

survival. *Perit Dial Bull* 1993; 13(suppl 2):175–179.

141. *West M, Sutherland DE, Matas AJ*. Kidney transplant recipients who die with functioning grafts, serum creatinine level and cause of death. *Transplantation* 1996; 62: 1029–1031.

142. *Wizemann V, Timio M, Alpert MA, Kramer W*. Options in dialysis therapy: significance of cardiovascular finding. *Kidney Int* 1993; 43: 85–91.

143. *World Health Statistics Annual* 1998; 196.

144. *Young EW, Carroll LE, Wolfe RA*. Trends in comorbidity and residual renal function in patients starting treatment for end-stage renal disease (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 569A.

Паратиреоидный гормон – универсальный уремический токсин (Обзор литературы)

Г.В. Волгина, Ю.В. Перепеченных
Кафедра внутренних болезней № 3 МГМСУ
(зав. – академик РАМН, д.м.н., проф. Е.И. Соколов)

Parathyreoid – Hormone As A Universal Uremic Toxin

G.V. Volgina, U.V. Perepechenih

Ключевые слова: ХПН, паратиреоидный гормон, вторичный гиперпаратиреозидизм.

О костных осложнениях, развивающихся при уремии, было известно более 100 лет назад [3, 15, 39]. На сегодняшний день отмечено, что помимо патологических изменений скелета, объединяемых в понятие ренальной остеодистрофии, нарушения кальциево-фосфорного обмена при хронической почечной недостаточности (ХПН) ведут к патологии многих других органов.

Ионы Ca^{2+} – жизненно важные компоненты живого организма, принимающие участие в формировании многих его структур и регуляции метаболических процессов. К числу разнообразных функций кальция относятся [4]:

1) участие в контактном узнавании клеток и их интеграции, благодаря образованию Ca^{2+} мостиков между анионными группами макромолекулярных компонентов мембран соседних клеток;

2) обеспечение стабилизации формы клеток и ее структуры в результате взаимодействия с компонентами клеточных мембран и цитоскелета;

3) регуляция проницаемости мембран нейронов и миоцитов для одновалентных катионов и стабилизация потенциала покоя;

4) участие в инициации мышечного сокращения за счет образования комплекса с тропонином С;

5) стимуляция многих секреторных и биосинтетических процессов в экзо- и эндокринных железах;

6) регуляция каталитической активности многих ферментов (Ca^{2+} -АТФ-азы, фосфодиэстеразы, фруктозодифосфатазы и др.);

7) регуляция окислительного фосфорилирования в митохондриях;

8) стимуляция свертывания крови посредством активации ряда стадий, запускающих превращение протромбина в тромбин;

9) опосредование эффектов ряда гормонов и нейромедиаторов в качестве вторичного мессенджера;

10) формирование скелета [4].

Концентрация кальция в крови стабильна. Ее суточные колебания не превышают 3%.

Уровень общего и ионизированного кальция в плазме и в клетках находится преимущественно в зависимости от состояния и функции трех структур организма: костного аппарата, почек и тонкого кишечника. Функции этих органов в поддержании кальциевого баланса определяются, главным образом, тремя гормонами: паратгормоном (ПТГ), кальцитонином и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриолом) [39]. Динамика этих гормонов взаимосвязана и зависит от концентрации ионов Ca^{2+} в крови. ПТГ, кальцитонин и кальцитриол на одних этапах кальциево-фосфорного обмена оказывают однонаправленное действие (гиперкальциемическое действие ПТГ, кальцитриол; гипофосфатемическое ПТГ и кальцитонина), на других – противоположное (активация резорбции костей под влиянием ПТГ и ее

Адрес для переписки: г. Москва, ул. Делегатская 20/1, Московский государственный медицинский стоматологический университет

Телефон: 303-93-07 (р), 331-04-13 (д). Волгина Галина Васильевна

торможение кальцитонином). От уровня данных гормонов в крови зависят характер и интенсивность обмена Са и поддержание кальциево-фосфорного гомеостаза, столь важного для организма [2–5].

Одним из наиболее постоянных патогенетических факторов нарушенного метаболизма двухвалентных ионов у больных с ХПН является высокий уровень ПТГ [3,4]. Понятно, что изменения обмена такого важного элемента как Са, а также при изменениях уровня его главного регулятора – ПТГ, следует ожидать нарушений в большинстве органов, а не только в «классических» мишенях кальциево-фосфорного обмена: почках, костях и кишечнике. Эти и другие данные в свое время позволили Massry S.G. высказать гипотезу, а затем Ritz E. и соавт. подтвердить предположение, что ПТГ – представляет собой уремический токсин, в том смысле, что при уремии возникает ряд органических дисфункций, таких как мышечная дисфункция, кардиомиопатия, дисфункция лейкоцитов, Т-клеток, нарушение секреции инсулина, которые не реагируют на диализную терапию, но неразрывно связаны, по крайней мере частично, с избыточной концентрацией ПТГ [45, 46, 47, 63].

ПТГ представляет собой пептидную цепь из 84 аминокислот с молекулярной массой 9500. Он продуцируется главными клетками околощитовидных желез, накапливается в секреторных гранулах, но может и сразу секретироваться в кровь [5]. На секрецию ПТГ влияет множество факторов. Главным из них является сниженный кальций плазмы. Продукцию ПТГ стимулируют также сниженный уровень магния плазмы, простагландин E₂, секретин, гистамин, допамин, кортизол и β-адренергические вещества [5]. Торможение секреции ПТГ возможно при повышении уровней в крови кальция или магния. Значительная регулирующая роль в секреции ПТГ в настоящее время отводится кальцитриолу [5, 28, 52, 67, 68].

