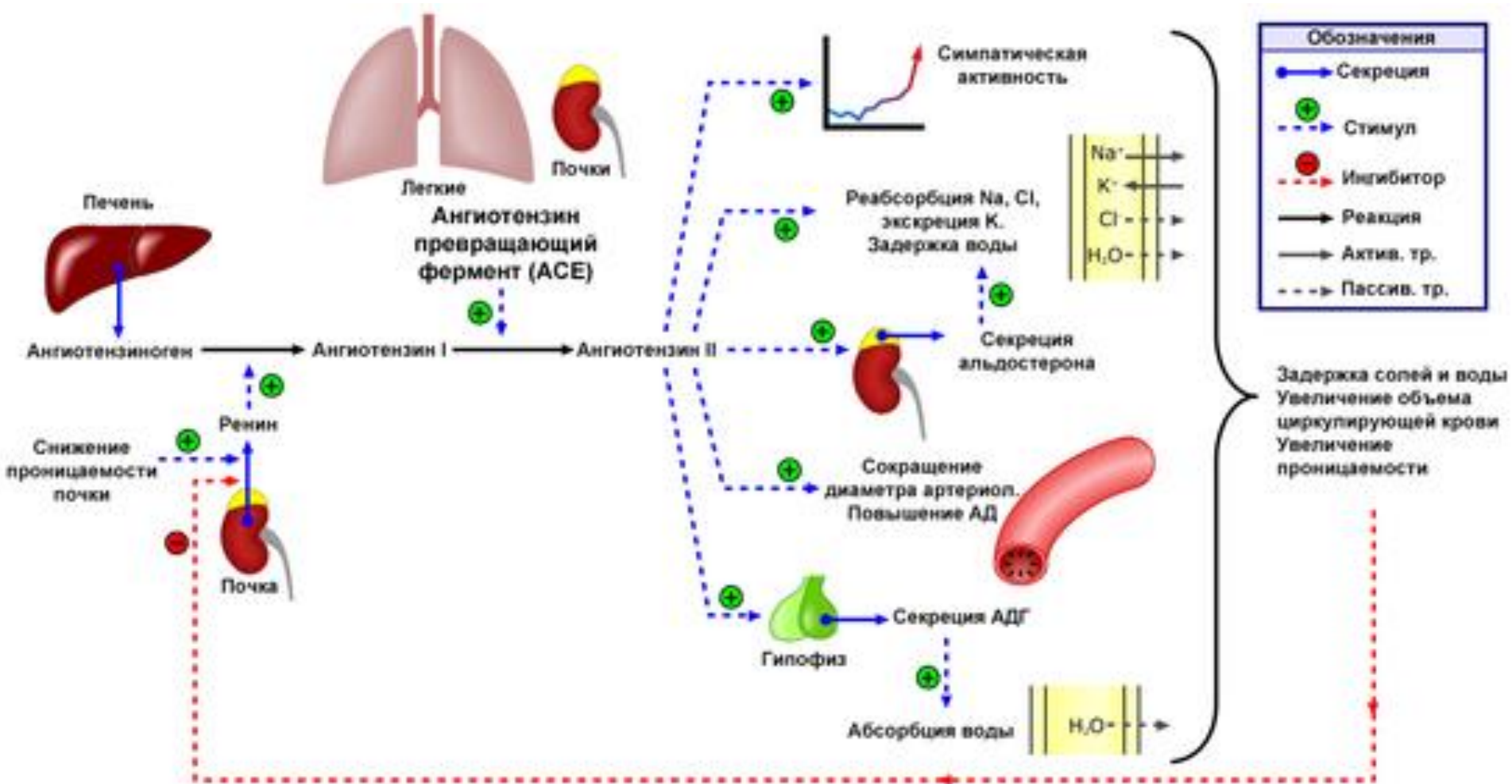


РААС-ренин-ангиотензин-альдостероновая система, **ЮГА** – юкстагломерулярный аппарат, **АПФ** -ангеотензинпревращающий фактор, **СНС** - симпатическая нервная система

РЕНИН - АНГИОТЕНЗИН - АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА



Последовательность процессов, протекающих с участием ренин-ангиотензиновой системы: уменьшение объема крови → уменьшение перфузионного давления в почках → возбуждение клеток ЮГА → синтез ренина в почках → превращение ангиотензиногена (белок печени) в ангиотензин I (декапептид) в почках → образование ангиотензина II (октапептид) в основном в легких → выделение альдостерона корой надпочечников → задержка натрия в дистальных канальцах почек → повышение осмотического давления → возбуждение осморецепторов гипоталамуса → синтез вазопрессина (АДГ) в гипоталамусе и транспорт его в гипофиз → выделение вазопрессина из гипофиза → задержка воды с участием гиалуронидазы почек → увеличение объема крови → увеличение кровяного и перфузионного давления крови → прекращение выделения ренина. Если ренин не прекращает выделяться, то развивается почечная гипертензия.

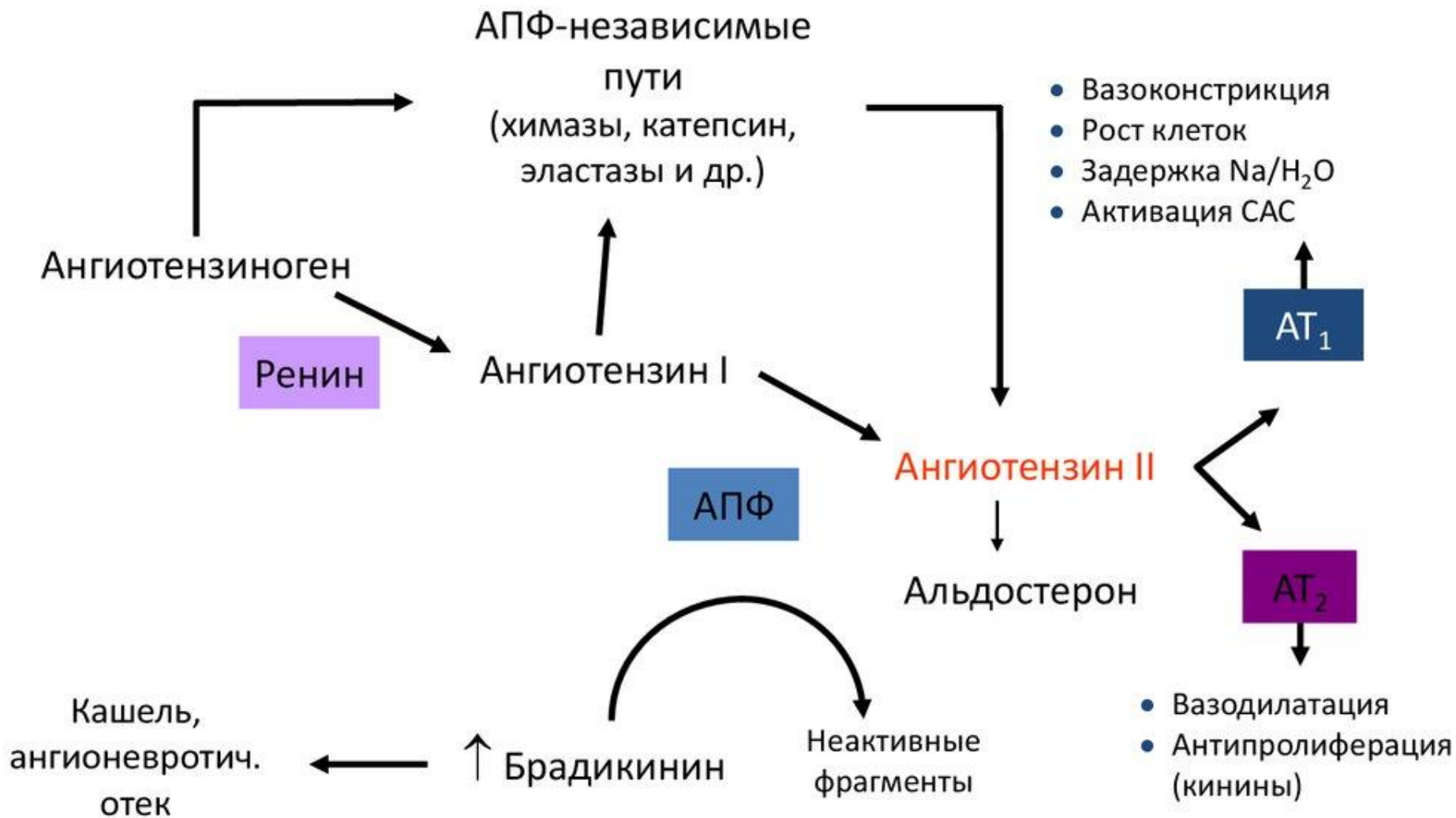


- Ренин регулирует начальный, ограничивающий скорость, этап РААС путём отщепления N-концевого сегмента ангиотензиногена для формирования **биологически инертного декапептида ангиотензина 1 или Ang-(1-10)**.
- Первичный источник ангиотензиногена — печень.
- **Неактивный декапептид Ang 1** гидролизуется в клетках эндотелия лёгочных капилляров **ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ)**, который отщепляет C-концевой дипептид и, таким образом, формируется **октапептид Ang 2 [Ang-(1-8)]**, **биологически активный, мощный вазоконстриктор**.
- АПФ представляет собой экзопептидазу и секретируется главным образом лёгочным и почечным эндотелием, нейроэпителиальными клетками. Ферментативная активность АПФ заключается в повышении вазоконстрикции и снижении вазодилатации.