Эффект ПТГ реализуется через взаимодействие с клеточными рецепторами. В настоящее время открыто два типа данных рецепторов [34]. Рецепторы первого типа являются общими для ПТГ и белков семейства ПТГ (или ПТГ-связанных белков – ПТГсБ). Последние считаются важнейшим регулирующим фактором роста и дифференцировки клеток. Они кодируются одним общим с ПТГ геном, но имеют более сложную организацию. Существуют три изоформы ПТГсБ. В отличие от ПТГ, ПТГсБ в нормальном физиологическом состоянии не циркулируют, а действуют ауто- или паракринно (на саму секретирующую клетку или на близлежащие клетки). По последним данным обнаружено и интракринное влияние ПТГсБ [81].

ПТГ/ПТГсБ рецепторы типа 1 принадлежат к семейству G-протеинсвязанных рецепторов [34]. Они обнаружены в различных органах и тканях: почках, костях, гладко-мышечных клетках сосудов и т. д. Однако эффекты ПТГ и ПТГсБ в различных тканях варьируют. Это достигается благодаря способности ПТГ и ПТГсБ воздействовать через рецепторы на разнообразным вторичным мессенджерам. Наиболее хорошо изученным механизмом действия ПТГ является аденилатциклазный путь: через G-белки активируется аденилатциклаза, накапливается цАМФ, который посредством цитоплазматических и ядерных протеинкиназ регулирует клеточные биосинтетические процессы. Так, например,

в остеоцитах ПТГ тормозит синтез структурных белков, способствует высвобождению гидролитических ферментов, вызывая солибилизацию нерастворимых солей кальция. На интерстициальные клетки и остеокласты ПТГ действует косвенно, посредством паракринных и других факторов, продуцируемых остеобластами. С другой стороны, ПТГ может оказывать свои эффекты через фосфоинозитидный путь. Главными «посредниками» последнего являются фосфолипаза С (этот путь в определенном смысле антагонистичен аденилатциклазному), кальмодулин. Предполагают, что направленность действия ПТГ может зависеть от соотношения концентраций цАМФ и кальмодулина и определяется фенотипом клетки и строением G-белков [4, 81].

ПТГ-рецепторы второго типа, открытые недавно, были обнаружены в тканях мозга, яичек, в плаценте и гладко-мышечных клетках. Они не чувствительны к ПТГсБ, но активируются лигандом, продуцируемым гипоталамусом. Роль этих рецепторов до конца не выяснена [81].

Активная форма витамина Д – кальцитриол, стимулируя синтез Са-связывающего белка, способствует аккумуляции Са клетками слизистой тонкого кишечника и костной ткани. Активируя 1α-гидроксилазу проксимальных канальцев почек, ПТГ способствует синтезу 1,25(OH)₂Д₃, вместе с которым усиливает всасывание Са в кишечнике. Кроме того, витамин Д как бы подготавливает ситуацию для реализации действия ПТГ, который стимулирует выход аккумулированного Са²⁺ из клеток в кровь. Таким образом, парашитовидные железы (ПЩЖ), продуцирующие ПТГ, занимают центральное место в минеральном обмене, реагируя на малейшие изменения концентрации внеклеточного ионизированного кальция [3, 4].

При выпадении функции почек слаженная регуляция кальция и фосфора нарушается [4, 37]. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое, иногда инвалидизирующее осложнение уремии, хроническая природа которого способствует развитию и поддержанию этого патологического процесса у большей части диализных и значительного числа диализных больных. Последнее иллюстрируется тем фактом, что после 20 лет диализной терапии у 20% больных требуется паратиреоидэктомия (ПТЭ) [63]. Сейчас очевидно, что ВГПТ развивается уже на ранних стадиях прогрессирующей почечной недостаточности. Механизм ВГПТ сложен, многокомпонентен (рис. 1). В связи с постепенным снижением почечной функции организм больного может достичь частичной компенсации. Однако этот процесс компенсации запускает порочный круг.

ПЩЖ являются центральным звеном гомеостатической регуляции Са [1, 3, 4, 5], но и Са регулирует функцию ПЩЖ, воздействуя через недавно клонированные Са-чувствительные рецепторы по распространенному принципу обратной связи: гиперкальциемия подавляет синтез ПТГ, а гипокальциемия, наоборот, способствует секреции гормона [12]. Са-рецепторы принадлежат к семейству G-протеинсвязанных рецепторов. Кроме клеток ПЩЖ, они обнаружены во многих клетках тканей организма: в кальцитонин-секретирующих С-клетках щитовидной железы, в нефронах почек, в определенных участках тканей мозга, в клетках костной ткани и др. Активация этих рецепторов ведет к G-протеин-