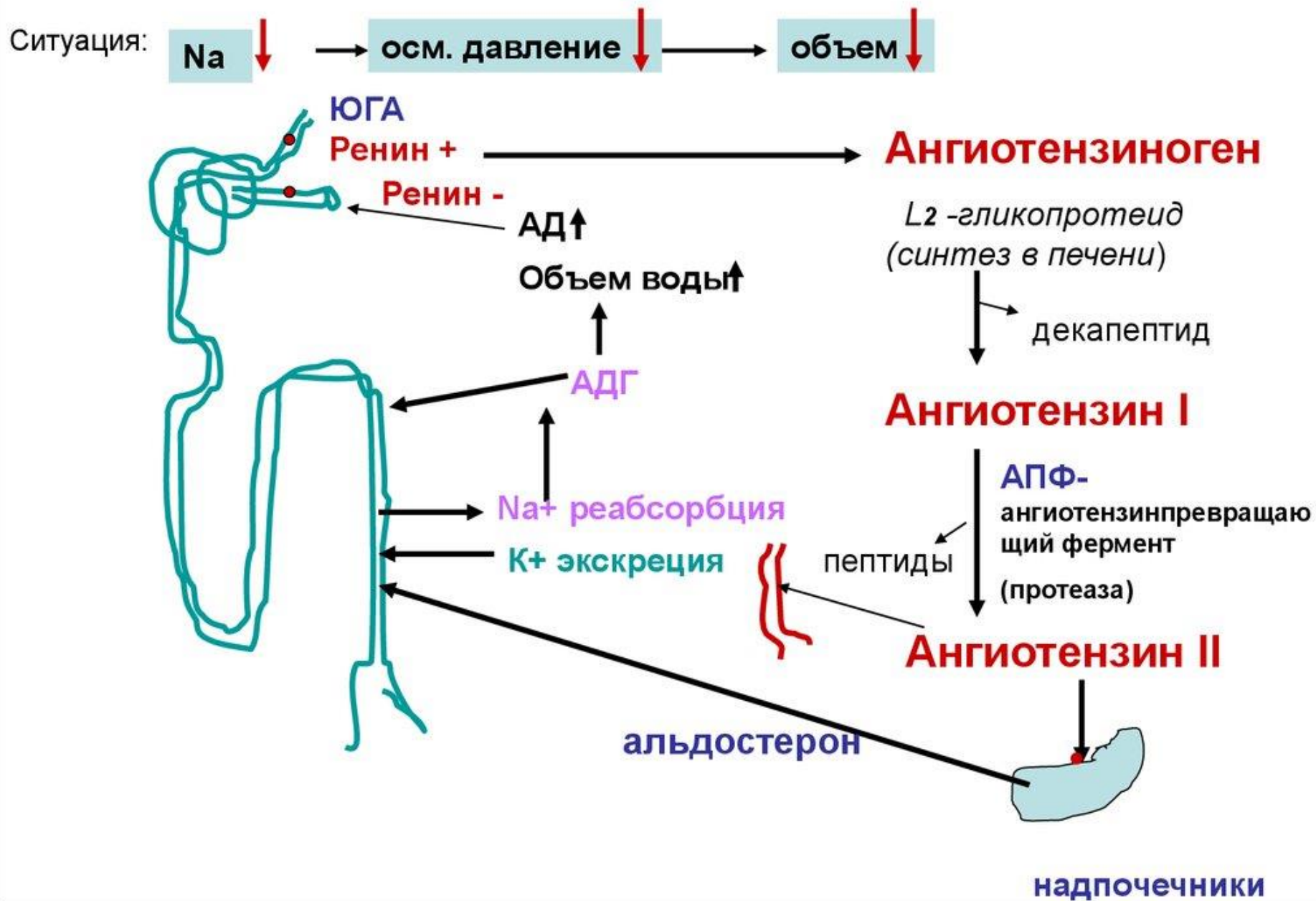
Влияние ангиотензина II на регуляцию АД

Локализация рецептора	AT 1	AT 2
Гладкие мышцы стенки артерий	Вазоконстрикция, пролиферация	В сосудистом русле отсутствуют
Надпочечник	Секреция альдостерона, высвобождение кортизола и катехоламинов	Подавление высвобождения альдостерона
Симпатическая НС	Высвобождение катехоламинов	?
Почки	Канальцевая реабсорбция натрия, повышение сосудистого сопротивления	Натрийурез
Эндотелий сосудов	Синтез эндотелина	

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Регуляция основных параметров водно-солевого обмена (гомеостаза)



Предсердный натрийуретический фактор (ПНУФ)

- ◆ Предсердный натрийуретический пептид (ПНУП) является своеобразным антагонистом вазоконстрикторных систем организма (САС, РААС, АДГ и других).
- ◆ Он продуцируется миоцитами предсердий и выделяется в кровоток при их растяжении. ПНУП вызывает вазодилатирующий, натрийуретический и диуретический эффекты, угнетает секрецию ренина и альдостерона.

ПНУФ (28 аминокислот)

- *Сигнал выброса:*

повышение артериального и осмотического давления

- *Органы-мишени* : почки

периферические артерии

- *Механизм действия* : мембранно-внутриклеточный

- *Посредник* : цГМФ

- цГМФ активирует протеинкиназу G. Протеинкиназа фосфорилирует белки и ферменты.

- В результате снижается синтез и секреция ренина и альдостерона.

- Все это приводит к увеличению экскреции натрия и воды с мочой.

- Одновременно ПНУФ снижает артериальное давление за счет расширения кровеносных сосудов.

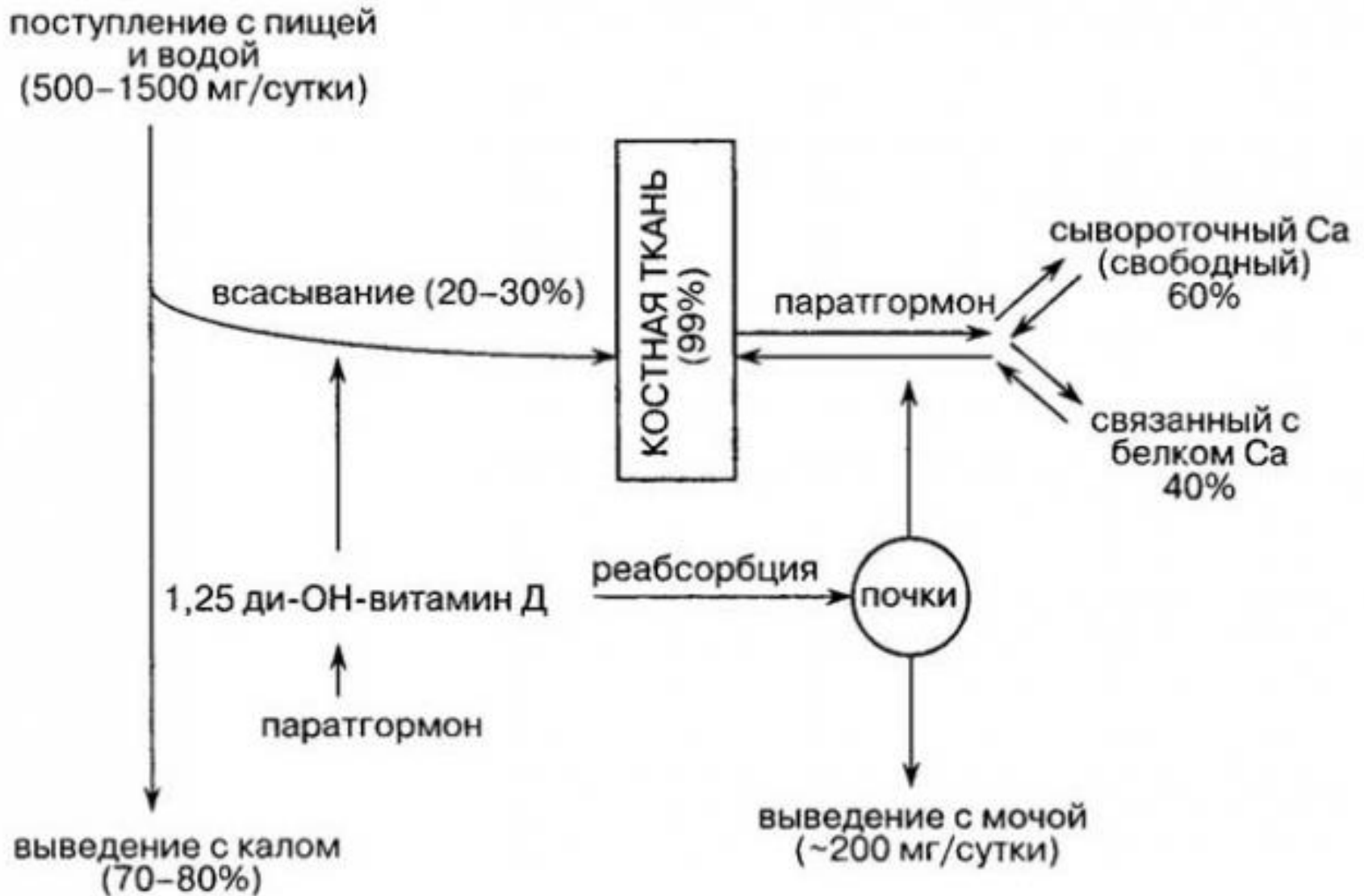
ПНУФ (НУП) ANF

В ответ на любые события, приводящие к увеличению объема крови и кровяного давления, в правом предсердии синтезируется предсердный натрийуретический фактор (ПНФ). ПНФ является пептидом, который в отличие от ангиотензина II и альдостерона снижает сосудистый объем и артериальное давление. Он обладает следующими биологическими эффектами: повышает экскрецию почками натрия и воды (за счет усиления фильтрации); уменьшает синтез ренина и выброс альдостерона; снижает выброс АДГ; вызывает прямую вазодилатацию.

Роль кальция в организме



Гомеостаз кальция



Функции фосфатов

- Структурная - являются компонентом костной ткани
- Входят в состав нуклеиновых кислот
- Используются для синтеза макроэргов
- Входят в состав фосфолипидов клеточных мембран
- Участвуют в регуляции активности ферментов:
реакции фосфорилирования и
дефосфорилирования
- Входят в состав вторичных посредников: цАМФ,
цГМФ, ИФЗ, фосфатидной кислоты
- Выполняют буферную функцию

Обмен фосфата в организме человека



РЕГУЛЯЦИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА



Другие гормоны также влияют на метаболизм кальция, процессы роста и обновления

костной ткани:

глюкокортикоиды, гормон роста, половые и тиреоидные гормоны

Паратгормон (паратирин)

- Состоит из 84 аминокислот:
- Синтезируется в ПЦЖ
- *Сигнал выброса*: снижение концентрации кальция в крови
- *Органы-мишени* : костная ткань, почки
- *Механизм действия* : мембранно-внутриклеточный посредник – цАМФ
- *Влияние паратгормона на остеокласты способствует секреции этими клетками ферментов – коллагеназы и щелочной фосфатазы, стимулирующих разрушение костной ткани и выход Ca^{2+} из костной ткани.*
- *В проксимальных канальцах почек паратгормон угнетает реабсорбцию фосфатов, что ведет к фосфатурии и гипофосфатемии, но увеличивает реабсорбцию кальция, т. е. уменьшает его экскрецию.*
- *Кроме того, в почках паратгормон повышает активность α -1-гидроксилазы. Этот фермент участвует в синтезе активных форм витамина D.*



Опосредованные гормонами компенсаторные реакции на уменьшение концентрации кальция в плазме. Воздействие паратгормона и 1,25-(ОН)₂D₃ на фосфат не показано на рисунке (см. текст и рис. 10-3).