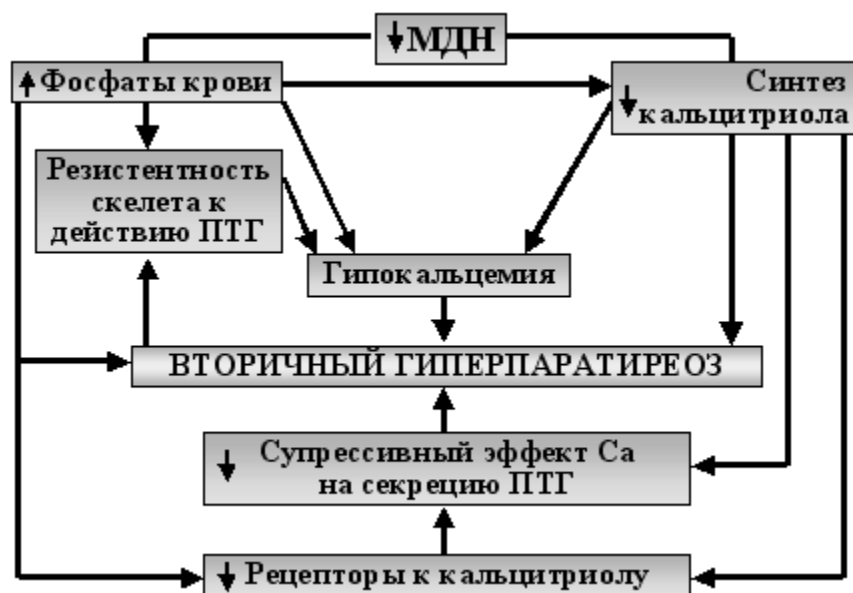


Рис. 1. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХПН

опосредованной стимуляции фосфолипазы С, в результате чего повышается уровень инозитол-1,3,5-трифосфата, способствующего мобилизации Са из внутриклеточных депо и накоплению цитозольного Ca^{2+} . Также активация Са-рецепторов ингибирует аккумуляцию внутриклеточного цАМФ [12]. В разных органах через Са-рецепторы осуществляются те или иные регулирующие воздействия ионизированного внеклеточного Ca^{2+} . В ПЩЖ внеклеточный ионизированный Ca^{2+} определяет «контрольную точку» высвобождения ПТГ, контролирует синтез и секрецию гормона, изменения которых зависят от малейших колебаний Ca^{2+} плазмы [12, 37]. В почках через Са-рецепторы регулируется экскреция Са, которая возрастает при повышении уровня Ca^{2+} плазмы. Повреждения, мутации Са-рецепторов приводят к развитию таких заболеваний, как семейная гипокальциемическая гиперкальциемия [58, 59], злокачественный гиперпаратиреозидизм новорожденных [58] и старческие формы гиперпаратиреозидизма [10]. Нарушение экспрессии этих рецепторов играет роль в патогенезе первичного и вторичного гиперпаратиреоза (ППТ и ВГПТ) [36]. Са-рецепторы низкоспецифичны и могут активироваться двух- и трехвалентными ионами. Сродство Са-рецепторов к Mg^{2+} может объяснить подавление секреции ПТГ при гипермагниемии, а также кальциурию и натрийурез, вызываемых путем активации Са-рецепторов тубулярного аппарата почек ионами Mg^{2+} [14].

Кроме того, активация Са-рецепторов, возможно, лежит в основе контроля синтеза кальцитриола почками в результате изменения концентрации Ca^{2+} плазмы и независимо от ПТГ [85].

Существует несколько механизмов нарушения Са регуляции ПТГ. Один из механизмов повышения секреции ПТГ при ХПН – установление новой «контрольной точки» концентрации Са [11, 12]. Это означает, что для подавления аденилатциклазной активности клеток ПЩЖ, а следовательно, и синтеза ПТГ, требуется большая концентрация Са. В других работах, где авторы не обнаружили изменения «контрольной точки» (set-point), было предположено наличие прямого действия

Са на плазму клеток ПЩЖ [30, 36]. Частично этот эффект объясняется влиянием Ca^{2+} на мембранный потенциал параситовидных клеток. Кроме того, Са в зависимости от дозы регулирует скорость деградации ПТГ в ПЩЖ [4, 12].

Также внеклеточный Ca^{2+} способен подавлять транскрипцию гена ПТГ, воздействуя на участок «отрицательной регуляции» сайта начала транскрипции гена ПТГ [36]. Kifor O. et al., используя иммунохимические методы, продемонстрировали снижение количества Са-рецепторов в ПЩЖ у пациентов с уремией, что способствует снижению чувствительности к Са ПЩЖ [36]. Особенно резкое уменьшение числа Са-рецепторов наблюдалось в узлах гипер-плазии ПЩЖ [13, 30]. Описанные механизмы ведут к усилению секреторной активности

ПЩЖ, повышению уровня ПТГ и клинике ВГПТ.

В результате ухудшения почечной функции, уменьшения синтеза кальцитриола, при ХПН имеется общая тенденция к развитию гипокальциемии, которая способствует гиперфункции ПЩЖ, но на определенном этапе перестает коррелироваться даже очень высоким ПТГ [2, 4, 5, 63].

О влиянии фосфора на развитие и прогрессирование ВГПТ до сих пор не существует однозначного мнения. Количество фосфора, экскретируемое почками, определяется двумя процессами: ультрафильтрацией и реабсорбцией. При ухудшении почечной функции и, соответственно, уменьшении величины ультрафильтрации, постоянство концентрации фосфора в крови поддерживается путем снижения его реабсорбции. Этот процесс регулируется ПТГ. Однако при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 20–25 мл/мин даже повышенный уровень ПТГ больше не может компенсировать сниженную фосфорэксcretирующую функцию почек. Развивается гиперфосфатемия, которая способствует снижению ионизированного Ca^{2+} в результате уменьшения синтеза кальцитриола из $25(OH)_2D_3$, снижения всасывания Са в кишечнике и метастатической кальцификации (отложение депозитов фосфата кальция в тканях) [13, 16, 60, 78]. Ранее эти эффекты гиперфосфатемии считали ведущими в возникновении ВГПТ, так как ПЩЖ при уремии теряют чувствительность к Са и кальцитриолу в результате потери рецепторов, причем гиперфосфатемия уменьшает и Са-, и кальцитриол-рецепторы [13, 29, 60], а секреция ПТГ становится постоянно высокой [24].