Кальцитриол



Метаболизм витамина D



Кальцитриол

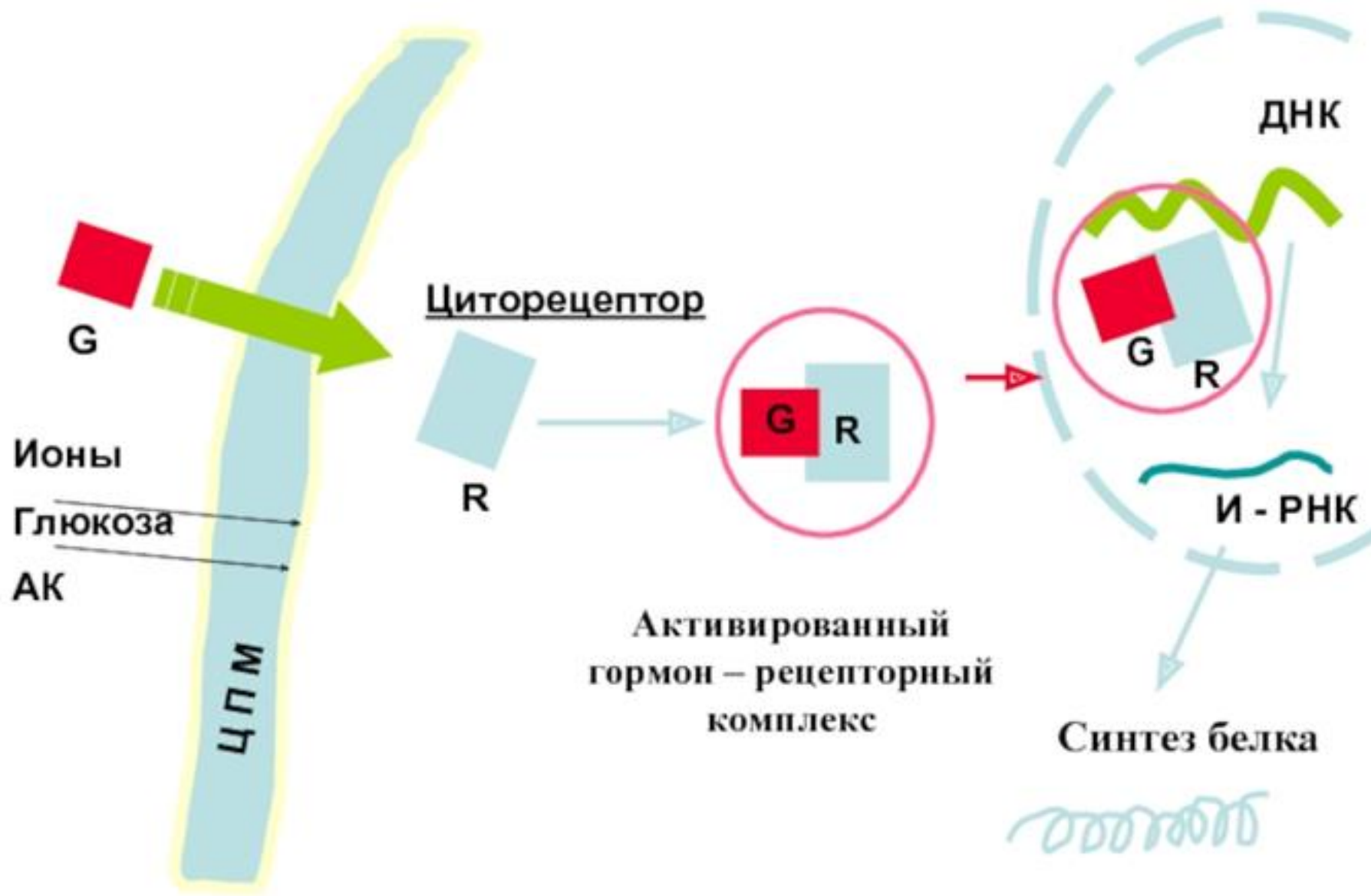
- *Органы-мишени* : костная ткань, почки, кишечник
- *Механизм действия* : прямой
- *Метаболические эффекты* :

Основная функция кальцитриола заключается в регуляции роста скелета, а не в поддержании уровня кальция в крови.

Кальцитриол создает равновесие между процессами синтеза и резорбции костной ткани.

Итогом действия кальцитриола является
гиперкальциемия и гиперфосфатемия.

Механизм действия стероидных гормонов



Кальцитриол

В костях стимулирует образование остеокластов, повышает активность протеолитических ферментов, увеличивает резорбцию костной ткани. Итогом будет увеличение выхода в кровь кальция – гиперкальциемия. В новых очагах остеогенеза кальцитриол увеличивает захват кальция молодыми костными клетками, растет синтез коллагена, повышается синтез кальций-связывающих белков. Одновременно возрастает процесс минерализации костной ткани.

В желудочно-кишечном тракте кальцитриол увеличивает всасывание кальция за счет увеличения синтеза кальций-связывающих белков (калбандинов), повышает всасывание фосфора.

В почках кальцитриол увеличивает реабсорцию кальция за счет повышения синтеза кальций-связывающих белков и реабсорцию фосфора.