Последние исследования выявили дополнительные механизмы влияния гиперфосфатемии [16, 43, 66, 70, 82]. Оказалось, что фосфор плазмы непосредственно стимулирует секрецию ПТГ, независимо от Ca^{2+} и кальцитриола [16, 43, 70]. Combe C. et al. показали, что снижение фосфора у животных и людей с ХПН прямо ингибировало продукцию ПТГ, независимо от уменьшения уровней Ca^{2+} и кальцитриола плазмы [43]. Более того, выявлено, что гиперфосфатемия стимулирует пролифе-

рацию клеток ПЩЖ в культуре бычьих паратиреоидных клеток *in vitro* [66, 68] и клеток ПЩЖ у крыс *in vivo* [67].

Недавние исследования показали, что ключевым регулятором паратиреоидной функции является кальцитриол [6]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ подавляет транскрипцию гена ПТГ [67]. Demay M.B. et al. определили ДНК-последовательность в гене человеческого ПТГ, связанную с рецептором $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [20]. Ингибируя ген транскрипции ПТГ, кальцитриол уменьшает пролиферацию клеток ПЩЖ [52]. Кроме того, кальцитриол может индуцировать апоптоз клеток ПЩЖ [21, 23, 28]. Как известно, кальцитриол-рецепторы регулируются самим кальцитриолом: связывание $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ со своими рецепторами стабилизирует последние и увеличивает их продолжительность полужизни [53, 57]. В почках и ПЩЖ кальцитриол регулирует и иРНК рецепторов к кальцитриолу [53].

При ХПН количество кальцитриола прогрессивно снижается с потерей почечной функции, нарушается регуляция и происходит уменьшение числа рецепторов кальцитриола. Однако точный механизм этого нарушения на уровне транскрипции, трансляции и др. до конца еще не раскрыт [57]. На действие кальцитриола может оказывать негативное влияние повышенный уровень фосфора [60, 78]. Однако механизм действия гиперфосфатемии до настоящего времени остается неясным. Как отмечено выше, гиперфосфатемия стимулирует пролиферацию клеток ПЩЖ [43, 78]. Также обнаружено, что чем больше размеры ПЩЖ, тем меньше в них рецепторов к кальцитриолу [29]. Таким образом, повышенный фосфор может влиять на снижение рецепторов к кальцитриолу через увеличение размеров ПЩЖ.

Другой механизм действия гиперфосфатемии – прямое влияние на кальцитриол-рецепторы и нарушение связывания кальцитриола его же рецепторами. Развивается резистентность кальцитриол-рецепторов к действию гормона. Korkor A.V. et al. выявили, что связывание кальцитриола с рецепторами снижалось с увеличением уровня фосфора [38]. Кроме того, гиперфосфатемия способствует снижению числа Са-рецепторов [13], через которые Са может стимулировать синтез кальцитриола в почках и ингибирует 1α -гидроксилазу, осуществляющую синтез активной формы витамина Д [16].

В результате снижения уровня кальцитриола, доказанного уменьшения числа кальцитриол-рецепторов на клетках ПЩЖ и развития их резистентности к действию $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, паратиреоидные клетки начинают пролиферировать (также на этот процесс влияет гиперфосфатемия), и начальный рост ПЩЖ поликлонален [24, 27, 29]. Это приводит к диффузной гиперплазии (ГП) ПЩЖ. По мере снижения числа рецепторов к кальцитриолу клетки с наиболее выраженным процессом пролиферируют быстрее, в результате чего возникают узлы гиперплазии. Прогрессирующая гиперплазия ПЩЖ связана с доказанным моно-

клональным ростом [19, 27, 28, 52, 67, 68, 75], который связывают именно с уменьшением фенотипической экспрессии рецепторов кальцитриола [28, 29]. В узлах гиперплазии рецепторов к кальцитриолу практически нет. Этим объясняется отсутствие эффекта к действию активных метаболитов витамина Д [27]. Порочный круг замыкается (рис. 2).

Следует подчеркнуть, что только кальцитриол прямо подавляет транскрипцию гена ПТГ и митотическую активность клеток ПЩЖ [27–29, 67, 68]. Са и фосфор регулируют синтез ПТГ на посттранскрипционном уровне, оказывая влияние на информационную РНК предшественников ПТГ [12, 13, 16, 70].

Возникновение резистентности скелета к действию ПТГ при ХПН в настоящее время объясняют нарушением регуляции и функционирования ПТГ/ПТГсБ-рецепторов [41]. В результате этого снижается процесс ремоделирования кости [32]. При уремии клетки кости становятся нечувствительными к вводимому $1,34$ -ПТГ, что было показано на крысах с уремией [76]. Данный механизм также вносит свой вклад в развитие ВГПТ [32, 41, 63].