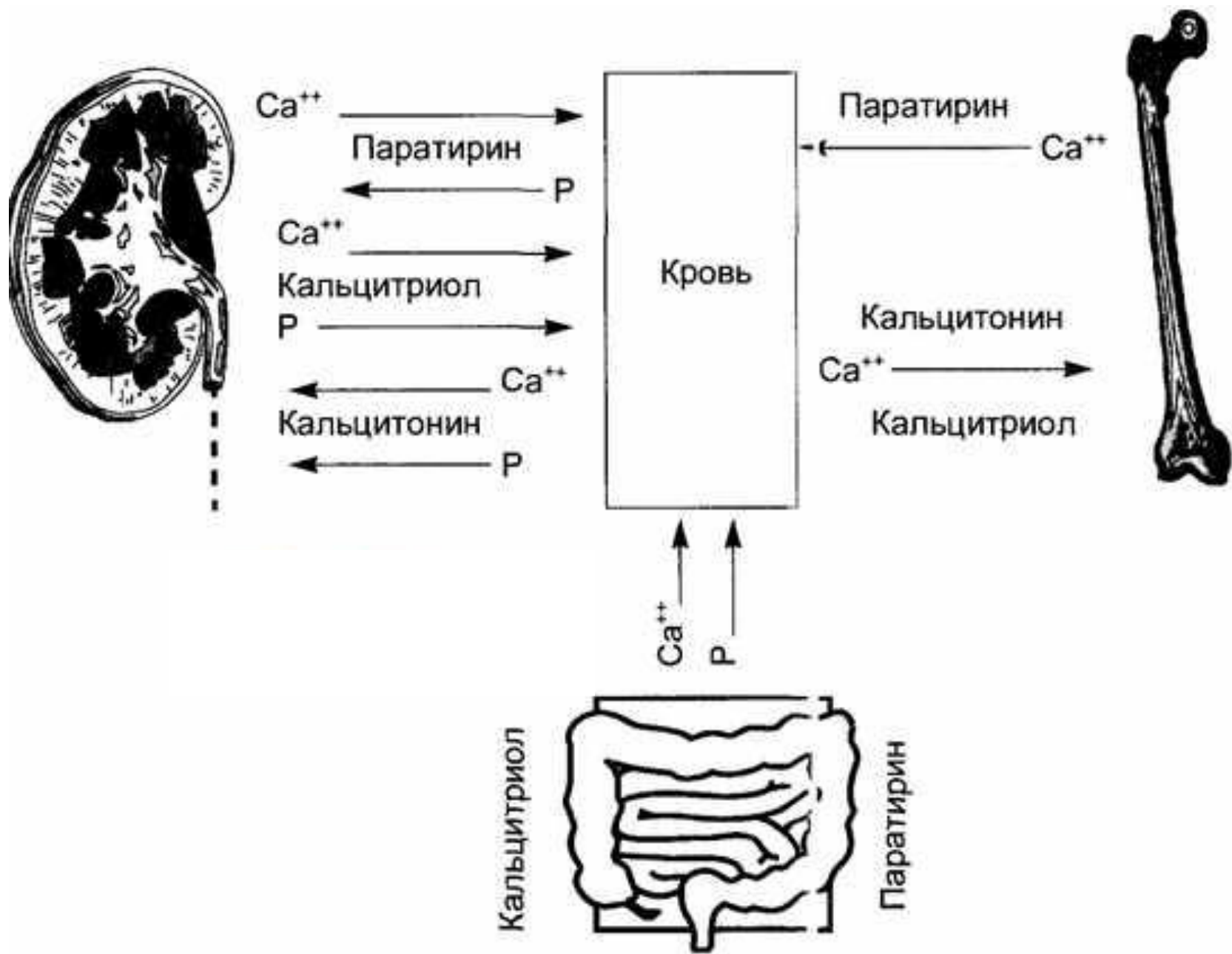
Кальцитонин

- Состоит из 32 аминокислот:
- Синтезируется в ЩЖ, ПЩЖ, в тимусе
- *Сигнал выброса*: гиперкальциемия
- *Органы-мишени* : костная ткань, почки, кишечник
- *Механизм действия* : мембранно-внутриклеточный посредник – цАМФ
- *Метаболические эффекты* :
- В костной ткани тормозит резорбцию костной ткани, способствует отложению кальция в костях, ингибирует остеокласты, уменьшает выход кальция из костной ткани.
- В почках повышает экскрецию кальция и тормозит выработку кальцитриола.
- В кишечнике уменьшает всасывание кальция.