Так как ПТГ воздействует на клеточную сигнальную систему, присутствующую в организме почти повсеместно – внутриклеточный Ca^{2+} , то нет ничего удивительного в обнаружении рецепторов ПТГ/ПТГсБ во многих органах, которые раньше не считались «мишенями» действия этого гормона [34, 81]. Именно это является «молекулярной основой» постулата: ПТГ – универсальный уремический токсин [45–47].

Начальный этап действия ПТГ на эффекторные клетки – стимуляция вхождения в них Ca^{2+} из тканевой жидкости – предшествует дальнейшему гиперкальциемическому действию ПТГ. При вызванном хронической уремией ВГПТ наблюдается именно повышение внутриклеточного Ca^{2+} , то есть хроническое действие ПТГ напоминает первую фазу активности гормона [11, 49]. Повышение уровня цитоплазматического Ca^{2+} из-за избыточной секреции ПТГ было продемонстрировано у больных с уремией: повышение Са тромбоцитов



Рис. 2. Патогенез вторичного гиперпаратиреоза при ХПН (продолжение)

коррелировало с плазменной концентрацией ПТГ [62]. Qing D.P. и соавт. на модели уремических крыс выявили повышенную концентрацию Ca^{2+} в кардиомиоцитах, вызывающую ингибирование инсулиноподобного фактора роста-1 – стимулированного синтеза белка. Этот процесс регрессировал после ПТЭ [61].

Таким образом, наиболее важным механизмом действия ПТГ, поддерживающим высокую концентрацию Ca^{2+} в клетках, считается повышенное поступление внеклеточного Ca^{2+} в цитоплазму – эффект, который может имитироваться ионофорами Ca и блокироваться верапамилом [33, 47, 61, 73]. В результате взаимодействия ПТГ со своими ПТГ/ПТГсБ рецепторами первого типа, G-протеиноопосредованной стимуляции аденилатциклазы в клетке из АТФ образуется цАМФ, который поддерживает в открытом состоянии Ca -каналы, обеспечивая увеличение поступления в клетку внеклеточного Ca^{2+} [34]. По другим данным, в некоторых клетках ПТГ через цАМФ-опосредованные реакции ингибируются потенциал-зависимые Ca -каналы α -типа [82].

С другой стороны, ПТГ может активировать фосфоинозитид-кальциевую систему. Второй посредник этого пути – 1,4,5-инозитолтрифосфат (IP3) способствует мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных депо, тем самым опять же способствуя увеличению внутриклеточного Ca^{2+} . Как уже упоминалось, тип реакции, запускаемой в результате взаимодействия ПТГ с ПТГ/ПТГсБ-рецептором, зависит от фенотипа клетки и строения G-белков [4, 81].

Кроме того, увеличение внутриклеточного Ca^{2+} под влиянием ПТГ связано и с нарушением вытеснения последнего из клетки. Как было обнаружено Smogorzewski M. [71], ПТГ разобщает окислительное фосфорилирование и тем самым уменьшает продукцию АТФ. В результате этого ослабляется действие $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -азы и $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ -азы (а увеличение Na^+ ведет к снижению вытеснения Ca^{2+} из клетки). Механизм угнетения $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ – «обменника» под влиянием ПТГ не ясен.

Все эти реакции приводят к длительному повышению внутриклеточного Ca^{2+} и объясняют токсические реакции, наблюдаемые при уремическом ВППТ. Любопытно отметить, что часть эффектов очень высоких концентраций ПТГ подобны влияниям местных гормонов – ПТГсБ [80].

Итак, увеличивая ток Ca^{2+} в клетки и воздействуя на этот универсальный внутриклеточный мессенджер, ПТГ может влиять на разнообразные процессы в органах, не считающихся его «классическими мишенями». Хроническое повышение ПТГ при ХПН оказывает патологическое действие на эти органы.

До сих пор одной из важнейших проблем ХПН являются кардиоваскулярные заболевания [1, 9, 26, 42, 56, 63, 71, 74, 83]. Замечено, что ПТГ, повышая внутриклеточный Ca^{2+} , оказывает неблагоприятное влияние на метаболизм, структуру и функции миокарда [1, 42, 48, 80]. Увеличение ПТГ может способствовать возникновению патологических изменений в различных сосудах: атеросклерозу – в крупных и артериолосклерозу с медиакалькозом (кальцинозу средней оболочки) – в мелких и средних сосудах [42], которые, в свою очередь, способствуют гипертрофии и ишемии миокарда.

Гипертрофия миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ) – наиболее частое структурное изменение при

ХПН [48]. При ВППТ она характеризуется как увеличением массы миофибрилл за счет трофического эффекта ПТГ через увеличение креатинкиназы и синтеза белка, так и интерстициальным фиброзом, при котором ПТГ играет решающую роль [9, 42, 55]. ГЛЖ, повышение внутриклеточного Ca^{2+} , повреждение энергосубстратов миокарда способствуют развитию систолической и диастолической дисфункций миокарда [80, 81]. ВППТ, наряду с артериальной гипертензией и возрастом больных, влияет на процессы кальцификации миокарда, клапанов сердца, проводящей системы, что приводит к возникновению ишемии миокарда, его дисфункции, фатальных аритмий, митральной и аортальной недостаточности [26, 48, 77].

Повышая внутриклеточный Ca^{2+} , уменьшая синтез простагландинов эндотелием сосудов, способствуя пролиферации клеток сосудистой стенки, ПТГ вызывает увеличение сосудистого тонуса и ригидности сосудов, приводя к артериальной гипертензии [54, 62, 65, 83].

Оказывая неблагоприятное влияние на липидный и углеводный обмен, ПТГ способствует поражению сердечно-сосудистой системы [17, 22, 37, 40, 42]. У экспериментальных животных ПТГ вызывает повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов, снижение активности постепарина плазмы (липолитического агента, синтезирующегося в печени) – эффекты, обратимые с помощью ПТЭ [40]. Klin M. и соавт. выявили, что у крыс с ХПН нарушена регуляция иРНК и ослаблены продукция, высвобождение и активность печеночной липазы [38].

Ослабление толерантности к углеводам – часто встречающееся и хорошо известное нарушение при ХПН [84]. В ряде исследований отмечено, что избыток ПТГ вызывает неустойчивость к углеводам при уремии путем уменьшения АТФ в островковых клетках поджелудочной железы (увеличивая цитозольный Ca^{2+}) и ослабления секреции инсулина [7, 22]. В то же время, при ХПН и ВППТ наблюдается повышение уровня инсулина в крови на фоне сниженной чувствительности периферических тканей к инсулину [17]. Эти изменения не связаны с нарушением продукции глюкозы печенью, а предположительно возникают в результате разнонаправленного действия инсулина и ПТГ на процесс гликолиза в клетках периферических тканей. ПТГ и ПТГсБ снижают активность $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -насоса, угнетают аллостерический контроль ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы, «закисляют» среду через воздействие на рН клетки, что оказывает влияние на степень толерантности к глюкозе [44, 80].

Другая точка приложения ПТГ при ХПН – клетки гемопоэза [8, 18, 31, 35, 50, 51]. Избыток ПТГ оказывает влияние практически на клетки всех ростков костного мозга. Так, в результате увеличения поступления Ca^{2+} в клетки, стимуляции $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ -азы и прямого повреждения фосфолипидов мембраны, ПТГ снижает осмотическую резистентность эритроцитов, тем самым укорачивая продолжительность их жизни [63]. Многие механизмы действия ПТГ на различные клетки гемопоэза не определены. Однако известно, что ПТГ угнетает активность колониеобразующей единицы (КОЕ) эритроидного ростка, влияет на миграцию полинуклеаров [18], изменяя потребление O_2 [35] и освобождение эластазы [50]. Причем миграция сначала стимулируется,

а затем угнетается. ПТГ ингибирует агрегацию тромбоцитов, изменяет активность Т-лимфоцитов, угнетает пролиферацию В-лимфоцитов, влияет на продукцию иммуноглобулинов [8, 18]. Все это объясняет роль ВГПТ в ухудшении иммунной функции и повышенной восприимчивости к инфекции при ХПН [51].

Являясь одноцепочечным полипептидом, ПТГ не проникает в норму через гематоэнцефалический барьер. Однако обнаружено, что хронический избыток ПТГ *in vivo* увеличивает остаточный уровень цитозольного Ca^{2+} в синапсосах мозга [33, 73], что способствует развитию энцефалопатии. В периферической нервной системе уменьшается скорость проведения импульса в двигательных нейронах. Предположительно, функциональную роль в развитии данной патологии играет сопутствующее ухудшение освобождения и обратного захвата норадреналина и нарушения обмена ацетилхолина в синапсосах мозга [72, 78].

Таким образом, помимо известных изменений кальциево-фосфорного метаболизма, ПТГ через Ca -зависимые механизмы оказывает влияние на функции многих органов и систем, вызывая при уремии плейотропную органную дисфункцию. ПТГ несомненно является универсальным уремическим токсином, что доказано многими экспериментальными исследованиями [1, 8, 15, 17, 18, 22, 25, 26, 31–33, 35, 48, 50, 51, 63, 71–73, 83]. Но, вероятнее всего, природа уремической интоксикации более сложна и многокомпонентна. ПТГ – не единственный уремический токсин, что подтверждается ограниченным влиянием ПТЭ на возникшие при ВГПТ изменения в разных органах и системах [45, 46].