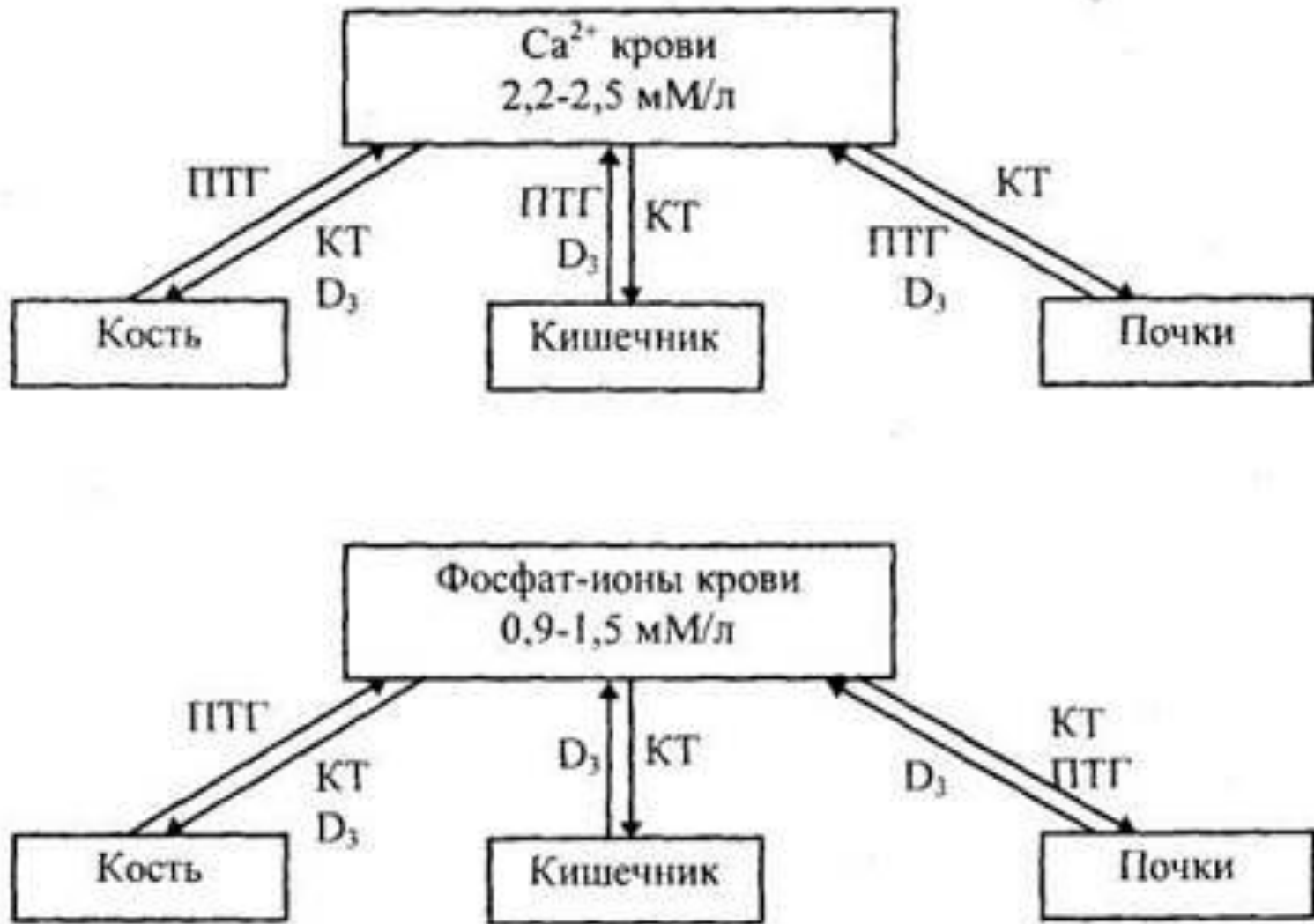
Регуляция фосфорно-кальциевого обмена

	<u>Паратгормон</u> <u>прищитовидных</u> <u>желез</u>	<u>Кальцитонин</u> <u>щитовидной</u> <u>железы</u>	<u>Витамин D₃</u>
КОСТЬ	активация остеокластов, повышение уровня кальция и фосфатов в крови	угнетение остеокластов, отложение кальция в кости	минерализация костей скелета, повышенные уровни наоборот приводят к вымыванию кальция и фосфатов
ПОЧКИ	стимуляция обратного всасывания кальция, усиление выведения фосфатов с мочой, активация синтеза витамина D	усиление выведения кальция с мочой, снижение выведения фосфатов	повышение выведения кальция и фосфатов
КИШЕЧНИК	усиление всасывания кальция и фосфатов	-	стимуляция всасывания кальция и фосфатов

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена



Регуляция фосфорно-кальциевого обмена

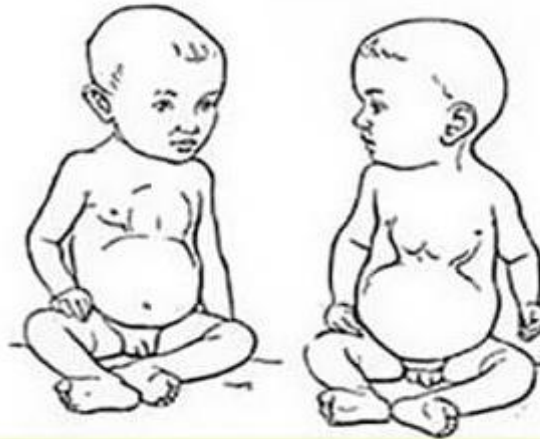


Рахит

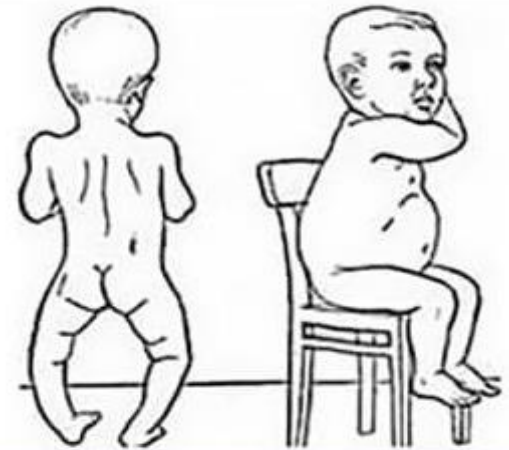
Рахит (от греч. *ῥάχις* — позвоночник) — заболевание детей грудного и раннего возраста с расстройством костеобразования и недостаточностью минерализации костей, ведущим патогенетическим звеном которого является дефицит витамина D и его активных метаболитов в период наиболее интенсивного роста организма



Квадратная форма головы при рахите



Рахитическая грудная клетка



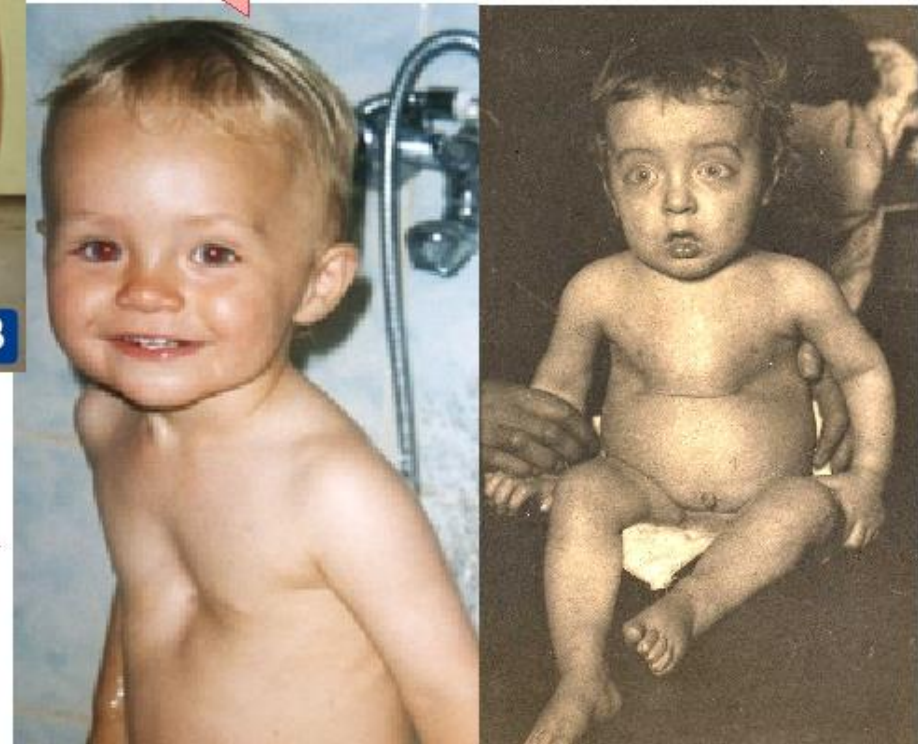
О-образные ноги и «Лягушачий живот» (кифоз) при рахите

Рахит – период разгара



Х и О – образные ноги

Грудь сапожника»,
«куриная грудь»



Клинические признаки рахита

I
степень
тяжести

Признаки остеомаляции, которые выражаются «податливостью» краев большого родничка и швов черепа (краниотабес), формирующиеся «четки»

II
степень
тяжести

Признаки остеоидной гиперплазии: деформация черепа (*лобные и теменные бугры*), грудной клетки («рахитические четки»), конечностей («браслетки»).
Определяется мышечная гипотония.
Варусная или вальгусная деформация нижних конечностей формируются, когда дети начинают вставать.

III
степень
тяжести

Выраженные признаки остеоидной гиперплазии, проявляющиеся тяжелыми деформациями скелета, мышечная гипотония, позднее становление статических функций, полиорганная дисфункция

ОСНОВЫ ПАТОБИОХИМИИ РАХИТА

Недостаточность кальцитриола



Мальабсорбция кальция



↓ ион. кальций плазмы крови



↑ Паратгормон



↑
Всасывание
кальция в
кишечнике

↑ Резорбция
кости



N-↑ ион. кальций плазмы крови



Склонность к судорогам

Повышенная нервная
возбудимость

Снижение тонуса гладких
мышц

↓ Минерализация остеоида



ПАТОГЕНЕЗ РАХИТА

Патогенез рахита характеризуется расстройством многих видов обмена, что приводит к нарушениям костеобразования и функциональным расстройствам различных органов и систем.

В комплексе этиологических и патогенетических факторов, обуславливающих развитие рахита, следует выделить следующие:

- дефицит витамина D,
- недостаточность солей кальция и фосфора,
- повышение функции паращитовидных желез,
- нарушение функции почек.



Михаил Степанович Маслов
(19.05.1885 – 03.06.1961)

В сложной картине патогенеза рахита причина и следствие постоянно меняются местами и **«нелегко определить, что является при рахите первичным, а что вторичным»**

Рахит и остеомалация

- Основным симптомом дефицита витамина D у детей является рахит, а у взрослых - остеомалация.
- Рахит характеризуется нарушением минерализация во время развития костей, в результате чего кости становятся «мягкими».
- Рахит возникает в результате дефицита или нарушения метаболизма витамина D, фосфора или кальция.
- Остеомалация определяется как размягчение костной ткани, вызванное дефицитом фосфора и кальция, или из-за чрезмерной резорбции кальция из кости.
- Мышечная слабость и боль в костях - основные симптомы, связанные с остеомалацией. Лечение для остеомалации включает в себя пополнение низкого уровня витамина D и кальция

Изменения в ротовой полости при рахите

- Рахит проявляется формированием истинного открытого (рахитического) прикуса (рис. 122).

Внешне у такого пациента наблюдается несоответствие во взаимоотношениях между лицевыми и черепными костями. Лицо маленькое в сравнении с черепом, выглядит инфантильно. Нижняя треть лица увеличена (рис. 123).

Угол нижней челюсти расположен дальше чем обычно, так что только задние зубы контактируют, получается открытый прикус. Действие жевательной мускулатуры больше отражается на нижней челюсти, которая является опорной костью всей жевательной мускулатуры и поддающаяся силам давления и растяжения.



Рис. 122. Истинный рахитический открытый прикус.



Рис. 123. Внешний вид пациентки при открытом рахитическом прикусе.

- Нижний зубной ряд теряет свою параболическую форму: фронтальный участок зубной дуги утрачивает свою округлость и уплощается, что в свою очередь приводит к скученному расположению нижних фронтальных зубов.

По Н.И. Агапову, рахитическая нижняя челюсть характеризуется трапециевидной формой альвеолярной дуги (рис. 124).

Короткой стороной трапеции являются фронтальные зубы, которые стоят по прямой линии, боковыми сторонами — жевательные зубы, расположенные при выраженной деформации также по прямой линии. Эта форма челюсти — признак рахита. Если нижняя челюсть так деформирована, что нижние моляры получают наклон в сторону языка под действием челюстно-подъязычной мышцы, то такая рахитическая нижняя челюсть указывает на поздний рахит.

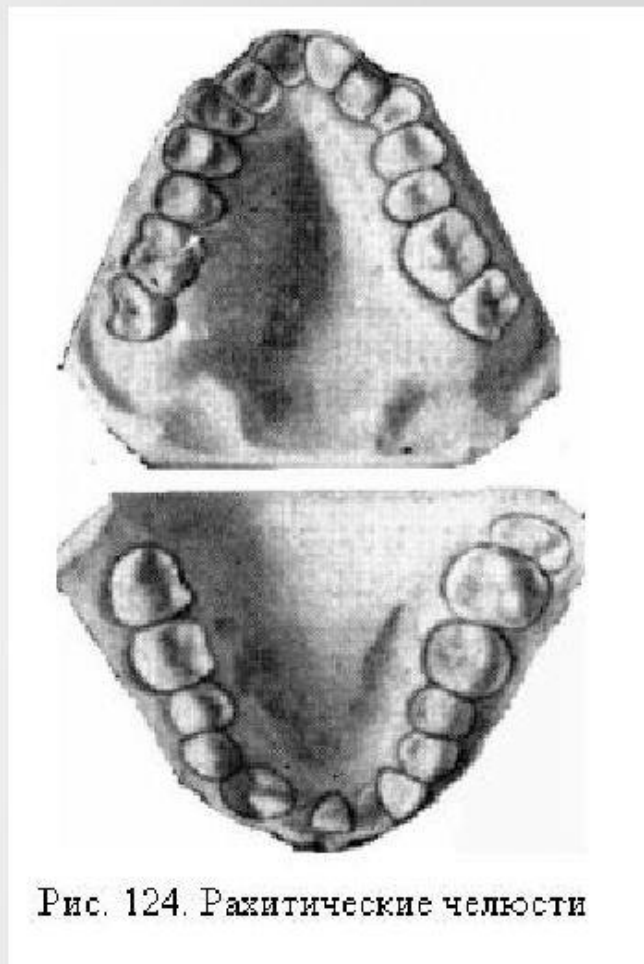


Рис. 124. Рахитические челюсти

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!