Литература

1. Барабанова Т.А., Пенчук Н.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология*, 1998; 2; 2: 88–94.
2. Михайлов В.В. Патологическая физиология (общая физиология, обмен веществ). М., Изд. ММСИ, 1989; 32–36.
3. Ермоленко В.М. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. *Нефрология*. Руководство для врачей, 1995; 1; 106–125.
4. Розен В.В. Основы эндокринологии. М., Изд. МГУ, 1994; 384.
5. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз (перевод с нем.). М., Медицина, 1995; 304.
6. Akizawa T., Fukagawa H., Koshibikawa S., Kurosawa K. Recent progress in management secondary hyperparathyroidism of chronic renal failure. *Curr Opin Hypertens* 1993; 2; 558–565.
7. Akmal S.U., Massry S.G., Goldstein D.A. et al. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 75: 1037–1044.
8. Alexiewicz J.M., Klinger M., Pitt S.M. et al. PTH inhibits B cell proliferation: implication in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 236–244.
9. Amann K., Ritz E., Wiest G., Klaus G., Mall G. A role of parathyroid hormone for activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Amer Soc Nephrol* 1994; 4(10): 1814–1819.
10. Baron J., Winer K.K., Jamowski J.A. et al. Mutations of the Ca^{2+} -sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Human Mol Genet* 1996; 5: 601–606.
11. Bellorin-Font E., Martin K.J., Feitag J.J. et al. Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning human parathyroid glands. Comparison with normal human and bovine parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 466–507.
12. Brown E.M., Pollak M., Riccardi D., Hebert S.C. Cloning and characterization of an extracellular Ca -sensing receptor from parathyroid and kidney: new insights into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1703–1706.
13. Brown A.J., Ritter C., Fineb J., Slatopolsky E. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284–1292.
14. Chobst I.N., Steinberg S.F., Tropper P.J. et al. The influence of hypomagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone in human subjects. *N Engl J Med* 1984; 310: 1221–1225.
15. Coburn J.W., Slatopolsky E. Vitamin D, parathyroid hormone and the renal osteodystrophies in the kidney (4 th ed), edited by Brenner B.M., Rector F.C. Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1991; 2036–2120.
16. Combe C., Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381–1386.
17. De Fronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67: 563–568.
18. Doherty C.C., LaBelle P., Collins J.F. et al. Effect of parathyroid hormone on random migration of human polymorphonuclear leucocytes. *Am J Nephrol* 1988; 8: 212–219.
19. Falchmeier J.A., Tindira C., Groom S.P. et al. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25(OH) $_2$ D $_3$. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 1989; 83: 1349–1355.
20. Demay M.B., Kiernan M.S., Deluca H.F. et al. Sequences in the human parathyroid hormone gene that bind the 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ receptor and mediate transcriptional repression in response to 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8097–8101.
21. Ellis R.E., Juan J., Horwitz H.R. Mechanism and function of cell death. *Ann Rev Cell Biol* 1991; 7: 663–698.
22. Fadda G.Z., Hajjar S.M., Perma A.F. et al. On the mechanism of impaired insulin secretion in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1991; 87: 255–261.
23. Falchetti A., Pale A.F., Amorosi A. Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Endocrinol Metab* 1993; 76: 139–144.
24. Feinfeld D.A., Sherwood L.M. Parathyroid hormone and 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 33: 1048–1058.
25. Fensfeld A.J., Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43: 771–789.
26. Fernandez-Reyes M.J., Auxiladora Bajo M., Robles P. et al. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of HPT. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2090–2095.
27. Fukagawa M. Resistance of parathyroid cell to calcitriol as a cause of parathyroid hyperfunction in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 2: 316–319.
28. Fukagawa M., Ji M., Kurokawa K. Calcitriol-induced apoptosis of hyperplastic parathyroid cells in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 635 (abstract).
29. Fukuda N. Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D $_3$ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–1443.
30. Gogusev H., Duchambon P., Hory B. et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patient with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–336.
31. Graciong Z., Alexiewicz J.M., Lincer-Israeli M. et al. Inhibition of immunoglobulin production by PTH: implications in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991; 40: 96–106.
32. Hercz G., Pei G., Greenwood C. et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium. The role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860–866.
33. Islam A., Smogorzewski M., Massry S.G. Effect of verapamil of CRF-induced abnormalities in phospholipid contents of brain synaptosomes. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990; 194: 16–20.
34. Juppner H., Abou Samra A., Freeman M. A G-proteinlinked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Science* 1991; 254: 1024–1026.
35. Kiersztejn M., Smogorzewski M., Thanakitchary P. et al. Decreased O $_2$ consumption by PMNL from humans and rats with chronic renal failure: role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1992; 42: 602–609.
36. Kifor O., Moore F.D., Wang P. et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1598–1606.
37. Klin M., Smogorzewski M., Ni Z. et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996; 97: 2167–2173.
38. Korcor A.B. Reduced binding of [3H] 1,25(OH) $_2$ D $_3$ in the parathyroid glands of patient with renal failure. *N England J Med* 1987; 316: 1573–1577.
39. Kurdawa K. The kidney and calcium homeostasis. *Kidney Int*

- 45(suppl. 44), 1994; 97–105.
40. *Lacour B, Roulet JB, Liagre AM* et al. Serum lipoprotein disturbance in primary and secondary hyperparathyroidism and effect of parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 8; 1986; 422–429.
41. *Llach F, Massry SG, Singer FR*. Skeletal resistance of endogenous PTH in patients with early renal failure. A possible cause of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 44: 1054–1058.
42. *London GM, Druke TB*. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678–1695.
43. *Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS* et al. Phosphorus restriction reverses secondary hyperparathyroidism independent of changes in Ca^{2+} and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: 432–437.
44. *Malda S, Wu S, Green J* et al. The N-terminal portion of parathyroid release peptide mediates the inhibition of apical Na^+-H^+ -exchange in opossum kidney cells. *J Am Soc Nephrol* 9; 1998; 175–181.
45. *Massry SG*. Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron* 1977; 19: 125–130.
46. *Massry SG*. The toxic effect of parathyroid hormone in uremia. *Semin Nephrol* 1983; 3: 306–328.
47. *Massry SG, Smogorzewski M*. Mechanism through which PTH mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219–231.
48. *Massry SG*. PTH and myocardial pathology. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 231–239.
49. *Massry SG, Smogorzewski M*. The mechanisms responsible for the PTH induced rise in cytosolic calcium in various cells are not uniform. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7: 151–156.
50. *Massry SG, Shaefer RM, Teschner M* et al. Effect of parathyroid hormone on elastase release from human polymorphonuclear leukocytes. *Kidney Int* 1989; 36: 883–890.
51. *Massry SG, Alexiewicz JM, Gaciong Z, Klinger M*. Secondary hyperparathyroidism and the immune system in CRF. *Semin Nephrol* 1991; 11: 186–201.
52. *Nygren P, Larsson S, Rastad J, Akerstrom G*. $1,25(OH)_2D_3$ inhibits hormone secretion and proliferation but not functional differentiation of cultured bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int* 1988; 12: 213–218.
53. *Naveb-Many T, Marx R, Kesbet E* et al. Regulation of $1,25(OH)_2D_3$ receptor gene expression by $1,25(OH)_2D_3$ in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 86: 1968–1975, 1990.
54. *Ongino K, Burkhoff D, Bole Ziklan JP*. The hemodynamic basis for the effects of PTH and PTHrP. *Endocrinology* 1995; 136: 3024–3030.
55. *Parfrey PS, Harnett JD, Barre PE*. The natural history of myocardial disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 2–12.
56. *Park CW, Oh YS, Shin YS* et al. Intravenous calcitriol regress myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Amer J Kidney Dis* 1999; 33(1), 73–81.
57. *Patel SR, Ke HQ*. Regulation of calcitriol receptors and its mRNA in normal and renal failure rats. *Kidney Int* 1994; 45: 1020–1027.
58. *Pearce SMS, Trump D, Wooding C* et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1995; 96: 2683–2692.
59. *Pollak MR, Seidman CE, Brown EM*. Three inherited disorders of calcium sensing. *Medicine (Balt)* 1996; 75: 115–123.
60. *Portale AA, Halloran BP, Morris RC*. Physiologic regulation of the serum concentration of $1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83: 1494–1499.
61. *Qing DP, Ding H, Vadgama J* et al. Elevate myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1 stimulated protein synthesis in CRF. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 84–92.
62. *Raine AEG, Bedford L, Simpson AWM* et al. Hyperparathyroidism, platelet intracellular free calcium and hypertension in CRF. *Kidney Int* 1993; 43: 700–705.
63. *Ritz E, Stefanski A, Rambauser M*. The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5), 808–813.
64. *Russelli J*. Interaction between calcium and $1,25$ dihydroxyvitamin D_3 in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor mRNA in avian parathyroids. *Endocrinology* 1993; 132: 2639–2644.
65. *Schleijffer R, Pernot F, Jonest R*. Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995; 27: 16–18.
66. *Silver J, Moallem E, Kilav R* et al. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 111 1996; (suppl 3), 2–5.
67. *Silver J, Naveb-Many T, Mayer H* et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid gene transcription in vivo in rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296–1301.
68. *Silver J, Russel J, Sberwood LM*. Regulation by vitamin D metabolites of mRNA for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 4270–4273.
69. *Statopolsky E, Delmez JA*. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229–236.
70. *Statopolsky E, Finch J, Denda M* et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: high phosphorus directly stimulates PTH secretion in vivo. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534–2540.
71. *Smogorzewski M*. PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 55–62.
72. *Smogorzewski M, Campese VM, Massry SG*. Abnormal nor-epinephrine uptake and release in brain synaptosomes in CRF. *Kidney Int* 1993; 44: 630–637.
73. *Smogorzewski M, Koureta P, Fadda G* et al. Chronic parathyroid hormone excess in vivo increases resting levels of cytosolic calcium in brain synaptosomes: studies in the presence and absence of chronic renal failure. *L Amer Soc Nephrol* 1991; 1: 1162–1168.
74. *Stephen G, Rostand SG, Tilman B*. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392.
75. *Szabo A, Merke J, Beier E* et al. $1,25(OH)_2D_3$ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 1989; 35: 1049–1056.
76. *Szabo A, Merke J, Thommasset H, Ritz E*. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 521–526.
77. *Terman DS, Alfrey AC, Hammond WS* et al. Cardiac calcification in uremia: a clinical, biochemical and pathological study. *Am J Med* 1971; 50: 744–755.
78. *Thuraisingham RC, Tucker B, Lipkin GW* et al. Left ventricular hypertrophy in early renal failure. *RA-BAPN*, oct., 1993; 859.
79. *Thenmin N, Smogorzewski M, Massry SG*. Derangements in acetylcholine metabolism in brain synaptosomes in CRF. *Kidney Int* 1993; 44: 630–637.
80. *Tian J, Smogorzewski M, Kedes L, Massry SG*. PTH – PTHrP receptors mRNA in downregulated in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1994; 14: 41–46.
81. *Thomas L, Clemens PD*. Cardiovascular biology of the parathyroid hormone-related proteins. *Endocrinology of cardiovascular function*. Ed. By Ellis R, Levin A, Terry L. Kluwer Academic Publishers. Boston (Dordrecht) London, 1998; 237–254.
82. *Wang R, Karpinski E, Pang PK*. Parathyroid hormone selectively inhibits L-type calcium channels in single vascular smooth muscle cells of the rat. *J Physiol* 1991; 441: 325–346.
83. *Wang R, Wu L, Karpinski E, Pang PK*. The changes in contractile status of single vascular smooth muscle cells and ventricular cells induced by bPTH-(1,34). *Life Sci* 1993; 52: 793–801.
84. *Wareham NJ, Byrne CD, Carr C* et al. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease. *Metabolism* 1997; 46: 1171–1177.
85. *Weisinger JR, Fafus MJ, Langman CB* et al. Regulation of $1,25$ -dihydroxyvitamin D_3 by calcium in the parathyroidectomized parathyroid hormone – replete rat. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 929–935.